(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7674432号
(P7674432)

(45)発行日　令和7年5月9日(2025.5.9)

(24)登録日　令和7年4月28日(2025.4.28)

(51)国際特許分類		FI		
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28	ZNA
C07K 16/46 (2006.01)		C07K	16/46	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13	

請求項の数　16　（全178頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-176804(P2023-176804)
(22)出願日　令和5年10月12日(2023.10.12)
(62)分割の表示　特願2022-73371(P2022-73371)の分割
原出願日　平成29年10月11日(2017.10.11)
(65)公開番号　特開2023-176005(P2023-176005A)
(43)公開日　令和5年12月12日(2023.12.12)
審査請求日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　62/406,766
(32)優先日　平成28年10月11日(2016.10.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/420,280
(32)優先日　平成28年11月10日(2016.11.10)
最終頁に続く

(73)特許権者　515124598
アジェナス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２１， レキシントン， フォーブス ロード ３
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　ニコラス・スチュアート・ウィルソン
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２１５５・メドフォード・グローブ・ストリート・２９２
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＬＡＧ－３抗体及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する単離抗体であって、相補性決定領域ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変領域、及び相補性決定領域ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変領域を含み、

ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３が、配列番号７８、８３、９４、１００、１０４、及び１０５；７８、８５、９５、１００、１０４、及び１０５；７８、８６、９６、１００、１０４、及び１０５；７８、８６、９７、１０２、１０４、及び１１２；７８、９１、９４、１００、１０４、及び１０７；７８、９２、９６、１００、１０４、及び１０５；７９、８４、９５、１００、１０４、及び１０６；７９、８８、９５、１００、１０４、及び１０５；７９、８９、９５、１００、１０４、及び１０５；８０、８５、９６、１００、１０４、及び１０５；または８１、８７、９６、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、単離抗体。

【請求項２】

前記抗体が、配列番号１５１、２２２、２１８、または２２３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、及び／または、配列番号１５２または２２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１に記載の単離抗体。

【請求項３】

重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、配列番号１及び２、３及び４、５及び６、７及び８、９及び１０、１１及び１２、１３及び１０、１４及び１０、１７及び１８、１９及び８

、または５４及び５５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離抗体。
【請求項４】
前記抗体が、
（ａ）ヒト遺伝子によってコードされるアミノ酸配列であるかまたは由来である重鎖可変フレームワーク領域を含み、前記アミノ酸配列が、ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）、ＩＧＨＶ１－６９－２＊０１（配列番号１５４）、ＩＧＨＶ１－３＊０１（配列番号１５５）、ＩＧＨＶ１－２４＊０１（配列番号１５６）、ＩＧＨＶ１－２＊０１（配列番号１５７）、ＩＧＨＶ１－４５＊０１（配列番号１５８）、及びＩＧＨＶ１－１８＊０１（配列番号１５９）からなる群から選択される；及び／または
（ｂ）ヒト遺伝子によってコードされるアミノ酸配列であるかまたは由来である軽鎖可変フレームワーク領域を含み、前記アミノ酸配列が、ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）、ＩＧＫＶ３－１５＊０１（配列番号１６１）、ＩＧＫＶ３Ｄ－２０＊０１（配列番号１６２）、ＩＧＫＶ３Ｄ－７＊０１（配列番号１６３）、ＩＧＫＶ１－９＊０１（配列番号１６４）、及びＩＧＫＶ３－１１＊０１（配列番号１６５）からなる群から選択される、請求項１に記載の単離抗体。
【請求項５】
前記抗体が、
（ａ）前記アミノ酸配列ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）由来である重鎖可変フレームワーク領域を含み、前記アミノ酸配列ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）中の少なくとも１つのアミノ酸が、対応する非ヒト重鎖可変フレームワーク領域中の類似位置におけるアミノ酸で置換され、前記アミノ酸置換が、４、５、１２、２３、２７、２８、２９、３０、４８、６９、７１、７５、７６、８０、８１、及び９４からなる群から選択されるアミノ酸位置であり、前記アミノ酸置換が、４Ｍ、５Ｋ、１２Ｖ、２３Ｔ、２７Ｆ、２８Ｎ、２９Ｉ、３０Ｋ、４８Ｉ、６９Ｉ、７１Ａ、７５Ｓ、７６Ｎ、８０Ｌ、８１Ｑ、及び９４Ｔからなる群から選択される；及び／または
（ｂ）前記アミノ酸配列ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）由来である軽鎖可変フレームワーク領域を含み、前記アミノ酸配列ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）中の少なくとも１つのアミノ酸が、対応する非ヒト軽鎖可変フレームワーク領域中の類似位置におけるアミノ酸で置換され、前記アミノ酸置換が、３、２２、３６、４３、４７、５８、７０、及び７１からなる群から選択されるアミノ酸位置であり、前記アミノ酸置換が、３Ｌ、２２Ｔ、３６Ｆ、４３Ｓ、４７Ｗ、５８Ｖ、７０Ｓ、及び７１Ｙからなる群から選択され、
前記アミノ酸置換の位置が、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される、請求項４に記載の単離抗体。
【請求項６】
前記抗体が、ヒトＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$、ＩｇＡ$_1$、及びＩｇＡ$_2$からなる群から選択される重鎖定常領域を含み、前記重鎖定常領域が、
（ａ）Ｎ２９７Ａ突然変異を含むＩｇＧ$_1$重鎖定常領域であり、前記重鎖定常領域は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含む；
（ｂ）Ｎ２９７Ｑ突然変異を含むＩｇＧ$_1$重鎖定常領域である；
（ｃ）非フコシル化ＩｇＧ$_1$重鎖定常領域である；及び／または
（ｄ）Ｓ２２８Ｐ突然変異を含むＩｇＧ$_4$重鎖定常領域であり、前記重鎖定常領域は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含み、
アミノ酸残基は、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされる、請求項１に記載の単離抗体。
【請求項７】
前記抗体が、ヒトカッパ軽鎖定常領域またはヒトラムダ軽鎖定常領域を含み、前記ヒトカッパ軽鎖定常領域が、配列番号１９８または２１９のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離抗体。
【請求項８】

前記抗体が、
（ａ）ヒト化抗体、マウス抗体、またはキメラ抗体である；
（ｂ）ヒトＬＡＧ－３に拮抗的である；
（ｃ）ヒトＬＡＧ－３の活性を不活性化、低下、または阻害する；及び／又は
（ｄ）ＭＨＣクラスＩＩへのヒトＬＡＧ－３の結合を阻害する、請求項１に記載の単離抗体。
【請求項９】
細胞毒性剤、細胞増殖抑制剤、毒素、放射性核種、または検出可能な標識と共役した、請求項１に記載の単離抗体。
【請求項１０】
請求項１に記載の抗体、及び医薬的に許容可能な担体、または賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項１１】
（ａ）請求項１に記載の抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域；
（ｂ）請求項１に記載の抗体の重鎖及び軽鎖；または
（ｃ）配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１４、１７、１９、または５４のいずれか一つのアミノ酸配列、及び配列番号２、４、６、８、１０、１２、１８、または５５のいずれか一つのアミノ酸配列
をコードする、単離ポリヌクレオチド。
【請求項１２】
請求項１１に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。
【請求項１３】
（ａ）請求項１１に記載のポリヌクレオチド；
（ｂ）請求項１２に記載のベクター；
（ｃ）請求項１に記載の抗体の重鎖可変領域をコードする単離ポリヌクレオチド、及び請求項１に記載の抗体の軽鎖可変領域をコードする単離ポリヌクレオチド；
（ｄ）請求項１に記載の抗体の重鎖をコードする単離ポリヌクレオチド、及び請求項１に記載の抗体の軽鎖をコードする単離ポリヌクレオチド；または
（ｅ）請求項１に記載の抗体の重鎖可変領域または重鎖をコードするポリヌクレオチドを含むベクター、及び請求項１に記載の抗体の軽鎖可変領域または軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含むベクター
を含む、組み換え宿主細胞。
【請求項１４】
ヒトＬＡＧ－３に結合する抗体の産生方法であって、
前記ポリヌクレオチドが発現され、前記抗体が産生されるように、請求項１３に記載の宿主細胞を培養することを含む、前記方法。
【請求項１５】
対象中の抗原に応答したＴ細胞活性化の増加のための医薬の製造における、請求項１０に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１６】
対象におけるがんの治療のための医薬の製造における、請求項１０に記載の医薬組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１６年１０月１１日に出願された米国仮出願第６２／４０６，７６６号、２０１６年１１月１０日に出願された同第６２／４２０，２８０号の優先権の利益を主張し、各々は参照により全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】

本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する抗体、及びその使用方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

ＣＤ２２３としても知られるリンパ球活性化遺伝子３（ＬＡＧ－３）は、４つの細胞外Ｉｇドメイン、及び保存された繰り返しＥＰモチーフと単一の保存されたＫＩＥＥＬＥモチーフとを含有する細胞質ドメインからなる免疫グロブリン（Ｉｇ）スーパーファミリーのＩ型膜タンパク質である（Ｔｒｉｅｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ，１７１：１３９３－４０５、Ｗｏｒｋｍａｎ ｅｔ ａｌ．，（２００２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１６９：５３９２－５）。ＬＡＧ－３は、活性化エフェクターＴリンパ球（Ｔｅｆｆ）、活性化調節性Ｔリンパ球（Ｔｒｅｇ）、活性化Ｂリンパ球、休止しているナチュラルキラー（ＮＫ）細胞のサブセット、及び休止している形質細胞様樹状細胞（ＰＤＣ）上で発現される（Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，（２００４）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，２１：５０３－１３、Ｗｏｒｋｍａｎ ｅｔ ａｌ．，（２００９）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１８２：１８８５－９１、Ｋｉｓｉｅｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，（２００５）Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，３５：２０８１－８、Ｂａｉｘｅｒａｓ ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ，１７６：３２７－３７、Ｗｏｒｋｍａｎ ｅｔ ａｌ．，（２００２）Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，３２：２２５５－６３）。慢性病原性感染症または腫瘍微小環境（ＴＭＥ）内などの持続的な抗原暴露の条件下で、ＬＡＧ－３発現は、１型調節Ｔ細胞（Ｔｒ１）及びいわゆる消耗した抗原特異的Ｔ細胞上で維持される（Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，（２０１２）Ｃｅｌｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２７８：７６－８３、Ｇａｇｌｉａｎｉ ｅｔ ａｌ．，（２０１３）Ｎａｔ Ｍｅｄ，１９：７３９－４６、Ｂｌａｃｋｂｕｒｎ ｅｔ ａｌ．，（２００９）Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１０：２９－３７）。

【０００４】

ＬＡＧ－３は、活性化Ｔ細胞を負に調節するように機能する。ＬＡＧ－３のリガンドは、抗原提示細胞（ＡＰＣ）及び活性化Ｔ細胞上で発現されるＭＨＣクラスＩＩである（Ｒｏｃｈｅ ａｎｄ Ｆｕｒｕｔａ（２０１５）Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１５：２０３－１６）。ＬＡＧ－３とそのリガンドとの間の相互作用は、ＣＤ４＋及びＣＤ８＋Ｔｅｆｆ細胞の増殖及びサイトカイン分泌を阻害する（Ｍａｃｏｎ－Ｌｅｍａｉｔｒｅ ａｎｄ Ｔｒｉｅｂｅｌ（２００５）Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１１５：１７０－８、Ｈｕａｒｄ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，９４：５７４４－９）。Ｔｒｅｇ及びＰＤＣ中のＬＡＧ－３は、Ｔ細胞機能の負の調節に寄与する（Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，（２００４）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，２１：５０３－１３、Ｗｏｒｋｍａｎ ｅｔ ａｌ．，（２００９）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１８２：１８８５－９１）。免疫恒常性を維持するその役割と一致して、ＬＡＧ－３欠乏は、ＰＤ－１も遺伝的に欠損しているマウスにおいて致死性心筋炎を誘発した（Ｏｋａｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，（２０１１）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ，２０８：３９５－４０７）。さらに、マウスＬＡＧ－３に対するモノクローナル抗体によるインビボ遮断は、ＰＤ－１遮断と組み合わせて相乗作用し、同系マウス腫瘍モデルにおける抗腫瘍免疫を増強した（Ｗｏｏ ｅｔ ａｌ．，（２０１２）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，７２：９１７－２７）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【文献】米国特許第7,220,417号(B2)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

免疫応答を調節するＬＡＧ－３の役割を考慮すると、ＬＡＧ－３シグナリングを拮抗するように設計された治療剤は、ＬＡＧ－３媒介免疫抑制を伴う疾患の治療にかなり有望である。

【課題を解決するための手段】
【０００７】
本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、ＬＡＧ－３機能、例えば、ＬＡＧ－３媒介免疫抑制を拮抗する、抗体を提供する。これらの抗体を含む医薬組成物、これらの抗体をコードする核酸、これらの抗体を作製する発現ベクター及び宿主細胞、及びこれらの抗体を用いた対象の治療方法も提供される。本明細書に開示される抗体は、抗原（例えば、腫瘍抗原、または感染性疾患抗原）に応答してＴ細胞活性化を増加させる、及び／またはＴｒｅｇ媒介免疫抑制を減少させるため、対象におけるがんの治療、または対象における感染性疾患の治療もしくは予防に特に有用である。
【０００８】
したがって、一態様では、本開示は、相補性決定領域ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変領域、及び相補性決定領域ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変領域を含む、抗体または単離抗体であって、
（ａ）ＣＤＲＨ１は、ＤＸ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$のアミノ酸配列（配列番号１４０）を含み、式中
Ｘ$_1$は、ＴまたはＮであり、
Ｘ$_2$は、ＩまたはＭであり、及び
Ｘ$_3$は、Ｈ、Ｙ、またはＤであり、
（ｂ）ＣＤＲＨ２は、Ｘ$_1$ＩＤＰＡＮＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$ＰＸ$_8$Ｘ$_9$ＱＸ$_{10}$のアミノ酸配列（配列番号１４２）を含み、式中
Ｘ$_1$は、Ｅ、Ｒ、Ｓ、またはＫであり、
Ｘ$_2$は、ＤまたはＧであり、
Ｘ$_3$は、ＮまたはＨであり、
Ｘ$_4$は、ＴまたはＳであり、
Ｘ$_5$は、ＫまたはＨであり、
Ｘ$_6$は、ＹまたはＦであり、
Ｘ$_7$は、ＤまたはＡであり、
Ｘ$_8$は、ＫまたはＲであり、
Ｘ$_9$は、ＦまたはＬであり、及び
Ｘ$_{10}$は、ＧまたはＤであり、
（ｃ）ＣＤＲＨ３は、ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＹＸ$_4$ＶＧＧＸ$_5$ＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４４）を含み、式中
Ｘ$_1$は、Ｙ、Ｆ、またはＳであり、
Ｘ$_2$は、ＹまたはＤであり、
Ｘ$_3$は、ＫまたはＲであり、
Ｘ$_4$は、ＤまたはＥであり、及び
Ｘ$_5$は、ＦまたはＣであり、
（ｄ）ＣＤＲＬ１は、ＳＶＳＳＸ$_1$ＩＳＳＳＸ$_2$ＬＸ$_3$のアミノ酸配列（配列番号１４７）を含み、式中
Ｘ$_1$は、ＳまたはＧであり、
Ｘ$_2$は、ＮまたはＴであり、及び
Ｘ$_3$は、ＨまたはＹであり、
（ｅ）ＣＤＲＬ２は、ＧＴＳＮＬＡＳのアミノ酸配列（配列番号１０４）を含み、及び
（ｆ）ＣＤＲＬ３は、ＱＱＷＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＰＸ$_3$Ｔのアミノ酸配列（配列番号１４９）を含み、式中
Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｎ、またはＲであり、
Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｔ、またはＲであり、及び
Ｘ$_3$は、Ｆ、Ｌ、Ｈ、またはＷである、抗体または単離抗体を提供する。
【０００９】
別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、相補性決定領域ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変領域、及

び相補性決定領域ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変領域を含み、
（ａ）ＣＤＲＨ１は、ＤＸ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$のアミノ酸配列（配列番号１４０）を含み、式中
Ｘ$_1$は、ＴまたはＮであり、
Ｘ$_2$は、ＩまたはＭであり、及び
Ｘ$_3$は、Ｈ、Ｙ、またはＤであり、
（ｂ）ＣＤＲＨ２は、Ｘ$_1$ＩＤＰＡＮＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$ＰＸ$_8$Ｘ$_9$ＱＸ$_{10}$のアミノ酸配列（配列番号１４２）を含み、式中
Ｘ$_1$は、Ｅ、Ｒ、Ｓ、またはＫであり、
Ｘ$_2$は、ＤまたはＧであり、
Ｘ$_3$は、ＮまたはＨであり、
Ｘ$_4$は、ＴまたはＳであり、
Ｘ$_5$は、ＫまたはＨであり、
Ｘ$_6$は、ＹまたはＦであり、
Ｘ$_7$は、ＤまたはＡであり、
Ｘ$_8$は、ＫまたはＲであり、
Ｘ$_9$は、ＦまたはＬであり、及び
Ｘ$_{10}$は、ＧまたはＤであり、
（ｃ）ＣＤＲＨ３は、ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＹＸ$_4$ＶＧＧＸ$_5$ＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４４）を含み、式中
Ｘ$_1$は、Ｙ、Ｆ、またはＳであり、
Ｘ$_2$は、ＹまたはＤであり、
Ｘ$_3$は、ＫまたはＲであり、
Ｘ$_4$は、ＤまたはＥであり、及び
Ｘ$_5$は、ＦまたはＣであり、
（ｄ）ＣＤＲＬ１は、ＳＶＳＳＸ$_1$ＩＳＳＳＸ$_2$ＬＸ$_3$のアミノ酸配列（配列番号１４７）を含み、式中
Ｘ$_1$は、ＳまたはＧであり、
Ｘ$_2$は、ＮまたはＴであり、及び
Ｘ$_3$は、ＨまたはＹであり、
（ｅ）ＣＤＲＬ２は、ＧＴＳＮＬＡＳのアミノ酸配列（配列番号１０４）を含み、及び
（ｆ）ＣＤＲＬ３は、ＱＱＷＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＰＸ$_3$Ｔのアミノ酸配列（配列番号１４９）を含み、式中
Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｎ、またはＲであり、
Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｔ、またはＲであり、及び
Ｘ$_3$は、Ｆ、Ｌ、Ｈ、またはＷである、抗体または単離抗体を提供する。

【００１０】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ１は、ＤＸ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$のアミノ酸配列（配列番号１４１）を含み、式中：Ｘ$_1$は、ＴまたはＮであり、Ｘ$_2$は、ＩまたはＭであり、及びＸ$_3$は、ＨまたはＹである、ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ２は、Ｘ$_1$ＩＤＰＡＮＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＫＸ$_5$Ｘ$_6$ＰＸ$_7$ＦＱＸ$_8$のアミノ酸配列（配列番号１４３）を含み、式中：Ｘ$_1$は、Ｅ、Ｒ、またはＳであり、Ｘ$_2$は、ＤまたはＧであり、Ｘ$_3$は、ＮまたはＨであり、Ｘ$_4$は、ＴまたはＳであり、Ｘ$_5$は、ＹまたはＦであり、Ｘ$_6$は、ＤまたはＡであり、Ｘ$_7$は、ＫまたはＲであり、及びＸ$_8$は、ＧまたはＤである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ３は、ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＹＤＶＧＧＸ$_4$ＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４５）を含み、式中：Ｘ$_1$は、Ｙ、Ｆ、またはＳであり、Ｘ$_2$は、ＹまたはＤであり、Ｘ$_3$は、ＫまたはＲであり、及びＸ$_4$は、ＦまたはＣである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ３は、ＹＹＹＸ$_1$ＹＸ$_2$ＶＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４６）を含み、式中：Ｘ$_1$は、ＫまたはＲであり、及びＸ$_2$は、ＤまたはＥである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ１は、ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＸ$_1$のアミノ酸配列（配列番号１４８）を含み、式中：Ｘ$_1$は、ＨまたはＹである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ３は、ＱＱＷＸ$_1$ＳＹＰＸ$_2$Ｔ（配列番

号１５０）のアミノ酸配列を含み、式中：X_1は、Ｓ、Ｎ、またはＲであり、及びX_2は、Ｆ、Ｌ、またはＨである。

【００１１】

ある特定の実施形態では、

（ａ）ＣＤＲＨ１は、ＤＴＹＩＨのアミノ酸配列（配列番号７９）を含み、

（ｂ）ＣＤＲＨ２は、ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧのアミノ酸配列（配列番号９０）を含み、

（ｃ）ＣＤＲＨ３は、ＹＹＹX_1ＹX_2ＶＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４６）を含み、式中：X_1は、ＫまたはＲであり、及びX_2は、ＤまたはＥであり、

（ｄ）ＣＤＲＬ１は、ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨのアミノ酸配列（配列番号１００）を含み、

（ｅ）ＣＤＲＬ２は、ＧＴＳＮＬＡＳのアミノ酸配列（配列番号１０４）を含み、及び

（ｆ）ＣＤＲＬ３は、ＱＱＷＳＳＹＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号１０５）を含む。

【００１２】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３は、配列番号７９、９０、及び９８にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５または２２０のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５または２２０のアミノ酸配列に少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号２２０のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号２２０のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【００１３】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３は、配列番号１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列に少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００１４】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ１は、配列番号７８～８２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ２は、配列番号８３～９３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ３は、配列番号９４～９９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ１は、配列番号１００～１０３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ３は、配列番号１０５～１１２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００１５】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３は、配列番号７８、８３、及び９４、７８、８５、及び９５、７８、８６、及び９６、７８、８６、及び９７、７８、９１、及び９４、７８、９２、及び９６、７９、８４、及び９５、７９、８８、及び９５、７９、８９、及び９５、７９、９０、及び９５、７９、９０、及び９８、７９、９０、及び９９、８０、８５、及び９６、８１、８７、及び９６、または、８２、９

３、及び９５にそれぞれ記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む。

【００１６】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３は、配列番号１００、１０４、及び１０５、１００、１０４、及び１０６、１００、１０４、及び１０７、１００、１０４、及び１０９、１００、１０４、及び１１０、１０１、１０４、及び１０８、１０２、１０４、及び１０５、１０２、１０４、及び１１２、または、１０３、１０４、及び１１１にそれぞれ記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む。

【００１７】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３は、配列番号７８、８３、９４、１００、１０４、及び１０５、７８、８５、９５、１００、１０４、及び１０５、７８、８６、９６、１００、１０４、及び１０５、７８、８６、９６、１００、１０４、及び１０９、７８、８６、９６、１００、１０４、及び１１０、７８、８６、９６、１０１、１０４、及び１０８、７８、８６、９６、１０３、１０４、及び１１１、７８、８６、９７、１０２、１０４、及び１１２、７８、９１、９４、１００、１０４、及び１０７、７８、９２、９６、１００、１０４、及び１０５、７８、９２、９６、１００、１０４、及び１０９、７９、８４、９５、１００、１０４、及び１０５、７９、８４、９５、１００、１０４、及び１０６、７９、８４、９５、１０２、１０４、及び１０５、７９、８８、９５、１００、１０４、及び１０５、７９、８９、９５、１００、１０４、及び１０５、７９、９０、９５、１００、１０４、及び１０５、７９、９０、９８、１００、１０４、及び１０５、７９、９０、９９、１００、１０４、及び１０５、８０、８５、９６、１００、１０４、及び１０５、８１、８７、９６、１００、１０４、及び１０５、８１、８７、９６、１００、１０４、及び１０７、または、８２、９３、９５、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む。

【００１８】

別の態様では、本開示は、相補性決定領域ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変領域、及び相補性決定領域ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変領域を含む、抗体または単離抗体であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３は、配列番号７９、９０、９５、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００１９】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、相補性決定領域ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変領域、及び相補性決定領域ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変領域を含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３は、配列番号７９、９０、９５、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００２０】

別の態様では、本開示は、相補性決定領域ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変領域、及び相補性決定領域ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変領域を含む、抗体または単離抗体であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３は、配列番号７９、９０、９８、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００２１】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、相補性決定領域ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変領域、及

び相補性決定領域ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変領域を含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３は、配列番号７９、９０、９８、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００２２】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５または２２０のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５または２２０のアミノ酸配列に少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号２２０のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【００２３】

ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列に少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００２４】

ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５または２２０のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５または２２０のアミノ酸配列に少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列に少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号２２０のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３のアミノ酸配列を含む。

【００２５】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号６５または２２０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列に少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２６】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号７３または２２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６５または２２０のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６

５または２２０のアミノ酸配列に少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００２７】

ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１５１または２２２の重鎖可変領域配列のフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１５１または２２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１８または２２３の重鎖可変領域配列のフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１８または２２３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６～７２、及び２２０からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号５６～７２、及び２２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号２２０のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６８～１８６、及び２２５～２２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト由来フレームワーク領域を有する重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト遺伝子によってコードされるアミノ酸配列であるかまたは由来である重鎖可変フレームワーク領域を含み、アミノ酸配列は、ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）、ＩＧＨＶ１－６９－２＊０１（配列番号１５４）、ＩＧＨＶ１－３＊０１（配列番号１５５）、ＩＧＨＶ１－２４＊０１（配列番号１５６）、ＩＧＨＶ１－２＊０１（配列番号１５７）、ＩＧＨＶ１－４５＊０１（配列番号１５８）、及びＩＧＨＶ１－１８＊０１（配列番号１５９）からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、抗体は、アミノ酸配列ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）由来である重鎖可変フレームワーク領域を含み、アミノ酸配列ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）中の少なくとも１つのアミノ酸は、対応する非ヒト重鎖可変フレームワーク領域中の類似位置におけるアミノ酸で置換される。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、４、５、１２、２３、２７、２８、２９、３０、４８、６９、７１、７５、７６、８０、８１、及び９４からなる群から選択されるアミノ酸位置であり、アミノ酸位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、４Ｍ、５Ｋ、１２Ｖ、２３Ｔ、２７Ｆ、２８Ｎ、２９Ｉ、３０Ｋ、４８Ｉ、６９Ｉ、７１Ａ、７５Ｓ、７６Ｎ、８０Ｌ、８１Ｑ、及び９４Ｔからなる群から選択され、アミノ酸置換の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、４、２７、２８、２９、３０、６９、７１、及び９４からなる群から選択されるアミノ酸位置であり、アミノ酸位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、４Ｍ、２７Ｆ、２８Ｎ、２９Ｉ、３０Ｋ、６９Ｉ、７１Ａ、及び９４Ｔからなる群から選択され、アミノ酸置換の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。

【００２８】

ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１５２または２２４の軽鎖可変領域配列のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１５２または２２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７３～７７、及び２２１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むに少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３～７７、及び２２１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７～１９１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト由来フレームワーク領域を有する軽鎖可変

領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト遺伝子によってコードされるアミノ酸配列であるかまたは由来である軽鎖可変フレームワーク領域を含み、アミノ酸配列は、ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）、ＩＧＫＶ３Ｄ－１５＊０１（配列番号１６１）、ＩＧＫＶ３－１５＊０１（配列番号１６１）、ＩＧＫＶ３Ｄ－２０＊０１（配列番号１６２）、ＩＧＫＶ３Ｄ－７＊０１（配列番号１６３）、ＩＧＫＶ１－９＊０１（配列番号１６４）、及びＩＧＫＶ３－１１＊０１（配列番号１６５）からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、抗体は、アミノ酸配列ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）由来である軽鎖可変フレームワーク領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、アミノ酸配列ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）由来である軽鎖可変フレームワーク領域を含み、アミノ酸配列ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）中の少なくとも１つのアミノ酸は、対応する非ヒト軽鎖可変フレームワーク領域中の類似位置におけるアミノ酸で置換される。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、３、２２、３６、４３、４７、５８、７０、及び７１からなる群から選択されるアミノ酸位置であり、アミノ酸位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換は、３Ｌ、２２Ｔ、３６Ｆ、４３Ｓ、４７Ｗ、５８Ｖ、７０Ｓ、及び７１Ｙからなる群から選択され、アミノ酸置換の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。

【００２９】

別の態様では、本開示は、配列番号５６～７２、及び２２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号２２０のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６８～１８６、及び２２５～２２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【００３０】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、配列番号５６～７２、及び２２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号２２０のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号６５のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６８～１８６、及び２２５～２２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【００３１】

別の態様では、本開示は、配列番号７３～７７、及び２２１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７～１９１、及び２２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２８のアミノ酸配列を

含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００３２】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、配列番号７３～７７、及び２２１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号７３のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７～１９１、及び２２８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００３３】

別の態様では、本開示は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、配列番号５６及び７３、５６及び７４、５６及び７５、５６及び７６、５６及び７７、５７及び７３、５７及び７４、５７及び７５、５７及び７６、５７及び７７、５８及び７３、５８及び７４、５８及び７５、５８及び７６、５８及び７７、５９及び７３、５９及び７４、５９及び７５、５９及び７６、５９及び７７、６０及び７３、６０及び７４、６０及び７５、６０及び７６、６０及び７７、６１及び７７、６２及び７７、６３及び７３、６４及び７３、６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、２２０、及び２２１、６６及び７３、６７及び７３、６８及び７３、６９及び７３、７０及び７３、７１及び７３、または７２及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、配列番号６５及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、配列番号２２０及び７３、６５及び２２１、または２２０及び２２１にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む。

【００３４】

別の態様では、本開示は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号５６及び７３、５６及び７４、５６及び７５、５６及び７６、５６及び７７、５７及び７３、５７及び７４、５７及び７５、５７及び７６、５７及び７７、５８及び７３、５８及び７４、５８及び７５、５８及び７６、５８及び７７、５９及び７３、５９及び７４、５９及び７５、５９及び７６、５９及び７７、６０及び７３、６０及び７４、６０及び７５、６０及び７６、６０及び７７、６１及び７７、６２及び７７、６３及び７３、６４及び７３、６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、２２０、及び２２１、６６及び７３、６７及び７３、６８及び７３、６９及び７３、７０及び７３、７１及び７３、または７２及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号６５及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号２２０及び７３、６５及び２２１、または２２０及び２２１にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる。

【００３５】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、配列番号５６及び７３、５６及び７４、５６及び７５、５６及び７６、５６及び７７、５７及び７３、５７及び７４、５７及び７５、５７及び７６、５７及び７７、５８及び７３、５８及び７４、５８及び７５、５８及び７６、５８及び７７、５９及び７３、５９及び７４、５９及び７５、５９及び７６、５９及び７７、６０及び７３、６０及び７４、６０及び７５、６０及び７６、６０及び７７、６１及び７７、６２及び７７、６３及び７３、６４及び７３、６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、２２０、及び２２１、６６及び７３、６７及び７３、６８及び７３、６９及び７３、７０及び７３、７１及び７３、ま

たは７２及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、配列番号６５及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、配列番号２２０及び７３、６５及び２２１、または２２０及び２２１にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む。

【００３６】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号５６及び７３、５６及び７４、５６及び７５、５６及び７６、５６及び７７、５７及び７３、５７及び７４、５７及び７５、５７及び７６、５７及び７７、５８及び７３、５８及び７４、５８及び７５、５８及び７６、５８及び７７、５９及び７３、５９及び７４、５９及び７５、５９及び７６、５９及び７７、６０及び７３、６０及び７４、６０及び７５、６０及び７６、６０及び７７、６１及び７７、６２及び７７、６３及び７３、６４及び７３、６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、２２０、及び２２１、６６及び７３、６７及び７３、６８及び７３、６９及び７３、７０及び７３、７１及び７３、または７２及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号６５及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる。ある特定の実施形態では、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号２２０及び７３、６５及び２２１、または２２０及び２２１にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる。

【００３７】

前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２０中のＸは、Ｑである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２０中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２１中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２１中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２０中のＸは、Ｑであり、配列番号２２１中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２０中のＸは、Ｑであり、配列番号２２１中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２０中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２１中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２０中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２１中のＸは、ピログルタミン酸である。

【００３８】

別の態様では、本開示は、配列番号１６８または２２５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７または２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００３９】

別の態様では、本開示は、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４０】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、配列番号１６８または２２５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７または２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４１】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４２】

別の態様では、本開示は、配列番号１６９または２２６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７または２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４３】

別の態様では、本開示は、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４４】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、配列番号１６９または２２６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７または２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４５】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４６】

別の態様では、本開示は、配列番号１７０または２２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７または２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４７】

別の態様では、本開示は、配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４８】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、配列番号１７０または２２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７または２２８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００４９】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体または単離抗体を提供する。

【００５０】

別の態様では、本開示は、重鎖及び軽鎖を含む、抗体または単離抗体であって、重鎖のアミノ酸配列は、配列番号１６８または２２５に記載のアミノ酸配列からなり、軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１８７または２２８に記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５１】

別の態様では、本開示は、重鎖及び軽鎖を含む、抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１６８及び１８７にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５２】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖のアミノ酸配列は、配列番号１６８または２２５に記載のアミノ酸配列からなり、軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１８７または２２８に記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５３】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１６８及び１８７にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５４】

別の態様では、本開示は、重鎖及び軽鎖を含む、抗体または単離抗体であって、重鎖のアミノ酸配列は、配列番号１６９または２２６に記載のアミノ酸配列からなり、軽鎖のア

ミノ酸配列は、配列番号１８７または２２８に記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５５】

別の態様では、本開示は、重鎖及び軽鎖を含む、抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１６９及び１８７にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５６】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖のアミノ酸配列は、配列番号１６９または２２６に記載のアミノ酸配列からなり、軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１８７または２２８に記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５７】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１６９及び１８７にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５８】

別の態様では、本開示は、重鎖及び軽鎖を含む、抗体または単離抗体であって、重鎖のアミノ酸配列は、配列番号１７０または２２７に記載のアミノ酸配列からなり、軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１８７または２２８に記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００５９】

別の態様では、本開示は、重鎖及び軽鎖を含む、抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１７０及び１８７にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００６０】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖のアミノ酸配列は、配列番号１７０または２２７に記載のアミノ酸配列からなり、軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１８７または２２８に記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００６１】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または単離抗体であって、重鎖及び軽鎖を含み、重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列は、配列番号１７０及び１８７にそれぞれ記載のアミノ酸配列からなる、抗体または単離抗体を提供する。

【００６２】

前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２５中のＸは、Ｑである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２５中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２５中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２５中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２５中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２５中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。

【００６３】

前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２６中のＸは、Ｑである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当す

る場合には、配列番号２２６中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２６中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２６中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２６中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２６中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。

【００６４】

前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２７中のＸは、Ｑである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２７中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２７中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２７中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２７中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。前述の態様のいずれか１つのある特定の実施形態では、該当する場合には、配列番号２２７中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。

【００６５】

ある特定の実施形態では、抗体は、ヒトＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$、ＩｇＡ$_1$、及びＩｇＡ$_2$からなる群から選択される重鎖定常領域を含む。ある特定の実施形態では、重鎖定常領域は、ＩｇＧ$_1$である。ある特定の実施形態では、ＩｇＧ$_1$のアミノ酸配列は、Ｎ２９７Ａ突然変異を含み、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む定常領域である。ある特定の実施形態では、ＩｇＧ$_1$のアミノ酸配列は、Ｎ２９７Ｑ突然変異を含み、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた。ある特定の実施形態では、ＩｇＧ$_1$は、非フコシル化ＩｇＧ$_1$である。ある特定の実施形態では、重鎖定常領域は、ＩｇＧ$_4$である。ある特定の実施形態では、ＩｇＧ$_4$のアミノ酸配列は、Ｓ２２８Ｐ突然変異を含み、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む定常領域である。

【００６６】

ある特定の実施形態では、抗体は、ヒトＩｇＧκ及びＩｇＧλからなる群から選択される軽鎖定常領域を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖定常領域は、ＩｇＧκである。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖定常領域は、ＩｇＧλである。

【００６７】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に結合するために、本明細書に開示される抗体と交差競合する、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に結合するために、配列番号１５及び１６にそれぞれ記載の重鎖及び軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む抗体と交差競合する、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３に結合するために、配列番号６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、または２２０及び２２１にそれぞれ記載の重鎖

及び軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む抗体と交差競合する、抗体または単離抗体を提供する。

【００６８】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示される抗体と同じヒトＬＡＧ－３のエピトープに結合する、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号１５及び１６にそれぞれ記載の重鎖及び軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む抗体と同じヒトＬＡＧ－３のエピトープに結合する、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、配列番号６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、または２２０及び２２１にそれぞれ記載の重鎖及び軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む抗体と同じヒトＬＡＧ－３のエピトープに結合する、抗体または単離抗体を提供する。

【００６９】

別の態様では、本開示は、ヒトＬＡＧ－３のエピトープに結合する、例えば、特異的に結合する、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１６のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１４のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１２のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。

【００７０】

別の態様では、本開示は、本発明の任意の抗体と同じヒトＬＡＧ－３のエピトープに特異的に結合する、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１６のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１４のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１２のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列からなるヒトＬＡＧ－３の領域内に位置するエピトープに結合する。

【００７１】

別の態様では、本開示は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１６に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１６に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる、抗体を提供する。別の態様では、本開示は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１５に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１５に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる、抗体を提供する。別の態様では、本開示は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１４に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１４に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる、抗体を提供する。別の態様では、本開示は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／

重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１３に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１３に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる、抗体を提供する。別の態様では、本開示は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１２に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１２に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる、抗体を提供する。別の態様では、本開示は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１１に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１１に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる、抗体を提供する。いくつかの実施形態では、水素／重水素交換の減少は、例えば、実施例において本明細書に記載のように、水素－重水素交換（ＨＤＸ）を用いて測定される。

【００７２】

別の態様では、本開示は、本発明の任意の抗体と同じヒトＬＡＧ－３のエピトープに特異的に結合する、抗体または単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１６に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１６に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１５に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１５に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１４に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１４に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１３に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１３に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１２に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１２に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むヒトＬＡＧ－３タンパク質またはその断片に結合する場合、水素／重水素アッセイによって決定されるように、抗体の不在下において、配列番号２１１に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換に対して、配列番号２１１に記載のアミノ酸配列からなる領域における水素／重水素交換を減少させる。いくつかの実施形態では、水素／重水素交換の減少は、例えば、実施例において本明細書に記載のように、水素－重水素交換（ＨＤＸ）を用いて測定される。

【００７３】

ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。ある特定の実施形態では、抗体は、マウス抗体である。ある特定の実施形態では、抗体は、キメラ抗体である。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒトＬＡＧ－３に拮抗的である。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒトＬＡＧ－３の活性を不活性化、低下、または阻害する。ある特定の実施形態で

は、抗体が、ＭＨＣクラスＩＩへのヒトＬＡＧ－３の結合を阻害する。ある特定の実施形態では、抗体は、ブドウ球菌エンテロトキシンＡ（ＳＥＡ）で刺激された末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）によってＩＬ－２産生を誘導する。ある特定の実施形態では、抗体は、抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８抗体で刺激された腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）によってＴＮＦα産生を誘導する。

【００７４】

別の態様では、本開示は、細胞毒性剤と共役した本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。

【００７５】

別の態様では、本開示は、細胞増殖抑制剤と共役した本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。

【００７６】

別の態様では、本開示は、毒素と共役した本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。

【００７７】

別の態様では、本開示は、放射性核種と共役した本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。

【００７８】

別の態様では、本開示は、検出可能な標識と共役した本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。

【００７９】

別の態様では、本開示は、重鎖可変領域のＮ末端アミノ酸残基が、（例えば、重鎖可変領域のＮ末端ＥまたはＱ残基の遊離アミノ基の翻訳後の環化の結果として）ピログルタミン酸である、本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。別の態様では、本開示は、重鎖のＮ末端アミノ酸残基が、（例えば、重鎖のＮ末端ＥまたはＱ残基の遊離アミノ基の翻訳後の環化の結果として）ピログルタミン酸である、本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。

【００８０】

別の態様では、本開示は、軽鎖可変領域のＮ末端アミノ酸残基が、（例えば、軽鎖可変領域のＮ末端ＥまたはＱ残基の遊離アミノ基の翻訳後の環化の結果として）ピログルタミン酸である、本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。別の態様では、本開示は、軽鎖のＮ末端アミノ酸残基が、（例えば、軽鎖のＮ末端ＥまたはＱ残基の遊離アミノ基の翻訳後の環化の結果として）ピログルタミン酸である、本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。

【００８１】

別の態様では、本開示は、重鎖が非グリコシル化される、本明細書に開示される抗体または単離抗体を提供する。

【００８２】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示される抗体、及び医薬的に許容可能な担体、または賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

【００８３】

別の態様では、本開示は、本明細書に開示される抗体の重鎖及び／または軽鎖をコードする、ポリヌクレオチド単離ポリヌクレオチドを提供する。別の態様では、本開示は、ポリヌクレオチドを含む、ベクターを提供する。別の態様では、本開示は、ポリヌクレオチドを含む、組み換え宿主細胞を提供する。別の態様では、本開示は、ベクターを含む、組み換え宿主細胞を提供する。別の態様では、本開示は、本明細書に開示される抗体の産生方法であって、ポリヌクレオチドが発現され、抗体が産生されるように宿主細胞を培養することを含む、方法を提供する。一実施形態では、方法は、インビトロ方法である。

【００８４】

一実施形態では、本発明は、医薬として使用するための本発明の抗体、または本発明の

医薬組成物、または本発明のポリヌクレオチド、または本発明のベクター、または本発明の組み換え宿主細胞に関する。

【００８５】

一実施形態では、本発明は、診断として使用するための本発明の抗体、または本発明の医薬組成物、または本発明のポリヌクレオチド、または本発明のベクター、または本発明の組み換え宿主細胞に関する。

【００８６】

別の態様では、本開示は、対象中の抗原に応答してＴ細胞活性化を増加させる方法であって、有効量の本明細書に開示される抗体または医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。別の態様では、本開示は、有効量の本明細書に開示される抗体または医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるがんの治療方法を提供する。前述の方法のある特定の実施形態では、抗体または医薬組成物を皮下投与する。前述の方法のある特定の実施形態では、抗体または医薬組成物を静脈内投与する。前述の方法のある特定の実施形態では、抗体または医薬組成物を腫瘍内投与する。前述の方法のある特定の実施形態では、抗体または医薬組成物を腫瘍排出リンパ節に送達する。前述の方法のある特定の実施形態では、抗体または医薬組成物を動脈内投与する。前述の方法のある特定の実施形態では、抗体または医薬組成物を鼻腔内投与する。

【００８７】

一態様では、本発明は、抗原に応答してＴ細胞活性化を増加させる方法で使用するための、本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物に関する。

【００８８】

一態様では、本発明は、対象中の抗原に応答してＴ細胞活性化を増加させる方法で使用するための、本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物に関する。

【００８９】

一態様では、本発明は、有効量の本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物を対象に投与することを含む、対象中の抗原に応答してＴ細胞活性化を増加させる方法で使用するための、本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物に関する。

【００９０】

一態様では、本発明は、がんの治療方法で使用するための、本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物に関する。

【００９１】

一態様では、本発明は、対象におけるがんの治療方法で使用するための、本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物に関する。

【００９２】

一態様では、本発明は、有効量の本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるがんの治療方法で使用するための、本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物に関する。

【００９３】

本発明を使用するための抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物の一実施形態では、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物を皮下または静脈内投与する。本発明を使用するための抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物の一実施形態では、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物を腫瘍内または動脈内投与する。本発明を使用するための抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物の一実施形態では、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物を鼻腔内投与する。

【００９４】
ある特定の実施形態では、前述の方法は、追加の治療剤を対象に投与することをさらに含む。そのため、本発明の方法で使用するための抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物の一実施形態では、方法は、追加の治療剤を対象に投与することをさらに含む。
【００９５】
一態様では、本発明は、（ａ）本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物、及び（ｂ）医薬として使用するための追加の治療剤に関する。
【００９６】
一態様では、本発明は、（ａ）本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物、及び（ｂ）がんの治療方法で使用するための追加の治療剤に関する。
【００９７】
一態様では、本発明は、（ａ）本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物、及び（ｂ）追加の治療剤を含む、医薬組成物、キット、またはパーツキットに関する。
【００９８】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、化学療法剤である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、放射線療法剤である。
【００９９】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、チェックポイント標的剤である。ある特定の実施形態では、チェックポイント標的剤は、アンタゴニスト抗ＰＤ－１抗体、アンタゴニスト抗ＰＤ－Ｌ１抗体、アンタゴニスト抗ＰＤ－Ｌ２抗体、アンタゴニスト抗ＣＴＬＡ－４抗体、アンタゴニスト抗ＴＩＭ－３抗体、アンタゴニスト抗ＬＡＧ－３抗体、アンタゴニスト抗ＣＥＡＣＡＭ１抗体、アゴニスト抗ＧＩＴＲ抗体、アゴニスト抗ＯＸ４０抗体、アンタゴニスト抗ＴＩＧＩＴ抗体、アゴニスト抗ＣＤ１３７抗体、アンタゴニスト抗ＶＩＳＴＡ抗体、アンタゴニスト抗ＣＤ７３抗体、及びアンタゴニスト抗ＣＤ９６抗体からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗ＰＤ－１抗体である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ペムブロリズマブである。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体である。
【０１００】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、小分子を含む。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＰＤ－１経路の小分子阻害剤である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の小分子阻害剤である。
【０１０１】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）の阻害剤である。ある特定の実施形態では、阻害剤は、エパカドスタット、ＢＭＳ－９８６２０５（Ｆ００１２８７としても知られる、参照により全体が本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１６／０７３７７０の実施例１９を参照されたい）、インドキシモド、及びＮＬＧ９１９からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、阻害剤は、エパカドスタットである。ある特定の実施形態では、阻害剤は、ＢＭＳ－９８６２０５である。ある特定の実施形態では、阻害剤は、インドキシモドである。ある特定の実施形態では、阻害剤は、ＮＬＧ９１９である。
【０１０２】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＡＲＧ、ＬＳＤ１、ＣＤ１１２、ＣＤ１１２Ｒ、またはＶＥＧＦの阻害剤である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、インターフェロン遺伝子刺激因子（ＳＴＩＮＧ）アゴニストである。ある特定の実施形態では

、追加の治療剤は、ＣＤ８０－Ｆｃタンパク質である。
【０１０３】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ワクチンである。ある特定の実施形態では、ワクチンは、抗原性ペプチドと複合体化された熱ショックタンパク質を含む熱ショックタンパク質ペプチド複合体（ＨＳＰＰＣ）を含む。ある特定の実施形態では、熱ショックタンパク質は、ｈｓｃ７０であり、かつ、腫瘍関連抗原性ペプチドと複合体を形成する。ある特定の実施形態では、熱ショックタンパク質は、ｇｐ９６であり、かつ、腫瘍関連抗原性ペプチドと複合体を形成し、ＨＳＰＰＣは、対象から得られた腫瘍由来である。ある特定の実施形態では、熱ショックタンパク質は、ｇｐ９６タンパク質であり、かつ、腫瘍関連抗原性ペプチドと複合体を形成し、ＨＳＰＰＣは、対象から得られた腫瘍由来である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＴＣＲを含む。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、可溶性ＴＣＲである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＴＣＲを発現する細胞である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、キメラ抗原受容体を発現する細胞である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ペプチド－ＭＨＣ複合体に特異的に結合する抗体である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、アジュバントである。一態様では、本発明は、（ａ）本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物、及び（ｂ）医薬として使用するための、例えば、がんの治療方法で使用するためのワクチン、必要に応じて、ワクチンは、抗原性ペプチドと複合体化された熱ショックタンパク質を含む熱ショックタンパク質ペプチド複合体（ＨＳＰＰＣ）を含む、に関する。一態様では、本発明は、（ａ）本発明の抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、組み換え宿主細胞、及び／または医薬組成物、及び（ｂ）ワクチンを含み、必要に応じて、ワクチンは、抗原性ペプチドと複合体化された熱ショックタンパク質を含む熱ショックタンパク質ペプチド複合体（ＨＳＰＰＣ）を含む、医薬組成物、キット、またはパーツキットに関する。
【図面の簡単な説明】
【０１０４】
【図１Ａ】図１Ａは、フローサイトメトリーで測定される、ヒトＬＡＧ－３を発現するように遺伝子操作された野生型ジャーカット細胞またはジャーカット細胞への抗ＬＡＧ－３Ｆａｂの結合を示すヒストグラムのセットである。この研究で試験した抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂには、Ｐ０１Ａ１２、Ｐ０１Ｃ０９、Ｐ０５Ｅ０１、Ｐ１３Ａ０４、Ｐ１３Ａ０６、Ｐ１３Ｂ０１、Ｐ１３Ｂ０２、Ｐ１３Ｂ０３、Ｐ１３Ｂ１１、Ｐ１３Ｃ０６、Ｐ１３Ｃ０８、Ｐ１３Ｃ１０、Ｐ１３Ｄ０４、Ｐ１３Ｄ０５、Ｐ１３Ｅ０２、Ｐ１３Ｆ０１、Ｐ１３Ｆ０２、Ｐ１３Ｆ０６、Ｐ１３Ｆ０９、Ｐ１３Ｇ０１、Ｐ１３Ｇ０４、Ｐ１３Ｇ０５、Ｐ１３Ｈ０５、Ｐ１４Ａ０４、Ｐ１４Ｂ０７、Ｐ１４Ｃ０４、Ｐ１４Ｆ０１、Ｐ１４Ｆ０６、Ｐ１４Ｇ０１、Ｐ１４Ｇ０３、Ｐ１５Ｂ０６、Ｐ１５Ｃ０２、Ｐ１５Ｅ０６、Ｐ１５Ｆ０６、Ｐ１５Ｇ０５、Ｐ１６Ｄ０４、及びＰ１６Ｈ０５が含まれる。
【図１Ｂ】図１Ｂは、フローサイトメトリーで測定される、ヒトＬＡＧ－３を発現するように遺伝子操作された野生型ジャーカット細胞またはジャーカット細胞への抗ＬＡＧ－３Ｆａｂの結合を示すヒストグラムのセットである。この研究で試験した抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂには、Ｐ０１Ａ１２、Ｐ０１Ｃ０９、Ｐ０５Ｅ０１、Ｐ１３Ａ０４、Ｐ１３Ａ０６、Ｐ１３Ｂ０１、Ｐ１３Ｂ０２、Ｐ１３Ｂ０３、Ｐ１３Ｂ１１、Ｐ１３Ｃ０６、Ｐ１３Ｃ０８、Ｐ１３Ｃ１０、Ｐ１３Ｄ０４、Ｐ１３Ｄ０５、Ｐ１３Ｅ０２、Ｐ１３Ｆ０１、Ｐ１３Ｆ０２、Ｐ１３Ｆ０６、Ｐ１３Ｆ０９、Ｐ１３Ｇ０１、Ｐ１３Ｇ０４、Ｐ１３Ｇ０５、Ｐ１３Ｈ０５、Ｐ１４Ａ０４、Ｐ１４Ｂ０７、Ｐ１４Ｃ０４、Ｐ１４Ｆ０１、Ｐ１４Ｆ０６、Ｐ１４Ｇ０１、Ｐ１４Ｇ０３、Ｐ１５Ｂ０６、Ｐ１５Ｃ０２、Ｐ１５Ｅ０６、Ｐ１５Ｆ０６、Ｐ１５Ｇ０５、Ｐ１６Ｄ０４、及びＰ１６Ｈ０５が含まれる。
【図１Ｃ】図１Ｃは、フローサイトメトリーで測定される、ヒトＬＡＧ－３を発現するように遺伝子操作された野生型ジャーカット細胞またはジャーカット細胞への抗ＬＡＧ－３Ｆａｂの結合を示すヒストグラムのセットである。この研究で試験した抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂには、Ｐ０１Ａ１２、Ｐ０１Ｃ０９、Ｐ０５Ｅ０１、Ｐ１３Ａ０４、Ｐ１３Ａ０６、

Ｐ１３Ｂ０１、Ｐ１３Ｂ０２、Ｐ１３Ｂ０３、Ｐ１３Ｂ１１、Ｐ１３Ｃ０６、Ｐ１３Ｃ０８、Ｐ１３Ｃ１０、Ｐ１３Ｄ０４、Ｐ１３Ｄ０５、Ｐ１３Ｅ０２、Ｐ１３Ｆ０１、Ｐ１３Ｆ０２、Ｐ１３Ｆ０６、Ｐ１３Ｆ０９、Ｐ１３Ｇ０１、Ｐ１３Ｇ０４、Ｐ１３Ｇ０５、Ｐ１３Ｈ０５、Ｐ１４Ａ０４、Ｐ１４Ｂ０７、Ｐ１４Ｃ０４、Ｐ１４Ｆ０１、Ｐ１４Ｆ０６、Ｐ１４Ｇ０１、Ｐ１４Ｇ０３、Ｐ１５Ｂ０６、Ｐ１５Ｃ０２、Ｐ１５Ｅ０６、Ｐ１５Ｆ０６、Ｐ１５Ｇ０５、Ｐ１６Ｄ０４、及びＰ１６Ｈ０５が含まれる。

【図２】図２Ａ及び２Ｂは、抗ＬＡＧ－３　ＦａｂまたはＬＡＧ－３に特異的ではない陰性対照Ｆａｂが、架橋組み換えＬＡＧ－３－６　ＨｉｓのＭＨＣクラスＩＩを発現するＲａｊｉ細胞への結合を遮断する能力を試験するアッセイからの結果を示すグラフである。

図２Ａは、陰性対照Ｆａｂまたは抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂ：Ｐ１３Ｂ０２、Ｐ１３Ｃ０８、Ｐ１３Ｃ１０、Ｐ１３Ｅ０２、Ｐ１３Ｆ０２、Ｐ０１Ａ１２、Ｐ１３Ｂ０１、Ｐ０５Ｅ０１、またはＰ０１Ｃ０９によって媒介された遮断のパーセント率を示す棒グラフである。

図２Ｂは、抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂ：Ｐ０１Ａ１２、Ｐ１３Ａ０６、Ｐ１３Ｂ０１、Ｐ１３Ｂ０２、Ｐ１３Ｃ０６、Ｐ１３Ｃ０８、Ｐ１３Ｃ１０、Ｐ１３Ｅ０２、またはＰ１４Ｃ０４、または陰性対照Ｆａｂの用量の漸増の存在下におけるＬＡＧ－３結合のパーセント率を示す線グラフである。

【図３】図２Ｂに示すものと同様の線グラフであり、ＬＡＧ－３結合のパーセント率を、完全長キメラ抗ＬＡＧ－３抗体：Ｐ１３Ａ０６、Ｐ１３Ｂ０１、Ｐ１３Ｂ０２、Ｐ１３Ｃ０６、Ｐ１３Ｃ０８、またはＰ１３Ｅ０２、またはアイソタイプ対照抗体の用量漸増に対してプロットする。

【図４】任意の抗体の不在下、またはアイソタイプ対照抗体もしくはキメラ抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２の存在下におけるＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）刺激の際のヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）中のＩＬ－２の産生を示すグラフである。

【図５Ａ】図５Ａは、対応するマウス配列及びヒト生殖系列配列を有するヒト化可変領域の配列アラインメントである。図５Ａは、ヒト化重鎖可変領域Ｈ０－Ｈ４（それぞれ配列番号５６～６０）、マウス抗体Ｐ１３Ｂ０２重鎖可変領域（配列番号１５）、及びヒト生殖系列配列ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）ならびにＩＧＨＪ１＊０１（配列番号２００）を比較する配列アラインメントである。図５Ｂは、ヒト化軽鎖可変領域Ｌ０－Ｌ４（それぞれ配列番号７３～７７）、マウス抗体Ｐ１３Ｂ０２軽鎖可変領域（配列番号１６）、及びヒト生殖系列配列ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）ならびにＩＧＫＪ１＊０１（配列番号２０１）を比較する配列アラインメントである。点線は、Ｈ０（図５Ａ）またはＬ０（図５Ｂ）における対応する残基に同一の残基を表す。破線は、Ｈ０（図５Ａ）またはＬ０（図５Ｂ）と比較したアミノ酸残基の欠如を表す。

【図５Ｂ】図５Ｂは、対応するマウス配列及びヒト生殖系列配列を有するヒト化可変領域の配列アラインメントである。図５Ａは、ヒト化重鎖可変領域Ｈ０－Ｈ４（それぞれ配列番号５６～６０）、マウス抗体Ｐ１３Ｂ０２重鎖可変領域（配列番号１５）、及びヒト生殖系列配列ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）ならびにＩＧＨＪ１＊０１（配列番号２００）を比較する配列アラインメントである。図５Ｂは、ヒト化軽鎖可変領域Ｌ０－Ｌ４（それぞれ配列番号７３～７７）、マウス抗体Ｐ１３Ｂ０２軽鎖可変領域（配列番号１６）、及びヒト生殖系列配列ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）ならびにＩＧＫＪ１＊０１（配列番号２０１）を比較する配列アラインメントである。点線は、Ｈ０（図５Ａ）またはＬ０（図５Ｂ）における対応する残基に同一の残基を表す。破線は、Ｈ０（図５Ａ）またはＬ０（図５Ｂ）と比較したアミノ酸残基の欠如を表す。

【図６Ａ】図６Ａは、フローサイトメトリーによって測定された、抗ＬＡＧ－３抗体の、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）によって活性化されたヒトＴ細胞への結合を示すグラフである。図６Ａは、キメラ抗体Ｐ１３Ｂ０２（ＩｇＧ$_1$）、及びヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－０６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－０７（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－２５（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－２６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－２７（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ

１７　Ｎ２９７Ａ）、及びＰ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_4$）を試験するヒストグラムセットである。図６Ｂは、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）またはアイソタイプ対照抗体の活性化初代ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞への結合を示すグラフである。蛍光強度の中央値（ＭＦＩ）を抗体濃度に対してプロットする。

【図６Ｂ】図６Ｂは、フローサイトメトリーによって測定された、抗ＬＡＧ－３抗体の、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）によって活性化されたヒトＴ細胞への結合を示すグラフである。図６Ａは、キメラ抗体Ｐ１３Ｂ０２（ＩｇＧ$_1$）、及びヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－０６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－０７（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－２５（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－２６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－２７（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ１７　Ｎ２９７Ａ）、及びＰ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_4$）を試験するヒストグラムセットである。図６Ｂは、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）またはアイソタイプ対照抗体の活性化初代ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞への結合を示すグラフである。蛍光強度の中央値（ＭＦＩ）を抗体濃度に対してプロットする。

【図７Ａ】図７Ａは、図２Ｂに示すものと同様の線グラフであり、ＬＡＧ－３結合のパーセント率を、異なる用量のアイソタイプ対照抗体、キメラ抗体Ｐ１３Ｂ０２（ＩｇＧ$_1$）、ヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－０６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－０７（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－２６（ＩｇＧ$_1$）、またはＰ１３Ｂ０２－２７（ＩｇＧ$_1$）（図７Ａ）またはヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ１７Ｎ２９７Ａ）（図７Ｂ）に対してプロットする。

【図７Ｂ】図７Ｂは、図２Ｂに示すものと同様の線グラフであり、ＬＡＧ－３結合のパーセント率を、異なる用量のアイソタイプ対照抗体、キメラ抗体Ｐ１３Ｂ０２（ＩｇＧ$_1$）、ヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－０６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－０７（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）、Ｐ１３Ｂ０２－２６（ＩｇＧ$_1$）、またはＰ１３Ｂ０２－２７（ＩｇＧ$_1$）（図７Ａ）またはヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ１７Ｎ２９７Ａ）（図７Ｂ）に対してプロットする。

【図８Ａ】図８Ａは、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）刺激の際に、ヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）中の抗ＬＡＧ－３抗体またはアイソタイプ対照抗体によって誘発されたＩＬ－２の産生を示すグラフである。図８Ａでは、試験した抗ＬＡＧ－３抗体は、Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$）である。図８Ｂでは、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）またはアイソタイプ対照抗体は、抗ＰＤ－１抗体ペムブロリズマブ（Ｐｅｍｂｒｏ）またはニボルマブ（Ｎｉｖｏ）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃１、＃２、または＃３、または抗ＣＴＬＡ－４抗体イピリムマブ（Ｉｐｉ）の存在下または不在下において試験した。

【図８Ｂ】図８Ｂは、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）刺激の際に、ヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）中の抗ＬＡＧ－３抗体またはアイソタイプ対照抗体によって誘発されたＩＬ－２の産生を示すグラフである。図８Ａでは、試験した抗ＬＡＧ－３抗体は、Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$）である。図８Ｂでは、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）またはアイソタイプ対照抗体は、抗ＰＤ－１抗体ペムブロリズマブ（Ｐｅｍｂｒｏ）またはニボルマブ（Ｎｉｖｏ）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃１、＃２、または＃３、または抗ＣＴＬＡ－４抗体イピリムマブ（Ｉｐｉ）の存在下または不在下において試験した。

【図９】図９Ａ及び９Ｂは、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ３Ｎ２９７Ａ）またはアイソタイプ対照抗体の単体または抗ＰＤ－１抗体ペムブロリズマブ（Ｐｅｍｂｒｏ）との組み合わせによって誘発された初代腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）のＴＮＦα産生を示すグラフである。ＴＩＬを、腎細胞癌（図９Ａ）または大腸癌（図９Ｂ）腫瘍から単離し、抗ＣＤ３／ＣＤ２８マイクロビーズで活性化した。

【図１０】図１０Ａ及び１０Ｂは、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２３０（ＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ３　Ｎ２９７Ａ）がＬＡＧ－３媒介細胞抑制アッセイにおいてＴ細胞活性化を強化したことを示すグラフである。ジャーカット－ＮＦＡＴ－ルシフェラーゼ－ＬＡＧ－３細胞を

、抗ＬＡＧ－３抗体（黒点）またはアイソタイプ対照抗体（白点）のいずれかの６つ一組の用量漸増、固定濃度のＲａｊｉ細胞、及び固定濃度のＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌエンテロトキシンＥ（ＳＥＥ）ペプチドの存在下でインキュベートした。第１の実験では、０．２～５０μｇ／ｍＬの抗体濃度を試験した（図１０Ａ）。第２の実験では、０．１～１００μｇ／ｍＬの抗体濃度を試験した（図１０Ｂ）。ＲＬＵ＝ルシフェラーゼレポーターの相対発光量。

【発明を実施するための形態】

【０１０５】

本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、ＬＡＧ－３機能、例えば、ＬＡＧ－３媒介免疫抑制を拮抗する、抗体を提供する。これらの抗体を含む医薬組成物、これらの抗体をコードする核酸、これらの抗体を作製する発現ベクター及び宿主細胞、及びこれらの抗体を用いた対象の治療方法も提供される。本明細書に開示される抗体は、抗原（例えば、腫瘍抗原、または感染性疾患抗原）に応答してＴ細胞活性化を増加させるため、対象におけるがんの治療、または対象における感染性疾患の治療もしくは予防に特に有用である。本明細書に記載の「単離抗体」の全ての例は、単離されてもよいが、単離されている必要はない抗体としてさらに企図される。本明細書に記載の「単離ポリヌクレオチド」の全ての例は、単離されてもよいが、単離されている必要はないポリヌクレオチドとしてさらに企図される。本明細書に記載の「抗体」の全ての例は、単離されてもよいが、単離されている必要はない抗体としてさらに企図される。本明細書に記載の「ポリヌクレオチド」の全ての例は、単離されてもよいが、単離されている必要はないポリヌクレオチドとしてさらに企図される。

【０１０６】

定義

本明細書で使用される場合、「約」及び「およそ」という用語は、数値または数値範囲を修飾するために使用される場合、５％～１０％上回り（例えば、最大で５％～１０％上回る）、かつ５％～１０％下回る（例えば、最大で５％～１０％下回る）その値または範囲の偏差が、列挙される値または範囲の意図される意味に留まることを示す。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「ＬＡＧ－３」という用語は、リンパ球活性化遺伝子３（ＣＤ２２３としても知られる）を指す。本明細書で使用される場合、「ヒトＬＡＧ－３」という用語は、野生型ヒトＬＡＧ－３遺伝子、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ（商標）受託番号ＮＭ＿００２２８６．５によってコードされるヒトＬＡＧ－３タンパク質を指す。ヒトＬＡＧ－３の例示の未成熟アミノ酸配列は、配列番号１６６として提供される。ヒトＬＡＧ－３の例示の成熟アミノ酸配列は、配列番号１６７及び配列番号２１０として提供される。

【０１０８】

本明細書で使用される場合、「抗体」、及び「抗体」という用語は、完全長抗体、完全長抗体の抗原結合断片、ならびに抗体ＣＤＲ、ＶＨ領域、またはＶＬ領域を含む分子を含む。抗体の例としては、モノクローナル抗体、組み換え産生された抗体、単一特異的抗体、多特異的抗体（二重特異的抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体、免疫グロブリン、合成抗体、２つの重鎖分子及び２つの軽鎖分子を含む四量体抗体、抗体軽鎖単量体、抗体重鎖単量体、抗体軽鎖二量体、抗体重鎖二量体、抗体軽鎖－抗体重鎖対、細胞内抗体、ヘテロ共役抗体、抗体薬物共役体、単一ドメイン抗体、一価抗体、一本鎖抗体または一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、ラクダ化抗体、アフィボディ、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ジスルフィド結合Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例えば、抗Ｉｄ抗体を含む）、及び上述のうちのいずれかの抗原結合断片が挙げられる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ポリクローナル抗体集団を指す。抗体は、免疫グロブリン分子の任意の種類（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、もしくはＩｇＹ）、任意のクラス（例えば、ＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$、ＩｇＡ$_1$、もしくはＩｇＡ$_2$）、または任意のサブクラス（例えば、ＩｇＧ$_{2a}$もしくはＩｇＧ$_{2b}$）であり得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、Ｉ

ｇＧ抗体、またはそのクラス（例えば、ヒトＩｇＧ$_1$もしくはＩｇＧ$_4$）もしくはサブクラスである。特定の実施形態では、抗体は、ヒト化モノクローナル抗体である。別の特定の実施形態では、抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。

【０１０９】

本明細書で使用される場合、「ＶＨ領域」及び「ＶＬ領域」という用語は、ＦＲ（フレームワーク領域）１、２、３、及び４、ならびにＣＤＲ（相補性決定領域）１、２及び３を含む単一の抗体重鎖及び軽鎖可変領域をそれぞれ指す（参照により全体が本明細書に組み込まれるＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２，Ｂｅｔｈｅｓｄａを参照されたい）。

【０１１０】

本明細書で使用される場合、「ＣＤＲ」または「相補性決定領域」という用語は、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの両方の可変領域内に見出される不連続抗原結合部位を意味する。これらの特定の領域は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２，６６０９－６６１６（１９７７）及びＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ．（１９９１）によって、ならびにＣｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）によって、ならびにＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６）によって記載されている。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれ、ここでは、定義は、互いに対して比較されると重なり合うアミノ酸残基またはアミノ酸残基のサブセットを含む。ある特定の実施形態では、「ＣＤＲ」という用語は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２，６６０９－６６１６（１９７７）及びＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ．（１９９１）によって定義されるようなＣＤＲである。ある特定の実施形態では、「ＣＤＲ」という用語は、Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）によって定義されるようなＣＤＲである。ある特定の実施形態では、「ＣＤＲ」という用語は、ＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６）及びＭａｒｔｉｎ Ａ．“Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎｓ，”ｉｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ ａｎｄ Ｄｕｂｅｌ，ｅｄｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ ３１，ｐｐ．４２２－４３９，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｂｅｒｌｉｎ（２００１）によって定義されるようなＣＤＲである。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、「フレームワーク（ＦＲ）アミノ酸残基」という用語は、免疫グロブリン鎖のフレームワーク領域中のそれらのアミノ酸を指す。「フレームワーク領域」または「ＦＲ領域」」という用語は、本明細書で使用される場合、可変領域の一部であるが、（例えば、ＣＤＲのＫａｂａｔまたはＣｈｏｔｈｉａの定義を用いる）ＣＤＲの一部ではないアミノ酸残基を含む。

【０１１２】

本明細書で使用される場合、「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、同義に使用することができ、当該技術分野において共通のものである。可変領域は、典型的には、抗体の一部、一般的には、軽鎖または重鎖の一部、典型的には、抗体間の配列が広範に異なり、かつその特定の抗原に対する特定の抗体の結合及び特異性において使用されるアミノ末端から成熟重鎖の約１１０～１２５個のアミノ酸及び成熟軽鎖の約９０～１１５個のアミノ酸を指す。配列の可変性が相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる領域において凝縮される一方で、可変ドメインにおけるより高度に保存された領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。いかなる特定の機構または理論に束縛されることを望むものではないが、軽鎖及び重鎖のＣＤＲが、抗原に対する抗体の相互作用及び特異性に主に関与

すると考えられる。ある特定の実施形態では、可変領域は、ヒト可変領域である。ある特定の実施形態では、可変領域は、齧歯類またはマウスＣＤＲ及びヒトフレームワーク領域（ＦＲ）を含む。特定の実施形態では、可変領域は、霊長類（例えば、非ヒト霊長類）可変領域である。ある特定の実施形態では、可変領域は、齧歯類またはマウスＣＤＲ及び霊長類（例えば、非ヒト霊長類）フレームワーク領域（ＦＲ）を含む。

【０１１３】

「ＶＬ」及び「ＶＬドメイン」という用語は、抗体の軽鎖可変領域を指すために同義に使用される。

【０１１４】

「ＶＨ」及び「ＶＨドメイン」という用語は、抗体の重鎖可変領域を指すために同義に使用される。

【０１１５】

本明細書で使用される場合、「定常領域」または「定常ドメイン」という用語は、交換可能に使用され、当該技術分野においてその共通の意味を有する。定常領域は、抗体部分、例えば、抗原への抗体の結合に直接関与しないが、Ｆｃ受容体（例えば、Ｆｃガンマ受容体）との相互作用などの様々なエフェクター機能を呈することができる軽鎖及び／または重鎖のカルボキシル末端部分である。免疫グロブリン分子の定常領域は、一般に、免疫グロブリンの可変ドメインに対して、より保存されたアミノ酸配列を有する。

【０１１６】

本明細書で使用される場合、「重鎖」という用語は、抗体の参照において使用されるとき、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の異なる種類、例えば、それぞれ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭクラスの抗体（ＩｇＧのサブクラス、例えば、$Ig G_1$、$Ig G_2$、$Ig G_3$、及び$Ig G_4$を含む）をもたらす、アルファ（α）、デルタ（δ）、エプシロン（ε）、ガンマ（γ）、及びミュー（μ）を指し得る。

【０１１７】

本明細書で使用される場合、「軽鎖」という用語は、抗体の参照において使用されるとき、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の異なる種類、例えば、カッパ（κ）またはラムダ（λ）を指し得る。軽鎖アミノ酸配列は、当該技術分野で周知である。

【０１１８】

本明細書で使用される場合、「ＥＵ番号付けシステム」という用語は、各々が参照により全体が本明細書に組み込まれるＥｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．ＵＳＡ，６３，７８－８５（１９６９）及びＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１に記載されるような、抗体の定常領域に対するＥＵ番号付け慣例を指す。

【０１１９】

「結合親和性」とは、概して、分子の単一の結合部位（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有相互作用の合計強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」とは、結合対（例えば、抗体及び抗原）のメンバー間の１：１の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は、一般に、解離定数（K_D）によって表すことができる。親和性は、平衡解離定数（K_D）及び平衡会合定数（K_A）を含むが、これらに限定されない当該技術分野で既知のいくつかの方法で測定及び／または表現することができる。K_Dが、k_{off}／k_{on}の商から計算される一方で、K_Aは、k_{on}／k_{off}の商から計算される。k_{on}とは、例えば、抗体の抗原への会合速度定数を指し、k_{off}とは、例えば、抗体の抗原への解離速度定数を指す。k_{on}及びk_{off}は、ＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）またはＫｉｎＥｘＡなどの当業者に既知の技術によって決定することができる。本明細書で使用される場合、「低い親和性」は、より大きなK_Dを指す。

【０１２０】

本明細書で使用される場合、「特異的に結合する」、「特異的に認識する」、「免疫特異的に結合する」、及び「免疫特異的に認識する」という用語は、抗体の文脈において類似の用語であり、かかる結合が当業者に理解されるように、抗原（例えば、エピトープまたは免疫複合体）に結合する分子を指す。例えば、抗原に特異的に結合する分子は、例えば、免疫アッセイ、ＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）、ＫｉｎＥｘＡ ３０００機器（Ｓａｐｉｄｙｎｅ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｂｏｉｓｅ，ＩＤ）、または当該技術分野で既知の他のアッセイによって決定される、一般により低い親和性を有する他のペプチドまたはポリペプチドに結合することができる。特定の実施形態では、抗原に免疫特異的に結合する分子は、少なくとも２対数（すなわち、１０の因数）、２．５対数、３対数、４対数であるか、またはこの分子が別の抗原に結合するときのK_Aを超えるK_Aを有する抗原に結合する。

【０１２１】

別の特定の実施形態では、抗原に特異的に結合する分子は、同様の結合条件下で他のタンパク質と交差反応しない。別の特定の実施形態では、ＬＡＧ－３に特異的に結合する分子は、他の非ＬＡＧ－３タンパク質と交差反応しない。特定の実施形態では、別の非関連抗原よりも高い親和性を有するＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に結合する抗体が本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、例えば、放射免疫アッセイ、表面プラズモン共鳴、または動態排除アッセイによって決定される、別の非関連抗原よりも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、またはそれ以上高い親和性を有するＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に結合する抗体が本明細書で提供される。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３抗体の非関連非ＬＡＧ－３タンパク質への結合の程度は、例えば、放射免疫アッセイによって測定される、この抗体のＬＡＧ－３タンパク質への結合の１０％、１５％、または２０％未満である。

【０１２２】

本明細書で使用される場合、「非フコシル化」または「非フコシル化された」という用語は、Ｆｃの文脈において、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされたヒトＩｇG_1 Ｆｃの残基２９７、または非ＩｇG_1もしくは非ヒトＩｇG_1免疫グロブリンにおける対応する残基に直接または間接的に共有結合で付着されるフコースの実質的な欠如を指す。したがって、複数の非フコシル化された抗体を含む組成物では、抗体の少なくとも７０％は、抗体のＦｃ領域の残基２９７にて、直接または間接的に（例えば、介在糖を経て）フコシル化されていないだろうし、及びいくつかの実施形態では、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％は、Ｆｃ領域の残基２９７にて直接または間接的にフコシル化されないだろう。

【０１２３】

本明細書で使用される場合、「エピトープ」とは、当該技術分野における用語であり、抗体が特異的に結合することができる抗原の局在化領域を指す。エピトープは、例えば、ポリペプチドの隣接アミノ酸（線形もしくは隣接エピトープ）であり得るか、またはエピトープは、例えば、１つのポリペプチドもしくは複数のポリペプチドの２つ以上の非隣接領域由来（立体配座、非線形、非連続、もしくは非隣接エピトープ）であり得る。ある特定の実施形態では、抗体が結合するエピトープは、例えば、ＮＭＲ分光法、Ｘ線回折結晶学研究、ＥＬＩＳＡアッセイ、質量分析を伴う水素／重水素交換（例えば、液体クロマトグラフィーエレクトロスプレー質量分析）、アレイベースのオリゴ－ペプチド走査アッセイ（例えば、ＣＬＩＰＳ（スカフォールド上へのペプチドの化学結合（Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｌｉｎｋａｇｅ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ｏｎｔｏ Ｓｃａｆｆｏｌｄｓ））を用いてペプチドを制約し、非連続または立体配座エピトープをマッピング）、及び／または変異誘発マッピング（例えば、部位特異的変異誘発マッピング）によって決定することができる。Ｘ線結晶学について、結晶化は、当該技術分野で既知の方法のうちのいずれかを使用して達成することができる（例えば、Ｇｉｅｇｅ’Ｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ Ｄ Ｂｉｏｌ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ ５０（Ｐｔ ４）：３

３９－３５０、ＭｃＰｈｅｒｓｏｎ Ａ（１９９０）Ｅｕｒ Ｊ Ｂｉｏｃｈｅｍ １８９：１－２３、Ｃｈａｙｅｎ ＮＥ（１９９７）Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ５：１２６９－１２７４、ＭｃＰｈｅｒｓｏｎ Ａ（１９７６）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２５１：６３００－６３０３、これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）。抗体：抗原結晶は、周知のＸ線回折技術を使用して研究することができ、Ｘ－ＰＬＯＲ（Ｙａｌｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，１９９２、販売元Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎｓ，Ｉｎｃ．、例えば、Ｍｅｔｈ Ｅｎｚｙｍｏｌ（１９８５）ｖｏｌｕｍｅｓ １１４ ＆ １１５，ｅｄｓ Ｗｙｃｋｏｆｆ ＨＷ ｅｔ ａｌ．，、米国第２００４／００１４１９４号を参照されたい）、及びＢＵＳＴＥＲ（Ｂｒｉｃｏｇｎｅ Ｇ（１９９３）Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ Ｄ Ｂｉｏｌ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ ４９（Ｐｔ １）：３７－６０、Ｂｒｉｃｏｇｎｅ Ｇ（１９９７）Ｍｅｔｈ Ｅｎｚｙｍｏｌ ２７６Ａ：３６１－４２３，ｅｄ Ｃａｒｔｅｒ ＣＷ、Ｒｏｖｅｒｓｉ Ｐ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ Ｄ Ｂｉｏｌ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ ５６（Ｐｔ １０）：１３１６－１３２３）などのコンピュータソフトウェアを使用して精密化することができる。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。変異誘発マッピング研究は、当業者に既知の任意の方法を使用して達成することができる。アラニン走査変異誘発技術を含む変異誘発技術の説明については、例えば、Ｃｈａｍｐｅ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７０：１３８８－１３９４及びＣｕｎｎｉｎｇｈａｍ ＢＣ ＆ Ｗｅｌｌｓ ＪＡ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４：１０８１－１０８５を参照されたい。各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。ＣＬＩＰＳ（Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｌｉｎｋａｇｅ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ｏｎｔｏ Ｓｃａｆｆｏｌｄｓ）は、複合体タンパク質ドメインの機能的模倣体として挙動するように、１つ以上のペプチドを構造的に拘束された構成で提示する技術である。例えば、米国公開第ＵＳ２００８／０１３９４０７ Ａ１号、及び同第ＵＳ２００７／０９９２４０ Ａ１号、及び米国特許第７，９７２，９９３号を参照されたい。各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、抗体のエピトープは、アラニン走査変異誘発研究を用いて決定される。特定の実施形態では、抗体のエピトープは、質量分析を伴う水素／重水素交換を用いて決定される。特定の実施形態では、抗体のエピトープは、Ｐｅｐｓｃａｎ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＣＬＩＰＳエピトープマッピング技術を用いて決定される。

【０１２４】

本明細書で使用される場合、特定のアミノ酸配列またはアミノ酸残基のセットからなる「ヒトＬＡＧ－３の領域内に位置したエピトープ」という用語は、特定領域のアミノ酸残基のうちの１つ以上を含むエピトープを指し、特定領域は、ヒトＬＡＧ－３の領域の最初の特定アミノ酸残基と最後の特定アミノ酸残基を含む。ある特定の実施形態では、エピトープは、特定領域内に位置したアミノ酸残基の各１つを含む。ある特定の実施形態では、特定領域外のヒトＬＡＧ－３の１つ以上の追加のアミノ酸残基は、特定領域内に位置したエピトープと一緒に抗体に結合する。

【０１２５】

本明細書で使用される場合、「Ｔ細胞受容体」及び「ＴＣＲ」という用語は、交換可能に使用され、完全長ヘテロ二量体αβまたはγδ ＴＣＲ、完全長ＴＣＲの抗原結合断片、及びＴＣＲ ＣＤＲまたは可変領域を含む分子を指す。ＴＣＲの例としては、限定されないが、完全長ＴＣＲ、ＴＣＲの抗原結合断片、膜貫通領域及び細胞質内領域を欠失した可溶性ＴＣＲ、可動性リンカーにより結合されたＴＣＲの可変領域を含有する単鎖ＴＣＲ、操作されたジスルフィド結合により連結されたＴＣＲ鎖、単一特異性ＴＣＲ、多選択性ＴＣＲ（二重特異性ＴＣＲを含む）、ＴＣＲ融合物、ヒトＴＣＲ、ヒト化ＴＣＲ、キメラＴＣＲ、組み換え産生されたＴＣＲ、並びに合成ＴＣＲが挙げられる。この用語は、野生型ＴＣＲ及び遺伝子操作されたＴＣＲ（例えば、第１の種のＴＣＲからの第１の部分及び第２の種のＴＣＲからの第２の部分を含むキメラＴＣＲ鎖を含むキメラＴＣＲ）を包含する。

【０１２６】
本明細書で使用される場合、「主要組織適合性複合体」及び「ＭＨＣ」という用語は、交換可能に使用され、ＭＨＣクラスＩ分子及び／またはＭＨＣクラスＩＩ分子を指す。
【０１２７】
本明細書で使用される場合、「ペプチド－ＭＨＣ複合体」という用語は、ペプチドがＭＨＣの当該技術分野で認識されたペプチド結合ポケットに結合したＭＨＣ分子（ＭＨＣクラスＩ、またはＭＨＣクラスＩＩ）を指す。
【０１２８】
本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療している」、及び「治療」という用語は、本明細書に記載の治療または予防措置を指す。「治療」の方法は、疾患もしくは障害または再発疾患もしくは障害の１つ以上の症状を予防するか、治癒するか、遅延させるか、重症度を低減させるか、または改善するために、あるいはそのような治療の不在下で予期されるものを超えて患者の生存期間を延長するために、疾患もしくは障害を有する対象、または疾患もしくは障害に罹患しやすい対象への、抗体の投与を用いる。
【０１２９】
本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、対象への治療の投与の文脈において、所望の予防または治療効果を達成する治療の量を指す。
【０１３０】
本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、任意のヒトまたは非ヒト動物を含む。一実施形態では、対象は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物である。一実施形態では、対象は、ヒトである。
【０１３１】
２つの配列（例えば、アミノ酸配列または核酸配列）間の「同一性パーセント」の決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成され得る。２つの配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な例は、Ｋａｒｌｉｎ Ｓ ＆ Ａｌｔｓｃｈｕｌ ＳＦ（１９９０）ＰＮＡＳ ８７：２２６４－２２６８のアルゴリズムであって、Ｋａｒｌｉｎ Ｓ ＆ Ａｌｔｓｃｈｕｌ ＳＦ（１９９３）ＰＮＡＳ ９０：５８７３－５８７７（各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）において改変されるアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、参照により全体が本明細書に組み込まれるＡｌｔｓｃｈｕｌ ＳＦ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２１５：４０３のＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラムに組み込まれている。ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索を、ＮＢＬＡＳＴヌクレオチドプログラムパラメーターセット、例えば、スコア＝１００、ワード長＝１２で実施して、本明細書に記載の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得ることができる。ＸＢＬＡＳＴプログラムパラメーターセット、例えば、スコア＝５０、ワード長＝３でＢＬＡＳＴタンパク質検索を行って、本明細書に記載のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためのギャップのあるアラインメントを得るために、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴを、参照により全体が本明細書に組み込まれるＡｌｔｓｃｈｕｌ ＳＦ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ２５：３３８９－３４０２に記載のように利用することができる。あるいは、ＰＳＩ ＢＬＡＳＴを使用して、分子間の遠隔の関係を検出する反復検索を行うことができる（前出）。ＢＬＡＳＴ、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴ、及びＰＳＩ Ｂｌａｓｔプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメータを使用することができる（例えば、ワールドワイドウェブ上の国立生物工学情報センター（ＮＣＢＩ）、ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照されたい）。配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの別の特定の非限定的な例は、参照により全体が本明細書に組み込まれるＭｙｅｒｓ ａｎｄ Ｍｉｌｌｅｒ，１９８８，ＣＡＢＩＯＳ ４：１１－１７のアルゴリズムである。そのようなアルゴリズムは、ＧＣＧ配列アライメントソフトウェアパッケージの一部であるＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれる。アミノ酸配列を比較するためにＡＬＩＧＮプログラムを利用する場合、ＰＡＭ１２０重み付け残基テーブル、ギャップ長ペナルティ１２、ギャップペナルティ４を使用することが

できる。

【０１３２】

２つの配列間の同一性パーセントは、ギャップを許容するか否かを問わず、上記と同様の技術を用いて決定することができる。同一性パーセントの計算では、通常、完全一致のみがカウントされる。

【０１３３】

抗ＬＡＧ－３抗体

一態様では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、ＬＡＧ－３機能を拮抗する、抗体を提供する。例示的抗体のアミノ酸配列は、本明細書の表１～７に記載される。

当業者であれば、Ｎ末端ＥまたはＱアミノ酸残基が、ある特定の条件下で、遊離アミノ基の翻訳後の環化によってピログルタミン酸に自発的に変換し、ラクタムを形成できることが理解できるであろう。したがって、ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される抗体重鎖可変領域もしくは軽鎖可変領域（例えば、それぞれ、配列番号５６～７２及び７３～７７、）または本明細書に開示される完全長重鎖もしくは軽鎖（例えば、それぞれ、配列番号１６８～１８６及び１８７～１９１）を含む抗体であって、Ｎ末端ＥまたはＱアミノ酸残基が、（例えば、Ｎ末端ＥまたはＱ残基の遊離アミノ基の翻訳後の環化の結果として）ピログルタミン酸に変換されている、抗体を提供する。

【表１Ａ】

表１．例示の抗ＬＡＧ－３抗体のアミノ酸配列。

配列番号	記述	アミノ酸配列
1	Ｐ０１Ｃ０９　ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫ ＬＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＦＹＣＶＩＹＳＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
2	Ｐ０１Ｃ０９　ＶＬ、 Ｐ１３Ｆ０１　ＶＬ、 Ｐ１３Ｇ０５　ＶＬ、 Ｐ０５Ｅ０３　ＶＬ	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ
3	Ｐ０５Ｅ０１　ＶＨ	ＤＶＱＬＶＥＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＴＩＫＤＴＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＥＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
4	Ｐ０５Ｅ０１　ＶＬ	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＦＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＮＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＮＳＹＰＬＴＦＧＡＧＴＫＬ ＥＬＫ
5	Ｐ０１Ａ１２　ＶＨ	ＥＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＤＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＳＴＹＹＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
6	Ｐ０１Ａ１２　ＶＬ	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ

【表１Ｂ】

7	Ｐ１３Ｂ０１　ＶＨ	ＥＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＹＷＶＫＱＲＰＥ ＲＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫ ＦＱＧＴＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＴＴＹＦＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
8	Ｐ１３Ｂ０１　ＶＬ、 Ｐ１４Ｃ０４　ＶＬ、 Ｐ１４Ｂ０７　ＶＬ	ＥＮＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ
9	Ｐ１３Ｃ１０　ＶＨ、 Ｐ１５Ｃ０２　ＶＨ、 Ｐ１６Ｄ０４　ＶＨ、 Ｐ１３Ｇ０５　ＶＨ、 Ｐ１３Ｆ０６　ＶＨ、 Ｐ１４Ｆ０１　ＶＨ、 Ｐ１６Ｈ０１　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＥＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＲＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫ ＦＱＤＲＡＴＭＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＴＴＹＦＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
１０	Ｐ１３Ｃ１０　ＶＬ、 Ｐ１３Ｅ０２　ＶＬ、 Ｐ１３Ｆ０２　ＶＬ、 Ｐ１３Ｂ０３　ＶＬ、 Ｐ１３Ｈ０５　ＶＬ、 Ｐ１３Ｇ０４　ＶＬ	ＥＮＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＦＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ
１１	Ｐ１３Ｃ０８　ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＮＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＳＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＹＦＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
１２	Ｐ１３Ｃ０８　ＶＬ	ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＦＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ

【表１Ｃ】

１３	Ｐ１３Ｅ０２　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＰＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＶＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＥＩＤＰＡＮＧＮＳＫＹＡＰＲ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
１４	Ｐ１３Ｆ０２　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＰＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＤＷＶＧＥＩＤＰＡＮＧＨＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
１５	Ｐ１３Ｂ０２　ＶＨ	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
１６	Ｐ１３Ｂ０２　ＶＬ	ＥＩＬＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＦＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ
１７	Ｐ１３Ａ０６　ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＦＹＣＶＩＹＳＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
１８	Ｐ１３Ａ０６　ＶＬ	ＥＮＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＨＴＦＧＧＧＴＫＬ ＥＩＫ

【表１Ｄ】

１９	Ｐ１４Ｃ０４　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＰＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＤＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＨＦＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＳＴＹＦＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
２０	Ｐ１４Ａ０４　ＶＨ、 Ｐ１３Ｆ０１　ＶＨ、 Ｐ１５Ｅ０６　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＰＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＥＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＲＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫ ＦＱＤＲＡＴＭＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＴＴＹＦＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
２１	Ｐ１４Ａ０４　ＶＬ、 Ｐ１４Ｇ０１　ＶＬ	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＦＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ
２２	Ｐ１５Ｆ０６　ＶＨ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＥＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＲＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫ ＦＱＤＲＡＴＭＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＴＴＹＦＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
２３	Ｐ１５Ｆ０６　ＶＬ	ＥＮＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＴＬＨＷＦＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＷＴＦＧＧＧＴＫＬ ＥＩＫ
２４	Ｐ１３Ｂ０３　ＶＨ	ＥＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＥＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ

【表１Ｅ】

２５	Ｐ１５Ｃ０２　ＶＬ	ＤＶＶＭＴＱＴＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
２６	Ｐ１６Ｄ０４　ＶＬ、Ｐ１６Ｈ０１　ＶＬ	ＥＮＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＬＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬＫ
２７	Ｐ１３Ａ０４　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＰＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＥＬＳＣＴＡＳＧＦＮＩＲＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥＱＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤＲＡＴＭＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳＳＬＴＳＡＤＴＡＶＹＹＣＴＴＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
２８	Ｐ１３Ａ０４　ＶＬ	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＮＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
２９	Ｐ１６Ｈ０５　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＰＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＮＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥＱＧＬＥＷＩＧＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧＫＡＳＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＳＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
３０	Ｐ１６Ｈ０５　ＶＬ	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＨＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ

【表１Ｆ】

３１	Ｐ１３Ｆ０９　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＮＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＳＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＧＴＡＶＹＹＣＡＳＹＦＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
３２	Ｐ１３Ｆ０９　ＶＬ、 Ｐ１４Ｆ０６　ＶＬ	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＦＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ
３３	Ｐ１３Ｇ０１　ＶＨ、 Ｐ１５Ｇ０５　ＶＨ	ＥＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＥＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＲＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫ ＦＱＤＲＡＴＭＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＴＴＹＦＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
３４	Ｐ１３Ｇ０１　ＶＬ	ＱＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩ ＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧ ＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦ ＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡ ＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬ ＥＩＫ
３５	Ｐ１３Ｈ０５　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＰＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
３６	Ｐ１３Ｄ０４　ＶＨ	ＱＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳ ＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＮＹＭＤＷＶＫＱＲＰＥ ＱＧＬＥＷＩＧＫＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫ ＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳ ＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＲＹＤＶ ＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ

【表１Ｇ】

３７	Ｐ１３Ｄ０４　ＶＬ	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＦＱＱＫＳＧＴＰＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
３８	Ｐ１４Ｇ０１　ＶＨ、Ｐ０５Ｅ０３　ＶＨ	ＱＶＱＬＫＥＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＥＬＳＣＴＡＳＧＦＮＩＲＤＴＹＭＹＷＶＫＱＲＰＥＱＧＬＥＷＩＧＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤＲＡＴＭＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＴＴＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
３９	Ｐ１４Ｇ０３　ＶＨ	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＬＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＫＱＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧＥＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧＫＡＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＡＹＬＱＬＳＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
４０	Ｐ１４Ｇ０３　ＶＬ	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＹＷＦＱＱＫＳＧＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ
４１	Ｐ１３Ｆ０６　ＶＬ	ＥＩＬＬＴＱＳＰＡＬＭＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩＴＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＹＱＱＫＳＧＴＳＰＫＬＷＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＶＰＶＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥＤＡＡＴＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫ

【表１Ｈ】

４２	Ｐ１３Ｂ１１　ＶＨ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｑ Ｑ Ｐ Ｇ Ａ Ｅ Ｌ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｌ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｎ Ｙ Ｍ Ｄ Ｗ Ｖ Ｋ Ｑ Ｒ Ｐ Ｅ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｉ Ｇ Ｋ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｇ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｋ Ａ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ａ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｔ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｔ Ｌ Ｔ Ｖ Ｓ
４３	Ｐ１３Ｂ１１　ＶＬ	Ｑ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ａ Ｌ Ｍ Ａ Ａ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｋ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｆ Ｑ Ｑ Ｋ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｐ Ｋ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｖ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｓ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｓ Ｍ Ｅ Ａ Ｅ Ｄ Ａ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｋ Ｌ Ｅ Ｉ Ｋ
４４	Ｐ１４Ｆ０１　ＶＬ	Ｅ Ｎ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ａ Ｌ Ｍ Ａ Ａ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｋ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｐ Ｋ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｖ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｓ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｓ Ｍ Ｅ Ａ Ｅ Ｄ Ａ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｔ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｋ Ｌ Ｅ Ｉ Ｋ
４５	Ｐ１４Ｆ０６　ＶＨ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｌ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｌ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｎ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｋ Ｑ Ｒ Ｐ Ｅ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｉ Ｇ Ｓ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｇ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｋ Ａ Ｓ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ａ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｔ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｓ Ｙ Ｆ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｔ Ｌ Ｔ Ｖ Ｓ
４６	Ｐ１３Ｄ０５　ＶＨ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｑ Ｑ Ｐ Ｇ Ａ Ｅ Ｌ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｅ Ｌ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｒ Ｄ Ｔ Ｙ Ｍ Ｙ Ｗ Ｖ Ｋ Ｑ Ｒ Ｐ Ｅ Ｑ Ｇ Ｌ Ｇ Ｗ Ｉ Ｇ Ｒ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｇ Ｎ Ｔ Ｋ Ｆ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｄ Ｒ Ａ Ｔ Ｍ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ａ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｔ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｔ Ｔ Ｙ Ｆ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｔ Ｌ Ｔ Ｖ Ｓ

【表１Ｉ】

４７	Ｐ１３Ｄ０５　ＶＬ	Ｅ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ａ Ｌ Ｍ Ａ Ａ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｋ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｆ Ｒ Ｑ Ｋ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｐ Ｋ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｖ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｓ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｓ Ｍ Ｅ Ａ Ｅ Ｄ Ａ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｋ Ｌ Ｅ Ｉ Ｋ
４８	Ｐ１３Ｇ０４　ＶＨ	Ｅ Ｖ Ｋ Ｌ Ｍ Ｅ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｌ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ａ Ｅ Ｌ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｒ Ｄ Ｔ Ｙ Ｍ Ｙ Ｗ Ｖ Ｋ Ｑ Ｒ Ｐ Ｅ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｉ Ｇ Ｒ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｇ Ｎ Ｔ Ｋ Ｆ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｄ Ｒ Ａ Ｔ Ｍ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ａ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｔ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｔ Ｔ Ｙ Ｆ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｔ Ｌ Ｔ Ｖ Ｓ
４９	Ｐ１５Ｅ０６　ＶＬ	Ｅ Ｎ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ａ Ｌ Ｍ Ａ Ａ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｋ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｇ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｐ Ｋ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｖ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｓ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｓ Ｍ Ｅ Ａ Ｅ Ｄ Ａ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｒ Ｙ Ｐ Ｗ Ｔ Ｆ Ｇ Ｇ Ｇ Ｔ Ｋ Ｌ Ｅ Ｉ Ｋ
５０	Ｐ１５Ｇ０５　ＶＬ	Ｅ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ａ Ｌ Ｍ Ａ Ａ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｋ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｐ Ｋ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｖ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｓ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｓ Ｍ Ｅ Ａ Ｅ Ｄ Ａ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｌ Ｔ Ｆ Ｇ Ａ Ｇ Ｔ Ｋ Ｌ Ｅ Ｌ Ｋ
５１	Ｐ１５Ｂ０６　ＶＨ	Ｅ Ｖ Ｑ Ｌ Ｑ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｌ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｌ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｍ Ｙ Ｗ Ｖ Ｋ Ｑ Ｒ Ｐ Ｅ Ｑ Ｇ Ｌ Ｄ Ｗ Ｉ Ｇ Ｒ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｇ Ｎ Ｔ Ｈ Ｆ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｋ Ａ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ａ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｔ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｓ Ｔ Ｙ Ｆ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｔ Ｌ Ｔ Ｖ Ｓ

【表１Ｊ】

５２	Ｐ１５Ｂ０６　ＶＬ	Ｑ Ｉ Ｌ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ａ Ｌ Ｍ Ａ Ａ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｋ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｐ Ｋ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｖ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｓ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｓ Ｍ Ｅ Ａ Ｅ Ｄ Ａ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｌ Ｔ Ｆ Ｇ Ａ Ｇ Ｔ Ｋ Ｌ Ｅ Ｌ Ｋ
５３	Ｐ１４Ｂ０７　ＶＨ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｑ Ｑ Ｐ Ｇ Ａ Ｅ Ｌ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｌ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｎ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｋ Ｑ Ｒ Ｐ Ｅ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｉ Ｇ Ｓ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｇ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｋ Ａ Ｓ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ａ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｔ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ｔ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｓ Ｙ Ｆ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｔ Ｌ Ｔ Ｖ Ｓ
５４	Ｐ１３Ｃ０６　ＶＨ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｌ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｅ Ｌ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｔ Ｄ Ｔ Ｙ Ｍ Ｙ Ｗ Ｖ Ｋ Ｑ Ｒ Ｐ Ｅ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｉ Ｇ Ｒ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｇ Ｎ Ｔ Ｋ Ｆ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｄ Ｒ Ａ Ｔ Ｍ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ａ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｔ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｔ Ｔ Ｙ Ｆ Ｄ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｃ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｔ Ｌ Ｔ Ｖ Ｓ
５５	Ｐ１３Ｃ０６　ＶＬ	Ｅ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ａ Ｌ Ｍ Ａ Ａ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｋ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｙ Ｗ Ｆ Ｑ Ｈ Ｋ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｐ Ｋ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｖ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｓ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｓ Ｍ Ｄ Ａ Ｅ Ｎ Ａ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｒ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｋ Ｌ Ｅ Ｉ Ｋ
５６	Ｈ０	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｍ Ｔ Ｒ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｒ Ｙ Ｙ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ

【表１Ｋ】

５７	Ｈ１	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
５８	Ｈ２	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
５９	Ｈ３	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
６０	Ｈ４	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｉ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ｖ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｒ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
６１	Ｈ４＿Ｒ９８Ｋ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｉ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ｖ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ

【表１Ｌ】

６２	Ｈ４＿Ｄ１００Ｅ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｖ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｉ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ｖ Ｙ Ｌ Ｑ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｒ Ｙ Ｅ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
６３	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
６４	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
６５	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ

【表１Ｍ】

２２０	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ	Ｘ Ｖ Ｑ Ｍ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ、 式中、Ｘ＝グルタミン（Ｑ）またはピログルタミン酸（ｐＥ）
６６	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｋ２３Ｔ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
６７	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
６８	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ

【表１Ｎ】

６９	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
７０	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
７１	Ｈ２＿Ｒ９８Ｋ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｌ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
７２	Ｈ３＿Ｒ９８Ｋ	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ Ｗ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｌ Ｖ Ｔ Ｖ Ｓ Ｓ
７３	Ｌ０	Ｅ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｓ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ａ Ｐ Ｒ Ｌ Ｌ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｉ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｄ Ｆ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｋ Ｖ Ｅ Ｉ Ｋ

【表１０】

２２１	Ｌ０	Ｘ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｓ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ａ Ｐ Ｒ Ｌ Ｌ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｉ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｄ Ｆ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｋ Ｖ Ｅ Ｉ Ｋ、 式中、Ｘ＝グルタミン酸（Ｅ）またはピログルタミン酸（ｐＥ）
７４	Ｌ１	Ｅ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｓ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ａ Ｐ Ｒ Ｌ Ｌ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｉ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｋ Ｖ Ｅ Ｉ Ｋ
７５	Ｌ２	Ｅ Ｉ Ｌ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｓ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｆ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ａ Ｐ Ｒ Ｌ Ｌ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｉ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｋ Ｖ Ｅ Ｉ Ｋ
７６	Ｌ３	Ｅ Ｉ Ｌ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｓ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｆ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ａ Ｐ Ｒ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｋ Ｖ Ｅ Ｉ Ｋ
７７	Ｌ４	Ｅ Ｉ Ｌ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｔ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｆ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ｓ Ｐ Ｒ Ｌ Ｗ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｖ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ Ｇ Ｔ Ｋ Ｖ Ｅ Ｉ Ｋ
７８	ＣＤＲＨ１	Ｄ Ｔ Ｙ Ｍ Ｙ
７９	ＣＤＲＨ１	Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ

【表１Ｐ】

８０	ＣＤＲＨ１	ＤＴＹＩＹ
８１	ＣＤＲＨ１	ＤＮＹＩＨ
８２	ＣＤＲＨ１	ＤＮＹＭＤ
８３	ＣＤＲＨ２	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＬＱＧ
８４	ＣＤＲＨ２	ＥＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ
８５	ＣＤＲＨ２	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＧ
８６	ＣＤＲＨ２	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ
８７	ＣＤＲＨ２	ＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ
８８	ＣＤＲＨ２	ＥＩＤＰＡＮＧＮＳＫＹＡＰＲＦＱＧ
８９	ＣＤＲＨ２	ＥＩＤＰＡＮＧＨＴＫＹＤＰＫＦＱＧ
９０	ＣＤＲＨ２	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ
９１	ＣＤＲＨ２	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ
９２	ＣＤＲＨ２	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＨＦＤＰＫＦＱＧ
９３	ＣＤＲＨ２	ＫＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ
９４	ＣＤＲＨ３	ＹＳＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ
９５	ＣＤＲＨ３	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ
９６	ＣＤＲＨ３	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ
９７	ＣＤＲＨ３	ＹＦＤＫＹＤＶＧＧＣＤＹ
９８	ＣＤＲＨ３	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ
９９	ＣＤＲＨ３	ＹＹＹＲＹＥＶＧＧＦＤＹ
１００	ＣＤＲＬ１	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ
１０１	ＣＤＲＬ１	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＴＬＨ
１０２	ＣＤＲＬ１	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＹ
１０３	ＣＤＲＬ１	ＳＶＳＳＧＩＳＳＳＮＬＨ

【表１Ｑ】

１０４	ＣＤＲＬ２	ＧＴＳＮＬＡＳ
１０５	ＣＤＲＬ３	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ
１０６	ＣＤＲＬ３	ＱＱＷＮＳＹＰＬＴ
１０７	ＣＤＲＬ３	ＱＱＷＳＳＹＰＨＴ
１０８	ＣＤＲＬ３	ＱＱＷＳＳＹＰＷＴ
１０９	ＣＤＲＬ３	ＱＱＷＳＳＹＰＬＴ
１１０	ＣＤＲＬ３	ＱＱＷＳＴＹＰＦＴ
１１１	ＣＤＲＬ３	ＱＱＷＳＲＹＰＷＴ
１１２	ＣＤＲＬ３	ＱＱＷＲＳＹＰＦＴ
１１３	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ
１１４	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ
１１５	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＶＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ
１１６	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ
１１７	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＭＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ
１１８	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＭＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ
１１９	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ
１２０	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ
１２１	ＶＨ　ＦＲ１	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ

【表１Ｒ】

１２２	ＶＨ　ＦＲ２	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ
１２３	ＶＨ　ＦＲ２	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧ
１２４	ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ
１２５	ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ
１２６	ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ
１２７	ＶＨ　ＦＲ３	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＬＱＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ
１２８	ＶＨ　ＦＲ４	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
１２９	ＶＬ　ＦＲ１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ
１３０	ＶＬ　ＦＲ１	ＥＩＬＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ
１３１	ＶＬ　ＦＲ１	ＥＩＬＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＴＣ
１３２	ＶＬ　ＦＲ２	ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ
１３３	ＶＬ　ＦＲ２	ＷＦＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ
１３４	ＶＬ　ＦＲ２	ＷＦＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＷＩＹ
１３５	ＶＬ　ＦＲ２	ＷＦＱＱＫＰＧＱＳＰＲＬＷＩＹ
１３６	ＶＬ　ＦＲ３	ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ
１３７	ＶＬ　ＦＲ３	ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ
１３８	ＶＬ　ＦＲ３	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ

【表１Ｓ】

１３９	ＶＬ　ＦＲ４	ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ
１４０	ＣＤＲＨ１コンセンサス	ＤＸ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$、式中： Ｘ$_1$は、ＴまたはＮであり、 Ｘ$_2$は、ＩまたはＭであり、及び Ｘ$_3$は、Ｈ、Ｙ、またはＤである。
１４１	ＣＤＲＨ１コンセンサス	ＤＸ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$、式中： Ｘ$_1$は、ＴまたはＮであり、 Ｘ$_2$は、ＩまたはＭであり、及び Ｘ$_3$は、ＨまたはＹである。
１４２	ＣＤＲＨ２コンセンサス	Ｘ$_1$ＩＤＰＡＮＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$ＰＸ$_8$Ｘ$_9$ＱＸ$_{10}$、式中： Ｘ$_1$は、Ｅ、Ｒ、Ｓ、またはＫであり、 Ｘ$_2$は、ＤまたはＧであり、 Ｘ$_3$は、ＮまたはＨであり、 Ｘ$_4$は、ＴまたはＳであり、 Ｘ$_5$は、ＫまたはＨであり、 Ｘ$_6$は、ＹまたはＦであり、 Ｘ$_7$は、ＤまたはＡであり、 Ｘ$_8$は、ＫまたはＲであり、 Ｘ$_9$は、ＦまたはＬであり、及び Ｘ$_{10}$は、ＧまたはＤである。
１４３	ＣＤＲＨ２コンセンサス	Ｘ$_1$ＩＤＰＡＮＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＫＸ$_5$Ｘ$_6$ＰＸ$_7$ＦＱＸ$_8$、式中： Ｘ$_1$は、Ｅ、Ｒ、またはＳであり、 Ｘ$_2$は、ＤまたはＧであり、 Ｘ$_3$は、ＮまたはＨであり、 Ｘ$_4$は、ＴまたはＳであり、 Ｘ$_5$は、ＹまたはＦであり、 Ｘ$_6$は、ＤまたはＡであり、 Ｘ$_7$は、ＫまたはＲであり、及び Ｘ$_8$は、ＧまたはＤである。
１４４	ＣＤＲＨ３コンセンサス	ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＹＸ$_4$ＶＧＧＸ$_5$ＤＹ、式中： Ｘ$_1$は、Ｙ、Ｆ、またはＳであり、 Ｘ$_2$は、ＹまたはＤであり、 Ｘ$_3$は、ＫまたはＲであり、 Ｘ$_4$は、ＤまたはＥであり、及び Ｘ$_5$は、ＦまたはＣである。

【表１Ｔ】

１４５	ＣＤＲＨ３コンセンサス	ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＹＤＶＧＧＸ$_4$ＤＹ、式中： Ｘ$_1$は、Ｙ、Ｆ、またはＳであり、 Ｘ$_2$は、ＹまたはＤであり、 Ｘ$_3$は、ＫまたはＲであり、及び Ｘ$_4$は、ＦまたはＣである。
１４６	ＣＤＲＨ３コンセンサス	ＹＹＹＸ$_1$ＹＸ$_2$ＶＧＧＦＤＹ、式中： Ｘ$_1$は、ＫまたはＲであり、及び Ｘ$_2$は、ＤまたはＥである。
１４７	ＣＤＲＬ１コンセンサス	ＳＶＳＳＸ$_1$ＩＳＳＳＸ$_2$ＬＸ$_3$、式中： Ｘ$_1$は、ＳまたはＧであり、 Ｘ$_2$は、ＮまたはＴであり、及び Ｘ$_3$は、ＨまたはＹである。
１４８	ＣＤＲＬ１コンセンサス	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＸ$_1$、式中： Ｘ$_1$は、ＨまたはＹである。
１４９	ＣＤＲＬ３コンセンサス	ＱＱＷＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＰＸ$_3$Ｔ、式中： Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｎ、またはＲであり、 Ｘ$_2$は、Ｓ、ＴまたはＲであり、及び Ｘ$_3$は、Ｆ、Ｌ、Ｈ、またはＷである。
１５０	ＣＤＲＬ３コンセンサス	ＱＱＷＸ$_1$ＳＹＰＸ$_2$Ｔ、式中： Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｎ、またはＲであり、及び Ｘ$_2$は、Ｆ、Ｌ、またはＨである。

【表１Ｕ】

１５１	ヒト化ＶＨコンセンサス	ＱＶＱＸ$_1$Ｘ$_2$ＱＳＧＡＥＶＸ$_3$ＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＸ$_5$ＧＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧＲＶＴＸ$_6$ＴＸ$_7$ＤＴＳＸ$_8$Ｘ$_9$ＴＶＹＹＸ$_{10}$Ｘ$_{11}$ＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＸ$_{12}$ＹＹＹＸ$_{13}$ＹＸ$_{14}$ＶＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ、式中： Ｘ$_1$は、ＭまたはＬであり、 Ｘ$_2$は、ＶまたはＫであり、 Ｘ$_3$は、ＫまたはＶであり、 Ｘ$_4$は、ＫまたはＴであり、 Ｘ$_5$は、ＭまたはＩであり、 Ｘ$_6$は、ＩまたはＭであり、 Ｘ$_7$は、ＡまたはＲであり、 Ｘ$_8$は、ＴまたはＳであり、 Ｘ$_9$は、ＳまたはＮであり、 Ｘ$_{10}$は、ＭまたはＬであり、 Ｘ$_{11}$は、ＥまたはＱであり、 Ｘ$_{12}$は、ＴまたはＲであり、 Ｘ$_{13}$は、ＫまたはＲであり、及び Ｘ$_{14}$は、ＤまたはＥである。

【表１Ｖ】

２１８	ヒト化ＶＨコンセンサス	ＱＶＱ$X_1$$X_2$ＱＳＧＡＥＶ$X_3$ＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣ$X_4$ＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷ$X_5$ＧＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧＲＶＴ$X_6$Ｔ$X_7$ＤＴＳ$X_8$$X_9$ＴＶＹＸ$X_{10}$$X_{11}$ＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＸ$_{12}$ＹＹＹ$X_{13}$Ｙ$X_{14}$ＶＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ、式中： X_1は、ＭまたはＬであり、 X_2は、ＶまたはＫであり、 X_3は、ＫまたはＶであり、 X_4は、ＫまたはＴであり、 X_5は、ＭまたはＩであり、 X_6は、ＩまたはＭであり、 X_7は、ＡまたはＲであり、 X_8は、ＴまたはＳであり、 X_9は、ＳまたはＮであり、 X_{10}は、ＭまたはＬであり、 X_{11}は、ＥまたはＱであり、 X_{12}は、ＴまたはＲであり、 X_{13}は、ＫまたはＲであり、及び X_{14}は、ＤまたはＥである。

【表１Ｗ】

２２２	ヒト化ＶＨコンセンサス	X_1ＶＱ$X_2$$X_3$ＱＳＧＡＥＶ$X_4$ＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷX_5ＧＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧＲＶＴX_6ＴX_7ＤＴＳ$X_8$$X_9$ＴＶＹ$X_{10}$$X_{11}$ＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡ$X_{12}$ＹＹＹ$X_{13}$Ｙ$X_{14}$ＶＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ、式中： X_1は、ＱまたはｐＥ（ピログルタミン酸）であり、 X_2は、ＭまたはＬであり、 X_3は、ＶまたはＫであり、 X_4は、ＫまたはＶであり、 X_5は、ＭまたはＩであり、 X_6は、ＩまたはＭであり、 X_7は、ＡまたはＲであり、 X_8は、ＴまたはＳであり、 X_9は、ＳまたはＮであり、 X_{10}は、ＭまたはＬであり、 X_{11}は、ＥまたはＱであり、 X_{12}は、ＴまたはＲであり、 X_{13}は、ＫまたはＲであり、及び X_{14}は、ＤまたはＥである。

【表１Ｘ】

２２３	ヒト化ＶＨコンセンサス	X_1ＶＱ$X_2$$X_3$ＱＳＧＡＥＶ$X_4$ＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣ$X_5$ＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷ$X_6$ＧＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧＲＶＴ$X_7$Ｔ$X_8$ＤＴＳ$X_9$$X_{10}$ＴＶＹＹ$X_{11}$$X_{12}$ＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＸ$_{13}$ＹＹＹ$X_{14}$Ｙ$X_{15}$ＶＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ、式中： X_1は、ＱまたはｐＥ（ピログルタミン酸）であり、 X_2は、ＭまたはＬであり、 X_3は、ＶまたはＫであり、 X_4は、ＫまたはＶであり、 X_5は、ＫまたはＴであり、 X_6は、ＭまたはＩであり、 X_7は、ＩまたはＭであり、 X_8は、ＡまたはＲであり、 X_9は、ＴまたはＳであり、 X_{10}は、ＳまたはＮであり、 X_{11}は、ＭまたはＬであり、 X_{12}は、ＥまたはＱであり、 X_{13}は、ＴまたはＲであり、 X_{14}は、ＫまたはＲであり、及び X_{15}は、ＤまたはＥである。

【表１Ｙ】

１５２	ヒト化ＶＬコンセンサス	ＥＩＸ$_1$ＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＸ$_2$ＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＸ$_3$ＱＱＫＰＧＱＸ$_4$ＰＲＬＸ$_5$ＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＸ$_6$ＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＸ$_7$Ｘ$_8$ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ、式中： Ｘ$_1$は、ＶまたはＬであり、 Ｘ$_2$は、ＳまたはＴであり、 Ｘ$_3$は、ＹまたはＦであり、 Ｘ$_4$は、ＡまたはＳであり、 Ｘ$_5$は、ＬまたはＷであり、 Ｘ$_6$は、ＩまたはＶであり、 Ｘ$_7$は、ＤまたはＳであり、及び Ｘ$_8$は、ＦまたはＹである。
２２４	ヒト化ＶＬコンセンサス	Ｘ$_1$ＩＸ$_2$ＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＸ$_3$ＣＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨＷＸ$_4$ＱＱＫＰＧＱＸ$_5$ＰＲＬＸ$_6$ＩＹＧＴＳＮＬＡＳＧＸ$_7$ＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＸ$_8$Ｘ$_9$ＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＷＳＳＹＰＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ、式中： Ｘ$_1$は、ＥまたはｐＥ（ピログルタミン酸）であり、 Ｘ$_2$は、ＶまたはＬであり、 Ｘ$_3$は、ＳまたはＴであり、 Ｘ$_4$は、ＹまたはＦであり、 Ｘ$_5$は、ＡまたはＳであり、 Ｘ$_6$は、ＬまたはＷであり、 Ｘ$_7$は、ＩまたはＶであり、 Ｘ$_8$は、ＤまたはＳであり、及び Ｘ$_9$は、ＦまたはＹである。

【表１Ｚ】

１６８	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４ Ｍ完全長ＩｇＧ$_1$重鎖	Q V Q M V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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 N 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

【表１ＡＡ】

２２５	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４ Ｍ完全長ＩｇＧ$_1$重鎖	Ｘ Ｖ Ｑ Ｍ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ 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 Ｎ 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、 式中、Ｘ＝グルタミン（Ｑ）またはピログルタミン酸（ｐＥ）

10 20 30 40 50

【表１ＢＢ】

１６９	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４ Ｍ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ ２９７Ａ重鎖	Q V Q M V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＣＣ】

２２６	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Ｘ Ｖ Ｑ Ｍ Ｖ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｋ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｔ Ｓ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ 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、 式中、Ｘ＝グルタミン（Ｑ）またはピログルタミン酸（ｐＥ）

10 20 30 40 50

【表１ＤＤ】

１７０	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ完全長ＩｇＧ$_4$　Ｓ２２８Ｐ重鎖	Q V Q M V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S 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 K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F 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 Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N 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 G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q 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 R L T V D K S R W Q E 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 L G

【表１ＥＥ】

２２７	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ完全長ＩｇＧ$_4$　Ｓ２２８Ｐ重鎖	ＸＶＱＭＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶ ＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷ ＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＥＩＤＰＡ ＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡ ＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＴＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦ ＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧ ＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡ ＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷ ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳ ＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧ ＴＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤ ＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥ ＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬ ＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥ ＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡ ＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶ ＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶ ＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧ ＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴ ＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩ ＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰ ＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤ ＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡ ＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧ、 式中、Ｘ＝グルタミン（Ｑ）またはピログルタミン酸（ｐＥ）

【表１ＦＦ】

１７１	Ｈ０完全長ＩｇＧ$_1$ Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T M T R D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R Y Y Y R Y D V G G F D Y 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

【表１ＧＧ】

１７２	Ｈ１完全長ＩｇＧ$_1$ Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y R Y D V G G F D Y 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

【表１ＨＨ】

１７３	Ｈ２完全長ＩｇＧ$_1$ Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S S N T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y R Y D V G G F D Y 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

【表１ＩＩ】

１７４	Ｈ３完全長ＩｇＧ$_1$ Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q M K Q S G A E V K K P G A S V K V S C T A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S S N T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y R Y D V G G F D Y 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

【表１ＪＪ】

１７５	Ｈ４完全長ＩｇＧ$_1$ Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q M K Q S G A E V V K P G A S V K V S C T A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W I G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S S N T V Y L Q L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y R Y D V G G F D Y 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

【表１ＫＫ】

１７６	Ｈ４＿Ｒ９８Ｋ完全長 ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ 重鎖	Q V Q M K Q S G A E V V K P G A S V K V S C T A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W I G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S S N T V Y L Q L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＬＬ】

１７７	Ｈ４＿Ｄ１００Ｅ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q M K Q S G A E V V K P G A S V K V S C T A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W I G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S S N T V Y L Q L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y R Y E V G G F D Y 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

【表１ＭＭ】

１７８	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＮＮ】

１７９	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｋ２３Ｔ完全長ＩｇG_1Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C T A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１００】

１８０	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｋ２３Ｔ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q M V Q S G A E V K K P G A S V K V S C T A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＰＰ】

１８１	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ完全長ＩｇG_1　Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q M K Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＱＱ】

１８２	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q M K Q S G A E V K K P G A S V K V S C T A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＲＲ】

１８３	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q L K Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＳＳ】

１８４	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q L K Q S G A E V K K P G A S V K V S C T A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＴＴ】

１８５	Ｈ２＿Ｒ９８Ｋ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G Q G L E W M G E I D P A N D N T K Y D P K F Q G R V T I T A D T S S N T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T Y Y Y K Y D V G G F D Y 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

【表１ＵＵ】

１８６	Ｈ３＿Ｒ９８Ｋ完全長ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ重鎖	Ｑ Ｖ Ｑ Ｍ Ｋ Ｑ Ｓ Ｇ Ａ Ｅ Ｖ Ｋ Ｋ Ｐ Ｇ Ａ Ｓ Ｖ Ｋ Ｖ Ｓ Ｃ Ｔ Ａ Ｓ Ｇ Ｆ Ｎ Ｉ Ｋ Ｄ Ｔ Ｙ Ｉ Ｈ Ｗ Ｖ Ｒ Ｑ Ａ Ｐ Ｇ Ｑ Ｇ Ｌ Ｅ Ｗ Ｍ Ｇ Ｅ Ｉ Ｄ Ｐ Ａ Ｎ Ｄ Ｎ Ｔ Ｋ Ｙ Ｄ Ｐ Ｋ Ｆ Ｑ Ｇ Ｒ Ｖ Ｔ Ｉ Ｔ Ａ Ｄ Ｔ Ｓ Ｓ Ｎ Ｔ Ｖ Ｙ Ｍ Ｅ Ｌ Ｓ Ｓ Ｌ Ｒ Ｓ Ｅ Ｄ Ｔ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ａ Ｔ Ｙ Ｙ Ｙ Ｋ Ｙ Ｄ Ｖ Ｇ Ｇ Ｆ Ｄ Ｙ 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
１８７	Ｌ０完全長軽鎖	Ｅ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｓ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ａ Ｐ Ｒ Ｌ Ｌ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｉ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｄ Ｆ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ 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

【表１ＶＶ】

２２８	Ｌ０完全長軽鎖	Ｘ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｓ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ａ Ｐ Ｒ Ｌ Ｌ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｉ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｄ Ｆ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ 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、 式中、Ｘ＝グルタミン酸（Ｅ）またはピログルタミン酸（ｐＥ）
１８８	Ｌ１完全長軽鎖	Ｅ Ｉ Ｖ Ｌ Ｔ Ｑ Ｓ Ｐ Ｇ Ｔ Ｌ Ｓ Ｌ Ｓ Ｐ Ｇ Ｅ Ｒ Ａ Ｔ Ｌ Ｓ Ｃ Ｓ Ｖ Ｓ Ｓ Ｓ Ｉ Ｓ Ｓ Ｓ Ｎ Ｌ Ｈ Ｗ Ｙ Ｑ Ｑ Ｋ Ｐ Ｇ Ｑ Ａ Ｐ Ｒ Ｌ Ｌ Ｉ Ｙ Ｇ Ｔ Ｓ Ｎ Ｌ Ａ Ｓ Ｇ Ｉ Ｐ Ｄ Ｒ Ｆ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｓ Ｇ Ｔ Ｓ Ｙ Ｔ Ｌ Ｔ Ｉ Ｓ Ｒ Ｌ Ｅ Ｐ Ｅ Ｄ Ｆ Ａ Ｖ Ｙ Ｙ Ｃ Ｑ Ｑ Ｗ Ｓ Ｓ Ｙ Ｐ Ｆ Ｔ Ｆ Ｇ Ｑ 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

【表１ＷＷ】

１８９	Ｌ２完全長軽鎖	E I L L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C S V S S S I S S S N L H W F Q Q K P G Q A P R L L I Y G T S N L A S G I P D R F S G S G S G T S Y T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q W S S Y P F T F G Q 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
１９０	Ｌ３完全長軽鎖	E I L L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C S V S S S I S S S N L H W F Q Q K P G Q A P R L W I Y G T S N L A S G V P D R F S G S G S G T S Y T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q W S S Y P F T F G Q 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
１９１	Ｌ４完全長軽鎖	E I L L T Q S P G T L S L S P G E R A T L T C S V S S S I S S S N L H W F Q Q K P G Q S P R L W I Y G T S N L A S G V P D R F S G S G S G T S Y T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q W S S Y P F T F G Q 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

【表１ＸＸ】

１９２	ヒトＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ３アロタイプ（Ｃ末端リジン無）	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴ ＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ ＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴ ＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮ ＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ ＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰ ＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦ ＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ ＳＬＳＰＧ

【表１ＹＹ】

１９３	ヒトＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ３アロタイプ	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴ ＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ ＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴ ＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮ ＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ ＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰ ＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦ ＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ ＳＬＳＰＧＫ

【表１ＺＺ】

２０８	ヒトＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ１７アロタイプ（Ｃ末端リジン無）	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴ ＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ ＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴ ＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮ ＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ ＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰ ＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦ ＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ ＳＬＳＰＧ

【表１ＡＡＡ】

２０９	ヒトＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ１７アロタイプ	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴ ＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ ＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴ ＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮ ＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ ＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰ ＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦ ＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ ＳＬＳＰＧＫ

【表１ＢＢＢ】

１９４	ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ （Ｃ末端リジン無）	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴ ＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ ＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴ ＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡ ＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ ＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰ ＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦ ＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ ＳＬＳＰＧ

【表１ＣＣＣ】

１９５	ＩｇＧ$_1$　Ｎ２９７Ａ	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴ ＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳ ＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴ ＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡ ＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥ ＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ ＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰ ＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦ ＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ ＳＬＳＰＧＫ

【表１ＤＤＤ】

１９６	ＩｇＧ$_4$　Ｓ２２８Ｐ （Ｃ末端リジン無）	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴ ＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ ＳＳＳＬＧＴＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳ ＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰ ＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫ ＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶ ＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶ ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹ ＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥ ＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩ ＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳ ＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦ ＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮ ＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳ ＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳ ＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳ ＬＧ

【表１ＥＥＥ】

１９７	ＩｇＧ$_4$　Ｓ２２８Ｐ	ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴ ＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰ ＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰ ＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ ＳＳＳＬＧＴＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳ ＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰ ＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫ ＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶ ＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶ ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹ ＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥ ＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩ ＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳ ＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦ ＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮ ＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳ ＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳ ＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳ ＬＧＫ
１９８	ヒトカッパ軽鎖定常領域ＩＧＫＣ＊０１　Ｋｍ３アロタイプ	ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬ ＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥ ＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬ ＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
２１９	ヒトカッパ軽鎖定常領域ＩＧＫＣ＊０１　Ｋｍ３アロタイプ	ＧＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬ ＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥ ＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥ ＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬ ＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【表２Ａ】

表２．例示の抗ＬＡＧ－３抗体の重鎖ＣＤＲアミノ酸配列。＊

ＶＨ	ＣＤＲＨ１（配列番号）	ＣＤＲＨ２（配列番号）	ＣＤＲＨ３（配列番号）
Ｐ０１Ｃ０９　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＬＱＧ（８３）	ＹＳＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９４）
Ｐ０５Ｅ０１　ＶＨ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８４）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ０１Ａ１２　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＧ（８５）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ１３Ｂ０１　ＶＨ	ＤＴＹＩＹ（８０）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＧ（８５）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｃ１０　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｃ０８　ＶＨ	ＤＮＹＩＨ（８１）	ＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８７）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｅ０２　ＶＨ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＧＮＳＫＹＡＰＲＦＱＧ（８８）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ１３Ｆ０２　ＶＨ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＧＨＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８９）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ１３Ｂ０２　ＶＨ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ１３Ａ０６　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９１）	ＹＳＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９４）
Ｐ１４Ｃ０４　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＨＦＤＰＫＦＱＧ（９２）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）

【表２Ｂ】

Ｐ１４Ａ０４　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１５Ｆ０６　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｂ０３　ＶＨ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８４）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ１５Ｃ０２　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１６Ｄ０４　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｆ０１　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ａ０４　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１６Ｈ０５　ＶＨ	ＤＮＹＩＨ（８１）	ＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８７）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｆ０９　ＶＨ	ＤＮＹＩＨ（８１）	ＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８７）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｇ０１　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｈ０５　ＶＨ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ１３Ｄ０４　ＶＨ	ＤＮＹＭＤ（８２）	ＫＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９３）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）

【表２Ｃ】

Ｐ１４Ｇ０１　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１４Ｇ０３　ＶＨ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８４）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ１３Ｇ０５　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｆ０６　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｂ１１　ＶＨ	ＤＮＹＭＤ（８２）	ＫＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９３）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｐ１４Ｆ０１　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１４Ｆ０６　ＶＨ	ＤＮＹＩＨ（８１）	ＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８７）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｄ０５　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｇ０４　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１５Ｅ０６　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１５Ｇ０５　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１５Ｂ０６　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＨＦＤＰＫＦＱＧ（９２）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）

【表２Ｄ】

Ｐ１４Ｂ０７　ＶＨ	ＤＮＹＩＨ（８１）	ＳＩＤＰＡＮＧＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（８７）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ０５Ｅ０３　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９６）
Ｐ１３Ｃ０６　ＶＨ	ＤＴＹＭＹ（７８）	ＲＩＤＰＡＮＧＮＴＫＦＤＰＫＦＱＤ（８６）	ＹＦＤＫＹＤＶＧＧＣＤＹ（９７）
Ｈ０	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｈ１	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｈ２	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｈ３	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｈ４	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＲＹＤＶＧＧＦＤＹ（９５）
Ｈ４＿Ｒ９８Ｋ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ４＿Ｄ１００Ｅ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＲＹＥＶＧＧＦＤＹ（９９）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）

【表２Ｅ】

Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｋ２３Ｔ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ２＿Ｒ９８Ｋ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）
Ｈ３＿Ｒ９８Ｋ	ＤＴＹＩＨ（７９）	ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧ（９０）	ＹＹＹＫＹＤＶＧＧＦＤＹ（９８）

＊Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって定義した。

【表３Ａ】

表３．例示の抗ＬＡＧ－３抗体の軽鎖ＣＤＲアミノ酸配列。＊

ＶＬ	ＣＤＲＬ１（配列番号）	ＣＤＲＬ２（配列番号）	ＣＤＲＬ３（配列番号）
Ｐ０１Ｃ０９　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ０５Ｅ０１　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＮＳＹＰＬＴ（１０６）
Ｐ０１Ａ１２　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｂ０１　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｃ１０　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｃ０８　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｅ０２　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｆ０２　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｂ０２　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ａ０６　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＨＴ（１０７）
Ｐ１４Ｃ０４　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１４Ａ０４　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１５Ｆ０６　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＴＬＨ（１０１）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＷＴ（１０８）
Ｐ１３Ｂ０３　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１５Ｃ０２　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１６Ｄ０４　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＬＴ（１０９）
Ｐ１３Ｆ０１　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）

【表３Ｂ】

Ｐ１３Ａ０４　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１６Ｈ０５　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＨＴ（１０７）
Ｐ１３Ｆ０９　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｇ０１　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｈ０５　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｄ０４　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１４Ｇ０１　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１４Ｇ０３　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＹ（１０２）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｇ０５　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｆ０６　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｂ１１　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１４Ｆ０１　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＴＹＰＦＴ（１１０）
Ｐ１４Ｆ０６　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｄ０５　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｇ０４　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１５Ｅ０６　ＶＬ	ＳＶＳＳＧＩＳＳＳＮＬＨ（１０３）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＲＹＰＷＴ（１１１）
Ｐ１５Ｇ０５　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＬＴ（１０９）
Ｐ１５Ｂ０６　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＬＴ（１０９）
Ｐ１４Ｂ０７　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）

【表３Ｃ】

Ｐ０５Ｅ０３　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｐ１３Ｃ０６　ＶＬ	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＹ（１０２）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＲＳＹＰＦＴ（１１２）
Ｌ０	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｌ１	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｌ２	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｌ３	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）
Ｌ４	ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨ（１００）	ＧＴＳＮＬＡＳ（１０４）	ＱＱＷＳＳＹＰＦＴ（１０５）

＊Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって定義した。

【表４Ａ】

表４．例示の抗ＬＡＧ－３抗体の重鎖フレームワーク（ＦＲ）アミノ酸配列。＊

ＶＨ	ＶＨ　ＦＲ１（配列番号）	ＶＨ　ＦＲ２（配列番号）	ＶＨ　ＦＲ３（配列番号）	ＶＨ　ＦＲ４（配列番号）
Ｈ０	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ（１１３）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（１２４）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ（１１３）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ２	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ（１１３）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２６）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ３	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１１４）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２６）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ４	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＶＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１１５）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧ（１２３）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＬＱＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２７）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）

【表４Ｂ】

Ｈ４＿Ｒ９８Ｋ	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＶＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１１５）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧ（１２３）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＬＱＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２７）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ４＿Ｄ１００Ｅ	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＶＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１１５）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧ（１２３）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＬＱＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２７）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ（１１３）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１１６）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ	ＱＶＱＭＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ（１１７）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｋ２３Ｔ	ＱＶＱＭＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１１８）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）

【表４Ｃ】

Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ（１１９）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１１４）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ（１２０）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１２１）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２５）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ２＿Ｒ９８Ｋ	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＮＩＫ（１１３）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２６）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）
Ｈ３＿Ｒ９８Ｋ	ＱＶＱＭＫＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＴＡＳＧＦＮＩＫ（１１４）	ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（１２２）	ＲＶＴＩＴＡＤＴＳＳＮＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（１２６）	ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（１２８）

【表４Ｄ】

＊表４に記載の重鎖フレームワーク領域は、ＣＤＲのＫａｂａｔの番号付けシステムの境界に基づいて決定される。言い換えれば、ＶＨ　ＣＤＲは、Ｋａｂａｔによって決定され、フレームワーク領域は、フォーマットＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４における可変領域中のＣＤＲを取り囲むアミノ酸残基である。

【表５】

表５．例示の抗ＬＡＧ－３抗体の軽鎖フレームワーク（ＦＲ）アミノ酸配列。＊

ＶＬ	ＶＬ　ＦＲ１（配列番号）	ＶＬ　ＦＲ２（配列番号）	ＶＬ　ＦＲ３（配列番号）	ＶＬ　ＦＲ４（配列番号）
Ｌ０	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（１２９）	ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（１３２）	ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（１３６）	ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（１３９）
Ｌ１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（１２９）	ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（１３２）	ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（１３７）	ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（１３９）
Ｌ２	ＥＩＬＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（１３０）	ＷＦＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（１３３）	ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（１３７）	ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（１３９）
Ｌ３	ＥＩＬＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（１３０）	ＷＦＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＷＩＹ（１３４）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（１３８）	ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（１３９）
Ｌ４	ＥＩＬＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＴＣ（１３１）	ＷＦＱＱＫＰＧＱＳＰＲＬＷＩＹ（１３５）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（１３８）	ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（１３９）

＊表５に記載の軽鎖フレームワーク領域は、ＣＤＲのＫａｂａｔの番号付けシステムの境界に基づいて決定される。言い換えれば、ＶＬ　ＣＤＲは、Ｋａｂａｔによって決定され、フレームワーク領域は、フォーマットＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、及びＦＲ４における可変領域中のＣＤＲを取り囲むアミノ酸残基である。

【表６Ａ】

表６．例示のマウス抗ＬＡＧ－３抗体。

抗体	重鎖可変領域配列番号	軽鎖可変領域配列番号
Ｐ０１Ｃ０９	１	２
Ｐ０５Ｅ０１	３	４
Ｐ０１Ａ１２	５	６
Ｐ１３Ｂ０１	７	８
Ｐ１３Ｃ１０	９	１０
Ｐ１３Ｃ０８	１１	１２
Ｐ１３Ｅ０２	１３	１０
Ｐ１３Ｆ０２	１４	１０
Ｐ１３Ｂ０２	１５	１６
Ｐ１３Ａ０６	１７	１８
Ｐ１４Ｃ０４	１９	８
Ｐ１４Ａ０４	２０	２１
Ｐ１５Ｆ０６	２２	２３
Ｐ１３Ｂ０３	２４	１０
Ｐ１５Ｃ０２	９	２５
Ｐ１６Ｄ０４	９	２６
Ｐ１３Ｆ０１	２０	２
Ｐ１３Ａ０４	２７	２８

【表６Ｂ】

Ｐ１６Ｈ０５	２９	３０
Ｐ１３Ｆ０９	３１	３２
Ｐ１３Ｇ０１	３３	３４
Ｐ１３Ｈ０５	３５	１０
Ｐ１３Ｄ０４	３６	３７
Ｐ１４Ｇ０１	３８	２１
Ｐ１４Ｇ０３	３９	４０
Ｐ１３Ｇ０５	９	２
Ｐ１３Ｆ０６	９	４１
Ｐ１３Ｂ１１	４２	４３
Ｐ１４Ｆ０１	９	４４
Ｐ１４Ｆ０６	４５	３２
Ｐ１３Ｄ０５	４６	４７
Ｐ１３Ｇ０４	４８	１０
Ｐ１５Ｅ０６	２０	４９
Ｐ１５Ｇ０５	３３	５０
Ｐ１５Ｂ０６	５１	５２
Ｐ１４Ｂ０７	５３	８
Ｐ０５Ｅ０３	３８	２

【表６Ｃ】

Ｐ１３Ｃ０６	５４	５５

【表７Ａ】

表７．例示のヒト化抗ＬＡＧ－３抗体。＊

抗体	重鎖可変領域（配列番号）	軽鎖可変領域（配列番号）
Ｐ１３Ｂ０２－０１	Ｈ０（５６）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－０２	Ｈ０（５６）	Ｌ１（７４）
Ｐ１３Ｂ０２－０３	Ｈ０（５６）	Ｌ２（７５）
Ｐ１３Ｂ０２－０４	Ｈ０（５６）	Ｌ３（７６）
Ｐ１３Ｂ０２－０５	Ｈ０（５６）	Ｌ４（７７）
Ｐ１３Ｂ０２－０６	Ｈ１（５７）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－０７	Ｈ１（５７）	Ｌ１（７４）
Ｐ１３Ｂ０２－０８	Ｈ１（５７）	Ｌ２（７５）
Ｐ１３Ｂ０２－０９	Ｈ１（５７）	Ｌ３（７６）
Ｐ１３Ｂ０２－１０	Ｈ１（５７）	Ｌ４（７７）
Ｐ１３Ｂ０２－１１	Ｈ２（５８）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－１２	Ｈ２（５８）	Ｌ１（７４）
Ｐ１３Ｂ０２－１３	Ｈ２（５８）	Ｌ２（７５）
Ｐ１３Ｂ０２－１４	Ｈ２（５８）	Ｌ３（７６）
Ｐ１３Ｂ０２－１５	Ｈ２（５８）	Ｌ４（７７）
Ｐ１３Ｂ０２－１６	Ｈ３（５９）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－１７	Ｈ３（５９）	Ｌ１（７４）
Ｐ１３Ｂ０２－１８	Ｈ３（５９）	Ｌ２（７５）

【表７Ｂ】

Ｐ１３Ｂ０２－１９	Ｈ３（５９）	Ｌ３（７６）
Ｐ１３Ｂ０２－２０	Ｈ３（５９）	Ｌ４（７７）
Ｐ１３Ｂ０２－２１	Ｈ４（６０）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－２２	Ｈ４（６０）	Ｌ１（７４）
Ｐ１３Ｂ０２－２３	Ｈ４（６０）	Ｌ２（７５）
Ｐ１３Ｂ０２－２４	Ｈ４（６０）	Ｌ３（７６）
Ｐ１３Ｂ０２－２５	Ｈ４（６０）	Ｌ４（７７）
Ｐ１３Ｂ０２－２６	Ｈ４＿Ｒ９８Ｋ（６１）	Ｌ４（７７）
Ｐ１３Ｂ０２－２７	Ｈ４＿Ｄ１００Ｅ（６２）	Ｌ４（７７）
Ｐ１３Ｂ０２－２８	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ（６３）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－２９	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｋ２３Ｔ（６４）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－３０	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ（６５）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－３１	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｋ２３Ｔ（６６）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－３２	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ（６７）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－３３	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ（６８）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－３４	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ（６９）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－３５	Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｖ５Ｋ＿Ｋ２３Ｔ（７０）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－３６	Ｈ２＿Ｒ９８Ｋ（７１）	Ｌ０（７３）
Ｐ１３Ｂ０２－３７	Ｈ３＿Ｒ９８Ｋ（７２）	Ｌ０（７３）

【表８Ａ】

表８．ヒト生殖系列配列。

配列番号	記述	アミノ酸配列
１５３	ＩＧＨＶ１－４６＊０１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＩＩＮＰＳＧＧＳＴＳＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＴＳＴＶＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ
１５４	ＩＧＨＶ１－６９－２＊０１	ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＴＶＫＩＳＣＫＶＳＧＹＴＦＴＤＹＹＭＨＷＶＱＱＡＰＧＫＧＬＥＷＭＧＬＶＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＥＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＤＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ
１５５	ＩＧＨＶ１－３＊０１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＡＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＲＬＥＷＭＧＷＩＮＡＧＮＧＮＴＫＹＳＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＲＤＴＳＡＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ
１５６	ＩＧＨＶ１－２４＊０１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＹＴＬＴＥＬＳＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＭＧＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＥＤＴＳＴＤＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ
１５７	ＩＧＨＶ１－２＊０１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＧＹＹＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＩＮＰＮＳＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＳＴＲＤＴＳＩＳＴＡＹＭＥＬＳＲＬＲＳＤＤＴＶＶＹＹＣＡＲ
１５８	ＩＧＨＶ１－４５＊０１	ＱＭＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＴＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＹＲＹＬＨＷＶＲＱＡＰＧＱＡＬＥＷＭＧＷＩＴＰＦＮＧＮＴＮＹＡＱＫＦＱＤＲＶＴＩＴＲＤＲＳＭＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＭＹＹＣＡＲ

【表８Ｂ】

１５９	ＩＧＨＶ１－１８＊０１	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＳＹＧＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＮＴＮＹＡＱＫＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＲ
２００	ＩＧＨＪ１＊０１	ＡＥＹＦＱＨＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
１６０	ＩＧＫＶ３－２０＊０１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＧＳＳＰ
１６１	ＩＧＫＶ３Ｄ－１５＊０１またはＩＧＫＶ３－１５＊０１	ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＴＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＮＮＷＰ
１６２	ＩＧＫＶ３Ｄ－２０＊０１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＧＡＳＱＳＶＳＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＬＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＧＳＳＰ
１６３	ＩＧＫＶ３Ｄ－７＊０１	ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＳＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＴＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＤＹＮＬＰＰ
１６４	ＩＧＫＶ１－９＊０１	ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＦＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＬＮＳＹＰ

【表８Ｃ】

１６５	ＩＧＫＶ３－１１＊０１	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＲＳＮＷＰ
２０１	ＩＧＫＪ１＊０１	ＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ

【表９Ａ】

表９．ＬＡＧ－３の例示の配列。

配列番号	記述	アミノ酸配列
１６６	ヒトＬＡＧ－３未熟タンパク質（Ｐ１８６２７－１）	MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVK PLQPGAEVPVVWAQEGAPAQL PCSPTIPLQDLSLLRRAGVTW QHQPDSGPPAAAPGHPLAPGP HPAAPSSWGPRPRRYTVLSVG PGGLRSGRLPLQPRVQLDERG RQRGDFSLWLRPARRADAGEY RAAVHLRDRALSCRLRLRLGQ ASMTASPPGSLRASDWVILNC SFSRPDRPASVHWFRNRGQGR VPVRESPHHHLAESFLFLPQV SPMDSGPWGCILTYRDGFNVS IMYNLTVLGLEPPTPLTVYAG AGSRVGLPCRLPAGVGTRSFL TAKWTPPGGGPDLLVTGDNGD FTLRLEDVSQAQAGTYTCHIH LQEQQLNATVTLAIITVTPKS FGSPGSLGKLLCEVTPVSGQE RFVWSSLDTPSQRSFSGPWLE AQEAQLLSQPWQCQLYQGERL LGAAVYFTELSSPGAQRSGRA PGALPAGHLLLFLILGVLSLL LLVTGAFGFHLWRRQWRPRRF SALEQGIHPPQAQSKIEELEQ EPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

【表９Ｂ】

１６７	ヒトＬＡＧ－３成熟タンパク質	ＶＰＶＶＷＡＱＥＧＡＰＡＱＬＰＣＳＰＴＩＰ ＬＱＤＬＳＬＬＲＲＡＧＶＴＷＱＨＱＰＤＳＧ ＰＰＡＡＡＰＧＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳ ＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬＳＶＧＰＧＧＬＲＳＧ ＲＬＰＬＱＰＲＶＱＬＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳ ＬＷＬＲＰＡＲＲＡＤＡＧＥＹＲＡＡＶＨＬＲ ＤＲＡＬＳＣＲＬＲＬＲＬＧＱＡＳＭＴＡＳＰ ＰＧＳＬＲＡＳＤＷＶＩＬＮＣＳＦＳＲＰＤＲ ＰＡＳＶＨＷＦＲＮＲＧＱＧＲＶＰＶＲＥＳＰ ＨＨＨＬＡＥＳＦＬＦＬＰＱＶＳＰＭＤＳＧＰ ＷＧＣＩＬＴＹＲＤＧＦＮＶＳＩＭＹＮＬＴＶ ＬＧＬＥＰＰＴＰＬＴＶＹＡＧＡＧＳＲＶＧＬ ＰＣＲＬＰＡＧＶＧＴＲＳＦＬＴＡＫＷＴＰＰ ＧＧＧＰＤＬＬＶＴＧＤＮＧＤＦＴＬＲＬＥＤ ＶＳＱＡＱＡＧＴＹＴＣＨＩＨＬＱＥＱＱＬＮ ＡＴＶＴＬＡＩＩＴＶＴＰＫＳＦＧＳＰＧＳＬ ＧＫＬＬＣＥＶＴＰＶＳＧＱＥＲＦＶＷＳＳＬ ＤＴＰＳＱＲＳＦＳＧＰＷＬＥＡＱＥＡＱＬＬ ＳＱＰＷＱＣＱＬＹＱＧＥＲＬＬＧＡＡＶＹＦ ＴＥＬＳＳＰＧＡＱＲＳＧＲＡＰＧＡＬＰＡＧ ＨＬＬＬＦＬＩＬＧＶＬＳＬＬＬＬＶＴＧＡＦ ＧＦＨＬＷＲＲＱＷＲＰＲＲＦＳＡＬＥＱＧＩ ＨＰＰＱＡＱＳＫＩＥＥＬＥＱＥＰＥＰＥＰＥ ＰＥＰＥＰＥＰＥＰＥＰＥＱＬ

【表９Ｃ】

２１０	ヒトＬＡＧ－３成熟タンパク質	ＬＱＰＧＡＥＶＰＶＶＷＡＱＥＧＡＰＡＱＬＰ ＣＳＰＴＩＰＬＱＤＬＳＬＬＲＲＡＧＶＴＷＱ ＨＱＰＤＳＧＰＰＡＡＡＰＧＨＰＬＡＰＧＰＨ ＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬＳＶＧＰ ＧＧＬＲＳＧＲＬＰＬＱＰＲＶＱＬＤＥＲＧＲ ＱＲＧＤＦＳＬＷＬＲＰＡＲＲＡＤＡＧＥＹＲ ＡＡＶＨＬＲＤＲＡＬＳＣＲＬＲＬＲＬＧＱＡ ＳＭＴＡＳＰＰＧＳＬＲＡＳＤＷＶＩＬＮＣＳ ＦＳＲＰＤＲＰＡＳＶＨＷＦＲＮＲＧＱＧＲＶ ＰＶＲＥＳＰＨＨＨＬＡＥＳＦＬＦＬＰＱＶＳ ＰＭＤＳＧＰＷＧＣＩＬＴＹＲＤＧＦＮＶＳＩ ＭＹＮＬＴＶＬＧＬＥＰＰＴＰＬＴＶＹＡＧＡ ＧＳＲＶＧＬＰＣＲＬＰＡＧＶＧＴＲＳＦＬＴ ＡＫＷＴＰＰＧＧＧＰＤＬＬＶＴＧＤＮＧＤＦ ＴＬＲＬＥＤＶＳＱＡＱＡＧＴＹＴＣＨＩＨＬ ＱＥＱＱＬＮＡＴＶＴＬＡＩＩＴＶＴＰＫＳＦ ＧＳＰＧＳＬＧＫＬＬＣＥＶＴＰＶＳＧＱＥＲ ＦＶＷＳＳＬＤＴＰＳＱＲＳＦＳＧＰＷＬＥＡ ＱＥＡＱＬＬＳＱＰＷＱＣＱＬＹＱＧＥＲＬＬ ＧＡＡＶＹＦＴＥＬＳＳＰＧＡＱＲＳＧＲＡＰ ＧＡＬＰＡＧＨＬＬＬＦＬＩＬＧＶＬＳＬＬＬ ＬＶＴＧＡＦＧＦＨＬＷＲＲＱＷＲＰＲＲＦＳ ＡＬＥＱＧＩＨＰＰＱＡＱＳＫＩＥＥＬＥＱＥ ＰＥＰＥＰＥＰＥＰＥＰＥＰＥＰＥＰＥＰＥＱＬ

【表９Ｄ】

２１７	ヒトＬＡＧ－３断片	ＬＱＰＧＡＥＶＰＶＶＷＡＱＥＧＡＰＡＱＬＰＣＳＰＴＩＰＬＱＤＬＳＬＬＲＲＡＧＶＴＷＱＨＱＰＤＳＧＰＰＡＡＡＰＧＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬＳＶＧＰＧＧＬＲＳＧＲＬＰＬＱＰＲＶＱＬＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬＷＬＲＰＡＲＲＡＤＡＧＥＹＲＡＡＶＨＬＲＤＲＡＬＳＣＲＬＲＬＲＬＧＱＡＳＭＴＡＳＰＰＧＳＬＲＡＳＤＷＶＩＬＮＣＳＦＳＲＰＤＲＰＡＳＶＨＷＦＲＮＲＧＱＧＲＶＰＶＲＥＳＰＨＨＨＬＡＥＳＦＬＦＬＰＱＶＳＰＭＤＳＧＰＷＧＣＩＬＴＹＲＤＧＦＮＶＳＩＭＹＮＬＴＶＬＧＬＥＰＰＴＰＬＴＶＹＡＧＡＧＳＲＶＧＬＰＣＲＬＰＡＧＶＧＴＲＳＦＬＴＡＫＷＴＰＰＧＧＧＰＤＬＬＶＴＧＤＮＧＤＦＴＬＲＬＥＤＶＳＱＡＱＡＧＴＹＴＣＨＩＨＬＱＥＱＱＬＮＡＴＶＴＬＡＩＩＴＶＴＰＫＳＦＧＳＰＧＳＬＧＫＬＬＣＥＶＴＰＶＳＧＱＥＲＦＶＷＳＳＬＤＴＰＳＱＲＳＦＳＧＰＷＬＥＡＱＥＡＱＬＬＳＱＰＷＱＣＱＬＹＱＧＥＲＬＬＧＡＡＶＹＦＴＥＬＳＳＰＧＡＱＲＳＧＲＡＰＧＡＬＰＡＧＨＬ
１９９	ヒトＬＡＧ－３　３０アミノ酸ループ	ＧＰＰＡＡＡＰＧＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹ
２１１	ＬＡＧ－３エピトープ	ＰＴＩＰＬＱＤ
２１２	ＬＡＧ－３エピトープ	ＳＰＴＩＰＬＱＤ
２１３	ＬＡＧ－３エピトープ	ＳＰＴＩＰＬＱＤＬ
２１４	ＬＡＧ－３エピトープ	ＳＰＴＩＰＬＱＤＬＳ
２１５	ＬＡＧ－３エピトープ	ＳＰＴＩＰＬＱＤＬＳＬ
２１６	ＬＡＧ－３エピトープ	ＳＰＴＩＰＬＱＤＬＳＬＬ

【０１３４】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、本明細書の表１、２、６、及び７に記載のＶＨドメインのＣＤＲの１つ、２つ、または３つ全てを含むＶＨドメインを含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、表１、２、６、及び７に記載のＶＨドメインの１つのＣＤＲＨ１を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、表１、２、６、及び７に記載のＶＨドメインの１つのＣＤＲＨ２を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、表１、２、６、及び７に記載のＶＨドメインの１つのＣＤＲＨ３を含む。

【０１３５】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、本明細書の表１、３、６、及び７に開示されるＶＬドメインのＣＤＲの１つ、２つ、または３つ全てを含むＶＬドメインを含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、本明細書の表１、３、６、及び７に開示されるＶＬドメインの１つのＣＤＲＬ１を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、本明細書の表１、３、６、及び７に開示されるＶＬドメインの１つのＣＤＲＬ２を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、本明細書の表１、３、６、及び７に開示されるＶＬドメインの１つのＣＤＲＬ３を含む。

【０１３６】

ある特定の実施形態では、抗体のＣＤＲは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２，６６０９－６６１６（１９７７）及びＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ（１９９１）にしたがって決定することができ、その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１３７】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、本明細書の表１、６、及び７に開示されるＶＨのＫａｂａｔ ＶＨ ＣＤＲを含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、本明細書の表１、６、及び７に開示されるＶＬのＫａｂａｔ ＶＬ ＣＤＲを含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、本明細書の表１、６、及び７に開示される抗体のＫａｂａｔ ＶＨ ＣＤＲ及びＫａｂａｔ ＶＬ ＣＤＲを含む、単離抗体を提供する。

【０１３８】

ある特定の実施形態では、抗体のＣＤＲは、免疫グロブリン構造ループの位置を指す、Ｃｈｏｔｈｉａの番号付けスキームにしたがって決定することができる（例えば、Ｃｈｏｔｈｉａ Ｃ ＆ Ｌｅｓｋ ＡＭ，（１９８７），Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １９６：９０１－９１７、Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ Ｂ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２７３：９２７－９４８、Ｃｈｏｔｈｉａ Ｃ ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２２７：７９９－８１７、Ｔｒａｍｏｎｔａｎｏ Ａ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２１５（１）：１７５－８２、及び米国特許第７，７０９，２２６号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）。典型的には、Ｋａｂａｔの番号付け慣例を使用する場合、ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲＨ１ループは、重鎖アミノ酸２６～３２、３３、または３４に存在し、ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲＨ２ループは、重鎖アミノ酸５２～５６に存在し、ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲＨ３ループは、重鎖アミノ酸９５～１０２に存在するが、ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲＬ１ループは、軽鎖アミノ酸２４～３４に存在し、ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲＬ２ループは、軽鎖アミノ酸５０～５６に存在し、ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲＬ３ループは、軽鎖アミノ酸８９～９７に存在する。Ｋａｂａｔの番号付け慣例を使用して番号付けされた場合、ＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲＨ１ループの末端は、ループの長さに応じてＨ３２とＨ３４との間で変化する（これは、Ｋａｂａｔの番号付けスキームがＨ３５Ａ及びＨ３５Ｂに挿入を置くためである、３５Ａも３５Ｂも存在しない場合、ループは３２で終わる、３５Ａのみが存在する場合、ループは３３で終わる、３５Ａと３５Ｂの両方が存在する場合、ループは３４で終わる）。

【０１３９】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、本明細書の表１、６、及び７に開示されるＶＨのＣｈｏｔｈｉａのＶＨ ＣＤＲを含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、本明細書の表１、６、及び７に開示されるＶＬのＣｈｏｔｈｉａのＶＬ ＣＤＲを含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－

３）に特異的に結合する単離抗体であって、本明細書の表１、６、及び７に開示される抗体のＣｈｏｔｈｉａのＶＨ　ＣＤＲ及びＣｈｏｔｈｉａのＶＬ　ＣＤＲを含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する抗体は、Ｃｈｏｔｈｉａ及びＫａｂａｔのＣＤＲが同じアミノ酸配列を有する、１つ以上のＣＤＲを含む。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、ＫａｂａｔのＣＤＲとＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲとの組み合わせを含む、単離抗体を提供する。

【０１４０】

ある特定の実施形態では、抗体のＣＤＲは、Ｌｅｆｒａｎｃ　Ｍ－Ｐ、（１９９９）Ｔｈｅ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ　７：１３２－１３６及びＬｅｆｒａｎｃ　Ｍ－Ｐ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９９）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ　２７：２０９－２１２に記載のようなＩＭＧＴ番号付けシステムにしたがって決定することができる。その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ＩＭＧＴ番号付けスキームによれば、ＣＤＨＲ１は２６～３５位にあり、ＣＤＲＨ２は５１～５７位にあり、ＣＤＲＨ３は９３～１０２位にあり、ＣＤＲＬ１は２７～３２位にあり、ＣＤＲＬ２は５０～５２位にあり、ＣＤＲＬ３は８９～９７位にある。

【０１４１】

特定の実施形態では、本開示は、例えば、Ｌｅｆｒａｎｃ　Ｍ－Ｐ（１９９９）（上掲）及びＬｅｆｒａｎｃ　Ｍ－Ｐ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９９）（上掲）に記載のようなＩＭＧＴ番号付けシステムにより決定される、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、本明細書の表１、６、及び７に開示される抗体のＣＤＲを含む、抗体を提供する。

【０１４２】

ある特定の実施形態では、抗体のＣＤＲは、ＫａｂａｔのＣＤＲとＣｈｏｔｈｉａの構造ループとの妥協であり、Ｏｘｆｏｒｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ’ｓ　ＡｂＭ抗体モデリングソフトウェア（Ｏｘｆｏｒｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｇｒｏｕｐ，Ｉｎｃ．）により使用される、ＡｂＭ超可変領域を指す、ＡｂＭ番号付けスキームにしたがって決定することができる。特定の実施形態では、本開示は、ＡｂＭ番号付けスキームにより決定される、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、本明細書の表１、６、及び７に開示される抗体のＣＤＲを含む、抗体を提供する。

【０１４３】

ある特定の実施形態では、抗体のＣＤＲは、参照により全体が本明細書に組み込まれるＭａｃＣａｌｌｕｍ　ＲＭ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９６）Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　２６２：７３２－７４５にしたがって決定することができる。例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるＭａｒｔｉｎ　Ａ．“Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｏｆ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｖａｒｉａｂｌｅ　Ｄｏｍａｉｎｓ，” ｉｎ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ　ａｎｄ　Ｄｕｂｅｌ，ｅｄｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ　３１，ｐｐ．４２２－４３９，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｂｅｒｌｉｎ（２００１），も参照されたい。特定の実施形態では、本開示は、ＭａｃＣａｌｌｕｍ　ＲＭ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９６）（上掲）に記載のような、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、本明細書の表１、６、及び７に開示される抗体のＣＤＲを含む、抗体を提供する。

【０１４４】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１４、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２７、２９、３１、３３、３５、３６、３８、３９、４２、４５、４６、４８、５１、５３、５４、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、または７２に記載のＶＨドメインのＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１６、１８、２１、２３、２５、２６、２８

、３０、３２、３４、３７、４０、４１、４３、４４、４７、４９、５０、５２、５５、７３、７４、７５、７６、または７７に記載のＶＬドメインのＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含み、それぞれのＣＤＲが、Ｋａｂａｔの定義、Ｃｈｏｔｈｉａの定義、Ｋａｂａｔの定義とＣｈｏｔｈｉａの定義との組み合わせ、ＩＭＧＴ番号付けシステム、ＡｂＭの定義、またはＣＤＲのＭａｃＣａｌｌｕｍの定義にしたがって定義される、単離抗体を提供する。

【０１４５】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、

（ａ）ＣＤＲＨ１は、ＤＸ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$のアミノ酸配列（配列番号１４０）を含み、式中

Ｘ$_1$は、ＴまたはＮであり、

Ｘ$_2$は、ＩまたはＭであり、及び

Ｘ$_3$は、Ｈ、Ｙ、またはＤであり、

（ｂ）ＣＤＲＨ２は、Ｘ$_1$ＩＤＰＡＮＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$ＰＸ$_8$Ｘ$_9$ＱＸ$_{10}$のアミノ酸配列（配列番号１４２）を含み、式中

Ｘ$_1$は、Ｅ、Ｒ、Ｓ、またはＫであり、

Ｘ$_2$は、ＤまたはＧであり、

Ｘ$_3$は、ＮまたはＨであり、

Ｘ$_4$は、ＴまたはＳであり、

Ｘ$_5$は、ＫまたはＨであり、

Ｘ$_6$は、ＹまたはＦであり、

Ｘ$_7$は、ＤまたはＡであり、

Ｘ$_8$は、ＫまたはＲであり、

Ｘ$_9$は、ＦまたはＬであり、及び

Ｘ$_{10}$は、ＧまたはＤであり、

（ｃ）ＣＤＲＨ３は、ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＹＸ$_4$ＶＧＧＸ$_5$ＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４４）を含み、式中

Ｘ$_1$は、Ｙ、Ｆ、またはＳであり、

Ｘ$_2$は、ＹまたはＤであり、

Ｘ$_3$は、ＫまたはＲであり、

Ｘ$_4$は、ＤまたはＥであり、及び

Ｘ$_5$は、ＦまたはＣであり、

（ｄ）ＣＤＲＬ１は、ＳＶＳＳＸ$_1$ＩＳＳＳＸ$_2$ＬＸ$_3$のアミノ酸配列（配列番号１４７）を含み、式中

Ｘ$_1$は、ＳまたはＧであり、

Ｘ$_2$は、ＮまたはＴであり、及び

Ｘ$_3$は、ＨまたはＹであり、

（ｅ）ＣＤＲＬ２は、ＧＴＳＮＬＡＳのアミノ酸配列（配列番号１０４）を含み、及び

（ｆ）ＣＤＲＬ３は、ＱＱＷＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＰＸ$_3$Ｔのアミノ酸配列（配列番号１４９）を含み、式中

Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｎ、またはＲであり、

Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｔ、またはＲであり、及び

Ｘ$_3$は、Ｆ、Ｌ、Ｈ、またはＷである、単離抗体を提供する。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ１は、ＤＸ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$のアミノ酸配列（配列番号１４１）を含み、式中：Ｘ$_1$は、ＴまたはＮであり、Ｘ$_2$は、ＩまたはＭであり、及びＸ$_3$は、ＨまたはＹである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ２は、Ｘ$_1$ＩＤＰＡＮＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＫＸ$_5$Ｘ$_6$ＰＸ$_7$ＦＱＸ$_8$のアミノ酸配列（配列番号１４３）を含み、式中：Ｘ$_1$は、Ｅ、Ｒ、またはＳであり、Ｘ$_2$は、ＤまたはＧであり、Ｘ$_3$は、ＮまたはＨであり、Ｘ$_4$は、ＴまたはＳであり、Ｘ$_5$は、ＹまたはＦであり、Ｘ$_6$は、ＤまたはＡであり、Ｘ$_7$は、Ｋま

たはＲであり、及びＸ$_8$は、ＧまたはＤである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ３は、ＹＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＹＤＶＧＧＸ$_4$ＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４５）を含み、式中：Ｘ$_1$は、Ｙ、Ｆ、またはＳであり、Ｘ$_2$は、ＹまたはＤであり、Ｘ$_3$は、ＫまたはＲであり、及びＸ$_4$は、ＦまたはＣである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ３は、ＹＹＹＸ$_1$ＹＸ$_2$ＶＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４６）を含み、式中：Ｘ$_1$は、ＫまたはＲであり、及びＸ$_2$は、ＤまたはＥである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ１は、ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＸ$_1$のアミノ酸配列（配列番号１４８）を含み、式中：Ｘ$_1$は、ＨまたはＹである。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ３は、ＱＱＷＸ$_1$ＳＹＰＸ$_2$Ｔのアミノ酸配列（配列番号１５０）を含み、式中：Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｎ、またはＲであり、及びＸ$_2$は、Ｆ、Ｌ、またはＨである。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、

（ａ）ＣＤＲＨ１は、ＤＴＹＩＨのアミノ酸配列（配列番号７９）を含み、

（ｂ）ＣＤＲＨ２は、ＥＩＤＰＡＮＤＮＴＫＹＤＰＫＦＱＧのアミノ酸配列（配列番号９０）を含み、

（ｃ）ＣＤＲＨ３は、ＹＹＹＸ$_1$ＹＸ$_2$ＶＧＧＦＤＹのアミノ酸配列（配列番号１４６）を含み、式中：Ｘ$_1$は、ＫまたはＲであり、及びＸ$_2$は、ＤまたはＥであり、

（ｄ）ＣＤＲＬ１は、ＳＶＳＳＳＩＳＳＳＮＬＨのアミノ酸配列（配列番号１００）を含み、

（ｅ）ＣＤＲＬ２は、ＧＴＳＮＬＡＳのアミノ酸配列（配列番号１０４）を含み、及び

（ｆ）ＣＤＲＬ３は、ＱＱＷＳＳＹＰＦＴのアミノ酸配列（配列番号１０５）を含む、単離抗体を提供する。

【０１４８】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ１は、配列番号７８～８２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ２は、配列番号８３～９３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ３は、配列番号９４～９９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ１は、配列番号１００～１０３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＤＲＬ３は、配列番号１０５～１１２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【０１４９】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＶＨドメインは、配列番号７８、８３、及び９４、７８、８５、及び９５、７８、８６、及び９６、７８、８６、及び９７、７８、９１、及び９４、７８、９２、及び９６、７９、８４、及び９５、７９、８８、及び９５、７９、８９、及び９５、７９、９０、及び９５、７９、９０、及び９８、７９、９０、及び９９、８０、８５、及び９６、８１、８７、及び９６、または、８２、９３、及び９５にそれぞれ記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＶＨドメインは、配列番号７９、９０、及び９５にそれぞれ記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＶＨドメインは、配列番号７９、９０、及び９８にそれぞれ記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。

【０１５０】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＶＬドメインは、配列番号１００、１０４、及び１０５、１００、１０４、及び１０６、１００、１０４、及び１０７、１００、１０４、及び１０

９、１００、１０４、及び１１０、１０１、１０４、及び１０８、１０２、１０４、及び１０５、１０２、１０４、及び１１２、または、１０３、１０４、及び１１１にそれぞれ記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＶＬドメインは、配列番号１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。

【０１５１】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３領域を含む重鎖可変領域、及びＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域を含む軽鎖可変領域を含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域は、配列番号７８、８３、９４、１００、１０４、及び１０５、７８、８５、９５、１００、１０４、及び１０５、７８、８６、９６、１００、１０４、及び１０５、７８、８６、９６、１００、１０４、及び１０９、７８、８６、９６、１００、１０４、及び１１０、７８、８６、９６、１０１、１０４、及び１０８、７８、８６、９６、１０３、１０４、及び１１１、７８、８６、９７、１０２、１０４、及び１１２、７８、９１、９４、１００、１０４、及び１０７、７８、９２、９６、１００、１０４、及び１０５、７８、９２、９６、１００、１０４、及び１０９、７９、８４、９５、１００、１０４、及び１０５、７９、８４、９５、１００、１０４、及び１０６、７９、８４、９５、１０２、１０４、及び１０５、７９、８８、９５、１００、１０４、及び１０５、７９、８９、９５、１００、１０４、及び１０５、７９、９０、９５、１００、１０４、及び１０５、７９、９０、９８、１００、１０４、及び１０５、７９、９０、９９、１００、１０４、及び１０５、８０、８５、９６、１００、１０４、及び１０５、８１、８７、９６、１００、１０４、及び１０５、８１、８７、９６、１００、１０４、及び１０７、または、８２、９３、９５、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３領域を含む重鎖可変領域、及びＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域を含む軽鎖可変領域を含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域は、配列番号７９、９０、９５、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３領域を含む重鎖可変領域、及びＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域を含む軽鎖可変領域を含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域は、配列番号７９、９０、９８、１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。

【０１５２】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、表１、２、６、及び７における抗体のＶＨ　ＣＤＲの１つ、２つ、または３つ全てを含む重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、単離抗体を提供する。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書に記載のＶＨフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全てを含む。特定の実施形態では、抗体は、表４に記載のＶＨフレームワーク領域（ＦＲ）の１つ、２つ、３つ、または４つ全て（例えば、表４における１列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ）を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１５１または２２２の重鎖可変領域配列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全てを含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１８または２２３の重鎖可変領域配列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全てを含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６～７２、及び２２０からなる群から選択される重鎖可変領域配列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、また

は４つに少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％（例えば、少なくとも８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９％）同一である重鎖可変領域配列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つを含む。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト遺伝子によってコードされるアミノ酸配列であるかまたは由来である重鎖可変フレームワーク領域を含み、アミノ酸配列は、ＩＧＨＶ１－４６（例えば、ＩＧＨＶ１－４６＊０１、例えば、配列番号１５３のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＨＶ１－６９－２（例えば、ＩＧＨＶ１－６９－２＊０１、例えば、配列番号１５４のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＨＶ１－３（例えば、ＩＧＨＶ１－３＊０１、例えば、配列番号１５５のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＨＶ１－２４（例えば、ＩＧＨＶ１－２４＊０１、例えば、配列番号１５６のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＨＶ１－２（例えば、ＩＧＨＶ１－２＊０１、例えば、配列番号１５７のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＨＶ１－４５（例えば、ＩＧＨＶ１－４５＊０１、例えば、配列番号１５８のアミノ酸配列を有する）、及びＩＧＨＶ１－１８（例えば、ＩＧＨＶ１－１８＊０１、例えば、配列番号１５９のアミノ酸配列を有する）からなる群から選択される。特定の実施形態では、前記アミノ酸配列由来である重鎖可変フレームワーク領域は、前記アミノ酸配列からなるが、最大で２０のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入、好ましくは、最大で２０のアミノ酸置換が存在する。特定の実施形態では、前記アミノ酸配列由来である重鎖可変フレームワーク領域は、前記アミノ酸配列からなり、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０のアミノ酸残基は、対応する非ヒト重鎖可変フレームワーク領域中の類似位置に見られるアミノ酸で置換される。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１５３のアミノ酸配列由来である重鎖可変フレームワーク領域を含み、配列番号１５３のアミノ酸配列中の少なくとも１つのアミノ酸は、対応する非ヒト重鎖可変フレームワーク領域中の類似位置におけるアミノ酸で置換される。特定の実施形態では、アミノ酸置換は、４、５、１２、２３、２７、２８、２９、３０、４８、６９、７１、７５、７６、８０、８１、及び９４からなる群から選択されるアミノ酸位置であり、アミノ酸位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。特定の実施形態では、アミノ酸置換は、４Ｍ、５Ｋ、１２Ｖ、２３Ｔ、２７Ｆ、２８Ｎ、２９Ｉ、３０Ｋ、４８Ｉ、６９Ｉ、７１Ａ、７５Ｓ、７６Ｎ、８０Ｌ、８１Ｑ、及び９４Ｔからなる群から選択され、アミノ酸置換の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。別の特定の実施形態では、アミノ酸置換は、４、２７、２８、２９、３０、６９、７１、及び９４からなる群から選択されるアミノ酸位置であり、アミノ酸位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。特定の実施形態では、アミノ酸置換は、４Ｍ、２７Ｆ、２８Ｎ、２９Ｉ、３０Ｋ、６９Ｉ、７１Ａ、及び９４Ｔからなる群から選択され、アミノ酸置換の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。

【０１５３】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、表１、３、６、及び７における抗体のＶＬ　ＣＤＲの１つ、２つ、または３つ全てを含む軽鎖可変領域（ＶＨ）を含む、単離抗体を提供する。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書に記載のＶＬフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全てを含む。特定の実施形態では、抗体は、表５に記載のＶＬフレームワーク領域（ＦＲ）の１つ、２つ、３つ、または４つ全て（例えば、表５における１列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ）を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１５２または２２４の軽鎖可変領域配列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全てを含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７３～７７からなる群から選択される軽鎖可変領域配列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つに少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％（例えば、少なくとも８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９％）同一である軽鎖可変領域配列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つを含む。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒト遺伝子

によってコードされるアミノ酸配列であるかまたは由来である軽鎖可変フレームワーク領域を含み、アミノ酸配列は、ＩＧＫＶ３－２０（例えば、ＩＧＫＶ３－２０＊０１、例えば、配列番号１６０のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＫＶ３Ｄ－１５（例えば、ＩＧＫＶ３Ｄ－１５＊０１、例えば、配列番号１６１のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＫＶ３－１５（例えば、ＩＧＫＶ３－１５＊０１、例えば、配列番号１６１のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＫＶ３Ｄ－２０（例えば、ＩＧＫＶ３Ｄ－２０＊０１、例えば、配列番号１６２のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＫＶ３Ｄ－７（例えば、ＩＧＫＶ３Ｄ－７＊０１、例えば、配列番号１６３のアミノ酸配列を有する）、ＩＧＫＶ１－９（例えば、ＩＧＫＶ１－９＊０１、例えば、配列番号１６４のアミノ酸配列を有する）、及びＩＧＫＶ３－１１（例えば、ＩＧＫＶ３－１１＊０１、例えば、配列番号１６５のアミノ酸配列を有する）からなる群から選択される。特定の実施形態では、前記アミノ酸配列由来である軽鎖可変フレームワーク領域は、前記アミノ酸配列からなるが、最大で２０のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入、好ましくは、最大で２０のアミノ酸置換が存在する。特定の実施形態では、前記アミノ酸配列由来である軽鎖可変フレームワーク領域は、前記アミノ酸配列からなり、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０のアミノ酸残基は、対応する非ヒト軽鎖可変フレームワーク領域中の類似位置に見られるアミノ酸で置換される。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号１６０のアミノ酸配列由来である軽鎖可変フレームワーク領域を含み、配列番号１６０のアミノ酸配列中の少なくとも１つのアミノ酸は、対応する非ヒト軽鎖可変フレームワーク領域中の類似位置におけるアミノ酸で置換される。特定の実施形態では、アミノ酸置換は、３、２２、３６、４３、４７、５８、７０、及び７１からなる群から選択されるアミノ酸位置であり、アミノ酸位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。特定の実施形態では、アミノ酸置換は、３Ｌ、２２Ｔ、３６Ｆ、４３Ｓ、４７Ｗ、５８Ｖ、７０Ｓ、及び７１Ｙからなる群から選択され、アミノ酸置換の位置は、Ｋａｂａｔの番号付けシステムにしたがって示される。

【０１５４】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、表１、２、６、及び７における抗体のＶＨ　ＣＤＲの１つ、２つ、または３つ全て（例えば、表２の１列におけるＶＨ　ＣＤＲ）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、及び表１、３、６、及び７における抗体のＶＬ　ＣＤＲの１つ、２つ、または３つ全て（例えば、表３の１列におけるＶＬ　ＣＤＲ）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、単離抗体を提供する。いくつかの実施形態では、抗体は、本明細書に記載のＶＨフレームワーク領域及びＶＬフレームワーク領域を含む。特定の実施形態では、抗体は、表４に記載のＶＨフレームワーク領域（ＦＲ）の１つ、２つ、３つ、または４つ全て（例えば、表４における１列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ）、及び表５に記載のＶＬフレームワーク領域（ＦＲ）の１つ、２つ、３つ、または４つ全て（例えば、表５における１列のフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ）を含む。

【０１５５】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＶＨドメインは、配列番号７９、９０、及び９５、または７９、９０、及び９８にそれぞれ記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒトまたは霊長類抗体のＶＨ由来のＶＨフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全てを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、表４に記載の抗体のＶＨフレームワーク領域を含む。

【０１５６】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１００、１０４、及び１０５にそれぞれ記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含むＶＬドメインを含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒトまたは霊長類抗体のＶＬ由来のＶＬフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全てを含む。いくつかの実施形態

では、抗体は、表５に記載の抗体のＶＬフレームワーク領域を含む。

【０１５７】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、及びＣＤＲＨ３領域を含む重鎖可変領域、及びＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域を含む軽鎖可変領域を含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、及びＣＤＲＬ３領域は、配列番号７９、９０、９５、１００、１０４、及び１０５、または７９、９０、９８、１００、１０４及び１０５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、ヒトまたは霊長類抗体のＶＨ由来のＶＨフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全て、及びヒトまたは霊長類抗体のＶＬ由来のＶＬフレームワーク領域の１つ、２つ、３つ、または４つ全てを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、表４及び表５に記載の抗体のＶＨフレームワーク領域及びＶＬフレームワーク領域を含む。

【０１５８】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１５１または２２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号２１８または２２３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、２２０、６６、６７、６８、６９、７０、７１、または７２に記載のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％（例えば、少なくとも８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、２２０、６６、６７、６８、６９、７０、７１、または７２に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含み、必要に応じて、重鎖の１位のアミノ酸残基可変領域は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６５に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２０に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２０中のＸは、Ｑである。ある特定の実施形態では、配列番号２２０中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を有する重鎖を含む、２２５、１６９、２２６、１７０、２２７、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、または１８６、必要に応じて、重鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２５に記載のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２５中のＸは、Ｑである。ある特定の実施形態では、配列番号２２５中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６９に記載のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２６に記載のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２６中のＸは、Ｑである。ある特定の実施形態では、配列番号２２６中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７０に記載のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２７に記載のアミノ酸配列を有する重鎖を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２７中のＸは、Ｑである。ある特定の実施形態では、配列番号２２７中のＸは、ピログルタミン酸である。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１５２または２２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号７３、７４、７５、７６、または７７に記載のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％（例えば、少なくとも８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７３、７４、７５、７６、または７７に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含み、必要に応じて、軽鎖の１位のアミノ酸残基可変領域は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７３に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２１に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２１中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２１中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７、１８８、１８９、１９０、または１９１に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含み、必要に応じて、軽鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。

【０１６０】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１５１または２２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５２または２２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号２１８または２２３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号１５２または２２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、２２０、６６、６７、６８、６９、７０、７１、または７２に記載のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％（例えば、少なくとも８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９％）同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号７３、２２１、７４、７５、７６、または７７に記載のアミノ酸配列に少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％（例えば、少なくとも８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９％）同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、２２０、６６、６７、６８、６９、７０、７１、または７２に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域、及び配列番号７３、２２１、７４、７５、７６、または７７に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６及び７３、５６及び７４、５６及び７５、５６及び７６、５６及び７７、５７及び７３、５７及び７４、５７及び７５、５７及び７６、５７及び７７、５８及び７３、５８及び７４、５８及び７５、５８及び７６、５８及び７７、５９及び７３、５９及び７４、５９及び７５、５９及び７６、５９及び７７、６０及び７３、６０及び７４、６０及び７５、６０及び７６、６０及び７７、６１及び７７、６２及び７７、６３及び７３、６４及び７３、６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、２２０、及び２２１、６６及び７３、６７及び７３、６８及び７３、６９及び７３、７０及び７３、７１及び７３、または７２及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配

列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２０及び２２１にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２０中のＸは、Ｑである。ある特定の実施形態では、配列番号２２０中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、配列番号２２１中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２１中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、配列番号２２０中のＸは、Ｑであり、配列番号２２１中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２０中のＸは、Ｑであり、配列番号２２１中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、配列番号２２０中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２１中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２０中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２１中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６及び７４にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６及び７５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６及び７６にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５６及び７７にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５７及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５７及び７４にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５７及び７５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５７及び７６にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５７及び７７にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５８及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５８及び７４にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５８及び７５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５８及び７６にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５８及び７７にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５９及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５９及び７４にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５９及び７５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５９及び７６にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号５９及び７７にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６０及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６０及び７４にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６０及び７５にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６０及び７６にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６０及び７７にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６

１及び７７にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６２及び７７にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６３及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６４及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６５及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６６及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６７及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６８及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号６９及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７０及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７１及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号７２及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の実施形態では、重鎖の１位のアミノ酸残基可変領域は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、軽鎖の１位のアミノ酸残基可変領域は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、重鎖の１位のアミノ酸残基可変領域は、ピログルタミン酸に変換されており、軽鎖の１位のアミノ酸残基可変領域は、ピログルタミン酸に変換されている。

【０１６１】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に結合するために、配列番号１及び２、３及び４、５及び６、７及び８、９及び１０、１１及び１２、１３及び１０、１４及び１０、１５及び１６、１７及び１８、１９及び８、２０及び２１、２２及び２３、２４及び１０、９及び２５、９及び２６、２０及び２、２７及び２８、２９及び３０、３１及び３２、３３及び３４、３５及び１０、３６及び３７、３８及び２１、３９及び４０、９及び２、９及び４１、４２及び４３、９及び４４、４５及び３２、４６及び４７、４８及び１０、２０及び４９、３３及び５０、５１及び５２、５３及び８、３８及び２、または５４及び５５にそれぞれ記載のアミノ酸配列の重鎖及び軽鎖可変領域を含む抗体と交差競合する、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に結合するために、配列番号５６及び７３、５６及び７４、５６及び７５、５６及び７６、５６及び７７、５７及び７３、５７及び７４、５７及び７５、５７及び７６、５７及び７７、５８及び７３、５８及び７４、５８及び７５、５８及び７６、５８及び７７、５９及び７３、５９及び７４、５９及び７５、５９及び７６、５９及び７７、６０及び７３、６０及び７４、６０及び７５、６０及び７６、６０及び７７、６１及び７７、６２及び７７、６３及び７３、６４及び７３、６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、２２０及び２２１、６６及び７３、６７及び７３、６８及び７３、６９及び７３、７０及び７３、７１及び７３、または７２及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列の重鎖及び軽鎖可変領域を含む抗体と交差競合する、単離抗体を提供する。

【０１６２】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の抗体、例えば、配列番号１及び２、３及び４、５及び６、７及び８、９及び１０、１１及び１２、１３及び１０、１４及び１０、１５及び１６、１７及び１８、１９及び８、２０及び２１、２２及び２３、２４及び１０、９及び２５、９及び２６、２０及び２、２７及び２８、２９及び３０、３１及び３２、３３及び３４、３５及び１０、３６及び３７、３８及び２１、３９及び４０、９及び２、９及び４１、４２及び４３、９及び４４、４５及び３２、４６及び４７、４８及

び１０、２０及び４９、３３及び５０、５１及び５２、５３及び８、３８及び２、または５４及び５５にそれぞれ記載のアミノ酸配列の重鎖及び軽鎖可変領域を含む抗体と同じかまたは重複するＬＡＧ－３のエピトープ（例えば、ヒトＬＡＧ－３のエピトープ）に結合する、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の抗体、例えば、配列番号５６及び７３、５６及び７４、５６及び７５、５６及び７６、５６及び７７、５７及び７３、５７及び７４、５７及び７５、５７及び７６、５７及び７７、５８及び７３、５８及び７４、５８及び７５、５８及び７６、５８及び７７、５９及び７３、５９及び７４、５９及び７５、５９及び７６、５９及び７７、６０及び７３、６０及び７４、６０及び７５、６０及び７６、６０及び７７、６１及び７７、６２及び７７、６３及び７３、６４及び７３、６５及び７３、２２０及び７３、６５及び２２１、２２０及び２２１、６６及び７３、６７及び７３、６８及び７３、６９及び７３、７０及び７３、７１及び７３、または７２及び７３にそれぞれ記載のアミノ酸配列の重鎖及び軽鎖可変領域を含む抗体と同じかまたは重複するＬＡＧ－３のエピトープ（例えば、ヒトＬＡＧ－３のエピトープ）に結合する、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体のエピトープは、例えば、ＮＭＲ分光法、表面プラズモン共鳴（ＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標））Ｘ線回折結晶学研究、ＥＬＩＳＡアッセイ、質量分析を伴う水素／重水素交換（例えば、液体クロマトグラフィーエレクトロスプレー質量分析法）、アレイベースのオリゴペプチド走査アッセイ、及び／または突然変異誘発マッピング（例えば、部位特異的突然変異誘発マッピング）によって決定され得る。Ｘ線結晶学に関して、結晶化は、当該技術分野において既知の方法のいずれかを使用して達成され得る（例えば、Ｇｉｅｇｅ Ｒ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ Ｄ Ｂｉｏｌ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ ５０（Ｐｔ ４）：３３９－３５０、ＭｃＰｈｅｒｓｏｎ Ａ（１９９０）Ｅｕｒ Ｊ Ｂｉｏｃｈｅｍ １８９：１－２３、Ｃｈａｙｅｎ ＮＥ（１９９７）Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ５：１２６９－１２７４、ＭｃＰｈｅｒｓｏｎ Ａ（１９７６）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２５１：６３００－６３０３、これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）。抗体：抗原結晶は、周知のＸ線回折技術を使用して研究されてもよく、Ｘ－ＰＬＯＲ（Ｙａｌｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，１９９２，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎｓ，Ｉｎｃ．によって流通されている。例えば、Ｍｅｔｈ Ｅｎｚｙｍｏｌ（１９８５）ｖｏｌｕｍｅｓ １１４＆１１５，ｅｄｓ Ｗｙｃｋｏｆｆ ＨＷ ｅｔ ａｌ．，米国特許出願第２００４／００１４１９４号を参照されたい）、及びＢＵＳＴＥＲ（Ｂｒｉｃｏｇｎｅ Ｇ（１９９３）Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ Ｄ Ｂｉｏｌ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ ４９（Ｐｔ １）：３７－６０、Ｂｒｉｃｏｇｎｅ Ｇ（１９９７）Ｍｅｔｈ Ｅｎｚｙｍｏｌ ２７６Ａ：３６１－４２３，ｅｄ Ｃａｒｔｅｒ ＣＷ、Ｒｏｖｅｒｓｉ Ｐ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ Ｄ Ｂｉｏｌ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ ５６（Ｐｔ １０）：１３１６－１３２３、これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）などのコンピュータソフトウェアを使用して精製されてもよい。突然変異誘発マッピング研究は、当業者に既知の任意の方法を使用して達成することができる。例えば、アラニン走査変異誘発技術を含む、突然変異誘発技術の記載に関して、Ｃｈａｍｐｅ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）（上掲）、及びＣｕｎｎｉｎｇｈａｍ ＢＣ＆Ｗｅｌｌｓ ＪＡ（１９８９）（上掲）を参照されたい。特定の実施形態では、抗体のエピトープは、アラニン走査変異誘発研究を用いて決定される。さらに、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）の同じまたは重複するエピトープを認識し、かつそれに結合する抗体は、免疫学的検定などの常用技術を使用して、例えば、１つの抗体が別の抗体の標的抗原への結合を遮断する能力を示すこと、すなわち、競合結合アッセイによって、識別され得る。競合結合アッセイはまた、２つの抗体がエピトープに対して同様の結合特異性を有するかどうかを決定するために使用され得る。競合結合は、試験下の免疫グロブリンが、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）などの共通の抗原への参照抗体の特異的結合を阻害するアッセイにおいて決定され得る。多くの種類の競合結合アッセイ、例えば、固相直接または間接ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、固相直接または間接酵素イムノアッセイ（ＥＩＡ）、サンドイッチ競合アッセイ（Ｓｔａｈｌｉ

Ｃ ｅ ｔ ａ ｌ．，（１９８３）Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ ９：２４２－２５３を参照されたい）、固相直接ビオチン－アビジンＥＩＡ（Ｋｉｒｋｌａｎｄ ＴＮ ｅｔ ａｌ．，（１９８６）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １３７：３６１４－９を参照されたい）、固相直接標識化アッセイ、固相直接標識化サンドイッチアッセイ（Ｈａｒｌｏｗ Ｅ＆Ｌａｎｅ Ｄ，（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓを参照されたい）、Ｉ－１２５標識を使用した固相直接標識ＲＩＡ（Ｍｏｒｅｌ ＧＡ ｅｔ ａｌ．，（１９８８）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２５（１）：７－１５を参照されたい）、固相直接ビオチン－アビジンＥＩＡ（Ｃｈｅｕｎｇ ＲＣ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １７６：５４６－５２）、及び直接標識化ＲＩＡ（Ｍｏｌｄｅｎｈａｕｅｒ Ｇ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｓｃａｎｄ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３２：７７－８２）が既知であり、これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。典型的には、そのようなアッセイは、これらの非標識化試験免疫グロブリン及び標識化参照免疫グロブリンのうちのいずれかを有する固体表面または細胞に結合した精製抗原（例えば、ヒトＬＡＧ－３などのＬＡＧ－３）の使用を伴う。競合阻害は、試験免疫グロブリンの存在下で固体表面または細胞に結合した標識の量を決定することによって測定され得る。通常、試験免疫グロブリンは、過剰に存在する。通常、競合している抗体が過剰に存在するとき、それは、共通の抗原への参照抗体の特異的結合を少なくとも５０～５５％、５５～６０％、６０～６５％、６５～７０％、７０～７５％、またはそれ以上阻害する。競合結合アッセイは、標識化抗原または標識抗体のいずれかを使用して、多数の異なる形式で構成され得る。このアッセイの共通のバージョンにおいて、抗原は、９６ウェルプレート上で固定化される。次いで、抗原への標識抗体の結合を遮断する非標識抗体の能力は、放射能または酵素標識を使用して測定される。さらなる詳細に関しては、例えば、Ｗａｇｅｎｅｒ Ｃ ｅｔ ａｌ．，（１９８３）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １３０：２３０８－２３１５、Ｗａｇｅｎｅｒ Ｃ ｅｔ ａｌ．，（１９８４）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ６８：２６９－２７４、Ｋｕｒｏｋｉ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ５０：４８７２－４８７９、Ｋｕｒｏｋｉ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｎｖｅｓｔ ２１：５２３－５３８、Ｋｕｒｏｋｉ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ １１：３９１－４０７、及びＡｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｅｄ Ｈａｒｌｏｗ Ｅ＆Ｌａｎｅ Ｄ ｅｄｉｔｏｒｓ（上掲），ｐｐ．３８６－３８９を参照されたい、これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１６３】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１６８、２２５、１６９、２２６、１７０、２２７、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、または１８６に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含み、必要に応じて、重鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２５に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２５中のＸは、Ｑである。ある特定の実施形態では、配列番号２２５中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１６９に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２６に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２６中のＸは、Ｑである。ある特定の実施形態では、配列番号２２６中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７０に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２７に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２７中のＸは、Ｑである。ある特定の実施形態では、配列番号２２７中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７１に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、

配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７３に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７４に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７５に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７６に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７７に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７８に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１７９に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８０に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８１に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８２に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８３に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８４に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８５に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８６に記載のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある特定の実施形態では、重鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。

【０１６４】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１８７、２２８、１８８、１８９、１９０、または１９１に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み、必要に応じて、軽鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８７に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号２２８に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８８に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１８９に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１９０に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、抗体は、配列番号１９１に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある特定の実施形態では、軽鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。

【０１６５】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号２２５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２８アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、配列番号２２５中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、配列番号２２５中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２５中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。

【０１６６】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号２２６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２８アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、配列番号２２６中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、

配列番号２２６中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２６中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。

【０１６７】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号２２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２８アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、配列番号２２７中のＸは、Ｑであり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。ある特定の実施形態では、配列番号２２７中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、Ｅである。ある特定の実施形態では、配列番号２２７中のＸは、ピログルタミン酸であり、配列番号２２８中のＸは、ピログルタミン酸である。

【０１６８】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１７９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１８０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１８１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１８３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形

態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１８４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１８５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８７アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、重鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、軽鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、重鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されており、軽鎖の１位のアミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。

【０１６９】

任意のＩｇ定常領域は、本明細書に開示される抗体で使用され得る。ある特定の実施形態では、Ｉｇ領域は、ヒトＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、またはＩｇＹ免疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子のいずれかのクラス（例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1、及びIgA_2）、またはいずれかのサブクラス（例えば、IgG_{2a}、及びIgG_{2b}）である。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、２０８、または２０９のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１９４のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１９８のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号２１９のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む、単離抗体を提供する。

【０１７１】

ある特定の実施形態では、１つ、２つ、またはそれ以上の突然変異（例えば、アミノ酸置換）は、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた、本明細書に記載の抗体のＦｃ領域（例えば、ＣＨ２ドメイン（ヒトIgG_1の残基２３１～３４０）及び／またはＣＨ３ドメイン（ヒトIgG_1の残基３４１～４４７）及び／またはヒンジ領域に導入されて、抗体の１つ以上の機能特性、例えば、血清中半減期、補体結合、Ｆｃ受容体結合、及び／または抗原依存的な細胞傷害性を変える。

【０１７２】

ある特定の実施形態では、１つ、２つ、またはそれ以上の突然変異（例えば、アミノ酸置換）は、Ｆｃ領域のヒンジ領域（ＣＨ１ドメイン）に導入され、その結果、例えば、米国特許第５，６７７，４２５号に記載されているようにヒンジ領域中のシステイン残基の数が変えられる（例えば、増大または減少する）。ＣＨ１ドメインのヒンジ領域中のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖及び重鎖のアセンブリを容易化または抗体の安定性を変える（例えば、増大または減少させる）ように変えられ得る。

【０１７３】

特定の実施形態では、１つ、２つ、またはそれ以上のアミノ酸突然変異（すなわち、置換、挿入、または欠失）は、ＩｇＧ定常ドメインまたはそのＦｃＲｎ結合断片（好ましくは、ＦｃまたはヒンジーＦｃドメイン断片）に導入されて、インビボの抗体の半減期を変

える（例えば、減少または増大させる）。インビボの抗体の半減期を変える（例えば、減少または増大させる）であろう突然変異の例については、例えば、国際公開第ＷＯ００２／０６０９１９号、同第ＷＯ９８／２３２８９号、及び同第ＷＯ９７／３４６３１号、ならびに米国特許第５，８６９，０４６号、同第６，１２１，０２２号、同第６，２７７，３７５号、及び同第６，１６５，７４５号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、１つ、２つ、またはそれ以上のアミノ酸突然変異（すなわち、置換、挿入、または欠失）は、ＩｇＧ定常ドメインまたはそのＦｃＲｎ結合断片（好ましくは、Ｆｃもしくはヒンジ－Ｆｃドメイン断片）に導入されて、インビボの抗体の半減期を減少させる。他の実施形態では、１つ、２つ、またはそれ以上のアミノ酸突然変異（例えば、置換、挿入、または欠失）は、ＩｇＧ定常ドメインまたはそのＦｃＲｎ結合断片（好ましくは、Ｆｃもしくはヒンジ－Ｆｃドメイン断片）に導入されて、インビボの抗体の半減期を増大させる。特定の実施形態では、抗体は、１つ以上のアミノ酸突然変異（例えば、置換）を第２の定常（ＣＨ２）ドメイン（ヒトＩｇＧ$_1$の残基２３１～３４０）及び／または第３の定常（ＣＨ３）ドメイン（ヒトＩｇＧ$_1$の残基３４１～４４７）に有し得、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体のＩｇＧ$_1$の定常領域は、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた位置２５２のメチオニン（Ｍ）からチロシン（Ｙ）への置換、位置２５４のセリン（Ｓ）からトレオニン（Ｔ）への置換、及び位置２５６のトレオニン（Ｔ）からグルタミン酸（Ｅ）への置換を含む。その全体を参照によって本明細書に組み込む米国特許第７，６５８，９２１号を参照されたい。変異体ＩｇＧのこの型は、「ＹＴＥ変異体」と言われ、同じ抗体の野生型バージョンと比較して４倍増大した半減期を表示することが示されている（参照により全体が本明細書に組み込まれるＤａｌｌ’Ａｃｑｕａ　Ｗ　Ｆ　ｅｔ　ａｌ．，（２００６）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２８１：２３５１４－２４を参照されたい）。ある特定の実施形態では、抗体は、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた位置２５１～２５７、２８５～２９０、３０８～３１４、３８５～３８９、及び４２８～４３６のアミノ酸残基に１つ、２つ、３つ、またはより多くのアミノ酸置換を含む、ＩｇＧ定常ドメインを含む。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、１つ、２つ、またはそれ以上の突然変異（例えば、アミノ酸置換）は、本明細書に記載の抗体のＦｃ領域（例えば、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた、ＣＨ２ドメイン（ヒトＩｇＧ$_1$の残基２３１～３４０）、及び／またはＣＨ３ドメイン（ヒトＩｇＧ$_1$の残基３４１～４４７）、及び／またはヒンジ領域）に導入されて、エフェクター細胞上のＦｃ受容体（例えば、活性化Ｆｃ受容体）に対する抗体の親和性を増加または減少させる。Ｆｃ受容体に対する抗体の親和性を減少または増加させる抗体のＦｃ領域における突然変異、及びＦｃ受容体またはその断片にそのような突然変異を導入するための技術は、当業者に既知である。Ｆｃ受容体に対する抗体の親和性を変化させるために行われ得る、抗体のＦｃ受容体における突然変異の例は、例えば、Ｓｍｉｔｈ　Ｐ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１２）ＰＮＡＳ　１０９：６１８１－６１８６、米国特許第６，７３７，０５６号、ならびに国際公開第ＷＯ００２／０６０９１９号、同第ＷＯ９８／２３２８９号、及び同第ＷＯ９７／３４６３１号に記載され、これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１７５】

さらなる実施形態では、１つ、２つ、またはそれ以上のアミノ酸置換は、ＩｇＧ定常ドメインＦｃ領域に導入されて、抗体のエフェクター機能（複数可）を変える。例えば、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされたアミノ酸残基２３４、２３５、２３６、２３７、２９７、３１８、３２０、及び３２２から選択される１つ以上のアミノ酸は、異なるアミノ酸残基によって置き換えられ得、その結果、抗体は、エフェクターリガンドに対する変わった親和性を有するが、親抗体の抗原結合能力を保持する。それに対する親和性が変えられるエフェクターリガンドは、例えば、Ｆｃ受容体または補体のＣ１成分であり得る。このアプローチは、米国特許第５，６２４，８２１号及び同第５，６４８，２６

０号にさらに詳細に記載されており、その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、定常領域ドメインの欠失または不活性化（点突然変異または他の手段による）は、循環する抗体のＦｃ受容体結合を低減し、それによって腫瘍局在を増大させ得る。定常ドメインを欠失させるかまたは不活性化し、それによって腫瘍局在化を増大させる突然変異の記載は、例えば、米国特許第５，５８５，０９７号及び同第８，５９１，８８６号を参照されたい。その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、１つ以上のアミノ酸置換は、本明細書に記載の抗体のＦｃ領域に導入されて、Ｆｃ領域上の潜在的なグリコシル化部位を除去し得、これがＦｃ受容体結合を低減し得る（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるＳｈｉｅｌｄｓ Ｒ Ｌ ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７６：６５９１－６０４を参照されたい）。種々の実施形態では、本明細書に記載の抗体の定常領域中の次の突然変異の１つ以上が作られ得る：ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされたＮ２９７Ａ置換、Ｎ２９７Ｑ置換、Ｌ２３５Ａ置換、及びＬ２３７Ａ置換、Ｌ２３４Ａ置換及びＬ２３５Ａ置換、Ｅ２３３Ｐ置換、Ｌ２３４Ｖ置換、Ｌ２３５Ａ置換、Ｃ２３６欠失、Ｐ２３８Ａ置換、Ｄ２６５Ａ置換、Ａ３２７Ｑ置換、またはＰ３２９Ａ置換。ある特定の実施形態では、Ｄ２６５Ａ、Ｐ３２９Ａ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異は、本明細書に記載の抗体の定常領域で作られ得る。

【０１７６】

特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされたＮ２９７ＱまたはＮ２９７Ａアミノ酸置換を有するＩｇＧ$_1$の定常ドメインを含む。一実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされたＤ２６５Ａ、Ｐ３２９Ａ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を有するＩｇＧ$_1$の定常ドメインを含む。別の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされたＬ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される突然変異を有するＩｇＧ$_1$の定常ドメインを含む。ある特定の実施形態では、ＥＵインデックス番号付けにしたがって番号付けされるヒトＩｇＧ$_1$重鎖中の位置Ｌ２３４、Ｌ２３５、及びＤ２６５に対応する位置における本明細書に記載の抗体の定常領域中のアミノ酸残基は、それぞれ、Ｌ、Ｌ、及びＤではない。このアプローチは、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ１４／１０８４８３号に詳細に記載されている。特定の実施形態では、ヒトＩｇＧ$_1$重鎖中の位置Ｌ２３４、Ｌ２３５、及びＤ２６５に対応するアミノ酸は、それぞれ、Ｆ、Ｅ、及びＡ、またはＡ、Ａ、及びＡである。

【０１７７】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体の定常領域中のＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされたアミノ酸残基３２９、３３１、及び３２２から選択される１つ以上のアミノ酸は、異なるアミノ酸残基によって置き換えられ得、その結果、抗体が変わったＣ１ｑ結合及び／または低減されたかもしくは失われた補体依存的な細胞傷害性（ＣＤＣ）を有する。このアプローチは、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第６，１９４，５５１号（Ｉｄｕｓｏｇｉｅ ｅｔ ａｌ）にさらに詳細に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体のＣＨ２ドメインのＮ末端領域のアミノ酸位置２３１から２３８の１つ以上のアミノ酸残基が変えられて、それによって抗体が補体に結合する能力を変える。このアプローチは、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ９４／２９３５１号にさらに記載されている。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体のＦｃ領域は、次の位置において１つ以上のアミノ酸を変異させること（例えば、アミノ酸置換を導入すること）によって改変されて、抗体が抗体依存的な細胞傷害性（ＡＤＣＣ）を媒介する能力を増大させ、及び／またはＦｃγ受容体に対する抗体の親和性を増大させる：ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた２３８、２３９、２４８、２４９、２５２、２５４、２５５、２５６、２５８、２６５、２６７、２６８、２６９、２７０、２７２、２７６、２７８、２８０、２８３、２８５、２８６、２８９、２９０、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９８、３０１、３

０３、３０５、３０７、３０９、３１２、３１５、３２０、３２２、３２４、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３１、３３３、３３４、３３５、３３７、３３８、３４０、３６０、３７３、３７６、３７８、３８２、３８８、３８９、３９８、４１４、４１６、４１９、４３０、４３４、４３５、４３７、４３８、または４３９。このアプローチは、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ００／４２０７２号にさらに記載されている。

【０１７８】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ＩｇＧ$_4$抗体の定常領域を含み、ＥＵ番号付けシステムにしたがって番号付けされた重鎖のアミノ酸残基２２８のセリンがプロリンに置換される。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１９６のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体であって、配列番号１９７のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む、単離抗体を提供する。

【０１７９】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の定常領域突然変異または修飾のいずれかを、２つの重鎖定常領域を有する本明細書に記載の抗体の重鎖定常領域の１つまたは両方に導入することができる。

【０１８０】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、アンタゴニストとして機能する、単離抗体を提供する。

【０１８１】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、任意の抗体なしかまたは無関係な抗体（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合しない抗体）によるＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）活性と比べて、本明細書に記載の方法及び／または当業者に公知の方法によって評価されるように、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）活性を少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％減少させる、単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、任意の抗体なしかまたは無関係な抗体（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合しない抗体）によるＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）活性と比べて、本明細書に記載の方法及び／または当業者に公知の方法によって評価されるように、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）活性を少なくとも約１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、４．５倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または１００倍減少させる、単離抗体を提供する。ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）活性の非限定例は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）シグナリング、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）リガンド（例えば、ＭＨＣクラスＩＩ）へのＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）結合、及びサイトカイン産生の阻害（例えば、ＩＬ－２、及び／またはＴＮＦ－α）を含み得る。ある特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）活性を不活性化、低下、または阻害する、単離抗体を提供する。特定の実施形態では、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）活性の減少は、以下の実施例に記載されるように評価する。

【０１８２】

特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、任意の抗体なしかまたは無関係な抗体（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合しない抗体）によるそのリガンド（例えば、ＭＨＣクラスＩＩ）へのＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）結合と比べて、本明細書に記載の方法（以下の

実施例を参照されたい）または当業者に公知の方法によって評価されるように、そのリガンド（例えば、ＭＨＣクラスＩＩ）へのＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）結合を少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％減少させる、単離抗体を提供する。特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、任意の抗体なしかまたは無関係な抗体（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合しない抗体）によるそのリガンド（例えば、ＭＨＣクラスＩＩ）へのＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）結合と比べて、本明細書に記載の方法（以下の実施例を参照されたい）または当業者に公知の方法によって評価されるように、そのリガンド（例えば、ＭＨＣクラスＩＩ）へのＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）結合を少なくとも約１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、４．５倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または１００倍減少させる、単離抗体を提供する。

【０１８３】

特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、任意の抗体なしかまたは無関係な抗体（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合しない抗体）によるサイトカイン産生と比べて、本明細書に記載の方法（以下の実施例を参照されたい）または当業者に公知の方法によって評価されるように、サイトカイン産生（例えば、ＩＬ－２、及び／またはＴＮＦ－α）を少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または９９％増加させる、単離抗体を提供する。特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、任意の抗体なしかまたは無関係な抗体（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合しない抗体）によるサイトカイン産生と比べて、本明細書に記載の方法（以下の実施例を参照されたい）または当業者に公知の方法によって評価されるように、サイトカイン産生（例えば、ＩＬ－２、及び／またはＴＮＦ－α）を少なくとも約１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、４．５倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または１００倍増加させる、単離抗体を提供する。

【０１８４】

特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、単独または抗ＰＤ－１抗体（例えば、ペムブロリズマブ、またはニボルマブ）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アベルマブ、デュルバルマブ、またはアテゾリズマブ）、または抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）との組み合わせのいずれかで、任意の抗体なしかまたは無関係な抗体（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合しない抗体）によるＩＬ－２産生と比べて、本明細書に記載の方法（以下の実施例を参照されたい）または当業者に公知の方法によって評価されるように、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）刺激に応答したヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）中のＩＬ－２産生を少なくとも約１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、４．５倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または１００倍増加させる、単離抗体を提供する。

【０１８５】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体の存在下で、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）で刺激されたヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、本明細書に記載の方法（以下の実施例を参照されたい）または当業者に公知の方法によって評価されるように、任意の抗体なしかまたは無関係な抗体（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異

的に結合しない抗体）によるＳＥＡで刺激されたＰＢＭＣのみと比べて、ＩＬ－２産生を少なくとも約１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、４．５倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または１００倍増加させた。

【０１８６】

特定の実施形態では、本開示は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、単独または抗ＰＤ－１抗体（例えば、ペムブロリズマブ、またはニボルマブ）との組み合わせのいずれかで、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する抗体なしのＴＮＦα産生と比べて、本明細書に記載の方法（以下の実施例を参照されたい）または当業者に公知の方法によって評価されるように、抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体刺激に応答した腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）中のＴＮＦα産生を少なくとも約１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、４．５倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または１００倍増加させる、単離抗体を提供する。一実施形態では、ＴＩＬは、腎細胞癌腫瘍由来である。別の実施形態では、ＴＩＬは、大腸癌腫瘍由来である。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体の存在下で、抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８抗体で刺激された腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合し、本明細書に記載の方法（以下の実施例を参照されたい）または当業者に公知の方法によって評価されるように、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する抗体なしで抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８抗体で刺激されたＴＩＬのみと比べて、ＴＮＦα産生を少なくとも約１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、２倍、２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、４．５倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または１００倍増加させた。一実施形態では、ＴＩＬは、腎細胞癌腫瘍由来である。別の実施形態では、ＴＩＬは、大腸癌腫瘍由来である。

【０１８８】

６．３　医薬組成物

医薬的に許容可能な担体、賦形剤、または安定剤中で所望の純度を有する本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体を含む組成物（例えば、医薬組成物）が本明細書で提供される（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９９０）Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ）。許容可能な担体、賦形剤、または安定剤は、用いられる投与量及び濃度において受容者に対して非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸などの緩衝液、アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤、保存剤（オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチル、もしくはベンジルアルコール、メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、３－ペンタノール、及びｍ－クレゾールなど）、低分子量（約１０個未満の残基）ポリペプチド、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質、ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリシンなどのアミノ酸、モノサッカライド、ジサッカライド、及びグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物、ＥＤＴＡなどのキレート剤、スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖類、ナトリウムなどの塩形成対イオン、金属複合体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）、及び／またはＴＷＥＥＮ（登録商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）、もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン界面活性剤などの緩衝液が挙げられる。

【０１８９】

ある特定の実施形態では、組成物は、本明細書に開示される１つ以上の抗ＬＡＧ－３（

例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体を含み、抗体の一部では、重鎖及び／または軽鎖のＮ末端アミノ酸残基（複数可）は、（例えば、Ｎ末端ＥまたはＱ残基の遊離アミノ基の翻訳後の環化の結果として）ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、組成物中の重鎖の少なくとも５０％（例えば、少なくとも６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％）のＮ末端アミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、組成物中の軽鎖の５０％未満（例えば、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、または４０％未満）のＮ末端アミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。ある特定の実施形態では、組成物中の重鎖の少なくとも５０％（例えば、少なくとも６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％）のＮ末端アミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されており、組成物中の軽鎖の５０％未満（例えば、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、または４０％未満）のＮ末端アミノ酸残基は、ピログルタミン酸に変換されている。

【０１９０】

特定の実施形態では、医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体中に、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体、及び必要に応じて、１つ以上の追加の予防または治療剤を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体中に、有効量の本明細書に記載の抗体、及び必要に応じて、１つ以上の追加の予防または治療剤を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、医薬組成物中に含まれる唯一の有効成分である。本明細書に記載の医薬組成物は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）活性の阻害、及びがんまたは感染性疾患などの状態の治療に有用であり得る。

【０１９１】

非経口調製物で使用される医薬的に許容可能な担体としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝液、酸化防止剤、局部麻酔剤、懸濁化剤及び分散剤、乳化剤、封鎖剤またはキレート剤、ならびに他の医薬的に許容可能な物質が挙げられる。水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、等張性デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロース、及び乳酸加リンガー注射液が挙げられる。非水性非経口ビヒクルとしては、植物由来の凝固油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油、及びピーナッツ油が挙げられる。静菌性または静真菌性濃度の抗菌薬は、多用量容器に充填される非経口調製物に添加され得、それは、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサール、塩化ベンザルコニウム、ならびに塩化ベンゼトニウムを含む。等張剤としては、塩化ナトリウム及びデキストロースが挙げられる。緩衝液としては、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。酸化防止剤としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。局部麻酔剤としては、塩酸プロカインが挙げられる。懸濁剤及び分散剤としては、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤としては、ポリソルベート８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）が挙げられる。金属イオンの封鎖剤またはキレート化剤としては、ＥＤＴＡが挙げられる。薬学的担体としてはまた、水混和性ビヒクルのためのエチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコール、ならびにｐＨ調整のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、または乳酸も挙げられる。

【０１９２】

医薬組成物は、対象への任意の投与経路のために製剤化され得る。投与経路の具体的な例としては、鼻腔内、経口、経肺、経皮、内皮、及び非経口が挙げられる。皮下、筋肉内、または静脈内注射のいずれかを特徴とする非経口投与もまた、本明細書において企図される。注射剤は、液体溶液もしくは懸濁液、注射前の液体中の溶液もしくは懸濁液に適当な固体形態として、または乳剤としてのいずれかの従来の形態で調製され得る。注射剤、溶液、及び乳剤はまた、１つ以上の賦形剤を含有する。適当な賦形剤は、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロール、またはエタノールである。さらに、所望の場合、

投与される医薬組成物はまた、湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、安定剤、溶解促進剤、ならびに例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン、オレイン酸塩、及びシクロデキストリンなどの他の薬剤などの少量の非毒性補助物質を含有することができる。

【０１９３】

抗体の非経口投与のための調製物としては、注射できる状態の滅菌溶液、滅菌乾燥可溶性生成物、皮下注射用錠剤を含む、使用直前に溶媒と混合される状態の凍結乾燥粉末、注射できる状態の滅菌懸濁液、使用直前にビヒクルと混合される状態の滅菌乾燥不溶性生成物、及び滅菌乳剤が挙げられる。溶液は、水性または非水性のいずれかであってもよい。

【０１９４】

静脈内に投与される場合、適当な担体としては、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ならびにグルコース、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどの増粘剤及び可溶化剤を含有する溶液、ならびにこれらの混合物が挙げられる。

【０１９５】

抗体を含む局所混合物は、局所及び全身投与に関して記載されるように調製される。得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳剤などであってもよく、クリーム、ゲル、軟膏、乳剤、溶液、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、発泡体、エアロゾル、洗浄液、スプレー、坐薬、包帯、皮膚パッチ、または局所投与に適当な任意の他の製剤として製剤化され得る。

【０１９６】

本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、吸入などによる局所適用のためのエアロゾルとして製剤化され得る（例えば、炎症性疾患、特に、喘息の治療に有効なステロイドの送達のためのエアロゾルを記載する、米国特許第４，０４４，１２６号、同第４，４１４，２０９号、及び同第４，３６４，９２３号を参照されたい、それら全体を参照することにより組み込まれる）。気道への投与のためのこれらの製剤は、単独で、またはラクトースなどの不活性担体と組み合わせて、ネブライザー用のエアロゾルもしくは溶液の形態、または送気のための超微細粉末としての形態であってもよい。そのような場合、製剤の粒子は、一実施形態では、５０ミクロン未満の、一実施形態では、１０ミクロン未満の直径を有する。

【０１９７】

本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、ゲル、クリーム、及びローションの形態で、皮膚及び眼などの粘膜への局所適用など、局部または局所適用のために、かつ眼への適用のために、または嚢内もしくは髄腔内適用のために製剤化され得る。局所投与は、経皮送達のために、かつ眼もしくは粘膜への投与のために、または吸入療法のために企図される。単独での、または他の医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わせた点鼻液もまた投与され得る。

【０１９８】

イオン泳動及び電気泳動装置を含む経皮パッチは、当業者に周知であり、抗体を投与するために使用され得る。例えば、そのようなパッチは、米国特許第６，２６７，９８３号、同第６，２６１，５９５号、同第６，２５６，５３３号、同第６，１６７，３０１号、同第６，０２４，９７５号、同第６，０１０７１５号、同第５，９８５，３１７号、同第５，９８３，１３４号、同第５，９４８，４３３号、及び同第５，８６０，９５７号に開示され、これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９９】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体を含む医薬組成物は、溶液、乳剤、及び他の混合物としての投与のために再構成され得る、凍結乾燥粉末である。それはまた、固体またはゲルとしても再構成及び製剤化され得る。凍結乾燥粉末は、適当な溶媒中で、本明細書に記載の抗体、またはその医薬的に許容可能な誘導体を溶解することによって調製される。いくつかの実施形態では、凍結乾燥粉末は、無菌である。溶媒は、粉末または粉末から調製された再構成溶液の安定性または他の薬理学的成分を改善する賦形剤を含有

してもよい。使用され得る賦形剤としては、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、または他の適当な薬剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。溶媒はまた、一実施形態ではほぼ中性のｐＨの、クエン酸塩、リン酸ナトリウムもしくはリン酸カリウム、または当業者に既知の他のそのような緩衝液などの緩衝液を含有してもよい。当業者に既知の標準的な条件下での溶液の後続の除菌濾過、続く凍結乾燥は、所望の製剤を提供する。一実施形態では、得られる溶液は、凍結乾燥のためのバイアル瓶に分配される。各バイアル瓶は、単回投与量または複数回投与量の化合物を含有する。凍結乾燥粉末は、約４℃～室温などの適切な条件下で保管され得る。注射のための水を用いたこの凍結乾燥粉末の再構成は、非経口投与で使用するための製剤を提供する。再構成のために、凍結乾燥粉末は、滅菌水または他の適当な担体に添加される。正確な量は、選択された化合物によって決まる。そのような量は、経験的に決定され得る。

【０２００】

本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体、及び本明細書で提供される他の組成物はまた、治療される対象の身体の特定の組織、受容体、または他の領域に標的化されるように製剤化され得る。多くのそのような標的化方法は、当業者に周知である。全てのそのような標的化方法は、本組成物で使用するために本明細書において企図される。標的化方法の非限定的な例に関して、例えば、米国特許第６，３１６，６５２号、同第６，２７４，５５２号、同第６，２７１，３５９号、同第６，２５３，８７２号、同第６，１３９，８６５号、同第６，１３１，５７０号、同第６，１２０，７５１号、同第６，０７１，４９５号、同第６，０６０，０８２号、同第６，０４８，７３６号、同第６，０３９，９７５号、同第６，００４，５３４号、同第５，９８５，３０７号、同第５，９７２，３６６号、同第５，９００，２５２号、同第５，８４０，６７４号、同第５，７５９，５４２号、及び同第５，７０９，８７４号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、腫瘍に標的化される。

【０２０１】

インビボ投与のために使用される組成物は、無菌であり得る。これは、例えば、除菌濾過膜を通じた濾過によって容易に達成される。

【０２０２】

６．４　使用方法及び使用

別の態様では、本開示は、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体を用いた対象の治療方法を提供する。ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）機能の阻害から恩恵を受ける対象中の任意の疾患または障害は、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体を用いて治療することができる。本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、腫瘍に対する免疫寛容を阻害するために特に有用であるため、がんを有する対象の免疫療法として使用することができる。例えば、ある特定の実施形態では、本開示は、対象中の抗原に応答してＴ細胞活性化を増加させる方法であって、本明細書に開示されるように、有効量の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、対象におけるがんの治療方法であって、本明細書に開示されるように、有効量の抗体または医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０２０３】

本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体または医薬組成物で治療することができるがんには、限定されないが、固形腫瘍、血液学的癌、白血病、リンパ腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、腎移行細胞癌、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、（例えば、ＢＲＣＡ１及び／またはＢＲＣＡ２における突然変異によって特徴付けられる）、前立腺癌、骨癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、または小細胞肺癌）、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発

性骨髄腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎臓のラブドイド腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、脳腫瘍、神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星細胞腫、退形成性星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、脈絡叢乳頭腫、真性多血症、血小板血症、特発性筋線維症、軟部組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、肝臓癌、乳癌、及び胃癌が含まれる。ある特定の実施形態では、がんは、例えば、上記の種々のものの、転移癌である。

【０２０４】

ある特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍、血液学的癌（例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫）、及びその転移性病変である。一実施形態では、がんは、固形腫瘍である。固形腫瘍の例としては、悪性病変、例えば、肺、乳房、リンパ系、胃腸管または結腸、生殖器及び泌尿生殖器（例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞）、咽頭、ＣＮＳ（例えば、脳、神経またはグリア細胞）、皮膚（例えば、メラノーマ）、頭頸部（例えば、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＣＣ））、及び膵臓に影響を及ぼすものなどの種々の臓器系の肉腫及び癌腫（例えば、腺癌）が挙げられる。例えば、黒色腫、結腸癌、胃癌、直腸癌、腎細胞癌、乳癌（例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはＨｅｒ２／ｎｅｕの１、２または全てを発現しない乳癌、例えば、三種陰性乳癌）、肝臓癌、肺癌（例えば、非小細胞性肺癌（ＮＳＣＬＣ）（例えば、扁平上皮及び／または非扁平上皮組織学を有するＮＳＣＬＣ）または小細胞肺癌）、前立腺癌、頭頸部癌（例えば、ＨＰＶ＋扁平上皮細胞癌）、小腸癌、及び食道癌。

【０２０５】

一実施形態では、がんは、血液学的癌、例えば、白血病、リンパ腫、または骨髄腫である。一実施形態では、がんは、白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性骨髄芽球性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、または有毛細胞白血病である。一実施形態では、がんは、リンパ腫、例えば、Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、活性化Ｂ細胞様（ＡＢＣ）びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、胚中心Ｂ細胞（ＧＣＢ）びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、再発非ホジキンリンパ腫、難治性非ホジキンリンパ腫、再発性濾胞性非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、または節外性辺縁帯リンパ腫である。一実施形態では、がんは、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫である。

【０２０６】

ある特定の実施形態では、本開示は、対象における感染性疾患を予防または治療する方法であって、本明細書に開示されるように、有効量の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、感染（例えば、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、原虫感染、または寄生虫感染）を予防及び／または治療する方法が本明細書で提供される。方法にしたがって予防及び／または治療される感染は、本明細書で特定された感染因子によって引き起こされ得る。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその組成物は、対象に投与された唯一の活性薬剤である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体、またはその組成物は、感染性疾患の治療のための抗感染介入（例えば、抗ウイルス、抗菌、抗真菌、または抗蠕虫）と組み合わせて使用される。

【０２０７】

本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体または医薬組成物によって治療及び／または予防することができる感染性疾患は、限定されるものではないが、細菌、真菌、プロトザエ（ｐｒｏｔｏｚａｅ）、及びウイルスを含む感染因子によって引き起こされる。特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体または医薬組成物によって治療及び／または予防される感染性疾患

は、ウイルスによって引き起こされる。本明細書に記載の方法にしたがって予防及び／または治療することができるウイルス疾患またはウイルス感染としては、限定されるものではないが、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、インフルエンザ（例えば、Ａ型インフルエンザまたはＢ型インフルエンザ）、水痘、アデノウイルス、Ｉ型単純ヘルペス（ＨＳＶ－Ｉ）、ＩＩ型単純ヘルペス（ＨＳＶ－ＩＩ）、牛痘、ライノウイルス、エコーウイルス、ロタウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パピローマウイルス、パポーバウイルス、サイトメガロウイルス、エキノウイルス、アルボウイルス、ハンタウイルス、コクサッキーウイルス、ムンプスウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ポリオウイルス、天然痘ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、Ｉ型ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ－Ｉ）、ＩＩ型ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ－ＩＩ）、及び髄膜炎、脳炎、デング熱または天然痘のようなウイルス疾患の因子によって引き起こされるものが挙げられる。

【０２０８】

予防及び／または治療することができる細菌感染としては、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｖｕｌｇａｒｉｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｖｉｒｉｄａｎｓ、及びＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａによって引き起こされる感染が挙げられる。本明細書に記載の方法にしたがって予防及び／または治療することができる細菌（例えば、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｖｕｌｇａｒｉｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｖｉｒｉｄａｎｓ、及びＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）によって引き起こされる細菌性疾患としては、限定されるものではないが、マイコバクテリアリケッチア、マイコプラズマ、ナイセリア、Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ（ライム病）、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｒａｃｉｓ（炭疽）、破傷風、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ、マイコバクテリウム、百日咳（ｐｅｒｔｉｓｓｕｓ）、コレラ、ペスト、ジフテリア、クラミジア、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ及びレジオネラが挙げられる。

【０２０９】

本明細書に記載の方法にしたがって予防及び／または治療することができる原虫によって引き起こされる原虫疾患または原虫感染としては、限定されるものではないが、リーシュマニア、コクシジウム症、トリパノソーマ住血吸虫、またはマラリアが挙げられる。本明細書に記載の方法にしたがって予防及び／または治療することができる寄生虫によって引き起こされる寄生虫疾患または寄生虫感染としては、限定されるものではないが、クラミジア及びリケッチアが挙げられる。

【０２１０】

本明細書に記載の方法にしたがって予防及び／または治療することができる真菌疾患または真菌感染としては、限定されるものではないが、カンジダ（Ｃａｎｄｉｄａ）感染、接合菌症、カンジダ乳腺炎、潜在性トリコスポロン血症を伴う進行性播種性トリコスポロン症、播種性カンジダ症、肺パラコクシジオイデス症、肺アスペルギルス症、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｃａｒｉｎｉｉ肺炎、クリプトコッカス髄膜炎、ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄａｌ髄膜脳炎、及び脳脊髄血管炎、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｇｅｒ感染、Ｆｕｓａｒｉｕｍ ｋｅｒａｔｉｔｉｓ、副鼻腔真菌疾患、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｆｕｍｉｇａｔｕｓ心内膜炎、脛骨軟骨発育不全症、Ｃａｎｄｉｄａ ｇｌａｂｒａｔａ膣炎、口腔咽頭カンジダ症、Ｘ連鎖慢性肉芽腫症、足白癬、皮膚カンジダ症、真菌性胎盤炎、播種性トリコスポロン症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、真菌性角膜炎、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ感染、真菌性腹膜炎、Ｃｕｒｖｕｌａｒｉａ ｇｅｎｉｃｕｌａｔａ感染、ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌ ｅｎｄｏｐｈｔｈａｌｍｉｔｉｓ、ｓｐｏｒｏｔｒｉｃｈｏｓｉｓ、及びｄｅｒｍａｔｏｐｈｙｔｏｓｉｓによって引き起こされるものが挙げられる。

【０２１１】
ある特定の実施形態では、本開示は、対象における神経系の疾患または障害を予防または治療する方法であって、本明細書に開示されるように、有効量の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、神経系の疾患または障害は、シヌクレイノパチーである。いくつかの実施形態では、神経系の疾患または障害は、パーキンソン病である。
【０２１２】
ある特定の実施形態では、これらの方法は、追加の治療剤を対象に投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、化学療法剤、放射線療法剤、またはチェックポイント標的剤である。ある特定の実施形態では、化学療法剤は、低メチル化剤（例えば、アザシチジン）である。ある特定の実施形態では、チェックポイント標的剤は、アンタゴニスト抗ＣＴＬＡ－４抗体、アンタゴニスト抗ＰＤ－Ｌ１抗体、アンタゴニスト抗ＰＤ－Ｌ２抗体、アンタゴニスト抗ＰＤ－１抗体、アンタゴニスト抗ＴＩＭ－３抗体、アンタゴニスト抗ＬＡＧ－３抗体、アンタゴニスト抗ＣＥＡＣＡＭ１抗体、アゴニスト抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体、アゴニスト抗ＯＸ４０抗体、アンタゴニスト抗ＴＩＧＩＴ抗体、アゴニスト抗ＣＤ１３７抗体、アンタゴニスト抗ＶＩＳＴＡ抗体、アンタゴニスト抗ＣＤ７３抗体、及びアンタゴニスト抗ＣＤ９６抗体からなる群から選択される。
【０２１３】
一実施形態では、本発明は、本発明の方法で使用するための本発明の抗体及び／または医薬組成物であって、方法が、追加の治療剤を対象に投与することをさらに含む、抗体及び／または医薬組成物に関する。一実施形態では、本発明は、（ａ）本発明の抗体及び／または医薬組成物、及び（ｂ）医薬として使用するための追加の治療剤に関する。一実施形態では、本発明は、（ａ）本発明の抗体及び／または医薬組成物、及び（ｂ）がんの治療方法で使用するための追加の治療剤に関する。さらなる実施形態では、本発明は、（ａ）本発明の抗体及び／または医薬組成物、及び（ｂ）追加の治療剤を含む、医薬組成物、キット、またはパーツキットに関する。一実施形態では、追加の治療剤は、化学療法剤、放射線療法剤、またはチェックポイント標的剤である。
【０２１４】
ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、本明細書に開示される方法で使用される。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂにより開発された、ＢＭＳ－９３６５５８またはＭＤＸ１１０６としても知られる、ニボルマブである。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ.により開発された、ラムブロリズマブまたはＭＫ－３４７５としても知られる、ペンブロリズマブである。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＣｕｒｅＴｅｃｈにより開発された、ＣＴ－０１１としても知られる、ピジリズマブである。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅにより開発された、ＡＭＰ－５１４としても知られる、ＭＥＤＩ０６８０である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、Ｎｏｖａｒｔｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓにより開発された、ＰＤＲ００１である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓにより開発された、ＲＥＧＮ２８１０である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、Ｐｆｉｚｅｒにより開発されたＰＦ－０６８０１５９１である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＢｅｉＧｅｎｅにより開発されたＢＧＢ－Ａ３１７である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＡｎａｐｔｙｓＢｉｏ及びＴｅｓａｒｏにより開発されたＴＳＲ－０４２である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、Ｈｅｎｇｒｕｉにより開発されたＳＨＲ－１２１０である。
【０２１５】
本明細書に開示される治療方法において使用することができる抗ＰＤ－１抗体のさらなる非限定例は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる以下の特許及び特許出願に開示されている：米国特許第６，８０８，７１０号、米国特許第７，３３２，５８２号

、米国特許第７，４８８，８０２号、米国特許第８，００８，４４９号、米国特許第８，１１４，８４５号、米国特許第８，１６８，７５７号、米国特許第８，３５４，５０９号、米国特許第８，６８６，１１９号、米国特許第８，７３５，５５３号、米国特許第８，７４７，８４７号、米国特許第８，７７９，１０５号、米国特許第８，９２７，６９７号、米国特許第８，９９３，７３１号、米国特許第９，１０２，７２７号、米国特許第９，２０５，１４８号、米国公開第２０１３／０２０２６２３　Ａ１号、米国公開第２０１３／０２９１１３６　Ａ１号、米国公開第２０１４／００４４７３８　Ａ１号、米国公開第２０１４／０３５６３６３　Ａ１号、米国公開第２０１６／００７５７８３　Ａ１号、ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ２０１３／０３３０９１　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１５／０３６３９４　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／１７９６６４　Ａ２号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／２０９８０４　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／２０６１０７　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１５／０５８５７３　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１５／０８５８４７　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１５／２００１１９　Ａ１号、ＰＣＴ公開第２０１６／０１５６８５　Ａ１号、及びＰＣＴ公開第ＷＯ２０１６／０２０８５６　Ａ１号。

【０２１６】

ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に開示される方法で使用される。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈにより開発されたアテゾリズマブである。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ、Ｃｅｌｇｅｎｅ及びＭｅｄｉｍｍｕｎｅにより開発されたデュルバルマブである。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ｍｅｒｃｋ　Ｓｅｒｏｎｏ及びＰｆｉｚｅｒにより開発された、ＭＳＢ００１０７１８Ｃとしても知られるアベルマブである。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂにより開発されたＭＤＸ－１１０５である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ａｍｐｌｉｍｍｕｎｅ及びＧＳＫにより開発されたＡＭＰ－２２４である。

【０２１７】

本明細書に開示される治療方法において使用することができる抗ＰＤ－Ｌ１抗体の非限定例は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる以下の特許及び特許出願に開示されている：米国特許第７，９４３，７４３号、米国特許第８，１６８，１７９号、米国特許第８，２１７，１４９号、米国特許第８，５５２，１５４号、米国特許第８，７７９，１０８号、米国特許第８，９８１，０６３号、米国特許第９，１７５，０８２号、米国公開第２０１０／０２０３０５６　Ａ１号、米国公開第２００３／０２３２３２３　Ａ１号、米国公開第２０１３／０３２３２４９　Ａ１号、米国公開第２０１４／０３４１９１７　Ａ１号、米国公開第２０１４／００４４７３８　Ａ１号、米国公開第２０１５／０２０３５８０　Ａ１号、米国公開第２０１５／０２２５４８３　Ａ１号、米国公開第２０１５／０３４６２０８　Ａ１号、米国公開第２０１５／０３５５１８４　Ａ１号、ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／１０００７９　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／０２２７５８　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／０５５８９７　Ａ２号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１５／０６１６６８　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１５／１０９１２４　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１５／１９５１６３　Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１６／０００６１９　Ａ１号、及びＰＣＴ公開第ＷＯ２０１６／０３０３５０　Ａ１号。

【０２１８】

ある特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、本明細書に開示される方法で使用される。ある特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂにより開発されたイピリムマブである。ある特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂにより開発されたイピリムマブである。ある特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、Ｐｆｉｚｅｒ及びＭｅｄｉｍｍｕｎｅにより開発されたトレメリムマブである。

【０２１９】

本明細書に開示される治療方法において使用することができる抗ＣＴＬＡ－４抗体の非限定例は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる以下の特許及び特許出願に開

示されている：米国特許第６，９８４，７２０号、米国特許第７，４１１，０５７号、米国特許第７，０３４，１２１号、米国特許第８，６９７，８４５号、米国公開第ＵＳ２００９／０１２３４７７　Ａ１号、米国公開第ＵＳ２０１４／０１０５９１４　Ａ１号、米国公開第ＵＳ２０１３／０２６７６８８　Ａ１号、米国公開第ＵＳ２０１６／０１４５３５５Ａ１号、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／２０７０６４　Ａ１号、及びＰＣＴ公開第ＷＯ２０１６／０１５６７５　Ａ１号。

【０２２０】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、ＩＤＯ（インドールアミン－（２，３）－ジオキシゲナーゼ）及び／またはＴＤＯ（トリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ）などの免疫調節性酵素（複数可）を標的にする化合物と組み合わせて対象に投与される。ある特定の実施形態では、そのような化合物は、エパカドスタット（Ｉｎｃｙｔｅ　Ｃｏｒｐ、例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１０／００５９５８を参照されたい）、ＢＭＳ－９８６２０５（Ｆｌｅｘｕｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ／Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、インドキシモド（ＮｅｗＬｉｎｋ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）、及びＮＬＧ９１９（ＮｅｗＬｉｎｋ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）からなる群から選択される。一実施形態では、化合物は、エパカドスタットである。別の実施形態では、化合物は、ＢＭＳ－９８６２０５である。別の実施形態では、化合物は、インドキシモドである。別の実施形態では、化合物は、ＮＬＧ９１９である。特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、がんを治療するためのＩＤＯ阻害剤と組み合わせて対象に投与される。がんの治療に使用される本明細書に記載のＩＤＯ阻害剤は、錠剤、ピル、またはカプセルなどの固形剤形の医薬組成物で存在し、医薬組成物は、ＩＤＯ阻害剤、及び医薬的に許容可能な賦形剤を含む。このように、本明細書に記載の抗体、及び本明細書に記載のＩＤＯ阻害剤を、別の剤形として別々に、連続的に、または同時に投与することができる。一実施形態では、抗体は、非経口的に投与され、ＩＤＯ阻害剤は、経口的に投与される。特定の実施形態では、阻害剤は、エパカドスタット（Ｉｎｃｙｔｅ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＢＭＳ－９８６２０５（Ｆｌｅｘｕｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ／Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、インドキシモド（ＮｅｗＬｉｎｋ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）、及びＮＬＧ９１９（ＮｅｗＬｉｎｋ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）からなる群から選択される。エパカドスタットは、参照により全体が本明細書に組み込まれるＰＣＴ公開第ＷＯ２０１０／００５９５８号に記載されている。一実施形態では、阻害剤は、エパカドスタットである。別の実施形態では、阻害剤は、ＢＭＳ－９８６２０５である。別の実施形態では、阻害剤は、インドキシモドである。別の実施形態では、阻害剤は、ＮＬＧ９１９である。

【０２２１】

ある特定の実施形態では、本開示は、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ペムブロリズマブ、またはニボルマブ）及びインドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）の阻害剤と組み合わせて、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する単離抗体を提供する。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ペムブロリズマブである。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブである。ある特定の実施形態では、ＩＤＯ阻害剤は、エパカドスタット、ＢＭＳ－９８６２０５、インドキシモド、及びＮＬＧ９１９からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、ＩＤＯ阻害剤は、エパカドスタットである。ある特定の実施形態では、ＩＤＯ阻害剤は、ＢＭＳ－９８６２０５である。ある特定の実施形態では、ＩＤＯ阻害剤は、インドキシモドである。

【０２２２】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、別の抗癌剤と組み合わせて対象に投与される。例示の抗癌剤としては、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体治療薬、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ１３７、及びＰＤ－１などの共刺激または共阻害分子に対する抗体、ＩＬ－１０及びＴＧＦ－βなどのサイトカインに対する抗体が挙げられる。

【０２２３】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＪＡＫ、ＰＩ３Ｋデルタ、ＢＲＤ、ＰＩ３Ｋガンマ、またはＡｘｌ／Ｍｅｒの阻害剤である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＪＡＫ１及び／またはＪＡＫ２を含む、ＪＡＫの阻害剤である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＰＩ３Ｋデルタの阻害剤である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＢＲＤの阻害剤である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＰＩ３Ｋガンマの阻害剤である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、Ａｘｌ／Ｍｅｒの阻害剤である。
【０２２４】
抗癌剤のさらなる例としては、ＣＣＲ２及びＣＣＲ４を含む、ケモカイン受容体へのアンタゴニストなどの免疫細胞移動を遮断するもの、及びアジュバントまたは養子Ｔ細胞移行などの免疫系を増大するものが挙げられる。
【０２２５】
１つ以上の追加の免疫チェックポイントモジュレーターは、本明細書に記載の任意の疾患、障害、または状態、例えば、ＴＡＭ関連疾患、障害、または状態を治療するための本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体と組み合わせて使用することができる。例示の免疫チェックポイントモジュレーターとしては、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ１２２、ＣＤ９６、ＣＤ７３、ＣＤ４７、ＣＤ９６、ＣＤ１３７、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＳＦ１Ｒ、ＪＡＫ、ＰＩ３Ｋデルタ、ＰＩ３Ｋガンマ、ＴＡＭ、アルギナーゼ、ＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても知られる）、ＩＣＯＳ、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＶＩＳＴＡ、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２などの免疫チェックポイント分子に対するモジュレーターが挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、及びＣＤ１３７から選択される共刺激チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＰＤ－１、ＴＩＭ－３、及びＶＩＳＴＡから選択される共阻害チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、ＫＩＲ阻害剤、ＴＩＧＩＴ阻害剤、ＬＡＩＲ１阻害剤、ＣＤ１６０阻害剤、２Ｂ４阻害剤、及びＴＧＦＲベータ阻害剤から選択される１つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。
【０２２６】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のモジュレーターは、アンタゴニスト抗ＰＤ１抗体、アンタゴニスト抗ＰＤ－Ｌ１抗体、またはアンタゴニスト抗ＣＴＬＡ－４抗体である。
【０２２７】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のモジュレーターは、ＧＩＴＲのアゴニスト、例えば、アゴニスト抗ＧＩＴＲ抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ＧＩＴＲ抗体は、ＴＲＸ５１８またはＭＫ－４１６６である。
【０２２８】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のモジュレーターは、ＯＸ４０のアゴニスト、例えば、アゴニスト抗ＯＸ４０抗体またはＯＸ４０Ｌ融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ＯＸ４０抗体は、ＭＥＤＩ０５６２である。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０Ｌ融合タンパク質は、ＭＥＤＩ６３８３である。
【０２２９】
本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、がんなどの疾患を治療するための１つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド（ＣＹ）、メルファラン（ＭＥＬ）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテ

アソーム阻害剤は、カーフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（ＤＥＸ）である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドマイド（ＬＥＮ）またはポマリドマイド（ＰＯＭ）である。

【０２３０】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、ワクチンと組み合わせて対象に投与される。ワクチンは、例えば、ペプチドワクチン、ＤＮＡワクチン、またはＲＮＡワクチンであり得る。ある特定の実施形態では、ワクチンは、熱ショックタンパク質に基づく腫瘍ワクチンまたは熱ショックタンパク質に基づく病原体ワクチンである。特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、熱ショックタンパク質に基づく腫瘍ワクチンと組み合わせて対象に投与される。熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）は、全ての種にわたって遍在的に認められる高度に保存されたタンパク質のファミリーである。熱ショックまたは、毒素への曝露、酸化ストレスもしくはグルコース除去などの他の形態のストレスの結果として、それらの発現をはるかにより高いレベルまで強力に誘導することができる。分子量にしたがって５つのファミリーが分類されている：ＨＳＰ－１１０、－９０、－７０、－６０及び－２８。ＨＳＰは、マクロファージ及び樹状細胞（ＤＣ）のような抗原提示細胞（ＡＰＣ）中で交差提示経路により免疫原性ペプチドを送達し、Ｔ細胞活性化をもたらす。ＨＳＰは、腫瘍特異的免疫を誘導することができる腫瘍関連抗原性ペプチド形成複合体のシャペロン担体として機能する。死滅しつつある腫瘍細胞からの放出の際に、ＨＳＰ－抗原複合体は、抗原提示細胞（ＡＰＣ）によって取り込まれ、抗原は、ＭＨＣクラスＩ及びクラスＩＩ分子に結合するペプチドにプロセシングされ、抗腫瘍ＣＤ８＋及びＣＤ４＋Ｔ細胞の活性化をもたらす。腫瘍調製物に由来するＨＳＰ複合体によって惹起される免疫は、それぞれの対象のがんによって発現されるユニークな抗原性ペプチドレパートリーを特異的に指向する。そのため、一実施形態では、本発明は、（ａ）本発明の抗体及び／または医薬組成物、及び（ｂ）医薬として使用するための、例えば、がんの治療方法で使用するためのワクチンに関する。一実施形態では、本発明は、（ａ）本発明の抗体及び／または医薬組成物、及び（ｂ）ワクチンを含む、医薬組成物、キット、またはパーツキットに関する。一実施形態では、ワクチンは、熱ショックタンパク質に基づく腫瘍ワクチンである。一実施形態では、ワクチンは、熱ショックタンパク質に基づく病原体ワクチンである。

【０２３１】

熱ショックタンパク質ペプチド複合体（ＨＳＰＰＣ）は、抗原性ペプチドと非共有的に複合体化された熱ショックタンパク質からなるタンパク質ペプチド複合体である。ＨＳＰＰＣは、自然免疫応答と適応免疫応答の両方を惹起する。特定の実施形態では、抗原性ペプチド（複数可）は、治療されるがんに対する抗原性を示す。ＨＳＰＰＣは、膜受容体（主にＣＤ９１）を介してＡＰＣによって、またはＴｏｌｌ様受容体への結合によって効率的に捕捉される。ＨＳＰＰＣの内在化は、ケモカイン及びサイトカイン産生と共にＡＰＣの機能的成熟をもたらし、ナチュラルキラー細胞（ＮＫ）、単球ならびにＴｈ１及びＴｈ２媒介性免疫応答の活性化をもたらす。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される方法で使用されるＨＳＰＰＣは、抗原性ペプチドと複合体化したストレスタンパク質のｈｓｐ６０、ｈｓｐ７０、またはｈｓｐ９０ファミリーに由来する１つ以上の熱ショックタンパク質を含む。ある特定の実施形態では、ＨＳＰＰＣは、ｈｓｃ７０、ｈｓｐ７０、ｈｓｐ９０、ｈｓｐ１１０、ｇｒｐ１７０、ｇｐ９６、カルレチクリン、またはその２つ以上の組み合わせを含む。

【０２３２】

特定の実施形態では、熱ショックタンパク質ペプチド複合体（ＨＳＰＰＣ）は、組み換え抗原性ペプチドと複合体化された組み換え熱ショックタンパク質（例えば、ｈｓｐ７０またはｈｓｃ７０）またはそのペプチド結合ドメインを含む。組み換え熱ショックタンパク質は、例えば、Ｄｗｏｒｎｉｃｚａｋ ａｎｄ Ｍｉｒａｕｌｔ，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１５：５１８１－５１９７（１９８７）に記載されているようなヒトｈ

ｓｃ７０配列、ならびにＧｅｎｂａｎｋ受託番号Ｐ１１１４２及び／またはＹ００３７１（各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）を用いて、組み換えＤＮＡ技術によって産生することができる。ある特定の実施形態では、Ｈｓｐ７０配列は、Ｈｕｎｔ ａｎｄ Ｍｏｒｉｍｏｔｏ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８２（１９），６４５５－６４５９（１９８５）、ならびにＧｅｎｂａｎｋ受託番号Ｐ０ＤＭＶ８及び／またはＭ１１７１７（各々は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）に記載される通りである。抗原性ペプチドは、当該技術分野で公知の組み換えＤＮＡ法によって調製することもできる。

【０２３３】

ある特定の実施形態では、抗原性ペプチドは、改変アミノ酸を含む。ある特定の実施形態では、改変アミノ酸は、翻訳後修飾を含む。ある特定の実施形態では、改変アミノ酸は、翻訳後修飾の模倣物を含む。ある特定の実施形態では、改変アミノ酸は、側鎖ヒドロキシルまたはアミンでリン酸化されているＴｙｒ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、またはＨｉｓである。ある特定の実施形態では、改変アミノ酸は、側鎖ヒドロキシルまたはアミンでリン酸化されているＴｙｒ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、またはＨｉｓアミノ酸の模倣物である。

【０２３４】

特定の実施形態では、本明細書に開示される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、がんを治療するために、熱ショックタンパク質ペプチド複合体（ＨＳＰＰＣ）、例えば、熱ショックタンパク質ペプチド複合体－９６（ＨＳＰＰＣ－９６）と組み合わせて対象に投与される。ＨＳＰＰＣ－９６は、抗原性ペプチドと複合体化した、９６ｋＤａの熱ショックタンパク質（Ｈｓｐ）、ｇｐ９６を含む。ＨＳＰＰＣ－９６は、対象の腫瘍から製造された癌免疫療法であり、がんの抗原性「フィンガープリント」を含有する。ある特定の実施形態では、このフィンガープリントは、その特定の対象の特定の癌細胞にのみ存在するユニークな抗原を含有し、ワクチンの注射は、特定の癌フィンガープリントを有する任意の細胞を認識及び攻撃するように対象の免疫系を刺激することを意図する。そのため、一実施形態では、本発明は、医薬として使用するための、及び／またはがんの治療方法で使用するための、熱ショックタンパク質ペプチド複合体（ＨＳＰＰＣ）と組み合わせた本発明の抗体及び／または医薬組成物に関する。

【０２３５】

ある特定の実施形態では、ＨＳＰＰＣ、例えば、ＨＳＰＰＣ－９６は、対象の腫瘍組織から産生される。特定の実施形態では、ＨＳＰＰＣ（例えば、ＨＳＰＰＣ－９６）は、治療されるがんまたはその転移の型の腫瘍から産生される。別の特定の実施形態では、ＨＳＰＰＣ（例えば、ＨＳＰＰＣ－９６）は、治療される対象にとって自己由来のものである。ある特定の実施形態では、腫瘍組織は、非壊死性腫瘍組織である。ある特定の実施形態では、ワクチンレジメンを産生するために、少なくとも１グラム（例えば、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または少なくとも１０グラム）の非壊死性腫瘍組織が使用される。ある特定の実施形態では、外科的切除後、非壊死性腫瘍組織は、ワクチン調製における使用の前に凍結される。いくつかの実施形態では、ＨＳＰＰＣ、例えば、ＨＳＰＰＣ－９６は、精製技術によって腫瘍組織から単離され、濾過され、注射可能なワクチンのために調製される。ある特定の実施形態では、対象は、６～１２用量のＨＳＰＰＣ、例えば、ＨＳＰＰＣ－９６を投与される。そのような実施形態では、ＨＳＰＰＣ、例えば、ＨＳＰＰＣ－９６の用量を、最初の４用量については毎週、次いで、２～８のさらなる用量については２週毎に投与することができる。

【０２３６】

本明細書に記載の方法にしたがって使用することができるＨＳＰＰＣのさらなる例は、以下の特許及び特許出願：米国特許第６，３９１，３０６号、同第６，３８３，４９２号、同第６，４０３，０９５号、同第６，４１０，０２６号、同第６，４３６，４０４号、同第６，４４７，７８０号、同第６，４４７，７８１号、同第６，６１０，６５９号に開

示され、これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０２３７】
ある特定の実施形態では、抗ＬＡＧ－３本明細書に開示される抗体は、アジュバントと組み合わせて対象に投与される。種々のアジュバントは、治療状況に応じて使用することができる。適切なアジュバントの非限定的な例としては、限定されるものではないが、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）、不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）、モンタニドＩＳＡ（不完全セピックアジュバント）、Ｒｉｂｉアジュバント系（ＲＡＳ）、Ｔｉｔｅｒ　Ｍａｘ、ムラミルペプチド、Ｓｙｎｔｅｘアジュバント製剤（ＳＡＦ）、ａｌｕｍ（水酸化アルミニウム及び／またはリン酸アルミニウム）、アルミニウム塩アジュバント、Ｇｅｒｂｕ（登録商標）アジュバント、ニトロセルロースを吸収した抗原、カプセル化または封入された抗原、３　Ｄｅ－Ｏ－アシル化モノホスホリル脂質Ａ（３　Ｄ－ＭＰＬ）、免疫刺激オリゴヌクレオチド、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）リガンド、マンナン結合レクチン（ＭＢＬ）リガンド、ＳＴＩＮＧアゴニスト、サポニン、Ｑｕｉｌ　Ａ、ＱＳ－２１、ＱＳ－７、ＩＳＣＯＭＡＴＲＩＸ、及び他のものなどの免疫刺激複合体が挙げられる。他のアジュバントとしては、ＣｐＧオリゴヌクレオチド及び二本鎖ＲＮＡ分子、例えば、ポリ（Ａ）、ポリ（Ｕ）が挙げられる。また、上記のアジュバントの組み合わせを使用してもよい。例えば、米国特許第６，６４５，４９５号、同第７，０２９，６７８号、及び同第７，８５８，５８９号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態では、本明細書で使用されるアジュバントは、ＱＳ－２１　ＳＴＩＭＵＬＯＮである。
【０２３８】
ある特定の実施形態では、抗ＬＡＧ－３本明細書に開示される抗体は、ＴＣＲを含む追加の治療剤と組み合わせて対象に投与される。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、可溶性ＴＣＲである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、ＴＣＲを発現する細胞である。そのため、一実施形態では、本発明は、医薬として使用するための、及び／またはがんの治療方法で使用するための、ＴＣＲを含む追加の治療剤と組み合わせた本発明の抗体及び／または医薬組成物に関する。
【０２３９】
ある特定の実施形態では、抗ＬＡＧ－３本明細書に開示される抗体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する細胞と組み合わせて対象に投与される。ある特定の実施形態では、細胞は、Ｔ細胞である。
【０２４０】
ある特定の実施形態では、抗ＬＡＧ－３本明細書に開示される抗体は、ＴＣＲ模倣抗体と組み合わせて対象に投与される。ある特定の実施形態では、ＴＣＲ模倣抗体は、ペプチド－ＭＨＣ複合体に特異的に結合する抗体である。ＴＣＲ模倣抗体の非限定的な例については、例えば、米国特許第９，０７４，０００号、及び米国公開第ＵＳ２００９／０３０４６７９　Ａ１号、及び同第ＵＳ２０１４／０１３４１９１　Ａ１号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０２４１】
抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体、及び追加の治療剤（例えば、化学療法剤、放射線療法剤、チェックポイント標的剤、ＩＤＯ阻害剤、ワクチン、アジュバント、可溶性ＴＣＲ、ＴＣＲを発現する細胞、キメラ抗原受容体を発現する細胞、及び／またはＴＣＲ模倣抗体）を、別の剤形として別々に、連続的に、または同時に投与することができる。一実施形態では、抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、非経口投与され、ＩＤＯ阻害剤は、経口投与される。
【０２４２】
本明細書に記載の抗体または医薬組成物は、様々な経路によって対象に送達することができる。これらのものとしては、非経口、鼻内、気管内、経口、皮内、局所、筋肉内、腹腔内、経皮、静脈内、腫瘍内、結膜、動脈内、及び皮下経路が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、例えば、吸入器またはネブライザー、及びスプレーとして

の使用のためのエアロゾル化剤を含む製剤の使用による、肺投与を用いることもできる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体または医薬組成物は、皮下または静脈内に送達される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体または医薬組成物は、腫瘍内に送達される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体または医薬組成物は、動脈内に送達される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体または医薬組成物は、腫瘍排出リンパ節に送達される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体または医薬組成物は、鼻腔内に送達される。

【０２４３】

状態の治療及び／または予防において有効である抗体または組成物の量は、疾患の性質に依存し、標準的な臨床技術により決定することができる。

【０２４４】

組成物中で用いられる正確な用量はまた、投与経路、及びそれにより引き起こされる感染または疾患の重症度に依存し、医師の判断及びそれぞれの対象の環境にしたがって決定するべきである。例えば、有効用量もまた、投与の手段、標的部位、患者の生理的状態（年齢、体重及び健康を含む）、患者がヒトであるか、もしくは動物であるかどうか、投与される他の医薬、または治療が予防的であるか、もしくは治療的であるかどうかに応じて変化してもよい。通常、患者はヒトであるが、トランスジェニック哺乳動物を含む非ヒト哺乳動物も治療することができる。安全性及び効能を最適化するために、治療用量は最適に漸増される。

【０２４５】

本明細書に記載のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体を使用して、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫沈降、またはウエスタンブロット法などの免疫アッセイを含む、当業者に既知の古典的な免疫組織学的方法を用いて生物試料中のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）タンパク質レベルをアッセイすることもできる。適当な抗体アッセイ標識は、当該技術分野で既知であり、ブドウ糖酸化酵素などの酵素標識、ヨウ素（^{125}Ｉ、^{121}Ｉ）、炭素（^{14}Ｃ）、硫黄（^{35}Ｓ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、インジウム（^{121}Ｉｎ）、及びテクネチウム（^{99}Ｔｃ）などの放射性同位体、ルミノールなどの発光標識、ならびにフルオレセイン及びローダミンなどの蛍光標識、ならびにビオチンを含む。かかる標識を使用して、本明細書に記載の抗体を標識することができる。あるいは、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体を認識する第２の抗体は、標識し、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）タンパク質レベルを検出するために、抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体と組み合わせて使用することができる。そのため、一実施形態では、本発明は、生物試料中のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）タンパク質のインビトロ検出のための本発明の抗体の使用に関する。さらなる実施形態では、本発明は、生物試料　インビトロで生物試料中のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）タンパク質レベルを評価及び／または検出するための本発明の抗ＬＡＧ－３抗体の使用に関し、必要に応じて、抗ＬＡＧ－３抗体は、放射性核種または検出可能な標識と共役し、及び／または本明細書に記載の標識を保有し、及び／または免疫組織学的方法を使用する。

【０２４６】

ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）タンパク質の発現レベルについてのアッセイは、直接（例えば、絶対タンパク質レベルを決定または推定することによって）または相対的に（例えば、第２の生物試料中の疾患関連タンパク質レベルと比較することによって）のいずれかで第１の生物試料中のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）タンパク質のレベルを定性的または定量的に測定または推定することを含むよう意図されている。第１の生物試料中のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）ポリペプチドの発現レベルは、測定または推定し、標準のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）タンパク質レベルと比較することができ、この標準物は、障害を有さない個体から得られた第２の生物試料から採取されるか、または障害を有さない個体の集団からのレベルを平均することによって決定される。当該技術分野で理解されているように、「標準の」ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡ

Ｇ－３）ポリペプチドレベルが知られると、それを比較のための標準物として繰り返し使用することができる。そのため、さらなる実施形態では、本発明は、免疫組織学的方法によって生物試料中のＬＡＧ－３タンパク質、例えば、ヒトＬＡＧ－３タンパク質のレベルを定性的または定量的に測定または推定することを含む、生物試料中のＬＡＧ－３タンパク質レベル、例えば、ヒトＬＡＧ－３タンパク質レベルを評価及び／または検出するインビトロ方法に関する。

【０２４７】

本明細書で使用される場合、「生物試料」という用語は、対象から得られた任意の生物試料、細胞株、組織、またはＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）を潜在的に発現する細胞の他の源を指す。動物（例えば、ヒト）由来の組織生検及び体液を得るための方法は、当該技術分野で公知である。生物試料は、末梢血単核細胞を含む。

【０２４８】

本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、当業者に公知の及び標準の、本記述に基づいたインビトロで及びインビボでの適用を含む、予後、診断的、モニタリング、及びスクリーニング適用のために使用することができる。免疫系状態及び／または免疫応答のインビトロ査定及び評価のための予後、診断的、モニタリング、及びスクリーニングアッセイならびにキットは、免疫系機能不全を有するか、または有する疑いがあることが知られているもの、または予想されるもしく所望の免疫系応答、抗原応答、もしくはワクチン応答に関しては、患者試料を評価するために、予測、診断、及びモニタリングするために使用され得る。免疫系状態及び／または免疫応答の査定及び評価はまた、異なる薬剤または抗体に対して、薬物の臨床試験のため、あるいは特定の化学療法剤、放射線療法剤、または抗体の投与のために、患者の適合性を決定するのに有用である。この種類の予後及び診断的モニタリング及び査定は既に、乳癌におけるＨＥＲ２タンパク質（ＨｅｒｃｅｐＴｅｓｔ（商標）、Ｄａｋｏ）に対して抗体が実際に使用されており、このアッセイは、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）を用いた抗体療法のための患者を評価するためにも使用される。インビボ適用は、有向細胞療法及び免疫系調節及び免疫応答の放射線イメージングを含む。そのため、一実施形態では、本発明は、診断として使用するための、本発明の抗ＬＡＧ－３抗体及び／または医薬組成物に関する。一実施形態では、本発明は、免疫系機能不全を有するか、または有する疑いがあるもの、及び／または予想されるもしく所望の免疫系応答、抗原応答、もしくはワクチン応答に関して、対象を予測、診断、及び／またはモニタリングするために方法で使用される、本発明の抗ＬＡＧ－３抗体及び／または医薬組成物に関する。別の実施形態では、本発明は、対象の生物試料中のヒトＬＡＧ－３タンパク質レベルをインビトロで評価及び／または検出することによって、免疫系機能不全を有するか、または有する疑いがあるもの、及び／または予想されるもしく所望の免疫系応答、抗原応答、もしくはワクチン応答に関して、対象を予測、診断、及び／またはモニタリングするための、本発明の抗ＬＡＧ－３抗体の使用に関する。

【０２４９】

一実施形態では、抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、生検試料の免疫組織化学において使用することができる。別の実施形態では、抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）レベル、またはそれらの膜表面上にＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）を含有する細胞レベルを検出するために使用することができ、このレベルは、ある疾患の症状と関連し得る。本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、検出可能なまたは機能的標識を保有し得る。蛍光標識が使用される場合、現在入手可能な顕微鏡及び蛍光活性化細胞選別装置分析（ＦＡＣＳ）または当該技術分野で既知の方法手順の両方の組み合わせを、特異的結合メンバーを特定及び定量化するために利用してもよい。本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、蛍光標識を保有し得る。例示の蛍光標識としては、例えば、反応性及び共役プローブ、例えば、アミノクマリン、フルオレセイン、及びテキサスレッド、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ色素、Ｃｙ色素、及びＤｙＬｉｇｈｔ色素が挙げられる。抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体は、同位体^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ

、^{36}Ｃｌ、^{51}Ｃｒ、^{57}Ｃｏ、^{58}Ｃｏ、^{59}Ｆｅ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{117}Ｌｕ、^{121}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{198}Ａｕ、^{211}Ａｔ、^{213}Ｂｉ、^{225}Ａｃ、及び^{186}Ｒｅなどの放射性標識を保有し得る。放射性標識が使用される場合、当該技術分野で既知の現在入手可能な計数手順は、抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）への特異的結合を特定及び定量化するために利用してもよい。標識が酵素である場合では、検出は、当該技術分野で既知の現在利用される比色分析法、分光光度法、蛍光分光法、電流測定、または気体定量技術のうちのいずれかによって達成され得る。これは、抗体とＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）との間での複合体の形成を可能にする条件下で、試料または対照試料を抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体と接触させることによって達成され得る。抗体とＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）との間で形成された任意の複合体が、試料及び対照において検出され、比較される。ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）への本明細書に記載の抗体の特異的結合を考慮して、抗体は、細胞の表面上でのＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）発現を特異的に検出するために使用することができる。本明細書に記載の抗体を使用して、免疫親和性精製を介してＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）を精製することもできる。また、例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）またはＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）／ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）リガンド複合体の存在の程度の定量的分析のための試験キットの形態で調製することができるアッセイシステムも本明細書に含まれる。システム、または試験キット、キット、もしくはパーツキットは、標識成分、例えば、標識抗体、及び１つ以上の追加の免疫化学試薬を含んでもよい。

【０２５０】

６．５　ポリヌクレオチド、ベクター、及び抗ＬＡＧ－３抗体の産生方法

別の態様では、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原に特異的に結合する本明細書に記載の抗体またはその断片（例えば、軽鎖可変領域及び／または重鎖可変領域）をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、及びベクター、例えば、宿主細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ及び哺乳動物細胞）において組み換え発現のためのかかるポリヌクレオチドを含むベクターが本明細書で提供される。本明細書で提供される抗体の任意の重鎖及び／または軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、及びかかるポリヌクレオチド配列を含むベクター、例えば、宿主細胞、例えば、哺乳動物細胞においてそれらの効率的な発現のための発現ベクターが本明細書で提供される。

【０２５１】

本明細書で使用される場合、「単離された」ポリヌクレオチドまたは核酸分子は、核酸分子の天然源（例えば、マウスまたはヒト）に存在する他の核酸分子から分離されたものである。さらに、ｃＤＮＡ分子などの「単離された」核酸分子は、組み換え技術によって産生される場合、他の細胞物質または培養培地を実質的に含み得ないか、または化学的に合成される場合、化学的前駆体または他の化学物質を実質的に含み得ない。例えば、「実質的に含まない」という用語は、他の物質、例えば、細胞物質、培養培地、他の核酸分子、化学的前駆体、及び／または他の化学物質の約１５％、１０％、５％、２％、１％、０．５％、または０．１％未満（特に、約１０％未満）を有するポリヌクレオチドまたは核酸分子の調製を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体をコードする核酸分子（複数可）は、単離されるか、または精製される。

【０２５２】

特定の態様では、抗体をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを本明細書で提供し、これらは、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）ポリペプチドに免疫特異的に結合し、本明細書に記載のアミノ酸配列、ならびにＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）ポリペプチドへの結合においてかかる抗体と（例えば、用量依存的様式で）競合するか、またはかかる抗体のエピトープと同じエピトープに結合する抗体を含む。

【０２５３】

ある特定の態様では、本明細書に記載の抗体の軽鎖または重鎖をコードするヌクレオチ

ド配列を含むポリヌクレオチドが本明細書で提供される。ポリヌクレオチドは、本明細書に記載の抗体のＶＬ　ＦＲ及びＣＤＲを含む軽鎖をコードするヌクレオチド配列（例えば、表１、３、５、６、及び７を参照されたい）、または本明細書に記載の抗体のＶＨ　ＦＲ及びＣＤＲを含む重鎖をコードするヌクレオチド配列（例えば、表１、２、４、６、及び７を参照されたい）を含むことができる。

【０２５４】

また、例えば、コドン／ＲＮＡ最適化、異種シグナル配列での置換、及びｍＲＮＡ不安定性要素の排除によって最適化される抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体をコードするポリヌクレオチドも本明細書で提供される。したがって、ｍＲＮＡにおいてコドン変化を導入すること及び／または阻害領域を排除することによって、組み換え発現のために抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその断片（例えば、軽鎖、重鎖、ＶＨドメイン、またはＶＬドメイン）をコードする最適化された核酸を生成する方法は、例えば、米国特許第５，９６５，７２６号、同第６，１７４，６６６号、同第６，２９１，６６４号、同第６，４１４，１３２号、及び同第６，７９４，４９８号に記載される最適化方法を採用することによって実施され得る。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。例えば、ＲＮＡ内の潜在的なスプライス部位及び不安定性要素（例えば、Ａ／ＴまたはＡ／Ｕの豊富な要素）は、組み換え発現のためのＲＮＡの安定性を増大させるために核酸配列によってコードされるアミノ酸を変化させずに変異することができる。変化は、例えば、同一のアミノ酸についての代替的なコドンを用いて、遺伝子コードの縮重を利用する。いくつかの実施形態では、１つ以上のコドンを変化させて、例えば、元のアミノ酸と同様のアミノ酸と同様の化学構造及び特性及び／または機能との保存的変異をコードすることが望ましくあり得る。かかる方法は、抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその断片の発現を、最適化されていないポリヌクレオチドによってコードされる抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体の発現と比較して、少なくとも１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または１００倍またはそれ以上増加させることができる。

【０２５５】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその断片（例えば、ＶＬドメイン及び／またはＶＨドメイン）をコードする最適化されたポリヌクレオチド配列は、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）またはその断片（例えば、ＶＬドメイン及び／またはＶＨドメイン）をコードする最適化されていないポリヌクレオチド配列のアンチセンス（例えば、相補的）ポリヌクレオチドとハイブリダイズすることができる。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体または断片をコードする最適化されたヌクレオチド配列は、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその断片をコードする最適化されていないポリヌクレオチド配列のアンチセンスポリヌクレオチドと高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズする。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその断片をコードする最適化されたヌクレオチド配列は、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその断片をコードする最適化されていないポリヌクレオチド配列のアンチセンスポリヌクレオチドと高ストリンジェンシー、中間、または低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ダイズする。ハイブリダイゼーション条件に関する情報が記載されており、例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第ＵＳ２００５／００４８５４９号（例えば、段落７２～７３）を参照されたい。

【０２５６】

当該技術分野で既知の任意の方法によって、ポリヌクレオチドが得られ、ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列が決定され得る。本明細書に記載の抗体、例えば、表１、６、及び７に記載される抗体及びこれらの抗体の改変バージョンをコードするヌクレオチド配列は、当該技術分野で公知の方法を使用して決定され得る、すなわち、特定のアミノ酸をコ

ードすることが知られているヌクレオチドコドンは、抗体をコードする核酸を生成するような方法でアセンブリされる。抗体をコードするかかるポリヌクレオチドは、化学的に合成されたオリゴヌクレオチドからアセンブリすることができ（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるＫｕｔｍｅｉｅｒ　Ｇ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９４），ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１７：２４２－６に記載される）、これは、簡潔に言えば、抗体をコードする配列の一部を含む重複ポリヌクレオチドの合成、これらのオリゴヌクレオチドのアニーリング及びライゲーション、次いで、ＰＣＲによるライゲーションされたオリゴヌクレオチドの増幅を含む。

【０２５７】

あるいは、本明細書に記載の抗体をコードするポリヌクレオチドは、当該技術分野で公知の方法（例えば、ＰＣＲ及び他の分子クローニング方法）を用いて適当な供給源（例えば、ハイブリドーマ）由来の核酸から生成され得る。例えば、既知の配列の３’及び５’末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを用いたＰＣＲ増幅は、対象となる抗体を産生するハイブリドーマ細胞から得られたゲノムＤＮＡを用いて行われ得る。かかるＰＣＲ増幅方法は、抗体の軽鎖及び／または重鎖をコードする配列を含む核酸を得るために使用することができる。かかるＰＣＲ増幅方法は、抗体の軽鎖可変領域及び／または重鎖可変領域をコードする配列を含む核酸を得るために使用することができる。増幅核酸は、例えば、キメラ及びヒト化抗体を生成するために、宿主細胞における発現のために及びさらなるクローニングのためにベクターにクローニングされ得る。

【０２５８】

特定の抗体をコードする核酸を含有するクローンは入手不可能であるが、その抗体分子の配列が既知である場合、免疫グロブリンをコードする核酸は、化学的に合成され得るか、あるいは適当な供給源（例えば、抗体ｃＤＮＡライブラリー、または抗体を発現する任意の組織もしくは細胞（例えば、本明細書に記載の抗体を発現するように選択されたハイブリドーマ細胞）から生成されたｃＤＮＡライブラリー、またはそれから単離された核酸、好ましくはポリＡ＋ＲＮＡ）から、例えば、抗体をコードするｃＤＮＡライブラリー由来のｃＤＮＡクローンを特定するために、その配列の３’及び５’末端にハイブリダイズ可能な合成プライマーを用いたＰＣＲ増幅によって、またはその特定の遺伝子配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを用いたクローニングによって得ることができる。次いで、ＰＣＲによって生成された増幅核酸は、当該技術分野で公知の任意の方法を用いて、複製可能なクローニングベクターにクリーニングされ得る。

【０２５９】

本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体をコードするＤＮＡは、従来の手順を用いて（例えば、抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離及び配列決定され得る。ハイブリドーマ細胞は、かかるＤＮＡの供給源としての機能を果たし得る。単離されると、ＤＮＡは、発現ベクター中に配置され、次いで、これを、Ｅ.ｃｏｌｉ細胞、サルＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（例えば、ＣＨＯ　ＧＳ　Ｓｙｓｔｅｍ（商標）（Ｌｏｎｚａ）のＣＨＯ細胞）、または免疫グロブリンタンパク質を産生しない骨髄腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトさせ、組み換え宿主細胞中で抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体の合成を得ることができる。

【０２６０】

全抗体を生成するために、ＶＨまたはＶＬヌクレオチド配列、制限部位、及び制限部位を保護するために隣接配列を含むＰＣＲプライマーを使用して、ｓｃＦｖクローンにおいてＶＨまたはＶＬ配列を増幅することができる。当業者に既知のクローニング技術を利用して、ＰＣＲ増幅したＶＨドメインは、重鎖定常領域、例えば、ヒトガンマ４定常領域を発現するベクターにクローニングすることができ、ＰＣＲ増幅されたＶＬドメインは、軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパまたはラムダ定常領域を発現するベクターにクローニングすることができる。ある特定の実施形態では、ＶＨまたはＶＬドメインを発現するため

のベクターは、ＥＦ－１αプロモーター、分泌シグナル、可変ドメインに対するクローニング部位、定常ドメイン、及びネオマイシンなどの選択マーカーを含む。ＶＨ及びＶＬドメインはまた、必要な定常領域を発現する１つのベクターにクローニングすることができる。次いで、重鎖転換ベクター及び軽鎖転換ベクターは、当業者に既知の技術を使用して、完全長抗体、例えば、ＩｇＧを発現する安定したまたは一過性型の細胞株を生成するために細胞株に同時導入される。

【０２６１】

また、このＤＮＡを、例えば、マウス配列の代わりにヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインについてのコード配列で置換することによって、または免疫グロブリンコード配列に、非免疫グロブリンポリペプチドのためのコード配列の全てまたは部分を共有結合させることによって改変し得る。

【０２６２】

本明細書に記載の抗体をコードするポリヌクレオチドと高ストリンジェンシー、中間、または低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ダイズするポリヌクレオチドも提供される。特定の実施形態では、本明細書に記載のポリヌクレオチドは、本明細書で提供されるＶＨドメイン及び／またはＶＬドメインをコードするポリヌクレオチドと高ストリンジェンシー、中間、または低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ダイズするポリヌクレオチドも提供される。

【０２６３】

ハイブリダイゼーション条件は、当該技術分野に記載されており、当業者に既知である。例えば、ストリンジェント条件下でのハイブリダイゼーションは、約４５℃で６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）中でのフィルター結合ＤＮＡとのハイブリダイゼーション、続いて、約５０～６５℃で０．２×ＳＳＣ／０．１％ＳＤＳ中の１回以上の洗浄を含むことができ、高ストリンジェント条件下でのハイブリダイゼーションは、約４５℃で６×ＳＳＣ中でのフィルター結合核酸とのハイブリダイゼーション、続いて、約６８℃で０．１×ＳＳＣ／０．２％ＳＤＳ中の１回以上の洗浄を含むことができる。他のストリンジェントハイブリダイゼーション条件下でのハイブリダイゼーションは、当業者に既知であり、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，（１９８９）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．Ｉ，Ｇｒｅｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｉｎｃ．及びＪｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋの６．３．１－６．３．６及び２．１０．３頁に記載されており、これを参照されたい。その全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２６４】

ある特定の態様では、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）及び関連ポリヌクレオチド及び発現ベクターに特異的に結合する本明細書に記載の抗体を（例えば、組み換えによって）発現する細胞（例えば、宿主細胞）が本明細書で提供される。宿主細胞、好ましくは哺乳動物細胞における組み換え発現のための抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体または断片をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含むベクター（例えば、発現ベクター）が本明細書で提供される。また、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体（例えば、ヒトまたはヒト化抗体）を組み換えに発現するためにかかるベクターを含む宿主細胞も本明細書で提供される。特定の態様では、宿主細胞からかかる抗体を発現することを含む、本明細書に記載の抗体を産生するための方法が本明細書で提供される。

【０２６５】

ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する本明細書に記載の抗体（例えば、完全長抗体、抗体の重鎖及び／または軽鎖、または本明細書に記載の単鎖抗体）の組み換え発現は、その抗体をコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターの構築を含む。抗体分子をコードするポリヌクレオチド、本明細書に記載の抗体の重鎖及び／または軽鎖、またはその断片（例えば、重鎖及び／または軽鎖可変領域）が得られると、抗

体分子の産生のためのベクターは、当該技術分野で公知の技術を使用して組み換えＤＮＡ技術によって産生され得る。このようにして、ヌクレオチド配列をコードする抗体または抗体断片（例えば、軽鎖または重鎖）を含有するポリヌクレオチドを発現することによってタンパク質を調製するための方法が本明細書に記載されている。当業者に公知の方法は、配列をコードする抗体または抗体断片（例えば、軽鎖または重鎖）ならびに適切な転写及び翻訳対照シグナルを含有する発現ベクターを構築するために使用することができる。これらの方法としては、例えば、インビトロ組み換えＤＮＡ技術、合成技術、及びインビボ遺伝子組み換えが挙げられる。プロモーターに作動可能に連結された、本明細書に記載の抗体分子、抗体の重鎖もしくは軽鎖、抗体もしくはその断片の重鎖もしくは軽鎖可変ドメイン、または重鎖もしくは軽鎖ＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含む複製可能なベクターも提供される。かかるベクターは、例えば、抗体分子の定常領域をコードするヌクレオチド配列を含むことができ（例えば、国際公開第ＷＯ８６／０５８０７号及び同第ＷＯ８９／０１０３６号、ならびに米国特許第５，１２２，４６４号を参照されたい、これらは、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）、その抗体の可変領域は、全重鎖、全軽鎖、または全重鎖及び軽鎖の両方の発現のためのかかるベクターにクローニングされ得る。

【０２６６】

発現ベクターは、従来の技術によって細胞（例えば、宿主細胞）に形質転換され、結果として生じる細胞は、本明細書に記載の抗体またはその断片を産生するために、従来の技術によって培養され得る。このようにして、宿主細胞におけるかかる配列の発現のためのプロモーターに作動可能に連結された、本明細書に記載の抗体もしくはその断片、またはその重鎖もしくは軽鎖、またはその断片、または本明細書に記載の単鎖抗体をコードするポリヌクレオチドを含有する宿主細胞が本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、二重鎖抗体の発現のために、重鎖及び軽鎖の両方をコードするベクターは、個別に、以下に詳述されるように、全免疫グロブリン分子の発現のために宿主細胞中に同時発現され得る。ある特定の実施形態では、宿主細胞は、本明細書に記載の抗体またはその断片の重鎖及び軽鎖の両方をコードするポリヌクレオチドを含むベクターを含有する。特定の実施形態では、宿主細胞は、２つの異なるベクターを含有し、第１のベクターは、本明細書に記載の抗体またはその断片の重鎖または重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含み、第２のベクターは、本明細書に記載の抗体またはその断片の軽鎖または軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む。他の実施形態では、第１の宿主細胞は、本明細書に記載の抗体またはその断片の重鎖または重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターを含み、第２の宿主細胞は、本明細書に記載の抗体の軽鎖または軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第２のベクターを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体を形成するために第２の細胞の軽鎖／軽鎖可変領域と会合した第１の細胞によって発現された重鎖／重鎖可変領域。ある特定の実施形態では、かかる第１の宿主細胞及びかかる第２の宿主細胞を含む宿主細胞の集団が本明細書で提供される。

【０２６７】

特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体の軽鎖／軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第１のベクターと、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体の重鎖／重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドを含む第２のベクターとを含むベクターの集団が本明細書で提供される。

【０２６８】

様々な宿主発現ベクター系は、本明細書に記載の抗体分子を発現するために利用することができる（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第５，８０７，７１５号を参照されたい）。かかる宿主発現システムは、対象となるコード配列が産生され、続いて、精製することができるビヒクルを表すが、適切なヌクレオチドコード配列で形質転換するか、またはそれでトランスフェクトされた場合に、インサイチュで本明細書

に記載の抗体分子を発現し得る細胞も表す。これらには、抗体コード配列を含む組み換えバクテリオファージＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、またはコスミドＤＮＡ発現ベクターで形質転換された細菌などの微生物（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ及びＢ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ）、抗体コード配列を含む組み換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母（例えば、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　Ｐｉｃｈｉａ）、抗体コード配列を含む組み換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系、抗体コード配列を含む組み換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、ＣａＭＶ、タバコモザイクウイルス、ＴＭＶ）に感染したまたは組み換えプラスミド発現ベクター（例えば、Ｔｉプラスミド）で形質転換された植物細胞株（例えば、Ｃｈｌａｍｙｄｏｍｏｎａｓ　ｒｅｉｎｈａｒｄｔｉｉなどの緑藻類）、あるいは哺乳動物細胞のゲノム由来のプロモーター（例えば、メタロチオネインプロモーター）または哺乳動物ウイルス由来のプロモーター（例えば、アデノウイルス後期プロモーター、ワクシニアウイルス７．５Ｋプロモーター）を含む組み換え発現構築物を有する哺乳動物細胞株（例えば、ＣＯＳ（例えば、ＣＯＳ１もしくはＣＯＳ）、ＣＨＯ、ＢＨＫ、ＭＤＣＫ、ＨＥＫ　２９３、ＮＳ０、ＰＥＲ．Ｃ６、ＶＥＲＯ、ＣＲＬ７０３０、ＨｓＳ７８Ｂｓｔ、ＨｅＬａ、及びＮＩＨ　３Ｔ３、ＨＥＫ－２９３Ｔ、ＨｅｐＧ２、ＳＰ２１０、Ｒ１．１、Ｂ－Ｗ、Ｌ－Ｍ、ＢＳＣ１、ＢＳＣ４０、ＹＢ／２０、及びＢＭＴ１０細胞）が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体を発現するための細胞は、ＣＨＯ細胞、例えば、ＣＨＯ　ＧＳ　Ｓｙｓｔｅｍ（商標）（Ｌｏｎｚａ）由来のＣＨＯ細胞である。ある特定の実施形態では、ＣＨＯ細胞によって産生された抗体の重鎖及び／または軽鎖は、ピログルタミン酸によって置換されたＮ末端グルタミンまたはグルタミン酸残基を有し得る。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体を発現するための細胞は、ヒト細胞、例えば、ヒト細胞株である。特定の実施形態では、哺乳動物発現ベクターは、ｐＯｐｔｉＶＥＣ（商標）またはｐｃＤＮＡ３．３である。特定の実施形態では、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉなどの細菌細胞、または特に全組み換え抗体分子の発現のための真核細胞（例えば、哺乳動物細胞）は、組み換え抗体分子の発現に用いられる。例えば、ヒトサイトメガロウイルス由来の主要中間初期遺伝子プロモーターエレメントなどのベクターと組み合わせたチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞などの哺乳動物細胞は、抗体の効果的な発現系である（Ｆｏｅｃｋｉｎｇ　ＭＫ　＆　Ｈｏｆｓｔｅｔｔｅｒ　Ｈ（１９８６）Ｇｅｎｅ　４５：１０１－５、及びＣｏｃｋｅｔｔ　ＭＩ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９０）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　８（７）：６６２－７、その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、ＣＨＯ細胞またはＮＳ０細胞によって産生される。特定の実施形態では、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する本明細書に記載の抗体をコードするヌクレオチド配列の発現は、構成的プロモーター、誘導性プロモーター、または組織特異的プロモーターにより調節されている。

【０２６９】

細菌系では、抗体分子を発現させることを目的とした使用に応じて、多くの発現ベクターが有利に選択され得る。例えば、抗体分子の医薬組成物の生成のために、大量のかかる抗体が産生される場合、容易に精製される高レベルの融合タンパク質産物の発現を誘導するベクターが望ましくあり得る。かかるベクターは、融合タンパク質が産生されるように抗体コード配列がｌａｃ　Ｚコード領域とインフレームでベクターに個々にライゲーションされ得る、Ｅ.ｃｏｌｉ発現ベクターｐＵＲ２７８（Ｒｕｅｔｈｅｒ　Ｕ　＆　Ｍｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｌｌ　Ｂ（１９８３）ＥＭＢＯ　Ｊ　２：１７９１－１７９４）、ｐＩＮベクター（Ｉｎｏｕｙｅ　Ｓ　＆　Ｉｎｏｕｙｅ　Ｍ（１９８５）Ｎｕｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ　１３：３１０１－３１０９、Ｖａｎ　Ｈｅｅｋｅ　Ｇ　＆　Ｓｃｈｕｓｔｅｒ　ＳＭ（１９８９）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２４：５５０３－５５０９）などを含むが、これらに限定されない。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。例えば、ｐＧＥＸベクターはまた、グルタチオン５－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）との融合タンパク質として外来性ポリペプチドを発現するために使用することができる。一般に、かかる

融合タンパク質は、可溶性であり、マトリックスグルタチオンアガロースビーズへの吸着及び結合、続いて遊離グルタチオンの存在下での溶出により、溶解した細胞から容易に精製することができる。ｐＧＥＸベクターは、クローニングされた標的遺伝子産物がＧＳＴ部分から放出され得るように、トロンビンまたはＸａ因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計されている。

【０２７０】

昆虫系では、Ａｕｔｏｇｒａｐｈａ　ｃａｌｉｆｏｒｎｉｃａ核多角体病ウイルス（ＡｃＮＰＶ）は、例えば、外来遺伝子を発現するためのベクターとして使用することができる。ウイルスは、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ　ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞中で成長する。抗体コード配列は、ウイルスの非必須領域（例えば、ポリヘドリン遺伝子）内に個々にクローニングされ、ＡｃＮＰＶプロモーター（例えば、ポリヘドリンプロモーター）の制御下に置かれ得る。

【０２７１】

哺乳動物宿主細胞では、多くのウイルスベースの発現系を利用することができる。アデノウイルスが発現ベクターとして用いられる場合には、対象となる抗体コード配列は、アデノウイルス転写／翻訳調節複合体、例えば、後期プロモーター及び三分裂リーダー配列にライゲーションされ得る。次いで、このキメラ遺伝子は、インビトロまたはインビボ組み換えによってアデノウイルスゲノムに挿入され得る。ウイルスゲノムの非必須領域（例えば、領域ＥｌまたはＥ３）中への挿入により、感染した宿主で生存可能であり、抗体分子を発現することができる組み換えウイルスが得られるであろう（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるＬｏｇａｎ　Ｊ　＆　Ｓｈｅｎｋ　Ｔ（１９８４）ＰＮＡＳ　８１（１２）：３６５５－９を参照されたい）。特異的開始シグナルはまた、挿入した抗体コード配列の効率的な翻訳に必要とされ得る。これらのシグナルは、ＡＴＧ開始コドン及び隣接配列を含む。さらに、開始コドンは、全挿入の翻訳を確実にするように、所望のコード配列のリーディングフレームと一致しなければならない。これらの外因性の翻訳調節シグナル及び開始コドンは、天然及び合成の両方の、種々の起源のものであり得る。発現の効率は、適切な転写エンハンサーエレメント、転写ターミネーターなどの包含により増強され得る（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるＢｉｔｔｅｒ　Ｇ　ｅｔａｌ．，（１９８７）Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．１５３：５１６－５４４を参照されたい）。

【０２７２】

さらに、挿入された配列の発現を調節するか、または所望の特異的な形で遺伝子産物を修飾及びプロセシングする宿主細胞株を選択することができる。タンパク質産物のかかる修飾（例えば、グリコシル化）及びプロセシング（例えば、切断）は、タンパク質の機能に重要であり得る。異なる宿主細胞は、タンパク質及び遺伝子産物の翻訳後のプロセシング及び修飾に対する独特かつ特異的なメカニズムを有する。適切な細胞株または宿主系を、発現した外来タンパク質の正しい修飾及びプロセシングを確実にするために選択することができる。この目的を達成するために、遺伝子産物の一次転写物の適当なプロセシング、グリコシル化、及びリン酸化のための細胞のメカニズムを有する真核生物の宿主細胞を使用することができる。かかる哺乳動物宿主細胞としては、ＣＨＯ、ＶＥＲＯ、ＢＨＫ、Ｈｅｌａ、ＭＤＣＫ、ＨＥＫ　２９３、ＮＩＨ　３Ｔ３、Ｗ１３８、ＢＴ４８３、Ｈｓ５７８Ｔ、ＨＴＢ２、ＢＴ２０及びＴ４７Ｄ、ＮＳ０（いかなる免疫グロブリン鎖も内在性に産生しないマウス骨髄腫細胞株）、ＣＲＬ７０３０、ＣＯＳ（例えば、ＣＯＳ１またはＣＯＳ）、ＰＥＲ．Ｃ６、ＶＥＲＯ、ＨｓＳ７８Ｂｓｔ、ＨＥＫ－２９３Ｔ、ＨｅｐＧ２、ＳＰ２１０、Ｒ１．１、Ｂ－Ｗ、Ｌ－Ｍ、ＢＳＣ１、ＢＳＣ４０、ＹＢ／２０、ＢＭＴ１０、及びＨｓＳ７８Ｂｓｔ細胞が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体）は、ＣＨＯ細胞などの哺乳動物細胞において産生される。

【０２７３】

特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、低減したフコース含量を有するか、ま

たはフコース含量を有さない。かかる抗体は、当業者に既知の技術を使用して産生され得る。例えば、抗体は、フコシル化の能力が欠損または欠如している細胞において発現され得る。具体例では、α１，６－フコシルトランスフェラーゼの両方の対立遺伝子のノックアウトを有する細胞株は、低減したフコース含量を有する抗体を産生するために使用することができる。Ｐｏｔｅｌｌｉｇｅｎｔ（登録商標）システム（Ｌｏｎｚａ）は、低減したフコース含量を有する抗体を産生するために使用することができるようなシステムの一例である。

【０２７４】

組み換えタンパク質の長期間、高収率産生のために、安定的発現が用いられ得る。例えば、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体を安定に発現する細胞株が操作され得る。特定の実施形態では、本明細書で提供される細胞は、本明細書に記載の抗体を形成するように会合する軽鎖／軽鎖可変領域及び重鎖／重鎖可変領域を安定に発現する。

【０２７５】

ある特定の態様では、ウイルスの複製起源を含む発現ベクターを用いるよりむしろ、宿主細胞を、適切な発現調節エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、配列、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位など）により制御されたＤＮＡ、及び選択可能なマーカーで形質転換することができる。外来ＤＮＡ／ポリヌクレオチドの導入後、操作された細胞は、富栄養培地中で１～２日間成長させることができ、次いで選択培地に交換される。組み換えプラスミド内の選択可能なマーカーは、選択への耐性を付与し、細胞が、その染色体中にプラスミドを安定に組み込み、焦点（これは、クローニングし、細胞株に拡張することができる）を形成するように成長することを可能にする。この方法は、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体またはその断片を発現する細胞株を操作するのに有利に使用することができる。かかる操作された細胞株は、抗体分子と直接または間接的に相互作用する組成物のスクリーニング及び評価で特に有用となり得る。

【０２７６】

それぞれ、ｔｋ－、ｈｇｐｒｔ－、またはａｐｒｔ－細胞で用いることができる単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Ｗｉｇｌｅｒ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９７７）Ｃｅｌｌ １１（１）：２２３－３２）、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｓｚｙｂａｌｓｋａ ＥＨ ＆ Ｓｚｙｂａｌｓｋｉ Ｗ（１９６２）ＰＮＡＳ ４８（１２）：２０２６－２０３４）、及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｌｏｗｙ Ｉ ｅｔ ａｌ．，（１９８０）Ｃｅｌｌ ２２（３）：８１７－２３）遺伝子を含むが、これらに限定されない、多くの選択系を使用することができる。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。また、以下の遺伝子に対する選択に基づいて代謝拮抗剤耐性を使用することができる：メトレキサートへの耐性を与えるｄｈｆｒ（Ｗｉｇｌｅｒ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９８０）ＰＮＡＳ ７７（６）：３５６７－７０、Ｏ’Ｈａｒｅ Ｋ ｅｔ ａｌ．，（１９８１）ＰＮＡＳ ７８：１５２７－３１）、ミコフェノール酸への耐性を与えるｇｐｔ（Ｍｕｌｌｉｇａｎ ＲＣ ＆ Ｂｅｒｇ Ｐ（１９８１）ＰＮＡＳ ７８（４）：２０７２－６）、アミノグリコシドＧ－４１８への耐性を与えるｎｅｏ（Ｗｕ ＧＹ ＆ Ｗｕ ＣＨ（１９９１）Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ ３：８７－９５、Ｔｏｌｓｔｏｓｈｅｖ Ｐ（１９９３）Ａｎｎ Ｒｅｖ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｏｘｉｃｏｌ ３２：５７３－５９６、Ｍｕｌｌｉｇａｎ ＲＣ（１９９３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６０：９２６－９３２、及びＭｏｒｇａｎ ＲＡ ＆ Ａｎｄｅｒｓｏｎ ＷＦ（１９９３）Ａｎｎ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ ６２：１９１－２１７、Ｎａｂｅｌ ＧＪ ＆ Ｆｅｌｇｎｅｒ ＰＬ（１９９３）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １１（５）：２１１－５）、及びハイグロマイシンへの耐性を与えるｈｙｇｒｏ（Ｓａｎｔｅｒｒｅ ＲＦ ｅｔ ａｌ．，（１９８４）Ｇｅｎｅ ３０（１－３）：１４７－５６）。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。組み換えＤＮＡ技術の当該技術分野で一般に知られている方法は、所望の組み換えクローンを選択するために日常

的に適用することができ、かかる方法は、例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，（ｅｄｓ．），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（１９９３）、Ｋｒｉｅｇｌｅｒ Ｍ，Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９９０）、ならびにＤｒａｃｏｐｏｌｉ ＮＣ ｅｔ ａｌ．，（ｅｄｓ．），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（１９９４）の第１２章及び第１３章、Ｃｏｌｂｅｒｅ－Ｇａｒａｐｉｎ Ｆ ｅｔ ａｌ．，（１９８１）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １５０：１－１４に記載されている。

【０２７７】

抗体分子の発現レベルは、ベクター増幅により増大させることができる（概説としては、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｂｅｂｂｉｎｇｔｏｎ ＣＲ ＆ Ｈｅｎｔｓｃｈｅｌ ＣＣＧ，Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｖｅｃｔｏｒｓ ｂａｓｅｄ ｏｎ ｇｅｎｅ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｃｌｏｎｅｄ ｇｅｎｅｓ ｉｎ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ＤＮＡ ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｖｏｌ．３（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８７）を参照されたい）。抗体を発現するベクター系のマーカーが増幅可能である場合、宿主細胞の培養中に存在する阻害剤のレベルの増加は、マーカー遺伝子のコピーの数を増やすであろう。増幅した領域が抗体遺伝子と関連するため、抗体の産生も増加するであろう（Ｃｒｏｕｓｅ ＧＦ ｅｔ ａｌ．，（１９８３）Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ３：２５７－６６、参照により全体が本明細書に組み込まれる）。

【０２７８】

宿主細胞に、本明細書に記載の２つ以上の発現ベクター、重鎖由来ポリペプチドをコードする第１のベクター及び軽鎖由来ポリペプチドをコードする第２のベクターを同時導入することができる。２つのベクターは、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの等しい発現を可能とする同一の選択可能なマーカーを含み得る。宿主細胞は、異なる量の２つ以上の発現ベクターを同時導入することができる。例えば、宿主細胞は、第１の発現ベクターと第２の発現ベクターの比率が１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：１２、１：１５、１：２０、１：２５、１：３０、１：３５、１：４０、１：４５、または１：５０のうちのいずれか１つでトランスフェクトされ得る。

【０２７９】

あるいは、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの両方をコードし、発現することができる単一ベクターが使用することができる。かかる状況において、軽鎖は、重鎖の前に配置され、過剰量の毒性のない重鎖を回避するべきである（Ｐｒｏｕｄｆｏｏｔ ＮＪ（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ ３２２：５６２－５６５、及びＫｏｅｈｌｅｒ Ｇ（１９８０）ＰＮＡＳ ７７：２１９７－２１９９、その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。重鎖及び軽鎖についてのコード配列は、ｃＤＮＡまたはゲノムＤＮＡを含むことができる。発現ベクターは、モノシストロン性またはマルチシストロン性であり得る。マルチシストロン性核酸構築物は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、もしくはそれ以上、または２～５、５～１０、もしくは１０～２０個の遺伝子／ヌクレオチド配列の範囲内でコードすることができる。例えば、２シストロン性核酸構築物は、以下の順序で、プロモーター、第１の遺伝子（例えば、本明細書に記載の抗体の重鎖）、及び第２の遺伝子、及び（例えば、本明細書に記載の抗体の軽鎖）を含むことができる。かかる発現ベクターでは、両方の遺伝子の転写がプロモーターによって駆動され得る一方で、第１の遺伝子由来のｍＲＮＡの翻訳は、キャップ依存的走査機構によるものであり得、第２の遺伝子由来のｍＲＮＡの翻訳は、例えば、ＩＲＥＳによるキャップ非依存的機構によるものであり得る。

【０２８０】

本明細書に記載の抗体分子が組み換え発現によって産生されると、免疫グロブリン分子

の精製のために当該技術分野で既知の任意の方法によって、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、親和性、特にタンパク質Ａ後の特異抗原に対する親和性による親和性、及びサイズ排除カラムクロマトグラフィー）、遠心分離、吸収率較差溶解度によって、またはタンパク質の精製のための任意の他の標準の技術によって精製することができる。さらに、本明細書に記載の抗体は、精製を促進するために、本明細書に記載のまたはさもなければ当該技術分野で既知の異種ポリペプチド配列に融合し得る。

【０２８１】

特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、単離されるか、または精製される。一般に、単離された抗体は、単離された抗体よりも異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まないものである。例えば、特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体の調製物は、細胞物質及び／または化学的前駆体を実質的に含まない。「細胞物質を実質的に含まない」という語句は、単離されるか、または組み換え産生される、抗体が細胞の細胞成分から分離される抗体の調製物を含む。このようにして、細胞物質を実質的に含まない抗体は、約３０％、２０％、１０％、５％、２％、１％、０．５％、または０．１％未満（乾燥重量で）の抗体の異種タンパク質（本明細書では「汚染タンパク質」とも称される）及び／または変異型、例えば、抗体または抗体（例えば、抗体断片）の他の異なるバージョンの異なる翻訳後の修飾型を有する抗体の調製物を含む。抗体が組み換え産生される場合、それはまた、一般に、培養培地を実質的に含まない、すなわち、培養培地は、タンパク質調製物の体積の約２０％、１０％、２％、１％、０．５％、または０．１％未満を表す。この抗体が化学的合成によって産生される場合、それは、一般に、化学的前駆体または他の化学物質を実質的に含まない、すなわち、それは、タンパク質の合成に含まれる化学的前駆体または他の化学物質から分離される。したがって、抗体のかかる調製物は、約３０％、２０％、１０％、または５％（乾燥重量で）未満の化学的前駆体または対象となる抗体以外の化合物を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、単離されるか、または精製される。

【０２８２】

ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する抗体またはその断片は、抗体の合成のための当該技術分野で既知の任意の方法によって、例えば、化学合成によってまたは組み換え発現技術によって産生することができる。本明細書に記載の方法は、特に明記しない限り、分子生物学、微生物学、遺伝分析、組み換えＤＮＡ、有機化学、生化学、ＰＣＲ、オリゴヌクレオチド合成及び修飾、核酸ハイブリダイゼーション、及び当該技術分野の範囲内である関連分野における従来の技術を用いる。これらの技術は、例えば、本明細書で引用される参照内に記載され、その文献で詳細に説明されている。例えば、Ｍａｎｉａｔｉｓ Ｔ ｅｔ ａｌ．，（１９８２）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｍｂｒｏｏｋ Ｊ ｅｔ ａｌ．，（１９８９），Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｍｂｒｏｏｋ Ｊ ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ、Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（１９８７年及び年次更新）、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（１９８７年及び年次更新）Ｇａｉｔ（ｅｄ．）（１９８４）Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｅｃｋｓｔｅｉｎ（ｅｄ．）（１９９１）Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ａｎａｌｏｇｕｅｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｂｉｒｒｅｎ Ｂ ｅｔ ａｌ．，（ｅｄｓ．）（１９９９）Ｇｅｎｏｍｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ

，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓを参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２８３】

特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、例えば、合成を介した作製、ＤＮＡ配列の遺伝子操作を含む任意の手段によって調製されるか、発現されるか、作製されるか、または単離された抗体（例えば、組み換え抗体）である。ある特定の実施形態では、かかる抗体は、インビボで動物または哺乳動物（例えば、ヒト）の抗体生殖系列レパートリー内で天然に存在しない配列（例えば、ＤＮＡ配列またはアミノ酸配列）を含む。

【０２８４】

一態様では、本明細書に記載の細胞または宿主細胞を培養することを含むＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する抗体を作製する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、方法は、インビトロで実施される。ある特定の態様では、本明細書に記載の細胞または宿主細胞（例えば、本明細書に記載の抗体をコードするポリヌクレオチドを含む細胞または宿主細胞）を用いて抗体を発現すること（例えば、組み換え技術によって発現すること）を含むＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する抗体を作製する方法が本明細書で提供される。特定の実施形態では、細胞は、単離された細胞である。特定の実施形態では、外因性ポリヌクレオチドは、細胞に導入されている。特定の実施形態では、方法は、細胞または宿主細胞から得られた抗体を精製するステップをさらに含む。

【０２８５】

ポリクローナル抗体を産生するための方法は、当該技術分野で既知である（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，（２００２）５ｔｈ Ｅｄ．，Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋの第１１章を参照されたい）。

【０２８６】

モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組み換え、及びファージディスプレイ技術、またはそれらの組み合わせの使用を含む当該技術分野で既知の多種多様の技術を使用して調製され得る。例えば、モノクローナル抗体は、当該技術分野で既知のもの及び例えば、Ｈａｒｌｏｗ Ｅ ＆ Ｌａｎｅ Ｄ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌに教示されるものを含むハイブリドーマ技術を使用して産生され得る（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２ｎｄ ｅｄ．１９８８）、Ｈａｍｍｅｒｌｉｎｇ ＧＪ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ５６３ ６８１（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８１）、その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、ハイブリドーマ技術を通して産生される抗体に限定されない。例えば、モノクローナル抗体は、本明細書に記載の抗体またはその断片、例えば、かかる抗体の軽鎖及び／または重鎖を外因的に発現する宿主細胞から組み換え技術によって産生され得る。

【０２８７】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」は、単細胞（例えば、組み換え抗体を産生するハイブリドーマまたは宿主細胞）によって産生される抗体であり、例えば、ＥＬＩＳＡ、または当該技術分野で既知のまたは本明細書で提供される実施例における他の抗原結合もしくは競合的結合アッセイによって決定されるように、抗体が、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合する。特定の実施形態では、モノクローナル抗体は、キメラ抗体またはヒト化抗体であり得る。ある特定の実施形態では、モノクローナル抗体は、一価抗体または多価（例えば、二価）抗体である。特定の実施形態では、モノクローナル抗体は、単一特異的または多特異的抗体（例えば、二重特異的抗体）である。本明細書に記載のモノクローナル抗体は、例えば、Ｋｏｈｌｅｒ Ｇ ＆ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ Ｃ（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５に記載のハイブ

リドーマ方法によって作製され得るか、または、例えば、本明細書に記載の技術を使用して、例えば、ファージライブラリーから単離され得る。クローナル細胞株及びそれによって発現されるモノクローナル抗体の調製のための他の方法は、当該技術分野で公知である（例えば、Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，（２００２）５ｔｈ Ｅｄ．，Ａｕｓｕｂｅｌ ＦＭ ｅｔ ａｌ．，（上掲）の第１１章を参照されたい）。

【０２８８】

ハイブリドーマ技術を使用した特異的抗体を産生及びスクリーニングするための方法は、当該技術分野で慣用的かつ公知である。例えば、ハイブリドーマ方法では、マウス、またはヒツジ、ヤギ、ウサギ、ラット、ハムスター、もしくはマカクザルなどの他の適切な宿主動物は、免疫化のために使用されるタンパク質（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３））に特異的に結合するであろう抗体を産生するか、または産生することができるリンパ球を誘発するように免疫化される。あるいは、リンパ球は、インビトロで免疫化されてもよい。次いで、リンパ球は、ポリエチレングリコールなどの適当な融合剤を用いて骨髄腫細胞と融合して、ハイブリドーマ細胞（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｇｏｄｉｎｇ ＪＷ（Ｅｄ），Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，ｐｐ．５９－１０３（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８６））を形成する。さらに、ＲＩＭＭＳ（反復免疫化多重部位）技術を使用して、動物を免疫化することができる（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｋｉｌｐａｔｒｉｃｋ ＫＥ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ １６：３８１－９）。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、マウス（またはラット、サル、ロバ、ブタ、ヒツジ、ハムスター、もしくはイヌなどの他の動物）を抗原（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３））で免疫化することができ、免疫応答が検出されると、例えば、マウス血清中に抗原に特異的な抗体が検出されると、マウス膵臓が回収され、膵細胞が単離される。次いで、膵細胞は、公知の技術によって、任意の適当な骨髄腫細胞、例えば、ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ（登録商標））（Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ）から入手可能な細胞株ＳＰ２０由来の細胞と融合して、ハイブリドーマを形成する。ハイブリドーマは、限界希釈により選択及びクローニングされる。ある特定の実施形態では、免疫化されたマウスのリンパ節が回収され、ＮＳ０骨髄腫細胞と融合する。

【０２９０】

このようにして調製されたハイブリドーマ細胞は、好ましくは、非融合の親骨髄腫細胞の成長または生存を阻害する１つ以上の物質を含有する適当な培養培地中で播種し、成長させる。例えば、親骨髄腫細胞が酵素ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴまたはＨＰＲＴ）を欠いている場合、ハイブリドーマのための培養培地は、ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジン（ＨＡＴ培地）を含み、これらの物質は、ＨＧＰＲＴ欠損細胞の成長を阻止するであろう。

【０２９１】

具体的な実施形態は、効果的に融合し、選択された抗体を産生する細胞によって安定した高レベルの抗体の産生を支援し、ＨＡＴ培地などの培地に対して感受性がある骨髄腫細胞を用いる。これらのうちで、骨髄腫細胞株は、ＮＳ０細胞株またはｔｈｅ Ｓａｌｋ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃｅｌｌ Ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ Ｃｅｎｔｅｒ（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）から入手可能なＭＯＰＣ－２１及びＭＰＣ－１１マウス腫瘍に由来するもの、ならびにｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ，ＵＳＡ）から入手可能なＳＰ－２またはＸ６３－Ａｇ８．６５３細胞などのマウス骨髄腫である。ヒト骨髄腫及びマウス－ヒトヘテロ骨髄腫細胞株はまた、ヒトモノクローナル抗体（Ｋｏｚｂｏｒ Ｄ（１９８４）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １３３：３００１－５、Ｂｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａ

ｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７）、その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）の産生についても記載されている。

【０２９２】

ハイブリドーマ細胞が成長している培養培地は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に対して誘導されたモノクローナル抗体の産生についてアッセイされる。ハイブリドーマ細胞によって産生されたモノクローナル抗体の結合特異性は、当該技術分野で既知の方法によって、例えば、免疫沈降、または放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）または酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）などのインビトロの結合アッセイによって決定される。

【０２９３】

所望の特異性、親和性、及び／または活性の抗体を産生するハイブリドーマ細胞を特定した後、そのクローンを、限界希釈法によってサブクローニングし、標準の方法によって成長させ得る（Ｇｏｄｉｎｇ ＪＷ（Ｅｄ），Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ（上掲））。この目的のために適当な培養培地は、例えば、Ｄ－ＭＥＭまたは ＲＰＭＩ １６４０培地を含む。さらに、ハイブリドーマ細胞は、動物において腹水腫瘍としてインビボで成長させ得る。

【０２９４】

サブクローンにより分泌されるモノクローナル抗体は、例えば、プロテインＡ－セファロース、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、または親和性クロマトグラフィーなどの従来の免疫グロブリン精製手順によって培養培地、腹水、または血清から適切に分離される。

【０２９５】

本明細書に記載の抗体は、特異的なＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）を認識する抗体断片を含み、当業者に既知の任意の技術によって生成され得る。例えば、本明細書に記載のＦａｂ及びＦ（ａｂ’）$_2$断片は、パパイン（Ｆａｂ断片を産生するため）またはペプシン（Ｆ（ａｂ’）$_2$断片を産生するため）などの酵素を用いて、免疫グロブリン分子のタンパク質切断によって産生され得る。Ｆａｂ断片は、抗体分子の２つの同一のアームのうちの一方に対応し、重鎖のＶＨ及びＣＨ１ドメインと対になった完全な軽鎖を含有する。Ｆ（ａｂ’）$_2$断片は、ヒンジ領域内のジスルフィド結合によって結合される抗体分子の２つの抗原結合アームを含有する。

【０２９６】

さらに、本明細書に記載の抗体は、当該技術分野で既知の様々なファージディスプレイ方法を使用して生成することもできる。ファージディスプレイ方法では、機能的抗体ドメインは、それをコードするポリヌクレオチド配列を保有するファージ粒子の表面上に露出される。特に、ＶＨ及びＶＬドメインをコードするＤＮＡ配列は、動物ｃＤＮＡライブラリー（例えば、感染組織のヒトまたはマウスｃＤＮＡライブラリー）から増幅される。ＶＨ及びＶＬドメインをコードするＤＮＡは、ＰＣＲによりｓｃＦｖリンカーと一緒に組み換えられ、ファージミドベクターにクローニングされる。ベクターは、Ｅ.ｃｏｌｉに電気穿孔処理され、Ｅ.ｃｏｌｉはヘルパーファージに感染する。これらの方法で用いられるファージは、典型的には、ｆｄ及びＭ１３を含む繊維状ファージであり、ＶＨ及びＶＬドメインは、通常、ファージ遺伝子ＩＩＩまたは遺伝子ＶＩＩＩのいずれかに組み換えにより融合する。特定の抗原に結合する抗原結合ドメインを発現しているファージは、抗原で、例えば、標識化した抗原あるいは固体表面もしくはビーズに結合または捕捉された抗原を用いて、選択または特定することができる。本明細書に記載の抗体を作製するために使用することができるファージディスプレイ法の例としては、Ｂｒｉｎｋｍａｎ Ｕ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ １８２：４１－５０、Ａｍｅｓ ＲＳ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ １８４：１７７－１８６、Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈ ＣＡ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２４：９５２－９５８、Ｐｅｒｓｉｃ Ｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）

Ｇｅｎｅ １８７：９－１８、Ｂｕｒｔｏｎ ＤＲ ＆ Ｂａｒｂａｓ ＣＦ（１９９４）Ａｄｖａｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ ５７：１９１－２８０、ＰＣＴ公開第ＰＣＴ／ＧＢ９１／００１１３４号、国際公開第第ＷＯ９０／０２８０９号、同第ＷＯ９１／１０７３７号、同第ＷＯ９２／０１０４７号、同第ＷＯ９２／１８６１９号、同第ＷＯ９３／１１２３６号、同第ＷＯ９５／１５９８２号、同第ＷＯ９５／２０４０１号、及び同第ＷＯ９７／１３８４４号、ならびに米国特許第５，６９８，４２６号、同第５，２２３，４０９号、同第５，４０３，４８４号、同第５，５８０，７１７号、同第５，４２７，９０８号、同第５，７５０，７５３号、同第５，８２１，０４７号、同第５，５７１，６９８号、同第５，４２７，９０８号、同第５，５１６，６３７号、同第５，７８０，２２５号、同第５，６５８，７２７号、同第５，７３３，７４３号、及び同第５，９６９，１０８号に開示されるものが挙げられる。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２９７】

上記文献に記載されているように、ファージ選択後、このファージ由来の抗体コード領域は、単離され、ヒト抗体を含む全抗体、または任意の他の所望の抗原結合断片を生成するために使用され、例えば、以下に記載の、哺乳動物細胞、昆虫細胞、植物細胞、酵母、及び細菌を含む任意の所望の宿主で発現され得る。ＰＣＴ公開第ＷＯ９２／２２３２４号、Ｍｕｌｌｉｎａｘ ＲＬ ｅｔ ａｌ．，（１９９２）ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １２（６）：８６４－９、Ｓａｗａｉ Ｈ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ａｍ Ｊ Ｒｅｐｒｏｄ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３４：２６－３４、及びＢｅｔｔｅｒ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４０：１０４１－１０４３（これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるものなどの当該技術分野で既知の方法を使用して、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、及びＦ（ａｂ’）$_2$断片などの抗体断片を組み換えによって産生する技術を用いることもできる。

【０２９８】

ある特定の実施形態では、全抗体を生成するために、ＶＨまたはＶＬヌクレオチド配列、制限部位、及び制限部位を保護するために隣接配列を含むＰＣＲプライマーを使用して、テンプレート、例えば、ｓｃＦｖクローンからＶＨまたはＶＬ配列を増幅することができる。当業者に既知のクローニング技術を利用して、ＰＣＲ増幅したＶＨドメインは、ＶＨ定常領域を発現するベクターにクローニングすることができ、ＰＣＲ増幅されたＶＬドメインは、ＶＬ定常領域、例えば、ヒトカッパまたはラムダ定常領域を発現するベクターにクローニングすることができる。ＶＨ及びＶＬドメインはまた、必要な定常領域を発現する１つのベクターにクローニングすることができる。次いで、重鎖転換ベクター及び軽鎖転換ベクターは、当業者に既知の技術を使用して、完全長抗体、例えば、ＩｇＧを発現する安定または一過性型の細胞株を作製するために細胞株に同時導入される。

【０２９９】

キメラ抗体は、抗体の異なる部分が異なる免疫グロブリン分子に由来する分子である。例えば、キメラ抗体は、ヒト抗体の定常領域に融合したマウスまたはラットモノクローナル抗体の可変領域を含有することができる。キメラ抗体を産生するための方法は、当該技術分野で既知である。例えば、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ＳＬ（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：１２０２－７、Ｏｉ ＶＴ ＆ Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ＳＬ（１９８６）ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ４：２１４－２２１、Ｇｉｌｌｉｅｓ ＳＤ ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ １２５：１９１－２０２、及び米国特許第５，８０７，７１５号、同第４，８１６，５６７号、同第４，８１６，３９７号、及び同第６，３３１，４１５号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３００】

ヒト化抗体は、所定の抗原に結合することができ、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を実質的に有するフレームワーク領域及び非ヒト免疫グロブリン（例えば、マウス免疫グロブリン）のアミノ酸配列を実質的に有するＣＤＲを含む。特定の実施形態では、ヒト化抗体はまた、少なくとも免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の一部分、典型的には、ヒト免

疫グロブリンの一部分を含む。この抗体はまた、重鎖のＣＨ１、ヒンジ、ＣＨ２、ＣＨ３、及びＣＨ４領域を含み得る。ヒト化抗体は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＥを含む任意のクラスの免疫グロブリン、ならびにＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、及びＩｇＧ$_4$を含む任意のアイソタイプから選択され得る。ヒト化抗体は、ＣＤＲグラフト（欧州特許第ＥＰ２３９４００号、国際公開第ＷＯ９１／０９９６７号、及び米国特許第５，２２５，５３９号、同第５，５３０，１０１号、及び同第５，５８５，０８９号）、ベニアリングまたはリサーフェイシング（欧州特許第ＥＰ５９２１０６号及び同第ＥＰ５１９５９６号、Ｐａｄｌａｎ ＥＡ（１９９１）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２８（４／５）：４８９－４９８、Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ ＧＭ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｐｒｏｔ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ７（６）：８０５－８１４、及びＲｏｇｕｓｋａ ＭＡ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）ＰＮＡＳ ９１：９６９－９７３）、チェインシャフリング（米国特許第５，５６５，３３２号）、ならびに、例えば、米国特許第６，４０７，２１３号、米国特許第５，７６６，８８６号、国際公開第ＷＯ９３／１７１０５号、Ｔａｎ Ｐ ｅｔ ａｌ．，（２００２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １６９：１１１９－２５、Ｃａｌｄａｓ Ｃ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．１３（５）：３５３－６０、Ｍｏｒｅａ Ｖ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０（３）：２６７－７９、Ｂａｃａ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７２（１６）：１０６７８－８４、Ｒｏｇｕｓｋａ ＭＡ ｅｔ ａｌ．，（１９９６）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ ９（１０）：８９５ ９０４、Ｃｏｕｔｏ ＪＲ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５５（２３ Ｓｕｐｐ）：５９７３ｓ－５９７７ｓ、Ｃｏｕｔｏ ＪＲ ｅｔ ａｌ．，（１９９５）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ５５（８）：１７１７－２２、Ｓａｎｄｈｕ ＪＳ（１９９４）Ｇｅｎｅ １５０（２）：４０９－１０、及びＰｅｄｅｒｓｅｎ ＪＴ ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２３５（３）：９５９－７３に開示されている技術を含むが、これらに限定されない、当該技術分野で既知の種々の技術を使用して産生することができる。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国出願公開第ＵＳ２００５／００４２６６４ Ａ１号（２００５年２月２４日）も参照されたい。

【０３０１】

多重特異的（例えば、二重特異的抗体）を作製するための方法が記載されており、例えば、米国特許第７，９５１，９１７号、同第７，１８３，０７６号、同第８，２２７，５７７号、同第５，８３７，２４２号、同第５，９８９，８３０号、同第５，８６９，６２０号、同第６，１３２，９９２号、及び同第８，５８６，７１３号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３０２】

単一ドメイン抗体、例えば、軽鎖を欠いている抗体は、当該技術分野で公知の方法によって産生することができる。Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ Ｌ ＆ Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ Ｓ（１９９９）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２３１：２５－３８、Ｎｕｔｔａｌｌ ＳＤ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １（３）：２５３－２６３、Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓ Ｓ，（２００１）Ｊ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ７４（４）：２７７－３０２、米国特許第６，００５，０７９号、ならびに国際公開第ＷＯ９４／０４６７８号、同第ＷＯ９４／２５５９１号、及び同第ＷＯ０１／４４３０１号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３０３】

さらに、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原に特異的に結合する抗体は、次いで、当業者に公知の技術を使用して、抗原を「模倣する」抗イディオタイプ抗体を生成するために利用することができる。例えば、Ｇｒｅｅｎｓｐａｎ ＮＳ ＆ Ｂｏｎａ ＣＡ（１９８９）ＦＡＳＥＢ Ｊ ７（５）：４３７－４４４、及びＮｉｓｓｉｎｏｆｆ Ａ（１９９１）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １４７（８）：２４２９－２４３８を参照されたい。その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３０４】

特定の実施形態では、本明細書に記載の抗ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗体と同じエピトープのＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に結合する本明細書に記載の抗体は、ヒト抗体である。特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体のうちのいずれか１つのＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）への結合を（例えば、用量依存的様式で）競合的に阻害する本明細書に記載の抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野で既知の任意の方法を用いて産生することができる。例えば、機能的な内在性免疫グロブリンを発現することができないが、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを使用することができる。特に、ヒト重鎖及び軽鎖免疫グロブリン遺伝子複合体は、ランダムに、または相同的組み換えによりマウス胚幹細胞内に導入することができる。あるいは、ヒト重鎖及び軽鎖遺伝子に加えて、ヒト可変領域、定常領域、及び多様性領域をマウス胚幹細胞に導入することができる。マウス重鎖及び軽鎖免疫グロブリン遺伝子は、相同的組み換えによって、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の導入で別々にまたは同時に非機能性を与えられ得る。特に、J_H領域のホモ接合性欠失は、内在性抗体の産生を妨げる。改変した胚幹細胞を拡張し、胚盤胞内に微量注入し、キメラマウスを産生する。次いで、キメラマウスを繁殖させて、ヒト抗体を発現するホモ接合性子孫を作出する。トランスジェニックマウスは、選択された抗原、例えば、抗原（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３））の全てまたは一部分で通常の様式で免疫化される。抗原に対して誘導されたモノクローナル抗体は、従来のハイブリドーマ技術を使用して免疫化したトランスジェニックマウスから得ることができる。トランスジェニックマウスが有するヒト免疫グロブリントランス遺伝子は、Ｂ細胞分化の間に再編成し、引き続いてクラススイッチ及び体細胞変異を起こす。このように、かかる技術を使用して、治療に有用なＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、及びＩｇＥ抗体を産生することが可能である。ヒト抗体を産生するためのこの技術の概要については、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｌｏｎｂｅｒｇ Ｎ ＆ Ｈｕｓｚａｒ Ｄ（１９９５）Ｉｎｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ １３：６５－９３を参照されたい。ヒト抗体及びヒトモノクローナル抗体を産生するためのこの技術ならびにかかる抗体を産生するためのプロトコルの詳細な考察については、例えば、国際公開第ＷＯ９８／２４８９３号、同第ＷＯ９６／３４０９６号、及び同第ＷＯ９６／３３７３５号、ならびに米国特許第５，４１３，９２３号、同第５，６２５，１２６号、同第５，６３３，４２５号、同第５，５６９，８２５号、同第５，６６１，０１６号、同第５，５４５，８０６号、同第５，８１４，３１８号、及び同第５，９３９，５９８号を参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。ヒト抗体を産生することができるマウスの例としては、ゼノマウス（商標）（Ａｂｇｅｎｉｘ，Ｉｎｃ．、米国特許第６，０７５，１８１号及び同第６，１５０，１８４号）、ＨｕＡｂ－マウス（商標）（Ｍｅｄａｒｅｘ，Ｉｎｃ．／Ｇｅｎ Ｐｈａｒｍ、米国特許第５，５４５，８０６号及び同第５，５６９，８２５号）、トランスクロモマウス（商標）（Ｋｉｒｉｎ）、及びＫＭマウス（商標）（Ｍｅｄａｒｅｘ／Ｋｉｒｉｎ）が挙げられる。

【０３０５】

ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）に特異的に結合するヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリーを用いた上記のファージディスプレイ方法を含む当該技術分野で既知の様々な方法によって作製することができる。米国特許第４，４４４，８８７号、同第４，７１６，１１１号、及び同第５，８８５，７９３号、ならびに国際公開第ＷＯ９８／４６６４５号、同第ＷＯ９８／５０４３３号、同第ＷＯ９８／２４８９３号、同第ＷＯ９８／１６６５４号、同第ＷＯ９６／３４０９６号、同第ＷＯ９６／３３７３５号、及び同第ＷＯ９１／１０７４１号も参照されたい。これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、ヒト抗体は、マウス－ヒトハイブリドーマを用いて産生することができる。例えば、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）で形質転換されたヒト末梢血リンパ球は、マウス骨髄腫細胞と融合して、ヒトモノクローナル抗体を分泌するマウス－ヒトハイブリドーマを産生することができ、これらのマウス－ヒトハイブリドーマを

スクリーニングして、標的抗原（例えば、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３））に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体を分泌するものを決定することができる。かかる方法は、当該技術分野で既知であり、記載されており、例えば、Ｓｈｉｎｍｏｔｏ Ｈ ｅｔ ａｌ．，（２００４）Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ４６：１９－２３、Ｎａｇａｎａｗａ Ｙ ｅｔ ａｌ．，（２００５）Ｈｕｍａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ １４：２７－３１を参照されたい。その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３０７】

６．６ キット

１つ以上の本明細書に記載の抗体または医薬組成物またはその共役体を含むキットも本明細書で提供される。特定の実施形態では、本明細書で提供される１つ以上の抗体などの本明細書に記載の医薬組成物の成分のうちの１つ以上で充填された１つ以上の容器を含む薬学的パックまたはキットが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載の医薬組成物、及び本明細書に記載のものなどの任意の予防または治療剤を含有する。ある特定の実施形態では、キットは、例えば、フィトヘムアグルチニン（ＰＨＡ）及び／またはホルボールミリステートアセテート（ＰＭＡ）、または抗ＣＤ３抗体及び抗ＣＤ２８抗体などのＴＣＲ複合体刺激抗体などのＴ細胞マイトジェンを含有し得る。必要に応じて、かかる容器（複数可）と関連して、調合薬または生物学的製剤の製造、使用、または販売を規制する行政機関によって規定された様式の注意書きを含むことができ、この注意書きは、ヒトへの投与のための製造、使用、または販売の機関による承認を反映する。

【０３０８】

上記の方法で使用され得るキットも本明細書で提供される。一実施形態では、キットは、１つ以上の容器中に、本明細書に記載の抗体、好ましくは精製抗体を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載のキットは、対照として、実質的に単離されたＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原を含む。別の特定の実施形態では、本明細書に記載のキットは、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原と反応しない対照抗体をさらに含む。別の特定の実施形態では、本明細書に記載のキットは、抗体のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原への結合を検出するための１つ以上の要素を含む（例えば、抗体は、蛍光化合物、酵素基質、放射性化合物、もしくは発光化合物などの検出可能な基質と共役され得るか、または第１の抗体を認識する第２の抗体は、検出可能な基質と共役され得る）。特定の実施形態では、本明細書に記載のキットは、組み換え産生されたまたは化学的に合成したＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原を含むことができる。キットに提供されたＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原はまた、固体支持体に付着され得る。さらに特定の実施形態では、上述のキットの検出手段は、ＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原が付着される固体支持体を含む。かかるキットはまた、非付着レポーター標識抗ヒト抗体または抗マウス／ラット抗体を含むことができる。この実施形態では、抗体のＬＡＧ－３（例えば、ヒトＬＡＧ－３）抗原への結合は、前記レポーター標識抗体の結合によって検出され得る。一実施形態では、本発明は、生物試料中のＬＡＧ－３抗原（例えば、ヒトＬＡＧ－３）をインビトロで評価及び／または検出するための、本発明のキットの使用に関する。

【実施例】

【０３０９】

７．実施例

この項（すなわち、項６）における実施例は、例証として提供されており、限定するものではない。

【０３１０】

７．１ 実施例１：ヒトＬＡＧ－３に対する新規の抗体の生成及び特徴付け

この実施例は、ＣＤ２２３としても知られるヒトリンパ球活性化遺伝子３（ＬＡＧ－３）に結合する抗体の生成及び特徴付けを説明する。特に、この実施例は、ヒトＬＡＧ－３に特異的に結合し、ヒトＬＡＧ－３の機能を阻害するマウス抗体の生成を説明する。

【０３１１】
７．１．１　抗ＬＡＧ－３抗体の生成
抗ＬＡＧ－３抗体は、免疫したＦａｂファージディスプレイライブラリーの生成及び選択によって特定した。まず、組み換えヒトＬＡＧ－３－Ｆｃタンパク質（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ＃２３１９－Ｌ３－０５０）及び組み換えカニクイザルＬＡＧ－３－Ｆｃタンパク質（Ｅｖｉｔｒｉａ、特注）で予め免疫した３匹の個々のマウス由来の脾細胞の単一細胞懸濁液から全ＲＮＡを精製した。その後、マウスごとに、全ＲＮＡをテンプレートとして用いたランダムプライムｃＤＮＡによってＦａｂライブラリーを生成し、マウス抗体遺伝子から可変領域を増幅した。重鎖及びカッパ鎖アンプリコンを組み合わせて、ファージミドベクターにクローニングした。３ラウンドの選択を、組み換えＬＡＧ－３タンパク質（ヒトＬＡＧ－３－Ｆｃ、ヒトＬＡＧ－３－６Ｈｉｓ、及び／または３０アミノ酸ヒトＬＡＧ－３ペプチド）及び／またはカニクイザルＬＡＧ－３を発現する細胞に対して実施し、ＬＡＧ－３特異的Ｆａｂファージクローンを特定した。３０アミノ酸ヒトＬＡＧ－３ペプチドは、ＧＰＰＡＡＡＰＧＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹのアミノ酸配列（配列番号１９９）を含むビオチン化ペプチドである。その後、選択したＦａｂクローンのペリプラズム抽出物をＥＬＩＳＡまたはフローサイトメトリーによってスクリーニングした。次いで、抗体シーケンシング及びオフ率分析を抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂで実施した。
【０３１２】
ヒトＬＡＧ－３に結合する一連のマウス抗体を特定し、Ｐ０１Ａ１２、Ｐ０１Ｃ０９、Ｐ０５Ｅ０１、Ｐ０５Ｅ０３、Ｐ１３Ａ０４、Ｐ１３Ａ０６、Ｐ１３Ｂ０１、Ｐ１３Ｂ０２、Ｐ１３Ｂ０３、Ｐ１３Ｂ１１、Ｐ１３Ｃ０６、Ｐ１３Ｃ０８、Ｐ１３Ｃ１０、Ｐ１３Ｄ０４、Ｐ１３Ｄ０５、Ｐ１３Ｅ０２、Ｐ１３Ｆ０１、Ｐ１３Ｆ０２、Ｐ１３Ｆ０６、Ｐ１３Ｆ０９、Ｐ１３Ｇ０１、Ｐ１３Ｇ０４、Ｐ１３Ｇ０５、Ｐ１３Ｈ０５、Ｐ１４Ａ０４、Ｐ１４Ｂ０７、Ｐ１４Ｃ０４、Ｐ１４Ｆ０１、Ｐ１４Ｆ０６、Ｐ１４Ｇ０１、Ｐ１４Ｇ０３、Ｐ１５Ｂ０６、Ｐ１５Ｃ０２、Ｐ１５Ｅ０６、Ｐ１５Ｆ０６、Ｐ１５Ｇ０５、Ｐ１６Ｄ０４、及びＰ１６Ｈ０５として指名した。これらの抗体の可変領域の配列情報を表６にまとめる。
【０３１３】
７．１．２　抗ＬＡＧ－３　ＦａｂのＬＡＧ－３発現細胞への結合
ペリプラズム抽出物からの抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂを、フローサイトメトリーを用いて、ＬＡＧ－３発現細胞への結合について試験した。簡単に言えば、野生型ジャーカット細胞及びヒトＬＡＧ－３を発現するジャーカット細胞を、９６ウェルU底プレート（Ｓａｒｓｔｅｄｔ）中の試料緩衝液（ＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、Ｃａｔ＃１００１０－０１５）＋０．５％ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、Ｃａｔ＃１０２７０－１０６））において２×１０^{5}細胞／ウェルで播種した。２２μｌの抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂペリプラズム抽出物、及び８３μｌの希釈抗ｃ－ｍｙｃ抗体（Ｇｅｎｔａｕｒ、クローン＃９Ｅ１０、Ｃａｔ＃０４－ｃｍｙｃ－９Ｅ１０）を室温で３０分間インキュベートした。１００μｌのペリプラズム抽出物／抗ｃ－ｍｙｃ混合物を細胞に添加した後、氷上で１時間インキュベートした。細胞を３回洗浄した後、ヤギ抗マウスＡＰＣ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｃａｔ＃５５０８２６）と氷上にて３０分間インキュベートした。細胞を３回洗浄した後、ＦＡＣＳマシン（ＢＤ　Ａｃｃｕｒｉ６）で分析した。
【０３１４】
図１Ａ～１Ｃに示すように、試験した全ての抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂは、ヒトＬＡＧ－３を発現するジャーカット細胞への結合を示した。Ｐ０５Ｅ０１の結合の見かけ上の低レベルは、恐らくは、ペリプラズム抽出物中の低Ｆａｂ濃度によるものであった。Ｐ０５Ｅ０１の結合は、後の実験で確認された（データ不図示）。
【０３１５】
７．１．３　抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂまたは抗体のリガンド遮断活性
抗ＬＡＧ－３　Ｆａｂを、組み換えヒトＬＡＧ－３のＭＨＣクラスＩＩ発現細胞への結

合を遮断する能力について試験した。ＬＡＧ－３－６Ｈｉｓ（Ａｃｒｏ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ＃ＬＡ３－Ｈ５２２２）を、抗Ｈｉｓビオチン（Ｇｅｎｓｃｒｉｐｔ、クローン＃Ａ００１８６、Ｃａｔ＃Ａ００６１３）を６μｇ／ｍｌで、１０μｇ／ｍｌで４℃にて１０分間プレインキュベートした。次いで、この混合物を、抗ＬＡＧ－３ ＦａｂまたはＬＡＧ－３に特異的ではない陰性対照Ｆａｂの１００００ｎｇ／ｍｌ（図２Ａ）または連続希釈（２１１７０、７０５６．６、２３５２．２、７８４．０、２６１．３、８７．１、２９．０、または９．７ｎｇ／ｍｌ）（図２Ｂ）のいずれかと４℃で６０分間インキュベートした後、５０，０００Ｒａｊｉ細胞でさらに６０分間４℃にてインキュベートした。培養を試料緩衝液（ＰＢＳ＋２％ＦＢＳ＋０．０９％アジ化ナトリウム）で２回洗浄した後、試料緩衝液中のストレプトアビジン－ＰＥ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、Ｃａｔ＃４０５２０４）と４℃で３０分間インキュベートした。細胞を２回洗浄した後、ＦＡＣＳ Ｆｏｒｔｅｓｓａサイトメーター（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）で分析した。

【０３１６】

図２Ａ及び２Ｂに示すように、試験した全ての抗ＬＡＧ－３ Ｆａｂは、架橋組み換えＬＡＧ－３－６ＨｉｓのＭＨＣクラスＩＩ陽性Ｒａｊｉ細胞への結合を遮断した。

【０３１７】

選択したＦａｂの可変領域をヒト重鎖（Ｃｈ１、Ｃｈ２、及びＣｈ３）及び軽鎖（ＣＬ）定常領域にクローニングし、完全長ＩｇＧ$_1$キメラ抗体として発現させ、上述と同様のリガンド遮断アッセイで種々の濃度（９６３６０、４８１８０、２４０９０、１２０４５、６０２２、３０１１、１５０５、７５３、３７６、１８８、または９４ｎｇ／ｍｌ）にて試験した。

【０３１８】

試験した全ての完全長キメラ抗ＬＡＧ－３抗体は、組み換えＬＡＧ－３とＭＨＣクラスＩＩを発現するＲａｊｉ細胞との間の相互作用を遮断した（図３）。

【０３１９】

７．１．４ Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）刺激の際の抗ＬＡＧ－３抗体のヒトＰＢＭＣに対する効果

キメラ抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２の機能活性は、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）で刺激された初代ヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を用いて試験した。簡単に言えば、凍結保存したヒトＰＢＭＣ（Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｌｏｏｄ Ｃｏｍｐｏｎｅｎｔｓ）を、９６ウェルＮＵＮＣ ＬＯＮデルタ定盤（ＮＵＮＣ（商標））における、Ｎｏｒｍｏｃｉｎ（商標）（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ、Ｃａｔ＃ａｎｔ－ｎｒ－１）及び１０％熱不活性化ＦＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｃａｔ＃２６１４００７９）を補充したＲＰＭＩ１６４０中で１０^{5}細胞／ウェルで播種した。細胞を、１００ｎｇ／ｍｌのＳＥＡ（Ｔｏｘｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｔ＃ａｔ１０１ｒｅｄ）及び１０μｇ／ｍｌのＰ１３Ｂ０２またはアイソタイプ対照抗体で、３７℃、５％ＣＯ$_2$、及び９７％湿度で５日間培養した。澄明化された上清を収集し、分析するまで－８０℃で保存した。ＩＬ－２レベルは、ＡｌｐｈａＬＩＳＡ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｃａｔ＃ＡＬ２２１Ｃ）を用いて決定した。

【０３２０】

図４に示すように、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２は、ＳＥＡスーパー抗原で刺激されたヒトＰＢＭＣ中のＩＬ－２産生を増加させた。

【０３２１】

７．２ 実施例２：ヒトＬＡＧ－３に対するヒト化抗体の生成及び特徴付け

この実施例は、マウス抗体Ｐ１３Ｂ０２のヒト化、及びヒト化抗体の特徴付けを説明する。

【０３２２】

７．２．１ マウス抗体Ｐ１３Ｂ０２のヒト化

相同性マッチングを使用して、マウス抗体Ｐ１３Ｂ０２のＣＤＲをグラフトするためのヒト受容体フレームワーク領域を選択した。データベース、例えば、ヒト及びマウスの免

疫グロブリン遺伝子座由来の生殖系列可変遺伝子のデータベース（ＩＭＧＴデータベース（ｔｈｅ ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｓｙｓｔｅｍ（登録商標）、Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ２７（１）：２０９－１２、Ｒｕｉｚ Ｍ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ２８（１）：２１９－２１、Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ（２００１）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ２９（１）：２０７－９、Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ（２００３）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ３１（１）：３０７－１０、Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ ｅｔ ａｌ．，（２００５）Ｄｅｖ Ｃｏｍｐｏ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２９（３）：１８５－２０３、Ｋａａｓ Ｑ ｅｔ ａｌ．，（２００７）Ｂｒｉｅｆｉｎｇｓ ｉｎ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ＆ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ ６（４）：２５３－６４）またはＶＢＡＳＥ２（Ｒｅｔｔｅｒ Ｉ ｅｔ ａｌ．，（２００５）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ３３，Ｄａｔａｂａｓｅ ｉｓｓｕｅ Ｄ６７１－Ｄ６７４）またはＫａｂａｔデータベース（Ｊｏｈｎｓｏｎ Ｇ ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ２８：２１４－２１８））または出版物（例えば、Ｋａｂａｔ ＥＡ ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、ＮＩＨ公開番号第９１－３２４２号）（これらは全て、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる）は、マウス重鎖及び軽鎖可変領域が属するヒトサブファミリーを特定し、受容体分子として用いるのに最良適合のヒト生殖系列フレームワークを決定するために使用され得る。受容体として使用されるべきこれらのサブファミリー内の重鎖及び軽鎖可変領域配列の選択は、グラフト後の６つのＣＤＲの適切な相対提示の保存に役立つように、配列相同性及び／またはＣＤＲ１及びＣＤＲ２領域の構造の一致に基づき得る。

【０３２３】

ＢｉｏＥｄｉｔ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｅｄｉｔｏｒ（参照により全体が本明細書に組み込まれるＨａｌｌ，Ｔ．Ａ．１９９９．ＢｉｏＥｄｉｔ：Ｗｉｎｄｏｗｓ９５／９８／ＮＴ用の使いやすい生物学的配列アライメントエディター及び解析プログラム。Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ．Ｓｙｍｐ．Ｓｅｒ．４１：９５－９８）を用いてＩＭＧＴ．ｏｒｇからダウンロードしたＩＭＧＴデータベースの検索は、Ｐ１３Ｂ０２の重鎖可変領域フレームワークとヒト重鎖可変領域サブグループＩＧＨＶ１のメンバーとの間で良好な相同性を示した。ＣＤＲ配列及びフレームワーク配列の両方の最高相同性及び同一性は、生殖系列配列：ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）（６２％の同一性、９８のうちの６１のアミノ酸残基）、ＩＧＨＶ１－６９－２＊０１（配列番号１５４）（６３％の同一性、６２／９８）、ＩＧＨＶ１－３＊０１（配列番号１５５）（６４％の同一性、６３／９８）、ＩＧＨＶ１－２４＊０１（配列番号１５６）（６１％の同一性、６０／９８）、ＩＧＨＶ１－２＊０１（配列番号１５７）（６０％の同一性、５９／９８）、ＩＧＨＶ１－４５＊０１（配列番号１５８）（５９％の同一性、５８／９８）、及びＩＧＨＶ１－１８＊０１（配列番号１５９）（６０％の同一性、５９／９８）において観察された。

【０３２４】

同じアプローチを用いて、Ｐ１３Ｂ０２の軽鎖可変ドメイン配列は、ヒト軽鎖可変領域のカッパサブグループＩＧＫＶ３及びＩＧＫＶ１のメンバーに対して良好な相同性を示した。ＣＤＲ配列及びフレームワーク配列の両方の最高相同性及び同一性は、生殖系列配列：ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）（５９％の同一性、９６のうちの５７のアミノ酸残基）、ＩＧＫＶ３Ｄ－１５＊０１、及びＩＧＫＶ３－１５＊０１（配列番号１６１）（５８％の同一性、５６／９６）、ＩＧＫＶ３Ｄ－２０＊０１（配列番号１６２）（５９％の同一性、５７／９６）、ＩＧＫＶ３Ｄ－７＊０１（配列番号１６３）（５８％の同一性、５６／９６）、ＩＧＫＶ１－９＊０１（配列番号１６４）（６３％の同一性、６１／９６）、及びＩＧＫＶ３－１１＊０１（配列番号１６５）（６０％の同一性、５８／

９６）において観察された。

【０３２５】

ヒト化プロセスにおける出発点として、マウスＰ１３Ｂ０２　ＶＨのＣＤＲグラフトバージョンが、ヒトフレームワーク受容体として、ヒトＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）のフレームワーク領域１、２、及び３、及びヒトＩＧＨＪ１＊０１（配列番号２００）のフレームワーク領域４を使用して生成された。ＣＤＲまたは可変内領域パッキングの立体配座に影響を及ぼし得、それ故に、抗体（Ｈ０～Ｈ４、それぞれ配列番号５６～６０及び２２０）の完全活性を維持するのに構造的に重要であり得る位置で、多くの復帰突然変異が行われた（図５Ａ）。同様に、マウスＰ１３Ｂ０２　ＶＬのＣＤＲグラフトバージョンが、ヒトフレームワーク受容体（Ｌ０、配列番号７３）として、ヒトＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）のフレームワーク領域１、２、及び３、及びヒトＩＧＫＪ１＊０１（配列番号２０１）のフレームワーク４を使用して生成された（図５Ｂ）。復帰突然変異は、種々の位置（Ｌ１～Ｌ４、それぞれ配列番号７４～７７）で生成された（図５Ｂ）。ヒト化ＶＨ　Ｈ０～Ｈ４、及びヒト化ＶＬ　Ｌ０～Ｌ４の配列を表１に提供する。表１０は、マウスフレームワーク領域とヒト抗体フレームワーク領域と間で異なり、上述のヒト化ＶＨまたはＶＬのうちの少なくとも１つにおいて復帰突然変異を施す位置を示す。表１１は、マウスフレームワーク領域とヒト抗体フレームワーク領域と間で異なり、Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍにおいて復帰突然変異を施す位置を示す。

【表１０Ａ】

表１０．ヒト化ＶＨまたはＶＬのうちの少なくとも１つにおけるフレームワーク復帰突然変異の概要。

重鎖可変領域		
Ｋａｂａｔ位置	Ｐ１３Ｂ０２　ＶＨ	ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）
Ｈ４	Ｍ	Ｌ
Ｈ５	Ｋ	Ｖ
Ｈ１２	Ｖ	Ｋ
Ｈ２３	Ｔ	Ｋ
Ｈ２７	Ｆ	Ｙ
Ｈ２８	Ｎ	Ｔ
Ｈ２９	Ｉ	Ｆ
Ｈ３０	Ｋ	Ｔ
Ｈ４８	Ｉ	Ｍ
Ｈ６９	Ｉ	Ｍ
Ｈ７１	Ａ	Ｒ
Ｈ７５	Ｓ	Ｔ
Ｈ７６	Ｎ	Ｓ
Ｈ８０	Ｌ	Ｍ
Ｈ８１	Ｑ	Ｅ
Ｈ９４	Ｔ	Ｒ

【表１０Ｂ】

軽鎖可変領域		
Ｋａｂａｔ位置	Ｐ１３Ｂ０２　ＶＬ	ＩＧＫＶ３－２０＊０１（配列番号１６０）
Ｌ３	Ｌ	Ｖ
Ｌ２２	Ｔ	Ｓ
Ｌ３６	Ｆ	Ｙ
Ｌ４３	Ｓ	Ａ
Ｌ４７	Ｗ	Ｌ
Ｌ５８	Ｖ	Ｉ
Ｌ７０	Ｓ	Ｄ
Ｌ７１	Ｙ	Ｆ

【表１１】

表１１．Ｈ１＿Ｒ９８Ｋ＿Ｌ４Ｍにおけるフレームワーク復帰突然変異の概要。

Ｋａｂａｔ位置	Ｐ１３Ｂ０２　ＶＨ	ＩＧＨＶ１－４６＊０１（配列番号１５３）
Ｈ４	Ｍ	Ｌ
Ｈ２７	Ｆ	Ｙ
Ｈ２８	Ｎ	Ｔ
Ｈ２９	Ｉ	Ｆ
Ｈ３０	Ｋ	Ｔ
Ｈ６９	Ｉ	Ｍ
Ｈ７１	Ａ	Ｒ
Ｈ９４	Ｔ	Ｒ

【０３２６】

さらに、Ｐ１３Ｂ０２のＨＣＤＲ３は、インテグリン結合モチーフ「ＲＧＤ」を模倣するために以前に実証されている「ＲＹＤ」モチーフを含む。「ＲＹＤ」モチーフがＬＡＧ－３への結合に影響を与えることなく除去できたかどうかを試験するため、Ｋａｂａｔの定義にしたがって番号付けしたアミノ酸置換Ｒ９８ＫまたはＤ１００Ｅを重鎖に導入した。

【０３２７】
Ｐ１３Ｂ０２－０１～Ｐ１３Ｂ０２－３７として指名した３７のヒト化抗体のパネルは、上記の説明に基づいて設計され、完全長ＩｇＧ$_1$抗体として生成された。Ｐ１３Ｂ０２－３０は、３つのバージョンで生成された：ＩｇＧ$_1$ Ｇ１ｍ１７アロタイプを含む完全長抗体（Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$）と称される）、Ｎ２９７Ａ突然変異を有する、ＩｇＧ$_1$ Ｇ１ｍ１７アロタイプを含む完全長抗体（Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$ Ｇ１ｍ１７ Ｎ２９７Ａ）と称される）、及びＮ２９７Ａ突然変異を有する、ＩｇＧ$_1$ Ｇ１ｍ３アロタイプを含む完全長抗体（Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$ Ｇ１ｍ３ Ｎ２９７Ａ）と称される）。Ｐ１３Ｂ０２－０１～Ｐ１３Ｂ０２－３７の可変領域の配列情報を表７にまとめる。２つのバッチのＰ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$ Ｇ１ｍ３ Ｎ２９７Ａ）を、プロデューサー細胞中の翻訳後プロセシングについて調べた。これら全ての３７のヒト化抗体は、表面プラズモン共鳴分析において組み換えヒトＬＡＧ－３への結合を保持した（データ不図示）。

【０３２８】
７．２．２ ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体のヒトＬＡＧ－３への結合
抗ＬＡＧ－３抗体を、フローサイトメトリーを用いて、初代ヒトＴ細胞への結合について試験した。凍結保存したヒトＰＢＭＣ（Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｌｏｏｄ Ｃｏｍｐｏｎｅｎｔｓ）を、１００ｎｇ／ｍｌのＳＥＡ（Ｔｏｘｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｔ＃ａｔ１０１ｒｅｄ）の存在下で、Ｔ－７５フラスコ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）中にＮｏｒｍｏｃｉｎＴＭ（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ、Ｃａｔ＃ａｎｔ－ｎｒ－１）及び１０％熱不活性化ＦＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｃａｔ＃２６１４００７９）を補充したＲＰＭＩ１６４０において１０^{6}細胞／ｍｌで、３７℃、５％CO_2、及び９７％湿度で５日間播種した。その後、培養したＰＢＭＣを、９６ウェルＵ底プレート（Ｎｕｎｃ）中で１０^{5}細胞／ウェルで播種した。細胞を１０μｇ／ｍｌの抗ＬＡＧ－３抗体で氷上にて３０分間インキュベートした。細胞を３回洗浄した後、抗ＣＤ４－ＰＥ／Ｃｙ７（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、クローン＃ＯＫＴ４、Ｃａｔ＃３１７４１４）、抗ＣＤ８－ＦＩＴＣ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、クローン＃ＲＰＡ－Ｔ８、Ｃａｔ＃３０１０６０）、抗ＣＤ３－ＡＰＣ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、クローン＃ＳＰ３４－２、Ｃａｔ＃５５７５９７）、ＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ（登録商標）Ｆｉｘａｂｌｅ Ｎｅａｒ－ＩＲ死細胞染色（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｔ＃Ｌ１０１１９）、Ｆｃブロック（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｃａｔ＃４２２３０２）、及びヤギ抗ヒトＩｇＧ－ＰＥ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、Ｃａｔ＃ＰＡ１－７４４０８）でインキュベートした。細胞を氷上で３０分間インキュベートし、洗浄し、ＦＡＣＳマシン（ＢＤ Ｃａｎｔｏ）で分析した。図６Ａに示すように、キメラ抗体Ｐ１３Ｂ０２、及び試験した全てのヒト化抗体は、ＳＥＡスーパー抗原で刺激された初代ＣＤ４＋ヒトＴ細胞への結合を示した。

【０３２９】
次に、ヒトＰＢＭＣを、上述されたものと同様に、ＳＥＡスーパー抗原を用いて活性化し、連続希釈した（５００００、１５０００、４５００、１３５０、４０７、１２２、３７、または１１ｎｇ／ｍｌ）Ｐ１３Ｂ０２－１６またはアイソタイプ対照抗体でインキュベートした。結合は、ＦＡＣＳ Ｆｏｒｔｅｓｓａサイトメーター（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）で分析した。ヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－１６は、活性化初代ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞に用量依存的に結合した（図６Ｂ）。

【０３３０】
７．２．３ ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体のリガンド遮断活性
次に、ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体が架橋組み換えＬＡＧ－３－６ＨｉｓとＭＨＣクラスＩＩを発現するＲａｊｉ細胞との間の相互作用を遮断する能力を上記のように調べた。ヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－０６、Ｐ１３Ｂ０２－０７、Ｐ１３Ｂ０２－１６、Ｐ１３Ｂ０２－２６、及びＰ１３Ｂ０２－２７（それらは全て、ヒトＩｇＧ$_1$定常領域を含む）を、５７８２０、２８９１０、１４４５５、７２２８、３６１３、１８０７、９０３、４５２、２２６、１１３、及び５６ｎｇ／ｍｌで試験した（図７Ａ）。ヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－３

０（ＩｇＧ$_1$ Ｇ1ｍ17 Ｎ２９７Ａ）を、９６３６０、４８１８０、２４０９０、１２０４５、６０２２、３０１１、１５０５、７５３、３７６、１８８、及び９４ｎｇ／ｍｌで試験した（図７Ｂ）。

【０３３１】

図７Ａ及び７Ｂに示すように、試験した全てのヒト化抗体は、ＭＨＣクラスＩＩ陽性Ｒａｊｉ細胞へのＬＡＧ－３結合を効果的に遮断した。

【０３３２】

７．２．４ Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）刺激の際のヒト化抗ＬＡＧ－３抗体のヒトＰＢＭＣに対する効果

ヒト化抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$）の機能活性は、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓエンテロトキシン Ａ（ＳＥＡ）で刺激された初代ヒトＰＢＭＣを用いて評価した。凍結保存したヒトＰＢＭＣ（Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｌｏｏｄ Ｃｏｍｐｏｎｅｎｔｓ）を、９６ウェルＮＵＮＣＬＯＮデルタ定盤（ＮＵＮＣ（商標））における、Ｎｏｒｍｏｃｉｎ（商標）（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ、Ｃａｔ＃ａｎｔ－ｎｒ－１）及び１０％熱不活性化ＦＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｃａｔ＃２６１４００７９）を補充したＲＰＭＩ１６４０中で10^5細胞／ウェルで播種した。細胞を、１００ｎｇ／ｍｌのＳＥＡ（Ｔｏｘｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｔ＃ａｔ１０１ｒｅｄ）及び１０μｇ／ｍｌのＰ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$）またはアイソタイプ対照抗体で、３７℃、５％CO_2、及び９７％湿度で５日間培養した。澄明化された上清を収集し、分析するまで－８０℃で保存した。ＩＬ－２レベルは、ＡｌｐｈａＬＩＳＡ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｃａｔ＃ＡＬ２２１Ｃ）を用いて決定した。

【０３３３】

図８Ａに示すように、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$）は、ＳＥＡスーパー抗原で刺激されたヒトＰＢＭＣ中のＩＬ－２産生を増強させた。

【０３３４】

同様の実験で、凍結保存したヒトＰＢＭＣを、５μｇ／ｍｌの抗ＰＤ－１抗体ペムブロリズマブ（Ｐｅｍｂｒｏ）（Ｍｙｏｄｅｒｍ）、抗ＰＤ－１抗体ニボルマブ（Ｎｉｖｏ）（Ｍｙｏｄｅｒｍ）、３つの異なる抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体イピリムマブ（Ｉｐｉ）（Ｍｙｏｄｅｒｍ）の存在下または不在下で、１００ｎｇ／ｍｌのＳＥＡ（Ｔｏｘｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｔ＃ａｔ１０１ｒｅｄ）及び１０μｇ／ｍｌのＰ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）またはアイソタイプ対照抗体で、３７℃、５％CO_2、及び９７％湿度で５日間培養した。澄明化された上清を収集し、分析するまで－８０℃で保存した。ＩＬ－２レベルは、ＡｌｐｈａＬＩＳＡ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、Ｃａｔ＃ＡＬ２２１Ｃ）を用いて決定した。抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃１は、米国出願公開第ＵＳ２０１４／０３４１９１７号（参照により全体が本明細書に組み込まれる）に提供された抗体Ａ０９－２４６－２の可変領域配列に基づいて生成された。抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃２は、米国特許第８，７７９，１０８号（参照により全体が本明細書に組み込まれる）に提供された抗体２．１４Ｈ９ＯＰＴの可変領域配列に基づいて生成された。抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃３は、米国特許第８，２１７，１４９号（参照により全体が本明細書に組み込まれる）に提供された配列に基づいて生成された。これら３つの抗ＰＤ－Ｌ１抗体の配列を表１２に記載する。

【表１２Ａ】

表１２．抗ＰＤ－Ｌ１抗体の配列

配列番号	記述	アミノ酸配列
２０２	抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃１重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYIMMWVRQA PGKGLEWVSSIYPSGGITFY ADTVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARIK LGTVTTVDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
２０３	抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃１軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ HPGKAPKLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTSSSTRV FGTGTKVTVLQPKANPTVTL FPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADGSPVKA GVETTKPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS

【表１２Ｂ】

２０４	抗ＰＤ－Ｌ１ 抗体＃２重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSRYWMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYY VDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARERG GWFGELAFDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG
２０５	抗ＰＤ－Ｌ１ 抗体＃２軽鎖	EIVLTQSPGTLSLSPGERAT LSCRASQRVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGSLPWTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

【表１２Ｃ】

２０６	抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃３重鎖	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ ＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨ ＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳ ＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴ ＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮ ＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬ ＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩ ＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳ ＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳ ＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶ ＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴ ＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹ ＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡ ＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴ ＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶ ＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤ ＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱ ＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫ ＳＬＳＬＳＰＧ
２０７	抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃３軽鎖	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰ ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱ ＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹ ＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴ ＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【０３３５】

図８Ｂに示すように、Ｐ１３Ｂ０２－１６（ＩｇＧ$_1$）は、単体でまたは抗ＰＤ－１抗体ペムブロリズマブ、またはニボルマブ、抗ＰＤ－Ｌ１抗体＃１、＃２、または＃３、または抗ＣＴＬＡ－４抗体イピリムマブと組み合わせて、ＳＥＡスーパー抗原の存在下でヒトＰＢＭＣ中のＩＬ－２産生を増強した。

【０３３６】

７．２．５　ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体の腫瘍浸潤リンパ球のサイトカイン産生に対する効果

抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_1$　Ｇ１ｍ３　Ｎ２９７Ａ）は、活性化初代腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）のサイトカイン産生を、単体でまたは抗ＰＤ－１抗体と組

み合わせて刺激するその能力についてさらに評価した。新鮮な腎細胞癌（ＲＣＣ）（ステージＩ）または大腸癌（ＣＲＣ）（ステージＩＩ）腫瘍（ＵＭａｓｓ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｃｈｏｏｌ，Ｗｏｒｃｅｓｔｅｒ，ＭＡ）由来の単一細胞懸濁液を機械的な顕微解剖を介して単離した。場合によっては、線維症のレベルに応じて、酵素消化が必要であった（リベラーゼ及びＤＮＡｓｅＩ、Ｒｏｃｈｅ）。細胞を、９６ウェルＮＵＮＣ　ＬＯＮデルタ定盤（ＮＵＮＣ（商標）、Ｃａｔ＃１４３７６１）における、Ｎｏｒｍｏｃｉｎ（商標）（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ、Ｃａｔ＃ａｎｔ－ｎｒ－１）、組み換えヒトＩＬ－２（２０Ｕ／ｍｌ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ＃２０２－ＩＬ－０１０）、及び１０％熱不活性化ＦＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｃａｔ＃２６１４００７９）を補充したＲＰＭＩ１６４０中で５×１０^{4}細胞／ウェルで１日間休止した。翌日、試料を遠心分離し、対象となる抗体：Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_{1}$　Ｇ１ｍ３　Ｎ２９７Ａ）を２０μｇ／ｍｌで、及び抗ＰＤ－１抗体ペムブロリズマブ（ペムブロ）（Ｍｙｏｄｅｒｍ）を５μｇ／ｍｌで、及び抗ＣＤ３／ＣＤ２８マイクロビーズ（１：１ビーズ：細胞比）を含む新鮮な培養培地を１００μｌの最終容量で添加し、３７℃、及び５％ＣＯ$_{2}$で３日間インキュベートした。無細胞上清を収集し、分析するまで－８０℃で保存した。ＴＮＦαレベルは、ＡｌｐｈａＬＩＳＡ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、Ｃａｔ＃ＡＬ２０８Ｃ）を用いて決定した。

【０３３７】

図９Ａ及び９Ｂに示すように、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_{1}$　Ｇ１ｍ３　Ｎ２９７Ａ）は、ＲＣＣまたはＣＲＣ腫瘍由来の活性化初代ＴＩＬのＴＮＦα産生を増強した。

【０３３８】

７．２．６　抗ＬＡＧ－３抗体は、ＬＡＧ－３媒介細胞抑制アッセイにおいてＴ細胞活性化を強化する

この実施例では、ＮＦＡＴ－ルシフェラーゼレポーター株を使用して、細胞抑制アッセイにおけるＬＡＧ－３に対する抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_{1}$　Ｇ１ｍ３　Ｎ２９７Ａ）の阻害効果を評価した。２つの実験を以下に記載するように実施した。

【０３３９】

２つの実験の各々で、ジャーカット－ＮＦＡＴ－ＬＡＧ－３細胞は、アッセイ培地（ＲＰＭＩ＋１０％熱不活性化ＦＢＳ＋１％ペン／ストレプ）中で１×１０^{6}細胞／ｍＬの２．５×作用濃度に懸濁させた。Ｒａｊｉ細胞は、アッセイ培地中で１×１０^{6}細胞／ｍＬの３．３３×作用濃度に懸濁させた。ＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌエンテロトキシンＥ（Ｔｏｘｉｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）は、アッセイ培地中で０．０４ｎｇ／ｍＬの１０×作用濃度に調製した。抗ＬＡＧ－３抗体またはアイソタイプ抗体の連続希釈をアッセイ培地中で調製した。第１の実験では、抗体濃度は、０．２～５０μｇ／ｍＬの範囲であった。第２の実験では、抗体濃度は、０．１～１００μｇ／ｍＬ）の範囲であった。抗体の連続希釈を調製した後、４０μＬのジャーカット－ＮＦＡＴ－ＬＡＧ－３細胞、及び２０μＬの抗体溶液を、Ｕ底９６ウェルプレート中で、３７℃及び５％ＣＯ２で３０分間プレインキュベートした。３０μＬのＲａｊｉ細胞、及び１０μＬのＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌエンテロトキシンＥを９６ウェルプレートに添加し、５～６時間インキュベートした。その後、１００μＬのＢｉｏ－Ｇｌｏルシフェラーゼ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を各ウェルに添加し、ＥｎＶｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を用いて１０～１５分間後に発光を記録した。

【０３４０】

図１０Ａ及び１０Ｂに示すように、抗ＬＡＧ－３抗体は、アイソタイプ対照抗体と比べてＮＦＡＴ－ルシフェラーゼレポーターシグナルを用量依存的に有意に増加させた。

【０３４１】

７．３　実施例３：抗ＬＡＧ－３抗体のエピトープマッピング

この実施例では、抗ＬＡＧ－３抗体Ｐ１３Ｂ０２－３０のエピトープは、上述のように特徴付けた。

【０３４２】
７．３．１　水素－重水素交換（ＨＤＸ）質量分析法を用いた抗ＬＡＧ－３抗体のエピトープマッピング
抗ＬＡＧ－３　Ｆ（ａｂ’）$_2$は、ＦｒａｇＩＴキット（Ｇｅｎｏｖｉｓ、Ｃａｔ＃Ａ２－ＦＲ２－１００）を用いてＰ１３Ｂ０２－３０（ＩｇＧ$_4$　Ｓ２２８Ｐ）から生成された。抗ＬＡＧ－３　Ｆ（ａｂ’）$_2$のヒトＬＡＧ－３との相互作用は、水素－重水素交換（ＨＤＸ）質量分析法を用いて研究した。
【０３４３】
ペプシン／プロテアーゼＸＩＩＩ消化について、１２５μｌの対照緩衝液（５０ｍＭのリン酸、１００ｍＭの塩化ナトリウム、ｐＨ７．４）中の７．９μｇの組み換えｈｉｓ標識ヒトＬＡＧ－３（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ、Ｃａｔ＃１６４９８－Ｈ０８Ｈ）は、１２５μｌの４Ｍグアニジン塩酸塩、０．８５Ｍ　ＴＣＥＰ緩衝液（最終ｐＨ２．５）を添加し、混合物を２０℃で５分間インキュベートすることによって変性させた。その後、社内充填ペプシン／プロテアーゼＸＩＩＩ（ｗ／ｗ、１：１）カラムを用いて、オンカラムペプシン／プロテアーゼＸＩＩＩ消化を混合物に施し、得られたペプチドを、ＱＥｘａｃｔｉｖｅ（商標）ハイブリッド四重極－オービトラップ質量分析計（Ｔｈｅｒｍｏ）に連結したＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣからなるＵＰＬＣ－ＭＳシステムを用いて分析した。ペプチドを、２～３０％溶媒Ｂ（アセトニトリル中の０．２％ギ酸）から１９分の勾配を持つ５０ｍｍ×１ｍｍ　Ｃ８カラム上で分離した。ヒトＬＡＧ－３配列に対するＭＳ／ＭＳデータをＭａｓｃｏｔで検索することによって、ペプチド特定を実施した。前駆体及び生成物の質量許容値は、それぞれ、１０ｐｐｍ及び０．０５Ｄａであった。
【０３４４】
２０μｌのヒトＬＡＧ－３（７．９μｇ）または２０μｌのヒトＬＡＧ－３／Ｆ（ａｂ’）$_2$混合物（７．９μｇ：１５．８μｇ）を、２０℃で０秒、６０秒、３００秒、１８００秒、７２００秒、及び１４４００秒間、１０５μｌの酸化重水素標識緩衝液（５０ｍＭリン酸ナトリウム、１００ｍＭ塩化ナトリウム、ｐＨ７．４）でインキュベートした。１２５μｌの４Ｍグアニジン塩酸塩、０．８５Ｍ　ＴＣＥＰ緩衝液（最終ｐＨ２．５）を添加することによって、水素／重水素交換を急冷した。次に、急冷した試料にカラムペプシン／プロテアーゼＸＩＩＩ消化を施し、上述のようにＬＣ－ＭＳ分析した。質量スペクトルをＭＳ専用モードで記録した。生ＭＳデータをＨＤＸ　ＷｏｒｋＢｅｎｃｈ、ソフトウェアを用いて処理し、Ｈ／Ｄ交換ＭＳデータを分析した（参照により全体が本明細書に組み込まれるＪ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍ．２０１２，２３（９），１５１２－１５２１）。重水素化ペプチドとその天然型（ｔ$_0$）の間の平均質量差を用いて重水素レベルを算出した。
【０３４５】
ヒトＬＡＧ－３に対して達成された配列網羅率は、９６．６％であった。ほとんどのヒトＬＡＧ－３ペプチドは、抗ＬＡＧ－３　Ｆ（ａｂ’）$_2$の有り無し両方で同一または同様の重水素レベルを示した一方、いくつかのペプチドセグメントは、Ｆ（ａｂ’）$_2$結合の際に重水素組み込みが著しく減少することが判明した。重水素取り込みの強い減少は、配列番号２１５のアミノ酸配列からなる領域（ＳＰＴＩＰＬＱＤＬＳＬ）で観察された。残基は、配列番号１６６にしたがって番号付けされる。
【０３４６】
本発明の範囲は、本明細書に記載の特定の実施形態に限定されるものではない。実際には、記載される修正に加えて本発明の様々な修正が、前述の説明及び添付の図面から当業者に明らかになるであろう。かかる修正は、添付の特許請求の範囲内に収まるよう意図されている。
【０３４７】
本明細書に引用される全ての参考文献（例えば、出版物または特許または特許出願）は、各々の個別の参考文献（例えば、出版物または特許または特許出願）が全ての目的のた

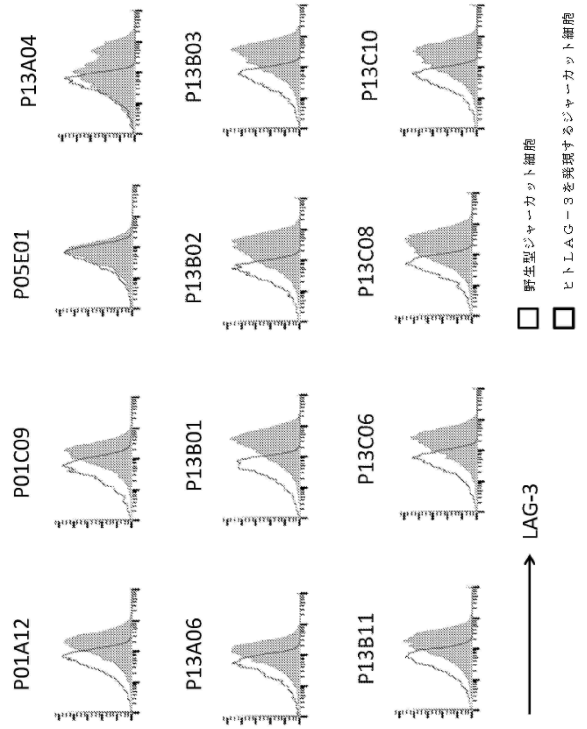
めに参照によりその全体が組み込まれると具体的かつ個別に示される場合と同じ程度に、全ての目的のために参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０３４８】

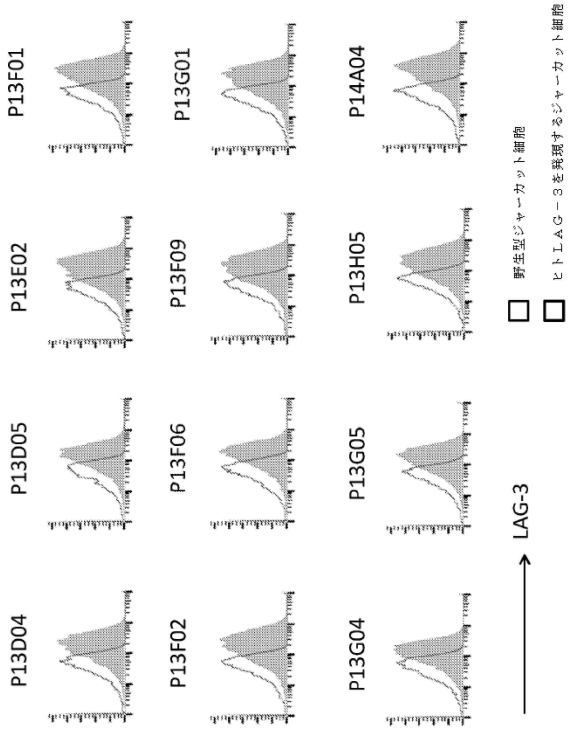
他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。

【図面】

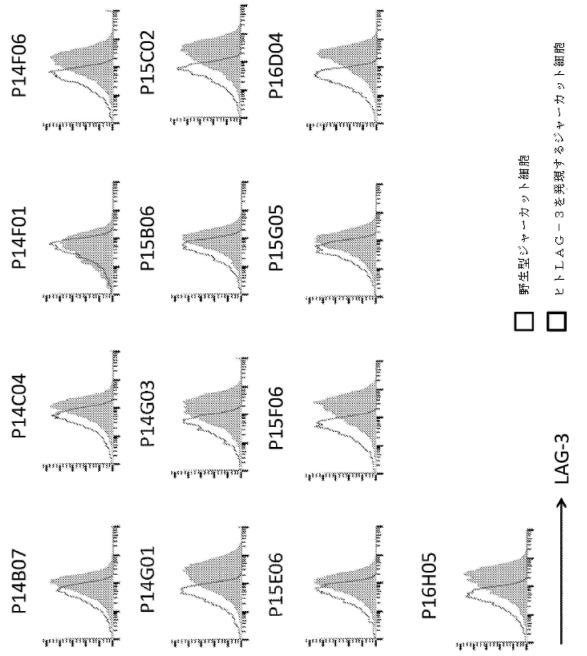
【図１Ａ】



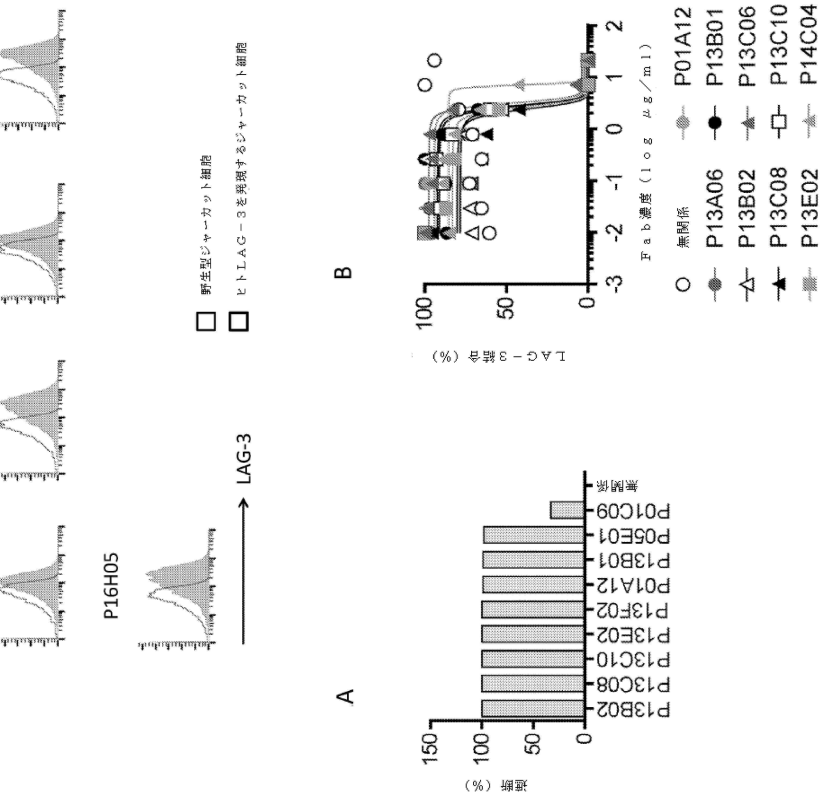
【図１Ｂ】



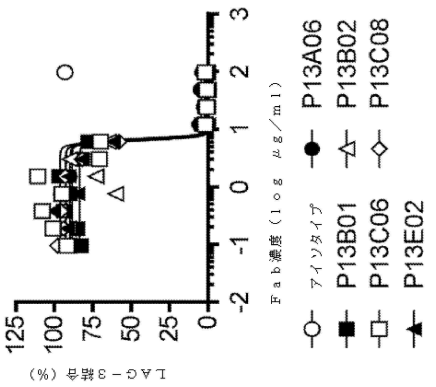
【図１Ｃ】



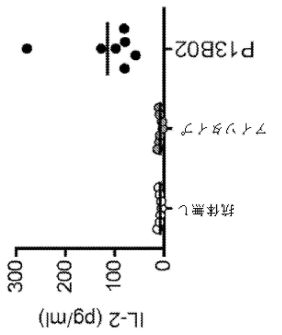
【図２】



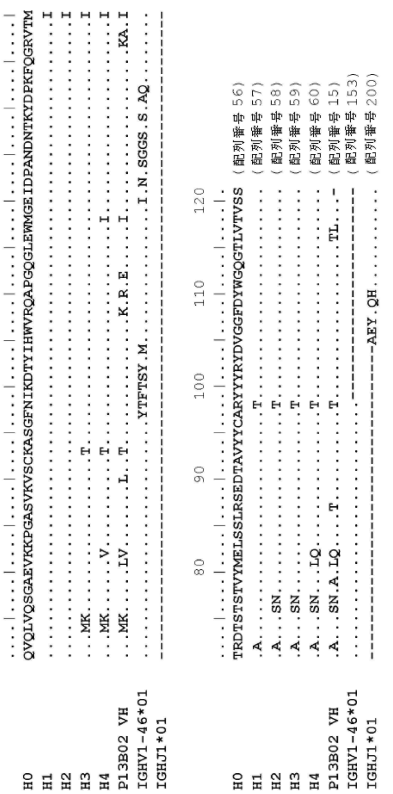
【図３】


ＬＡＧ－３結合（%）
Ｆａｂ濃度（ｌｏｇ　μｇ／ｍｌ）
アイソタイプ
P13A06
P13B01
P13B02
P13C06
P13C08
P13E02

【図４】


IL-2 (pg/ml)
抗体無し
アイソタイプ
P13B02

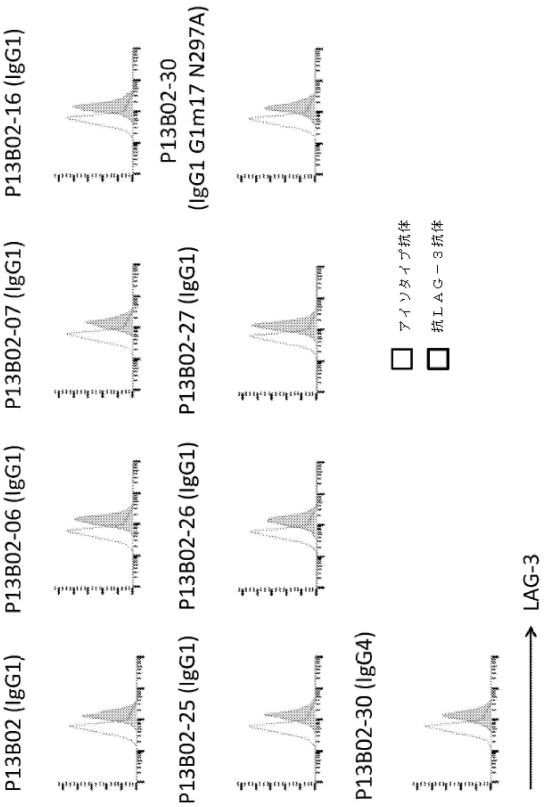
【図５Ａ】


H0 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTM (配列番号56)
H1 ..... (配列番号57)
H2 ..... (配列番号58)
H3 ..... (配列番号59)
H4 ..... (配列番号60)
P13B02 VH ..... (配列番号15)
IGHV1-46*01 ..... (配列番号153)
IGHJ1*01 ----------AEY.QH---------- (配列番号200)
H0 TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYYYRYDVGGFDYWGQGTLVTVSS (配列番号56)
H1 .A..... (配列番号57)
H2 .A...SN..... (配列番号58)
H3 .A...SN..... (配列番号59)
H4 .A...SN..LQ..... (配列番号60)
P13B02 VH .A...SN.A.LQ...T..... (配列番号15)
IGHV1-46*01 ..... (配列番号153)
IGHJ1*01 ----------AEY.QH---------- (配列番号200)

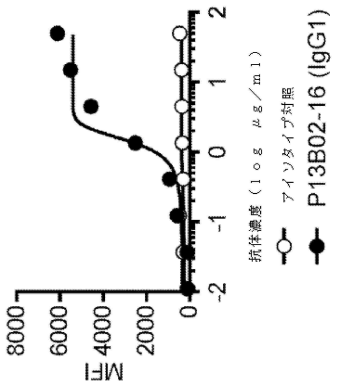
【図５Ｂ】

L0 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLASGIP
L1 .....
L2 .L.....F.....W.....V.
L3 .L.....F.....S..W.....V.
L4 .L.....F.....S.TS.K.W.....V.
P13B02 VL .L....AIMAA....KV.IT.....F....S.TS.K.W.....V.
IGKV3-20*01 .....RA.Q.V...Y.A.....A.SR.T...
IGKJ1*01 ----------W.....
L0 DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK (配列番号73)
L1 .....SY..... (配列番号74)
L2 .....SY..... (配列番号75)
L3 .....SY..... (配列番号76)
L4 .....SY.....S...L... (配列番号77)
P13B02 VL V.....SYS....SM.A.A.T.....S...L... (配列番号16)
IGKV3-20*01 .....YG.S.---------- (配列番号160)
IGKJ1*01 ----------W..... (配列番号201)

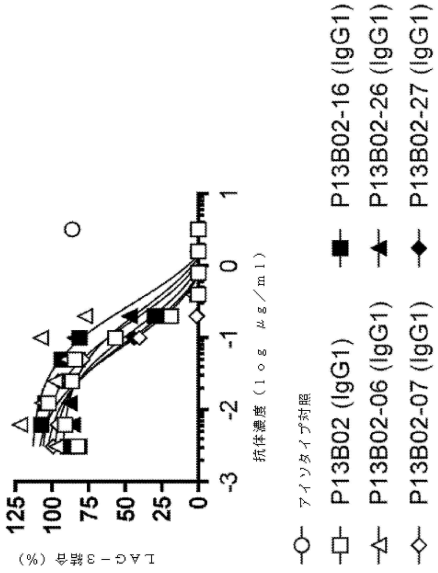
【図６Ａ】



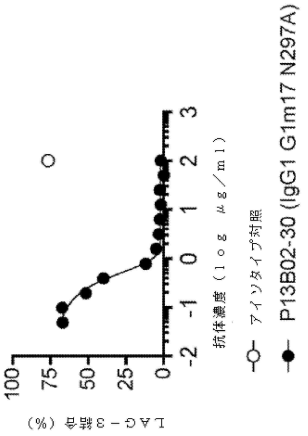
【図６Ｂ】



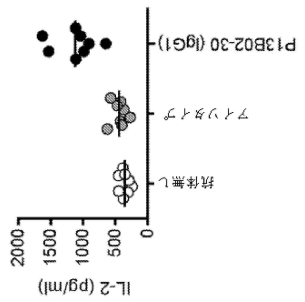
【図７Ａ】



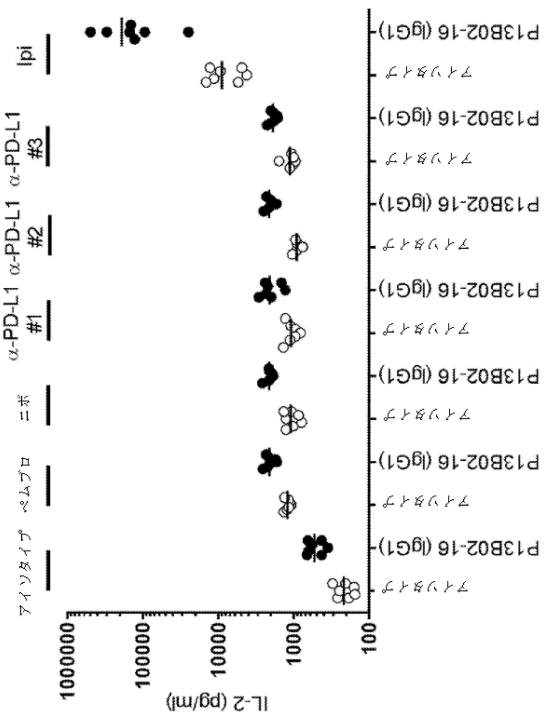
【図７Ｂ】



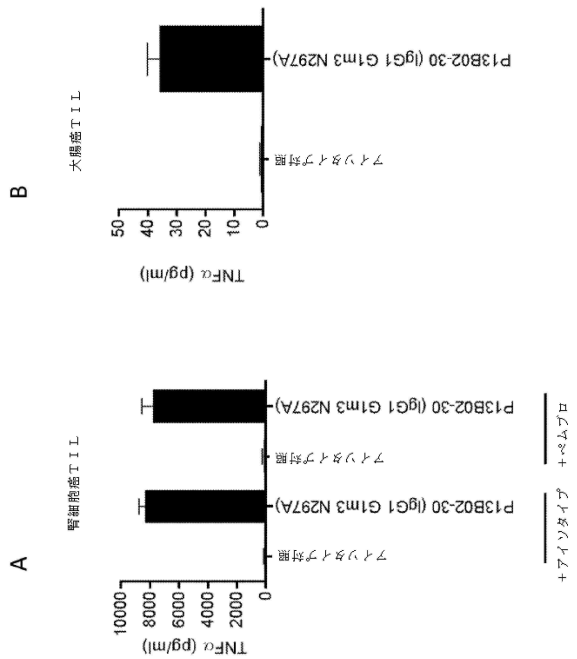
【図８Ａ】



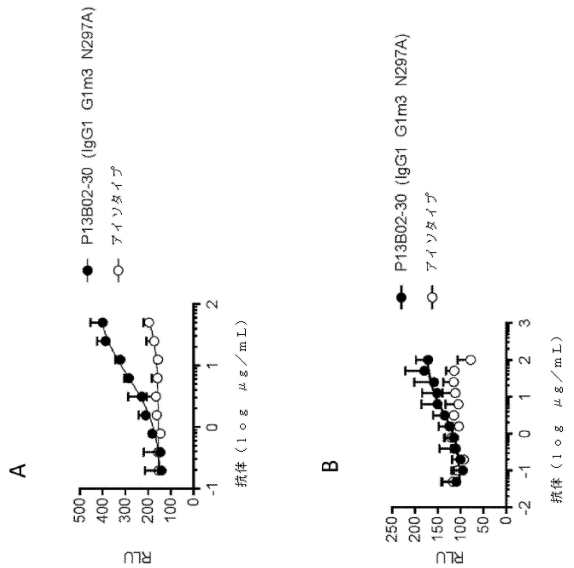
【図８Ｂ】



【図９】



【図１０】



【配列表】

0007674432000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z
C12N	*1/15*	*(2006.01)*	C12N	1/15	
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	C12N	1/19	
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21	
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10	
C12P	*21/08*	*(2006.01)*	C12P	21/08	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(72)発明者 デイヴィッド・アダム・サヴィツキー
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０１９２１・ボックスフォード・サンライズ・ロード・２８
(72)発明者 ショーン・マイケル・ジェニングス
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０１７２０・アクトン・エルム・ストリート・２７
(72)発明者 マルク・ファン・デイク
オランダ・３７３５カーヘー・ボス・エン・ダイン・トルハイスラーン・８アー
(72)発明者 コルネリア・アンネ・ムント
ドイツ・７９５３９・レラハ・ハングシュトラーセ・３４
審査官 坂井田 京
(56)参考文献 特表２０１２－５００００６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／０２８６７２（WO，Ａ１）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ １６／００－１６／４６
Ｃ１２Ｎ １５／００－１５／９０
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ