(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5620918号
(P5620918)

(45)発行日　平成26年11月5日(2014.11.5)　(24)登録日　平成26年9月26日(2014.9.26)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	ZNAN
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 35/02	(2006.01)	A61P	35/02	
A61P 19/02	(2006.01)	A61P	19/02	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	101

請求項の数 49　(全 337 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-537432 (P2011-537432)
(86)(22)出願日　平成21年11月24日 (2009.11.24)
(65)公表番号　特表2012-509871 (P2012-509871A)
(43)公表日　平成24年4月26日 (2012.4.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/006257
(87)国際公開番号　WO2010/065072
(87)国際公開日　平成22年6月10日 (2010.6.10)
審査請求日　平成24年10月22日 (2012.10.22)
(31)優先権主張番号　61/117,811
(32)優先日　平成20年11月25日 (2008.11.25)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/117,861
(32)優先日　平成20年11月25日 (2008.11.25)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　512126478
ブリストル・マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
アメリカ合衆国　０８５４０　ニュージャージー、プリンストン、　ルート　２０６　アンド　プロヴィンス　ライン　ロード　１０１
(73)特許権者　512127224
アルダーバイオ　ホールディングス　エルエルシー
アメリカ合衆国　８９１０９　ネバダ、ラスベガス、　コンベンション　センター　ドライブ　１０１、スイート　８５０
(74)代理人　110000855
特許業務法人浅村特許事務所

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アルブミンを上昇および／またはＣＲＰを低下させるためのＩＬ－６アンタゴニスト

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＩＬ－６の増加及び高Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）レベルを伴う疾患又は症状を有する患者の生存率または生活の質を改善する治療で使用する医薬の調製における抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントの使用であって、
該抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号４、５及び６の可変軽鎖（V_L）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドと、それぞれ配列番号７、８若しくは１２０及び９の可変重鎖（V_H）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドとを含み、
該医薬は、該患者の血清ＣＲＰレベルを減少するものである、使用。
【請求項２】
ＩＬ－６の増加及び低アルブミンレベルを伴う疾患又は症状を有する患者の生存率または生活の質を改善する治療で使用する医薬の調製における抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントの使用であって、
該抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号４、５及び６の可変軽鎖（V_L）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドと、それぞれ配列番号７、８若しくは１２０及び９の可変重鎖（V_H）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドとを含み、
該医薬は、該患者の血清アルブミンレベルを増加するものである、使用。
【請求項３】
ＩＬ－６の増加、高Ｃ反応性タンパク（ＣＲＰ）レベル及び低アルブミンレベルを伴う疾患又は症状を有する患者の生存率または生活の質を改善する治療で使用する医薬の調製

における抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントの使用であって、
該抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号４、５及び６の可変軽鎖（V_L）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドと、それぞれ配列番号７、８若しくは１２０及び９の可変重鎖（V_H）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドとを含み、
該医薬は、該患者の血清ＣＲＰレベルを減少し、且つ該患者の血清アルブミンレベルを増加するものである、使用。
【請求項４】
前記治療は、該治療を通じて前記患者を監視して、該患者の血清ＣＲＰレベルの減少を評価することを含む、請求項１又は３に記載の使用。
【請求項５】
前記治療は、該治療を通じて前記患者を監視して、該患者の血清アルブミンレベルの増加を評価することを含む、請求項２又は３に記載の使用。
【請求項６】
前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号４、５及び６の可変軽鎖（V_L）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドと、それぞれ配列番号７、８及び９の可変重鎖（V_H）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドとを含む、請求項１～５の何れか1項に記載の使用。
【請求項７】
前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号４、５及び６の可変軽鎖（V_L）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドと、それぞれ配列番号７、１２０及び９の可変重鎖（V_H）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドとを含む、請求項１～５の何れか1項に記載の使用。
【請求項８】
前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６及び７０９から選択される可変軽鎖（V_L）ポリペプチドに対して少なくとも９０％の配列同一性を有する可変軽鎖（V_L）ポリペプチドを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。
【請求項９】
前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、及び７０８から選択される可変重鎖（V_H）ポリペプチドに対して少なくとも９０％の配列同一性を有する可変軽鎖（V_H）ポリペプチドを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。
【請求項１０】
前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６及び７０９から選択される可変軽鎖（V_L）ポリペプチドに対して少なくとも９５％の配列同一性を有する可変軽鎖（V_L）ポリペプチドを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。
【請求項１１】
前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、及び７０８から選択される可変重鎖（V_H）ポリペプチドに対して少なくとも９５％の配列同一性を有する可変軽鎖（V_H）ポリペプチドを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。
【請求項１２】
前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６及び７０９から選択される可変軽鎖（V_L）ポリペプチドに対して

少なくとも９８％の配列同一性を有する可変軽鎖（V_L）ポリペプチドを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。

【請求項１３】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、及び７０８から選択される可変重鎖（V_H）ポリペプチドに対して少なくとも９８％の配列同一性を有する可変軽鎖（V_H）ポリペプチドを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。

【請求項１４】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６及び７０９から選択される可変軽鎖（V_L）ポリペプチドを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。

【請求項１５】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、及び７０８から選択される可変重鎖（V_H）ポリペプチドを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。

【請求項１６】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、配列番号７０９のアミノ酸配列を有する可変軽鎖（V_L）ポリペプチドと、配列番号６５７のアミノ酸配列を有する可変重鎖（V_H）ポリペプチドとを含む、請求項１～７の何れか1項に記載の使用。

【請求項１７】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、配列番号２０のアミノ酸配列を有する可変軽鎖（V_L）ポリペプチドと、配列番号１８又は１９のアミノ酸配列を有する可変重鎖（V_H）ポリペプチドとを含む、請求項１～７の何れか１項に記載の使用。

【請求項１８】

前記患者は、治療前に高血清ＣＲＰレベル及び／又は低血清アルブミンレベルを有する、請求項１から１７のいずれかに記載の使用。

【請求項１９】

前記患者のグラスゴー予後スコア（Ｇｌａｓｇｏｗ　Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｃｏｒｅ、ＧＰＳ）を改善するための、請求項１から１８の何れか１項に記載の使用。

【請求項２０】

前記抗ＩＬ－６抗体は、それぞれ、配列番号６５７の可変重鎖及び配列番号７０９の可変軽鎖、またはその変異体を含み、前記可変重鎖および／または軽鎖配列は１つ以上の変異を含み、前記変異は、前記変異を欠く抗ＩＬ－６抗体と比較して、ＩＬ－６抗体結合に実質的に影響を及ぼさない、請求項１～７、１８及び１９の何れか１項に記載の使用。

【請求項２１】

前記抗ＩＬ－６抗体は、それぞれ配列番号５８８および配列番号５８６に含まれる、重鎖および軽鎖定常領域をさらに含む、請求項１～１５及び１８～２０の何れか１項に記載の使用。

【請求項２２】

前記抗ＩＬ－６抗体は、それぞれ配列番号５８８および配列番号５８６に含まれる、重鎖および軽鎖定常領域をさらに含む、請求項１６及び１８～２０の何れか１項に記載の使用。

【請求項２３】

前記抗ＩＬ－６抗体は、それぞれ配列番号５８８および配列番号５８６に含まれる、重鎖および軽鎖定常領域をさらに含む、請求項１７及び１８～２０の何れか１項に記載の使用。

【請求項２４】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、グリコシル化されておらず、且つ／或いはエフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を変化させるために修飾されたＦｃ領域を含有する、請求項１～２３の何れか１項に記載の使用。

【請求項２５】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、ヒト、ヒト化、一本鎖、またはキメラ抗体である、請求項１～２４の何れか１項に記載の使用。

【請求項２６】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、最大限でも約４週間に一度の頻度で、最大限で約８週間に一度の頻度で、最大限で約１２週間に一度の頻度で、又は最大限で約１６週間に一度の頻度で、前記患者に投与される、請求項１～２５の何れか１項に記載の使用。

【請求項２７】

前記抗体は、それぞれ配列番号５８８及び配列番号５８６の重鎖定常及び軽鎖定常配列を含む、請求項２４～２６の何れか１項に記載の使用。

【請求項２８】

前記患者の血清ＣＲＰレベルが、２回の連続した前記抗ＩＬ－６抗体投与の間の全期間中、減少したままである、および／または血清アルブミンレベルが、上昇したままである、請求項１～２７のいずれかに記載の使用。

【請求項２９】

前記患者は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人Ｔ細胞白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、ベリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、バーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連Ｔ細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、遺伝性乳－卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球

腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせから選択される癌と診断されている、請求項１～２９の何れか１項に記載の使用。

【請求項３０】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、キメラであり、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４に由来するヒトＦｃをさらに含む、請求項１～２９の何れか１項に記載の使用。

【請求項３１】

前記抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、少なくとも約２２日間、少なくとも約２５日間、又は少なくとも約３０日間の排出半減期を有する、請求項１～３０の何れか１項に記載の使用。

【請求項３２】

前記医薬は、化学療法薬剤と共に投与される、請求項１～３１のいずれか１項に記載の使用。

【請求項３３】

前記化学療法薬剤は、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、プラチン、タクソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（商標）、ペルツズマブ、抗ＣＤ２０抗体、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（

登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせから選択されるか、或いはＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫの阻害剤を含む、請求項３２に記載の使用。

【請求項３４】

前記抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、検出可能ラベル又は治療薬に、直接的又は間接的に付着される、請求項１～３３の何れか１項に記載の使用。

【請求項３５】

前記患者の血清ＣＲＰレベルが、少なくとも約５ｍｇ／Ｌである場合に、前記医薬が投与される、請求項１及び３～３４の何れか１項に記載の使用。

【請求項３６】

前記患者の血清ＣＲＰレベルは、前記医薬の投与の１週以内に、約５ｍｇ／Ｌ未満に減少するか、１ｍｇ／Ｌより下に減少する、請求項３５に記載の使用。

【請求項３７】

前記患者の血清ＣＲＰレベルの長期減少をもたらす、請求項１及び３～３６の何れか１項に記載の使用。

【請求項３８】

前記医薬投与の２１日後、２８日後、３５日後、４２日後、４９日後、又は５６日後、前記患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままである、請求項３６又は３７に記載の使用。

【請求項３９】

前記患者の生存率が改善される、請求項１から３８のいずれかに記載の使用。

【請求項４０】

前記患者の血清アルブミンレベルが約３５ｇ／Ｌ未満である場合に、前記医薬が投与される、請求項２～３４の何れか１項に記載の使用。

【請求項４１】

前記患者の血清アルブミンレベルは、前記医薬の投与の約５週間以内に、約３５ｇ／Ｌを超えて増加される、請求項４０に記載の使用。

【請求項４２】

前記患者の血清アルブミンレベルの長期増加をもたらす、請求項２～３４、４０及び４１の何れか１項に記載の使用。

【請求項４３】

前記医薬の投与の４２日後、４９日後、又は５６日後、前記患者の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままである、請求項４２に記載の使用。

【請求項４４】

前記患者の血清アルブミンレベルは、前記医薬の投与の約５週間以内に、約５ｇ／Ｌ増加される、請求項４２に記載の使用。

【請求項４５】

前記患者は、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、低血清アルブミンに関連する他の疾病、またはそれらの任意の組み合わせと診断されている、請求項２～３４及び４０～４４の何れか１項に記載の使用。

【請求項４６】

前記患者は、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、天疱瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、血管炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、単離したＣＮＳ血管炎、チャーグ－ストラウス動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、顕微鏡的多発性血管炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、リウマチ性血管炎、クリオグロブリン血症、再発性多発性軟骨炎、ベーチェット病、高安動脈炎、虚血性心疾患、脳梗塞、多発性硬化症、敗血症、ウイルス感染に続発する血管炎、バージャー病、癌、進行癌、変形性関節症、全身性硬化症、クレスト症候群、ライター症候群、骨パジェット病、シェーグラン症候群、タイプ１糖尿病、タイプ２糖尿病、家族性地中海熱、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、自己

免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、白斑、円形脱毛症、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性慢性活動性肝炎、アルコール性肝硬変、ＢおよびＣ型肝炎を含むウイルス性肝炎、他の臓器特異的自己免疫疾患、熱傷、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性喘息、他のアレルギー性状態、またはそれらの任意の組み合わせと診断されている、請求項１及び３～３９の何れか１項に記載の使用。

【請求項４７】

前記患者は、１つ以上のスタチンの投与を受けている、請求項１から４６の何れか１項に記載の使用。

【請求項４８】

前記１つ以上のスタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項４７に記載の使用。

【請求項４９】

抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントを含む、ＩＬ－６の増加と共に、高血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）レベル及び／又は低血清アルブミンレベルを伴う疾患又は症状を有する患者の生存率または生活の質を改善するための医薬組成物であって、

該抗ＩＬ－６抗体又は抗体フラグメントは、それぞれ配列番号４、５及び６の可変軽鎖（V_L）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドと、それぞれ配列番号７、８若しくは１２０及び９の可変重鎖（V_H）ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３ペプチドとを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願に対する相互参照

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

【０００２】

２００９年１１月２４日に作成された３３１，８９４バイトの大きさの、「６７８５８ｏ７０２００２．ｔｘｔ」という名前のファイル内の配列表は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

発明の背景

【０００３】

本発明は、新規抗ＩＬ－６抗体ならびに抗ＩＬ－６抗体を使用する新療法および治療プロトコル、好ましくは、本明細書に記載されるそれらに関する、上で参照される特許出願で開示された出願者の先願発明の延長である。具体的には、本発明は、改善を必要とする患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、患者にＩＬ－６アンタゴニストを投与することを含み、それによって患者のＣ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが低下し、および／または患者のアルブミンレベルが上昇する。

【０００４】

一態様では、本発明は、改善を必要とする患者のＣ反応性タンパク質レベルを低下させる方法に関し、患者にＩＬ－６アンタゴニストを投与し、それによって患者のＣＲＰレベルが低下すること、およびＣＲＰレベルを評価するために患者を監視することを含む。１つの実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６

、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、およびヒトＩＬ－６に特異的に結合するそのヒト化、ヒト、キメラ、または一本鎖変形と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合する抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント等の抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを含む。

【０００５】

別の態様では、本発明は、改善を必要とする患者のアルブミンレベルを上昇させる方法に関し、患者にＩＬ－６アンタゴニストを投与し、それによって患者の血清アルブミンレベルが上昇すること、およびアルブミンレベルを評価するために患者を監視するステップを含む。１つの実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６およびヒトＩＬ－６に特異的に結合するそのヒト化、ヒト、キメラ、または一本鎖変形を含む抗ＩＬ－６抗体と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合する抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント等の抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを含む。

【０００６】

別の態様では、本発明は、改善を必要とする患者において、少なくとも１つのＩＬ－６アンタゴニスト、および、例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、それらに限定されないスタチン化合物等の少なくとも１つの他の治療化合物の投与によって、ＣＲＰレベルが低下し、および／またはアルブミンレベルが上昇する、新併用療法を提供する。

【０００７】

本発明はさらに、抗ＩＬ－６抗体、好ましくは、少なくとも約２５日の排出半減期を有する脱グリコシル化および／またはヒト化抗体を使用して、改善を必要とする患者のＣＲＰを低下させる、および／またはアルブミンレベルを上昇させる新規方法に関する。

【背景技術】

【０００８】

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

【０００９】

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

【００１０】

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

【００１１】

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

【００１２】

ＩＬ－６の作用は、造血、血小板産生、破骨細胞形成、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）および血清アミロイドＡ（ＳＡＡ）タンパク質の上昇をもたらす肝臓の急性期反応の誘発において作用するため、免疫反応に限定されない。これは、表皮角化細胞、腎メサンギウム細胞、骨髄腫および形質細胞腫細胞のための増殖因子として知られている（Ｇｒｏｓｓｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９８９ Ｐｒｏｔ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．，８６，（１６）６３６７－６３７１；Ｈｏｒｉｉ ｅｔ ａｌ．，１９８９、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，１４３，１２，３９４９－３９５５；Ｋａｗａｎｏ ｅｔ ａｌ．，１９８８、Ｎａｔｕｒｅ３３２、６１５９、８３－８５）。ＩＬ－６は、単球／マクロファージ、線維芽細胞、表皮角化細胞、血管内皮細胞、腎メサンギウム細胞、グリア細胞、コンドロイチン、ＴおよびＢ細胞、およびある種の腫瘍細胞を含む、広範囲の細胞型によって産生される（Ａｋｉｒａ ｅｔ ａｌ，１９９０，ＦＡＳＥＢ Ｊ．，４，１１，２８６０－２８６７）。ＩＬ－６を構造的に産生する腫瘍細胞を除いて、正常細胞は、適切に刺激されない限りＩＬ－６を発現しない。

【００１３】

高ＩＬ－６レベルは、乳癌、白血病、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、リンパ腫、肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、および多発性骨髄腫を含む多くのタイプの癌で観察されている（例えば、Ｃｈｏｐｒａ ｅｔ ａｌ．，２００４、ＭＪＡＦＩ６０：４５－４９；Ｓｏｎｇｕｒ ｅｔ ａｌ．，２００４、Ｔｕｍｏｒｉ９０：１９６－２００；Ｂｌａｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５２：３３１７－３３２２；Ｎｉｋｉｔｅａｓ ｅｔ ａｌ．，２００５、Ｗｏｒｌｄ Ｊ．Ｇａｓｔｅｒｅｎｔｅｒｏｌ．１１：１６３９－１６４３；Ｈｅｉｋｋｉｌａ ｅｔ ａｌ．，２００８、Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，４４：９３７－９４５で概説）。上述のように、ＩＬ－６は、少なくともいくつかのタイプの癌の増殖または生存を推進する役割を果たすことが知られている、または疑われている。さらに、これらの研究のいくつかは、ＩＬ－６レベルと患者予後との間の相関関係を示している。同時に、これらの結果は、ＩＬ－６の阻害が治療に有益になり得る可能性を示唆する。実際に、臨床研究（Ｔｒｉｋｈａ ｅｔ ａｌ．，２００３、Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ９：４６５３－４６６５で概説）は、種々の抗ＩＬ－６抗体の投与によって、患者予後において、特に、ＩＬ－６が癌細胞増殖または生存を推進する直接的な役割を果たす癌において、いくらかの改善を示している。

【００１４】

上述のように、ＩＬ－６は、肝臓の急性期反応を刺激し、より多いＣＲＰの産生および

高血清ＣＲＰレベルをもたらす。このため、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は、ＩＬ－６活性の代理マーカーを成すことが報告されている。したがって、高いＩＬ－６の活性は、血清ＣＲＰの測定を通して検出することができる。逆に、例えば中和抗ＩＬ－６抗体の投与を通してのＩＬ－６活性の効果的な抑制は、血清ＣＲＰレベルの結果的減少によって検出することができる。

【００１５】

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

【００１６】

いくつかの癌および他の疾病の発症におけるその直接的な役割に加えて、慢性高ＩＬ－６レベルは、患者の健康および生活の質に悪影響を及ぼすと見られる。例えば、高ＩＬ－６レベルは、悪液質および発熱、また低下した血清アルブミンに関連することが報告されている。Ｇａｕｌｄｉｅ ｅｔ ａｌ．，１９８７，ＰＮＡＳ８４：７２５１－７２５３、Ｈｅｉｎｒｉｃ ｅｔ ａｌ．，１９９０、２６５：６２１－６３６、Ｚａｍｉｒ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ４２：２０４－２０８、Ｚａｍｉｒ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ａｒｃｈ Ｓｕｒｇ，１２７：１７０－１７４。これらの患者の血清アルブミンレベルは報告されていないが、中和抗体によるＩＬ－６の阻害は、癌患者の発熱および悪液質を改善すると報告されている。（Ｅｍｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，１９９４、Ｂｌｏｏｄ、８４：２４７２－２４７９；Ｂｌａｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５２：３３１７－３３２２；Ｂａｔａｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，１９９５、Ｂｌｏｏｄ，８６：６８５－６９１）。

【００１７】

多数の研究が、ＣＲＰは、その高レベルが不良転帰を予測する、癌患者における重要な予後因子であることを示している。例えば、Ｈｅｆｌｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００８ Ｆｅｂ １；１４（３）：７１０－４；Ｎａｇａｏｋａ ｅｔ ａｌ，Ｌｉｖｅｒ Ｉｎｔ，２００７ Ｏｃｔ；２７（８）：１０９１－７；Ｈｅｉｋｋｉｌａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ Ｈｅａｌｔｈ，２００７ Ｓｅｐ；６１（９）：８２４－３３、Ｒｅｖｉｅｗ；Ｈａｒａ ｅｔ ａｌ，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００７ Ｊｕｌ－Ａｕｇ；２７（４Ｃ）：３００１－４；Ｐｏｌｔｅｒａｕｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｎｃｏｌ，２００７ Ｏｃｔ；１０７（１）：１１４－７，Ｅｐｕｂ ２００７ Ｊｕｌ ６；Ｔｉｎｇｓｔｅｄｔ ｅｔ ａｌ，Ｓｃａｎｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００７ Ｊｕｎ；４２（６）：７５４－９；Ｓｕｈ ｅｔ ａｌ，Ｓｕｐｐｏｒｔ Ｃａｒｅ Ｃａｎｃｅｒ，２００７ Ｊｕｎ；１５（６）：６１３－２０，Ｅｐｕｂ ２００７ Ｊａｎ １８；Ｇｅｒｈａｒｄｔ ｅｔ ａｌ，Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，２００６ Ｓｅｐ １４；１２（３４）：５４９５－５００；ＭｃＡｒｄｌｅ ｅｔ ａｌ，Ｕｒｏｌ Ｉｎｔ，２００６；７７（２）：１２７－９；Ｇｕｉｌｌｅｍ ｅｔ ａｌ，Ｄｉｓ Ｅｓｏｐｈａｇｕｓ，２００５；１８（３）：１４６－５０；Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ，２００５ Ｊａｎ １５；１０３（２）：３７７－８２を参照されたい。低下した血清アルブミン（低アルブミン血症）はまた、癌を含む多くの重病における疾病率および死亡率の増加に関連する（例えば、Ｖｉｇａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｃｈ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ，２０００ Ｍａｒ ２７；１６０（６）：８６１－８；Ｈａｕｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｐｐｏｒｔ Ｃａｒｅ Ｃａｎｃｅｒ，２００６ Ｏｃｔ；１４（１０）：９９９－１０１１；Ｓｅｖｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２００６ Ｄｅｃ １；１０７（１１）：２６９８－７０５）。低アルブミン血症と不十分な患者予後との間の明らかな関連は、直接のアルブミン注入を通してアルブミンレベルを回復

することにより、患者の生存を推進し得ることを示唆するが、しかしながら、アルブミン注入は、進行癌患者（Ｄｅｍｉｒｋａｚｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ａｍ Ｓｏｃ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ２１：２００２（ａｂｓｔｒ２８９２））または他の重病の患者群（Ｗｉｌｋｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ，２００１ Ａｕｇ ７；１３５（３）：１４９－６４で概説された）の生存を改善していない。

【００１８】

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

【００１９】

米国特許出願開示第２００８００８１０４１号（抗ＩＬ－６抗体を使用しての癌治療に関する）は、ＩＬ－６は疾患活性に関連するため、およびＣＲＰはＩＬ－６活性の代理マーカーなので、それらの抗ＩＬ－６抗体（ＣＮＴＯ３２８，Ｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ，２００４ Ｓｅｐ １０；１１１（４）：５９２－５）によるＩＬ－６の中和によるＣＲＰの継続的抑制は、生物活性を達成するために必要であると推測され得ることが開示される。同特許出願は、良性および悪性の前立腺疾患を有する患者におけるＩＬ－６とＣＲＰとの間の関係は、ＭｃＡｒｄｌｅによって以前に試験された（ＭｃＡｒｄｌｅ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ９１（１０）：１７５５－１７５７）ことを示している。ＭｃＡｒｄｌｅは、報告によれば、前立腺癌患者と比較して、良性疾患を有する患者のＩＬ－６およびＣＲＰの濃度の間で、著しい差異を見出さず、癌患者において、腫瘍悪性度の増加とともに、ＩＬ－６およびＣＲＰ濃度の両方で著しい増加があった。前立腺癌を有する８６人の被験者の血清ＣＲＰの中央値は、１．８ｍｇ／Ｌであった。それに基づいて、この特許出願の発明者は、抗ＩＬ－６抗体（ＣＮＴＯ３２８）の６ｍｇ／ｋｇが２週間毎に投与される、提案される投与量およびスケジュールを仮定し、転移性ＨＲＰＣを伴う対象におけるＣＲＰの継続的抑制を達成し得ることを主張する。

【００２０】

ＩＬ－６シグナル伝達は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、およびＪＡＫ３を含む細胞質チロシンキナーゼのＪａｋ－Ｔｙｋ群によって媒介される（Ｍｕｒｒａｙ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００７ Ｍａｒ １；１７８（５）：２６２３－９で概説された）。Ｓｉｖａｓｈ ｅｔ ａｌ．は、口腔扁平癌細胞における、シクロペンテノンプロスタグランジン１５ｄ－PGJ_2によるＩＬ－６－媒介ＪＡＫシグナル伝達破棄を報告する。Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ（２００４）９１、１０７４－１０８０。これらの結果は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、またはＪＡＫ３の阻害剤は、ＩＬ－６アンタゴニストとして採用され得ることを示唆する。

【００２１】

Ｕｌａｎｏｖａ ｅｔ ａｌ．は、非受容体タンパク質チロシンキナーゼＳｙｋ（ｓｉＲＮＡを使用して）の阻害は、上皮細胞によるＩＬ－６の産生を減少させたことを報告す

る。Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２００５ Ｍａｒ；２８８（３）：Ｌ４９７－５０７。これらの結果は、Ｓｙｋの阻害剤はＩＬ－６アンタゴニストとして採用され得ることを示唆する。

【００２２】

Ｋｅｄａｒ ｅｔ ａｌ．は、サリドマイドでの治療は、腎細胞癌患者のかなりの割合において、ＣＲＰおよびＩＬ－６の血清レベルを正常または正常に近いレベルまで著しく減少したことを報告する。Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．２００４ Ｊｕｎ １０；１１０（２）：２６０－５。これらの結果は、サリドマイド、および場合によってレナリドミド等のその誘導体は、有用なＩＬ－６アンタゴニストであり得ることを示唆する。

【００２３】

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

【００２４】

この出願はまた、この抗体試験は、毒性をもたらさず（大量の前治療を受けた２名の患者における一過性血小板減少症を除く）アレルギー反応も観察されず、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は全ての患者において、検出レベルを下回って減少したことを示す。これらの抗体（ｃＣＬＢ－８抗体）は、１７．８日の循環半減期を有したと報告されており、ヒト抗キメラ抗体（ＨＡＣＡ）免疫反応は観察されなかった（ｖａｎ Ｚａａｎｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９８）。彼らは、ＣＮＴＯ３２８の投与は、血圧、脈拍数、体温、ヘモグロビン、肝機能、および腎機能において変化をもたらさなかったと主張する。大量の前治療を受けた２名の患者における一過性血小板減少症を除いて、毒性もアレルギー反応も観察されず、ヒト抗キメラ抗体（ＨＡＣＡ）免疫反応は観察されなかった。それらの研究での３名の患者は、治療中、感染症による合併症を発症したと報告されたが、しかしながら、感染合併症は末期多発性骨髄腫においてよく見られ、主な死亡原因と報告されているため、この発明者は、抗ＩＬ－６ｃＣＬＢ－８抗体との考えられる関係は可能性が少ないと結論付けている。彼らは、これらの結果に基づいて、この抗ＩＬ－６ｃＣＬＢ－８抗体は、多発性骨髄腫患者には安全であったと結論付けている。

【発明の概要】

【００２５】

本発明は、ＩＬ－６に対する結合特異性を有する、特異抗体、ヒト化またはキメラのまたは一本鎖の抗体およびそのフラグメント、特に、特定のエピトープ特異性および／または機能特性を有する抗体、およびこれらおよび他の抗ＩＬ－６抗体を使用する新治療法を対象とする出願者の先願発明の延長である。本発明の１つの実施形態は、ＩＬ－６および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体に結合することができる、ヒト化特異抗体ならびにそのフラグメントを含む。これらの抗体は、可溶性ＩＬ－６または細胞表面に発現するＩＬ－６に結合し得る。また、これらの抗体は、ＩＬ－６、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体、および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０の多重体のうちの１つ以上の形成または生物学的作用を阻害し得る。本発明は、抗ＩＬ－６抗体、好ましくは、本明細書に記載されるそれらを使用しての新治療法および治療プロトコルに関する。具体的には、本発明は、改善を必要とする患者、例えば、高ＣＲＰレベルおよび／または低アルブミンレベルを示す患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、以下に特定される、例えば、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント等のＩＬ－６アンタゴニストを患者に投与することを含み、それによって患者のＣ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが低下し、および／または患者のアルブミンレベルが上昇する。いくつかの実施形態では、これらの方法は、ＩＬ－６アンタゴニストのさらなる助けとなり得る（相乗効果を与え得る）スタチン等の他の活性をさらに含む場合もあり、それ

によって患者を効果的に治療する。

【００２６】

好ましい実施形態では、これは、本明細書に記載される抗体の投与によって達成され、本明細書に記載されるV_H、V_L、およびＣＤＲポリペプチドの配列、または例示される抗ＩＬ－６抗体配列のＣＤＲおよびそれらをコードするポリヌクレオチドの１つ以上を含有するそのヒト化またはキメラ一本鎖の変形を含む。好ましくは、これらの抗体は脱グリコシル化される。本発明のより具体的な実施形態では、これらの抗体は、ｇｐ１３０活性剤を阻止し、および／または５０ピコモル未満の結合親和性（Ｋｄｓ）および／または$10^{-4}S^{-1}$未満または等しいK_{off}値を持つ。

【００２７】

本発明の別の実施形態では、これらの抗体およびヒト化変形は、ウサギ免疫細胞（Ｂリンパ球）から得られ、ヒト生殖細胞系配列に対するそれらの相同性（配列同一性）に基づいて選択され得る。これらの抗体は、最小限の配列修飾しか必要としないか、またはそれを必要としない可能性があり、それによって、ヒト化後に機能特性の保有を促進する。例示的な実施形態では、これらのヒト化抗体は、以下に示されるように、親（例えばウサギ）抗体のそれに対して、高度の相同性を示す（配列同一性の高レベルを持つ）ヒトフレームワークを含む。

【００２８】

本発明の別の実施形態では、主題抗体は、ＩＬ－６誘導Ｔ１１６５増殖アッセイ、ＩＬ－６刺激ＨｅｐＧ２ハプトグロビン産生アッセイ等の、機能アッセイにおけるそれらの活性に基づいて選択され得る。本発明のさらなる実施形態は、V_H、V_LおよびＣＤＲポリペプチドもしくは変異体、または例えば、ウサギ免疫細胞およびそれをコードするポリヌクレオチドに由来するそのフラグメントを含む抗ＩＬ－６抗体からのフラグメント、ならびに新規抗体およびＩＬ－６および／またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０複合体および／またはその多重体を認識することができるポリペプチド組成物の形成において、これらの抗体フラグメントおよびそれらをコードするポリヌクレオチドの使用を対象とする。

【００２９】

本発明はまた、抗ＩＬ－６抗体およびヒト化、キメラの、またはその一本鎖変形、および１つ以上の機能的または検出可能な成分に結合する、その他の結合フラグメントの複合体の投与を企図する。本発明はまた、該ヒト化抗ＩＬ－６または抗ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ複合体抗体およびその結合フラグメントを作製する方法を企図する。１つの実施形態では、結合フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、Ｆｖ、およびｓｃＦｖフラグメントを含むが、それらに限定されない。

【００３０】

本発明の実施形態は、ＩＬ－６またはその異常な発現に関連する疾病および疾患の診断、評価、および治療のための抗ＩＬ－６抗体の使用に関係する。本発明はまた、ＩＬ－６またはその異常な発現に関連する疾病および疾患の診断、評価、および治療のための抗ＩＬ－６抗体のフラグメントの使用を企図する。主題抗体、特に、ヒト化、キメラ、および一本鎖抗体の好適な使用は、癌に関連する疲労、衰弱、発熱、および／または悪液質および関節リウマチの治療および予防である。

【００３１】

他の本発明の実施形態は、組換え宿主細胞、好ましくは、二倍体Ｐｉｃｈｉａおよび他の酵母菌株等の二倍体酵母における、抗ＩＬ－６抗体の産生に関する。

【００３２】

本発明の別の実施形態は、癌と診断された患者の生存率または生活の質を改善する方法に関し、患者に抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって患者の血清Ｃ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが安定すること、および好ましくは減少すること、および患者の血清ＣＲＰレベルにおける減少を評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまた

はそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体ならびにそのキメラ、ヒト化、一本鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている１つ以上のＣＤＲを含有する）またはＩＬ－６に特異的に結合する図３４－３７で示されるものと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。

【００３３】

本発明の別の実施形態は、癌と診断された患者において、筋力を改善する方法に関し、患者に抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって患者の筋力は改善されること、および筋力を評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、一本鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。そのような方法では、好ましくは、患者の筋力は、握力試験によって測定して、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント投与の約４週間以内に、少なくとも約１５％改善され、より好ましくは、患者の筋力は、握力試験によって測定して、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント投与の約４週間以内に、少なくとも約２０％改善される。

【００３４】

本発明の別の実施形態は、改善を必要とする患者において、血清アルブミンを増加させる方法に関し、患者に抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって患者の血清アルブミンレベルが改善されること、および血清アルブミンレベルを評価するために患者を監視することを含み、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ならびにＩＬ－６ｄに特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、一本鎖抗体、およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。好ましくは、これらの方法は、患者の生存率が改善される条件下、および／または、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント投与の約６週間以内に、血清アルブミンレベルが約５～１０ｇ／Ｌ、好ましくは７～８ｇ／Ｌ増加する条件下で達成される。これらの患者は、制限なしに、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、低血清アルブミンに関連する他の疾病、またはそれらの任意の組み合わせと診断される患者を含む。

【００３５】

本発明の別の実施形態は、改善を必要とする患者の生存率または生活の質を改善する方

法に関し、患者にＩＬ－６アンタゴニストを投与すること、それによって患者の血清Ｃ反応性タンパク質（「ＣＲＰ」）レベルが減少すること、および患者の血清ＣＲＰレベルの減少を評価するために患者を監視することを含む。

【００３６】

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

【００３７】

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

【００３８】

本発明の実施形態では、患者は治療前に、高血清ＣＲＰレベルを有し得る。

【００３９】

本発明の実施形態では、患者は治療前に、低血清アルブミンレベルを有し得る。

【００４０】

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

【００４１】

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

【００４２】

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

【００４３】

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

【００４４】

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

【００４５】

本発明の実施形態では、アンタゴニストは、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを含み得る。

【００４６】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体ならびにＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、一本鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ま

しくは脱グリコシル化される。以下に示されるように、好適な例示的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１のＣＤＲを含有するヒト化抗体を含み、より好ましくは、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９の可変重および軽鎖、ならびにそれぞれ、配列番号５８８および５８６の定常領域、または図３４～３７およびその変異体に含まれるＶＨおよびＶＬ配列のいずれかを含む１つを含み、１つ以上のアミノ酸は、実質的には結合親和性を妨害することなく、置換または欠失によって修飾される。

【００４７】

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

【００４８】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはその抗体上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体もしくはＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、一本鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。

【００４９】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１またはＡｂ１と同一の全てのまたは大部分のＣＤＲを含むヒト化またはキメラ抗体、もしくは具体的には、特異的にＩＬ－６に結合する図３４～３７で示されるＶＨおよびＶＬ配列の１つまたは多くを含む抗体と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得る。

【００５０】

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

【００５１】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、各可変軽鎖および可変重鎖領域内それぞれに、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体または該抗体の１つまたはいくつかからのＣＤＲの組み合わせ中に含有されるものと同一の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み得る。

【００５２】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、各可変軽鎖および可変重鎖領域内それぞれに、Ａｂ１中に含有されるものと同一の少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み得る。

【００５３】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント中の全てのＣＤＲは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体もしくはＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、一本鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）中に含有されるＣＤＲと同一であり得、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。

【００５４】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメント中の全てのＣＤＲは、Ａｂ１および具体的には、図３４～３７で示されるＶＨおよびＶＬ配列を有する抗体中に含有されるＣＤＲの１つ以上と同一であり得る。

【００５５】

本発明の別の実施形態は、ウサギおよびヒト化型を含む、Ａｂ１、ならびにその重鎖、軽鎖、フラグメント、変異体、およびＣＤＲに関する。実施例で提示されるヒト臨床試験では、Ａｂ１のヒト化型が投与された。

【００５６】

好適な例示的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１中の全てのＣＤＲを含み得る。より好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２もしくは７０９の可変重鎖配列および配列番号３もしくは６５７の軽鎖配列またはその変異体を含む。

【００５７】

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

【００５８】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは脱グリコシル化であり得る。

【００５９】

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

【００６０】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、ヒト、ヒト化、一本鎖、またはキメラ抗体であり得る。

【００６１】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、ウサギ（親）抗ＩＬ－６抗体に由来するヒト化抗体であり得る。

【００６２】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントの可変軽鎖領域およ

び可変重鎖領域内のフレームワーク領域（ＦＲ）は、それぞれ、修飾されない、または可変軽鎖または重鎖領域中の多くとも２または３つのヒトＦＲ残基を親ウサギ抗体の対応するＦＲ残基によって置換することによって修飾されたヒトＦＲであり得、ヒトＦＲは、ライブラリに含まれる他のヒト生殖細胞系列抗体配列と比較して、対応するウサギ可変重または軽鎖領域への高度の相同性に基づいて、ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリから選択された、ヒト可変重および軽鎖抗体配列から得られたものであり得る。以下に詳細に開示されるように、好ましい実施形態では、抗体は、ヒト化される親抗体に対する、高度の相同性（一定の配列同一性）に基づいて選択されるＦＲを含む。

【００６３】

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

【００６４】

本発明の実施形態では、患者の血清ＣＲＰレベルは、２回の連続抗ＩＬ－６抗体投与の間の全期間にわたって、減少されたままであり得、および／または血清アルブミンレベルは、上昇されたままであり得る。

【００６５】

本発明の実施形態では、患者は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人Ｔ細胞白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、ＡＩＤＳ関連癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、Ｂ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ腫、ベリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、バーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連Ｔ細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、遺伝性乳－卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カポジ肉腫、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢

神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫，口腔癌，口腔癌，口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせから選択される癌と診断されている可能性がある。

【００６６】

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

【００６７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、もしくは７０８を含むＶＨポリペプチド配列または図３４～３７で示される抗体に含有されるＶＨ配列を含み得、配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、もしくは７０９を含むＶＬポリペプチド配列または図３４～３７で示される抗体またはその変異体に含有されるＶＨ配列をさらに含み得、該ＶＨまたはＶＬポリペプチド中の１つ以上のフレームワーク残基（Ｆ

Ｒ残基）は、別のアミノ酸残基と置換され、ヒトＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントをもたらしている場合がある。好ましくは、可変重鎖および軽配列は、配列番号６５７および７０９中のものを含む。

【００６８】

本発明の実施形態では、１つ以上の該ＦＲ残基は、該ＶＨまたはＶＬポリペプチドに含有される相補性決定領域（ＣＤＲｓ）が得られる親ウサギ抗ＩＬ－６抗体において対応する部位で存在するアミノ酸と置換、または保存アミノ酸置換によって置換される。

【００６９】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントはヒト化され得る。

【００７０】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントはキメラであり得る。

【００７１】

本発明の実施形態では、該抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、例えば、配列番号７０４の可変重鎖および７０２に含有される軽鎖定常領域を含むＦｃ領域等のヒトＦｃをさらに含み得る。

【００７２】

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

【００７３】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、７０８、２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６，もしくは７０９のポリペプチド配列、または図３４～３７で示されるＶＨおよびＶＬ配列の１つ以上に対して、少なくとも９０％の配列相同性を有するポリペプチドを含み得る。

【００７４】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、少なくとも約２２日、少なくとも約２５日、または少なくとも約３０日の排出半減期を有し得る。

【００７５】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、制限なしに、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＥＧＦＲアンタゴニスト、白金、タクソール、イリノテカン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよび酒石酸ビノレルビン）、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ＰＤＧＦアンタゴニスト、ＴＮＦアンタゴニスト、ＩＬ－１アンタゴニスト、インターロイキン（例えばＩＬ－１２またはＩＬ－２）、ＩＬ－１２Ｒアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（商標）、ペルツズマブ抗ＣＤ２０抗体、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標

）、オクレリズマブ、オファツムマブ、ＤＸＬ６２５、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、またはそれらの任意の組み合わせを含む化学療法薬剤と共投与され得る。

【００７６】

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

【００７７】

本発明の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、Ａｂ１もしくはＡｂ１の全てのまたは大部分のＣＤＲを含むヒト化、キメラ、一本鎖、またはそのフラグメント、または具体的には、配列番号６５７および７０９のＶＨおよびＶＬポリペプチドを含む抗体であり得る。

【００７８】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、またはＳＹＫをコードする配列の少なくとも約１０ヌクレオチドを含む、アンチセンス核酸であり得る。

【００７９】

本発明の実施形態では、アンチセンス核酸は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、トレオース核酸、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【００８０】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、Ａｃｔｅｍｒａ（商標）（トシリズマブ）、Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）、Ｚｅｎａｐａｘ（商標）（ｄａｃｌｉｚｕｍａｂ）、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【００８１】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、少なくとも４０アミノ酸長であるフラグメントまたは全長ポリペプチド等の、ＩＬ－６のフラグメント、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＳＹＫ、またはそれらの任意の組み合わせを含む配列を有するポリペプチドを含み得る。

【００８２】

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

【００８３】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニストは、半減期増加部分と結合され得る。

【００８４】

本発明の実施形態では、方法は、抗ＩＬ－６抗体の投与前に、血清ＣＲＰレベルを測定すること、および患者の血清ＣＲＰレベルが少なくとも約５ｍｇ／Ｌである場合に、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを投与することを含み得る。

【００８５】

本発明の実施形態では、患者の血清ＣＲＰレベルは、ＩＬ－６アンタゴニストの投与の１週以内に、約５ｍｇ／Ｌ未満に減少し得る。

【００８６】

本発明の実施形態では、患者の血清ＣＲＰレベルは、ＩＬ－アンタゴニストの投与の１週以内に、１ｍｇ／Ｌを下回って減少し得る。

【００８７】

本発明の実施形態では、治療は、患者の血清ＣＲＰレベルの長期減少をもたらし得る。

【００８８】

本発明の実施形態では、患者の血清ＣＲＰレベルは、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の約１週以内に、１０ｍｇ／Ｌを下回って減少し得る。

【００８９】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の１４日後、前記患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。

【００９０】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の２１日後、前記患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。

【００９１】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の２８日後、前記患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。

【００９２】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の３５日後、前記患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。

【００９３】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の４２日後、前記患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。

【００９４】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の４９日後、前記患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。

【００９５】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の５６日後、前記患者の血清ＣＲＰレベルは、１０ｍｇ／Ｌを下回ったままであり得る。

【００９６】

本発明の実施形態では、患者の生存率が改善される。

【００９７】

本発明の実施形態では、方法は、ＩＬ－６アンタゴニストの投与前に、患者の血清アルブミンレベルを測定すること、および患者の血清アルブミンレベルが約３５ｇ／Ｌ未満である場合に、前記ＩＬ－６アンタゴニストを投与することをさらに含み得る。

【００９８】

本発明の実施形態では、患者の血清アルブミンレベルは、前記ＩＬ－６アンタゴニストの投与の約５週間以内に、約３５ｇ／Ｌを超えて増加され得る。

【００９９】

本発明の実施形態では、治療は、前記患者の血清アルブミンレベルの長期増加をもたらし得る。

【０１００】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の４２日後、前記患者の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままであり得る。

【０１０１】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の４９日後、前記患者の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままであり得る。

【０１０２】

本発明の実施形態では、ＩＬ－６アンタゴニスト投与の５６日後、前記患者の血清アルブミンレベルは、３５ｇ／Ｌを超えたままであり得る。

【０１０３】

本発明の実施形態では、患者の血清アルブミンレベルは、前記ＩＬ－６アンタゴニスト投与の約５週間以内に、約５ｇ／Ｌ増加され得る。

【０１０４】

本発明の実施形態では、患者は、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、他の疾病に関連する低血清アルブミン、またはそれらの任意の組み合わせと診断されている可能性がある。

【０１０５】

本発明の実施形態では、患者は、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、乾癬性関

節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、天疱瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、血管炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、単離したＣＮＳ血管炎、チャーグ－ストラウス動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、顕微鏡的多発性血管炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、リウマチ性血管炎、クリオグロブリン血症、再発性多発性軟骨炎、ベーチェット病、高安動脈炎、虚血性心疾患、脳梗塞、多発性硬化症、敗血症、ウイルス感染に続発する血管炎、バージャー病、癌、進行癌、変形性関節症、全身性硬化症、クレスト症候群、ライター症候群、骨パジェット病、シェーグラン症候群、タイプ１糖尿病、タイプ２糖尿病、家族性地中海熱、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、白斑、円形脱毛症、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性慢性活動性肝炎、アルコール性肝硬変、ＢおよびＣ型肝炎を含むウイルス性肝炎、他の臓器特異的自己免疫疾患、熱傷、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性喘息、他のアレルギー性状態、またはそれらの任意の組み合わせと診断されている可能性がある。

【０１０６】

本発明の実施形態では、方法は、制限なしに、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、１つ以上のスタチンの投与をさらに含み得る。

【図面の簡単な説明】

【０１０７】

【図１】種々の特異エピトープは、抗体選択プロトコルによって調製される抗ＩＬ－６抗体の集合によって認識されたことを示す。エピトープ可変性は、抗体－ＩＬ－６結合競合研究（ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔ）によって確認された。

【０１０８】

【図２】ウサギ抗体可変軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列およびヒト化配列との間の、可変軽鎖および可変重鎖配列の整列を示す。フレームワーク領域はＦＲ１～ＦＲ４として特定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。アミノ酸残基は、示されるように番号を付けられる。最初のウサギ配列は、可変軽鎖および可変重鎖配列に対して、それぞれ、ＲｂｔＶＬおよびＲｂｔＶＨと呼ばれる。フレームワーク１からフレームワーク３の最後までに及ぶ、最も類似するヒト生殖細胞系列抗体配列の３つが、ウサギ配列の下に整列される。ウサギ配列と最も類似すると見なされるヒト配列が、最初に示される。この例では、それらの最も類似の配列は、軽鎖ではＬ１２Ａおよび重鎖では３－６４－０４である。ヒトＣＤＲ３配列は示されない。最も近いヒトフレームワーク４配列が、ウサギフレームワーク４配列の下に整列される。縦線は、ウサギ残基が、同位置において、ヒト残基のうちの１つ以上と同一である残基を示す。太字の残基は、その位置ににおけるヒト残基が、同位置において、ウサギ残基と同一であることを示す。最後のヒト化配列は、可変軽鎖および可変重鎖配列に対して、それぞれ、ＶＬｈおよびＶＨｈと呼ばれる。下線を付した残基は、残基が、その位置においてウサギ残基と同一であるが、３つの整列ヒト配列中でのその位置においてヒト残基とは異なることを示す。

【０１０９】

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

【０１１０】

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

【０１１１】

【図５】対照群に対する抗体Ａｂ１進行群の生存データを提供する。

【０１１２】
【図６】対照群に対する抗体Ａｂ１退行群の付加的な生存データを提供する。
【０１１３】
【図７】３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注入でのポリクローナルヒトＩｇＧ（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）対３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内注入抗体Ａｂ１（２７０～３２０ｍｇの腫瘍の大きさ）についての、生存データを提供する。
【０１１４】
【図８】１０ｍｇ／ｋｇの点滴におけるポリクローナルヒトＩｇＧ（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）対３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの点滴における抗体Ａｂ１（４００～５２７ｍｇの腫瘍の大きさ）に、生存データを提供する。
【０１１５】
【図９】カニクイザルにおける抗体Ａｂ１の薬物動態プロファイルを提供する。抗体Ａｂ１の血漿中濃度は、抗原検出ＥＬＩＳＡを通じて定量化された。このタンパク質は、他の全長ヒト化抗体と一致している、１２日～１７日間の半減期を示す。
【０１１６】
【図１０Ａ－Ｄ】それぞれ、抗体Ａｂ４、Ａｂ３、Ａｂ８、およびＡｂ２に対する、結合データを提供する。図１０Ｅは、Ａｂ１、Ａｂ６、およびＡｂ７に対する、結合データを提供する。
【０１１７】
【図１１】図１０（Ａ～Ｅ）の結合データを表形式で要約する。
【０１１８】
【図１２】実施例１４のペプチドマッピング実験で使用される１５アミノ酸ペプチドの配列を示す。
【０１１９】
【図１３】実施例１４で調製されるブロットの結果を示す。
【０１２０】
【図１４】実施例１４で調製されるブロットの結果を示す。
【０１２１】
【図１５Ａ】種々の種のＩＬ－６に対する、Ａｂ１の親和性および結合反応速度を示す。
【０１２２】
【図１５Ｂ】Ｔ１１６５細胞増殖アッセイにおける、Ａｂ１によるＩＬ－６の阻害を示す。
【０１２３】
【図１６】いくつかの用量群における、健常男性被験者へのＡｂ１の単回投与によって起こるＡｂ１の平均血漿濃度を示す。
【０１２４】
【図１７】図１６で示される用量群についての、血漿Ａｂ１濃度時間曲線（ＡＵＣ）下の平均面積を示す。
【０１２５】
【図１８】図１６で示される用量群に対する、平均最大血漿Ａｂ１濃度（C_{max}）を示す。
【０１２６】
【図１９】図１６で示される用量群のＡｂ１薬物動態測定を要約する。
【０１２７】
【図２０】進行癌の患者へのＡｂ１の単回投与によって起こるＡｂ１の平均血漿濃度を示す。
【０１２８】
【図２１】他の抗ＩＬ－６抗体と比較して、Ａｂ１の前例のない排出半減期を示す。
【０１２９】
【図２２】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の増加ヘモグロビン濃度を示す。

【０１３０】
【図２３】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の平均血漿液濃度を示す。
【０１３１】
【図２４】進行癌の患者へのＡｂ１の投与後の平均好中球数を示す。
【０１３２】
【図２５】健常者における、血清ＣＲＰレベルの抑制を示す。
【０１３３】
【図２６Ａ－Ｂ】進行癌患者における、血清ＣＲＰレベルの抑制を示す。
【０１３４】
【図２７】マウス癌悪液質モデルにおける、Ａｂ１による体重減少の予防を示す。
【０１３５】
【図２８】癌悪液質モデルにおける、典型的なＡｂ１処置されたマウスおよび対照マウスの外見を示す。
【０１３６】
【図２９】Ａｂ１は、進行癌患者において、増量を推進することを示す。
【０１３７】
【図３０】Ａｂ１は、進行癌患者において、疲労を減少することを示す。
【０１３８】
【図３１】Ａｂ１は、進行癌患者において、握力を推進することを示す。
【０１３９】
【図３２】Ａｂ１は、マウスにおいて、急性期タンパク質（血清アミロイドＡ）を抑制することを示す。
【０１４０】
【図３３】Ａｂ１は、進行癌患者において、血漿アルブミン濃度を増加させることを示す。
【０１４１】
【図３４】ウサギ抗体軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列および最終ヒト化配列との間の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１－ＦＲ４として特定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。
【０１４２】
【図３５】ウサギ抗体軽鎖および可変重鎖配列と相同ヒト配列および最終ヒト化配列との間の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１－ＦＲ４として特定される。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。
【０１４３】
【図３６】それぞれ、Ａｂ１の異なる型の軽鎖と可変重鎖配列との間の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１～ＦＲ４として特定されている。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。ＣＤＲ領域内の配列の違いが強調されている。
【０１４４】
【図３７】それぞれ、Ａｂ１の異なる型の軽鎖と可変重鎖配列との間の整列を示す。フレームワーク領域は、ＦＲ１～ＦＲ４として特定されている。相補性決定領域は、ＣＤＲ１～ＣＤＲ３として特定される。ＣＤＲ領域内の配列の違いが強調されている。
【０１４５】
【図３８】Ａｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）に対する、平均ＣＲＰ値を示す。
【０１４６】
【図３９】図３８に対応する各投与濃度群からのＣＲＰの中央値における変化を示す。
【０１４７】
【図４０】種々の癌を有する患者における、１２週間、８０、１６０、または３２０ｍｇで投薬した後の、血清ＣＲＰレベルの減少を示す。
【０１４８】

【図４１】関節リウマチの患者集団における、１２週間、８０、１６０、または３２０ｍｇで投薬した後の、血清ＣＲＰレベルの減少を示す。
【０１４９】
【図４２】Ａｂ１は、８０、１６０、または３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均ヘモグロビンを増加させることを示す。
【０１５０】
【図４３】図４２に示されるデータについての、基準ヘモグロビンからの平均変化を示す。
【０１５１】
【図４４】Ａｂ１は、１１ｇ／Ｌを下回った基準ヘモグロビンを有する患者において、１６０および３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均ヘモグロビンを増加させることを示す。
【０１５２】
【図４５】Ａｂ１は、８０、１６０、および３２０ｍｇでの１６週間の投与後、平均ヘモグロビンを増加させることを示す。
【０１５３】
【図４６】Ａｂ１は、８０、１６０、および３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均アルブミン濃度を増加させることを示す。
【０１５４】
【図４７】図４６に対応する各投与濃度群からの平均アルブミン濃度の基準からの変化を示す。
【０１５５】
【図４８】Ａｂ１は、３５ｇ／Ｌを下回った基準アルブミンを有する患者において、１６０および３２０ｍｇでの１２週間の投与後、平均アルブミン濃度の持続的増加を提供することを示す。
【０１５６】
【図４９】１２週間にわたるＡｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平均体重変化データを示す。
【０１５７】
【図５０】図４９に対応する各投与濃度群からの体重の平均変化率（％）を示す。
【０１５８】
【図５１】図４９に対応する投与濃度群についての平均除脂肪体重データを示す。
【０１５９】
【図５２】８週間、８０、１６０、および３２０ｍｇで投与した後の、患者集団における、いくつかの投与濃度群についての平均Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアの増加を示す。
【０１６０】
【図５３】図５２に対応する基準Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアからの変化を示す。
【０１６１】
【発明を実施するための形態】
【０１６２】
定義
【０１６３】
本発明は、示される特定の方法論、プロトコル、細胞株、動物種または属、および試薬は変更され得るので、それらには限定されないことを理解されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを記述する目的のためであり、本発明の範囲を限定することを目的とせず、本発明の範囲は、添付の請求項によってのみ制限されることもまた理解されたい。
【０１６４】

明細書で使用される、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が別様に明確に示さない限り、複数指示対象を含む。

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

【０１６５】

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

【０１６６】

ＩＬ－６アンタゴニスト：本明細書で使用される、「ＩＬ－６アンタゴニスト」という用語およびその文法上の変形は、ＩＬ－６シグナル伝達を防止する、阻害する、または減少させる任意の組成物を含む。概して、そのようなアンタゴニストは、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、ｇｐ１３０，またはＩＬ－６シグナル変換に関わる分子のレベルまたは活性を減少させ得、または前述のものの間のレベルまたは活性複合体を減少させ得る（例えば、ＩＬ－６／ＩＬ－６受容体複合体の活性を減少する）。アンタゴニストは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはペプチド核酸、ロックド核酸、モルフォリノ（ホスホロジアミダイトモルフォリノオリゴ）、グリセロール核酸、またはトレオース核酸等の核酸アナログを含むアンチセンス核酸を含む。Ｈｅａｓｍａｎ，Ｄｅｖ　Ｂｉｏｌ．２００２　Ｍａｒ　１５；２４３（２）：２０９－１４、Ｈａｎｎｏｎ　ａｎｄ　Ｒｏｓｓｉ，Ｎａｔｕｒｅ．２００４　Ｓｅｐ　１６；４３１（７００６）：３７１－８、Ｐａｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００２　Ｍａｙ；２０（５）：５０５－８、Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ａｍ　Ｃｈｅｍ　Ｓｏｃ．２００５　Ｍａｒ　３０；１２７（１２）：４１７４－５、Ｗａｈｌｅｓｔｅｄｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ．２０００　Ｍａｙ　９；９７（１０）：５６３３－８、Ｈａｎｖｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，１９９２　Ｎｏｖ　２７；２５８（５０８７）：１４８１－５、Ｂｒａａｓｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２００２　Ａｐｒ　９；４１（１４）：４５０３－１０、Ｓｃｈｏｎｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０００　Ｎｏｖ　１７；２９０（５４９５）：１３４７－５１を参照されたい。加えて、ＩＬ－６アンタゴニストは、米国特許第６，５９９，８７５；６，１７２，０４２；６，８３８，４３３；６，８４１，５３３；５，２１０，０７５他のいずれかに示されるもの等のＩＬ－６シグナル伝達を阻止するペプチドを特に含む。また、本発明に記載のＩＬ－６アンタゴニストは、米国２００７００１０５２９他に報告されるもの等のｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤を、サイトカイン産生、特にＩＬ－６産生におけるこのキナーゼの役割を考慮すると、含み得る。さらに、本発明に記載のＩＬ－６アンタゴニストは、米国２００５００９０４５３で報告されるグリコアルカロイド化合物、ならびにそこで報告されるＩＬ－６アンタゴニストスクリーニングアッセイを使用して単離可能な他のＩＬ－６アンタゴニスト化合物を含む。他のＩＬ－６アンタゴニストは、抗ＩＬ－６抗体、抗ＩＬ－６受容体アルファ抗体抗、ｇｐ１３０抗体、および本明細書で開示される抗ＩＬ－６抗体、Ａｃｔｅｍｒａ（商標）（トシリズマブ）、Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）、Ｚｅｎａｐａｘ（商標）（ｄａｃｌｉｚｕｍａｂ）を含む（がそれらに限定されない）抗ｐ３８ＭＡＰ

キナーゼ抗体等の抗体、またはそれらの任意の組み合わせを含む。他のＩＬ－６アンタゴニストは、未変性、突然変異体、または変異体配列であり得、任意で他の成分（半減期増加部分等、例えばＦｃドメイン）と結合され得る、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体アルファ、およびｇｐ１３０等のＩＬ－６シグナル伝達に関わる分子の部分またはフラグメントを含む。例えば、ＩＬ－６アンタゴニストは、可溶性ＩＬ－６受容体またはフラグメント、可溶性ＩＬ－６受容体：Ｆｃ融合タンパク質、ＩＬ－６の小分子阻害剤、抗ＩＬ－６受容体抗体または抗体フラグメント、アンチセンス核酸他であり得る。他のＩＬ－６アンタゴニストは、Ｃ３２６等のａｖｅｍｉｒ（Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５ Ｄｅｃ；２３（１２）：１５５６－６１）、および合成レチノイドＡＭ８０（タミバロテン）等の小分子（Ｔａｋｅｄａ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ．２００６ Ｍａｙ；２６（５）：１１７７－８３）を含む。そのようなＩＬ－６アンタゴニストは、前述のポリペプチドまたはアンチセンス配列のいずれかをコードまたは発現させる核酸で対象と接触することを含む、当技術分野で知られているいずれの手段によって投与され得る。

【０１６７】

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

【０１６８】

悪液質：本明細書で使用される、消耗性疾患としても知られている悪液質は、慢性炎症反応の状況における、進行性衰弱、衰弱、略健康障害、栄養失調症、体重の減少、筋肉量の減少、または骨格筋の加速減少によって特徴付けられる、いずれの疾病をも指す（Ｋｏｔｌｅｒ，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２０００ Ｏｃｔ １７；１３３（８）：６２２－３４で概説される）。悪液質が頻繁に観察される疾病および状態は、癌、関節リウマチ、エイズ、心臓病、脱水症、栄養失調症、鉛曝露、マラリア、呼吸器疾患、老齢、状腺機能低下症、結核、下垂体機能低下症、神経衰弱症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、腎疾患、脾性悪液質、強直性脊椎炎、成長障害（ｆａｌｔｅｒｉｎｇ ｇｒｏｗｔｈ）および他の疾病、特に慢性病を含む。悪液質はまた、特発性（不確かな原因から起こる）であり得る。患者における重量評価は、増殖または液体貯留、例えば、腫瘍重量、血管外液体貯留等を除外すると考えられている。悪液質は、患者の全体重（増殖または液体貯留を除いて）、全除脂肪（無脂肪）体重、腕および脚の除脂肪体重（四肢の除脂肪体重、例えば、二重エネルギーＸ線吸収法または生体電気インピーダンス分光法を使用して測定される）、および／または除脂肪ボディマス指数（患者の除脂肪体重を身長の二乗で除す）の測定によって評価され得る。Ｋｏｔｌｅｒ，Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２０００ Ｏｃｔ １７；１３３（８）：６２２－３４、Ｍａｒｃｏｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（Ｏｘｆｏｒｄ）．２００６ Ｎｏｖ；４５（１１）：１３８５－８．２００６ Ｎｏｖ；４５（１１）：１３８５－８を参照されたい。

【０１６９】

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

【０１７０】

疲労：本明細書で使用される、疲労は、精神的疲労（肉体的疲労については「衰弱」を

参照）を指す。疲労は、眠気（傾眠）および／または低下した注意力を含む。疲労は、ＦＡＣＩＴ－Ｆ（慢性病治療－疲労の機能的評価）試験等の、当技術分野で知られている種々の試験を使用して測定され得る。例えば、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｌａｉ，Ｊ．Ｓ．，Ｃｈａｎｇ，Ｃ．Ｈ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．，＆　Ｓｌａｖｉｎ，Ｍ．（２００２）を参照されたい。癌患者における疲労が、一般集団における疲労と比較された。Ｃａｎｃｅｒ，９４（２），５２８－５３８；Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｅｔｏｎ，Ｄ．Ｔ．，Ｌａｉ，ＦＪ－Ｓ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．Ｈ　＆　Ｍｅｒｋｅｌ，Ｄ．Ｅ．（２００２）．アンカーと分布の併用は、癌治療の機能的評価貧血および疲労スケールに基づいて、最小限の臨床的に重要な差異を得るための方法を基礎を形成した。Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐａｉｎ　＆　Ｓｙｍｐｔｏｍ　Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，２４（６）５４７－５６１。

【０１７１】

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

【０１７２】

改善される：本明細書で使用される、「改善される」、「改善」、および他の文法的変形は、治療からもたらされるいずれの有益な変化をも含む。有益な変化は、患者の状態が、治療が存在しなかった時よりも良好である、いずれかの状態である。「改善される」は、好ましくない状態の予防、状態が悪化する速度の減速、好ましくない状態の進行の遅延、および本質的に正常な状態への回復を含む。例えば、悪液質の改善は、全体重（例えば、腫瘍重量、血管外液体貯留等の、悪液質の評価中に通常は除外される体重を除外する）、除脂肪体重、および／または四肢の除脂肪体重等の、患者の体重におけるいずれの増加、ならびに体重の減少速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する体重の減少の予防または減速を含む。別の例では、衰弱の改善は、患者の体力におけるいずれの増加、ならびに体力の減少速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する体力の減少の予防または減速を含む。別の例では、疲労の改善は、患者の疲労におけるいずれの減少、ならびに疲労の増加速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する疲労の増加の予防または減速を含む。別の例では、発熱の改善は、患者の発熱におけるいずれの減少、ならびに発熱の増加速度におけるいずれの遅延または減速、または患者が診断された疾病または状態に関連する発熱の増加の予防または減速を含む。

【０１７３】

Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）：本明細書で使用される、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）は、ＧｅｎＢａｎｋタンパク質受入番号ＮＰ＿０００５５８：

【０１７４】

ＭＥＫＬＬＣＦＬＶＬＴＳＬＳＨＡＦＧＱＴＤＭＳＲＫＡＦＶＦＰＫＥＳＤＴＳＹＶＳＬＫＡＰＬＴＫＰＬＫＡＦＴＶＣＬＨＦＹＴＥＬＳＳＴＲＧＹＳＩＦＳＹＡＴＫＲＱＤＮＥＩＬＩＦＷＳＫＤＩＧＹＳＦＴＶＧＧＳＥＩＬＦＥＶＰＥＶＴＶＡＰＶＨＩＣＴＳＷＥＳＡＳＧＩＶＥＦＷＶＤＧＫＰＲＶＲＫＳＬＫＫＧＹＴＶＧＡＥＡＳＩＩＬＧＱＥＱＤＳＦＧＧＮＦＥＧＳＱＳＬＶＧＤＩＧＮＶＮＭＷＤＦＶＬＳＰＤＥＩＮＴＩＹＬＧＧＰＦＳＰＮＶＬＮＷＲＡＬＫＹＥＶＱＧＥＶＦＴＫＰＱＬＷＰ（配列番号７２６）として有用な以下の２２４アミノ酸配列のみならず、このＣＲＰアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ

、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。例えば、血清、肝臓、腫瘍、または体内の他の部位でのＣＲＰレベルは、ＥＬＩＳＡ、抗体試験条片、免疫比濁法、急速免疫拡散法、可視凝集反応、ウエスタンブロット法、ノーザンブロット法等の通常の方法および市販の試薬を使用することによって、容易に測定することができる。

【０１７５】

インターロイキン－６受容体（ＩＬ－６Ｒ）（ＩＬ－６受容体アルファ（ＩＬ－６ＲＡ）とも呼ばれる）：本明細書で使用される、「インターロイキン－６受容体」（「ＩＬ－６Ｒ」、また「ＩＬ－６受容体アルファ」または「ＩＬ－６ＲＡ」）は、Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔタンパク質受入番号Ｐ０８８８７：ＭＬＡＶＧＣＡＬＬＡＡＬＬＡＡＰＧＡＡＬＡ
ＰＲＲＣＰＡＱＥＶＡＲＧＶＬＴＳＬＰＧＤＳＶＴＬＴＣＰＧＶＥＰＥＤＮＡＴＶＨＷＶ
ＬＲＫＰＡＡＧＳＨＰＳＲＷＡＧＭＧＲＲＬＬＬＲＳＶＱＬＨＤＳＧＮＹＳＣＹＲＡＧＲ
ＰＡＧＴＶＨＬＬＶＤＶＰＰＥＥＰＱＬＳＣＦＲＫＳＰＬＳＮＶＶＣＥＷＧＰＲＳＴＰＳ
ＬＴＴＫＡＶＬＬＶＲＫＦＱＮＳＰＡＥＤＦＱＥＰＣＱＹＳＱＥＳＱＫＦＳＣＱＬＡＶＰ
ＥＧＤＳＳＦＹＩＶＳＭＣＶＡＳＳＶＧＳＫＦＳＫＴＱＴＦＱＧＣＧＩＬＱＰＤＰＰＡＮ
ＩＴＶＴＡＶＡＲＮＰＲＷＬＳＶＴＷＱＤＰＨＳＷＮＳＳＦＹＲＬＲＦＥＬＲＹＲＡＥＲ
ＳＫＴＦＴＴＷＭＶＫＤＬＱＨＨＣＶＩＨＤＡＷＳＧＬＲＨＶＶＱＬＲＡＱＥＥＦＧＱＧ
ＥＷＳＥＷＳＰＥＡＭＧＴＰＷＴＥＳＲＳＰＰＡＥＮＥＶＳＴＰＭＱＡＬＴＴＮＫＤＤＤ
ＮＩＬＦＲＤＳＡＮＡＴＳＬＰＶＱＤＳＳＳＶＰＬＰＴＦＬＶＡＧＧＳＬＡＦＧＴＬＬＣ
ＩＡＩＶＬＲＦＫＫＴＷＫＬＲＡＬＫＥＧＫＴＳＭＨＰＰＹＳＬＧＱＬＶＰＥＲＰＲＰＴ
ＰＶＬＶＰＬＩＳＰＰＶＳＰＳＳＬＧＳＤＮＴＳＳＨＮＲＰＤＡＲＤＰＲＳＰＹＤＩＳＮ
ＴＤＹＦＦＰＲ（配列番号７２７）として有用な以下の４６８アミノ酸配列のみならず、このアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。

【０１７６】

ｇｐ１３０：本明細書で使用される、ｇｐ１３０（インターロイキン－６受容体ヘータサブユニットとも呼ばれる）は、Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔタンパク質受入番号Ｐ４０１８９：ＭＬＴＬＱＴＷＶＶＱＡＬＦＩＦＬＴＴＥＳＴＧＥＬＬＤＰＣＧＹＩＳＰＥＳＰＶＶＱ
ＬＨＳＮＦＴＡＶＣＶＬＫＥＫＣＭＤＹＦＨＶＮＡＮＹＩＶＷＫＴＮＨＦＴＩＰＫＥＱＹ
ＴＩＩＮＲＴＡＳＳＶＴＦＴＤＩＡＳＬＮＩＱＬＴＣＮＩＬＴＦＧＱＬＥＱＮＶＹＧＩＴ
ＩＩＳＧＬＰＰＥＫＰＫＮＬＳＣＩＶＮＥＧＫＫＭＲＣＥＷＤＧＧＲＥＴＨＬＥＴＮＦＴ
ＬＫＳＥＷＡＴＨＫＦＡＤＣＫＡＫＲＤＴＰＴＳＣＴＶＤＹＳＴＶＹＦＶＮＩＥＶＷＶＥ
ＡＥＮＡＬＧＫＶＴＳＤＨＩＮＦＤＰＶＹＫＶＫＰＮＰＰＨＮＬＳＶＩＮＳＥＥＬＳＳＩ
ＬＫＬＴＷＴＮＰＳＩＫＳＶＩＩＬＫＹＮＩＱＹＲＴＫＤＡＳＴＷＳＱＩＰＰＥＤＴＡＳ
ＴＲＳＳＦＴＶＱＤＬＫＰＦＴＥＹＶＦＲＩＲＣＭＫＥＤＧＫＧＹＷＳＤＷＳＥＥＡＳＧ
ＩＴＹＥＤＲＰＳＫＡＰＳＦＷＹＫＩＤＰＳＨＴＱＧＹＲＴＶＱＬＶＷＫＴＬＰＰＦＥＡ
ＮＧＫＩＬＤＹＥＶＴＬＴＲＷＫＳＨＬＱＮＹＴＶＮＡＴＫＬＴＶＮＬＴＮＤＲＹＬＡＴ
ＬＴＶＲＮＬＶＧＫＳＤＡＡＶＬＴＩＰＡＣＤＦＱＡＴＨＰＶＭＤＬＫＡＦＰＫＤＮＭＬ
ＷＶＥＷＴＴＰＲＥＳＶＫＫＹＩＬＥＷＣＶＬＳＤＫＡＰＣＩＴＤＷＱＱＥＤＧＴＶＨＲ
ＴＹＬＲＧＮＬＡＥＳＫＣＹＬＩＴＶＴＰＶＹＡＤＧＰＧＳＰＥＳＩＫＡＹＬＫＱＡＰＰ
ＳＫＧＰＴＶＲＴＫＫＶＧＫＮＥＡＶＬＥＷＤＱＬＰＶＤＶＱＮＧＦＩＲＮＹＴＩＦＹＲ
ＴＩＩＧＮＥＴＡＶＮＶＤＳＳＨＴＥＹＴＬＳＳＬＴＳＤＴＬＹＭＶＲＭＡＡＹＴＤＥＧ
ＧＫＤＧＰＥＦＴＦＴＴＰＫＦＡＱＧＥＩＥＡＩＶＶＰＶＣＬＡＦＬＬＴＴＬＬＧＶＬＦ
ＣＦＮＫＲＤＬＩＫＫＨＩＷＰＮＶＰＤＰＳＫＳＨＩＡＱＷＳＰＨＴＰＰＲＨＮＦＮＳＫ
ＤＱＭＹＳＤＧＮＦＴＤＶＳＶＶＥＩＥＡＮＤＫＫＰＦＰＥＤＬＫＳＬＤＬＦＫＫＥＫＩ
ＮＴＥＧＨＳＳＧＩＧＧＳＳＣＭＳＳＳＲＰＳＩＳＳＳＤＥＮＥＳＳＱＮＴＳＳＴＶＱＹ
ＳＴＶＶＨＳＧＹＲＨＱＶＰＳＶＱＶＦＳＲＳＥＳＴＱＰＬＬＤＳＥＥＲＰＥＤＬＱＬＶ
ＤＨＶＤＧＧＤＧＩＬＰＲＱＱＹＦＫＱＮＣＳＱＨＥＳＳＰＤＩＳＨＦＥＲＳＫＱＶＳＳ
ＶＮＥＥＤＦＶＲＬＫＱＱＩＳＤＨＩＳＱＳＣＧＳＧＱＭＫＭＦＱＥＶＳＡＡＤＡＦＧＰ
ＧＴＥＧＱＶＥＲＦＥＴＶＧＭＥＡＡＴＤＥＧＭＰＫＳＹＬＰＱＴＶＲＱＧＧＹＭＰＱ（

配列番号７２８）として有用な以下の９１８前駆体アミノ酸配列のみならず、示される配列のアミノ酸２３から９１８によってコードされる成熟形態等の、このアミノ酸配列の任意のプレプロ、プロ、および成熟形態、ならびにこの配列の対立遺伝子多型を含む突然変異体および変異体も含む。

【０１７７】

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

【０１７８】

有効な量：本明細書で使用される、「有効な量」、「に有効な量」、「に有効なＸの量」等は、化合物が投与された時、治療を必要とする疾病の１つ以上の症状をある程度軽減もしくは低減する、または臨床的指標の開始または予防を必要とする疾病の症状を遅延させるのに有効である活性成分の量を指す。したがって、有効量は、（ｉ）疾病の進行速度を逆転させ、（ｉｉ）疾病のさらなる進行をある程度阻害し、および／または（ｉｉｉ）疾病に関連する１つ以上の症状をある程度軽減する（または、好ましくは排除する）等の効果を示す活性成分の量を指す。有効量は、治療を必要とする疾病のための、知られている生体内および体外モデルシステムに関与している化合物を実験することによって、経験的に決定され得る。「有効量」という語句が使用される文脈は、特定の所望の効果を示し得る。例えば、「血清ＣＲＰレベルを減少するのに有効な抗ＩＬ－６抗体の量」および同様の語句は、対象に投与された時に、血清ＣＲＰレベルにおける測定可能な減少を引き起こす、または対象にとって危険性のある血清ＣＲＰレベルにおける増加を防止する、遅くする、遅延させる、もしくは抑止するであろう抗ＩＬ－６抗体の量を指す。同様に、「血清アルブミンレベルを増加するのに有効な抗ＩＬ－６抗体の量」および同様の語句は、対象に投与された時に、血清アルブミンレベルおける測定可能な増加を引き起こす、または対象にとって危険性のある血清アルブミンレベルにおける増加を防止する、遅くする、遅延させる、もしくは抑止するであろう抗ＩＬ－６抗体の量を指す。有効量は、個人の体重、性別、年齢、および病歴、ならびに患者の状態の重症度、疾病の種類、投与方法等によって変わるであろう。有効量は、例えば、滴定（有効量が見出されるまで増加量の投与）および／または以前の患者にとって有効であった量への参照によって、通常の実験を使用して容易に決定され得る。通常、本発明の抗ＩＬ－６抗体は、患者の体重の約０．１ｍｇ／ｋｇと約２０ｍｇ／ｋｇとの間の範囲の用量で投与されるであろう。

【０１７９】

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

【０１８０】

血清アルブミンの長期増加：本明細書で使用される、「血清アルブミンの長期増加」および同様の語句は、治療が開始されてから（例えば、抗ＩＬ－６抗体の投与）、約１週間以内に検出可能であり、治療が開始されてから、例えば、少なくとも約１４日、少なくとも約２１日、少なくとも約２８日、少なくとも約３５日、少なくとも約４０日、少なくとも約５０日、少なくとも約６０日、少なくとも約７０日、少なくとも約１１週間，または

少なくとも約１２週間等の長期間、初期の血清アルブミンレベルを超えたままである、初期の血清アルブミンレベル（すなわち、治療が開始される前の一時点における血清アルブミンレベル）に対する、血清アルブミンレベルにおける測定可能な減少を指す。

【０１８１】

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

【０１８２】

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

【０１８３】

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

【０１８４】

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

【０１８５】

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

【０１８６】

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

ｓｐｏｒｉｄｉｕｍ、Ｃａｎｄｉｄａ、Ｈａｎｓｅｎｕｌａ、Ｆｉｌｏｂａｓｉｕｍ、Ｆｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌｌａ、Ｓｐｏｒｉｄｉｏｂｏｌｕｓ、Ｂｕｌｌｅｒａ、Ｌｅｕｃｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ、およびＦｉｌｏｂａｓｉｄｅｌｌａを含む。

【０１８７】

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

【０１８８】

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

【０１８９】

倍数体酵母細胞：その正常なゲノム（染色体）補体の１つより多い配列を有する細胞。

【０１９０】

二倍体酵母細胞：典型的には、２つの半数体細胞の融合（接合）の過程によって形成される、その正常なゲノム補体の本質的に全遺伝子の２つの配列（対立遺伝子）を有する細胞。

【０１９１】

四倍体酵母細胞：典型的には、２つの半数体細胞の融合（接合）の過程によって形成される、その正常なゲノム補体の本質的に全遺伝子の４つの配列（対立遺伝子）を有する細胞。四倍体は、２つ、３つ、４つ、またはそれ以上の異なる発現カセットを輸送し得る。このような四倍体は、栄養要求性二倍体を得るために、選択的接合ホモ接合性異体性ａ／ａおよびアルファ／アルファ二倍体によってＳ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ内に、および半数体の順次接合によってＰｉｃｈｉａに含まれる場合もある。例えば、［ｍｅｔ　ｈｉｓ］半数体は、二倍体［ｈｉｓ］を得るために［ａｄｅ　ｈｉｓ］半数体と接合され得、［ｍｅｔ　ａｒｇ］半数体は、二倍体［ａｒｇ］を得るために［ａｄｅ　ａｒｇ］半数体接合され得、次いで二倍体［ｈｉｓ］は、四倍体　原栄養体を得るために二倍体［ａｒｇ］と接合され得る。二倍体細胞の利益および使用への参照はまた、四倍体細胞に適用し得ることを当業者によって理解されるであろう。

【０１９２】

酵母接合：２つの半数体酵母細胞が自然に融合して、１つの二倍体酵母細胞を形成する過程。

【０１９３】

減数分裂：二倍体酵母細胞が還元分裂を経て、４つの半数体胞子生成物を形成する過程。各胞子は、次いで発芽し、植物性に細胞株を培養する半数体を形成する。

【０１９４】

選択可能なマーカー：選択可能なマーカーは、例えば、形質転換現象を介して等、その遺伝子を受け取る細胞上で、増殖表現型（物理的増殖特徴）を与える、遺伝子または遺伝子フラグメントである。選択可能なマーカーは、選択可能なマーカー遺伝子を受け取らない細胞は培養できない条件下で、その細胞が選択的増殖培地において生存し、および培養することを可能にする。選択可能なマーカー遺伝子は、通常、ｔｓ突然変異体が交差される、またはｔｓ突然変異体が形質転換される時に、細胞抵抗に抗生物質または他の薬物を与える遺伝子等の陽性選択可能なマーカー遺伝子、生合成遺伝子を有さない全ての細胞によって必要とされる特定の栄養素なしで、細胞に培地で培養する能力を与える生合成遺伝子等の陰性選択可能なマーカー遺伝子、または野生型遺伝子を有さない細胞によっては成長できないようにする突然変異生合成遺伝子等を含むいくつかの種類に分類される。適切なマーカーは、ＺＥＯ、Ｇ４１８、ＬＹＳ３、ＭＥＴ１、ＭＥＴ３ａ、ＡＤＥ１、ＡＤＥ３、ＵＲＡ３等を含むが、それらに限定されない。

【０１９５】

発現ベクター：これらのＤＮＡベクターは、標的宿主細胞内で、外来性タンパク質の発現のための操作を促進する要素を含有する。好都合には、形質転換のためのＤＮＡの配列および産生の操作は、まず、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ等、細菌宿主で実行され、ベクターは通常、複製の細菌起源および適切な細菌選択マーカーを含む、そのような操作を促進するための配列を含む。選択マーカーは、選択的培養基で培養される形質転換される宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードする。選択遺伝子を含有するベクターとともに形質転換されない宿主細胞は、培養基で生存しない。典型的な選択遺伝子は、（ａ）抗生物質または他の毒素に対する耐性を与え、（ｂ）栄養要求性欠乏を補完し、（ｃ）複合培地から入手不可能な重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。酵母の形質転換のための例示的なベクターおよび方法は、例えば、Ｂｕｒｋｅ，Ｄ．，Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．，＆ Ｓｔｅａｒｎｓ，Ｔ．（２０００）．Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ｙｅａｓｔ ｇｅｎｅｔｉｃｓ：ａ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｃｏｕｒｓｅ ｍａｎｕａｌ．Ｐｌａｉｎｖｉｅｗ，Ｎ．Ｙ．：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓで示される。

【０１９６】

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

【０１９７】

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

【０１９８】

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

【０１９９】

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

【０２００】

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

【０２０１】

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

【０２０２】

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

【０２０３】

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

【０２０４】

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

【０２０５】

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

【０２０６】

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

【０２０７】

上記に掲載される成分の１つ以上を含有する適切なベクターの構築は、標準核酸連結技術またはＰＣＲ／組換え方法を採用する。単離されたプラスミドまたはＤＮＡフラグメントは、必要とされるプラスミドを産生するための所望の形態で、または組換え方法を介して、切断され、調整され、および再結紮される。構築されたプラスミド中の正確な配列を確認するための分析のために、宿主細胞を形質転換するために、結紮混合物が使用され、適切な場合、良好な形質転換体を、抗生物質抵抗（例えば、アンピシリンまたはＺｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン））によって選択する。形質転換体からのプラスミドは、調製され、制限エンドヌクレアーゼ消化によって分析され、および／または配列決定される。

【０２０８】

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

【０２０９】

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

【０２１０】

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

【０２１１】

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

【０２１２】

発現宿主は、フォールディングおよびジスルフィド結合形成を増強する、１つ以上の酵素、すなわち、フォルダース、シャペロニン等をコードする配列の導入によって、さらに

修飾され得る。そのような配列は、当技術分野で知られているように、ベクター、マーカー等を使用して、酵母宿主細胞で、構造的にまたは誘導的に発現され得る。好ましくは、発現の所望のパターンに十分な転写調節要素を含む配列は、標的方法を介して、酵母ゲノム中に安定的に組み込まれる。

【０２１３】

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

【０２１４】

「所望のタンパク質」または「標的タンパク質」という用語は、互換的に使用され、本明細書に記載されるヒト化抗体またはその結合部分を通常指す。「抗体」という用語は、エピトープに適合し、および認識する特異形状を伴う分子構造を含有する任意のポリペプチド鎖を含むように意図し、１つ以上の非共有結合相互作用は、分子構造とエピトープとの間の複合体を安定させる。原型の抗体分子は免疫グロブリンであり、例えば、ヒト、齧歯類、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、他の哺乳類、ニワトリ、他の鳥類等の全ての供給源からの、全ての種類の免疫グロブリン、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＤ等は、「抗体」であると見なされる。本発明に記載の出発原料として有用な抗体を産生すための好適な供給源は、ウサギである。多数の抗体コード配列が説明されており、他の抗体コード配列は、当技術分野でよく知られている方法によってもたらされ得る。その例は、キメラ抗体、ヒト抗体および他の非ヒト哺乳類抗体、ヒト化抗体、ｓｃＦｖｓ等の一本鎖抗体、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ（単一鎖抗体に由来するサメ）、小分子免疫製剤（ＳＭＩＰｓ）、およびＦａｂｓＦａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$等の抗体フラグメントを含む。Ｓｔｒｅｌｔｓｏｖ ＶＡ, ｅｔ ａｌ., Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａ ｓｈａｒｋ ＩｇＮＡＲ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ａｎ ｅａｒｌｙ－ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｉｓｏｔｙｐｅ, Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ. ２００５ Ｎｏｖ；１４（１１）：２９０１－９. Ｅｐｕｂ ２００５ Ｓｅｐ ３０、Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ ＡＳ, ｅｔ ａｌ., Ａ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｇｅｎｅ ｆａｍｉｌｙ ｔｈａｔ ｕｎｄｅｒｇｏｅｓ ｒｅａｒｒａｎｇｅｍｅｎｔ ａｎｄ ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ ｓｏｍａｔｉｃ ｄｉｖｅｒｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｓｈａｒｋｓ, Ｎａｔｕｒｅ. １９９５ Ｍａｒ ９；３７４（６５１８）：１６８－７３、Ｎｕｔｔａｌｌ ＳＤ, ｅｔ ａｌ., Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｎｅｗ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｒｏｍ ｗｏｂｂｅｇｏｎｇ ｓｈａｒｋｓ, ａｎｄ ｕｓｅ ａｓ ａ ｓｃａｆｆｏｌｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉｓｐｌａｙ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｌｏｏｐ ｌｉｂｒａｒｉｅｓ, Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ. ２００１ Ａｕｇ；３８（４）：３１３－２６、Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ Ｃ, ｅｔ ａｌ., Ｎａｔｕｒａｌｌｙ ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｄｅｖｏｉｄ ｏｆ ｌｉｇｈｔ ｃｈａｉｎｓ, Ｎａｔｕｒｅ. １９９３ Ｊｕｎ ３；３６３（６４２８）：４４６－８、Ｇｉｌｌ ＤＳ, ｅｔ ａｌ., Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｕｓｉｎｇ ｎｏｖｅｌ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｃａｆｆｏｌｄｓ, Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ. ２００６ Ｄｅｃ；１７（６）：６５３－８. Ｅｐｕｂ ２００６ Ｏｃｔ １９を参照されたい。

【０２１５】

例えば、抗体または抗原結合フラグメントは、遺伝子工学によって産生され得る。この技術では、他の方法と同様に、抗体産生細胞は、所望の抗原または免疫原に感作される。抗体産生細胞から単離されるメッセンジャーＲＮＡは、ＰＣＲ増幅を使用するｃＤＮＡを

作るためのテンプレートとして使用される。各ベクターが初期の抗原特異性を保持する１つの重鎖遺伝子および１つの軽鎖遺伝子を含有するベクターのライブラリは、発現ベクターへの増幅免疫グロブリンｃＤＮＡの適切な部分の挿入によって産生される。組み合わせのライブラリは、重鎖遺伝子ライブラリと軽鎖遺伝子ライブラリを結合することによって作成される。これは、重鎖および軽鎖（抗体分子のＦａｂフラグメントまたは抗原結合フラグメントに類似する）を共発現するクローンのライブラリをもたらす。これらの遺伝子を持つベクターは、宿主細胞に共形質移入される。抗体遺伝子合成が形質移入宿主内で誘発される時に、活性抗体を産生するために自己組織化した重鎖および軽鎖タンパク質は、抗原または免疫原でのスクリーニングによって検出することができる。

【０２１６】

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

【０２１７】

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

【０２１８】

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

【０２１９】

全免疫グロブリン（またはそれらの組換え対応物）に加えて、エピトープ結合部位（例えば、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$、または他のフラグメント）を含む免疫グロブリンフラグメントを合成することができる。「断片」または最小限の免疫グロブリンは、組換え免疫グロブリン技術を利用することによって設計され得る。例えば、本発明で使用する「Ｆ

ｖ」免疫グロブリンは、融合可変軽鎖領域および可変重鎖領域を合成することによって産生され得る。また、抗体の組み合わせとして、例えば、２つの別々のＦｖ特異性を含むディアボディ等にも着目する。本発明の別の実施形態では、ＳＭＩＰｓ（小分子免疫製剤）、キャメルボディ、ナノボディ、およびＩｇＮＡＲは、免疫グロブリンフラグメントに含まれる。

【０２２０】

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

【０２２１】

「安定的に発現する、または長期間、所望の分泌される異種ポリペプチドを発現する、倍数性酵母」という用語は、少なくとも数日から１週間、より好ましくは少なくとも１ヶ月、さらにより好ましくは少なくとも１から６ヶ月、およびさらにより好ましくは１年以上、典型的には少なくとも１０～２５ｍｇ／Ｌの閾値発現レベルで、好ましくは閾値発現レベルより大幅に高いレベルで、該ポリペプチドを分泌する酵母培養物を指す。

【０２２２】

「組換えポリペプチドの所望の量を分泌する倍数性酵母培養物」という用語は、異種ポリペプチドの少なくとも１０～２５ｍｇ／Ｌ、より好ましくは少なくとも５０～５００ｍｇ／Ｌ、および最も好ましくは５００～１０００ｍｇ／Ｌまたはそれ以上、安定的にまたは長期間分泌する培養物を指す。

【０２２３】

遺伝子コードに従ってのポリヌクレオチド配列の翻訳が、ポリペプチド配列を産生する（すなわち、ポリヌクレオチド配列がポリペプチド配列を「コード」する）場合、ポリヌクレオチド配列はポリペプチド配列に「対応」し、２つの配列が同一のポリペプチド配列をコードする場合、１つのポリヌクレオチド配列は別のポリヌクレオチド配列に「対応」する。

【０２２４】

ＤＮＡ構築物の「異種」領域またはドメインは、より大きな分子と関連して本来見出されないより大きなＤＮＡ分子内で、ＤＮＡの識別可能なセグメントである。したがって、異種領域が哺乳類遺伝子をコードする時に、遺伝子は、供給源生物のゲノム中の哺乳類ゲノムＤＮＡと隣接しないＤＮＡによって通常隣接される。異種領域の別の例は、コード配列自体は、本来見出されない構築物である（例えば、ゲノムコード配列がイントロンを含有するｃＤＮＡ、または未変性遺伝子とは異なるコドンを有する合成配列）。対立遺伝子変異または自然に発生する突然変異現象は、本明細書に定義されるように、ＤＮＡの異種領域を引き起こさない。

【０２２５】

「コード配列」は、（遺伝子コードを考慮して）タンパク質またはペプチド配列に対応する、またはコードするコドンのインフレーム配列である。配列またはそれらの相補配列が同一のアミノ酸配列コードする場合、２つのコード配列は相互に対応する。適切な調節配列に関連するコード配列は、ポリペプチドに転写および翻訳され得る。ポリアデニル化シグナルおよび転写終結配列は、コード配列に対して通常３’で位置する。「プロモーター配列」は、細胞内のＲＮＡポリメラーゼに結合し、下流（３’方向）コード配列の転写を開始することのできるＤＮＡ調節領域である。プロモーター配列は、典型的には、コード配列の転写にに影響を及ぼす調節分子（例えば、転写要因）の結合のための付加的な部位を含有する。コード配列は、ＲＮＡポリメラーゼが細胞内のプロモーター配列に結合し、コード配列をｍＲＮＡに転写する時に、プロモーター配列の「支配下」であり、またはプロモーターに「動作可能に連結」され、次に、ｍＲＮＡは、コード配列によってコードされるタンパク質に翻訳される。

【０２２６】
ベクターは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはタンパク質等の異物を生物または宿主細胞に導入するために使用される。典型的なベクターは、組換えウイルス（ポリヌクレオチドのために）およびリポソーム（ポリペプチドのために）を含む。「ＤＮＡベクター」は、付着セグメントの複製をもたらすために、別のポリヌクレオチドセグメントが付着し得る、プラスミド、ファージ、またはコスミド等のレプリコンである。「発現ベクター」は、適切な宿主細胞によるポリペプチド合成を導く調節配列を含有するＤＮＡベクターである。これは、ＲＮＡポリメラーゼに結合し、ｍＲＮＡの転写を開始するプロモーター、ならびにｍＲＮＡのポリペプチドへの翻訳を指示するリボソーム結合部位および開始シグナルを通常意味する。適切な部位で、および正確なリーディングフレーム内での、ポリヌクレオチド配列の発現ベクターへの組入れ、次いで、ベクターによって適切な宿主細胞の形質転換は、該ポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドの産生を可能にする。それらの使用のための例示的な発現ベクターおよび技術は、以下の開示で示される。Ｏｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｇｅｎｅ Ｍａｎｉｐｕｌａｔｉｏｎ：Ａｎ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９８９；Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，１９８９、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２００１、Ｇｏｒｍａｎ，“Ｈｉｇｈ Ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ｉｎｔｏ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ，”ｉｎ ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｖｏｌｕｍｅ ＩＩ，Ｇｌｏｖｅｒ，Ｄ．Ｍ．，Ｅｄ．，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．，ｐｐ．１４３ １９０（１９８５）．

【０２２７】
例えば、リポソームまたは他の液体凝集物は、ホスファチジルコリン（レシチン）（ＰＣ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、スフィンゴミエリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸（ＰＡ）、脂肪酸、ガングリオシド、糖脂質、糖脂質、モノ、ジ、またはトリグリセリド、セラミド、セレブロシドおよびそれらの組み合わせ等の脂質、１，２－ジオレイルオキシ－３－（トリメチルアミノ）プロパン（ＤＯＴＡＰ）、Ｎ－コレステリルオキシカルバリル－３，７，１２－トリアザペンタデカン－１，１５－ジアミン（ＣＴＡＰ）、Ｎ－［１－（２，３、－ジテトラデシルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチル臭化アンモニウム（ＤＭＲＩＥ）、Ｎ－［１－（２，３，－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチル臭化アンモニウム（ＤＯＲＩＥ）、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－塩化トリメチルアンモニウム（ＤＯＴＭＡ）、３ベータ［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣ－Ｃｈｏｉ）、およびジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡＢ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、コレステロール含有ＤＯＰＣ、およびそれらの組み合わせ等の陽イオン性脂質（または他のカチオン性両親媒性化合物）、および／またはポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリメチルオキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリヒドロキシプロピルメタクリレート、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリアスパルトアミド、およびそれらの組み合わせ等の親水性ポリマーを含み得る。他の適切な陽イオン性脂質は、Ｍｉｌｌｅｒ、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ

．Ｉｎｔ．Ｅｄ．３７：１７６８　１７８５（１９９８）、およびＣｏｏｐｅｒ　ｅｔａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．４（１）：１３７　１５１（１９９８）で示される。リポソームは、交差結合される、部分的に交差結合される、または交差結合を含まないことができる。交差結合リポソームは、交差結合成分、ならびに非交差結合成分を含むことができる。適切な陽イオンリポソームまたはサイトフェクチンは、市販であり、Ｓｉｐｋｉｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９９８，４（５）：（１９９８），６２３　６２６で示されるように、またはＭｉｌｌｅｒ，ｓｕｐｒａで示されるように、調製されることができる。例示的なリポソームは、重合可能な両性イオンまたは中性脂質、重合可能なインテグリン標的脂質、および核酸に結合するのに適切な重合可能な陽イオン液を含む。リポソームは、例えば、米国特許第７，２９７，７５９号で示されるように、効率増加を提供するペプチドを任意で含むことができ、さらなる例示的なリポソームおよび他の液体凝集物は、米国特許第７，１６６，２９８号で示される。

【０２２８】

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

【０２２９】

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

【０２３０】

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

【０２３１】

「可変領域」または「ＶＲ」という表現は、抗体を抗原に結合することに直接的に関与する、抗体中の軽鎖および重鎖の各対内のドメインを指す。各重鎖は、１つの末端で可変

ドメイン（V_H）を有し、いくつかの定常ドメインが続く。各軽鎖は、１つの末端で可変ドメイン（V_L）およびその他の末端で定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。

【０２３２】

「相補性決定領域」、「超可変領域」、または「ＣＤＲ」という表現は、抗体の軽鎖または重鎖の可変領域で見出される１つ以上の超可変または相補性決定領域（ＣＤＲ）を指す（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．，（１９８７）参照）。これらの表現は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，”Ｋａｂａｔ Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，ＵＳ Ｄｅｐｔ．ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，１９８３）によって定義される、超可変領域、または抗体の三次元構造における超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６ ９０１－９１７（１９８７））を含む。各鎖内のＣＤＲは、フレームワーク領域によって接近して維持され、他方の鎖からのＣＤＲとともに、抗原結合部位の形成に寄与する。ＣＤＲ内で、抗体抗原相互作用において、ＣＤＲによって使用される必須の接触残基を表す選択性決定領域（ＳＤＲ）として説明される選択アミノ酸が存在する（Ｋａｓｈｍｉｒｉ、Ｓ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，３６：２５－３４（２００５））。例示的な抗ＩＬ－６抗体のためのＣＤＲが本明細書で提供される。

【０２３３】

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

抗ＩＬ－６抗体およびその結合フラグメント

【０２３４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を有する抗体を含む：

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮ（配列番号２）またはＡＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号７０９）。

【０２３５】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＷＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号３）またはＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡ

ＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＳＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６５７）。

【０２３６】

本発明は、配列番号２または７０９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３もしくは配列番号６５７または図３４～３７に含有されるそれらの可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７、配列番号８、および配列番号９の１つ以上のポリペプチド配列、またはこれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲならびに可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２３７】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２もしくは７０９または図３４～３７に含有される他のヒト化ＶＬ配列の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４、配列番号５、および配列番号６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３または６５７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７、配列番号８、および配列番号９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示した可変重鎖および軽鎖配列のＣＤＲヒト化変形の組み合わせを含む。

【０２３８】

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

【０２３９】

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

【０２４０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３および配列番号６５７ならびに図３４～３７のＶＨ配列の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号８、および配列番号９の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２４１】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２または７０９の可変軽鎖領域、配列番号３または６５７の可変重鎖領域、配列番号２または７０９の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４、配列番号５、および配列番号６）、ならびに配列番号３および配列番号６５７ならびに図３４～３７のＶＨ配列の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７、配列番号８、および配列番号９）。

【０２４２】

本発明はまた、配列番号１８または配列番号１９の重鎖ポリペプチド配列のいずれかが、配列番号３または配列番号６５７または図３４から３７の他のＶＨ配列と置換され、配列番号２０の軽鎖ポリペプチド配列が、配列番号２または配列番号７０９または図３４～

３７の他のＶＬ配列の軽鎖ポリペプチド配列と置換され、および配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ配列が、配列番号８の重鎖ＣＤＲ配列と置換される、変異体を企図する。

【０２４３】

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

【０２４４】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０２４５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＴＩＹＳＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＤＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＡＧＴＥＹＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＧＳＮＶＤＮＶＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹ（配列番号２１）。

【０２４６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＮＤＨＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＦＩＮＳＧＧＳＡＲＹＡＳＷＡＥＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＧＧＡＶＷＳＩＨＳＦＤＰＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号２２）。

【０２４７】

本発明は、配列番号２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号２３、配列番号２４、および配列番号２５の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する配列番号２７および配列番号２８の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２４８】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２３、配列番号２４、および配列番号２５の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲ、または超可変領域）に対応する、配列番号２６、配列番号２７、および配列番号２８の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２４９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２５０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメ

ントは、配列番号２１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３、配列番号２４、および配列番号２５の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２５１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２６、配列番号２７、および配列番号２８の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２５２】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２１の可変軽鎖領域、配列番号２２の可変重鎖領域、配列番号２１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２３、配列番号２４、および配列番号２５）、および配列番号２２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２６、配列番号２７、および配列番号２８）。

【０２５３】

本発明の好ましい実施形態では、配列番号２１および配列番号２２を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２である。

【０２５４】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０２５５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧ
ＴＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡ
ＳＧＶＰＳＲＦＶＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤ
ＳＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶ
ＣＬＬＮＮ（配列番号３７）。

【０２５６】

本発明はまた、含む。ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＶＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧ適合するＭＳＤＮＩＮＹＡＳ
ＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＴ
ＭＧＲＬＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡ
ＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号３８）。

【０２５７】

本発明は、配列番号３７の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９、配列番号４０、および配列番号４１の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３８の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２、配列番号４３、および配列番号４４の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２５８】

他の実施形態では、本発明は、配列番号３７の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９、配列番号４０、および配列番号４１の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３８の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２、配列番号配列番号４３、および配列番号４４の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み

合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２５９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２６０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９、配列番号４０、および配列番号４１の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２６１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３８の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２、配列番号４３、および配列番号４４の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２６２】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３７の可変軽鎖領域、配列番号３８の可変重鎖領域、配列番号３７の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９、配列番号４０、および配列番号４１）、および配列番号３８の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４２、配列番号４３、および配列番号４４）。

【０２６３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３７および配列番号３８を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ３である。

【０２６４】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０２６５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＩＣＤＰＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＰＶＧＧ
ＴＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＥＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＤ
ＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤ
ＳＤＤＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶ
ＣＬＬＮＮ（配列番号５３）。

【０２６６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＧＬＶＴＰＧＧＴＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＧＦＳＬＮＡＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧ適合するＬＮＮＮＶＡＹＡ
ＮＷＡＫＧＲＦＴＦＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＰＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧ
ＡＭＧＲＬＤＬＷＧＨＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴ
ＡＡＬＧＣＬＶＫ（配列番号５４）。

【０２６７】

本発明は、配列番号５３の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５、配列番号５６、および配列番号５７の１つ以上のポリペプチ

ド配列、および／または配列番号５４の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上記で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２６８】

他の実施形態では、本発明は、配列番号５３の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５、配列番号５６、および配列番号５７の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５４の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２６９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２７０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５、配列番号５６、および配列番号５７の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２７１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５４の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２７２】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５３の可変軽鎖領域、配列番号５４の可変重鎖領域、配列番号５３の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５、配列番号５６、および配列番号５７）、および配列番号５４の可変重鎖領域相補性決定領域（配列番号５８、配列番号５９、および配列番号６０）。

【０２７３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５３および配列番号５４を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ４である。

【０２７４】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０２７５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＤＤＮＮＷＬＧＷＹＱＱＫＲＧＱＰＰＫＹＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＧＦＳＧＮＩＦＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦ（配列番号６９）。

【０２７６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＧＧＦＧＴＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＲＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＰＧＮＧＧＤＩＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤ（配列番号７０）。

【０２７７】

本発明は、配列番号６９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号７０の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７４、配列番号７５、および配列番号７６の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２７８】

他の実施形態では、本発明は、配列番号６９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７１、７２、および配列番号配列番号７３の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号７０の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７４、配列番号７５、および配列番号７６の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２７９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号６９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号７０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２８０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号６９の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号７０の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号７４、配列番号７５、および配列番号７６の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０２８２】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号６９の可変軽鎖領域、配列番号７０の可変重鎖領域、配列番号６９の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号７１、配列番号７２、および配列番号７３）、および配列番号７０の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号７４、配列番号７５、および配列番号７６）。

【０２８３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号６９および配列番号７０を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ５である。

【０２８４】
他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０２８５】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＶＰＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＦＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫＬＡＳ
ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡ
ＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣ
ＬＬＮＮＦ（配列番号８５）。
【０２８６】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＤＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＳＧＳＴＷＹＡＳ
ＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＧＹＤＤＹ
ＧＤＦＤＲＬＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧ
ＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤ（配列番号８６）。
【０２８７】
本発明は、配列番号８５の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号８７、配列番号８８、および配列番号８９の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号８６の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号９０、配列番号９１、および配列番号９２の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０２８８】
他の実施形態では、本発明は、配列番号８５の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号８７、配列番号８８、および配列番号８９の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号８６の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号９０、配列番号９１、および配列番号９２の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０２８９】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号８５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号８６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０２９０】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号８５の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号８７、配列番号８８、および配列番号８９の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０２９１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号８６の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号９０、配列番号９１、および配列番号９２の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０２９２】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号８５の可変軽鎖領域、配列番号８６の可変重鎖領域、配列番号８５の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号８７、配列番号８８、および配列番号８９）、および配列番号８６の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号９０、配列番号９１、および配列番号９２）。

【０２９３】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号８５および配列番号８６を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ６である。

【０２９４】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０２９５】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＳＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧ
ＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩ
ＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣ
ＬＬＮＮＦ（配列番号１０１）。

【０２９６】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＳＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＷ
ＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤ
ＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡ
ＬＧＣＬＶＫ（配列番号１０２）。

【０２９７】

本発明は、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０３、配列番号１０４、および配列番号１０５の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０６、配列番号１０７、および配列番号１０８の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示した示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２９８】

他の実施形態では、本発明は、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０３、配列番号１０４、および配列番号１０５の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０６、配列番号１０７、および配列番号１０８の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせをを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０２９９】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１０１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１０２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３００】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１０１の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０３、配列番号１０４、および配列番号１０５の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３０１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１０２の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１０６、配列番号１０７、および配列番号１０８の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３０２】
本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１０１の可変軽鎖領域、配列番号１０２の可変重鎖領域、配列番号１０１の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０３、配列番号１０４、および配列番号１０５）、および配列番号１０２の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１０６、配列番号１０７、および配列番号１０８）。
【０３０３】
本発明はまた、配列番号１１７または配列番号１１８のいずれかの重鎖ポリペプチド配列が、配列番号１０２の重鎖ポリペプチド配列と置換され、配列番号１１９の軽鎖ポリペプチド配列が、配列番号１０１の軽鎖ポリペプチド配列と置換され、および配列番号１２１の重鎖ＣＤＲ配列が、配列番号１０７の重鎖ＣＤＲ配列と置換される、変異体を企図する。
【０３０４】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１０１および配列番号１０２または前項で示した代替配列番号を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ７である。
【０３０５】
他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０３０６】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＧＮＮＱＤＬＳＷＦＱＱＲＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＥＩＳＫＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＨＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＡ（配列番号１２２）。
【０３０７】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＨＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＲＴＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＬＧＤＴＧＧＨＡＹＡＴＲＬＮＬ（配列番号１２３）。
【０３０８】
本発明は、配列番号１２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２４、配列番号１２５、および配列番号１２６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２７、配列番号１２８、および配列番号１２９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤ

Ｒもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３０９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号１２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２４、配列番号１２５、および配列番号１２６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２７、配列番号１２８、および配列番号１２９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３１０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１２２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１２３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２４、配列番号１２５、および配列番号１２６の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１２７、配列番号１２８、および配列番号１２９の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３１３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１２２の可変軽鎖領域、配列番号１２３の可変重鎖領域、配列番号１２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２４、配列番号１２５、および配列番号１２６）、および配列番号１２３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１２７、配列番号１２８、および配列番号１２９）。

【０３１４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１２２および配列番号１２３を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ８である。

【０３１５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３１６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧ
ＴＶＳＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＳＮＫＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＷＴＳＫＬＡ
ＳＧＡＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＹＤＤＤ
ＡＤＮＡ（配列番号１３８）。

【０３１７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＥＧＧＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＳＹＤＳＧＳＴＹＹＡＳＷ

ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＳＬＫＹＰＴＶＴＳＤＤＬ（配列番号１３９）。

【０３１８】

本発明は、配列番号１３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４０、配列番号１４１、および配列番号１４２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４３、配列番号１４４、および配列番号１４５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３１９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号１３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４０、配列番号１４１、および配列番号１４２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４３、配列番号１４４、および配列番号１４５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３２０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１３８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１３９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３２１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４０、配列番号１４１、および配列番号１４２の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３２２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１４３、配列番号１４４、および配列番号１４５の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３２３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１３８の可変軽鎖領域、配列番号１３９の可変重鎖領域、配列番号１３８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１４０、配列番号１４１、および配列番号１４２）、配列番号１３９の可変重鎖領域のおよび相補性決定領域（配列番号１４３、配列番号１４４、および配列番号１４５）。

【０３２４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１３８および配列番号１３９を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ９である。

【０３２５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３２６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＹＡＳＴＬＡ
ＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＡＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤ
ＡＤＮＡ（配列番号１５４）。

【０３２７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＬＳＬＳＳＮＴＩＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＳＷ
ＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＹＡＳＧＧ
ＹＰＹＡＴＲＬＤＬ（配列番号１５５）。

【０３２８】

本発明は、配列番号１５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５６、配列番号１５７、および配列番号１５８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５９、配列番号１６０、および配列番号１６１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３２９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号１５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５６、配列番号１５７、および配列番号１５８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５９、配列番号１６０、および配列番号１６１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３３０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１５４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１５５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３３１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５６、配列番号１５７、および配列番号１５８の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３３２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１５９、配列番号１６０、および配列番号１６１の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３３３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１５４の可変軽鎖領域、配列番号１５５の可変重鎖領域、配列番号１５４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１５６、

配列番号１５７、および配列番号１５８）、配列番号１５５の可変重鎖領域のおよび相補性決定領域（配列番号１５９、配列番号１６０、および配列番号１６１）。

【０３３４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１５４および配列番号１５５を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１０である。

【０３３５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３３６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＤＹＬＳＷＹＱＱＲＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＧＡＳＫＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＫＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＤＹＤＤＤＡＤＮＴ（配列番号１７０）。

【０３３７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＴＬＳＴＮＹＹＬＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＮＴＹＣＡＫＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＮＹＧＧＤＥＳＬ（配列番号１７１）。

【０３３８】

本発明は、配列番号１７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７２、配列番号１７３、および配列番号１７４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７５、配列番号１７６、および配列番号１７７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３３９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号１７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７２、配列番号１７３、および配列番号１７４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７５、配列番号１７６、および配列番号１７７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３４０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１７０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１７１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３４１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７２、配列番号１７３、および配列番号１７４の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３４２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメ

ントは、配列番号１７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１７５、配列番号１７６、および配列番号１７７の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３４３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１７０の可変軽鎖領域、配列番号１７１の可変重鎖領域、配列番号１７０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１７２、配列番号１７３、および配列番号１７４）、および配列番号１７１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１７５、配列番号１７６、および配列番号１７７）。

【０３４４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１７０および配列番号１７１を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１１である。

【０３４５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３４６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＴＩＧＮＡＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＫＬＡＳＧ
ＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＷＣＹＦＧＤＳＶ
（配列番号１８６）。

【０３４７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＴＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＧＦＤＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＦＴＩＴＴＮＴＹＹ
ＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＬＣＡＲＧＩＹ
ＳＤＮＮＹＹＡＬ（配列番号１８７）。

【０３４８】

本発明は、配列番号１８６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１８８、配列番号１８９、および配列番号１９０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１８７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１９１、配列番号１９２、および配列番号１９３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３４９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号１８６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１８８、配列番号１８９、および配列番号１９０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号１８７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１９１、配列番号１９２、および配列番号１９３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３５０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号１８６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗

体フラグメントは、配列番号１８７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３５１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１８６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１８８、配列番号１８９、および配列番号１９０の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３５２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号１８７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号１９１、配列番号１９２、および配列番号１９３の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３５３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１８６の可変軽鎖領域、配列番号１８７の可変重鎖領域、配列番号１８６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号１８８、配列番号１８９、および配列番号１９０）、および配列番号１８７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号１９１、配列番号１９２、および配列番号１９３）。

【０３５４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号１８６および配列番号１８７を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１２である。

【０３５５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３５６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥシグナルＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＡＤＡＡＡＹＹＣＱＷＣＹＦＧＤＳＶ（配列番号２０２）。

【０３５７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＱＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＫＡＳＧＦＳＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＳＩＡＣＩＦＴＩＴＤＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＰＳＳＰＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＩＹＳＴＤＮＹＹＡＬ（配列番号２０３）。

【０３５８】

本発明は、配列番号２０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０４、配列番号２０５、および配列番号２０６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０７、配列番号２０８、および配列番号２０９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３５９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０４、配列番号２０５、および配列番号２

０６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０７、配列番号２０８、および配列番号２０９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３６０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２０２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２０３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３６１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２０２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０４、配列番号２０５、および配列番号２０６の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３６２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２０３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２０７、配列番号２０８、および配列番号２０９の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３６３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２０２の可変軽鎖領域、配列番号２０３の可変重鎖領域、配列番号２０２の可変軽鎖領域、相補性決定領域（配列番号２０４、配列番号２０５、および配列番号２０６）、および配列番号２０３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２０７、配列番号２０８、および配列番号２０９）。

【０３６４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２０２および配列番号２０３を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１３である。

【０３６５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３６６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＥＳＧ
ＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＴＳＳＳ
ＹＧＡＡ（配列番号２１８）。

【０３６７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＳＬＳＳＮＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＳＹＳＧＴＴＹＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＰＴＴＶ
ＭＶＭＬＩＰＦＧＡＧＭＤＬ（配列番号２１９）。

【０３６８】

本発明は、配列番号２１８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２０、配列番号２２１、および配列番号２２２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２３、配列番号２２４、および配列番号２２５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３６９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２１８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２０、配列番号２２１、および配列番号２２２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２３、配列番号２２４、および配列番号２２５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３７０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２１８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２１９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３７１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２０、配列番号２２１、および配列番号２２２の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３７２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２１９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２２３、配列番号２２４、および配列番号２２５の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３７３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２１８の可変軽鎖領域、配列番号２１９の可変重鎖領域、配列番号２１８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２２０、配列番号２２１、および配列番号２２２）、および配列番号２１９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２２３、配列番号２２４、および配列番号２２５）。

【０３７４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２１８および配列番号２１９を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１４である。

【０３７５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３７６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＡＳＰＶＳＡＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＧＬＩＹＳＡＳＴＬＤ
ＳＧＶＰＬＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＳＹＤＣＳ

ＳＧＤＣＹＡ（配列番号２３４）。
【０３７７】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＳＳＹＷＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＶＴＧＮＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＫＡＹＤＬ（配列番号２３５）。
【０３７８】
本発明は、配列番号２３４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３６、配列番号３７、および配列番号２３８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２３５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３９、配列番号２４０、および配列番号２４１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０３７９】
他の実施形態では、本発明は、配列番号２３４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３６、配列番号２３７、および配列番号２３８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２３５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３９、配列番号２４０、および配列番号２４１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０３８０】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２３４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２３５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３８１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２３４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３６、配列番号２３７、および配列番号２３８の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３８２】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２３５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２３９、配列番号２４０、および配列番号２４１の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０３８３】
本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２３４の可変軽鎖領域、列番号２３５の可変重鎖領域、配列番号２３４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２３６、配列番号２３７、および配列番号２３８）、配列番号２３５の可変重鎖領域のおよび相補性決定領域（配列番号２３９、配列番号２４０、および配列番号２４１）。
【０３８４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２３４および配列番号２３５を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１５である。

【０３８５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３８６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＳＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＴＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＦＮＤＤＳＤＤＡ（配列番号２５０）。

【０３８７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＰＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＬＳＧＦＳＬＳＡＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧ適合するＬＳＤＨＩＳＹＡＲＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＡＭＧＲＬＤＬ（配列番号２５１）。

【０３８８】

本発明は、配列番号２５０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５２、配列番号２５３、および配列番号２５４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２５１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５５、配列番号２５６、および配列番号２５７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３８９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２５０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５２、配列番号２５３、および配列番号２５４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２５１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５５、配列番号２５６、および配列番号２５７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３９０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２５０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２５１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３９１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２５０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５２、配列番号２５３、および配列番号２５４の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３９２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２５１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２５５、配列番号２５６、および配列番号２５７の１つ以上のポリペ

プチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０３９３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２５０の可変軽鎖領域、配列番号２５１の可変重鎖領域、配列番号２５０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２５２、配列番号２５３、および配列番号２５４）、配列番号２５１の可変重鎖領域のおよび相補性決定領域（配列番号２５５、配列番号２５６、および配列番号２５７）。

【０３９４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２５０および配列番号２５１を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１６である。

【０３９５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０３９６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＮＮＫＮＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＷＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＶＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＶＦＤＤＤＡＤＮＡ（配列番号２６６）。

【０３９７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＳＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＶＩＧＴＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＡＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＳＬＳＳＩＴＦＬ（配列番号２６７）。

【０３９８】

本発明は、配列番号２６６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、２６８、配列番号２６９、配列番号、および配列番号２７０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２６７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２７１、配列番号２７２、および配列番号２７３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０３９９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２６６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２６８、配列番号２６９、および配列番号２７０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２６７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２７１、配列番号２７２、および配列番号２７３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４００】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２６６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２６７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから

成る。

【０４０１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２６６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２６８、配列番号２６９、および配列番号２７０の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４０２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２６７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２７１、配列番号２７２、および配列番号２７３の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４０３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２６６の可変軽鎖領域、配列番号２６７の可変重鎖領域、配列番号２６６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２６８、配列番号２６９、および配列番号２７０）、および配列番号２６７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２７１、配列番号２７２、および配列番号２７３）。

【０４０４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２６６および配列番号２６７を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１７である。

【０４０５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４０６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＦＥＬＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＮＩＹＲＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＬＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＳＳＮＳＶＡ（配列番号２８２）。

【０４０７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＶＥＳＧＧＤＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴＣＴＡＳＥＬＤＦＳＳＧＹＷＩＣＷＶＲＱＶＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＹＴＧＳＳＧＳＴＦＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＹＳＧＦＧＹＦＫＬ（配列番号２８３）。

【０４０８】

本発明は、配列番号２８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８４、配列番号２８５、および配列番号２８６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８７、配列番号２８８、および配列番号２８９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４０９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８４、配列番号２８５、および配列番号２８６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８７、配列番号２８８

、および配列番号２８９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４１０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２８２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２８３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４１１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２８２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８４、配列番号２８５、および配列番号２８６の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４１２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２８３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号２８７、配列番号２８８、および配列番号２８９の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４１３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２８２の可変軽鎖領域、配列番号２８３の可変重鎖領域、配列番号２８２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号２８４、配列番号２８５、および配列番号２８６）、および配列番号２８３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号２８７、配列番号２８８、および配列番号２８９）。

【０４１４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２８２および配列番号２８３を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１８である。

【０４１５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４１６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＹＲＬＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＤＳＳＤＬＡＳＧ
ＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＡＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＡＷＳＹＳＤＩ
ＤＮＡ（配列番号２９８）。

【０４１７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＳＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＴＴＳＧＮＴＦＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＬＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＴＳＤＩＦＹＹ
ＲＮＬ（配列番号２９９）。

【０４１８】

本発明は、配列番号２９８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３００、配列番号３０１、および配列番号３０２の１つ以上のポ

リペプチド配列、および／または配列番号２９９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３０３、配列番号３０４、および配列番号３０５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４１９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２９８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３００、配列番号３０１、および配列番号３０２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号２９９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３０３、配列番号３０４、および配列番号３０５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４２０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２９８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号２９９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４２１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２９８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３００、配列番号３０１、および配列番号３０２の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４２２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号２９９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３０３、配列番号３０４、および配列番号３０５の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４２３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２９８の可変軽鎖領域、配列番号２９９の可変重鎖領域、配列番号２９８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３００、配列番号３０１、および配列番号３０２）、および配列番号２９９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３０３、配列番号３０４、および配列番号３０５）。

【０４２４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号２９８および配列番号２９９を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ１９である。

【０４２５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４２６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＡＳＰＶＳＡＡＶＧＡＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＤＭＤＬＡＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＦＤＤＤＡＤＮＴ（配列番号３１４）。

【０４２７】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＲＨＡＩＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＲＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＩＧＤＴＡＧＹＡＹＦＴＧＬＤＬ（配列番号３１５）。
【０４２８】
本発明は、配列番号３１４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１６、配列番号３１７、および配列番号３１８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３１５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１９、配列番号３２０、および配列番号３２１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４２９】
他の実施形態では、本発明は、配列番号３１４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１６、配列番号３１７、および配列番号３１８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３１５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１９、配列番号３２０、および配列番号３２１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４３０】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３１４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３１５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４３１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３１４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３１６、配列番号３１７、および配列番号３１８の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４３２】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３１５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号３１９、配列番号３２０、および配列番号３２１の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４３３】
本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３１４の可変軽鎖領域、配列番号３１５の可変重鎖領域、配列番号３１４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３１６、配列番号３１７、および配列番号３１８）、および配列番号３１５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３１９、配列番号３２０、および配列番号３２１）。
【０４３４】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３１４および配列番号３

１５を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２０である。

【０４３５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４３６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＹＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＡＳＳＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＳＤＶＤＮＶ（配列番号３３０）。

【０４３７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＡＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＱＡＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＳＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＧＳＧＧＶＷＬＬＤＧＦＤＰ（配列番号３３１）。

【０４３８】

本発明は、配列番号３３０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３２、配列番号３３３、および配列番号３３４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３３１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３５、配列番号３３６、および配列番号３３７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４３９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号３３０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３２、配列番号３３３、および配列番号３３４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３３１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３５、配列番号３３６、および配列番号３３７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４４０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３３０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３３１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４４１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３３０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３２、配列番号３３３、および配列番号３３４の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４４２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３３１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３３５、配列番号３３６、および配列番号３３７の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４４３】
本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３３０の可変軽鎖領域、配列番号３３１の可変重鎖領域、配列番号３３０の可変軽鎖領域の補性決定領域（配列番号３３２、配列番号３３３、および配列番号３３４）、および配列番号３３１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３３５、配列番号３３６、および配列番号３３７）。
【０４４４】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３３０および配列番号３３１を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２１である。
【０４４５】
他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０４４６】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＫＣＡＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＮＷＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＶＧＤＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＳＳＹＶＤＮＶ（配列番号３４６）。
【０４４７】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＤＹＡＶＧＷＦＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＲＳＳＧＴＴＡＹＡＴＷＡＫＧＲＦＴＩＳＡＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＧＳＳＧＶＷＩＬＤＧＦＡＰ（配列番号３４７）。
【０４４８】
本発明は、配列番号３４６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３４８、配列番号３４９、および配列番号３５０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３４７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３５１、配列番号３５２、および配列番号３５３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４４９】
他の実施形態では、本発明は、配列番号３４６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３４８、配列番号３４９、および配列番号３５０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３４７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３５１、配列番号３５２、および配列番号３５３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４５０】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３４６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３４７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４５１】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３４６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３４８、配列番号３４９、および配列番号３５０の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４５２】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３４７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３５１、配列番号３５２、および配列番号３５３の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０４５３】
本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３４６の可変軽鎖領域、配列番号３４７の可変重鎖領域、配列番号３４６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３４８、配列番号３４９、および配列番号３５０）、および配列番号３４７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３５１、配列番号３５２、および配列番号３５３）。。
【０４５４】
本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３４６および配列番号３４７を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２２である。
【０４５５】
他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：
【０４５６】
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＱＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＡＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＹＲＤＶＤＳ（配列番号３６２）。
【０４５７】
本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＦＴＳＴＹＹＩＹＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＤＡＧＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＫＷＤＹＧＧＮＶＧＷＧＹＤＬ（配列番号３６３）。
【０４５８】
本発明は、配列番号３６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６４、配列番号３６５、および配列番号３６６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６７、配列番号３６８、および配列番号３６９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。
【０４５９】
他の実施形態では、本発明は、配列番号３６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６４、配列番号３６５、および配列番号３６６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６７、配列番号３６８

、および配列番号３６９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４６０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３６２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３６３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４６１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３６２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６４、配列番号３６５、および配列番号３６６の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４６２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３６３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３６７、配列番号３６８、および配列番号３６９の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４６３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３６２の可変軽鎖領域、配列番号３６３の可変重鎖領域、配列番号３６２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３６４、配列番号３６５、および配列番号３６６）、配列番号３６３の可変重鎖領域のおよび相補性決定領域（配列番号３６７、配列番号３６８、および配列番号３６９）。

【０４６４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３６２および配列番号３６３を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２３である。

【０４６５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４６６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＦＥＬＴＱＴＰＳＳＶＥＡＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧ
ＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＤＳＶＳＮ
Ｐ（配列番号３７８）。

【０４６７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣ
ＫＡＳＧＬＤＬＧＴＹＷＦＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＴＧＳＳＧＳＴＦＹ
ＡＳＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＹＳ
ＧＹＧＹＦＫＬ（配列番号３７９）。

【０４６８】

本発明は、配列番号３７８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８０、配列番号３８１、および配列番号３８２の１つ以上のポ

リペプチド配列、および／または配列番号３７９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８３、配列番号３８４、および配列番号３８５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４６９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号３７８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８０、配列番号３８１、および配列番号３８２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３７９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８３、配列番号３８４、および配列番号３８５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４７０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３７８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３７９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４７１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８０、配列番号３８１、および配列番号３８２の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４７２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３７９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３８３、配列番号３８４、および配列番号３８５の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４７３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３７８の可変軽鎖領域、配列番号３７９の可変重鎖領域、配列番号３７８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３８０、配列番号３８１、および配列番号３８２）、および配列番号３７９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３８３、配列番号３８４、および配列番号３８５）。

【０４７４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３７８および配列番号３７９を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２４である。

【０４７５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４７６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＶＴＦＡＩＥＭＴＱＳＰＦＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＱＬＳＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＡＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＩＴＧＳＩＤＴＤＧ（配列番号３９４）。

【０４７７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣＴＴＳＧＦＳＦＳＳＳＹＦＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＧＧＤＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＷＡＹＳＱＧＹＦＧＡＦＤＬ（配列番号３９５）。

【０４７８】

本発明は、配列番号３９４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９６、配列番号３９７、および配列番号３９８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３９５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９９、配列番号４００、および配列番号４０１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４７９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号３９４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９６、配列番号３９７、および配列番号３９８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号３９５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９９、配列番号４００、および配列番号４０１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４８０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３９４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号３９５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３９４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９６、配列番号３９７、および配列番号３９８の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４８２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号３９５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号３９９、配列番号４００、および配列番号４０１の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４８３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３９４の可変軽鎖領域、配列番号３９５の可変重鎖領域、配列番号３９４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９６、配列番号３９７、および配列番号３９８）、および配列番号３９５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号３９９、配列番号４００、および配列番号４０１）。

【０４８４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号３９４および配列番号３９５を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２５である

。

【０４８５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４８６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＬＥＳＧ
ＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＴＩＳＩ
ＳＤＧＮＡ（配列番号４１０）。

【０４８７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＩＮＰＧＧＳＡＹＹＡＳＷ
ＶＫＧＲＦＴＩＳＫＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＬＩＶＳＹＧ
ＡＦＴＩ（配列番号４１１）。

【０４８８】

本発明は、配列番号４１０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１２、配列番号４１３、および配列番号４１４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４１１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１５、配列番号４１６、および配列番号４１７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４８９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号４１０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１２、配列番号４１３、および配列番号４１４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４１１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１５、配列番号４１６、および配列番号４１７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４９０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４１０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４１１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４９１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４１０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１２、配列番号４１３、および配列番号４１４の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４９２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４１１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４１５、配列番号４１６、および配列番号４１７の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０４９３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４１０の可変軽鎖領域、配列番号４１１の可変重鎖領域、配列番号４１０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４１２、配列番号４１３、および配列番号４１４）、および配列番号４１１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４１５、配列番号４１６、および配列番号４１７）。

【０４９４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４１０および配列番号４１１を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２６である。

【０４９５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０４９６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＥＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＩＩＳＩＳＤＧＮＡ（配列番号４２６）。

【０４９７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＭＮＴＧＤＮＡＹＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＬＶＶＡＹＧＡＦＮＩ（配列番号４２７）。

【０４９８】

本発明は、配列番号４２６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２８、配列番号４２９、および配列番号４３０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４２７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４３１、配列番号４３２、および配列番号４３３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０４９９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号４２６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２８、配列番号４２９、および配列番号４３０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４２７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４３１、配列番号４３２、および配列番号４３３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５００】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４２６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４２７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５０１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４２６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４２８、配列番号４２９、および配列番号４３０の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５０２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４２７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４３１、配列番号４３２、および配列番号４３３の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５０３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４２６の可変軽鎖領域、配列番号４２７の可変重鎖領域、配列番号４２６の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４２８、配列番号４２９、および配列番号４３０）、および配列番号４２７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４３１、配列番号４３２、および配列番号４３３）。

【０５０４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４２６および配列番号４２７を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２７である。

【０５０５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５０６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＥＰＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＳＳＫＳＶＭＮＮＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＧＹＴＧＹＳＤＨＧＴ（配列番号４４２）。

【０５０７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＰＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＮＴＧＧＴＩＶＹＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＹＶＳＳＧＹＡＹＹＦＮＶ（配列番号４４３）。

【０５０８】

本発明は、配列番号４４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４４、配列番号４４５、および配列番号４４６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４７、配列番号４４８、および配列番号４４９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５０９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号４４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４４、配列番号４４５、および配列番号４４６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４７、配列番号４４８、および配列番号４４９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせ含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態

では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５１０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４４２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４４３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５１１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４４２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４４、配列番号４４５、および配列番号４４６の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５１２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４４３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４４７、配列番号４４８、および配列番号４４９の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５１３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４４２の可変軽鎖領域、配列番号４４３の可変重鎖領域、配列番号４４２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４４４、配列番号４４５、および配列番号４４６）、および配列番号４４３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４４７、配列番号４４８、および配列番号４４９）。

【０５１４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４４２および配列番号４４３を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２８である。

【０５１５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５１６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＳＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＷＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＶＡＴＹＹＣＡＧＧＹＬＤＳＶＩ（配列番号４５８）。

【０５１７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＳＩＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＡＮＳＧＴＴＦＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＳＧＭＹＮＥＹＧＫＦＮＩ（配列番号４５９）。

【０５１８】

本発明は、配列番号４５８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６０、配列番号４６１、および配列番号４６２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４５９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６３、配列番号４６４、および配列番号４

６５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５１９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号４５８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６０、配列番号４６１、および配列番号４６２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４５９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６３、配列番号４６４、および配列番号４６５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５２０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４５８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４５９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５２１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４５８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６０、配列番号４６１、および配列番号４６２の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５２２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４５９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４６３、配列番号４６４、および配列番号４６５の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５２３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４５８の可変軽鎖領域、配列番号４５９の可変重鎖領域、配列番号４５８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４６０、配列番号４６１、および配列番号４６２）、および配列番号４５９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４６３、配列番号４６４、および配列番号４６５）。

【０５２４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４５８および配列番号４５９を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ２９である。

【０５２５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５２６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＳＤＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＦＫＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤＮＮ（配列番号４７４）。

【０５２７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＡＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＴＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＡＭＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＡＥＳＳＫＮＡＹＷＧＹＦＮＶ（配列番号４７５）。

【０５２８】

本発明は、配列番号４７４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７６、配列番号４７７、および配列番号４７８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４７５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７９、配列番号４８０、および配列番号４８１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５２９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号４７４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７６、配列番号４７７、および配列番号４７８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４７５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７９、配列番号４８０、および配列番号４８１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。．本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５３０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４７４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４７５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５３１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４７４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７６、配列番号４７７、および配列番号４７８の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５３２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４７５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４７９、配列番号４８０、および配列番号４８１の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５３３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４７４の可変軽鎖領域、配列番号４７５の可変重鎖領域、配列番号４７４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４７６、配列番号４７７、および配列番号４７８）、および配列番号４７５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４７９、配列番号４８０、および配列番号４８１）。

【０５３４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４７４および配列番号４７５を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ３０である。

【０５３５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５３６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＳＤＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＦＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤＮＮ（配列番号４９０）。

【０５３７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳＡＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＴＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＡＭＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＡＥＳＳＫＮＡＹＷＧＹＦＮＶ（配列番号４９１）。

【０５３８】

本発明は、配列番号４９０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９２、配列番号４９３、および配列番号４９４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４９１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９５、配列番号４９６、および配列番号４９７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５３９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号４９０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９２、配列番号４９３、および配列番号４９４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号４９１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９５、配列番号４９６、および配列番号４９７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５４０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４９０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号４９１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５４１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４９０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９２、配列番号４９３、および配列番号４９４の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５４２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号４９１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号４９５、配列番号４９６、および配列番号４９７の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５４３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗

体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４９０の可変軽鎖領域、配列番号４９１の可変重鎖領域、配列番号４９０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号４９２、配列番号４９３、および配列番号４９４）、および配列番号４９１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号４９５、配列番号４９６、および配列番号４９７）。

【０５４４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号４９０および配列番号４９１を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ３１である。

【０５４５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５４６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＩＥＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＡＳＥＳＶＦＮＮＭＬＳＷＹＱＱＫＰＧＨＳＰＫＬＬＩＹＤＡＳＤＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＹＫＳＤＳＮＤＧＤＮＶ（配列番号５０６）。

【０５４７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＮＲＮＳＩＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＩＩＴＧＳＧＲＴＹＹＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＨＰＧＬＧＳＧＮＩ（配列番号５０７）。

【０５４８】

本発明は、配列番号５０６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５０８、配列番号５０９、および配列番号５１０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５０７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５１１、配列番号５１２、および配列番号５１３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５４９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号５０６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５０８、配列番号０９、および配列番号５１０の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５０７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５１１、配列番号５１２、および配列番号５１３の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５５０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５０６のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５０７のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５５１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５０６の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に

対応する、配列番号５０８、配列番号５０９、および配列番号５１０の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５５２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５０７の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５１１、配列番号５１２、および配列番号５１３の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５５３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５０６の可変軽鎖領域、配列番号５０７の可変重鎖領域、配列番号５０６の可変軽鎖領域の補性決定領域（配列番号５０８、配列番号５０９、および配列番号５１０）、および配列番号５０７の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５１１、配列番号５１２、および配列番号５１３）。

【０５５４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５０６および配列番号５０７を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ３２である。

【０５５５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５５６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＡＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＡＳＳＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＥＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＹＹＳＧＰＩＩＴ（配列番号５２２）。

【０５５７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＮＮＹＹＩＱＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＧＳＡＹＹＡＴＷＡＮＧＲＦＴＩＡＫＴＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＴＦＤＧＹＥＬ（配列番号５２３）。

【０５５８】

本発明は、配列番号５２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５２４、配列番号５２５、および配列番号５２６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５２７、配列番号５２８、および配列番号５２９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５５９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号５２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５２４、配列番号５２５、および配列番号５２６の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する配列番号５２７、配列番号５２８、および配列番号５２９の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせ

を含む。

【０５６０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５２２のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５２３のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５６１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５２２の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５２４、配列番号５２５、および配列番号５２６の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５６２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５２３の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５２７、配列番号５２８、および配列番号５２９の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５６３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５２２の可変軽鎖領域、配列番号５２３の可変重鎖領域、配列番号５２２の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５２４、配列番号５２５、および配列番号５２６）、および配列番号５２３の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５２７、配列番号５２８、および配列番号５２９）。

【０５６４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５２２および配列番号５２３を含み、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ３３である。

【０５６５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５６６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＶＰＶＧＤＴＶＴＩＳＣＱＳＳＥＳＶＹＳＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＮＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＡＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＹＹＳＧＶＩＮＳ（配列番号５３８）。

【０５６７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＳＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＩＮＰＧＧＳＡＹＹＡＳＷＡＳＧＲＬＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＩＬＩＶＳＹＧＡＦＴＩ（配列番号５３９）。

【０５６８】

本発明は、配列番号５３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４０、配列番号５４１、および配列番号５４２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４３、配列番号５４４、および配列番号５４５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤ

Ｒもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５６９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号５３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４０、配列番号５４１、および配列番号５４２の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４３、配列番号５４４、および配列番号５４５の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５７０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３８のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５３９のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５７１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３８の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４０、配列番号５４１、および配列番号５４２の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５７２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５３９の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５４３、配列番号５４４、および配列番号５４５の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５７３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５３８の可変軽鎖領域、配列番号５３９の可変重鎖領域、配列番号５３８の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５４０、配列番号５４１、および配列番号５４２）、および配列番号５３９の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５４３、配列番号５４４、および配列番号５４５）。

【０５７４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５３８および配列番号５３９を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ３４である。

【０５７５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５７６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＴＥＳＩＧＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＳＡＮＩＤＮＡ（配列番号５５４）。

【０５７７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ

ＴＶＳＧＦＳＬＳＫＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＫＹＩＧＹＩＤＳＴＴＶＮＴＹＹＡＴＷＡＲＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＳＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＴＹＦＴＤＧＧＨＲＬＤＬ（配列番号５５５）。

【０５７８】

本発明は、配列番号５５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５６、配列番号５５７、および配列番号５５８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５９、配列番号５６０、および配列番号５６１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５７９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号５５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５６、配列番号５５７、および配列番号５５８の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５９、配列番号５６０、および配列番号５６１の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５８０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５５４のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５５５のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５５４の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５６、配列番号５５７、および配列番号５５８の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５８２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５５５の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５５９、配列番号５６０、および配列番号５６１の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５８３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５５４の可変軽鎖領域、配列番号５５５の可変重鎖領域、配列番号５５４の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５６、配列番号５５７、および配列番号５５８）、および配列番号５５５の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５５９、配列番号５６０、および配列番号５６１）。

【０５８４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５５４および配列番号５５５を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ３５である。

【０５８５】

他の実施形態では、本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を

含む可変軽鎖配列を持つ抗体を含む：

【０５８６】

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧ
ＴＶＴＩＫＣＱＡＴＥＳＩＧＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧ
ＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＳＡＮＩ
ＤＮＡ（配列番号５７０）。

【０５８７】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有し、以下に示す配列を含む可変重鎖配列を持つ抗体を含む：

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＮＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＴＩＤＧＲＴＹＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＶＳＫＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＧＤＴＡＴＹＦＣＡＲＩＬＩＶＳＹＧ
ＡＦＴＩ（配列番号５７１）。

【０５８８】

本発明は、配列番号５７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７２、配列番号５７３、および配列番号５７４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７５、配列番号５７６、および配列番号５７７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む抗体をさらに企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５８９】

他の実施形態では、本発明は、配列番号５７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７２、配列番号５７３、および配列番号５７４の１つ以上のポリペプチド配列、および／または配列番号５７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７５、配列番号５７６、および配列番号５７７の１つ以上のポリペプチド配列、またはそれらのポリペプチド配列の組み合わせを含む、例えばキメラ抗体等の他の抗体を企図する。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体は、上で示したＣＤＲもしくは可変重鎖および軽鎖配列の組み合わせを含む。

【０５９０】

本発明はまた、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５７０のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。本発明の別の実施形態では、本発明の抗体フラグメントは、配列番号５７１のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５９１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５７０の可変軽鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７２、配列番号５７３、および配列番号５７４の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５９２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、配列番号５７１の可変重鎖配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）に対応する、配列番号５７５、配列番号５７６、および配列番号５７７の１つ以上のポリペプチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０５９３】

本発明はまた、本明細書に記載される１つ以上の抗体フラグメントを含む抗体フラグメントを企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントは、以下の抗体フラグメントの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以

上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５７０の可変軽鎖領域、配列番号５７１の可変重鎖領域、配列番号５７０の可変軽鎖領域の相補性決定領域（配列番号５７２、配列番号５７３、および配列番号５７４）、および配列番号５７１の可変重鎖領域の相補性決定領域（配列番号５７５、配列番号５７６、および配列番号５７７）。

【０５９４】

本発明の好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、配列番号５７０および配列番号５７１を含み、本明細書で説明する少なくとも１つの生物学的活性を有するＡｂ３６である。

【０５９５】

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

【０５９６】

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

【０５９７】

Ａｂ１の重鎖の例示的な変異体は、示される任意のＡｂ１重鎖の配列（すなわち、任意の配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８）を含み、全体のＣＤＲ１配列が置換される、もしくはＣＤＲ１配列中の１つ以上の残基が、示す任意の他の重鎖ＣＤＲ１配列中（すなわち、任意の配列番号２６、４２、５８、７４、９０、１０６、１２７、１４３、１５９、１７５、１９１、２０７、２２３、２３９、２５５、２７１、２８７、３０３、３１９、３３５、３５１、３６７、３８３、３９９、４１５、４３１、４４７、４６３、４７９、４９５、５１１、５２７、５４３、５５９、または５７５）の残基によって置換される、および／または全体のＣＤＲ２配列が置換される、もしくはＣＤＲ２配列中の１つ以上の残基が、表１で示すもの（すなわち、配列番号８、または１２０のいずれか）等のＡｂ１重鎖ＣＤＲ２の対応する位置の残基によって、または示す任意の他の重鎖ＣＤＲ２配列（すなわち、任意の配列番号２７、４３、５９、７５、９１、１０７、１２１、１２８、１４４、１６０、１７６、１９２、２０８、２２４、２４０、２５６、２７２、２８８、３０４、３２０、３３６、３５２、３６８、３８４、４００、４１６、４３２、４４８、４６４、４８０、４９６、５１２、５２８、５４４、５６０、または５７６）によって置換される、および

／または全体のＣＤＲ３配列が置換される、もしくはＣＤＲ３配列中の１つ以上の残基が、示す任意の他の重鎖ＣＤＲ３配列（すなわち、任意の配列番号２８、４４、６０、７６、９２、１０８、１２９、１４５、１６１、１７７、１９３、２０９、２２５、２４１、２５７、２７３、２８９、３０５、３２１、３３７、３５３、３６９、３８５、４０１、４１７、４３３、４４９、４６５、４８１、４９７、５１３、５２９、５４５、５６１、または５７７）の対応する位置の残基によって置換される。

【０５９８】

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

【０５９９】

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

【０６００】

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

【０６０１】

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

【０６０２】

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

【０６０３】

本発明の別の具体的な実施形態では、可変軽鎖は、配列番号１０、６６２、６９８、７０１、７０５、７２０、７２１、７２２、または７２３によってコードされ、および抗ＩＬ－６抗体の可変重鎖は、配列番号１１、６６３、７００、７０３、７０７、７２４、ま

たは７２５によってコードされる。
【０６０４】
より具体的な実施形態では、抗ＩＬ－６抗体の可変軽および重鎖は、それぞれ、配列番号１０および１１、または配列番号６９８および配列番号７００、または配列番号７０１および配列番号７０３、または配列番号７０５および配列番号７０７によってコードされる。
【０６０５】
別の具体的な実施形態では、本発明は、任意の前述の核酸配列およびそれらの組み合わせを含有する核酸構築物、ならびにこれらの核酸配列および構築物を含有する組換え細胞を含有し、これらの核酸配列または構築物は染色体であり得る、または宿主細胞ゲノム中に組み込まれ得る。
【０６０６】
別の具体的な実施形態では、本発明は、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号１２０、配列番号９で列挙される任意のＣＤＲまたはそれらの組み合わせを含有するポリペプチド、または配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９に含まれる任意の可変軽ポリペプチドを含むポリペプチド、および／または配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８に含まれる可変重ポリペプチドを包含する。これらのポリペプチドは、任意で、他の免疫グロブリンポリペプチドまたは治療または検出可能な実体等のエフェクター成分直接的にまたは間接的に付着され得る。
【０６０７】
別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、以下の少なくとも１つを含む抗体である：配列番号１０または配列番号６９８または配列番号７０１または配列番号７０５の配列によってコードされる可変軽鎖、および配列番号１１または配列番号７００または配列番号７０３または配列番号７０７の配列によってコードされる可変鎖。
【０６０８】
別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、フレームワークおよび／またはＣＤＲ配列中で１つ以上の置換を含み、体外および／または体内投与後に、Ａｂ１の１つ以上の特性を有する、前述の配列の変異体である。
【０６０９】
これらの体外および体内の特性は、以下の実施例でより詳細に示され、ＩＬ－６および／またはそのペプチドへの結合に対してＡｂ１と競合すること、約５０ピコモル未満のＩＬ－６のために結合親和性（Ｋｄ）および／または$10^{-4}S^{-1}$未満もしくはそれに等しいＩＬ－６からの解離速度（K_{off}）を有すること、健康なヒト被験者において少なくとも約２２日の体内半減期を有すること、低アルブミン血症を防止する、または治療する能力、高ＣＲＰを防止する、または治療する能力、凝固異常を防止する、または治療する能力、および／または血栓症の危険増加に関連する疾病または状態を有する個人において、血栓症の危険性を減少させる能力を含む。抗ＩＬ－６活性の付加的な非限定実施例は、例えば「抗ＩＬ－６　活性」の表題で本明細書で示される。
【０６１０】
別の実施形態では、抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１軽鎖および／または重鎖ＣＤＲ配列（表１参照）または体外および／もしくは体内投与後に、１つ以上のＡｂ１の特性を有するその変異体の１つ以上を含む。当業者は、例えば、ヒトまたは他の哺乳類フレームワーク配列を含み得る１つ以上の足場への連鎖によって、またはＳＭＩＰ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、または他の免疫グロブリンもしくは他の改変抗体に由来するそれらの機能的なオルソログによって、抗原結合表面を形成するために、これらのＣＤＲ配列をどのように結合するかを理解するであろう。例えば、実施形態は、ヒトＩＬ－６に特異的に結合し得、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ以上の以下のＣＤＲ配列またはその変異体を含む：

【０６１１】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも７２．７％（すなわち、１１アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１２】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１少なくとも８１．８％（すなわち、１１アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１３】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１４】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１５】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１６】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１７】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１８】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６１９】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）と同一性を有するポリペプチド、
【０６２０】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２１】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２２】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２３】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２４】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２５】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２６】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５０％（すなわち、１６アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２７】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミ

ノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２８】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６２９】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３０】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３１】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３２】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３３】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３４】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３５】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも３３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３６】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも４１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６３９】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６４０】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６４１】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６４２】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６４３】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチド、
【０６４４】

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

【０６４５】

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

【０６４６】

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

【０６４７】

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

【０６４８】

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

【０６４９】

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

【０６５０】

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

【０６５１】

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

【０６５２】

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

【０６５３】

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

【０６５４】

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

【０６５５】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５６】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５７】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５８】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６５９】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、

【０６６０】

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

【０６６１】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１５アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６６２】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６６３】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６６４】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６６５】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６６６】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６６７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６６８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド、
【０６６９】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチド。
【０６７０】
他の例示的な実施形態は、例えば、ヒトＩＬ－６に特異的に結合し、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ以上の以下のＣＤＲまたはその変異体を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド等の任意の前述のものをコードする、１つ以上のポリヌクレオチド含む：
【０６７１】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも７２．７％（すなわち、１１アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６７２】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８１．８％（すなわち、１１アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６７３】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６７４】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６７５】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６７６】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０６７７】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６７８】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６７９】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８０】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８１】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８２】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８３】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８４】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも８０％（すなわち、５アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８５】
配列番号７の重鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、５アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８６】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５０％（すなわち、１６アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８７】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも５６．２％（すなわち、１６アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８８】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、を少なくとも６２．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６８９】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも６８．７％（すなわち、１６アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９０】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも７５％（すなわち、１６アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９１】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８１．２％（すなわち、１６アミノ酸中、１３アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９２】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８７．５％（すなわち、１６アミノ酸中、１４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９３】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも９３．７％（すなわち、１６アミ

ノ酸中、１５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９４】
配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９５】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも３３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、４アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９６】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも４１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、５アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５０％（すなわち、１２アミノ酸中、６アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも５８．３％（すなわち、１２アミノ酸中、７アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０６９９】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７００】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０１】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０２】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０３】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の同一性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０４】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、少なくとも９０．９％（すなわち、１１アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０５】
配列番号４の軽鎖ＣＤＲ１に対して、１００％（すなわち、１１アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０６】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、少なくとも８５．７％（すなわち、７アミノ酸中、６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０７】
配列番号５の軽鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、７アミノ酸中、７アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０８】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも６６．６％（すなわち、１２アミノ酸中、８アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７０９】
配列番号６の軽鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも７５％（すなわち、１２アミノ酸中、９アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７１０】

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

【０７１１】

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

【０７１２】

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

【０７１３】

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

【０７１４】

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

【０７１５】

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

【０７１６】

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

【０７１７】

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

【０７１８】

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

【０７１９】

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

【０７２０】

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

【０７２１】

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

【０７２２】

配列番号１２０の重鎖ＣＤＲ２に対して、１００％（すなわち、１６アミノ酸中、１６アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

【０７２３】

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

【０７２４】

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

【０７２５】

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

【０７２６】

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

【０７２７】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも８３．３％（すなわち、１２アミノ酸中、１０アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７２８】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、少なくとも９１．６％（すなわち、１２アミノ酸中、１１アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
【０７２９】
配列番号９の重鎖ＣＤＲ３に対して、１００％（すなわち、１２アミノ酸中、１２アミノ酸）の類似性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。
【０７３０】

【表１－１】

表１．例示的な抗ＩＬ－６抗体の配列

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

【表１－２】

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

【表１－３】

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

【表１－４】

Ab19重鎖	299	307	303	311	304	312	305	313
Ab20軽鎖	314	322	316	324	317	325	318	326
Ab20重鎖	315	323	319	327	320	328	321	329
Ab21軽鎖	330	338	332	340	333	341	334	342
Ab21重鎖	331	339	335	343	336	344	337	345
Ab22軽鎖	346	354	348	356	349	357	350	358
Ab22重鎖	347	355	351	359	352	360	353	361
Ab23軽鎖	362	370	364	372	365	373	366	374
Ab23重鎖	363	371	367	375	368	376	369	377
Ab24軽鎖	378	386	380	388	381	389	382	390
Ab24重鎖	379	387	383	391	384	392	385	393
Ab25軽鎖	394	402	396	404	397	405	398	406
Ab25重鎖	395	403	399	407	400	408	401	409
Ab26軽鎖	410	418	412	420	413	421	414	422
Ab26重鎖	411	419	415	423	416	424	417	425
Ab27軽鎖	426	434	428	436	429	437	430	438
Ab27重鎖	427	435	431	439	432	440	433	441
Ab28軽鎖	442	450	444	452	445	453	446	454
Ab28重鎖	443	451	447	455	448	456	449	457
Ab29軽鎖	458	466	460	468	461	469	462	470
Ab29重鎖	459	467	463	471	464	472	465	473
Ab30軽鎖	474	482	476	484	477	485	478	486
Ab30重鎖	475	483	479	487	480	488	481	489
Ab31軽鎖	490	498	492	500	493	501	494	502
Ab31重鎖	491	499	495	503	496	504	497	505
Ab32軽鎖	506	514	508	516	509	517	510	518
Ab32重鎖	507	515	511	519	512	520	513	521
Ab33軽鎖	522	530	524	532	525	533	526	534
Ab33重鎖	523	531	527	535	528	536	529	537

【表１－５】

Ab34軽鎖	538	546	540	548	541	549	542	550
Ab34重鎖	539	547	543	551	544	552	545	553
Ab35軽鎖	554	562	556	564	557	565	558	566
Ab35重鎖	555	563	559	567	560	568	561	569
Ab36軽鎖	570	578	572	580	573	581	574	582
Ab36重鎖	571	579	575	583	576	584	577	585

【０７３１】
＊重鎖および軽鎖の例示的な配列変異体形態は、別々の行で示される。
【０７３２】
ＰＲＴ．：ポリペプチド配列
【０７３３】
Ｎｕｃ．：例示的なコード配列
【０７３４】
参考として、表１に含まれるもの以外の配列識別子を、表２で要約する。
【０７３５】
【表２】

表２．本出願における配列識別子の要約

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

【０７３６】
そのような抗体フラグメントは、以下の非限定形態の１つ以上で示され得る：Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、および一本鎖Ｆｖ抗体形態。好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体は、以下に示す配列を含むカッパ定常軽鎖配列をさらに含む：
【０７３７】
ＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号５８６）。
【０７３８】
別の好ましい実施形態抗では、本明細書に記載されるＩＬ－６抗体は、以下に示す配列の１つを含むガンマ－１定常重鎖ポリペプチド配列をさらに含む：

【０７３９】
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号５８８）

【０７４０】
および

【０７４１】
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤ
ＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７１９）。

【０７４２】
本明細書に記載される抗体の実施形態は、ウサギＩｇリーダー、アルブミンプレペプチド、酵母接合因子プレプロ分泌リーダー配列（ピチアパストリスもしくは出芽酵母またはアルファ因子等）、またはヒトＨＡＳリーダー等のリーダー配列を含み得る。例示的なリーダー配列は、以下のように、図３６Ａおよび３７Ａで示されるポリペプチドのＮ終端でＦＲ１からオフセットして示される：配列番号：２および６６０（ＭＤ．．．）および配列番号：３および６６１（ＭＥ．．．）のウサギＩｇリーダー配列、ならびに配列番号：７０６および７０８の分泌を促進するアルブミンプレペプチド。改善された安定性または半減期等の所望の特性を与えるための、当技術分野で知られている他のリーダー配列も、被験者への投与前に任意で切断され得る重鎖および／または軽鎖上で、単独でまたは互いに組み合わせて使用され得る。例えば、ポリペプチドは、例えば、リーダー配列を切断する膜結合型シグナルペプチダーゼ等のプロテアーゼを発現する、または含む（または、発現する、もしくは含むために修飾される）細胞または無細胞発現システム内で、発現され得る。

【０７４３】
他の実施形態では、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、または７０８を含むV_Hポリペプチド配列、および配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、または７０９もしくはその変異体をさらに含むV_Lポリペプチド配列を含み、該V_HまたはV_Lポリペプチド中の１つ以上のフレームワーク残

基（ＦＲ残基）が、別のアミノ酸残基と置換され、ＩＬ－６に特異的に結合する抗ＩＬ－６抗体をもたらす、単離抗ＩＬ－６抗体を企図する。本発明は、これらの抗体のヒト化およびキメラ形態を企図し、好ましくは、ＦＲが親抗体に対して高度の相同性を示すヒトＦＲを含む。キメラ抗体は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＧ５、ＩｇＧ６、ＩｇＧ７、ＩｇＧ８、ＩｇＧ９、ＩｇＧ１０、ＩｇＧ１１、ＩｇＧ１２、ＩｇＧ１３、ＩｇＧ１４、ＩｇＧ１５、ＩｇＧ１６、ＩｇＧ１７、ＩｇＧ１８、またはＩｇＧ１９定常領域、具体的には、配列番号５８８および配列番号５８６に含有される可変重鎖および軽鎖定常領域に由来するＦｃを含み得る。

【０７４４】

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

【０７４５】

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

【０７４６】

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

【０７４７】

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

【０７４８】

機能的な成分に関して、例示的な細胞毒性薬は、メトトレキサート、アミノプテリン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン；メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、マイトマイシンＣ、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、１－メチルニトロソ尿素、シクロスファミド、メクロレタミン、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、シスジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチンおよびカルボプラチン（パラプラチン）等のアルキル化剤；ダウノルビシン（以前はウノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、デトルビシン、カルミノマイシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびビサントレンを含むアントラサイクリン；ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ブレオマイシン、カリケアマイシン、ミトラマイシン、およびアンスラマイシン（ＡＭＣ）を含む抗生物質；およびビンカアルカロイド、ビンクリスチン、およびビンブラスチン等の有糸分裂阻害剤を含むが、それらに限定されない。他の細胞毒性薬は、パクリタキセル（タクソール）、リシン、緑膿菌外毒

素、ゲムシタビン、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、エチジウムブロマイド、エメチン、エトポシド、テノポシド、コルヒチン、ジヒドロキシアントラセンジオン、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、アスパラギナーゼ、コルチコステロイド、ミトタン（Ｏ、Ｐ’－（ＤＤＤ））、インターフェロン、およびこれらの細胞毒性薬の混合を含む。

【０７４９】

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

【０７５０】

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

【０７５１】

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

【０７５２】

本明細書に記載される実施形態は、本明細書で示す、抗体、抗体フラグメント、ディアボディ、ＳＭＩＰ、キャメルボディ、ナノボディ、ＩｇＮＡＲ、ポリペプチド、可変領域

、およびＣＤＲに実質的に類似する、変異体および同等物をさらに含む。これらは、例えば、保存置換変異体（すなわち、同様のアミノ酸による１つ以上のアミノ酸置換）を含有し得る。例えば、保存置換は、同一の一般クラス内で、１つの酸性アミノ酸と別の酸性アミノ酸、１つの塩基性アミノ酸と別の塩基性アミノ酸、または１つの中性アミノ酸によって別の中性アミノ酸等、別のアミノ酸とのアミノ酸置換を指す。保存アミノ酸置換によって何が意図されるかは、当技術分野でよく知られている。

【０７５３】

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

【０７５４】

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

【０７５５】

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

【０７５６】

本発明はまた、本明細書に記載される任意の他のポリヌクレオチド配列と置換される、本明細書に記載される任意のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列を含む抗ＩＬ－６抗体を企図する。例えば、制限なしに、本発明は、本明細書に記載される任意の可変軽鎖および可変重鎖配列の組み合わせを含む抗体を企図し、本明細書に記載される任意のＣＤＲ配列の、本明細書に記載される任意の他のＣＤＲ配列への置換によって得られる抗体をさらに企図する。

【０７５７】

本発明の付加的な例示的実施形態

【０７５８】

他の実施形態では、本発明は、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、およびＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラヒト化一本鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し、好ましくは脱グリコシル化される、１つ以上の抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントを企図する

。好ましい実施形態では、抗ＩＬ－６抗体またはフラグメントは、無傷ヒトＩＬ－６ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ａｂ１またはＡｂ１のＣＤＲを含む抗体と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し得、および／または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合し得る。

【０７５９】

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

【０７６０】

本発明はまた、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、およびＡｂ３６から選択される抗ＩＬ－６、およびＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラヒト化一本鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）を含むが、それらに限定されない、本明細書で開示される抗体または抗体フラグメントと同一のＩＬ－６エピトープに結合し、および／またはＩＬ－６への結合に対して抗ＩＬ－６抗体と競合し、好ましくは脱グリコシル化される、抗ＩＬ－６抗体を対象とする。

【０７６１】

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

【０７６２】

本発明の１つの実施形態では、２節前で述べた抗ＩＬ－６抗体は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、ＩＬ－６に特異的に結合するキメラヒト化一本鎖抗体およびそのフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）中に含有されるそれらと同一の各可変軽鎖および可変重鎖領域で、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含み、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリ

コシル化される。

【０７６３】

好ましい実施形態では、上述の抗ＩＬ－６抗体は、各可変軽鎖および可変重鎖領域において、Ａｂ１中に含まれるものと同一の、少なくとも２つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。他の実施形態では、上述の抗ＩＬ－６抗体の全てのＣＤＲは、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、Ａｂ１０、Ａｂ１１、Ａｂ１２、Ａｂ１３、Ａｂ１４、Ａｂ１５、Ａｂ１６、Ａｂ１７、Ａｂ１８、Ａｂ１９、Ａｂ２０、Ａｂ２１、Ａｂ２２、Ａｂ２３、Ａｂ２４、Ａｂ２５、Ａｂ２６、Ａｂ２７、Ａｂ２８、Ａｂ２９、Ａｂ３０、Ａｂ３１、Ａｂ３２、Ａｂ３３、Ａｂ３４、Ａｂ３５、またはＡｂ３６を含む抗ＩＬ－６抗体、およびＩＬ－６に特異的に結合するそのキメラヒト化一本鎖抗体およびフラグメント（以前に特定されている抗体の１つ以上のＣＤＲを含有する）中に含有されるＣＤＲと同一であり、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントは、好ましくは脱グリコシル化される。本発明の好ましい実施形態では、例えば、それぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９中に含まれるＶＨおよびＶＬ配列から成る抗体、または図３４～３７中に含有するヒト化配列の任意の組み合わせを含む抗体等、上述の抗ＩＬ－６抗体の全てのＣＤＲは、Ａｂ１中に含有されるＣＤＲと同一である。

【０７６４】

本発明は、上述の１つ以上の抗ＩＬ－６抗体は脱グリコシル化され、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および／またはグリコシル化を変化させるよう修飾されたＦｃ領域を含有し、ヒト、ヒト化、一本鎖、またはキメラであり、ウサギ（親）抗ＩＬ－６抗体に由来するヒト化抗体であることをさらに企図する。ピチア属における脱グリコシル化抗体の産生を提供する例示的な定常領域は、それぞれ、配列番号５８９および配列番号５８７中の核酸配列によってコードされる配列番号５８８および配列番号５８６中に含まれる。

【０７６５】

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

【０７６６】

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

【０７６７】

他の実施形態では、疾病は、全身疲労、運動誘発性疲労、癌に関連した疲労、炎症性疾患に関連した疲労、慢性疲労症候群、線維筋痛、癌に関連した悪液質、心臓に関連した悪液質、呼吸に関連した悪液質、腎臓に関連した悪液質、加齢に関連した悪液質、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、全身型若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、自己免疫性血管炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、シェーグレン症候群、成人発症スティル病、関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎、変形性関節症、骨粗しょう症、パジェット骨病、変形性関節症、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、白血病、腎細胞癌、多中心性キャッスルマン疾病、卵巣癌、癌化学療法における薬物耐性、癌化学療法毒性、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、熱病、急性期反応、アレルギー、貧血、炎症貧血（慢性疾患に伴う貧血）、高血圧症、抑うつ症、慢性疾患に関連する抑うつ

症、血栓症、血小板増加症、急性心不全、メタボリック症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、移植片拒絶反応、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、鳥インフルエンザ、天然痘、汎発性インフルエンザ、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、敗血症、および全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）から選択される。好ましい実施形態では、疾病は、癌、炎症性疾患、ウイルス性疾患、または自己免疫疾患から選択される。特に好ましい実施形態では、疾病は、関節炎、悪液質、および衰弱症候群である。

【０７６８】

本発明は、検出可能ラベルまたは治療薬に直接的にまたは間接的に付着される、抗ＩＬ－６抗体またはフラグメントをさらに企図する。

【０７６９】

本発明はまた、上で示したように、酵母またはヒト好適なコドンを含む、またはあるいはそれから成るものを含む、抗ＩＬ－６抗体または抗体フラグメントの発現をもたらす、１つ以上の核酸配列を企図する。本発明はまた、該核酸配列を含むベクター（プラスミドまたは組換えウイルス性ベクターを含む）を企図する。本発明はまた、哺乳類、酵母、細菌、および昆虫細胞を含む、上で示した抗体の少なくとも１つを発現する宿主細胞または組換え宿主細胞を企図する。好ましい実施形態では、宿主細胞は酵母細胞である。さらに好ましい実施形態では、酵母細胞は二倍体酵母細胞である。より好ましい実施形態では、酵母細胞はピチア属酵母である。

【０７７０】

本発明はまた、ＩＬ－６発現細胞に関連する疾病または状態を有する患者に、少なくとも１つの抗ＩＬ－６抗体またはフラグメントの治療に有効な量を投与することを含む治療方法を企図する。治療され得る疾病は、上で示した非限定リストで示される。好ましい実施形態では、疾病は、癌、自己免疫疾患、または炎症状態から選択される。特に好ましい実施形態では、疾病は癌またはウイルス感染である。別の実施形態では、治療は、別の治療薬の投与、または化学療法、放射線治療、サイトカイン投与、または遺伝子治療から選択される治療をさらに含む。

【０７７１】

本発明は、少なくとも１つの抗ＩＬ－６抗体の診断上有効な量を投与することを含む、ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出する生体内造影の方法をさらに企図する。１つの実施形態では、該投与は、疾病部位を発現するＩＬ－６で抗体の検出を促進する、放射性核種または蛍光色素分子の投与をさらに含む。本発明の別の実施形態では、生体内造影の方法は、腫瘍もしくは転移を発現するＩＬ－６を検出するために使用され、または細胞を発現するＩＬ－６に関連する自己免疫疾患の部位の存在を検出するために使用される。さらなる実施形態では、該生体内造影方法の結果は、放射線治療、化学療法、またはそれらの組み合わせを含む治療計画を含む適切な治療計画の設計を促進するために使用される。

【０７７２】

抗ＩＬ－６抗体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

【０７７３】

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

【０７７４】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴ
ＧＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ

ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ
ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴ
ＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴ（配列番号１０）。

【０７７５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７７６】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＧＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡ
ＴＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣ
ＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣ
ＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣ
ＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号１１）。

【０７７７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１２、配列番号１３、および配列番号１４の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７７８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１５、配列番号１６、および配列番号１７の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７７９】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド配列の１つ以上を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２の軽鎖可変領域をコードする配列番号１０のポリヌクレオチド、配列番号３の重鎖可変領域をコードする配列番号１１のポリヌクレオチド、配列番号１０の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１２、配列番号１３、および配列番号１４）をコードするポリヌクレオチド、配列番号１１の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号ポ１５、配列番号１６、および配列番号１７）をコードするポリヌクレオチド、およびそれぞれ、配列番号６５７および配列番号７０９の変重鎖および軽鎖配列をコードするポリヌクレオチド、例えば、配列番号７００および配列番号７２３の核酸配列、ならびに、例えばコドン縮重に基づくフラグメントまたはそ

の変異体等。可変重鎖および軽鎖配列をコードするこれらの核酸配列は、単独で、または組み合わせで発現され得、これらの配列は、好ましくは、例えば配列番号５８９および配列番号５８７の配列等、適切な可変定常配列に融合される。

【０７８０】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７８１】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＴＡＣＡＧＴ
ＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＧＧＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＴＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ
ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴ
ＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧ（配列番号２９）
。

【０７８２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７８３】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＴＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＡＣＣＡＴＧＣＡＡＴＧ
ＧＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡ
ＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＣＧＣＴＡＣＧＣＧＡＧ
ＣＴＧＧＧＣＡＧＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＴＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＴＴＴＧＧＡＧ
ＴＡＴＴＣＡＴＡＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＧＧＴＣ
ＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣ
ＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣ
ＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧ（配列番号３０）。

【０７８４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２１の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３１、配列番号３２、および配列番号３３の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７８５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２２の重鎖可変配列の相補性決定領域（

ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３４、配列番号３５、および配列番号３６の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７８６】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２１の軽鎖可変領域をコードする配列番号２９のポリヌクレオチド、配列番号２２の重鎖可変領域をコードする配列番号３０のポリヌクレオチド、配列番号２９の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３１、配列番号３２、および配列番号３３）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号３０の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３４、配列番号３５、および配列番号３６）をコードするポリヌクレオチド。

【０７８７】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３７の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７８８】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＣ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＧＴＧＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡ
ＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴ
ＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧ
ＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴ（配列番号４５）。

【０７８９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３８の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７９０】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＧＴＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＣＡＡＴＧＡＧＴＧＡＴＡＡＴＡＴＡＡＡＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＡＣＡＡＴ
ＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣ
ＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣ
ＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣ

ＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号４６）。

【０７９１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３７の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４７、配列番号４８、および配列番号４９の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７９２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３８の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５０、配列番号５１、および配列番号５２の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７９３】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３７の軽鎖可変領域をコードする配列番号４５のポリヌクレオチド、配列番号３８の重鎖可変領域をコードする配列番号４６のポリヌクレオチド、配列番号３７の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４７、配列番号４８、および配列番号４９）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号３８の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５０、配列番号５１、および配列番号５２）をコードするポリヌクレオチド。

【０７９４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５３の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７９５】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＴＡＴＧＴＧＡＣＣＣＴＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＡＴＣＴＧＣＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＧ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＴＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧ
ＴＧＡＴＧＡＴＧＣＣＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡ
ＣＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴ
ＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧ
ＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴ（配列番号６１）。

【０７９６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５４の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０７９７】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧ

ＧＡＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＡＡＣＧＣＣＴＧＧＡＧＧＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧ
ＡＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡ
ＴＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＣＴＣＴＧＡＡＴＡＡＴＡＡＴＧＴＡＧＣＴＴＡＣＧＣＧＡＡ
ＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＣＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＧＣ
ＡＡＴＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＴＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣ
ＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣ
ＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣ
ＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号６２）。

【０７９８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号６３、配列番号６４、および配列番号６５の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０７９９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５４の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号６６、配列番号６７、および配列番号６８の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８００】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５３の軽鎖可変領域をコードする配列番号６１のポリヌクレオチド、配列番号５４の重鎖可変領域をコードする配列番号６２のポリヌクレオチド、配列番号５３の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号６３、配列番号６４、および配列番号６５）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号５４の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号６６、配列番号６７、および配列番号６８）をコードするポリヌクレオチド。

【０８０１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号６９の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８０２】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＧＣＣＴＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＡＴＧＡＴ
ＡＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＧＧＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＧＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＴＡＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴＴＴＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＴ
ＣＴＴＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ

ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴ（配列番号７７）。

【０８０３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号７０の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８０４】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＧＧＴＴＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＴＧＧＴＣＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴ（配列番号７８）。

【０８０５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号６９の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号７９、配列番号８０、および配列番号８１の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８０６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号７０の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号８２、配列番号８３、および配列番号８４の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８０７】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号６９の軽鎖可変領域をコードする配列番号７７のポリヌクレオチド、配列番号７０の重鎖可変領域をコードする配列番号７８のポリヌクレオチド、配列番号６９の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号７９、配列番号８０、および配列番号８１）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号７０の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号８２、配列番号８３、および配列番号８４）をコードするポリヌクレオチド。

【０８０８】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号８５の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８０９】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＴＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＴＴＴＣＴＴＡＴＣＧＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣ
ＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧ
ＧＧＴＣＣＣＡＧＡＴＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧ
ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧ
ＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ
ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴ
ＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣ（配列番号９３）。

【０８１０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号８６の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８１１】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧ
ＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡ
ＴＧＧＴＧＡＴＴＴＣＧＡＴＣＧＡＴＴＧＧＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣ
ＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧ
ＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧ
ＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴ（配列番号９４）
。

【０８１２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号８５の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号９５、配列番号９６、および配列番号９７の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８１３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号８６の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号９８、配列番号９９、および配列番号１００の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８１４】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号８５の軽鎖可変領域をコー

ドする配列番号９３のポリヌクレオチド、配列番号８６の重鎖可変領域をコードする配列番号９４のポリヌクレオチド、配列番号８５の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号９５、配列番号９６、および配列番号９７）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号８６の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号９８、配列番号９９、および配列番号１００）をコードするポリヌクレオチド。

【０８１５】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１０１の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８１６】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＡＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴ
ＧＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴ
ＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴ
ＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣ（配列番号１０９）。

【０８１７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１０２の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８１８】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＴＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＧＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＡＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡ
ＴＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣ
ＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣ
ＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣ
ＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ（配列番号１１０）。

【０８１９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０１の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１１１、配列番号１１２、および配列番号１１３の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８２０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメ

ントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１０２の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１１４、配列番号１１５、および配列番号１１６の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８２１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１０１の軽鎖可変領域をコードする配列番号１０９のポリヌクレオチド、配列番号１０２の重鎖可変領域をコードする配列番号１１０のポリヌクレオチド、配列番号１０１の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１１１、配列番号１１２、および配列番号１１３）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号１０２の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１１４、配列番号１１５、および配列番号１１６）をコードするポリヌクレオチド。

【０８２２】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８２３】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＧＴＡＡＴ
ＡＡＣＣＡＧＧＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＧＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＧＡＡＡＴＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＡＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＡＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号１３０）。

【０８２４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１２３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８２５】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＣＴＣＧＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＴＣＧＴＡＣＡＡＴＧＴＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＡＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＴＴＧＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＣＡ
ＣＧＣＴＴＡＴＧＣＴＡＣＴＣＧＣＴＴＡＡＡＴＣＴＣ（配列番号１３１）。

【０８２６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２２の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１３２、

配列番号１３３、および配列番号１３４の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８２７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１２３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１３５、配列番号１３６、および配列番号１３７の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８２８】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１２２の軽鎖可変領域をコードする配列番号１３０のポリヌクレオチド、配列番号１２３の重鎖可変領域をコードする配列番号１３１のポリヌクレオチド、配列番号１２２の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１３２、配列番号１３３、および配列番号１３４）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号１２３の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１３５、配列番号１３６、および配列番号１３７）をコードするポリヌクレオチド。

【０８２９】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１３８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８３０】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＧＴ
ＡＡＴＡＡＧＴＡＣＣＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＴＧＧＡＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＣＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＡＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号１４６）。

【０８３１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１３９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８３２】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＡＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＣＧＡＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＣＧＴＣＡＧＡＴＣＡＣＴＡＡＡＡＴＡＴＣＣＴＡＣ
ＴＧＴＴＡＣＴＴＣＴＧＡＴＧＡＣＴＴＧ（配列番号１４７）。

【０８３３】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３８の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１４８、配列番号１４９、および配列番号１５０の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０８３４】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１３９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１５１、配列番号１５２、および配列番号１５３の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０８３５】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１３８の軽鎖可変領域をコードする配列番号１４６のポリヌクレオチド、配列番号１３９の重鎖可変領域をコードする配列番号１４７のポリヌクレオチド、配列番号１３８の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１４８、配列番号１４９、および配列番号１５０）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号１３９の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１５１、配列番号１５２、および配列番号１５３）をコードするポリヌクレオチド。
【０８３６】
本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１５４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０８３７】
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＴＡＡＣＧＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＴＡＡＡＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＡＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＧＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号１６２）。
【０８３８】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１５５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０８３９】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＡＴＣＴＧＧＡＴＴＡＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＡＡＴＡＣＡＡＴＡＡＡＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＡＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ

ＧＧＴＧＡＡＴＧＧＴＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＴＡＣＧＣＴＡＧＴＧＧＴＧＧ
ＴＴＡＴＣＣＴＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ（配列番号１６３）。

【０８４０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１５４の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１６４、配列番号１６５、および配列番号１６６の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１５５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１６７、配列番号１６８、および配列番号１６９の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１５４の軽鎖可変領域をコードする配列番号１６２のポリヌクレオチド、配列番号１５５の重鎖可変領域をコードする配列番号１６３のポリヌクレオチド、配列番号１５４の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１６４、配列番号１６５、および配列番号１６６）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号１５５の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１６７、配列番号１６８、および配列番号１６９）をコードするポリヌクレオチド。

【０８４３】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１７０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８４４】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＣＧＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＡＣ
ＧＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＡＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＴＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＧＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＡＡ
ＣＡＧＴＴＴＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＧＧＣＧＡＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＡＣＴ（配列番号１７８）。

【０８４５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１７１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８４６】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ

ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＴＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＡＡＣＴＡＣＴＡＣＣＴＧ
ＡＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＡ
ＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＡＴＴＧＣＧＣＧＡＡ
ＧＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧ
ＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧ
ＡＣＡＣＡＧＣＣＡＣＧＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＡＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡ
ＴＧＡＡＡＧＴＴＴＧ（配列番号１７９）。

【０８４７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１７０の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１８０、配列番号１８１、および配列番号１８２の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１７１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１８３、配列番号１８４、および配列番号１８５の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８４９】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１７０の軽鎖可変領域をコードする配列番号１７８のポリヌクレオチド、配列番号１７１の重鎖可変領域をコードする配列番号１７９のポリヌクレオチド、配列番号１７０の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番１８０、配列番号１８１、および配列番号１８２）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号１７１の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１８３、配列番号１８４、および配列番号１８５）をコードするポリヌクレオチド。

【０８５０】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１８６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８５１】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴ
ＧＣＡＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＧＴＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ（配列番号１９４）。

【０８５２】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号１８７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれ

から成る：

【０８５３】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＧＡＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣ
ＡＴＧＴＧＣＴＧＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴ
ＧＧＡＴＣＧＣＧＴＧＴＡＴＴＴＴＣＡＣＴＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡ
ＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＡＣＣ
ＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＣＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＧＡＴＴＴＡ
ＴＴＣＴＧＡＴＡＡＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＧＣＣＴＴＧ（配列番号１９５）。

【０８５４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１８６の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１９６、配列番号１９７、および配列番号１９８の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８５５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号１８７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号１９９、配列番号２００、および配列番号２０１の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８５６】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号１８６の軽鎖可変領域をコードする配列番号１９４のポリヌクレオチド、配列番号１８７の重鎖可変領域をコードする配列番号１９５のポリヌクレオチド、配列番号１８６の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１９６、配列番号１９７、および配列番号１９８）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号１８７の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号１９９、配列番号２００、および配列番号２０１）をコードするポリヌクレオチド。

【０８５７】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２０２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８５８】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴ
ＧＣＡＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＧ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＧＴＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ（配

列番号２１０）。

【０８５９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２０３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８６０】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＧＧＧＧＧＧＣＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＡＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣ
ＡＴＧＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴ
ＣＧＡＴＣＧＣＡＴＧＣＡＴＴＴＴＴＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＡＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡ
ＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＣＣＣ
ＴＣＧＴＣＧＣＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＧＧＧＧＡＴＴＴＡ
ＴＴＣＴＡＣＴＧＡＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＧＣＣＴＴＧ（配列番号２１１）。

【０８６１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２０２の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２１２、配列番号２１３、および配列番号２１４の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８６２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２０３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２１５、配列番号２１６、および配列番号２１７の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８６３】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２０２の軽鎖可変領域をコードする配列番号２１０のポリヌクレオチド、配列番号２０３の重鎖可変領域をコードする配列番号２１１のポリヌクレオチド、配列番号２０２の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２１２、配列番号２１３、および配列番号２１４）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号２０３の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２１５、配列番号２１６、および配列番号２１７）をコードするポリヌクレオチド。

【０８６４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２１８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８６５】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＧＴＴＡＧＴＡＧＣ
ＴＡＣＴＴＡＡＡＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ

ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡ
ＴＧＧＴＧＣＴＧＣＴ（配列番号２２６）。

【０８６６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２１９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８６７】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＴＡＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＡＡＴＧＣＡＡＴＡＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＴＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＣＣＣＴＡＣＧＡＣＡＧＴ
ＴＡＴＧＧＴＴＡＴＧＴＴＧＡＴＡＣＣＴＴＴＴＧＧＡＧＣＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＣＴＣ
（配列番号２２７）。

【０８６８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２１８の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２２８、配列番号２２９、および配列番号２３０の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８６９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２１９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２３１、配列番号２３２、および配列番号２３３の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８７０】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２１８の軽鎖可変領域をコードする配列番号２２６のポリヌクレオチド、配列番号２１９の重鎖可変領域をコードする配列番号２２７のポリヌクレオチド、配列番号２１８の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２２８、配列番号２２９、および配列番号２３０）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号２１９の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２３１、配列番号２３２、および配列番号２３３）をコードするポリヌクレオチド。

【０８７１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２３４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８７２】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＡＧＧＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＧＡＣＴＣＴＡＧＡＴＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＴＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＴＧＴＡＧＴＡＧ
ＴＧＧＴＧＡＴＴＧＴＴＡＴＧＣＴ（配列番号２４２）。

【０８７３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２３５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８７４】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＴＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧ
ＣＡＴＧＣＡＴＴＧＴＴＡＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡ
ＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧ
ＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧ
ＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＴＴＧＴＧＣＧＡＡＡＧＣＣＴＡＴＧＡＣＴＴＧ（配列番号２４３）。

【０８７５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２３４の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２４４、配列番号２４５、および配列番号２４６の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８７６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２３５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２４７、配列番号２４８、および配列番号２４９の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８７７】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２３４の軽鎖可変領域をコードする配列番号２４２のポリヌクレオチド、配列番号２３５の重鎖可変領域をコードする配列番号２４３のポリヌクレオチド、配列番号２３４の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２４４、配列番号２４５、および配列番号２４６）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号２３５の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２４７、配列番号２４８、および配列番号２４９）をコードするポリヌクレオチド。

【０８７８】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリ

ヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２５０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８７９】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＴＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＣ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＣＧＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＴＴＡＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧ
ＴＧＡＴＧＡＴＧＣＣ（配列番号２５８）。

【０８８０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２５１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８８１】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＣＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＣＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＧＣＡＴＡＣＴＡＴＡＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＣＴＣＴＧＡＧＴＧＡＴＣＡＴＡＴＡＴＣＴＴＡＣＧＣＧＡＧＧＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＧＴＧＣＡＡＴ
ＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ（配列番号２５９）。

【０８８２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２５０の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２６０、配列番号２６１、および配列番号２６２の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８８３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２５１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２６３、配列番号２６４、および配列番号２６５の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８８４】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２５０の軽鎖可変領域をコードする配列番号２５８のポリヌクレオチド、配列番号２５１の重鎖可変領域をコードする配列番号２５９のポリヌクレオチド、配列番号２５０の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２６０、配列番号２６１、および配列番号２６２）をコードするポリヌクレオ

チド、および配列番号２５１の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２６３、配列番号２６４、および配列番号２６５）をコードするポリヌクレオチド。

【０８８５】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２６６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８８６】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＣＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＧＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＣ
ＡＡＣＡＡＡＡＡＴＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＧＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＴＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号２７４）。

【０８８７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２６７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８８８】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＣＣＡＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＴＡＴＣＧ
ＧＡＧＴＣＡＴＴＧＧＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＣＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＴＣＴＴＴＣＴＴＣＴＡＴＴＡＣＴＴＴ
ＣＴＴＧ（配列番号２７５）。

【０８８９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２６６の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２７６、配列番号２７７、および配列番号２７８の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８９０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２６７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２７９、配列番号２８０、および配列番号２８１の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８９１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、ま

たは３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２６６の軽鎖可変領域をコードする配列番号２７４のポリヌクレオチド、配列番号２６７の重鎖可変領域をコードする配列番号２７５のポリヌクレオチド、配列番号２６６の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２７６、配列番号２７７、および配列番号２７８）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号２６７の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号２７９、配列番号２８０、および配列番号２８１）をコードするポリヌクレオチド。

【０８９２】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２８２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８９３】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＡＴＴＣＧＡＡＴＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＡ
ＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＴＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＧＴＴＡＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＡＡＴＡＧＴＧＴＣＧＣ
Ｔ（配列番号２９０）。

【０８９４】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２８３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０８９５】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＣＴＴＣＴＧＡＧＴＴＡＧＡＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＧＧ
ＡＴＡＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＴＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴ
ＧＧＡＴＣＧＧＡＴＧＣＡＴＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＴＴＴ
ＴＴＡＣＧＣＧＡＧＴＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡ
ＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡ
ＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＴＴＡ
ＴＡＧＴＧＧＣＴＴＴＧＧＴＴＡＣＴＴＴＡＡＧＴＴＧ（配列番号２９１）。

【０８９６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２８２の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２９２、配列番号２９３、および配列番号２９４の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８９７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２８３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号２９５、配列番号２９６、および配列番号２９７の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０８９８】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２８２の軽鎖可変領域をコードする配列番号２９０のポリヌクレオチド、配列番号２８３の重鎖可変領域をコードする配列番号２９１のポリヌクレオチド、相補性決定領域（配列番号２９２、配列番号２９３、および配列番号２９４）をコードするポリヌクレオチド、および相補性決定領域（配列番号２９５、配列番号２９６、および配列番号２９７）をコードするポリヌクレオチド。

【０８９９】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２９８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９００】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＧＴＴＡＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＴＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＴＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＣＴＴＧＧＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号３０６）。

【０９０１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号２９９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９０２】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＧＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣＴＧＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＣＡＴＴＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＣＴＴＣＴＧＡＴＡＴＴＴＴＴＴＡＴＴＡＴＣＧＴＡＡＣＴＴＧ（配列番号３０７）。

【０９０３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２９８の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３０８、配列番号３０９、および配列番号３１０の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９０４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号２９９の重鎖可変配列の相補性決定領域

（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３１１、配列番号３１２、および配列番号３１３の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９０５】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号２９８の軽鎖可変領域をコードする配列番号３０６のポリヌクレオチド、配列番号２９９の重鎖可変領域をコードする配列番号３０７のポリヌクレオチド、配列番号２９８の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３０８、配列番号３０９、および配列番号３１０）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号２９９の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３１１、配列番号３１２、および配列番号３１３）をコードするポリヌクレオチド。

【０９０６】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３１４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９０７】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＧＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＣＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＣＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＧＡＣＡＴＧＧＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＧＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣ
ＴＧＡＴＡＡＴＡＣＴ（配列番号３２２）。

【０９０８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３１５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９０９】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＧＣＡＴＧＣＡＡＴＡＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＧＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＣＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＴＣＡＴＴＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＣＴＧＧ
ＴＴＡＴＧＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＧＧＧＧＣＴＴＧＡＣＴＴＧ（配列番号３２３）。

【０９１０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３１４の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３２４、配列番号３２５、および配列番号３２６の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、また

はあるいはそれから成る。

【０９１１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３１５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３２７、配列番号３２８、および配列番号３２９の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９１２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３１４の軽鎖可変領域をコードする配列番号３２２のポリヌクレオチド、配列番号３１５の重鎖可変領域をコードする配列番号３２３のポリヌクレオチド、配列番号３１４の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３２４、配列番号３２５、および配列番号３２６）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号３１５の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３２７、配列番号３２８、および配列番号３２９）をコードするポリヌクレオチド。

【０９１３】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３３０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９１４】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＣＴＡＧＴＧＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡ
ＴＧＴＴ（配列番号３３８）。

【０９１５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３３１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９１６】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＧＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＡＣＡＡＧＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＴＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＴ
ＣＧＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧ
ＴＧＧＴＧＴＴＴＧＧＣＴＧＣＴＴＧＡＴＧＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣ（配列番号３３９）
。

【０９１７】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３３０の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３４０、配列番号３４１、および配列番号３４２の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０９１８】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３３１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３４３、配列番号３４４、および配列番号３４５の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０９１９】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３３０の軽鎖可変領域をコードする配列番号３３８のポリヌクレオチド、配列番号３３１の重鎖可変領域をコードする配列番号３３９のポリヌクレオチド、配列番号３３０の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３４０、配列番号３４１、および配列番号３４２）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号３３１の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３４３、配列番号３４４、および配列番号３４５）をコードするポリヌクレオチド。
【０９２０】
本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３４６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９２１】
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＡＡＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡ
ＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴ
ＡＡＴＴＧＧＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣ
ＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＴＡＧＧＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧ
ＧＧＴＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧ
ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧ
ＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡＴＧＴ
ＴＧＡＴＡＡＴＧＴＴ（配列番号３５４）。
【０９２２】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３４７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９２３】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧ
ＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣ
ＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧ
ＧＧＣＴＧＧＴＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡ
ＴＣＧＧＡＴＡＣＡＴＴＣＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＣ

ＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＧＣＴＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧ
ＴＧＧＴＧＴＧＴＧＧＡＴＣＣＴＴＧＡＴＧＧＴＴＴＴＧＣＴＣＣＣ（配列番号３５５）
。

【０９２４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３４６の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３５６、配列番号３５７、および配列番号３５８の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９２５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３４７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３５９、配列番号３６０、および配列番号３６１の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９２６】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３４６の軽鎖可変領域をコードする配列番号３５４のポリヌクレオチド、配列番号３４７の重鎖可変領域をコードする配列番号３５５のポリヌクレオチド、配列番号３４６の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３５６、配列番号３５７、および配列番号３５８）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号３４７の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３５９、配列番号３６０、および配列番号３６１）をコードするポリヌクレオチド。

【０９２７】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３６２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９２８】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＴＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＣＡＧ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＧＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＡＧＧＧＡＴＧＴＧＧＡ
ＴＴＣＴ（配列番号３７０）。

【０９２９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３６３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９３０】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ

ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＣＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＴＡＣＴＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＣ
ＴＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡ
ＴＣＧＣＡＴＧＴＡＴＴＧＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡ
ＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣ
ＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＡＡＴＧＧＧＡＴＴＡ
ＴＧＧＴＧＧＴＡＡＴＧＴＴＧＧＴＴＧＧＧＧＴＴＡＴＧＡＣＴＴＧ（配列番号３７１）
。

【０９３１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３６２の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３７２、配列番号３７３、および配列番号３７４の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９３２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３６３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３７５、配列番号３７６、および配列番号３７７の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９３３】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３６２の軽鎖可変領域をコードする配列番号３７０のポリヌクレオチド、配列番号３６３の重鎖可変領域をコードする配列番号３７１のポリヌクレオチド、配列番号３６２の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３７２、配列番号３７３、および配列番号３７４）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号３６３の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３７５、配列番号３７６、および配列番号３７７）をコードするポリヌクレオチド。

【０９３４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３７８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９３５】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＡＴＴＣＧＡＡＴＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴ
ＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＧＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＧＣＴＡＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴＴＣＡＡＡＴＣＣ
Ｔ（配列番号３８６）。

【０９３６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３７９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９３７】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＡＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＣＴＣＧＡＣＣＴＣＧＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＴＴＣＡＴＧ
ＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡ
ＴＣＧＣＴＴＧＴＡＴＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＴＣＣＡＣＴＴＴＣＴＡ
ＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣ
ＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＴＴＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＴＴＡＴＡＧ
ＴＧＧＴＴＡＴＧＧＴＴＡＴＴＴＴＡＡＧＴＴＧ（配列番号３８７）。

【０９３８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３７８の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３８８、配列番号３８９、および配列番号３９０の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９３９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３７９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号３９１、配列番号３９２、および配列番号３９３の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９４０】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３７８の軽鎖可変領域をコードする配列番号３８６のポリヌクレオチド、配列番号３７９の重鎖可変領域をコードする配列番号３８７のポリヌクレオチド、配列番号３７８の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３８８、配列番号３８９、および配列番号３９０）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号３７９の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号３９１、配列番号３９２、および配列番号３９３）をコードするポリヌクレオチド。

【０９４１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３９４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９４２】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＴＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＡＴＣＧＡＡＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＧＴＣＣＡＴＴＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧ
ＡＡＣＡＡＣＣＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ

ＧＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＣＴＡＴＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＴ
ＴＧＡＴＡＣＧＧＡＴＧＧＴ（配列番号４０２）。

【０９４３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号３９５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９４４】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＣＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＡＣＴＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＴ
ＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡ
ＴＣＧＣＡＴＧＣＡＴＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡＴＧＧＣＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣ
ＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧ
ＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＧＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧ
ＣＧＧＡＣＡＣＧＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＡＡＴＧＧＧＣＡＴＡ
ＴＡＧＴＣＡＡＧＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＣＴＴＴＴＧＡＴＣＴＣ（配列番号４０３）
。

【０９４５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３９４の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４０４、配列番号４０５、および配列番号４０６の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９４６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号３９５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４０７、配列番号４０８、および配列番号４０９の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９４７】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号３９４の軽鎖可変領域をコードする配列番号４０２のポリヌクレオチド、配列番号３９５の重鎖可変領域をコードする配列番号４０３のポリヌクレオチド、配列番号３９４の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４０４、配列番号４０５、および配列番号４０６）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号３９５の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４０７、配列番号４０８、および配列番号４０９）をコードするポリヌクレオチド。

【０９４８】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４１０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９４９】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ

ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＴＡＴＴＡＧＴＡＧＣ
ＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＴＴＴＣＴＡＴＴＡＧ
ＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号４１８）。

【０９５０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４１１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９５１】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＴＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＴＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＡＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＧＴＴＣＴＧＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧ
ＡＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ（配列番号４１９）。

【０９５２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４１０の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４２０、配列番号４２１、および配列番号４２２の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９５３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４１１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４２３、配列番号４２４、および配列番号４２５の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９５４】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４１０の軽鎖可変領域をコードする配列番号４１８のポリヌクレオチド、配列番号４１１の重鎖可変領域をコードする配列番号４１９のポリヌクレオチド、配列番号４１０の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４２０、配列番号４２１、および配列番号４２２）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号４１１の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４２３、配列番号４２４、および配列番号４２５）をコードするポリヌクレオチド。

【０９５５】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４２６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチ

ド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９５６】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＧＡＡＡＧＣ
ＴＡＴＣＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＣＡＡＴＧＣＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＴＴＡＴＴＡＧＴＡＴＴＡＧ
ＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号４３４）。

【０９５７】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４２７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９５８】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＧＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＡＴＡＡＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＧＴＴＣＴＴＧＴＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＧＧ
ＡＧＣＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣ（配列番号４３５）。

【０９５９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４２６の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４３６、配列番号４３７、および配列番号４３８の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９６０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４２７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４３９、配列番号４４０、および配列番号４４１の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９６１】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４２６の軽鎖可変領域をコードする配列番号４３４のポリヌクレオチド、配列番号４２７の重鎖可変領域をコードする配列番号４３５のポリヌクレオチド、配列番号４２６の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４３６、配列番号４３７、および配列番号４３８）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号４２７の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４３９、配列番号４４０、および配列番号４４１）をコードするポリヌクレオチド。

【０９６２】
本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４４２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９６３】
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＡＡＧＡＧＴＧＴＴＡＴＧＡＡＴ
ＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＴＡＴＡＧ
ＴＧＡＴＣＡＴＧＧＧＡＣＴ（配列番号４５０）。
【０９６４】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４４３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９６５】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＣＧＡＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＣＣＡＡＴＧＡＡＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＡＣＣＡＴＡＧＴＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＡＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＣＡＧＴＴＡＴＧＴＴＴＣＡＴＣＴＧＧ
ＴＴＡＴＧＣＣＴＡＣＴＡＴＴＴＴＡＡＴＧＴＣ（配列番号４５１）。
【０９６６】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４４２の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４５２、配列番号４５３、および配列番号４５４の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０９６７】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４４３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４５５、配列番号４５６、および配列番号４５７の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０９６８】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４４２の軽鎖可変領域をコードする配列番号４５０のポリヌクレオチド、配列番号４４３の重鎖可変領域をコードす

る配列番号４５１のポリヌクレオチド、配列番号４４２の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４５２、配列番号４５３、および配列番号４５４）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号４４３の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４５５、配列番号４５６、および配列番号４５７）をコードするポリヌクレオチドの全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９６９】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４５８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９７０】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣ
ＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣ
ＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡ
ＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧ
ＴＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＧＧＧＣＧＧＴＴＡＴＣＴＴＧＡＴＡＧＴＧＴ
ＴＡＴＴ（配列番号４６６）。

【０９７１】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４５９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９７２】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＴＴＣＡＡＴＡＡＡＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＣＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＧＣＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＴＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＧＡＧＴＧＧＡＡＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡ
ＡＴＡＴＧＧＴＡＡＡＴＴＴＡＡＣＡＴＣ（配列番号４６７）。

【０９７３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４５８の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４６８、配列番号４６９、および配列番号４７０の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９７４】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４５９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４７１、配列番号４７２、および配列番号４７３の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９７５】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌ

クレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４５８の軽鎖可変領域をコードする配列番号４６６のポリヌクレオチド、配列番号４５９の重鎖可変領域をコードする配列番号４６７のポリヌクレオチド、配列番号４５８の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４６８、配列番号４６９、および配列番号４７０）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号４５９の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４７１、配列番号４７２、および配列番号４７３）をコードするポリヌクレオチド。

【０９７６】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４７４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９７７】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＣＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣ
ＴＴＴＴＴＧＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＡＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＡＡＴ（配列番号４８２）。

【０９７８】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４７５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９７９】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＴＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＡ
ＣＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＧＣＧ
ＡＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡ
ＴＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＧＴＣ（配列番号４８３）。

【０９８０】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４７４の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４８４、配列番号４８５、および配列番号４８６の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９８１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４７５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号４８７

、配列番号４８８、および配列番号４８９の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９８２】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４７４の軽鎖可変領域をコードする配列番号４８２のポリヌクレオチド、配列番号４７５の重鎖可変領域をコードする配列番号４８３のポリヌクレオチド、配列番号４７４の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号４８４、配列番号４８５、および配列番号４８６）をコードするポリヌクレオチド、および相配列番号４７５の重鎖可変領域の補性決定領域（配列番号４８７、配列番号４８８、および配列番号４８９）をコードするポリヌクレオチド。

【０９８３】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４９０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９８４】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＣＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣ
ＴＴＴＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＧＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＡＡＴ（配列番号４９８）。

【０９８５】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号４９１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９８６】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＴＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＡ
ＣＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＧＣＧ
ＡＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡ
ＴＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＧＴＣ（配列番号４９９）。

【０９８７】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４９０の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５００、配列番号５０１、および配列番号５０２の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９８８】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号４９１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５０３、配列番号５０４、および配列番号５０５の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。
【０９８９】
本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号４９０の軽鎖可変領域をコードする配列番号４９８のポリヌクレオチド、配列番号４９１の重鎖可変領域をコードする配列番号４９９のポリヌクレオチド、配列番号４９０の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５００、配列番号５０１、および配列番号５０２）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号４９１の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５０３、配列番号５０４、および配列番号５０５）をコードするポリヌクレオチド。
【０９９０】
本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５０６の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９９１】
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＡＴＴＧＡＡＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＣＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＴＧＴＴＴＴＴＡＡＴ
ＡＡＴＡＴＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＣＴＣＴＣ
ＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧ
ＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧ
ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧ
ＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＧＴＡＴＡＡＡＡＧＴＧＡＴＡＧＴＡＡＴＧＡ
ＴＧＧＣＧＡＴＡＡＴＧＴＴ（配列番号５１４）。
【０９９２】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５０７の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：
【０９９３】
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＣＡＧＧＡＡＴＴＣＡＡＴＡＡＣＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＡＡＴＣＡＴＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＡＡＣＧＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧ
ＧＧＣＡＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＣＣＡＴＣＣＴＧＧＴＣＴＴＧＧＴＡＧ
ＴＧＧＴＡＡＣＡＴＣ（配列番号５１５）。
【０９９４】
本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメ

ントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５０６の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５１６、配列番号５１７、および配列番号５１８の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９９５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５０７の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５１９、配列番号５２０、および配列番号５２１の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【０９９６】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５０６の軽鎖可変領域をコードする配列番号５１４のポリヌクレオチド、配列番号５０７の重鎖可変領域をコードする配列番号５１５のポリヌクレオチド、配列番号５０６の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５１６、配列番号５１７、および配列番号５１８）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号５０７の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５１９、配列番号５２０、および配列番号５２１）をコードするポリヌクレオチド。

【０９９７】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５２２の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【０９９８】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＧＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＧＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴ
ＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣ
ＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧ
ＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧ
ＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＡＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧ
ＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＴＡＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＣＣＴＡＴＡＡＴ
ＴＡＣＴ（配列番号５３０）。

【０９９９】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５２３の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１０００】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＡＣＡＡ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧ
ＧＧＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧ
ＧＧＣＡＡＡＣＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＧＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡ

ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＡＣＡＴＴＴＧＡＴＧＧＴＴＡＴＧＡＧＴＴＧ（配列番号５３１）。

【１００１】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５２２の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５３２、配列番号５３３、および配列番号５３４の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【１００２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５２３の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５３５、配列番号５３６、および配列番号５３７の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【１００３】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５２２の軽鎖可変領域をコードする配列番号５３０のポリヌクレオチド、配列番号５２３の重鎖可変領域をコードする配列番号５３１のポリヌクレオチド、配列番号５２２の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５３２、配列番号５３３、および配列番号５３４）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号５２３の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５３５、配列番号５３６、および配列番号５３７）をコードするポリヌクレオチド。

【１００４】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５３８の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１００５】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＣＣＴＧＴＧＴＣＴＧＴＣＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＡＣＡＣＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＣＧＴＴＴＡＴＡＧＴＡＡＴＡＡＣＣＴＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＴＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＧＣＧＣＡＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＴＡＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＧＴＣＡＴＴＡＡＴＡＧＴ（配列番号５４６）。

【１００６】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５３９の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１００７】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＧＣ

ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧ
ＧＧＣＧＡＧＴＧＧＣＣＧＡＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧ
ＧＴＡＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧ
ＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＴＴＣＴＴＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧ
ＡＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ（配列番号５４７）。

【１００８】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３８の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５４８、配列番号５４９、および配列番号５５０の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【１００９】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５３９の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５５１、配列番号５５２、および配列番号５５３の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【１０１０】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５３８の軽鎖可変領域をコードする配列番号５４６のポリヌクレオチド、配列番号５３９の重鎖可変領域をコードする配列番号５４７のポリヌクレオチド、配列番号５３８の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５４８、配列番号５４９、および配列番号５５０）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号５３９の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５５１、配列番号５５２、および配列番号５５３）をコードするポリヌクレオチド。

【１０１１】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５５４の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１０１２】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴ
ＧＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号５６２）。

【１０１３】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５５５の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１０１４】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧ
ＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧ
ＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧ
ＣＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＧＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＡＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＡＡＡＴＡＣＡＴＣＧ
ＧＡＴＡＣＡＴＴＧＡＴＡＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＴＡＡＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣ
ＣＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣ
ＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡ
ＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＡＡＧＴＡＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣ
ＴＧＡＴＧＧＡＧＧＣＣＡＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ（配列番号５６３）。

【１０１５】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５５４の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５６４、配列番号５６５、および配列番号５６６の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【１０１６】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５５５の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５６７、配列番号５６８、および配列番号５６９の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【１０１７】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５５４の軽鎖可変領域をコードする配列番号５６２のポリヌクレオチド、配列番号５５５の重鎖可変領域をコードする配列番号５６３のポリヌクレオチド、配列番号５５４の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５６４、配列番号５６５、および配列番号５６６）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号５５５の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５６７、配列番号５６８、および配列番号５６９）をコードするポリヌクレオチド。

【１０１８】

本発明は、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをさらに対象とする。本発明の１つの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５７０の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１０１９】

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧ
ＣＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡ
ＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣ
ＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴ
ＧＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡ
ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴ
ＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣ
ＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡ
ＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＧＡ
ＴＡＡＴＧＣＴ（配列番号５７８）。

【１０２０】

本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５７１の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る：

【１０２１】

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＡＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＡＡＣＡＴＧＧＧＣＴＧＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧＡＡＧＴＡＴＴＡＣＴＡＴＴＧＡＴＧＧＴＣＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＧＧＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＴＴＣＴＴＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＧＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ（配列番号５７９）。

【１０２２】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５７０の軽鎖可変配列の補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５８０、配列番号５８１、および配列番号５８２の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【１０２３】

本発明のさらなる実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、配列番号５７１の重鎖可変配列の相補性決定領域（ＣＤＲまたは超可変領域）をコードするポリヌクレオチドに対応する、配列番号５８３、配列番号５８４、および配列番号５８５の１つ以上のポリヌクレオチド配列を含む、またはあるいはそれから成る。

【１０２４】

本発明はまた、本明細書に記載される抗体フラグメントをコードする１つ以上のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を企図する。本発明の１つの実施形態では、ＩＬ－６に対して結合特異性を有する抗体のフラグメントをコードするポリヌクレオチドは、以下の抗体フラグメントをコードするポリヌクレオチド全てを含む、１つ、２つ、または３つ以上を含む、またはあるいはそれから成る：配列番号５７０の軽鎖可変領域をコードする配列番号５７８のポリヌクレオチド、配列番号５７１の重鎖可変領域をコードする配列番号５７９のポリヌクレオチド、配列番号５７０の軽鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５８０、配列番号５８１、および配列番号５８２）をコードするポリヌクレオチド、および配列番号５７１の重鎖可変領域の相補性決定領域（配列番号５８３、配列番号５８４、および配列番号５８５）をコードするポリヌクレオチド。

【１０２５】

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

【１０２６】

ＧＴＧＧＣＴＧＣＡＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧＣＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧＴ（配列番号５８７）。

【１０２７】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号５８８ガンマ－１定常重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む：
【１０２８】
ＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣ
ＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴ
ＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣ
ＧＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣ
ＣＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡ
ＧＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＣ
ＣＴＡＣＡＴＣＴＧＣＡＡＣＧＴＧＡＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧ
ＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＣＣＣＡＡＡＴＣＴＴＧＴＧＡＣＡＡＡＡＣＴＣ
ＡＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＣＴＣＣＴＧＧＧＧＧＧ
ＡＣＣＧＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣ
ＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＡＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧ
ＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧ
ＧＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧ
ＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＡＣＧＣＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡ
ＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＴＧＧＣＡＡ
ＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＣＣＣＴＣＣＣＡＧＣＣ
ＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣ
ＧＡＧＡＡＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡ
ＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡ
ＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡ
ＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴ
ＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣ
ＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＧＧＡＡＣＧＴＣＴＴＣＴ
ＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣ
ＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＧＧＧＧＴＡＡＡ（配列番号５８９）
。
【１０２９】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号７００の可変重鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む：
【１０３０】
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧ
ＣＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴ
ＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＣＡＴＣＡＴＣＴＡＴＧＧＴ
ＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＣＧＣＣＴＡＣＧＣＴＡＣＣＴＣＣＧＣＴＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴ
ＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴ
ＴＣＡＡＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＴＧＴＡＴ
ＴＡＣＴＧＴＧＣＴＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴＧＣＡＡＡＧＴ
ＴＣＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧ
Ｃ（配列番号７００）。
【１０３１】
本発明の別の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、以下の配列番号７２３の可変軽鎖ポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列をさらに含む：
【１０３２】
ＧＣＴＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡ
ＴＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣ

ＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣ
ＡＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴ
ＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣ
ＴＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴ
ＣＴＧＡＧＧＡＡＣＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴ（配列番号７２３）。

【１０３３】

１つの実施形態では、本発明は、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、または７０８から選択される抗ＩＬ－６$Ｖ_{H}$抗体アミノ酸配列をコードする、またはその変異体をコードするポリヌクレオチドを含む単離ポリヌクレオチドを対象とし、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）が、ウサギ抗ＩＬ－６抗体$Ｖ_{H}$ポリペプチドまたは保存アミノ酸置換中の対応する位置で存在しているアミノ酸と置換されている。

【１０３４】

他の実施形態では、本発明は、配列番号２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、または７０９の抗ＩＬ－６$Ｖ_{L}$抗体アミノ酸配列をコードする、またはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列を含む単離ポリヌクレオチドを対象とし、少なくとも１つのフレームワーク残基（ＦＲ残基）が、ウサギ抗ＩＬ－６抗体$Ｖ_{L}$ポリペプチドまたは保存アミノ酸置換中の対応する位置で存在しているアミノ酸と置換されている。

【１０３５】

さらに別の実施形態では、本発明は、配列番号２および配列番号３、配列番号２および配列番号１８、配列番号２および配列番号１９、配列番号２０および配列番号３、配列番号２０および配列番号１８、配列番号２０および配列番号１９、配列番号２１および配列番号２２、配列番号３７および配列番号３８、配列番号５３および配列番号５４、配列番号６９および配列番号７０、配列番号８５および配列番号８６、配列番号１０１および配列番号１０２、配列番号１０１および配列番号１１７、配列番号１０１および配列番号１１８、配列番号１１９および配列番号１０２、配列番号１１９および配列番号１１７、配列番号１１９および配列番号１１８、配列番号１２２および配列番号１２３、配列番号１３８および配列番号１３９、配列番号１５４および配列番号１５５、配列番号１７０および配列番号１７１、配列番号１８６および配列番号１８７、配列番号２０２および配列番号２０３、配列番号２１８および配列番号２１９、配列番号２３４および配列番号２３５、配列番号２５０および配列番号２５１、配列番号２６６および配列番号２６７、配列番号２８２および配列番号２８３、配列番号２９８および配列番号２９９、配列番号３１４および配列番号３１５、配列番号３３０および配列番号３３１、配列番号３４６および配列番号３４７、配列番号３６２および配列番号３６３、配列番号３７８および配列番号３７９、配列番号３９４および配列番号３９５、配列番号４１０および配列番号４１１、配列番号４２６および配列番号４２７、配列番号４４２および配列番号４４３、配列番号４５８および配列番号４５９、配列番号４７４および配列番号４７５、配列番号４９０および配列番号４９１、配列番号５０６および配列番号５０７、配列番号５２２および配列番号５２３、配列番号５３８および配列番号５３９、配列番号５５４および配列番号５５５

、または配列番号５７０、および配列番号５７１に含有されるポリペプチドをコードする配列を含む、１つ以上の異種ポリヌクレオチドを対象とする。

【１０３６】

他の実施形態では、本発明は、抗ＩＬ－６抗体に由来する少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する単離ポリヌクレオチドを対象とし、該発現されるポリペプチドが単独でＩＬ－６に特異的に結合するか、または抗ＩＬ－６抗体に由来する少なくとも１つのＣＤＲポリペプチドを含有するポリペプチドを発現する別のポリヌクレオチド配列と関連して発現される時に、ＩＬ－６に特異的に結合し、該少なくとも１つのＣＤＲは、配列番号３、１８、１９、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１７、１１８、１２３、１３９、１５５、１７１、１８７、２０３、２１９、２３５、２５１、２６７、２８３、２９９、３１５、３３１、３４７、３６３、３７９、３９５、４１１、４２７、４４３、４５９、４７５、４９１、５０７、５２３、５３９、５５５、５７１、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、６６８、６７２、６７６、６８０、６８４、６８８、６９１、６９２、７０４、７０８、２、２０、２１、３７、５３、６９、８５、１０１、１１９、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、６４７、６５１、６６０、６６６、６６７、６７１、６７５、６７９、６８３、６８７、６９３、６９９、７０２、７０６、または７０９のV_LまたはV_Hポリペプチドに含有されるそれらから選択される。配列番号６５７および配列番号７０９のV_HおよびV_Lポリペプチドをコードする例示的な核酸配列は、それぞれ、配列番号７００および配列番号７２３に含まれる。

【１０３７】

該ポリヌクレオチドを含む宿主細胞およびベクターもまた企図される。

【１０３８】

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

【１０３９】

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

【１０４０】

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

【１０４１】

【表３－１】

表３．特定のポリペプチドをコードする多重の例示的なポリヌクレオチド

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

【表３－２】

492	484, 500
493	13, 112, 389, 501
494	486, 502
495	487, 503
496	488, 504
497	489, 505
525	341, 533
545	553, 585
554	562, 578
556	564, 580
557	80, 325, 565, 581
558	566, 582
570	562, 578
572	564, 580
573	80, 325, 565, 581
574	566, 582
577	553, 585

【１０４２】

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

【１０４３】

【表４－１】

表４．反復配列。各細胞は、配列表に含まれる反復配列群を記載する。

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

【表４－２】

488, 504
489, 505
545, 577
554, 570
556, 572
558, 574
562, 578
564, 580
566, 582

【１０４４】

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

【１０４５】

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

【１０４６】

高ストリンジェンシー条件下で相互にハイブリッド形成しない核酸は、それらがコードするポリペプチドが実質的に関連している場合、さらに実質的に関連している。これは例

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

【１０４７】

重鎖および軽鎖ポリペプチドおよびポリヌクレオチドの例示的な実施形態

【１０４８】

この項は、重鎖および軽鎖ポリペプチドの例示的な実施形態、ならびにポリペプチド等をコードする例示的なポリヌクレオチドを列挙する。これらの例示的なポリヌクレオチドは、開示されるピチア属発現システムにおける発現に適している。

【１０４９】

ある実施形態では、本発明は、本出願で列挙される、ポリヌクレオチドに対して、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％等、少なくとも７０％の同一性を有するポリヌクレオチド、または本出願で列挙されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、もしくは低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、または高ストリンジェンシーの条件下で、該ポリヌクレオチドにハイブリッド形成するポリヌクレオチド、好ましくは、それに対する制限なしに、ＩＬ－６ポリペプチドへの特異結合を含む、本明細書で示す少なくとも１つの生物学的活性を有するポリペプチドをコードするそれらを含む。別の態様では、本発明は、そのようなポリヌクレオチドによってコードされるそのようなポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチドを含む組成物を含む。さらに別の態様では、本発明は、ＩＬ－６に関連する、またはそのようなポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチドを含む組成物の投与を含む、Ａｂ１等のＩＬ－６アンタゴニストで防止される、治療される、または改善される、疾病または状態の治療の方法を含む。

【１０５０】

ある好ましい実施形態では、重鎖ポリペプチドは、本明細書で列挙される重鎖および／または軽鎖ポリペプチドのＣＤＲ配列の１つ以上（本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド中に含有されるそれらを含む）、および図２および３４～３７または表１で示され、本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド配列中に含有するそれらを含む、本明細書で列挙されるフレームワーク領域ポリペプチドの１つ以上を含む。ある好ましい実施形態では、重鎖ポリペプチドは、図２および３４～３７もしくは表１で示されるような、または本明細書で列挙される重鎖または軽鎖ポリペプチド中に含有されるような、１つ以上のフレームワーク４領域配列を含む。

【１０５１】

ある好ましい実施形態では、軽鎖ポリペプチドは、本明細書で列挙される重鎖および／または軽鎖ポリペプチドのＣＤＲ配列の１つ以上（本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド中に含有されるそれらを含む）、および図２および３４～３７または表１で示され、本明細書で列挙される重鎖および軽鎖ポリペプチド配列中に含有されるそれらを含む、本明細書で列挙されるフレームワーク領域ポリペプチドの１つ以上を含む。ある好ましい実施形態では、軽鎖ポリペプチドは、図２および３４～３７もしくは表１で示されるような、または本明細書で列挙される重鎖または軽鎖ポリペプチド中に含有されるような、１つ以上のフレームワーク４領域配列を含む。

【１０５２】
本明細書で列挙される任意の実施形態において、列挙されるある配列は、別途文脈が示さない限り、相互に置換され得る。特定の配列が相互に置換され得る列挙は、そのように列挙される際、限定的ではなく説明的であると理解され、また、置換の説明的実施例が列挙されない時でさえもそのような置換は含まれると理解される。例として、１つ以上のＡｂ１軽鎖ポリペプチド、例えば、配列番号２、２０、６４７、６５１、６６０、６６６、６９９、７０２、７０６、または７０９うちのいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１軽鎖ポリペプチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１重鎖ポリペプチドの１つ、例えば、配列番号３、１８、１９、６５２、６５６、６５７、６５８、６６１、６６４、６６５、７０４、または７０８のうちのいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１重鎖ポリペプチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１軽鎖ポリヌクレオチドの１つ、例えば、配列番号１０、６６２、６９８、７０１、または７０５のうちのいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１軽鎖ポリヌクレオチドが置換され得る。同様に、Ａｂ１重鎖ポリヌクレオチドの１つ、例えば、配列番号１１、６６３、７００、７０３、または７０７のうちのいずれかが列挙される場合はいつでも、別途文脈が示さない限り、別のＡｂ１重鎖ポリヌクレオチドが置換され得る。加えて、任意の数の任意の以下の群の列挙は、以下のように、その群の任意の他の成員による置換を含むことが理解される：Ａｂ２軽鎖ポリペプチド（配列番号２１および６６７）、Ａｂ２軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号２９および６６９）、Ａｂ２重鎖ポリペプチド（配列番号２２および６６８）、Ａｂ２重鎖ポリヌクレオチド（配列番号３０および６７０）、Ａｂ３軽鎖ポリペプチド（配列番号３７および６７１）、Ａｂ３軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号４５および６７３）、Ａｂ３重鎖ポリペプチド（配列番号３８および６７２）、Ａｂ３重鎖ポリヌクレオチド（配列番号４６および６７４）、Ａｂ４軽鎖ポリペプチド（配列番号５３および６７５）、Ａｂ４軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号６１および６７７）、Ａｂ４重鎖ポリペプチド（配列番号５４および６７６）、Ａｂ４重鎖ポリヌクレオチド（配列番号６２および６７８）、Ａｂ５軽鎖ポリペプチド（配列番号６９および６７９）、Ａｂ５軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号７７および６８１）、Ａｂ５重鎖ポリペプチド（配列番号７０および６８０）、Ａｂ５重鎖ポリヌクレオチド（配列番号７８および６８２）、Ａｂ６軽鎖ポリペプチド（配列番号８５および６８３）、Ａｂ６軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号９３および６８５）、Ａｂ６重鎖ポリペプチド（配列番号８６および６８４）、Ａｂ６重鎖ポリヌクレオチド（配列番号９４および６８６）、Ａｂ７軽鎖ポリペプチド（配列番号１０１、１１９、６８７、６９３）、Ａｂ７軽鎖ポリヌクレオチド（配列番号１０９および６８９）、Ａｂ７重鎖ポリペプチド（配列番号１０２、１１７、１１８、６８８、６９１、および６９２）、Ａｂ７重鎖ポリヌクレオチド（配列番号１１０および６９０）、Ａｂ１軽鎖ＣＤＲ１ポリヌクレオチド（配列番号１２および６９４）、Ａｂ１軽鎖ＣＤＲ３ポリヌクレオチド（配列番号１４および６９５）、Ａｂ１重鎖ＣＤＲ２ポリヌクレオチド（配列番号１６および６９６）、およびＡｂ１重鎖ＣＤＲ３ポリヌクレオチド（配列番号１７および６９７）。

【１０５３】
抗ＩＬ－６活性

【１０５４】
前項で述べたように、ＩＬ－６は、信号変換糖タンパク質ｇｐ１３０およびＩＬ－６受容体（ＩＬ－６Ｒ）の少なくとも１つのサブユニットを含む受容体複合体を介して、細胞反応を推進するサイトカイン群の一員である。ＩＬ－６Ｒはまた、可溶型（ｓＩＬ－６Ｒ）で存在し得る。ＩＬ－６は、ＩＬ－６Ｒに結合し、ＩＬ－６Ｒは次いで信号変換受容体ｇｐ１３０を二量体化する。

【１０５５】
本発明の抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントは、抗ＩＬ－６活性を示すことによって有用であると考えられる。本発明の１つの非限定実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメントは、可溶性ＩＬ－６もしくは細胞

表面で発現するＩＬ－６であり得るＩＬ－６に結合することによって抗ＩＬ－６活性を示し、および／またはＩＬ－６のＩＬ－６Ｒへの結合、および／またはｇｐ１３０信号変換糖タンパク質の活性化（二量化）、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多重体の形成、および任意の前述の生物学的作用を防止し得る、または阻害し得る。主題の抗ＩＬ－６抗体は、特定の抗体がどこでＩＬ－６に結合するか（すなわち、エピトープ）、および／またはそれがどのように前述のＩＬ－６複合体および／または多重体およびその生物学的作用の形成に影響を及ぼすかに基づく、異なるアンタゴニスト活性を有し得る。したがって、本発明に記載の異なる抗ＩＬ－６抗体は、例えば、関節リウマチ等の、かなりの可溶性ＩＬ－６の形成および蓄積を伴う状態を予防する、または治療するのにより適し得る一方、他の抗体は、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０またはＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ／ｇｐ１３０多重体の防止が所望の治療結果である治療において好適である。これは、結合および他のアッセイにおいて決定することができる。

【１０５６】

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

【１０５７】

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

【１０５８】

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

【１０５９】

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

【１０６０】

Ｂ細胞のスクリーニングおよび単離

【１０６１】

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

【１０６２】
１つの実施形態では、本発明は、以下のステップを含む方法を提供する。
【１０６３】
ａ．少なくとも１つの抗原特異的Ｂ細胞を含む細胞集団を調製し、
【１０６４】
ｂ．少なくとも１つの抗原特異的Ｂ細胞を含む濃縮された細胞集団を形成するために、例えば、クロマトグラフィーによって細胞集団を濃縮し、
【１０６５】
ｃ．濃縮されたＢ細胞集団から単一Ｂ細胞を単離し、および
【１０６６】
ｄ．単一Ｂ細胞が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定する。
【１０６７】
他の実施形態では、本発明は、単一抗体産生Ｂ細胞改善を単離する方法の改善を提供し、その改善には、免疫した、または抗原に自然曝露された宿主から得た濃縮Ｂ細胞集団濃縮を含み、そこでは、濃縮ステップがいかなる選択ステップにも先行し、少なくとも１つの培養ステップを含み、該抗原に特異的である単一モノクローナル抗体を産生するＢ細胞のクローン集団をもたらす。
【１０６８】
本出願を通して、「Ｂ細胞のクローン集団」は、所望の抗原に特異的である単一抗体のみを分泌するＢ細胞の集団を指す。すなわち、これらの細胞は、所望の抗原に特異的であるモノクローナルの１つの種類のみを産生する。
【１０６９】
本出願では、細胞集団を「濃縮する」ことは、例えば、所望の抗原に対して免疫される宿主に由来するＢ細胞含有単離細胞集団等の混合細胞集団に含有される、所望の細胞、典型的には抗原特異的細胞の頻度の増加を意味する。したがって、濃縮された細胞集団は、濃縮ステップの結果として、抗原特異的細胞の高頻度を有する細胞集団を含むが、この細胞集団は、異なる抗体を含有および産生し得る。
【１０７０】
「細胞集団」という一般用語は、複数の濃縮ステップが実行される時に細胞集団は前濃縮および後濃縮の両方であることができることに留意して、前濃縮および後濃縮細胞集団を含む。例えば１つの実施形態では、本発明は、以下の方法を提供する。
【１０７１】
ａ．回収された細胞集団を得るために、細胞集団を免疫した宿主から回収し、
【１０７２】
ｂ．回収された細胞集団から少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作り、
【１０７３】
ｃ．第１の濃縮された細胞集団を形成するために、少なくとも１つの単一細胞懸濁液を濃縮し、
【１０７４】
ｄ．第２の濃縮された細胞集団を形成するために、第１の濃縮された細胞集団を濃縮し、
【１０７５】
ｅ．第３の濃縮された細胞集団を形成するために、第２の濃縮された細胞集団を濃縮し、および
【１０７６】
ｆ．第３の濃縮された細胞集団の抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択する。
【１０７７】
各細胞集団は、次のステップで直接的に使用され得、または後のステップのために、長期間もしくは短期間貯蔵のために、または後のステップのために、部分的もしくは全体的に凍結することができる。また、細胞集団からの細胞は、単一細胞懸濁液を産生するため

に、個々に懸濁されることができる。単一細胞懸濁液は、単一細胞懸濁液が前濃縮細胞集団として役立つように濃縮されることができる。次いで、１つ以上の抗原特異的単一細胞懸濁液はともに、濃縮された細胞集団を形成し、例えば、さらなる分析および／または抗体産生のために再び蒔かれる等、抗原特異的単一細胞懸濁液はともに分類されることができる。

【１０７８】

１つの実施形態では、本発明は、約５０％から約１００％またはその中の増分の抗原特異的細胞の頻度を有する、濃縮された細胞集団を産生するために、細胞集団を濃縮する方法を提供する。好ましくは、濃縮された細胞集団は、約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％より大きい、またはそれらに等しい抗原特異的細胞の頻度を有する。

【１０７９】

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

【１０８０】

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

【１０８１】

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

【１０８２】

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

【１０８３】

細胞集団はまた、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイまたはハロアッセイ等の当技術分野で知られている任意の抗原特異性アッセイ技術を実行することによって、濃縮することができる。ＥＬＩＳＡアッセイは、選択的抗原固定化（例えば、ストレプトアビジン、アビジン

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

【１０８４】

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

【１０８５】

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

【１０８６】

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

【１０８７】

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

【１０８８】

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

抗原特異性の増加した頻度を有する細胞の集団から抗体を産生することによって、抗体の量および種類が増加する。

【１０８９】

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

【１０９０】

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

【１０９１】

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

【１０９２】

濃縮ステップに加えて、抗体選択のための方法はまた、抗体配列相同性、特にヒト相同性に関して、細胞集団をスクリーニングするステップの１つ以上を含むことができる。１つの実施形態では、少なくとも１つの単離抗原特異的細胞は、ヒト抗体に対して、約５０％から約１００％、またはその中の増分の相同性、または約６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、または９５％の相同性を有する抗体を産生する。抗体は、ヒト配列に対す

る相同性を増加させるために、ＣＤＲグラフティングまたは選択性決定残基グラフティング（ＳＤＲ）等の当技術分野で知られている技術によって、ヒト化することができる。

【１０９３】

他の実施形態では、本発明はまた、ＩＣ５０、Ｋｄ、および／または相同性に関して上述の任意の実施形態に記載の抗体そのものを提供する。

【１０９４】

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

【１０９５】

第１に、これらの選択手順が、ＩＬ－６またはＴＮＦ－α等の所望の抗原で使用される時に、方法は、実質的には抗体の網羅的補体、すなわち、抗原の種々の異なるエピトープに結合する抗体と思われるようなものを産生する能力のある抗原特異的Ｂ細胞を再現性よくもたらすことが見出された。理論によって縛られることなく、網羅的補体は、初期のＢ細胞回収前に実行される抗原濃縮ステップに起因すると仮定される。さらに、この利点は、これらの特性が特定の抗体のエピトープ特異性によって変化し得るので、異なる特性を有する抗体の単離および選択を可能にする。

【１０９６】

第２に、Ｂ細胞選択プロトコルは、比較的高い結合親和性、すなわち、ピコモルまたはよりよい抗原結合親和性で、通常所望の抗原に結合する単一モノクローナル抗体を分泌する、単一Ｂ細胞を含有するクローンＢ細胞培養、またはその子孫を再現性よく産生することが見出された。それに反して、従前の抗体選択方法は、比較的少数の高い親和性抗体を産生する傾向があり、したがって、治療可能性を伴う抗体を単離するために広範なスクリーニング手順を必要とする。理論によって縛られることなく、このプロトコルは、宿主の体内のＢ細胞免疫化（二次抗原刺激ステップ）、それに続く、回収したクローンＢ細胞の抗原標的に特異的である単一高親和性モノクローナル抗体を分泌する能力および傾向を増強し得る第２の体外のＢ細胞刺激の両方をもたらすことが仮定される。

【１０９７】

第３に、Ｂ細胞選択プロトコルは、（ＩＬ－６特異的Ｂ細胞を伴って本明細書に示されるように）所望の標的に対して、平均して高度選択的（抗原特異的）であるＩｇＧを産生する、濃縮されたＢ細胞を再現性よく産生することが観察された。これらの方法によって回収される抗原濃縮されたＢ細胞は、上述のように、エピトープ特異性の所望の全補体を産生することのできるＢ細胞を含有すると考えられる。

【１０９８】

第４に、Ｂ細胞選択プロトコルは、小さな抗原、すなわち、例えば５－５０アミノ酸長の１００アミノ酸またはそれ未満のペプチドで使用される時でさえ、ペプチドに単一高親和性抗体を分泌するクローンＢ細胞培養を再現性よく引き起こすことが観察された。これは通常かなり困難で、労働集約的で、小さなペプチドに高親和性抗体を産生することでさえ時々実行不可能であるため、これは非常な驚きである。したがって、本発明は、例えば、ウイルス性、細菌、または自己抗原ペプチド等の所望のペプチド標的に治療抗体を産生するために使用することができ、それによって、異なるペプチド標的、例えば異なるウイルス株に、非常に別個の結合特性を有するモノクローナル抗体の産生、またはモノクローナル抗体の混合物の産生を可能にする。この利点は、異なるＨＰＶ株に感染防御免疫を誘発するＨＰＶワクチン等の、所望の価数を有する治療または予防ワクチンの産生において特に有用であり得る。

【１０９９】

第５に、Ｂ細胞選択プロトコルは、特にウサギに由来するＢ細胞で使用される時に、内因性ヒト免疫グロブリンに非常に類似し（アミノ酸レベルで約９０％類似する）、非常にヒト免疫グロブリンに類似した長さを持つＣＤＲを含有し、したがって、潜在的免疫原性の懸念を排除するために、ごくわずかの配列修飾しか必要としない、または全く必要とし

ない抗原特異的抗体配列を再現性よく産生する傾向がある。具体的には、好ましくは、組換え抗体は、抗原認識および全体のＣＤＲ３に必要な宿主（ウサギ）ＣＤＲ１およびＣＤＲ２残基を含有する。その結果、Ｂ細胞および抗体選択プロトコルに従って産生される回収された抗体配列の高抗原結合親和性は、ヒト化を伴っても無傷のまま、または実質的に無傷のままである。

【１１００】

要約すると、これらの方法は、以前に知られているより効率的なプロトコルの使用によって、より異なる別個のエピトープに対してより高い結合親和性を示す抗体を産生するために使用することができる。

【１１０１】

具体的な実施形態では、本発明は、以下のステップを含む過程によって、所望の抗原に特異的である抗体を分泌し、親和性、結合活性、細胞溶解活性等の、少なくとも１つの所望の機能的性質を任意で持つ単一Ｂ細胞を同定するための方法を提供する。

【１１０２】

ａ．抗原に対して宿主を免疫し、

【１１０３】

ｂ．宿主からＢ細胞を回収し、

【１１０４】

ｃ．抗原特異的細胞の頻度を増加させるために、回収されたＢ細胞を濃縮し、

【１１０５】

ｄ．少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作成し、

【１１０６】

ｅ．培養ウェルごとに単一抗原特異的Ｂ細胞の生存に好適な条件下で、単一細胞懸濁液から亜集団を培養し、

【１１０７】

ｆ．亜集団からＢ細胞を単離し、および

【１１０８】

ｇ．単一Ｂ細胞が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定する。

【１１０９】

典型的には、これらの方法は、所望の抗体をコードするポリペプチドおよび核酸配列を全体的または部分的に単離および配列決定する付加的なステップをさらに含む。これらの配列または修飾された形態またはその部分は、所望の抗原に組換え抗体を産生するために、所望の宿主細胞で発現されることができる。

【１１１０】

上述のように、Ｂ細胞のクローン集団は、所望の抗原に対して抗体を産生する抗体分泌Ｂ細胞を主に含むと考えられる。いくつかの抗原および異なるＢ細胞集団で得られた実験結果に基づいて、クローン産生されるＢ細胞および本発明に従って産生されるそれに由来する単離抗原特異的Ｂ細胞は、培養抗原特異的Ｂ細胞からモノクローナル抗体を得る他の方法と比較して、典型的には比較的高い親和性があり、さらにより大きなエピトープ可変性のモノクローナル抗体の選択を、効率的におよび再現性よく産生する能力のあるモノクローナル抗体を分泌するとも考えられる。例示的な実施形態では、そのようなＢ細胞選択方法で使用される免疫細胞の集団は、ウサギに由来する。しかしながら、非ヒトおよびヒト宿主を含む抗体を産生する他の宿主を、免疫Ｂ細胞の供給源として代わりに使用することができる。Ｂ細胞の供給源としてのウサギの使用は、該方法によって得られ得るモノクローナル抗体の多様性を増強し得ると考えられる。また、本発明に記載のウサギに由来する抗体配列は、ヒト抗体配列に対して、典型的には高度の配列同一性を有する配列を有し、それらはほとんど抗原性を持たないであろうという理由で、ヒト中での使用に好適となる。ヒト化の過程では、最終のヒト化抗体は、グラフティングで使用されるヒト標的配列に対して、それらの性質により劇的に異なる宿主ＣＤＲ残基の一部に通常制限される、非常に低い外来性／宿主残基量を含有する。これは、ヒト化抗体タンパク質における完全な

活性の回復の可能性を増強する。

【１１１１】

本明細書に開示される濃縮ステップを使用する抗体選択の方法は、免疫宿主から免疫細胞含有細胞集団を得るステップを含む。免疫宿主から免疫細胞含有細胞集団を得る方法は、当技術分野で知られており、１つ以上の細胞集団を得るために、通常、宿主で免疫反応を誘発し、宿主から細胞を回収することを含む。反応は、所望の抗原に対して宿主を免疫することによって誘発することができる。あるいは、そのような免疫細胞の供給源として使用される宿主は、細菌またはウイルス等の特定の病原体に感染し、またはあるいは、個人が罹患している癌に対する特異的抗体反応を開始している個人等の所望の抗原に自然に曝露することができる。

【１１１２】

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

【１１１３】

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

【１１１４】

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

【１１１５】

濃縮ステップを使用する抗体選択の方法は、濃縮された細胞集団からの少なくとも１つの抗原特異的細胞から、抗体を産生するステップを含む。体外で抗体を産生する方法は、当技術分野でよく知られており、任意の適切な方法を用いることができる。１つの実施形態では、回収された細胞集団からの抗原特異的単一細胞懸濁液等の濃縮された細胞集団は、ウェルごとに、５０、１００、２５０、５００、または１細胞と１０００細胞との間の他の増分等の種々の細胞密度で蒔かれる。好ましくは、亜集団は、約１０，０００以上の抗原特異的抗体分泌細胞は含まず、より好ましくは、約５０～１０，０００、約５０～５，０００、約５０～１，０００、約５０～５００、約５０～２５０の抗原特異的抗体分泌細胞、またはその中の増分を含む。次いで、これらの亜集団は、支持細胞層での適切な培

地（例えば、活性化Ｔ細胞馴化培地、特に１～５％の活性化ウサギＴ細胞馴化培地）、好ましくは、培養ウェルごとの単一増殖抗体分泌細胞の生存に好適な条件下で培養される。通常照射細胞物質、例えばＥＬ４Ｂ細胞から成る支持細胞層は、細胞集団の部分を構成しない。細胞は、例えば、約１日から約２週間、約１日から約１０日、少なくとも約３日、約３から約５日、約５日から約７日、少なくとも約７日、または他のその中の増分等、抗体産生に十分な時間をかけて、適切な培地で培養される。１つの実施形態では、１つより多い亜集団が同時に培養される。好ましくは、単一抗体産生細胞およびその子孫は各ウェルで生存し、その結果、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を各ウェルで提供する。この段階において、クローン集団によって産生される免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）は、抗原特異性と高相関性がある。好ましい実施形態では、ＩｇＧｓは、約５０％よりも大きい、より好ましくは、７０％、８５％、９０％、９５％、９９％よりも大きい、またはその中の増分の抗原特異性との相関関係を示す。ＩＬ－６についての例示的な相関関係を示す図３を指す。相関関係は、ウェルごとに単一抗原特異的抗体生成物を樹立するような、制約条件下でＢ細胞培養を構成することによって示された。抗原特異的対一般的ＩｇＧ合成が比較された。３つの集団、すなわち抗原（ビオチン化および直接被覆）の単一形態を認識するＩｇＧ、固定化に無関係に検出可能なＩｇＧおよび抗原認識、およびＩｇＧ産生のみが観察された。ＩｇＧ産生は、抗原特異性と高相関性があった。

【１１１６】

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

【１１１７】

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

【１１１８】

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

【１１１９】

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

【１１２０】

したがって、１つの実施形態では、本発明は、

【１１２１】

ａ．回収された細胞集団を得るために、免疫宿主から細胞集団を回収し、
【１１２２】
ｂ．回収された細胞集団から少なくとも１つの単一細胞懸濁液を作成し、
【１１２３】
ｃ．第１の濃縮された細胞集団を形成するために、少なくとも１つの単一細胞懸濁液を、好ましくはクロマトグラフィーによって濃縮し、
【１１２４】
ｄ．好ましくはクローンであり、すなわち、抗原特異的Ｂ細胞の単一種類のみを含有する、第２の濃縮された細胞集団を形成するために、第１の濃縮された細胞集団を、好ましくはＥＬＩＳＡアッセイによって濃縮し、
【１１２５】
ｅ．所望の抗原に特異的である抗体を産生する単一または少数のＢ細胞を含有する、第３の濃縮された細胞集団を形成するために、第２の濃縮された細胞集団を、好ましくはハロアッセイによって濃縮し、および
【１１２６】
ｆ．抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択し、第３の濃縮された細胞集団から単離される抗原特異的細胞によって産生される抗体を選択することを含む方法を提供する。
【１１２７】
該方法は、抗体結合力（親和性、結合活性）および／または抗体機能に関して回収された細胞集団をスクリーニングするステップのうちの１つ以上のステップをさらに含むことができる。適切なスクリーニングステップは、特定抗原特異的Ｂ細胞によって産生される抗体が、最小限の抗原結合親和性を持つ抗体を産生するか、抗体がリガンドに対して所望の抗原の結合を刺激する、または拮抗するか、抗体が特定の細胞型の増殖を誘発する、または阻害するか、抗体が標的細胞に対して細胞溶解反応を誘発する、または引き出すか、抗体が特定のエピトープに結合するか、および抗体が特定の生物学的経路または抗原を含む経路を調節する（阻害する、または刺激する）かを検出するアッセイ方法を含むが、それらに限定されない。
【１１２８】
同様に、該方法は、抗体結合力および／または抗体機能に関して、第２の濃縮された細胞集団をスクリーニングするステップのうちの１つ以上のステップを含むことができる。
【１１２９】
該方法は、選択された抗体のポリペプチド配列または対応する核酸配列を配列決定するステップをさらに含むことができる。該方法はまた、配列、そのフラグメント、または選択された抗体の遺伝的に修飾された変形を使用して、組換え抗体を産生するステップを含むことができる。所望の特性を保持するために抗体配列を変異させるための方法は、当業者によく知られており、ヒト化、キメラ化、一本鎖抗体の産生を含み、これらの変異方法は、所望のエフェクター機能、免疫原性、安定性、グリコシルの除去または付加等を持つ組換え抗体を産生することができる。組換え抗体は、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、ＨＥＫ－２９３等の哺乳類細胞、細菌細胞、酵母細胞、植物細胞、昆虫細胞、および両生類細胞を含むが、それらに限定されない、任意の適切な組換え細胞によって産生することができる。１つの実施形態では、抗体は、倍数性酵母細胞、すなわち二倍体酵母細胞、特にＰｉｃｈｉａで発現される。
【１１３０】
１つの実施形態では、方法は、
【１１３１】
ａ．宿主抗体を産生するために、抗原に対して宿主を免疫し、
【１１３２】
ｂ．抗原特異性および中和に関して、宿主抗体をスクリーニングし、
【１１３３】

ｃ．宿主からＢ細胞を回収し、
【１１３４】
ｄ．抗原特異的細胞の増加頻度を有する濃縮された細胞集団を作成するために、回収されたＢ細胞を濃縮し、
【１１３５】
ｅ．少なくとも１つの培養ウェルでクローン集団を産生するために、単一Ｂ細胞の生存に好適な条件下で、濃縮された細胞集団から１つ以上の亜集団を培養し、
【１１３６】
ｆ．クローン集団が抗原に特異的である抗体を産生するかを決定し、
【１１３７】
ｇ．単一Ｂ細胞から単離し、および
【１１３８】
ｈ．単一Ｂ細胞によって産生される抗体の核酸配列を配列決定することを含む。
【１１３９】
ヒト化抗体の方法
【１１４０】
本発明の別の実施形態では、抗体重鎖および軽鎖をヒト化するための方法が提供される。本実施形態では、重鎖および軽鎖のヒト化のために以下の方法に従う。
【１１４１】
軽鎖
【１１４２】
１．　シグナルペプチド配列に従う第１のアミノ酸であるアミノ酸を特定する。これは、フレームワーク１の開始である。シグナルペプチドは、第１の開始メチオニンで開始し、典型的であるが必然的ではないが、ウサギ軽鎖タンパク質配列に対して２２アミノ酸長である。成熟ポリペプチドの開始はまた、Ｎ－端末タンパク質配列決定によって実験的に決定することができ、または、予測アルゴリズムを使用して予測することができる。これはまた、当事者によって古典的に定義されるように、フレームワーク１の開始である。
【１１４３】
例：図２中の「ＡＹＤＭ…」で始まるＲｂｔＶＬアミノ酸残基１
【１１４４】
２．　フレームワーク３の末端を特定する。これは、典型的にはフレームワーク１の開始に続く８６～９０アミノ酸であり、典型的には２つのチロシン残基によって先行されるシステイン残基である。これは、当事者によって古典的に定義されるように、フレームワーク３の末端である。
【１１４５】
例：図２中の「ＴＹＹＣ」で終わるＲｂｔＶＬアミノ酸残基８８
【１１４６】
３．　上記で定義される、フレームワーク１の開始から始まり、フレームワーク３の末端までのポリペプチドのウサギ軽鎖配列を使用し、最類似ヒト抗体タンパク質配列の配列相同性検索を実行する。これは、典型的には、免疫原性の可能性を低減するために、抗体成熟前のヒト生殖細胞系列配列に反対する検索であろうが、しかしながら、任意のヒト配列を使用することができる。典型的には、ＢＬＡＳＴ等のプログラムを、最大相同性のための配列のデータベースを検索するために使用することができる。ヒト抗体配列のデータベースは、ＮＣＢＩ（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）等の種々の供給源から見出すことができる。
【１１４７】
例：図２中の１から８８で番号付けられた残基からのＲｂｔＶＬアミノ酸配列は、ヒト抗体生殖細胞系列データベースに対してＢＬＡＳＴを用いて検索される。結果の上位３つの固有配列が、Ｌ１２Ａ、Ｖ１、およびＶｘ０２として図２で示される。
【１１４８】

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

【１１４９】

例：図２では、Ｌ１２Ａは、最も相同のヒト生殖細胞系列可変軽鎖配列であり、ＲｂｔＶＬのヒト化の基本として使用される。

【１１５０】

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

【１１５１】

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

【１１５２】

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

【１１５３】

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

【１１５４】

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

【１１５５】

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

【１１５６】

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

る。これは、可変軽鎖ヒト化アミノ酸配列の末端となる。
【１１５７】
例：図２では、ＲｂｔＶＬウサギ軽鎖配列のフレームワーク４（ＦＲ４）が、相同ヒトＦＲ４配列の上に示される。ヒトＦＲ４配列は、ヒト化可変軽鎖配列（ＶＬｈ）に、上記のステップ７で付加されたＣＤ３領域の末端の直後に付加される。
【１１５８】
重鎖
【１１５９】
１．　シグナルペプチド配列に従う第１のアミノ酸であるアミノ酸を特定する。これは、フレームワーク１の開始である。シグナルペプチドは、第１の開始メチオニンで開始し、典型的には、ウサギ重鎖タンパク質配列については１９アミノ酸長である。典型的であるが必ずしもそうであるわけではないが、ウサギ重鎖シグナルペプチドの最後の３アミノ酸残基は「…ＶＱＣ」であり、次いで、フレームワーク１の開始が続く。成熟ポリペプチドの開始はまた、Ｎ－端末タンパク質配列決定によって実験的に決定され、または予測アルゴリズムを使用して予測することができる。これはまた、当事者によって古典的に定義されるように、フレームワーク１の開始である。
【１１６０】
例：図２中の「ＱＥＱＬ…」で始まるＲｂｔＶＨアミノ酸残基１
【１１６１】
２．　フレームワーク３の末端を特定する。これは典型的には、フレームワーク１の開始に続く９５～１００アミノ酸であり、典型的には「…ＣＡＲ」の最終配列を有する（アラニンはバリンでもあることができるが）。これは、当事者によって古典的に定義されるように、フレームワーク３の末端である。
【１１６２】
例：図２中の「…ＦＣＶＲ」で終わるＲｂｔＶＨアミノ酸残基９８
【１１６３】
３．　上で定義される、フレームワーク１の開始から始まり、フレームワーク３の末端までのポリペプチドのウサギ重鎖配列を使用し、最も相同のヒト抗体タンパク質配列に対する配列相同性検索を実行する。これは、典型的には、免疫原性の可能性を低減するために、抗体成熟前のヒト生殖細胞系列配列のデータベースに対するものであるが、しかしながら、任意のヒト配列を使用することができる。典型的には、ＢＬＡＳＴ等のプログラムを、最大相同性のための配列のデータベースを検索するために使用することができる。ヒト抗体配列のデータベースは、ＮＣＢＩ（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）等の種々の供給源から見出されることができる。
【１１６４】
例：図２中の１から９８で番号付けられた残基からのＲｂｔＶＨアミノ酸配列が、ヒト抗体生殖細胞系列データベースに対してＢＬＡＳＴを用いて検索される。結果の上位３つの固有配列は、３－６４－０４、３－６６－０４、および３－５３－０２として、図２で示される。
【１１６５】
４．　通常、最大相同ヒト生殖細胞系列可変重鎖配列が、次いで、ヒト化の基本として使用される。しかしながら、当業者は、配列ギャップおよびフレームワーク類似性を含む他の要因に基づいて、相同性アルゴリズムによって決定して最高相同性ではなかった別の配列を使用することを決定し得る。
【１１６６】
例：図２の３－６４－０４は、最も相同のヒト生殖細胞系列可変重鎖配列であり、ＲｂｔＶＨのヒト化の基本として使用される。
【１１６７】
５．　重鎖ヒト化のために使用されるヒト相同体のためのフレームワークおよびＣＤＲ

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

【１１６８】

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

【１１６９】

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

【１１７０】

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

【１１７１】

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

【１１７２】

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

【１１７３】

８．　典型的には、可変重鎖の最終の１１アミノ酸残基であり、上記のステップ７で示

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

【１１７４】

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

【１１７５】

抗体およびそのフラグメントを産生する方法

【１１７６】

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

【１１７７】

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

【１１７８】

タンパク質産生のための二倍体または四倍体細胞の使用は、予想外の利益を提供する。細胞は、半数体細胞の増殖に有害である可能性があり、高細胞密度、最小培地における増殖、低温での増殖、選択圧の非存在下での安定増殖を含み得、時間とともに異種遺伝子配

列完全性の維持および高レベル発現の維持を提供し得る条件下で、長時間、産生目的、すなわち、規模拡大のために培養されることができる。それによって束縛されることを望むことなく、本発明者は、これらの利益は、少なくとも一部分において、２つの別々の親半数体株からの二倍体株の作成から起こり得ると理論化する。このような半数体株は、多数の小さな独立栄養性変異を含むことができ、その変異は二倍体または四倍体で補完され、増殖を可能にし、高選択状態下で産生を増強する。

【１１７９】

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

【１１８０】

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

【１１８１】

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

【１１８２】

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

【１１８３】

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

【１１８４】

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

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

【１１８５】

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

【１１８６】

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

【１１８７】

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

【１１８８】

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

【１１８９】

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

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

【１１９０】

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

【１１９１】

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

【１１９２】

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

【１１９３】

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

【１１９４】

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

【１１９５】

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

，３２１：５２２－５２５（１９８６）、Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ，Ｌ．，ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）、Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ，Ｍ，ｅｔ　ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－３６（１９８８）を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【１１９６】

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

【１１９７】

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

【１１９８】

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

【１１９９】

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

【１２００】

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

【１２０１】

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

【１２０２】

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

【１２０３】

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

【１２０４】
スクリーニングアッセイ
【１２０５】
本発明はまた、疾病または疾患に関連するＩＬ－６の症状を示す患者において、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の特定を補助するために設計されるスクリーニングアッセイを含む。
【１２０６】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＬ－６抗体、またはそのＩＬ－６結合フラグメントは、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患の症状を示す患者から得られる生体サンプル中で、ＩＬ－６の存在を検出するために使用される。ＩＬ－６の存在、または同等な生体サンプル中のＩＬ－６の疾病前の値と比較する時のその上昇値は、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患を診断するのに有益であり得る。
【１２０７】
本発明の別の実施形態は、本明細書で特定されている疾病または疾患に関連するＩＬ－６の症状を示す患者において、ＩＬ－６に関連する疾病または疾患の診断を補助するための診断またはスクリーニングアッセイを提供し、翻訳後に修飾される抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントを使用して、患者からの生体サンプル中でＩＬ－６発現のレベルをアッセイすることを含む。抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントは、以前に開示で示すもの等の検出可能な部分を含むように、翻訳後に修飾され得る。
【１２０８】
生体サンプルのＩＬ－６レベルは、本明細書で示すように、修飾された抗ＩＬ－６抗体またはその結合フラグメントを使用して決定され、生体サンプル中のＩＬ－６のレベルをＩＬ－６の標準レベル、例えば、正常な生体サンプル中のレベル）に対して比較する。熟練した臨床医は、いくらかのばらつきが正常な生体サンプルの間で存在し得ることを理解し、結果を評価する時にそれを考慮に入れる。
【１２０９】
上記に列挙されるアッセイは、疾病または疾患を監視するのに有用であり得、疾病または疾患に関連するＩＬ－６を有すると考えられる患者からの生体サンプル中で得られたＩＬ－６のレベルが、該患者のＩＬ－６レベルが、例えば、治療計画とともに患者が変化しているかを確認するために、同一患者からの以前の生体サンプル中のＩＬ－６のレベルと比較される。
【１２１０】
本発明はまた、診断組成物の診断上の有効量を投与することを含む、ＩＬ－６を発現する細胞の存在を検出する、生体内造影の方法を対象とする。該生体内造影は、例えば、ＩＬ－６を発現する腫瘍または転移、およびＩＬ－６を発現する炎症部位の検出および造影に有用であり、有効な癌または関節炎治療プロトコルの設計のための計画投与の一部として使用することができる。治療プロトコルは、例えば、放射線、化学療法、サイトカイン治療、遺伝子治療、および抗体治療のうちの１つ以上、ならびに抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントを含み得る。
【１２１１】
熟練した臨床医は、生体サンプルは、血清、プラズマ、尿、唾液、粘膜、胸水、滑液および髄液を含むが、それらに限定されないことを理解するであろう。
【１２１２】
ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患の症状を治療もしくは防止する方法
【１２１３】
本発明の実施形態では、本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストは、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。本明細書に記載されるＩＬ－６アンタゴニストはまた、以下により詳しく説明される医薬組成物の形で、ＩＬ－６に関連する疾病および疾患の

治療を必要とする患者に、治療に有効な量で投与することができる。

【１２１４】

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

【１２１５】

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

【１２１６】

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

【１２１７】

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

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

【1218】

本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントは、悪液質の症状を改善もしくは軽減し、または悪液質を治療もしくは防止するのに有用である。悪液質に関連する疾病および疾患は、癌に関連した悪液質、心臓に関連した悪液質、呼吸に関連した悪液質、腎臓に関連した悪液質、および加齢に関連した悪液質を含むが、それらに限定されない。例えば、Barton, BE., Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes, Expert Opin Ther Targets, 2005 Aug;9(4):737-52、Zaki MH, et al, CNTO 328, a monoclonal antibody to IL-6, inhibits human tumor-induced cachexia in nude mice, Int J Cancer, 2004 Sep 10;111(4):592-5、Trikha M, et al, Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer:a review of the rationale and clinical evidence, Clin Cancer Res., 2003 Oct 15;9(13):4653-65、Lelli G, et al, Treatment of the cancer anorexia-c

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

【1219】

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

h Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):221-30、Nishimoto N, et al, Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody:a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, Arthritis Rheum., 2004 Jun;50(6):1761-9、Choy E., Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis, Ann Rheum Dis., 2003 Nov;62 Suppl 2:ii68-9、Nishimoto N, et al, Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study, J Rheumatol., 2003 Jul;30(7):1426-35、Mihara M, et al, Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys, Clin Immunol., 2001 Mar;98(3):319-26、Nishimoto N, et al, Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease, Ann Rheum Dis., 2000 Nov;59 Suppl 1:i21-7、Tackey E, et al, Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus, Lupus, 2004;13(5):339-43、Finck BK, et al, Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice, J Clin Invest., 1994 Aug;94(2):585-91、Kitani A, et al, Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus:analysis of IL-6 production and IL-6R expression, Clin Exp Immunol., 1992 Apr;88(1):75-83、Stuart RA, et al, Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders, Clin Exp Rheumatol., 1995 Jan-Feb;13(1):17-22、Mihara M, et al, IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/WF1 mice, Clin Exp Immunol., 1998 Jun;12(3):397-402、Woo P, et al, Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis:proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical impro

vement, Arthritis Res Ther., 2005;7(6):RI2 81-8. Epub 2005 Sep 15、Yokota S, et al, Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):231-8、Yokota S, et al, Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Arthritis Rheum., 2005 Mar;52(3):818-25、de Benedetti F, et al, Targeting the interleukin-6 receptor:a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis?, Arthritis Rheum., 2005 Mar;52(3):687-93、De Benedetti F, et al, Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease?, J Rheumatol., 1998 Feb;25(2):203-7、Ishihara K, et al, IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease, Cytokine Growth Factor Rev., 2002 Aug-Oct;13(4-5):357-68、Gilhar A, et al, In vivo effects of cytokines on psoriatic skin grafted on nude mice:involvement of the tumor necrosis factor (TNF) receptor, Clin Exp Immunol., 1996 Oct;106(1):134-42、Spadaro A, et al, Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in psoriatic arthritis:correlations with clinical and laboratory parameters, Clin Exp Rheumatol., 1996 Jul-Aug;14(4):413-6、Ameglio F, et al, Interleukin-6 and tumor necrosis factor levels decrease in the suction blister fluids of psoriatic patients during effective therapy Dermatology, 1994;189(4):359-63、Wendling D, et al, Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL-6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy, Br J Rheumatol., 1996 Dec;35(12):1330、Gratacos J, et al, Serum cytokines(IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis:a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity, Br J Rheumatol., 1994 Oct;33(10):927-31、Ito H., Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody, J Gastroenterol., 2005 Mar;40 Suppl 16:32-4、Ito H, et al, A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's di

sease, Gastroenterology, 2004 Apr;126(4):989-96;discussion 947、Ito H., IL-6 and Crohn's disease, Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003 Jun;2(2):12530、Ito H, et al, Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T-cell apoptosis in a murine model of Crohn's disease, J Gastroenterol., 2002 Nov;37 Suppl 14:56-61、Ito H., Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease, Curr Pharm Des., 2003;9(4):295-305;Salvarani C, et al, Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica:a prospective follow-up study, Arthritis Rheum., 2005 Feb 15;53(1):33-8、Roche NE, et al, Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, Arthritis Rheum., 1993 Sep;36(9):1286-94、Gupta M, et al, Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment, J Clin Immunol., 2001 May;21(3):193-9、Noris M, et al, Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis:a guide for therapeutic decisions?, Circulation, 1999 Jul 6;100(1):55-60、Besbas N, et al, The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura, Scand J Rheumatol., 1997;26(6):456-60、Hirohata S, et al, Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behcet's syndrome, Clin Immunol Immunopathol., 1997 Jan;82(1):12-7、Yamakawa Y, et al, Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behcet's disease, J Dermatol Sci., 1996 Mar;11(3):189-95、Kim DS., Serum interleukin-6 in Kawasaki disease, Yonsei Med J., 1992 Jun;33(2):183-8、Lange, A., et al, Cytokines, adhesion molecules (E-selectin and VCAM-l) and graft-versus-host disease, Arch. Immunol Ther Exp., 1995, 43(2):99-105、Tanaka, J., et al, Cytokine gene expression after allogeneic bone marrow transplantation, Leuk. Lymphoma, 1995 16(5-6):413-418、Dickenson, AM, et al, Predicting outcome in hematological stem cell transplantation, Arch Immunol Ther Exp., 2002 50(6):371-8、Zeiser, R, et al, Immunopathogenesis of acute graft-versus-host d

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

【1220】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントは、骨格系に関連する疾病および疾患の症状を改善もしくは軽減し、またはその疾病および疾患を治療もしくは防止するのに有用である。骨格系に関連する疾病および疾患は、変形性関節症、骨粗しょう症、およびパジェット骨病を含むが、それらに限定されない。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載されるヒト化抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントは、変形性関節症の症状を改善もしくは軽減し、または変形性関節症を治療もしくは防止するのに有用である。例えば、Malemud CJ., Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis, BioDrugs, 2004；18（1）：23－35；Westacott CI, et al, Cytokines in osteoarthritis：mediators or markers of joint destruction?, Semin Arthritis Rheum., 1996 Feb；25（4）：254－72、Sugiyama T., Involvement of interleukin－6 and prostaglandin E2 in particular osteoporosis of postmenopausal women with rheumatoid arthritis, J Bone Miner Metab., 2001；19（2）：89－96、Abrahamsen B, et al, Cytokines and bone loss in a 5－year longitudinal study － hormone replacement therapy suppresses serum soluble interleukin－6 receptor and increases interleukin－1－receptor antagonist：the Danish Osteoporosis Prevention Study, J Bone Miner Res., 2000 Aug；15（8）：1545－54、Straub RH, et al, Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin－6 and body mass index in postmenopausal women：a population－based study, J Clin Endocrinol Metab., 2000 Mar；85（3）：1340－4、Manolagas SC, The role of IL－6 type cytokines and their receptors in bone, Ann N Y Acad Sci., 1998 May 1；840：194－204、Ershler WB, et al, Immunologic aspects of osteoporosis, Dev Comp Immunol., 1997 Nov－Dec；21（6）：487－99、Jilka RL, et al, Increased osteoclast development after estrogen loss：mediation by interleukin－6, Science, 1992 Jul 3；257（5066）：88－91、Kallen KJ, et al, New developm

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

【1221】

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

性白血病、カポジ肉腫、カポジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第１５染色体上のＮＵＴ遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、Ｔ細胞急性リンパ性白血病、Ｔ細胞大型顆粒リンパ球性白血病、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせ、ならびに癌化学療法および癌化学療法毒性における薬物耐性を含むが、それらに限定されない。例えば、Ｈｉｒａｔａ Ｔ，ｅｔ ａｌ，Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎｄｕｃｅｄ ａｐｏｐｔｏｓｉｓ ｏｆ ｆｒｅｓｈ ａｎｄ ｃｌｏｎｅｄ ｈｕｍａｎ ｍｙｅｌｏｍａ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ，Ｌｅｕｋ Ｒｅｓ．，２００３ Ａｐｒ；２７（４）：３４３－９、Ｂａｔａｉｌｌｅ Ｒ，ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｌｏｇｉｃ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｍｕｒｉｎｅ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎ ａｄｖａｎｃｅｄ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ Ｂｌｏｏｄ，１９９５ Ｊｕｌ １５；８６（２）：６８５－９１、Ｇｏｔｏ Ｈ，ｅｔ ａｌ，Ｍｏｕｓｅ ａｎｔｉ－ｈｕｍａｎ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎｈｉｂｉｔｓ ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｆｒｅｓｈ ｈｕｍａｎ ｍｙｅｌｏｍａ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ，Ｊｐｎ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，１９９４ Ｓｅｐ；８５（９）：９５８－６５、Ｋｌｅｉｎ Ｂ，ｅｔ ａｌ，Ｍｕｒｉｎｅ ａｎｔｉ－ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－６ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ａ ｐａｔｉｅｎｔ ｗｉｔｈ ｐｌａｓｍａ ｃｅｌｌ ｌｅｕｋｅｍｉａ，Ｂｌｏｏｄ，１９９１ Ｓｅｐ １；７８（５）

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

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

xicity, Cancer, 1999 Jan 1;85(1):134−44、Borsellino N, et al, Endogenous interleukin 6 is a resistance factor for cis−diamminedichloroplatinum and etoposide−mediated cytotoxicity of human prostate carcinoma cell lines, Cancer Res., 1995 Oct 15;55(20):4633−9、Mizutani Y, et al, Sensitization of human renal cell carcinoma cells to cis−diamminedichloroplatinum(II) by anti−interleukin 6 monoclonal antibody or anti−interleukin 6 receptor monoclonal antibody;Cancer Res., 1995 Feb 1;55(3):590−6、Yusuf RZ, et al, Paclitaxel resistance:molecular mechanisms and pharmacologic manipulation, Curr Cancer Drug Targets, 2003 Feb;3(1):1−19、Duan Z, et al, Overexpression of IL−6 but not IL−8 increases paclitaxel resistance of U−20S human osteosarcoma cells, Cytokine, 2002 Mar 7;17(5):234−42、Conze D, et al, Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells, Cancer Res., 2001 Dec 15;61(24):8851−8、Rossi JF, et al, Optimizing the use of anti−interleukin−6 monoclonal antibody with dexamethasone and 140mg/m2 of melphalan in multiple myeloma:results of a pilot study including biological aspects, Bone Marrow Transplant, 2005 Nov;36(9):771−9、およびTonini G, et al, Oxaliplatin may induce cytokine−release syndrome in colorectal cancer patients, J Biol Regul Homeost Agents, 2002 Apr−Jun;16(2):105−9を参照されたく、それぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【1222】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ−６抗体またはそのフラグメントは、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、喘息、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳血管疾患、熱病、急性期反応、アレルギー、貧血、炎症貧血（慢性疾患に伴う貧血）、高血圧症、抑うつ症、慢性疾患に関連する抑うつ症、血栓症、血小板増加症、急性心不全、メタボリック症候群、流産、肥満、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、および移植片拒絶反応の症状を改善もしくは軽減し、またはそれらを治療もしくは防止するのに有用である。例えば、Tzoulaki I, et al, C−reactive protein, interleukin−6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population:Edinburgh Artery Study, Circulation, 2005 Aug 16;l12(7):976−83、Epub 2005 Aug 8、Rattazzi M, et al, C−reactive protein and interleukin−6 in vascular disease:culprits or passive

bystanders?, J Hypertens., 2003 Oct;21(10):1787-803、Ito T, et al, HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells, Cardiovasc Drugs Ther., 2002 Mar;16(2):121-6、Stenvinkel P, et al, Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6?, Kidney Int Suppl., 2002 May;(80):103-8、Yudkin JS, et al, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?, Atherosclerosis, 2000 Feb;148(2):209-14、Huber SA, et al, Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1999 Oct;19(10):2364-7、Kado S, et al, Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus, Acta Diabetol., 1999 Jun;36(1-2):67-72、Sukovich DA, et al, Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17beta-estradiol, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1998 Sept;8(9):1498-505、Klover PJ, t al, Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity, Endocrinology, 2005 Aug;146(8):3417-27, Epub 2005 Apr 21、Lee YH, et al, The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome, Curr Diab Rep., 2005 Feb;5(1):70-5、Diamant M, et al, The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes, J Clin Endocrinol Metab., 2005 Mar;90(3):1495-501、Epub 2004 Dec 21、Bray GA, Medical consequences of obesity, J Clin Endocrinol Metab., 2004 Jun;89(6):2583 9、Klover PJ, et al, Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice, Diabetes, 2003 Nov;52(11):2784-9、Yudkin JS, et al, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?, Atherosclerosis, 2000 Feb;148(2):209-14、Doganci A, et al, Pathological role of IL-6 in the experimental allergic bronchial asthma in mice, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun;28(3):257-70、Doganci A,

et al, The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo, J Clin Invest., 2005 Feb;115(2):31325, (Erratum in:J Clin Invest., 2005 May;115(5):1388, Lehr, Hans A[added])、Stelmasiak Z, et al, IL 6 and sIL-6R concentration in the cerebrospinal fluid and serum of MS patients, Med Sci Monit., 2001 Sep-Oct;7(5):914-8、Tilgner J, et al, Continuous interleukin-6 application in vivo via macroencapsulation of interleukin-6-expressing COS-7 cells induces massive gliosis, Glia, 2001 Sep;35(3):234-45、Brunello AG, et al, Astrocytic alterations in interleukin-6 Soluble interleukin-6 receptor alpha double-transgenic mice, Am J Pathol., 2000 Nov;157(5):1485-93、Hampel H, et al, Pattern of interleukin-6 receptor complex immunoreactivity between cortical regions of rapid autopsy normal and Alzheimer's disease brain, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci., 2005 Aug;255(4):269-78, Epub 2004 Nov 26、Cacquevel M, et al, Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease, Curr Drug Targets, 2004 Aug;5(6):529-34、Quintanilla RA, et al, Interleukin 6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway, Exp Cell Res., 2004 Apr 15;295(1):245-57、Gadient RA, et al, Interleukin-6(IL-6)--a molecule with both beneficial and destructive potentials, Prog Neurobiol., 1997 Aug;52(5):379-90、Hull M, et al, Occurrence of interleukin-6 in cortical plaques of Alzheimer's disease patients may precede transformation of diffuse into neuritic plaques, Ann N Y Acad Sci., 1996 Jan 17;777:205-12、Rallidis LS, et al, Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke, Atherosclerosis, 2005 Dec 30、Emsley HC, et al, Interleukin-6 and acute ischaemic stroke, Acta Neurol Scand., 2005 Oct;112(4):273-4、Smith CJ, et al, Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome, BMC Neurol., 2004 Jan 15;4:2;Vila N, et al, Proin

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

【1223】

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

【1224】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのフラグメントは、覚醒補助として有用である。

【1225】

投与

【1226】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、受容対象の体重１ｋｇあたり、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、または約４ｍｇ／ｋｇ等の、約０．１と２０ｍｇ／ｋｇとの間の濃度で、対象に投与される。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、受容対象の体重１ｋｇあたり、約０．４ｍｇ／ｋｇの濃度で、対象に投与される。本発明の好ましい実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、１６週間またはそれ以下に１回、８週間またはそれ以下に１回、４週間またはそれ以下に１回等、２６週間またはそれ以下に１回の頻度で、受容対象に投与される。別の好ましいの実施形態では、本発明本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメント、ならびにそれらの組み合わせは、多くて

も約２週間毎に１回、多くても約４週間毎に１回、多くても約８週間毎に１回、多くても約１２週間毎に１回、多くても約１６週間毎に１回、多くても約２４週間毎に１回等、多くても約１週間毎に１回の頻度で、受容対象に投与される。

【１２２７】

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

【１２２８】

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

【１２２９】

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

【１２３０】

本発明の１つの実施形態では、本明細書に記載される抗ＩＬ－６抗体またはそのＩＬ－６結合フラグメント、ならびに該抗体フラグメントの組み合わせは、任意で１つ以上の活性薬剤との組み合わせで投与され得る。このような活性薬剤は、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、抗生剤、抗ウイルス剤、および抗サイトカイン剤を含む。活性薬剤は、アゴニスト，アンタゴニスト，およびＴＮＦ－α、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－γ、ＢＡＦＦ、ＣＸＣＬ１３、ＩＰ－１０、ＶＥＧＦ、ＥＰＯ、ＥＧＦ、ＨＲＧ、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）、ヘプシジンのモジュレーターを含み、前述の任意に対して反作用を示す抗体、および任意のそれらの受容体に対して反作用を示す抗体を含む。活性薬剤はまた、２－アリールプロピオン酸、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アモキシプリン、アンピロン、アリールアルカン酸、アザプロパゾン、ベノリレート／ベノリラート、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、コリンマグネシウムサリチル酸、クロフェゾン、ＣＯＸ－２阻害剤、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、ジクロフェナク、ジフルニサール、ドロキシカム、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェナム酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェ

ン、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、アリルアシルアミド、Ｎ－アリールアントラニル酸、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシカム、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェナゾン、フェニルブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プロフェン、プログルメタシン、ピラゾリジン誘導体、ロフェコキシブ、サリチルサリチラート、サリチルアミド、サリチル酸、スルフィンピラゾン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、トルメチン、およびバルデコキシブを含む。抗生物質は、アミカシン、アミノグルコシド、アモキシシリン、アンピシリン、アンサマイシン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズロシリン、アザクタム、バシトラシン、カルバセフェム、カルバペネム、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファロシン、セファロチン、セファマンドール、セファゾリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セホタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフロキシム、セファロスポリン、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、コトリモキサゾール、ダルフォプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドリペネム、ドキシサイクリン、エノキサシン、エルタペネム、エリスロマイシン、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、グリコペプチド、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リンコマイシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マクロライド、マフェナイド、メロペネム、メチシリン、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、モノバクタム、モキシフロキサシン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンＢ，ポリペプチド、プロントジル、ピラジナミド、キノロン、キヌプリスチン、リファンピシン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、スルフォンアミド、タイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、テトラサイクリン、チカルシリン、チニダゾール、トブラマイシン、トリメトプリム、トリメトプリムスルファメトキサゾール、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、およびバンコマイシンを含む。活性薬剤はまた、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチコステロイド、コルチゾール、酢酸コルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、グルココルチコイド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ステロイド、およびトリアムシノロンを含む。抗ウイルス性剤は、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンプレナビル、抗レトロウイルス性固定用量配合剤、抗レトロウイルス性相乗的エンハンサー、アルビドル、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、侵入阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、フォスカルネット、フォスフォネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、ガーダシル、イバシタビン、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル、インジナビル、イノシン、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、インターフェロンタイプＩ、インターフェロンタイプＩＩ、インターフェロンタイプＩＩＩ、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、ＭＫ－０５１８、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサバール、ヌクレオシドアナログ、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、

リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サクイナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、およびジドブジンを含む。これらの活性薬剤の任意の適切な組み合わせもまた企図される。

【１２３１】

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

【１２３２】

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

【１２３３】

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

【１２３４】

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

【１２３５】

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

【１２３６】

Ａｂ１を含む、関節リウマチの適応症のための本発明の抗体を静脈内投与するために使用され得る本発明の別の実施形態では、投与製剤は、約２０または１００ｍｇ／ｍＬの抗体、約５ｍＭのヒスチジン塩基、最終ｐＨ６にするために約５ｍＭのヒスチジンＨＣｌ、２５０から２８０ｍＭのソルビトール（またはスクロースと組み合わせたソルビトール）、および０．０１５％（ｗ／ｗ）のポリソルベート８０、シッピングバイアル中に窒素ヘッドスペースを有する該製剤を含む、またはあるいはから成る。

【１２３７】

医薬組成物は、典型的には、製造および貯蔵の条件下で、無菌および安定でなくてはな

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

【１２３８】

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

【１２３９】

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

【１２４０】

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

【１２４１】

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

【１２４２】

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

【１２４３】

抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団を得るための方法に関連するある教示が、２００６年５月１９日に出願の米国仮特許出願第６０／８０１，４１２号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１２４４】

ウサギ由来のモノクローナル抗体のヒト化および抗原結合親和性を維持するための好ましい配列修飾に関連するある教示が、２００８年５月２８日出願の代理人整理番号６７８５８．７０４００１の表題「新規ウサギ抗体ヒト化方法およびヒト化ウサギ抗体」に相当

する、国際出願第１２／１２４，７２３号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１２４５】

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

【１２４６】

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

【１２４７】

抗ＩＬ－６抗体、およびアルブミンレベルを上昇させるか、あるいはＣＲＰレベルを低下させるためのこれらの抗体またはそのフラグメントを使用する方法に関連するある教示が、２００８年１１月２５日に出願の米国仮特許出願第６１／１１７，８１１号に開示され、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１２４８】

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

【１２４９】

背景技術、関連技術の説明、および実施例において、引用される各文書（特許、特許出願、論文、要約、取扱説明書、本、または他の開示）の全開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【１２５０】

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

実施例

実施例１　濃縮された抗原特異的Ｂ細胞抗体培養物の産生

【１２５１】

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

【１２５２】

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

【１２５３】

抗体同定過程を開始するために、凍結させた細胞懸濁液の小画分を解凍し、洗浄して、

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

実施例２　クローンの抗原特異的Ｂ細胞含有培養物の産生

【１２５４】

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

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

【１２５５】

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

実施例４　所望の抗原特異性のある単一の抗体産生Ｂ細胞の回収

【１２５６】

単一の抗体配列を分泌する、抗原特異的Ｂ細胞のクローン集団（実施例２または３に従って産生された）を含有するウェルより細胞を単離する。次いで、この単離した細胞をアッセイして、単一の抗体分泌細胞を単離する。Ｄｙｎａｌストレプタビジンビーズを緩衝培地下にビオチニル化標的抗原でコートして、細胞の生存能力と適合する抗原含有マイクロビーズを調製する。次に、抗原負荷ビーズ、陽性ウェルからの抗体産生細胞、およびフルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）標識化した抗宿主Ｈ＆ＬＩｇＧ抗体（注記したように、宿主は、いかなる哺乳動物の宿主（例、ウサギ、マウス、ラット等）であり得る）を３７℃で一緒にインキュベートする。次いで、この混合物を、各アリコートが平均して単一の抗体産生Ｂ細胞を有するように、スライドガラス上へアリコートで再ピペッティングする。次いで、蛍光顕微鏡により、抗原特異的な抗体分泌細胞を検出する。分泌された抗体は、結合した抗原により隣接ビーズ上へ局所的に濃縮されて、強力な蛍光シグナルに基づいた局在化情報を提供する。分泌細胞の隣に形成される抗体－抗原複合体のＦＩＴＣ検出により、抗体分泌細胞を同定する。次いで、この複合体の中心に見出される単一細胞を、マイクロマニピュレータを用いて回収する。この細胞は、抗体配列の回収を始めるまで、－８０℃での保存のためにエッペンドルフＰＣＲ管において瞬間凍結させる。

実施例５　抗原特異的Ｂ細胞からの抗体配列の単離

【１２５７】

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

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

【１２５８】

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

実施例７　ヒトＩＬ－６に結合する抗体の調製

【１２５９】

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

【１２６０】

免疫化戦略

【１２６１】

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

【１２６２】

抗体選択力価の評価

【１２６３】

Ｉｍｍｕｌｏｎ４プレート（Ｔｈｅｒｍｏ）を、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ、Ｈｙｃｌｏｎ社）中の１μｇ／ｍｌのｈｕＩＬ－６（５０μｌ／ウェル）で、一晩４℃でコーティングすることにより、抗原認識を決定した。アッセイ当日に、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０（ＰＢＳＴ錠剤、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）でプレートを３回洗浄した。ＰＢＳ中の０．５％の魚皮ゼラチン（ＦＳＧ、Ｓｉｇｍａ）の２００μｌ／ウェルを用いて、プレートを３７℃で３０分間ブロックした。ブロッキング溶液を除去し、プレートをブロットした。血清

サンプル（採血後および採血前）は、初期希釈率１：１００で作製（すべての希釈液はＦＳＧ５０μｌ／ウェルで作製）し、続いて、プレートに渡って希釈率が１：１０になるようにした（カラム１２はバックグラウンド対照のために空にした）。プレートを３７℃で３０分間インキュベートした。プレートをＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０で3回洗浄した。１：５０００に希釈したヤギ抗ウサギＦＣ－ＨＲＰ（Ｐｉｅｒｃｅ）を全ウェルに添加し（５０μｌ／ウェル）、プレートを３７℃で３０分間インキュベートした。プレートを上述したように洗浄した。５０μｌ／ウェルのＴＭＢ－Ｓｔａｂｌｅ　ｓｔｏｐ（Ｆｉｔｚｇｅｒａｌｄ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）をプレートに添加し、通常３～５分間発色させた。現像反応を５０μｌ／ウェルの０．５Ｍ　ＨＣｌで停止させた。プレートは４５０ｎｍで読み取った。光学密度（ＯＤ）対希釈率をＧｒａｐｈ　Ｐａｄ　Ｐｒｉｚｍソフトウェアを用いてプロットし、力価を決定した。

【１２６４】

機能力価の評価

【１２６５】

サンプルの機能活性を、Ｔ１１６５増殖アッセイによって決定した。ヘペス、ピルビン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン酸、高グルコース、ペニシリン／ストレプトマイシン、１０％の加熱不活性化ＦＢＳ（全てＨｙｃｌｏｎｅより調達）、２－メルカプトエタノール（Ｓｉｇｍａ）、および１０ｎｇ／ｍｌのヒトＩＬ－６（Ｒ＆Ｄ）を添加した改変ＲＰＭＩ培地（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中で、規定通りに、Ｔ１１６５細胞を維持した。アッセイ当日に、トリパンブルー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）によって細胞の生存率を決定し、細胞を２０，０００細胞／ウェルの一定密度で播種した。播種する前に、細胞を、（１３０００ｒｐｍ／５分で遠心分離機にかけて上清を廃棄することにより）ヒトＩＬ－６を含まない、上述の培地で２回洗浄した。最後の洗浄後、５０μｌ／ウェルに相当する体積で、洗浄に使用したのと同じ培地に、細胞を再懸濁した。細胞は室温で放置した。

【１２６６】

丸底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）に、血清サンプルを３０μｌ／ウェルで、１：１００から始めて、プレートに渡って（２～１０列まで）希釈率が１：１０になるように添加し、これを5回繰り返した（Ｂ～Ｆ行：ヒトＩＬ－６を含まない上述の培地で作製されて希釈）。１１列は、ＩＬ－６対照のために培地のみとした。３０μｌ／ウェルのヒトＩＬ－６を、最終ＥＣ５０（以前に決定した濃度）の４倍濃度で全ウェルに添加した（ヒトＩＬ－６は上述した培地中で希釈した）。ウェルを３７℃で１時間インキュベートして、抗体結合を発生させた。１時間後、丸底プレートに既定されたプレートマップフォーマットに従って、５０μｌ／ウェルの抗体－抗原（Ａｂ－Ａｇ）複合体を平底の９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ）に移した。バックグラウンド対照のために、５０μｌ／ウェルの培地をＧ行の全ウェルに添加した（２～１１列）。とっておいた５０μｌ／ウェルの細胞懸濁液を全ウェルに添加した（２～１１列、Ｂ～Ｇ行）。試験ウェルの蒸発を防ぐため、およびエッジ効果を最小限に抑えるために、１および１２列ならびにＡおよびＨ行に２００μｌ／ウェルの培地を添加した。プレートを３７℃、４％CO_2で７２時間インキュベートした。７２時間後、２０μｌ／ウェルのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６（Ｐｒｏｍｅｇａ）試薬を、製造者のプロトコルに従って全ての試験ウェルに添加し、プレートを３７℃で２時間インキュベートした。２時間後、プレートをオービタルシェーカー（ｏｒｂｉｔａｌ　ｓｈａｋｅｒ）で穏やかに混合して細胞を分散させ、試験ウェル内で均一化させた。プレートは４９０ｎｍの波長で読み取った。光学密度（ＯＤ）対希釈率をＧｒａｐｈ　Ｐａｄ　Ｐｒｉｚｍソフトウェアを用いてプロットし、機能力価を決定した。陽性アッセイ対照プレートを、ＭＡＢ２０６１（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて、開始濃度の１μｇ／ｍｌ（最終濃度）に続いて、プレートに渡って希釈率が１：３で、上述のように実行した。

【１２６７】

組織採取

【１２６８】
許容できる力価が確立されてから、ウサギを殺処分した。脾臓、リンパ節、および全血を採取し、以下の通りに処理した。
【１２６９】
脾臓およびリンパ節を、組織を分離して、２０ｃｃシリンジのプランジャーを用いて７０μｍの滅菌ワイヤーメッシュ（Ｆｉｓｈｅｒ）を通過させることで、単一細胞懸濁液に処理した。ヒトＩＬ－６は含まないが低グルコースを含む、上述の改変ＲＰＭＩ培地で、細胞を収集した。遠心分離することで細胞を２回洗浄した。最後の洗浄後、トリパンブルーによって細胞密度を決定した。細胞を１５００ｒｐｍで１０分間遠心分離機にかけて、上清を廃棄した。ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）中の適量の１０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、Ｓｉｇｍａ）に細胞を再懸濁して、１ｍｌ／バイアルで分注した。次いで、長期間貯蔵のために液体窒素（$ＬＮ_2$）タンクに収納する前に、バイアルを－７０℃で２４時間保存した。
【１２７０】
ＦＢＳを含まない、等量の上記の低グルコース培地に全血を混合することにより、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）を単離した。４５ｍｌの円錐管（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に入った、８ｍｌのＬｙｍｐｈｏｌｙｔｅ　Ｒａｂｂｉｔ（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ）の上に、３５ｍｌの全血混合液を注意深く載せ、室温で３０分間２５００ｒｐｍで、休まず遠心分離した。遠心分離した後、ガラス製パスツールピペット（ＶＷＲ）を用いてＰＢＭＣ層を慎重に除去し、無菌５０ｍｌバイアルに注いだ。室温で１０分間、１５００ｒｐｍで遠心分離することにより上記の改変培地で細胞を２回洗浄し、トリパンブルー染色によって細胞密度を決定した。最後の洗浄後、適量の１０％ＤＭＳＯ／ＦＢＳ培地に細胞を再懸濁させ、上記のように凍結させた。
【１２７１】
Ｂ細胞の培養
【１２７２】
Ｂ細胞の培養を開始する当日に、ＰＢＭＣ、脾細胞、またはリンパ節のバイアルを使用するために解凍した。$ＬＮ_2$タンクからバイアルを取り出し、解凍するまで３７℃の水浴中に入れた。１５ｍｌの円錐形の遠心分離管（Ｃｏｒｎｉｎｇ社）に、バイアルの内容物を移し、１０ｍｌの上記の改変ＲＰＭＩを徐々に管に添加した。細胞を１．５Ｋｒｐｍで５分間遠心分離して、上清を廃棄した。細胞を１０ｍｌの新しい培地に再懸濁した。トリパンブルーによって、細胞密度および生存率を決定した。細胞を再度洗浄し、１Ｅ０７細胞／８０μＬ培地で再懸濁した。ビオチン化ヒトＩＬ－６（ＢヒトＩＬ－６）を、３ｕｇ／ｍＬの最終濃度で細胞懸濁液に添加し、４℃で３０分間インキュベートした。非結合ＢヒトＩＬ－６は、１０ｍｌのリン酸緩衝フッ化物（ＰＢＦ）：Ｃａ／ＭｇフリーＰＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、２ｍＭのエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、０．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）（Ｓｉｇｍａ－ビオチンフリー）で２回洗浄して、除去した。２回目の洗浄後、１Ｅ０７細胞／８０μｌのＰＢＦで細胞を再懸濁した。２０μｌのＭＡＣＳ（登録商標）ストレプトアビジンビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｉ）／１０Ｅ７細胞を、細胞懸濁液に添加した。細胞を４℃で１５分間インキュベートした。２ｍｌのＰＢＦ／１０Ｅ７細胞で、細胞を１度洗浄した。洗浄後、細胞を１Ｅ０８細胞／５００μｌのＰＢＦで再懸濁し、別にとっておいた。ＭＡＣＳ（登録商標）ＭＳカラム（Ｍｉｌｔｅｎｉ）を、磁気スタンド（Ｍｉｌｔｅｎｉ）上で５００ｍｌのＰＢＦで事前にすすいだ。プレフィルタを通して細胞懸濁液をカラムにかけ、非結合画分を収集した。１．５ｍｌのＰＢＦ緩衝液で、カラムを洗浄した。磁気スタンドからカラムを除去し、きれいに滅菌した５ｍｌのポリプロピレンのファルコンチューブに移した。１ｍｌのＰＢＦ緩衝液をカラムの頂部に添加し、陽性の選択した細胞を収集した。陽性および陰性の細胞画分の収率および生存率は、トリパンブルー染色によって決定した。陽性選択により、平均１％の初期細胞濃度が得られた。
【１２７３】

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

【１２７４】

【１２７５】

選択的抗体分泌Ｂ細胞の同定

【１２７６】

５日目と７日目の間に、培養物を抗原認識および機能活性について検査した。

【１２７７】

抗原認識スクリーニング

【１２７８】

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

【１２７９】

機能活性スクリーニング

【１２８０】

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

【１２８１】

Ｂ細胞の回収

【１２８２】

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

【１２８３】

管を反転させて回転を繰り返し、上清を慎重に除去した。細胞を１００μｌ／管の培地に再懸濁した。１００μｌのビオチン化ＩＬ－６でコーティングしたストレプトアビジンＭ２８０ダイナビーズ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と、培地中に１：１００で希釈した、１６μｌのヤギ抗ウサギＨ＆Ｌ　ＩｇＧ－ＦＩＴＣを細胞懸濁液に添加した。

【１２８４】

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

ートした。
【１２８５】
抗体を産生する特異的Ｂ細胞は、抗体の分泌、ビーズに関連するビオチン化抗原の認識、およびそれに続く蛍光‐ＩｇＧ検出試薬を用いた検出により、それらの周囲を蛍光のリングによって同定することができる。対象となる細胞が同定されてから、蛍光リングの中心にある細胞を、マイクロマニピュレーター（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）を用いて回収した。抗体を合成して運搬する単一の細胞を、２５０μｌの微量遠心管に移してドライアイス中に置いた。対象となる細胞を全て回収した後で、これらを長期間貯蔵のために－７０℃の温度下に置いた。
【１２８６】
実施例８　酵母細胞発現
【１２８７】
抗体遺伝子：キメラのヒト化ウサギモノクローナル抗体の合成を導いた、遺伝子をクローン化し、構築した。
【１２８８】
発現ベクター：該ベクターは、以下の機能的な成分を含有する。１）細菌である大腸菌の細胞内のプラスミドベクターの複製を促進する、突然変異体ＣｏｌＥ１の複製起点、２）抗生物質Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）への耐性を与え、大腸菌およびメタノール資化酵母の両方の形質転換に対して選択可能なマーカーとしての機能を果たす、細菌のＳｈ　ｂｌｅ遺伝子、３）グリセルアルデヒドデヒドロゲナーゼ遺伝子（ＧＡＰ遺伝子）プロモーターからなり、出芽酵母アルファ接合因子プレプロ分泌リーダー配列をコードする配列に融合し、続いて、メタノール資化酵母　アルコールオキシダーゼＩ遺伝子（ＡＯＸ１）からのピチアパストリス転写終結シグナルをコードする配列が続く、発現カセット。Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）耐性マーカー遺伝子は、高レベルのＺｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）に耐性を示す、形質転換体に対して選択することによって、株内にある発現ベクターの複数の統合された複製物を含有する株に対する濃縮する手段を提供する。
【１２８９】
ピチアパストリス：ピチアパストリス株　ｍｅｔ１、ｌｙｓ３、ｕｒａ３、およびａｄｅ１が、使用され得る。栄養要求性株のうちのいずれか２つの相補的セットは、２倍体株の構築および維持のために使用され得、これらの２つの株は、特に、２つの理由でこの方法に適している。第１に、それらは、それらの接合または融合の結果として、２倍体株よりも緩やかに増殖する。したがって、少数の半数体ａｄｅ１またはｕｒａ３細胞が、培養物に存在したままであるか、または減数分裂または他の機序によって生じる場合、２倍体株は、培養物中でそれらよりも多く増殖するはずである。
【１２９０】
第２は、それらの接合から生じる２倍体Ａｄｅ＋コロニーが、正常な白色またはクリーム色である一方、半数体ａｄｅ１変異体であるいずれの株の細胞も、明らかに異なるピンク色であるため、これらの株の有性状態を容易に監視することである。加えて、半数体ｕｒａ３変異体であるいかなる株も、薬物５－フルオロオロト酸（ＦＯＡ）に対して耐性を示し、ＦＯＡを伴う最小培地＋ウラシルのプレート上に培養物のサンプルをプレート培養することによって高感度に同定することができる。これらのプレート上で、ウラシル要求性ｕｒａ３変異体（恐らく、半数体）株のみが、増殖し、コロニーを形成することができる。したがって、ａｄｅ１およびｕｒａ３で標識した半数体の親株を用いて、結果として生じる抗体産生する２倍体株（半数体対２倍体）の有性状態を容易に監視することができる。
【１２９１】
方法
【１２９２】
軽鎖および重鎖抗体遺伝子の転写用ｐＧＡＰＺ－アルファ発現ベクター群の作成。ヒト

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

ＡＧＣＧＣＴＴＡＴＴＣＣＧＣＴＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣ

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

【１２９３】

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

ＡＧＣＧＣＴＴＡＴＴＣＣＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣ

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

【１２９４】

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

【１２９５】

形質転換する前に、それぞれの発現ベクターは、ピチアパストリスゲノムのＧＡＰプロモーター遺伝子座へのベクターの組込みを導くために、ＡｖｒＩＩでＧＡＰプロモーター配列内で線状化される。次いで、それぞれのベクターのサンプルを、個々に、エレクトロポレーションによってａｄｅ１、ｕｒａ３、ｍｅｔ１およびｌｙｓ３株をエレクトロポレーション用の培養物に形質転換し、良好な形質転換体は、この抗生物質に対するそれらの耐性によってＹＰＤ　Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）プレート上に選択する。結果として生じるコロニーを、選択し、ＹＰＤ　Ｚｅｏｃｉｎ（商標）（フレオマイシン）プレート上に単一コロニーに対して画線培養し、次いで、適切な抗体遺伝子挿入のために各株から抽出したゲノムＤＮＡにつきＰＣＲアッセイ法によって該抗体遺伝子挿入の存在、および／または各株の抗体鎖を合成する能力についてはコロニーリフト法／免疫ブロット法によって試験を行う（Ｗｕｎｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　２１　８０８－８１２（１９９６）。３種の重鎖構成物の１つを発現する半数体ａｄｅ１、ｍｅｔ１、およびｌｙｓ３株を、２倍体作成用に軽鎖遺伝子を発現する半数体ｕｒａ３株と

共に回収する。重鎖遺伝子を発現する半数体を適切な軽鎖半数体ｕｒａ３と接合させて２倍体分泌タンパク質を産生する。

【１２９６】

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

【１２９７】

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

【１２９８】

単一抗体鎖を合成する半数体株の融合、および四量体機能的抗体を合成する２倍体誘導体の選択。上記の接合手順に代わるものとして、半数体ａｄｅ１およびｕｒａ３株を産生する単一鎖抗体の個々の培養物を、スフェロプラスト化し、それらの結果として生じるスフェロプラストを、ポリエチレングリコール／$CaCl_2$を用いて融合させる。次いで、融合した半数体株を、１Ｍソルビトールおよび最小培地を含有する寒天に埋め込み、２倍体株にそれらの細胞壁を再生させ、目に見えるコロニーに増殖させる。結果として生じるコロニーを、寒天から採取して、最小培地プレート上に画線し、該プレートを、３０℃で２日間インキュベートして２倍体細胞株の単一細胞を生じさせる。次いで、結果として生じる推定上の２倍体細胞株は、上記したように２倍性および抗体産生について検査する。

【１２９９】

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

【１３００】

酵母を分泌する抗体を精製するために、抗体産生培養物から浄化した培地は、タンパク質Ａカラムを通過させ、２０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ７．０、結合緩衝液で洗浄した後、タンパク質Ａ結合タンパク質を０．１ＭグリシンＨＣｌ緩衝液、ｐＨ３．０を用いて溶出する。最も多くのタンパク質を含有する画分を、クマシーブルー染色したＳＤＳ‐ＰＡＧＥによって検査し、抗体タンパク質については免疫ブロッティング法で検査する。抗体は、ＩＬ－６認識に対して、上記のＥＬＩＳＡを用いて特徴付けられる。

【１３０１】

抗体活性についてのアッセイ。組み換え酵母由来ヒト化抗体は、上記のＩＬ－６誘導Ｔ

１１６５細胞増殖アッセイおよびＩＬ－６刺激ＨｅｐＧ２ハプトグロビンアッセイを通して機能的活性について評価する。

実施例９　抗ＩＬ－６抗体Ａｂ１の静脈内投与による急性期応答の中和

【１３０２】

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

【１３０３】

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

実施例１０　ＲＸＦ３９３悪液質モデル研究１

【１３０４】

序

【１３０５】

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

【１３０６】

方法

【１３０７】

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

【１３０８】

動物は、２８日目に、または腫瘍が４，０００ｍｍ^{3}に達するか、または動物が衰弱した場合（体重の＞３０％減少）安楽死させた。動物は、移植から１日目、６日目、次いで、９日目から２８日目まで、毎日体重を測った。平均体重パーセント（ＭＰＢＷ）は、研究中、体重減少を監視するための一次パラメータとして使用した。それは以下の通りに計

算した。（体重－腫瘍重量）／基準体重×１００。腫瘍重量は、移植から１日目、６日目、９日目、１２日目、１５日目、１８日目、２２日目、２５日目、および２８日目に測定した。血液は、麻酔下で、５日目および１３日目において各群において、５匹のマウスから採血し、安楽死した際（ほとんどの場合、２８日目）、各群において、全て１０匹のマウスで採血した。血液は、血液学および血清アミロイドＡタンパク質（ＳＡＡ）濃度について分析した。追加群の１０匹の非腫瘍担持６週齢の無胸腺ヌードマウスは、基準値としての役割を果たす血液学およびＳＡＡ濃度の見積もりのために血液サンプルのために採血した。

【１３０９】

結果－生存

【１３１０】

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

【１３１１】

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

【１３１２】

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

【１３１３】

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

【１３１４】

結果－腫瘍の大きさ

【１３１５】

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

【１３１６】

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

【１３１７】

結果－体重減少

【１３１８】

平均体重パーセント（ＭＰＢＷ）（±標準誤差）対時間が、図２７に示される。対照と比較して、Ａｂ１を投与したマウスは、体重減少から保護された。１８日目において、対照マウスにおけるＭＰＢＷは、７５％であり、２５％の平均体重パーセント減少に相当する。対照的に、同日において、Ａｂ－１処置群におけるＭＰＢＷは、最小限の変化（９７

％～１０３％）であった。対照（ポリクローナルヒトＩｇＧまたはＰＢＳを受容）に対するＭＰＢＷ曲線と１０ｍｇ／ｋｇ用量群（ｐ＜０．０００１）または３ｍｇ／ｋｇおよび３０ｍｇ／ｋｇ用量群（ｐ＜０．０００５）との間で統計的に有意な差異を示した。２つの対照群の間で統計的に有意な差異を示さなかった。

【１３１９】

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

【１３２０】

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

【１３２１】

結果－血漿血清アミロイドＡ

【１３２２】

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

【表５】

表５：平均血漿ＳＡＡ－抗体Ａｂ１、全ての群対対照群

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

【１３２３】

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

実施例１１　ＲＸＦ３９３悪液質モデル研究２

【１３２４】

序

【１３２５】

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

【１３２６】

方法

【１３２７】

８０匹の、６週齢の雄の無胸腺ヌードマウスは、右腹部の皮下にＲＸＦ３９３腫瘍フラグメント（３０～４０ｍｇ）を埋め込んだ。腫瘍が、２７０～３２０ｍｇの大きさに達した２０匹のマウスを選択し、２つの群に分割した。１つの群は、３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの抗体Ａｂ１の静脈内投与を受け、他の群は、その時点から（移植後１０日目）３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇのポリクローナルヒトＩｇＧを受けた。それらの腫瘍の大きさが４００～５２７ｍｇの大きさに達した際、別の２０匹のマウスを選択し、２つの群に分割した。１つの群は、３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇの抗体Ａｂ１の静脈内投与を受け、他の群は、その時点から（移植後１３日目）３日に１回の１０ｍｇ／ｋｇのポリクローナルヒトＩｇＧを受けた。残りの４０匹のマウスは、研究においてこれ以上参加させず、４９日目に、または腫瘍が４，０００ｍｍ^{3}に達するか、または動物が非常に衰弱した場合（体重＞３０％の減少）安楽死させた。

【１３２８】

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

【１３２９】

結果－生存

【１３３０】

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

【１３３１】

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

【１３３２】

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

実施例１２　非ヒト霊長類における、抗体Ａｂ１の複数回投与の薬物動態評価

【１３３３】
抗体Ａｂ１は、１匹の雄および１匹の雌のカニクイザルに、リン酸緩衝食塩水中の単回ボーラス注入にて投与した。血漿サンプルを、一定の時間間隔で取り出し、抗体Ａｂ１のレベルを、抗原捕捉ＥＬＩＳＡアッセイの使用を通して定量化した。ビオチン化ＩＬ－６（５０μｌの３μｇ／ｍＬ）を、ストレプトアビジンでコーティングした９６ウェルマイクロタイタープレート上に捕捉した。プレートを洗浄し、０．５％の魚皮ゼラチンを用いて、ブロックした。適切に希釈した血漿サンプルを添加し、室温で１時間インキュベートした。上清を除去し、抗ｈＦｃ－ＨＲＰ共役した第２の抗体を適用し、室温で放置した。
【１３３４】
次いで、プレートを吸引し、抗体の量を可視化するためにＴＭＢを添加した。次いで、特異的レベルを、標準曲線の使用を通して決定した。抗体Ａｂ１の第２の投与量を、同一の２匹のカニクイザルに、３５日目に投与し、同様のサンプリング計画を用いて実験を反復した。次いで、結果として生じる濃度を、図９に示されるように、時間に対してプロットする。
【１３３５】
このヒト化全長脱グリコシル化された抗体発現および精製されたピチアパストリスは、哺乳類発現タンパク質と類似の特徴を示す。加えて、この生成物の複数回投与は、この生成物プラットフォームが、免疫原性の増強を示す生成物を生成しないことを暗示する再生可能な半減期を示す。
実施例１３　抗体タンパク質のオクテット機序の特徴付け
【１３３６】
ＩＬ－６のシグナル伝達は、ＩＬ－６と、２つの受容体であるＩＬ－６Ｒ１（ＣＤ１２６）およびｇｐ１３０（ＩＬ－６　シグナル伝達物質）との相互作用に依存する。抗体作用機序を決定するために、機序研究が、Ｏｃｔｅｔ　ＱＫ装置（ＦｏｒｔｅＢｉｏ；Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ，ＣＡ）を用いて、バイオレイヤー（ｂｉｏ－ｌａｙｅｒ）干渉分光法を用いて実行された。研究は、２つの異なる構成において実行された。第１の方向では、ビオチン化ＩＬ－６（製造業者のプロトコルに従って、Ｐｉｅｒｃｅ　ＥＺ－ｌｉｎｋ　ｓｕｌｆｏ－ＮＨＳ－ＬＣ－ＬＣ－ビオチンの製品番号２１３３８を用いてビオチン化された、Ｒ＆Ｄシステム部品番号２０６－ＩＬ－００１ＭＧ／ＣＦ）を、最初に、ストレプトアビジンでコーティングされたバイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ部品番号１８－５００６）に結合した。結合は、シグナルの増加として監視される。
【１３３７】
次いで、センサーに結合されたＩＬ－６は、対象の抗体、あるいは希釈された溶液のみとともにインキュベートされた。次いで、センサーは、可溶性ＩＬ－６Ｒ１（Ｒ＆Ｄ　システム製品番号２２７－ＳＲ－０２５／ＣＦ）分子とともにインキュベートされた。ＩＬ－６Ｒ１分子が結合できない場合、抗体は、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１相互作用をブロックしたと見なされた。これらの複合体は、安定性の目的のためにＩＬ－６Ｒ１の存在下で、ｇｐ１３０（Ｒ＆Ｄシステム２２８－ＧＰ－０１０／ＣＦ）でインキュベートされた。ｇｐ１３０が結合しなかった場合、抗体が、ＩＬ－６とｇｐ１３０の相互作用をブロックしたと結論付けられた。
【１３３８】
第２の方向では、抗体は、抗ヒトＩｇＧ１　Ｆｃに特異的な試薬（ＦｏｒｔｅＢｉｏ部品番号１８－５００１）でコーティングされたバイオセンサーに結合された。ＩＬ－６は、固定化抗体に結合され、センサーは、ＩＬ－６Ｒ１とともにインキュベートされた。ＩＬ－６Ｒ１がＩＬ－６と相互作用しなかった場合、ＩＬ－６結合抗体が、ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１の相互作用をブロックしたと結論付けられた。抗体／ＩＬ－６／ＩＬ－６Ｒ１が観察された状況では、複合体は、ＩＬ－６Ｒ１の存在下で、ｇｐ１３０とともにインキュベートされた。ｇｐ１３０が相互作用しなかった場合、抗体が、ＩＬ－６／ｇｐ１３０の相互作用をブロックしたと結論付けられた。全ての研究は、２００μＬ　最終容量、３０℃および１０００ｒｐｍで実行された。これらの研究について、全てのタンパク質は、Ｆ

ｏｒｔｅＢｉｏのサンプル希釈緩衝液（部位番号１８－５０２８）を用いて希釈された。

【１３３９】

結果を、図１０（Ａ～Ｅ）および図１１に示す。

実施例１４　ペプチドマッピング

【１３４０】

ヒトＩＬ－６における、Ａｂ１によって認識されるエピトープを決定するために、抗体を、ウエスタンブロットベースのアッセイに用いた。この実施例において利用されたヒトＩＬ－６型は、１８３アミノ酸長の配列を有した（以下に示す）。この配列を包含する１５アミノ酸ペプチドを重複する５７員のライブラリは、商業的に合成され、ＰｅｐＳｐｏｔｓニトロセルロース膜（ＪＰＴ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｂｅｒｌｉｎ、Ｇｅｒｍａｎｙ）に共有結合された。重複１５アミノ酸ペプチドの配列を図１２に示す。製造業者の推奨に従ってブロットを調製し、プローブした。

【１３４１】

簡潔に言えば、ブロットは、メタノール中で前湿潤させ、ＰＢＳ中ですすぎ、ＰＢＳ／０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（ブロッキング溶液）中の１０％　脱脂ミルク中で２時間以上の間、ブロックした。Ａｂ１抗体は、１ｍｇ／ｍｌの最終希釈で使用し、ＨＲＰ共役したマウス抗ヒトーカッパ第の抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　ＢｉｏＴｅｃｈ　＃９２２０－０５）を１：５０００の希釈で使用した。抗体の希釈／インキュベーションは、ブロッキング溶液中で実行された。ブロットは、Ａｍｅｒｓｈａｍ　ＥＣＬ　ａｄｖａｎｃｅ試薬（ＧＥ＃　ＲＰＮ２１３５）を用いて現像し、化学発光　シグナルは、ＣＣＤカメラ（ＡｌｐｈａＩｎｎｏｔｅｃ）を用いて文書化した。ブロットの結果を図１３および図１４に示す。

【１３４２】

ペプチドライブラリを生成するために利用されたヒトＩＬ－６型の配列を以下に示す。

【１３４３】

ＶＰＰＧＥＤＳＫＤＶＡＡＰＨＲＱＰＬＴＳＳＥＲＩＤＫＱＩＲＹＩＬＤＧＩＳＡＬＲＫＥＴＣＮＫＳＮＭＣＥＳＳＫＥＡＬＡＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬＲＱＭ（配列番号１）

実施例１５　Ａｂ１はＩＬ－６に対して高親和性を有する

【１３４４】

表面プラズモン共鳴を、２５℃で、ラット、マウス、イヌ、ヒト、およびカニクイザルからのＩＬ－６へのＡｂ１についての会合速度（K_a）、解離速度（K_d）、および解離定数（K_D）を測定するために使用した（図１５Ａ）。ヒトＩＬ－６の解離定数は、４ｐＭであり、非常に高い親和性を示した。予想通りに、親和性は、通常、ヒトとの系統的距離とともに減少した。カニクイザル、ラット、およびマウスのＩＬ－６に対するＡｂ１の解離定数は、それぞれ、３１ｐＭ、１．４ｎＭ、および０．４ｎＭであった。イヌＩＬ－６に対するＡｂ１の親和性は、実験の定量化の限度を下回った。

【１３４５】

マウス、ラット、およびカニクイザルのＩＬ－６に対するＡｂ１の高親和性は、Ａｂ１が、これらの種のＩＬ－６を阻害するために使用され得ることを示唆している。この仮説は、細胞増殖アッセイを用いて、試験した。簡潔に言えば、各種のＩＬ－６を、Ｔ１１６５細胞の増殖を刺激するために使用し、Ａｂ１が、増殖の５０％（ＩＣ５０）を阻害することができる濃度を測定した。阻害は、測定した解離定数と一致した（図１５Ｂ）。これらの結果は、Ａｂ１が、これらの種の天然ＩＬ－６を阻害することができることを示し、Ａｂ１によるＩＬ－６阻害の体外のまたは生体内のモデリングにおけるこれらの生物の使用を示唆している。

実施例１６　健常なヒト志願者における抗体Ａｂ１の複数回投与の薬物動態評価

【１３４６】

抗体Ａｂ１は、健常なヒト志願者に、ヒスチジンおよびソルビトール中の単回ボーラス

注入にて投与された。１ｍｇ、３ｍｇ、１０ｍｇ、３０ｍｇ、または１００ｍｇの用量を、５人～６人の個人を含む投与群の、各個人に投与した。血漿サンプルを、最長１２週間、一定の時間間隔で取り出した。ヒト血漿は、ＥＤＴＡを含有する真空回収管に静脈穿刺を介して回収した。血漿は、以下の通りに、分離し、Ａｂ１に対して特異的なモノクローナル抗体を用いて、Ａｂ１の血中濃度を評価するために使用した。９６ウェルマイクロタイタープレートは、４℃で終夜１Ｘ　ＰＢＳ中でＡｂ１に対して特異的なモノクローナル抗体を用いて、終夜コーティングした。残りのステップは、室温で行われた。ウェルを、吸引し、続いて、１Ｘ　ＰＢＳ中の０．５％の魚皮ゼラチン（ＦＳＧ）（Ｓｉｇｍａ）を用いて、６０分間ブロックした。次いで、ヒト血漿サンプルを添加し、６０分間インキュベートし、吸引し、５０μＬの１μｇ／ｍＬ　ビオチン化ＩＬ－６を各ウェルに添加し、６０分間インキュベートした。ウェルを、吸引し、０．５％　ＦＳＧ／ＰＢＳ中に１：５，０００で希釈した、５０μＬのストレプトアビジン－ＨＲＰ（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）を添加し、４５分間インキュベートした。検出のためにＴＭＢを採用する標準方法を用いて、展開を行った。比較形式において調製された、標準曲線と比較して、レベルを決定した。

【１３４７】

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

実施例１７　進行癌に罹患している患者におけるＡｂ１の薬物動態

【１３４８】

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

【１３４９】

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

実施例１８　Ａｂ１の前例のない半減期

【１３５０】

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

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

【１３５１】

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

減少した（図２４）。
【１３５２】
これらの結果は、慢性疾患の個人への、Ａｂ１の投与の幾つかの有益な効果があることをさらに示す。ＩＬ－６が、慢性疾患に伴う貧血（癌に関連した貧血を含む）の原因である主要なサイトカインであるため、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、これらの個人において、ヘモグロビン濃度を増加させる。同様に、ＩＬ－６は、主として、炎症において、好中球数を増加させるのに重要であるため、観察された好中球数のわずかな減少は、Ａｂ１が、ＩＬ－６を阻害することをさらに確認する。最後に、ＩＬ－６は、これらの患者において、拒食症、および悪液質を引き起こし、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、食欲の回復、悪液質の好転をもたらす。血漿液濃度の増加は、患者の改善された栄養状態を反映する。総合すれば、これらの結果は、Ａｂ１が、これらの患者において、ＩＬ－６のこれらの悪影響を効果的に逆転することをさらに示す。
実施例２０　Ａｂ１は健常な志願者および進行癌に罹患している患者において血清ＣＲＰを抑制する
【１３５３】
序
【１３５４】
血清ＣＲＰ濃度は、ある種の癌型に罹患している患者における、強力な予後指標として特定されている。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏらは、生存および疾病の再発に影響を及ぼす要因を特定するために、肝細胞癌に罹患している患者において、術前の血清ＣＲＰ濃度の単変量および多変量解析を実行した（Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ，Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１０３（９）：１８５６－１８６４（２００５））。患者は、血清ＣＲＰレベル＞１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陽性群」）および血清ＣＲＰレベル＜１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陰性群」）の２つの群に分類された。著者は、「血清ＣＲＰレベルと腫瘍の大きさとの有意な相関関係」を特定した。同文献。さらに、著者は、「ＣＲＰ陽性群の全生存率および無再発生存率は、ＣＲＰ陰性群の生存率と比較して著しく低かった」ことを見出した。同文献。著者は、患者の術前のＣＲＰレベルは、肝細胞癌に罹患している患者において、不良な予後および早期再発の独立した、有意な予測指標であると結論づけた。
【１３５５】
同様の相関関係が、他の研究者によって特定されている。例えば、Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚらは、血清ＣＲＰが、腎細胞癌特定の死亡率の、独立した、有益な指標であることを決定した（Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚ，Ｐ．Ｉ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，１１０（６）：１２４１－１２４７（２００７））。したがって、当技術分野において、癌患者、特に進行癌に罹患する者において、血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）濃度を低下させる方法および／または治療の必要性が未だ存在する。
【１３５６】
方法
【１３５７】
健常な志願者が、１００ｍｇ（５人の患者）、３０ｍｇ（５人の患者）、１０ｍｇ（６人の患者）、３ｍｇ（６人の患者）、または１ｍｇ（６人の患者）のいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の単回１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受け、一方、別の１４人の健常な志願者は、プラセボの静脈内投与を受けた。比較上、進行型の結腸直腸癌に罹患している２人の患者が、８０ｍｇのＡｂ１モノクローナル抗体の単回１時間の静脈内（ＩＶ）注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。
【１３５８】
その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも少なくとも５週間、週ごとに患者を評価した。各評価時点で、患者を血清ＣＲＰ濃度のスクリーニングをした。
【１３５９】

結果

【１３６０】

健常な志願者

【１３６１】

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

【１３６２】

癌患者

【１３６３】

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

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

【１３６４】

序

【１３６５】

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

【１３６６】

方法

【１３６７】

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

【１３６８】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも６週間、患者を評価した。各評価時点で、患者を以下についてスクリーニングした：　ａ．）体重の何らかの変化、ｂ．）疲労を評価するための医学的に認識されている試験である、Ｆａｃｉｔ－Ｆ疲労サブスケール質問表を使用して測定される、疲労（例えば、Ｃｅｌｌａ，　Ｄ．，　Ｌａｉ，　Ｊ．Ｓ．，　Ｃｈａｎｇ，　Ｃ．Ｈ．，　Ｐｅｔｅｒｍａｎ，　Ａ．，　＆　Ｓｌａｖｉｎ，　Ｍ．（２００２）。Ｆａｔｉｇｕｅ　ｉｎ　ｃａｎｃｅｒ　ｐａｔｉｅｎｔｓ

compared with fatigue in the general population. Cancer, 94(2), 528−538; Cella, D., Eton, D.T., Lai, F J−S., Peterman, A. H & Merkel, D.E. (2002). Combining anchor and distribution based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy anemia and fatigue scales. Journal of Pain & Symptom Management, 24(6)547−561を参照のこと）、ならびに握力（典型的にはハンドグリップ動力計を採用する、筋力を評価するための医学的に認識される試験）。

【1369】

結果

【1370】

体重変化

【1371】

Ab1モノクローナル抗体の両方の投与濃度（80mgおよび160mg）の平均データは、6週間にわたって患者1人につき体重約2キログラムの増加を示した（図29）。

【1372】

疲労

【1373】

Ab1モノクローナル抗体の両方の投与濃度（80mgおよび160mg）の平均データは、6週間にわたって患者集団の間で、平均Facit−F FSサブスケールスコアにおいて少なくとも約10ポイントの増加を示した（図30）。

【1374】

握力

【1375】

Ab1モノクローナル抗体の両方の投与濃度（80mgおよび160mg）の平均データは、6週間にわたって患者集団の間で、少なくとも約10パーセントの平均握力の増加を示した（図31）。

実施例22 Ab1は進行癌を有する患者における血漿アルブミン濃度を増加する

【1376】

序

【1377】

血清アルブミン濃度は、癌患者の生存および／または回復の成功を予測する指標であると認識されている。低アルブミン血症は、多数の形態の癌における患者の不良なパフォーマンスと強く相関する。例えば、1つの研究では、転移性膵臓腺癌のための全身化学療法を受け、3.5g／dL未満の血清アルブミンレベルを有する患者で、全身化学療法にうまく応答した者は一人もいなかった（Fujishiro, M., et al., Hepatogastroenterology, 47(36):1744−46 (2000)）。著者は、「低アルブミン血症…を有する患者は…全身化学療法に対して不適当な候補者であり得、他の実験手法または対症療法で治療され得る」と結論付けている。同文献。

【1378】

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

【1379】

少なくとも１つの研究では、正常な血清アルブミンレベル（＞３．５ｇ／ｄＬ）が達成されるまで、２０ｇの１日１回の静脈内アルブミン注入によって転移性癌を有する２７人の患者の低アルブミン血症を矯正する試みは、ほとんど成功しなかった。この著者は、「進行癌患者に対するアルブミン注入は、臨床的実践においては限られた価値しか有さない。ＰＳ４および低アルブミン血症を有する患者は予後不良となる」」と記している（Ｄｅｍｉｒｋａｚｉｋ，Ａ．，ｅｔａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，２１：Ａｂｓｔｒ２８９２（２００２））。

【１３８０】

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

【１３８１】

方法

【１３８２】

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

【１３８３】

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

【１３８４】

結果

【１３８５】

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

実施例２３　Ａｂ１は進行癌を有する患者の血清ＣＲＰを抑制する

【１３８６】

序

【１３８７】

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

【１３８８】

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

【１３８９】
方法
【１３９０】
非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を有する１２４人の患者を、４つの治療群に分けた。１つの群の患者は、８週間毎に２４週間にわたって、合計で３投与量の、プラセボ（ｎ＝３１）、８０ｍｇ（ｎ＝２９）、１６０ｍｇ（ｎ＝３２）、または３２０ｍｇ（ｎ＝３２）のＡｂ１モノクローナル抗体のいずれかを、１時間の静脈内（ＩＶ）注入で受けた。ＣＲＰ濃度は、ラテックス付着抗ＣＲＰ抗体を使用したＣ反応性タンパク質粒子増強免疫比濁アッセイ（すなわち、Ｒｏｃｈｅ　ＣＲＰ　Ｔｉｎａｑｕａｎｔ（登録商標））によって定量化した。手短に言えば、約１．０ｍＬの患者サンプル血清を収集し、プラスチック製収集チューブに保管した。サンプルを適切な緩衝液に入れ、ラテックス微粒子に結合された抗ＣＲＰ抗体をサンプルに添加し、反応を開始させた。これらの抗ＣＲＰ抗体は、結合したラテックス微粒子とともに、サンプル中の抗原と反応し、抗原／抗体複合体を形成する。凝集反応後、これを、Ｒｏｃｈｅ／Ｈｉｔａｃｈｉ　Ｍｏｄｕｌａｒ　Ｐ分析器を使用して、比濁法によって測定した。
【１３９１】
その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後２、４、８、および１２週目に患者を評価した。各評価時に、血清ＣＲＰ濃度について患者をスクリーニングした。
【１３９２】
結果
【１３９３】
Ａｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）の平均データを、図３８にプロットする。Ａｂ１抗体の全ての投与レベルが、１２週間にわたってプラセボに対してＣＲＰ濃度の即時の低下を示した。ＣＲＰレベルは、投与後８週間で大きな進捗を示した。ＣＲＰレベルは、１２週目までに５ｍｇ／Ｌ未満に低下した。ＣＲＰの中央値は、プラセボと比較して、全ての投与濃度に対して迅速かつ持続的な減少を示した（図３９）。したがって、進行癌患者へのＡｂ１の投与は、迅速かつ持続的な血清ＣＲＰレベルの抑制を引き起こし得る。
実施例２４　Ａｂ１は進行癌を有する患者の血清ＣＲＰを抑制する
【１３９４】
序
【１３９５】
血清ＣＲＰ濃度は、ある形態の癌を有する患者における強力な予後指標として特定されている。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏらは、生存および疾病の再発に影響を及ぼす要因を特定するために、肝細胞癌に罹患している患者において、術前の血清ＣＲＰ濃度の単変量および多変量解析を実行した（Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ，　Ｋ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃａｎｃｅｒ，　１０３（９）：１８５６－１８６４　（２００５））。患者は、血清ＣＲＰレベル＞１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陽性群」）および血清ＣＲＰレベル＜１．０ｍｇ／ｄＬを有する者（「ＣＲＰ陰性群」）の２つの群に分類された。著者は、「術前の血清ＣＲＰレベルと腫瘍の大きさとの間で有意な相関関係」を特定した。同文献。さらに、著者は、「ＣＲＰ陽性群の全生存率および無再発生存率は、ＣＲＰ陰性群の生存率と比較して著しく低かった」ことを見出した。同文献。著者は、患者の術前のＣＲＰレベルは、肝細胞癌に罹患している患者における、予後不良および早期再発の独立した、有意な予測指標であると結論付けている。
【１３９６】
同様の相関関係が、他の研究者によって特定されている。例えば、Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚらは、血清ＣＲＰが、腎細胞癌特定の死亡率の、独立した、有益な予測指標であることを決定付けた（Ｋａｒａｋｉｅｗｉｃｚ，　Ｐ．Ｉ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃａｎｃｅｒ，　１１０（６）：１２４１－１２４７　（２００７））。したがって、当技術分野において、癌患者、および特に進行癌を有するものの血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）濃

度を減少させる方法および／または治療の必要性が未だ存在する。
【１３９７】
方法
【１３９８】
種々の形態の進行癌を有する８人の患者（結腸直腸（３）、ＮＳＣＬＣ（１）、胆管癌（１）、および中皮腫（２））が、８０ｍｇ（２人の患者）、１６０ｍｇ（３人の患者）、または３２０ｍｇ（３人の患者）のうちのいずれかのＡｂ１モノクローナル抗体の、１時間の単回静脈内注入を受けた。Ａｂ１モノクローナル抗体のさらなる用量は、この試験集団には投与されなかった。
【１３９９】
その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも８週間、週１回ベースで患者を評価した。各評価時点で、血清ＣＲＰ濃度について患者をスクリーニングした。ＣＲＰ濃度は、ラテックス付着抗ＣＲＰ抗体を使用したＣ反応性タンパク質粒子増強免疫比濁アッセイ（すなわち、Ｒｏｃｈｅ　ＣＲＰ　Ｔｉｎａｑｕａｎｔ（登録商標））によって定量化した。手短に言えば、約１．０ｍＬの患者サンプル血清を収集し、プラスチック製収集チューブに保管した。サンプルを適切な緩衝液に入れ、ラテックス微粒子に結合された抗ＣＲＰ抗体をサンプルに添加し、反応を開始させた。これらの抗ＣＲＰ抗体は、結合したラテックス微粒子とともに、サンプル中の抗原と反応し、抗原／抗体複合体を形成する。凝集反応後、これを、Ｒｏｃｈｅ／Ｈｉｔａｃｈｉ　Ｍｏｄｕｌａｒ　Ｐ分析器を使用して、比濁法によって測定した。
【１４００】
結果
【１４０１】
血清ＣＲＰレベルは、研究した全ての患者において、大幅に減少した（図４０）。血清ＣＲＰレベルの減少は迅速で、減少の約９０％がＡｂ１投与の１週間以内に発生し、長期の低下したレベルが、少なくとも最終の測定が行われるまで継続した（最大１２週間）。結腸直腸癌を有する１人の患者を除いて全ての場合において、ＣＲＰレベルが１週間以内に正常な参照範囲（５～６ｍｇ／Ｌ未満）以下に低下した。結腸直腸癌患者は、本研究の４週目までに同様の正常なレベルを達成した。したがって、進行癌患者へのＡｂ１の投与は、迅速かつ持続的な血清ＣＲＰレベルの抑制を引き起こし得る。
実施例２５　Ａｂ１は関節リウマチを有する患者の血清ＣＲＰを抑制する
【１４０２】
序
【１４０３】
血清ＣＲＰ濃度は、関節リウマチを有する患者における強力な予後指標として特定されている。高レベルのＣＲＰを有する関節リウマチに罹患する患者は、ほとんど普遍的に悪化を示した。Ａｍｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，１　Ｂｒ．　Ｍｅｄ．　Ｊ．　１９５－９７（１９７７）。逆に、低いＣＲＰレベルを有する患者は、疾病の進行を示さず、低レベルのＣＲＰを持続することが、関節リウマチを効果的に治療するために必要であることを示唆している。同文献。金、Ｄ－ペニシラミン、クロロキン、またはダプソンの関節リウマチ治療体制の間のＣＲＰの追跡によって、ＣＲＰレベルが一貫して制御されると、最初の６ヶ月の治療後に放射線学的悪化が妨げられたことが示された。Ｄａｗｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，２５　Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ　４４－４９（１９８６）。ＣＲＰ産生と放射線学的進行との間に、高度に有意な相関関係が特定されている。ｖａｎ　Ｌｅｅｕｗｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，３２（Ｓｕｐｐ．　３）Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ　９－１３（１９９７）。別の研究は、活動性の関節リウマチを有する患者について、異常に上昇したＣＲＰの抑制は、機能的試験の測定基準の改善をもたらしたが、持続的なＣＲＰ上昇は、同一測定基準における悪化を伴ったことを明らかにした。Ｄｅｖｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，２４　Ｊ．　Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．　９－１３　（１９９７）。ＣＲＰの再度の上昇なしには、さらなる悪化は観察されず、ＣＲＰの抑制を、関節リウマチ治療に対する有望な候補者とし

て示している。同文献。したがって、当技術分野において、関節リウマチ患者の血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）濃度を減少させる方法および／または治療の必要性が未だ存在する。

【１４０４】

方法

【１４０５】

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

【１４０６】

結果

【１４０７】

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

実施例２６　Ａｂ１は進行癌を有する患者においてヘモグロビンを増加させる

【１４０８】

抗体Ａｂ１は、非小細胞肺癌を有する９３個人に、リン酸塩緩衝食塩水中のＡｂ１の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇで投薬された。プラセボ群は、非小細胞肺癌を有する３１個人に、リン酸塩緩衝食塩水のみで投薬された。血液サンプルを投薬前に（０週間）、ならびに、２週間、４週間、８週間、１２週間で取り出し、ヘモグロビン濃度を決定した。平均ヘモグロビン濃度は、抗体Ａｂ１を受けた患者で上昇し、一方、プラセボを受けた患者の平均ヘモグロビン濃度は、投薬前（０週間）の濃度と比較すると、１２週間後に上昇しなかった（図４２および４３）。

【１４０９】

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

【１４１０】

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

実施例２７　Ａｂ１は関節リウマチを有する患者においてヘモグロビンを増加させる
【１４１１】
ヘモグロビンレベルを、Ａｂ１抗体での治療中、関節リウマチを有する患者においてアッセイした。Ａｂ１抗体は、関節リウマチを有する９４個人に、リン酸塩緩衝食塩水中の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇで投薬した。関節リウマチを有する３３個人のプラセボ群は、リン酸塩緩衝食塩水のみで投薬した。血液サンプルを投薬前に（０週間）、ならびに、１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０週間、１２週間、１６週間で取り出し、ヘモグロビン濃度を決定した。平均ヘモグロビン濃度は、抗体Ａｂ１を受けた患者で上昇し、一方、プラセボを受けた患者の平均ヘモグロビン濃度は、投薬前（０週間）の濃度と比較すると、１６週間後にほとんど上昇しなかった（図４５）。
【１４１２】
これらの結果は、慢性疾患個人へのＡｂ１の投与の有益な効果のいくつかをさらに示す。ＩＬ－６は、慢性疾患に伴う貧血（癌に関連した貧血を含む）の原因である主なサイトカインなので、Ａｂ１によるＩＬ－６の中和は、ヘモグロビン濃度を増加させる。
実施例２８　Ａｂ１は進行癌を有する患者においてアルブミンを増加させる
【１４１３】
序
【１４１４】
血清アルブミン濃度は、癌患者の生存および／または回復成功の予測指標として認識されている。低アルブミン血症は、癌の多数の形態における患者の不良なパフォーマンスと強く相関する。例えば、１つの研究では、転移性膵臓腺癌のための全身化学療法を受け、３．５ｇ／ｄＬ未満の血清アルブミンレベルを有する患者で、全身化学療法にうまく応答した者は一人もいなかった（Ｆｕｊｉｓｈｉｒｏ，Ｍ．，　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｐａｔｏｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，４７（３６）：１７４４－４６（２０００））。著者は、「低アルブミン血症…を有する患者は…全身化学療法に対して不適当な候補者であり得、他の実験アプローチまたは対症療法で治療され得る」と結論付けている。同文献。
【１４１５】
同様に、ＳｅｎｉｏｒおよびＭａｒｏｎｉは、「低アルブミン血症が、末期の腎疾患の死亡率の最強の予測指標であるという最近の認識は、この患者集団において、十分なタンパク質摂取を保証する決定的な重要性を強調している」と述べている（Ｊ．Ｒ．ＳｅｎｉｏｒおよびＢ．Ｊ．Ｍａｒｏｎｉ，Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｎｕｔｒ．Ｓｃｉ．，１２９：３１３Ｓ－３１４Ｓ（１９９９））。
【１４１６】
少なくとも１つの研究では、血清アルブミンレベル（＞３．５ｇ／ｄＬ）が達成されるまで、２０ｇの日々の静脈内アルブミン注入によって、転移性癌を有する２７患者の低アルブミン血症を矯正するよう試みたが、わずかな成功しか得られなかった。著者は、「進行癌患者へのアルブミン注入は、臨床診療において限定された価値しか有さない。ＰＳ４および低アルブミン血症を有する患者は、より不良な予後を有する」と記している（Ｄｅｍｉｒｋａｚｉｋ，Ａ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，２１：Ａｂｓｔｒ２８９２（２００２））。
【１４１７】
したがって、当技術分野において、癌患者における血清アルブミン濃度を改善し、癌患者、特に進行癌を有する患者の低アルブミン血症状態に対処する方法および／または治療の必要性が未だ存在する。
【１４１８】
方法
【１４１９】
抗体Ａｂ１は、非小細胞肺癌を有する９３個人に、リン酸塩緩衝食塩水中のＡｂ１の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇで投薬した。各個人は、Ａｂ１の８０ｍｇ、１６０ｍｇ、または３２０ｍｇの投与を受けた。非小細胞肺癌を有する３１個人のプラセボ群

は、リン酸塩緩衝食塩水のみで投薬した。血液サンプルを、投薬前に（０週間）、ならびに、２週間、４週間、８週間、１２週間で取り出し、アルブミン濃度が決定された。

【１４２０】

結果

【１４２１】

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

【１４２２】

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

実施例２９　Ａｂ１は進行癌を有する患者において体重を改善し、疲労を軽減した

【１４２３】

序

【１４２４】

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

【１４２５】

方法

【１４２６】

非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を有する１２４患者を、４治療群に分けた。１つの群の患者は、プラセボ（ｎ＝３１）、Ａｂ１モノクローナル抗体８０ｍｇ（ｎ＝２９）、１６０ｍｇ（ｎ＝３２）、または３２０ｍｇ（ｎ＝３２）のいずれかの１時間の静脈内（ＩＶ）注入を、８週間に１回、２４週間を超えて計３回受けた。

【１４２７】

その投与量の投与前、およびそれ以降、投与後少なくとも１２週間の間患者を評価した。各診断時に、患者は、以下についてスクリーニングされた：ａ．）体重のいくらかの変化、およびｂ．）疲労を診断するために医学的に認識された試験である、Ｆａｃｉｔ－Ｆ疲労サブスケール質問表を使用して測定される疲労（例えば、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｌａｉ，Ｊ．Ｓ．，Ｃｈａｎｇ，Ｃ．Ｈ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．，＆Ｓｌａｖｉｎ，Ｍ．（２００２）。Ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｃｏｍｐａｒｅｄ ｗｉｔｈ ｆａｔｉｇｕｅ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｌ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ．Ｃａｎｃｅｒ，９４（２），５２８－５３８、Ｃｅｌｌａ，Ｄ．，Ｅｔｏｎ，Ｄ．Ｔ．，Ｌａｉ，Ｆ Ｊ－Ｓ．，Ｐｅｔｅｒｍａｎ，Ａ．Ｈ＆Ｍｅｒｋｅｌ，Ｄ．Ｅ．（２００２）。Ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ａｎｃｈｏｒ ａｎｄ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｂａｓｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｔｏ ｄｅｒｉｖｅ ｍｉｎｉｍａｌ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｉｍｐｏｒｔａｎｔ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ｏｎ ｔｈｅ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｅｍｉａ ａｎｄ ｆａｔｉｇｕｅ ｓｃａｌｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｉｎ＆Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｍ

ａｎａｇｅｍｅｎｔ，２４（６）５４７－５６１を参照のこと）。
【１４２８】
結果
【１４２９】
体重変化
【１４３０】
１２週間にわたるＡｂ１　モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平均体重パーセント変化データを、図４９にプロットする。各投与濃度からの体重の平均変化率（％）を、図５０にプロットする。投与濃度群のための平均除脂肪体重データを、図５１にプロットする。
【１４３１】
疲労
【１４３２】
Ａｂ１モノクローナル抗体の各投与濃度群（プラセボ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、および３２０ｍｇ）からの平均疲労は、８週間にわたって、患者集団におけるいくつかの投与濃度群の平均Ｆａｃｉｔ－Ｆ　ＦＳサブスケールスコアで増加を示した（図５２）。基準Ｆａｃｉｔ－Ｆサブスケールスコアからの変化を、図５３にプロットする。
配列表
本明細書で参照される生物学的配列を、以下に提供する。
配列番号１
ＶＰＰＧＥＤＳＫＤＶＡＡＰＨＲＱＰＬＴＳＳＥＲＩＤＫＱＩＲＹＩＬＤＧＩＳＡＬＲＫ
ＥＴＣＮＫＳＮＭＣＥＳＳＫＥＡＬＡＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥ
ＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶ
ＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭ
ＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬＲＱＭ
配列番号２
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤ
ＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬ
ＬＮＮ
配列番号３
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＷ
ＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤ
ＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡ
ＬＧＣＬＶＫ
配列番号４
ＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳ
配列番号５
ＲＡＳＴＬＡＳ
配列番号６
ＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡ
配列番号７
ＮＹＹＶＴ
配列番号８
ＩＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＴＷＡＩＧ
配列番号９
ＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬ
配列番号１０

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATG
AATTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAA
GCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGAT
AATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTA
CGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA
TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTT

配列番号１１

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTTATGGTAGTGATGAAACGGCCTACGCGACCTGG
GCGATAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGAT
GCAAAATTTAACTTGTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGG

配列番号１２

CAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAATTATCC

配列番号１３

AGGGCATCCACTCTGGCATCT

配列番号１４

CAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGATAATGCT

配列番号１５

AACTACTACGTGACC

配列番号１６

ATCATTTATGGTAGTGATGAAACGGCCTACGCGACCTGGG
CGATAGGC

配列番号１７

GATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAATTTAACTTG

配列番号１８

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNL

配列番号１９

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNL

配列番号２０

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKPG

K A P K L L I Y R A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P D
D F A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A
配列番号２１
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A R C A Y D M T Q T P A S V E V A V G G T
V T I N C Q A S E T I Y S W L S W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y Q A S D L A S G V
P S R F S G S G S G A G T E Y T L T I S G V Q C D D A A T Y Y C Q Q G Y S G S N V D
N V F G G G T E V V V K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L
L N N F Y P R E A K
配列番号２２
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q E Q L K E S G G R L V T P G T P L T L T
C T A S G F S L N D H A M G W V R Q A P G K G L E Y I G F I N S G G S A R Y A S
W A E G R F T I S R T S T T V D L K M T S L T T E D T A T Y F C V R G G A V W S
I H S F D P W G P G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A
A L G C L V K
配列番号２３
Q A S E T I Y S W L S
配列番号２４
Q A S D L A S
配列番号２５
Q Q G Y S G S N V D N V
配列番号２６
D H A M G
配列番号２７
F I N S G G S A R Y A S W A E G
配列番号２８
G G A V W S I H S F D P
配列番号２９
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A G A T G T G C C T A T G A T A T G A C
C C A G A C T C C A G C C T C T G T G G A G G T A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T G A G A C C A T T T A C A G T T
G G T T A T C C T G G T A T C A G C A G A A G C C A G G G C A G C C T C C C A A
G C T C C T G A T C T A C C A G G C A T C C G A T C T G G C A T C T G G G G T C
C C A T C G C G A T T C A G C G G C A G T G G G G C T G G G A C A G A G T A C A
C T C T C A C C A T C A G C G G C G T G C A G T G T G A C G A T G C T G C C A C
T T A C T A C T G T C A A C A G G G T T A T A G T G G T A G T A A T G T T G A T
A A T G T T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G T C A A A C G T A
C G G T A G C G G C C C C A T C T G T C T T C A T C T T C C C G C C A T C T G A
T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C C T G
C T G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G C C A A A G
配列番号３０
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G G A G C A G C T G A A G G A G T C C G G
G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T T A C C
T G C A C A G C C T C T G G A T T C T C C C T C A A T G A C C A T G C A A T G G
G C T G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T A C A T
C G G A T T C A T T A A T A G T G G T G G T A G C G C A C G C T A C G C G A G C
T G G G C A G A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A G A A C C T C G A C C A
C G G T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C T G A C A A C C G A G G A C A C
G G C C A C C T A T T T C T G T G T C A G A G G G G G T G C T G T T T G G A G T

10 20 30 40 50

ＡＴＴＣＡＴＡＧＴＴＴＧＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡ
ＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣ
ＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧ
ＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧ
配列番号３１
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＴＡＣＡＧＴＴＧＧＴＴＡＴＣＣ
配列番号３２
ＣＡＧＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３３
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＴＧＴＴ
配列番号３４
ＧＡＣＣＡＴＧＣＡＡＴＧＧＧＣ
配列番号３５
ＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＣＧＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＡＧＡＡＧＧＣ
配列番号３６
ＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＴＴＴＧＧＡＧＴＡＴＴＣＡＴＡＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣ
配列番号３７
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＶＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤＳ
ＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣ
ＬＬＮＮＦ
配列番号３８
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＶＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＴＭＳＤＮＩＮＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＴＭ
ＧＲＬＤＬＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡ
ＬＧＣＬＶＫ
配列番号３９
ＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳ
配列番号４０
ＧＡＳＴＬＡＳ
配列番号４１
ＡＧＶＹＤＤＤＳＤＮＡ
配列番号４２
ＶＹＹＭＮ
配列番号４３
適合するＭＳＤＮＩＮＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号４４
ＳＲＧＷＧＴＭＧＲＬＤＬ
配列番号４５
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＣＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＧＴＧＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ

TGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTATGATGATGATAGT
GATAATGCCTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAC
GTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC
TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC
CTGCTGAATAACTTCT

配列番号４６

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGTCTACTACATGAACT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
ATTCATTACAATGAGTGATAATATAAATTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGGTACAATG
GGTCGGTTGGATCTCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCG
TCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGG

配列番号４７

CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGACAACAACTACTTATCC

配列番号４８

GGTGCATCCACTCTGGCATCT

配列番号４９

GCAGGCGTTTATGATGATGATAGTGATAATGCC

配列番号５０

GTCTACTACATGAAC

配列番号５１

TTCATTACAATGAGTGATAATATAAATTACGCGAGCTGGG
CGAAAGGC

配列番号５２

AGTCGTGGCTGGGGTACAATGGGTCGGTTGGATCTC

配列番号５３

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVLTQTPSPVSAPVGGT
VSISCQASQSVYENNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLDS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTITDVQCDDAATYYCAGVYDDDS
DDAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
LLNN

配列番号５４

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGGLVTPGGTLTLT
CTASGFSLNAYYMNWVRQAPGKGLEWIGFITLNNNVAYAN
WAKGRFTFSKTSTTVDLKMTSPTPEDTATYFCARSRGWGA
MGRLDLWGHGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVK

配列番号５５

QASQSVYENNYLS

配列番号５６

GASTLDS

配列番号５７

AGVYDDDSDDA

配列番号５８
ＡＹＹＭＮ
配列番号５９
ＦＩＴＬＮＮＮＶＡＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号６０
ＳＲＧＷＧＡＭＧＲＬＤＬ
配列番号６１
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＴＡＴＧＴＧＡＣＣＣＴＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＡＴＣＴＧＣＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＧＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＴＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＴ
ＧＡＴＧＡＴＧＣＣＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣ
ＧＴＡＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣ
ＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣ
ＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴ
配列番号６２
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧ
ＡＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＡＡＣＧＣＣＴＧＧＡＧＧＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣ
ＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡ
ＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴ
ＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＣＴＣＴＧＡＡＴＡＡＴＡＡＴＧＴＡＧＣＴＴＡＣＧＣＧＡＡＣ
ＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＴＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＣＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＧＣＡ
ＡＴＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＡＴＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣＡ
ＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣ
ＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧ
ＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ
配列番号６３
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣ
配列番号６４
ＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴ
配列番号６５
ＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＴＧＡＴＧＡＴＧＣＣ
配列番号６６
ＧＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣ
配列番号６７
ＴＴＣＡＴＴＡＣＴＣＴＧＡＡＴＡＡＴＡＡＴＧＴＡＧＣＴＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号６８
ＡＧＴＣＧＴＧＧＣＴＧＧＧＧＴＧＣＡＡＴＧＧＧＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ
配列番号６９
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＤＤＮＮＷＬＧＷＹＱＱＫＲＧＱＰＰＫＹＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳ

GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGFSGNI
FAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNF
配列番号７０
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIGGFGTTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCARGGPGNGG
DIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKD
配列番号７１
QASQSVDDNNWLG
配列番号７２
SASTLAS
配列番号７３
AGGFSGNIFA
配列番号７４
SYAMS
配列番号７５
IIGGFGTTYYATWAKG
配列番号７６
GGPGNGGDI
配列番号７７
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGAC
CCAGACTCCATCGCCTGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTGATGATA
ACAACTGGTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACGAGGGCAGCC
TCCCAAGTACCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTTTAGTGGTAATATC
TTTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTA
CGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA
TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTTCT
配列番号７８
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
AATCATTGGTGGTTTTGGTACCACATACTACGCGACCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAGAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGTGGTCCTGGTAATGGTGGT
GACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCG
CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC
CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACT
配列番号７９

CAGGCCAGTCAGAGTGTTGATGATAACAACTGGTTAGGC
配列番号８０
TCTGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号８１
GCAGGCGGTTTTAGTGGTAATATCTTTGCT
配列番号８２
AGCTATGCAATGAGC
配列番号８３
ATCATTGGTGGTTTTGGTACCACATACTACGCGACCTGGG
CGAAAGGC
配列番号８４
GGTGGTCCTGGTAATGGTGGTGACATC
配列番号８５
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSVPVGGT
VTIKCQSSQSVYNNFLSWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASG
VPDRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDAD
NAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNF
配列番号８６
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGIDLSDYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIYAGSGSTWYAS
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDGYDDY
GDFDRLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKD
配列番号８７
QSSQSVYNNFLS
配列番号８８
QASKLAS
配列番号８９
LGGYDDDADNA
配列番号９０
DYAMS
配列番号９１
IIYAGSGSTWYASWAKG
配列番号９２
DGYDDYGDFDRLDL
配列番号９３
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGAC
CCAGACACCATCGCCCCGTGTCTGTACCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATA
ATTTCTTATCGTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCC
CAAGCTCCTGATCTACCAGGCATCCAAACTGGCATCTGGG
GTCCCAGATAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGT
TCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGC
CACTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGAT
AATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTA
CGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA
TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTTC

配列番号９４
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡＴ
ＧＧＴＧＡＴＴＴＣＧＡＴＣＧＡＴＴＧＧＡＴＣＴＣＴＧＧＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＣ
ＴＣＧＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴ
ＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣ
ＡＣＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴ
配列番号９５
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡＡＴＴＴＣＴＴＡＴＣＧ
配列番号９６
ＣＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号９７
ＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号９８
ＧＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣ
配列番号９９
ＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＧＧＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号１００
ＧＡＴＧＧＡＴＡＣＧＡＴＧＡＣＴＡＴＧＧＴＧＡＴＴＴＣＧＡＴＣＧＡＴＴＧＧＡＴＣ
ＴＣ
配列番号１０１
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＳＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤ
ＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬ
ＬＮＮＦ
配列番号１０２
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＳＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＭＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＷ
ＡＩＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤ
ＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡ
ＬＧＣＬＶＫ
配列番号１０３
ＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳ
配列番号１０４
ＲＡＳＴＬＡＳ
配列番号１０５
ＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡ
配列番号１０６
ＮＹＹＭＴ
配列番号１０７
ＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＷＡＩＧ

配列番号１０８
ＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬ
配列番号１０９
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＧＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＡＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧ
ＡＡＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＧＧＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＡＣＧＴＡ
ＣＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴＣＴＧＡ
ＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧＣＣＴＧ
ＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣ
配列番号１１０
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＴＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＧＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＡＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴ
ＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＧＴＣＡＣＣＧ
ＴＣＴＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＣＧＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴ
ＧＧＣＡＣＣＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＧＣＡＣＣＴＣＴＧＧＧＧＧＣＡＣＡＧＣＧＧＣＣ
ＣＴＧＧＧＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧ
配列番号１１１
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＣＣ
配列番号１１２
ＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号１１３
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１１４
ＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣ
配列番号１１５
ＡＴＧＡＴＴＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＡＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＴＡＧＧＣ
配列番号１１６
ＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴＧＣＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＴＴＧ
配列番号１１７
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＭＴＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＷＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬ
配列番号１１８
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＭＴＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＳＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ

Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D D S S D W D A K F N L
配列番号１１９
D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I N N E L S W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y R A S T L A S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P
D D F A T Y Y C Q Q G Y S L R N I D N A
配列番号１２０
I I Y G S D E T A Y A T S A I G
配列番号１２１
M I Y G S D E T A Y A N S A I G
配列番号１２２
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A T F A A V L T Q T P S P V S A A V G G T
V T I S C Q S S Q S V G N N Q D L S W F Q Q R P G Q P P K L L I Y E I S K L E S
G V P S R F S G S G S G T H F T L T I S G V Q C D D A A T Y Y C L G G Y D D D A
D N A
配列番号１２３
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C H S V E E S G G R L V T P G T P L T L T C
T V S G F S L S S R T M S W V R Q A P G K G L E W I G Y I W S G G S T Y Y A T W
A K G R F T I S K T S T T V D L K I T S P T T E D T A T Y F C A R L G D T G G H
A Y A T R L N L
配列番号１２４
Q S S Q S V G N N Q D L S
配列番号１２５
E I S K L E S
配列番号１２６
L G G Y D D D A D N A
配列番号１２７
S R T M S
配列番号１２８
Y I W S G G S T Y Y A T W A K G
配列番号１２９
L G D T G G H A Y A T R L N L
配列番号１３０
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C A G C C G T G C T G A C
C C A G A C A C C A T C A C C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A
G T C A C C A T C A G T T G C C A G T C C A G T C A G A G T G T T G G T A A T A
A C C A G G A C T T A T C C T G G T T T C A G C A G A G A C C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A C G A A A T A T C C A A A C T G G A A T C T
G G G G T C C C A T C G C G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A C T T C A C T C T C A C C A T C A G C G G C G T A C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T C T A G G C G G T T A T G A T G A T G A T G C T
G A T A A T G C T
配列番号１３１
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A C T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T C T C T G G A T T C T C C C T C A G T A G T C G T A C A A T G T C C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A G T G G A T C G G
A T A C A T T T G G A G T G G T G G T A G C A C A T A C T A C G C G A C C T G G
G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G

TGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGATTGGGCGATACTGGTGGTCAC
GCTTATGCTACTCGCTTAAATCTC
配列番号１３２
CAGTCCAGTCAGAGTGTTGGTAATAACCAGGACTTATCC
配列番号１３３
GAAATATCCAAACTGGAATCT
配列番号１３４
CTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGATAATGCT
配列番号１３５
AGTCGTACAATGTCC
配列番号１３６
TACATTTGGAGTGGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGG
CGAAAGGC
配列番号１３７
TTGGGCGATACTGGTGGTCACGCTTATGCTACTCGCTTAA
ATCTC
配列番号１３８
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSSVSAAVGGT
VSISCQSSQSVYSNKYLAWYQQKPGQPPKLLIYWTSKLAS
GAPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGAYDDDA
DNA
配列番号１３９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVKPDETLTLTC
TASGFSLEGGYMTWVRQAPGKGLEWIGISYDSGSTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCVRSLKYPT
VTSDDL
配列番号１４０
QSSQSVYSNKYLA
配列番号１４１
WTSKLAS
配列番号１４２
LGAYDDDADNA
配列番号１４３
GGYMT
配列番号１４４
ISYDSGSTYYASWAKG
配列番号１４５
SLKYPTVTSDDL
配列番号１４６
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGAC
CCAGACACCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAGTA
ATAAGTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTACTGGACATCCAAACTGGCATCT
GGGGCCCCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAC
AATTCACTCTCACCATCAGCGGGCGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCTAGGCGCTTATGATGATGATGCT
GATAATGCT

配列番号１４７
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＡＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＣＧＡＡＡＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＧＧＣＧＧＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＣＧＴＣＡＧＡＴＣＡＣＴＡＡＡＡＴＡＴＣＣＴＡＣＴ
ＧＴＴＡＣＴＴＣＴＧＡＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号１４８
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＧＴＡＡＴＡＡＧＴＡＣＣＴＡＧＣＣ
配列番号１４９
ＴＧＧＡＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号１５０
ＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号１５１
ＧＧＣＧＧＣＴＡＣＡＴＧＡＣＣ
配列番号１５２
ＡＴＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号１５３
ＴＣＡＣＴＡＡＡＡＴＡＴＣＣＴＡＣＴＧＴＴＡＣＴＴＣＴＧＡＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号１５４
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＹＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＡＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡ
ＤＮＡ
配列番号１５５
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＬＳＬＳＳＮＴＩＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＳＷ
ＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＧＹＡＳＧＧ
ＹＰＹＡＴＲＬＤＬ
配列番号１５６
ＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＤＬＡ
配列番号１５７
ＹＡＳＴＬＡＳ
配列番号１５８
ＬＧＧＹＤＤＤＡＤＮＡ
配列番号１５９
ＳＮＴＩＮ
配列番号１６０
ＹＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＳＷＶＮＧ
配列番号１６１
ＧＧＹＡＳＧＧＹＰＹＡＴＲＬＤＬ
配列番号１６２
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ

GTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATA
ATAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCTAAACTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCGCTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGATGATGATGCT
GATAATGCT
配列番号１６３
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTATCTGGATTATCCCTCAGTAGCAATACAATAAACT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGG
ATACATTTGGAGTGGTGGTAGTACATACTACGCGAGCTGG
GTGAATGGTCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGGGTTACGCTAGTGGTGGT
TATCCTTATGCCACTCGGTTGGATCTC
配列番号１６４
CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAATAACGACTTAGCC
配列番号１６５
TATGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号１６６
CTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGATAATGCT
配列番号１６７
AGCAATACAATAAAC
配列番号１６８
TACATTTGGAGTGGTGGTAGTACATACTACGCGAGCTGGG
TGAATGGT
配列番号１６９
GGGGGTTACGCTAGTGGTGGTTATCCTTATGCCACTCGGT
TGGATCTC
配列番号１７０
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSSVSAAVGGT
VTINCQSSQSVYNNDYLSWYQQRPGQRPKLLIYGASKLAS
GVPSRFKGSGSGKQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDA
DNT
配列番号１７１
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFTLSTNYYLSWVRQAPGKGLEWIGIIYPSGNTYCAK
WAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARNYGGD
ESL
配列番号１７２
QSSQSVYNNDYLS
配列番号１７３
GASKLAS
配列番号１７４
LGDYDDDADNT
配列番号１７５
TNYYLS

配列番号１７６
ＩＩＹＰＳＧＮＴＹＣＡＫＷＡＫＧ
配列番号１７７
ＮＹＧＧＤＥＳＬ
配列番号１７８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡ
ＡＣＧＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＡＣＧ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＡＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＴＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＧＴＣＡＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＡＡＣ
ＡＧＴＴＴＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＧＧＣＧＡＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴ
ＧＡＴＡＡＴＡＣＴ
配列番号１７９
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＴＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＡＡＣＴＡＣＴＡＣＣＴＧＡ
ＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＡＧＡＡＴＧＧＡＴ
ＣＧＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＡＴＴＧＣＧＣＧＡＡＧ
ＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡ
ＣＣＡＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡ
ＣＡＣＡＧＣＣＡＣＧＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＡＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡＴ
ＧＡＡＡＧＴＴＴＧ
配列番号１８０
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡＡＣＧＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣ
配列番号１８１
ＧＧＴＧＣＴＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号１８２
ＣＴＧＧＧＣＧＡＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＡＣＴ
配列番号１８３
ＡＣＣＡＡＣＴＡＣＴＡＣＣＴＧＡＧＣ
配列番号１８４
ＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＣＡＣＡＴＡＴＴＧＣＧＣＧＡＡＧＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号１８５
ＡＡＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡＴＧＡＡＡＧＴＴＴＧ
配列番号１８６
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＥＴＩＧＮＡＬＡＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＫＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＹＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＷＣＹＦＧＤＳＶ
配列番号１８７
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＴＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＥＧＳＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＧＦＤＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＦＴＩＴＴＮＴＹＹ
ＡＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＬＣＡＲＧＩＹ
ＳＤＮＮＹＹＡＬ
配列番号１８８
ＱＡＳＥＴＩＧＮＡＬＡ

配列番号１８９
ＫＡＳＫＬＡＳ
配列番号１９０
ＱＷＣＹＦＧＤＳＶ
配列番号１９１
ＳＧＹＹＭＣ
配列番号１９２
ＣＩＦＴＩＴＴＮＴＹＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号１９３
ＧＩＹＳＤＮＮＹＹＡＬ
配列番号１９４
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧ
ＣＡＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＴＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＧＴＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ
配列番号１９５
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＡＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧＧ
ＧＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣ
ＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＧＡＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＡ
ＴＧＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧ
ＧＡＴＣＧＣＧＴＧＴＡＴＴＴＴＣＡＣＴＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣ
ＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＡＣＣＴ
ＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＣＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＧＡＴＴＴＡＴ
ＴＣＴＧＡＴＡＡＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＧＣＣＴＴＧ
配列番号１９６
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧＣＡＴＴＡＧＣＣ
配列番号１９７
ＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号１９８
ＣＡＡＴＧＧＴＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ
配列番号１９９
ＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＴＧＣ
配列番号２００
ＴＧＴＡＴＴＴＴＣＡＣＴＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号２０１
ＧＧＧＡＴＴＴＡＴＴＣＴＧＡＴＡＡＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＧＣＣＴＴＧ
配列番号２０２
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＥＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＥシグナルＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳ
ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＡＤＡＡＡＹＹＣＱＷＣＹＦＧＤＳＶ
配列番号２０３
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＱＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴ

ＣＫＡＳＧＦＳＦＳＳＧＹＹＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＳＩＡＣＩＦＴＩＴＤＮＴＹＹ
ＡＮＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＰＳＳＰＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＩＹ
ＳＴＤＮＹＹＡＬ
配列番号２０４
ＱＡＳＥシグナルＡ
配列番号２０５
ＫＡＳＴＬＡＳ
配列番号２０６
ＱＷＣＹＦＧＤＳＶ
配列番号２０７
ＳＧＹＹＭＣ
配列番号２０８
ＣＩＦＴＩＴＤＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号２０９
ＧＩＹＳＴＤＮＹＹＡＬ
配列番号２１０
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧ
ＣＡＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＧＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＧＴＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ
配列番号２１１
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＣＧＧ
ＧＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＧＧＧＧＧＧＣＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣ
ＴＧＣＡＡＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＡ
ＴＧＴＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＣ
ＧＡＴＣＧＣＡＴＧＣＡＴＴＴＴＴＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＡＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣ
ＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＣＣＣＴ
ＣＧＴＣＧＣＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＧＧＧＧＧＡＴＴＴＡＴ
ＴＣＴＡＣＴＧＡＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＧＣＣＴＴＧ
配列番号２１２
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧＣＡＴＴＡＧＣＣ
配列番号２１３
ＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号２１４
ＣＡＡＴＧＧＴＧＴＴＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ
配列番号２１５
ＡＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＴＧＣ
配列番号２１６
ＴＧＣＡＴＴＴＴＴＡＣＴＡＴＴＡＣＴＧＡＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴ
ＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号２１７
ＧＧＧＡＴＴＴＡＴＴＣＴＡＣＴＧＡＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＧＣＣＴＴＧ
配列番号２１８

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASQSVSSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGV
PSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQCTYGTSSSY
GAA
配列番号２１９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGISLSSNAISWVRQAPGKGLEWIGIISYSGTTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDDPTTV
MVMLIPFGAGMDL
配列番号２２０
QASQSVSSYLN
配列番号２２１
RASTLES
配列番号２２２
QCTYGTSSSYGAA
配列番号２２３
SNAIS
配列番号２２４
IISYSGTTYYASWAKG
配列番号２２５
DDPTTVMVMLIPFGAGMDL
配列番号２２６
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGAC
CCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCGTTAGTAGCT
ACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAATGTACTTATGGTACTAGTAGTAGTTAT
GGTGCTGCT
配列番号２２７
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACCGTCTCTGGTATCTCCCTCAGTAGCAATGCAATAAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTAGTTATAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATCACTAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTACTTCTGTGCCAGAGATGACCCTACGACAGTT
ATGGTTATGTTGATACCTTTTGGAGCCGGCATGGACCTC
配列番号２２８
CAGGCCAGTCAGAGCGTTAGTAGCTACTTAAAC
配列番号２２９
AGGGCATCCACTCTGGAATCT
配列番号２３０
CAATGTACTTATGGTACTAGTAGTAGTTATGGTGCTGCT
配列番号２３１

ＡＧＣＡＡＴＧＣＡＡＴＡＡＧＣ
配列番号２３２
ＡＴＣＡＴＴＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号２３３
ＧＡＴＧＡＣＣＣＴＡＣＧＡＣＡＧＴＴＡＴＧＧＴＴＡＴＧＴＴＧＡＴＡＣＣＴＴＴＴＧ
ＧＡＧＣＣＧＧＣＡＴＧＧＡＣＣＴＣ
配列番号２３４
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＡＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＧＬＩＹＳＡＳＴＬＤＳ
ＧＶＰＬＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＳＹＤＣＳＳ
ＧＤＣＹＡ
配列番号２３５
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＦＳＳＹＷＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＶＴＧＮＧＮＴＹＹＡＮ
ＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＫＡＹＤＬ
配列番号２３６
ＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＹＬＳ
配列番号２３７
ＳＡＳＴＬＤＳ
配列番号２３８
ＬＧＳＹＤＣＳＳＧＤＣＹＡ
配列番号２３９
ＳＹＷＭＣ
配列番号２４０
ＣＩＶＴＧＮＧＮＴＹＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号２４１
ＡＹＤＬ
配列番号２４２
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＡＧＧＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＧＡＣＴＣＴＡＧＡＴＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＴＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＴＧＴＡＧＴＡＧＴ
ＧＧＴＧＡＴＴＧＴＴＡＴＧＣＴ
配列番号２４３
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＴＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＣ
ＡＴＧＣＡＴＴＧＴＴＡＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣ
ＴＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡ
ＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＡ
ＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＴＴＧＴＧＣＧＡＡＡＧＣＣＴＡＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号２４４

ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣ
配列番号２４５
ＴＣＴＧＣＡＴＣＧＡＣＴＣＴＡＧＡＴＴＣＴ
配列番号２４６
ＣＴＡＧＧＣＡＧＴＴＡＴＧＡＴＴＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＧＡＴＴＧＴＴＡＴＧＣＴ
配列番号２４７
ＡＧＣＴＡＣＴＧＧＡＴＧＴＧＣ
配列番号２４８
ＴＧＣＡＴＴＧＴＴＡＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＡＡＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴ
ＧＧＧＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号２４９
ＧＣＣＴＡＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号２５０
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＳＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＴＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＦＮＤＤＳ
ＤＤＡ
配列番号２５１
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＰＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＬＳＧＦＳＬＳＡＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧ適合するＬＳＤＨＩＳＹＡＲ
ＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＡ
ＭＧＲＬＤＬ
配列番号２５２
ＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳ
配列番号２５３
ＧＡＳＴＬＡＳ
配列番号２５４
ＡＧＶＦＮＤＤＳＤＤＡ
配列番号２５５
ＡＹＹＭＳ
配列番号２５６
ＦＩＴＬＳＤＨＩＳＹＡＲＷＡＫＧ
配列番号２５７
ＳＲＧＷＧＡＭＧＲＬＤＬ
配列番号２５８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＴＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＣＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＴＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＡＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＣＧＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＴＴＡＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＴ
ＧＡＴＧＡＴＧＣＣ
配列番号２５９
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＣＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＣＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＧＣＡＴＡＣＴＡＴＡＴＧＡＧＣＴ

GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
ATTCATTACTCTGAGTGATCATATATCTTACGCGAGGTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCAATG
GGTCGGTTGGATCTC
配列番号２６０
CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGACAACAACTATTTATCC
配列番号２６１
GGTGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号２６２
GCAGGCGTTTTTAATGATGATAGTGATGATGCC
配列番号２６３
GCATACTATATGAGC
配列番号２６４
TTCATTACTCTGAGTGATCATATATCTTACGCGAGGTGGG
CGAAAGGC
配列番号２６５
AGTCGTGGCTGGGGTGCAATGGGTCGGTTGGATCTC
配列番号２６６
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGT
VTISCQASQSVYNNKNLAWYQQKSGQPPKLLIYWASTLAS
GVSSRFSGSGSGTQFTLTVSGVQCDDAATYYCLGVFDDDA
DNA
配列番号２６７
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSSYSMTWVRQAPGKGLEYIGVIGTSGSTYYATW
AKGRFTISRTSTTVALKITSPTTEDTATYFCVRSLSSITF
L
配列番号２６８
QASQSVYNNKNLA
配列番号２６９
WASTLAS
配列番号２７０
LGVFDDDADNA
配列番号２７１
SYSMT
配列番号２７２
VIGTSGSTYYATWAKG
配列番号２７３
SLSSITFL
配列番号２７４
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTCGCAGCCGTGCTGAC
CCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCGGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAACA
ACAAAAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTACTGGGCATCCACTCTGGCATCT
GGGGTCTCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCGTCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGC

TGCCACTTACTACTGTCTAGGCGTTTTTGATGATGATGCT
GATAATGCT
配列番号２７５
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAATGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTCCATGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATATATCGG
AGTCATTGGTACTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGACCACGG
TGGCTCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGTCAGGAGTCTTTCTTCTATTACTTTC
TTG
配列番号２７６
CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAACAACAAAAATTTAGCC
配列番号２７７
TGGGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号２７８
CTAGGCGTTTTTGATGATGATGCTGATAATGCT
配列番号２７９
AGCTACTCCATGACC
配列番号２８０
GTCATTGGTACTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGG
CGAAAGGC
配列番号２８１
AGTCTTTCTTCTATTACTTTCTTG
配列番号２８２
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPASVEAAVGGT
VTINCQASQNIYRYLAWYQQKPGQPPKFLIYLASTLASGV
PSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQSYYSSNSVA
配列番号２８３
METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLVESGGDLVQPEGSLTLT
CTASELDFSSGYWICWVRQVPGKGLEWIGCIYTGSSGSTF
YASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGY
SGFGYFKL
配列番号２８４
QASQNIYRYLA
配列番号２８５
LASTLAS
配列番号２８６
QSYYSSNSVA
配列番号２８７
SGYWIC
配列番号２８８
CIYTGSSGSTFYASWAKG
配列番号２８９
GYSGFGYFKL
配列番号２９０
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCATTCGAATTGAC

CCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTATAGAT
ACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAA
GTTCCTGATCTATCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTTAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAAAGTTATTATAGTAGTAATAGTGTCGCT
配列番号２９１
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGG
GGGAGACCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACC
TGCACAGCTTCTGAGTTAGACTTCAGTAGCGGCTACTGGA
TATGCTGGGGTCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG
GATCGGATGCATTTATACTGGTAGTAGTGGTAGCACTTTT
TACGCGAGTTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAA
CCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGAC
AGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGGTTAT
AGTGGCTTTGGTTACTTTAAGTTG
配列番号２９２
CAGGCCAGTCAGAACATTTATAGATACTTAGCC
配列番号２９３
CTGGCATCTACTCTGGCATCT
配列番号２９４
CAAAGTTATTATAGTAGTAATAGTGTCGCT
配列番号２９５
AGCGGCTACTGGATATGC
配列番号２９６
TGCATTTATACTGGTAGTAGTGGTAGCACTTTTTACGCGA
GTTGGGCGAAAGGC
配列番号２９７
GGTTATAGTGGCTTTGGTTACTTTAAGTTG
配列番号２９８
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGT
VTIKCQASEDIYRLLAWYQQKPGQPPKLLIYDSSDLASGV
PSRFKGSGSGTEFTLAISGVQCDDAATYYCQQAWSYSDID
NA
配列番号２９９
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSSYYMSWVRQAPGKGLEWIGIITTSGNTFYASW
AKGRLTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARTSDIFYY
RNL
配列番号３００
QASEDIYRLLA
配列番号３０１
DSSDLAS
配列番号３０２
QQAWSYSDIDNA
配列番号３０３
SYYMS
配列番号３０４

ＩＩＴＴＳＧＮＴＦＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号３０５
ＴＳＤＩＦＹＹＲＮＬ
配列番号３０６
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＧＴ
ＴＡＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＡＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＡＴＴＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＴＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＣＴＴＧＧＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴ
配列番号３０７
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＧＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＣＡＴＴＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＧＣＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＣＴＴＣＴＧＡＴＡＴＴＴＴＴＴＡＴＴＡＴ
ＣＧＴＡＡＣＴＴＧ
配列番号３０８
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＧＴＴＡＴＴＧＧＣＣ
配列番号３０９
ＧＡＴＴＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３１０
ＣＡＡＣＡＧＧＣＴＴＧＧＡＧＴＴＡＴＡＧＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号３１１
ＡＧＣＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣ
配列番号３１２
ＡＴＣＡＴＴＡＣＴＡＣＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＣＡＴＴＴＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号３１３
ＡＣＴＴＣＴＧＡＴＡＴＴＴＴＴＴＡＴＴＡＴＣＧＴＡＡＣＴＴＧ
配列番号３１４
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＡＳＰＶＳＡＡＶＧＡＴ
ＶＴＩＮＣＱＳＳＱＳＶＹＮＤＭＤＬＡＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＡＦＤＤＤＡ
ＤＮＴ
配列番号３１５
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＴＲＨＡＩＴＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＣＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＲＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＩＧＤＴＡＧ
ＹＡＹＦＴＧＬＤＬ
配列番号３１６
ＱＳＳＱＳＶＹＮＤＭＤＬＡ

配列番号３１７
ＳＡＳＴＬＡＳ
配列番号３１８
ＬＧＡＦＤＤＤＡＤＮＴ
配列番号３１９
ＲＨＡＩＴ
配列番号３２０
ＣＩＷＳＧＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧ
配列番号３２１
ＶＩＧＤＴＡＧＹＡＹＦＴＧＬＤＬ
配列番号３２２
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＧＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＡＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＣＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＣＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＧ
ＡＣＡＴＧＧＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴ
ＧＡＴＡＡＴＡＣＴ
配列番号３２３
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＧＣＡＴＧＣＡＡＴＡＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＴＧＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＣＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＣＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＴＣＡＴＴＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＣＴＧＧＴ
ＴＡＴＧＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＧＧＧＧＣＴＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号３２４
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＧＡＣＡＴＧＧＡＣＴＴＡＧＣＣ
配列番号３２５
ＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３２６
ＣＴＡＧＧＣＧＣＴＴＴＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＡＡＴＡＣＴ
配列番号３２７
ＡＧＧＣＡＴＧＣＡＡＴＡＡＣＣ
配列番号３２８
ＴＧＣＡＴＴＴＧＧＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号３２９
ＧＴＣＡＴＴＧＧＣＧＡＴＡＣＴＧＣＴＧＧＴＴＡＴＧＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＧＧＧＧＣ
ＴＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号３３０
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＶＹＮＷＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＴＡＳＳＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＧＶＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＴＳＤＶＤＮ

V
配列番号３３１
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＡＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＳＹＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＱＡＳＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＳＡＴＹＦＣＡＲＧＧＡＧＳＧ
ＧＶＷＬＬＤＧＦＤＰ
配列番号３３２
ＱＡＳＱＳＶＹＮＷＬＳ
配列番号３３３
ＴＡＳＳＬＡＳ
配列番号３３４
ＱＱＧＹＴＳＤＶＤＮＶ
配列番号３３５
ＳＹＡＭＧ
配列番号３３６
ＩＩＳＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＡＫＧ
配列番号３３７
ＧＧＡＧＳＧＧＶＷＬＬＤＧＦＤＰ
配列番号３３８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＴ
ＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＣＴＡＧＴＧＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＴ
ＧＴＴ
配列番号３３９
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＧＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＡＣＡＡＧＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＴＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＴＣ
ＧＧＣＣＡＣＡＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＧＧＴ
ＧＧＴＧＴＴＴＧＧＣＴＧＣＴＴＧＡＴＧＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣ
配列番号３４０
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＴＧＧＴＴＡＴＣＣ
配列番号３４１
ＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３４２
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＣＴＡＧＴＧＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＴＧＴＴ
配列番号３４３
ＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＧＧＣ
配列番号３４４
ＡＴＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ

C G A A A G G C
配列番号３４５
G G G G G T G C T G G T A G T G G T G G T G T T T G G C T G C T T G A T G G T T
T T G A T C C C
配列番号３４６
M D T R A P T Q L L G L L L L W L P G A K C A D V V M T Q T P A S V S A A V G G
T V T I N C Q A S E N I Y N W L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y T V G D L A S G
V S S R F K G S G S G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q Q G Y S S S Y V
D N V
配列番号３４７
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q E Q L K E S G G R L V T P G T P L T L T
C T V S G F S L N D Y A V G W F R Q A P G K G L E W I G Y I R S S G T T A Y A T
W A K G R F T I S A T S T T V D L K I T S P T T E D T A T Y F C A R G G A G S S
G V W I L D G F A P
配列番号３４８
Q A S E N I Y N W L A
配列番号３４９
T V G D L A S
配列番号３５０
Q Q G Y S S S Y V D N V
配列番号３５１
D Y A V G
配列番号３５２
Y I R S S G T T A Y A T W A K G
配列番号３５３
G G A G S S G V W I L D G F A P
配列番号３５４
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A A A T G T G C C G A T G T T G T G A T
G A C C C A G A C T C C A G C C T C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C
A C A G T C A C C A T C A A T T G C C A G G C C A G T G A G A A C A T T T A T A
A T T G G T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C T C C
C A A G C T C C T G A T C T A T A C T G T A G G C G A T C T G G C A T C T G G G
G T C T C A T C G C G G T T C A A A G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A G T
T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A G T G T G C C G A T G C T G C
C A C T T A C T A T T G T C A A C A G G G T T A T A G T A G T A G T T A T G T T
G A T A A T G T T
配列番号３５５
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G G A G C A G C T G A A G G A G T C C G G
G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C C T G A C A C T C A C C
T G C A C A G T C T C T G G A T T C T C C C T C A A T G A C T A T G C A G T G G
G C T G G T T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T
C G G A T A C A T T C G T A G T A G T G G T A C C A C A G C C T A C G C G A C C
T G G G C G A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C G C T A C C T C G A C C A
C G G T G G A T C T G A A A A T C A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C
G G C C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G G G G G T G C T G G T A G T A G T
G G T G T G T G G A T C C T T G A T G G T T T T G C T C C C
配列番号３５６
C A G G C C A G T G A G A A C A T T T A T A A T T G G T T A G C C

配列番号３５７
ＡＣＴＧＴＡＧＧＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３５８
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＡＧＴＴＡＴＧＴＴＧＡＴＡＡＴＧＴＴ
配列番号３５９
ＧＡＣＴＡＴＧＣＡＧＴＧＧＧＣ
配列番号３６０
ＴＡＣＡＴＴＣＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＧＣＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号３６１
ＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＧＴＧＴＧＧＡＴＣＣＴＴＧＡＴＧＧＴＴ
ＴＴＧＣＴＣＣＣ
配列番号３６２
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＱＳＶＹＱＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＡＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＹＲＤＶＤ
Ｓ
配列番号３６３
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＦＴＳＴＹＹＩＹＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＤＡＧＳＳＧＳＴＹＹ
ＡＴＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＫＷＤＹ
ＧＧＮＶＧＷＧＹＤＬ
配列番号３６４
ＱＡＳＱＳＶＹＱＮＮＹＬＳ
配列番号３６５
ＧＡＡＴＬＡＳ
配列番号３６６
ＡＧＡＹＲＤＶＤＳ
配列番号３６７
ＳＴＹＹＩＹ
配列番号３６８
ＣＩＤＡＧＳＳＧＳＴＹＹＡＴＷＶＮＧ
配列番号３６９
ＷＤＹＧＧＮＶＧＷＧＹＤＬ
配列番号３７０
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＴＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＣＡＧＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＧＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＡＧＧＧＡＴＧＴＧＧＡＴ
ＴＣＴ
配列番号３７１
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＧＧＧＣＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＴＴＴＡＣＴＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＣＴ

ＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＧＣＡＴＧＴＡＴＴＧＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣ
ＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴ
ＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＧＡＡＡＴＧＧＧＡＴＴＡＴ
ＧＧＴＧＧＴＡＡＴＧＴＴＧＧＴＴＧＧＧＧＴＴＡＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号３７２
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＣＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣ
配列番号３７３
ＧＧＴＧＣＧＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３７４
ＧＣＡＧＧＣＧＣＴＴＡＴＡＧＧＧＡＴＧＴＧＧＡＴＴＣＴ
配列番号３７５
ＡＧＴＡＣＣＴＡＣＴＡＣＡＴＣＴＡＣ
配列番号３７６
ＴＧＴＡＴＴＧＡＴＧＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＡＧＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡ
ＣＣＴＧＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣ
配列番号３７７
ＴＧＧＧＡＴＴＡＴＧＧＴＧＧＴＡＡＴＧＴＴＧＧＴＴＧＧＧＧＴＴＡＴＧＡＣＴＴＧ
配列番号３７８
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＦＥＬＴＱＴＰＳＳＶＥＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＦＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＳＹＹＤＳＶＳＮＰ
配列番号３７９
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＥＧＳＬＴＬＴＣ
ＫＡＳＧＬＤＬＧＴＹＷＦＭＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＴＧＳＳＧＳＴＦＹ
ＡＳＷＶＮＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＹＳ
ＧＹＧＹＦＫＬ
配列番号３８０
ＱＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡ
配列番号３８１
ＲＡＳＴＬＡＳ
配列番号３８２
ＱＳＹＹＤＳＶＳＮＰ
配列番号３８３
ＴＹＷＦＭＣ
配列番号３８４
ＣＩＹＴＧＳＳＧＳＴＦＹＡＳＷＶＮＧ
配列番号３８５
ＧＹＳＧＹＧＹＦＫＬ
配列番号３８６
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＡＴＴＣＧＡＡＴＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴＴ
ＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＧＧＧＣＧＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＡＧＣＴＡＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴＴＣＡＡＡＴＣＣＴ

配列番号３８７
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＴＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＡＧＡＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＴＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＡＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＣＴＣＧＡＣＣＴＣＧＧＴＡＣＣＴＡＣＴＧＧＴＴＣＡＴＧＴ
ＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴ
ＣＧＣＴＴＧＴＡＴＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＧＴＴＣＣＡＣＴＴＴＣＴＡＣ
ＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴ
ＣＧＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧＧＴＧＡＣＴＣＴＧＣＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＧＣ
ＣＧＣＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＡＣＴＴＡＴＴＴＴＴＧＴＧＣＧＡＧＡＧＧＴＴＡＴＡＧＴ
ＧＧＴＴＡＴＧＧＴＴＡＴＴＴＴＡＡＧＴＴＧ
配列番号３８８
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＧＴＡＧＴＴＡＣＴＴＡＧＣＣ
配列番号３８９
ＡＧＧＧＣＧＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号３９０
ＣＡＡＡＧＣＴＡＴＴＡＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴＴＣＡＡＡＴＣＣＴ
配列番号３９１
ＡＣＣＴＡＣＴＧＧＴＴＣＡＴＧＴＧＣ
配列番号３９２
ＴＧＴＡＴＴＴＡＴＡＣＴＧＧＴＡＧＴＡＧＴＧＧＴＴＣＣＡＣＴＴＴＣＴＡＣＧＣＧＡ
ＧＣＴＧＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣ
配列番号３９３
ＧＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＴＡＴＧＧＴＴＡＴＴＴＴＡＡＧＴＴＧ
配列番号３９４
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＶＴＦＡＩＥＭＴＱＳＰＦＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＱＬＳＷＹＱＱＫＳＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＡＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＡＩＴＧＳＩ
ＤＴＤＧ
配列番号３９５
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＤＬＶＫＰＧＡＳＬＴＬＴＣ
ＴＴＳＧＦＳＦＳＳＳＹＦＩＣＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＡＣＩＹＧＧＤＧＳＴＹＹＡ
ＳＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＳＴＴＶＴＬＱＭＴＳＬＴＡＡＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＷＡＹ
ＳＱＧＹＦＧＡＦＤＬ
配列番号３９６
ＱＡＳＱＳＶＹＫＮＮＱＬＳ
配列番号３９７
ＧＡＳＡＬＡＳ
配列番号３９８
ＡＧＡＩＴＧＳＩＤＴＤＧ
配列番号３９９
ＳＳＹＦＩＣ
配列番号４００
ＣＩＹＧＧＤＧＳＴＹＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号４０１
ＥＷＡＹＳＱＧＹＦＧＡＦＤＬ
配列番号４０２
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＴＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＡＴＣＧＡＡＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＧＴＣＣＡＴＴＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ

GTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAAGA
ACAACCAATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCGGCTCTGGCATCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAG
AGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTGCAGGCGCTATTACTGGTAGTATT
GATACGGATGGT
配列番号４０３
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGG
AGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGC
ACAACTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGCTACTTCATTT
GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT
CGCATGCATTTATGGTGGTGATGGCAGCACATACTACGCG
AGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGT
CGACCACGGTGACGCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGC
GGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATGGGCATAT
AGTCAAGGTTATTTTGGTGCTTTTGATCTC
配列番号４０４
CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACCAATTATCC
配列番号４０５
GGTGCATCGGCTCTGGCATCT
配列番号４０６
GCAGGCGCTATTACTGGTAGTATTGATACGGATGGT
配列番号４０７
AGCAGCTACTTCATTTGC
配列番号４０８
TGCATTTATGGTGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCT
GGGCGAAAGGC
配列番号４０９
GAATGGGCATATAGTCAAGGTTATTTTGGTGCTTTTGATC
TC
配列番号４１０
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGT
VTIKCQASEDISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGV
SSRFKGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQCTYGTISIS
DGNA
配列番号４１１
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYFMTWVRQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASW
VKGRFTISKSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARVLIVSYG
AFTI
配列番号４１２
QASEDISSYLA
配列番号４１３
AASNLES
配列番号４１４
QCTYGTISISDGNA
配列番号４１５
SYFMT

配列番号４１６
ＦＩＮＰＧＧＳＡＹＹＡＳＷＶＫＧ
配列番号４１７
ＶＬＩＶＳＹＧＡＦＴＩ
配列番号４１８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＴＡＴＴＡＧＴＡＧＣＴ
ＡＣＴＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＣＴＡＴＴＡＣＴＧＴＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＴＴＴＣＴＡＴＴＡＧＴ
ＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号４１９
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧ
ＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＴＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＴＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＡＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＧＴＴＣＴＧＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＡ
ＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ
配列番号４２０
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＴＡＴＴＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＡＧＣＣ
配列番号４２１
ＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴ
配列番号４２２
ＣＡＡＴＧＴＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＣＴＡＴＴＴＣＴＡＴＴＡＧＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧ
ＣＴ
配列番号４２３
ＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣ
配列番号４２４
ＴＴＣＡＴＴＡＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＴＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＴＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号４２５
ＧＴＴＣＴＧＡＴＴＧＴＴＴＣＴＴＡＴＧＧＡＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＴＣ
配列番号４２６
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＤＶＶＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＮＬＥＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＡＤＡＡＴＹＹＣＱＣＴＹＧＩＩＳＩＳ
ＤＧＮＡ
配列番号４２７
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＳＳＹＦＭＴＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＹＩＧＦＭＮＴＧＤＮＡＹＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＶＬＶＶＡＹＧ
ＡＦＮＩ

配列番号４２８
ＱＡＳＥＤＩＥＳＹＬＡ
配列番号４２９
ＧＡＳＮＬＥＳ
配列番号４３０
ＱＣＴＹＧＩＩＳＩＳＤＧＮＡ
配列番号４３１
ＳＹＦＭＴ
配列番号４３２
ＦＭＮＴＧＤＮＡＹＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号４３３
ＶＬＶＶＡＹＧＡＦＮＩ
配列番号４３４
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＧＴＧＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＧＡＡＡＧＣＴ
ＡＴＣＴＡＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＣＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＣＡＡＴＧＣＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＴＴＡＴＴＡＧＴＡＴＴＡＧＴ
ＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号４３５
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＧＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧ
ＡＴＴＣＡＴＧＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＡＴＡＡＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＧＧＴＴＣＴＴＧＴＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＧＧＡ
ＧＣＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣ
配列番号４３６
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＴＴＧＡＡＡＧＣＴＡＴＣＴＡＧＣＣ
配列番号４３７
ＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＡＴＣＴＧＧＡＡＴＣＴ
配列番号４３８
ＣＡＡＴＧＣＡＣＴＴＡＴＧＧＴＡＴＴＡＴＴＡＧＴＡＴＴＡＧＴＧＡＴＧＧＴＡＡＴＧ
ＣＴ
配列番号４３９
ＡＧＣＴＡＣＴＴＣＡＴＧＡＣＣ
配列番号４４０
ＴＴＣＡＴＧＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＡＴＡＡＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号４４１
ＧＴＴＣＴＴＧＴＴＧＴＴＧＣＴＴＡＴＧＧＡＧＣＣＴＴＴＡＡＣＡＴＣ
配列番号４４２
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＥＰＶＧＧＴ

V S I S C Q S S K S V M N N N Y L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y G A S N L A S
G V P S R F S G S G S G T Q F T L T I S D V Q C D D A A T Y Y C Q G G Y T G Y S
D H G T
配列番号４４３
M E T G L R W L L L V A V L K G V Q C Q S V E E S G G R L V K P D E T L T L T C
T V S G I D L S S Y P M N W V R Q A P G K G L E W I G F I N T G G T I V Y A S W
A K G R F T I S K T S T T V D L K M T S P T T E D T A T Y F C A R G S Y V S S G
Y A Y Y F N V
配列番号４４４
Q S S K S V M N N N Y L A
配列番号４４５
G A S N L A S
配列番号４４６
Q G G Y T G Y S D H G T
配列番号４４７
S Y P M N
配列番号４４８
F I N T G G T I V Y A S W A K G
配列番号４４９
G S Y V S S G Y A Y Y F N V
配列番号４５０
A T G G A C A C G A G G G C C C C C A C T C A G C T G C T G G G G C T C C T G C
T G C T C T G G C T C C C A G G T G C C A C A T T T G C C G C C G T G C T G A C
C C A G A C T C C A T C T C C C G T G T C T G A A C C T G T G G G A G G C A C A
G T C A G C A T C A G T T G C C A G T C C A G T A A G A G T G T T A T G A A T A
A C A A C T A C T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G C A G C C
T C C C A A G C T C C T G A T C T A T G G T G C A T C C A A T C T G G C A T C T
G G G G T C C C A T C A C G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A C
A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C G T G C A G T G T G A C G A T G C
T G C C A C T T A C T A C T G T C A A G G C G G T T A T A C T G G T T A T A G T
G A T C A T G G G A C T
配列番号４５１
A T G G A G A C T G G G C T G C G C T G G C T T C T C C T G G T C G C T G T G C
T C A A A G G T G T C C A G T G T C A G T C G G T G G A G G A G T C C G G G G G
T C G C C T G G T C A A G C C T G A C G A A A C C C T G A C A C T C A C C T G C
A C A G T C T C T G G A A T C G A C C T C A G T A G C T A T C C A A T G A A C T
G G G T C C G C C A G G C T C C A G G G A A G G G G C T G G A A T G G A T C G G
A T T C A T T A A T A C T G G T G G T A C C A T A G T C T A C G C G A G C T G G
G C A A A A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A A A A C C T C G A C C A C G G
T G G A T C T G A A A A T G A C C A G T C C G A C A A C C G A G G A C A C G G C
C A C C T A T T T C T G T G C C A G A G G C A G T T A T G T T T C A T C T G G T
T A T G C C T A C T A T T T T A A T G T C
配列番号４５２
C A G T C C A G T A A G A G T G T T A T G A A T A A C A A C T A C T T A G C C
配列番号４５３
G G T G C A T C C A A T C T G G C A T C T
配列番号４５４
C A A G G C G G T T A T A C T G G T T A T A G T G A T C A T G G G A C T
配列番号４５５
A G C T A T C C A A T G A A C

配列番号４５６
ＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＣＴＧＧＴＧＧＴＡＣＣＡＴＡＧＴＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧＧ
ＣＡＡＡＡＧＧＣ
配列番号４５７
ＧＧＣＡＧＴＴＡＴＧＴＴＴＣＡＴＣＴＧＧＴＴＡＴＧＣＣＴＡＣＴＡＴＴＴＴＡＡＴＧ
ＴＣ
配列番号４５８
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＮＷＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＫＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＶＱＣＤＤＶＡＴＹＹＣＡＧＧＹＬＤＳＶ
Ｉ
配列番号４５９
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＳＩＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＡＮＳＧＴＴＦＹＡＮＷ
ＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＥＳＧＭＹＮＥ
ＹＧＫＦＮＩ
配列番号４６０
ＱＳＳＱＳＶＹＮＮＮＷＬＳ
配列番号４６１
ＫＡＳＴＬＡＳ
配列番号４６２
ＡＧＧＹＬＤＳＶＩ
配列番号４６３
ＴＹＳＩＮ
配列番号４６４
ＩＩＡＮＳＧＴＴＦＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号４６５
ＥＳＧＭＹＮＥＹＧＫＦＮＩ
配列番号４６６
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡ
ＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＴ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＧＧＧＣＧＧＴＴＡＴＣＴＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴ
ＡＴＴ
配列番号４６７
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＴＴＣＡＡＴＡＡＡＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＣＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＧＣＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＴＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＧＡＧＴＧＧＡＡＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡ
ＴＡＴＧＧＴＡＡＡＴＴＴＡＡＣＡＴＣ

配列番号４６８
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＴＣＣ
配列番号４６９
ＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号４７０
ＧＣＧＧＧＣＧＧＴＴＡＴＣＴＴＧＡＴＡＧＴＧＴＴＡＴＴ
配列番号４７１
ＡＣＣＴＡＴＴＣＡＡＴＡＡＡＣ
配列番号４７２
ＡＴＣＡＴＴＧＣＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＴＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ
配列番号４７３
ＧＡＧＡＧＴＧＧＡＡＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡＴＡＴＧＧＴＡＡＡＴＴＴＡＡＣＡＴＣ
配列番号４７４
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＳＤＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＦＫＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤ
ＮＮ
配列番号４７５
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＡＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＴＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷ
ＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＡＭＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＡＥＳＳＫＮ
ＡＹＷＧＹＦＮＶ
配列番号４７６
ＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡ
配列番号４７７
ＫＡＳＴＬＡＳ
配列番号４７８
ＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤＮＮ
配列番号４７９
ＡＹＡＭＩ
配列番号４８０
ＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷＡＫＧ
配列番号４８１
ＤＡＥＳＳＫＮＡＹＷＧＹＦＮＶ
配列番号４８２
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＣＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣＴ
ＴＴＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＡＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＴＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＡＡＴ
配列番号４８３
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ

ＡＣＡＧＴＴＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＡＣ
ＡＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＧＣＧＡ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡＴ
ＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡＡＣＧＴＣ

配列番号４８４

ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣＴＴＴＴＴＧＧＣＣ

配列番号４８５

ＡＡＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ

配列番号４８６

ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＧＣＴＡＣＴＧＴＧＴＡＴＧＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＡＡＴ

配列番号４８７

ＧＣＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＴＣ

配列番号４８８

ＡＴＣＡＴＴＴＡＴＣＣＴＡＡＴＧＧＴＡＴＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＡＣＴＧＧＧ
ＣＧＡＡＡＧＧＣ

配列番号４８９

ＧＡＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＡＧＴＡＡＧＡＡＴＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＣＴＡＣＴＴＴＡ
ＡＣＧＴＣ

配列番号４９０

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＳＤＭＴＱＴＰＳＳＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＮＣＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＦＲＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤ
ＮＮ

配列番号４９１

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＡＹＡＭＩＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＴＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷ
ＡＫＧＲＦＴＶＳＫＴＳＴＡＭＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＡＥＳＳＫＮ
ＡＹＷＧＹＦＮＶ

配列番号４９２

ＱＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡ

配列番号４９３

ＲＡＳＴＬＡＳ

配列番号４９４

ＱＱＧＡＴＶＹＤＩＤＮＮ

配列番号４９５

ＡＹＡＭＩ

配列番号４９６

ＩＩＹＰＮＧＩＴＹＹＡＮＷＡＫＧ

配列番号４９７

ＤＡＥＳＳＫＮＡＹＷＧＹＦＮＶ

配列番号４９８

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＣＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＴＡＧＣＴ
ＴＴＴＴＧＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＧＧＧＣＴＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ

TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTGCTACTGTGTATGATATTGAT
AATAAT
配列番号４９９
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTTTCTGGAATCGACCTCAGTGCCTATGCAATGATCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCAC
AATCATTTATCCTAATGGTATCACATACTACGCGAACTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCGTCTCCAAAACCTCGACCGCGA
TGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCAGAAAGTAGTAAGAAT
GCTTATTGGGGCTACTTTAACGTC
配列番号５００
CAGGCCAGTGAGAACATTTATAGCTTTTTGGCC
配列番号５０１
AGGGCTTCCACTCTGGCATCT
配列番号５０２
CAACAGGGTGCTACTGTGTATGATATTGATAATAAT
配列番号５０３
GCCTATGCAATGATC
配列番号５０４
ATCATTTATCCTAATGGTATCACATACTACGCGAACTGGG
CGAAAGGC
配列番号５０５
GATGCAGAAAGTAGTAAGAATGCTTATTGGGGCTACTTTA
ACGTC
配列番号５０６
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAIEMTQTPSPVSAAVGGT
VTINCQASESVFNNNMLSWYQQKPGHSPKLLIYDASDLASG
VPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECDDAATYYCAGYKSDSND
GDNV
配列番号５０７
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLNRNSITWVRQAPGEGLEWIGIITGSGRTYYANW
AKGRFTISKTSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARGHPGLGS
GNI
配列番号５０８
QASESVFNNMLS
配列番号５０９
DASDLAS
配列番号５１０
AGYKSDSNDGDNV
配列番号５１１
RNSIT
配列番号５１２
IITGSGRTYYANWAKG
配列番号５１３

GHPGLGSGNI
配列番号５１４
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCATTGAAATGAC
CCAGACTCCATCCCCCCGTGTCTGCCGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTGTTTTTAATA
ATATGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCACTCTCC
TAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCGATCTGGCATCTGGG
GTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGT
TCACTCTCACCCATCAGTGGCGTGGAGTGTGACGATGCTGC
CACTTACTATTGTGCAGGGTATAAAAGTGATAGTAATGAT
GGCGATAATGTT
配列番号５１５
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAACAGGAATTCAATAACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTACTGGTAGTGGTAGAACGTACTACGCGAACTGG
GCAAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGCCATCCTGGTCTTGGTAGT
GGTAACATC
配列番号５１６
CAGGCCAGTGAGAGTGTTTTTAATAATATGTTATCC
配列番号５１７
GATGCATCCGATCTGGCATCT
配列番号５１８
GCAGGGTATAAAAGTGATAGTAATGATGGCGATAATGTT
配列番号５１９
AGGAATTCAATAACC
配列番号５２０
ATCATTACTGGTAGTGGTAGAACGTACTACGCGAACTGGG
CAAAAGGC
配列番号５２１
GGCCATCCTGGTCTTGGTAGTGGTAACATC
配列番号５２２
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASSVSAAVGGT
VTINCQSSQSVYNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYTASSLASG
VPSRFKGSGSGTQFTLTISEVQCDDAATYYCQGYYSGPII
T
配列番号５２３
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLNNYYIQWVRQAPGEGLEWIGIIYAGGSAYYATW
ANGRFTIAKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGTFDGY
EL
配列番号５２４
QSSQSVYNNYLS
配列番号５２５
TASSLAS

配列番号５２６
ＱＧＹＹＳＧＰＩＩＴ
配列番号５２７
ＮＹＹＩＱ
配列番号５２８
ＩＩＹＡＧＧＳＡＹＹＡＴＷＡＮＧ
配列番号５２９
ＧＴＦＤＧＹＥＬ
配列番号５３０
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＧＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＧＣＡＴＣＧＴＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡ
ＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣ
ＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧ
ＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴ
ＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＡＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣ
ＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＴＡＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＣＣＴＡＴＡＡＴＴ
ＡＣＴ
配列番号５３１
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＡＣＡＡＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＧＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＡＡＡＣＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＧＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＧＡＣＡＴＴＴＧＡＴＧＧＴＴＡＴ
ＧＡＧＴＴＧ
配列番号５３２
ＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣ
配列番号５３３
ＡＣＴＧＣＡＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号５３４
ＣＡＡＧＧＣＴＡＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＣＣＴＡＴＡＡＴＴＡＣＴ
配列番号５３５
ＡＡＣＴＡＣＴＡＣＡＴＡＣＡＡ
配列番号５３６
ＡＴＣＡＴＴＴＡＴＧＣＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＧＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧＧ
ＣＡＡＡＣＧＧＣ
配列番号５３７
ＧＧＧＡＣＡＴＴＴＧＡＴＧＧＴＴＡＴＧＡＧＴＴＧ
配列番号５３８
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＱＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＶＰＶＧＤＴ
ＶＴＩＳＣＱＳＳＥＳＶＹＳＮＮＬＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＲＡＳＮＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＡＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＧＹＹＳＧＶＩ
ＮＳ
配列番号５３９
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ

TVSGFSLSSYFMSWVRQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASW
ASGRLTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARILIVSYG
AFTI
配列番号５４０
QSSESVYSNNLLS
配列番号５４１
RASNLAS
配列番号５４２
QGYYSGVINS
配列番号５４３
SYFMS
配列番号５４４
FINPGGSAYYASWASG
配列番号５４５
ILIVSYGAFTI
配列番号５４６
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGAC
CCAGACTCCATCCCCTGTGTCTGTCCCTGTGGGAGACACA
GTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTGAGAGCGTTTATAGTA
ATAACCTCTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCAATCTGGCATCT
GGTGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGCACAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAAGGCTATTATAGTGGTGTCATT
AATAGT
配列番号５４７
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGTGTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGG
ATTCATTAATCCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGAGCTGG
GCGAGTGGCCGACTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TAGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGATTCTTATTGTTTCTTATGGA
GCCTTTACCATC
配列番号５４８
CAGTCCAGTGAGAGCGTTTATAGTAATAACCTCTTATCC
配列番号５４９
AGGGCATCCAATCTGGCATCT
配列番号５５０
CAAGGCTATTATAGTGGTGTCATTAATAGT
配列番号５５１
AGCTACTTCATGAGC
配列番号５５２
TTCATTAATCCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGAGCTGGG
CGAGTGGC
配列番号５５３
ATTCTTATTGTTTCTTATGGAGCCTTTACCATC

配列番号５５４
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＴＥＳＩＧＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＳＡＮＩＤ
ＮＡ
配列番号５５５
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＳＫＹＹＭＳＷＶＲＱＡＰＥＫＧＬＫＹＩＧＹＩＤＳＴＴＶＮＴＹＹＡＴ
ＷＡＲＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＳＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＧＳＴＹＦＴ
ＤＧＧＨＲＬＤＬ
配列番号５５６
ＱＡＴＥＳＩＧＮＥＬＳ
配列番号５５７
ＳＡＳＴＬＡＳ
配列番号５５８
ＱＱＧＹＳＳＡＮＩＤＮＡ
配列番号５５９
ＫＹＹＭＳ
配列番号５６０
ＹＩＤＳＴＴＶＮＴＹＹＡＴＷＡＲＧ
配列番号５６１
ＧＳＴＹＦＴＤＧＧＨＲＬＤＬ
配列番号５６２
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧ
ＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴ
配列番号５６３
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＣＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＧＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＡＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＡＡＡＴＡＣＡＴＣＧＧ
ＡＴＡＣＡＴＴＧＡＴＡＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＴＡＡＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣ
ＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＧＴＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＡＡＧＴＡＣＴＴＡＴＴＴＴＡＣＴ
ＧＡＴＧＧＡＧＧＣＣＡＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣＴＣ
配列番号５６４
ＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧＡＧＴＴＡＴＣＣ
配列番号５６５
ＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
配列番号５６６
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ

配列番号５６７
ＡＡＧＴＡＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣ
配列番号５６８
ＴＡＣＡＴＴＧＡＴＡＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＴＡＡＴＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴ
ＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＣ
配列番号５６９
ＧＧＡＡＧＴＡＣＴＴＡＴＴＴＡＣＴＧＡＴＧＧＡＧＧＣＣＡＴＣＧＧＴＴＧＧＡＴＣ
ＴＣ
配列番号５７０
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＥＶＡＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＡＴＥＳＩＧＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＴＬＡＳＧＶ
ＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＧＶＥＣＤＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＳＡＮＩＤ
ＮＡ
配列番号５７１
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＦＳＬＳＴＹＮＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＴＩＤＧＲＴＹＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＶＳＫＳＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＧＤＴＡＴＹＦＣＡＲＩＬＩＶＳＹＧ
ＡＦＴＩ
配列番号５７２
ＱＡＴＥＳＩＧＮＥＬＳ
配列番号５７３
ＳＡＳＴＬＡＳ
配列番号５７４
ＱＱＧＹＳＳＡＮＩＤＮＡ
配列番号５７５
ＴＹＮＭＧ
配列番号５７６
ＳＩＴＩＤＧＲＴＹＹＡＳＷＡＫＧ
配列番号５７７
ＩＬＩＶＳＹＧＡＦＴＩ
配列番号５７８
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＧＡＧＣＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧ
ＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴＴＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＧＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＡＧＴＧＣＴＡＡＴＡＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴ
配列番号５７９
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＡＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＣＣＴＡＣＡＡＣＡＴＧＧＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＧＴＡＴＴＡＣＴＡＴＴＧＡＴＧＧＴＣＧＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＧＴＣＴＣＣＡＡＡＡＧＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＧＧＧＡＣＡＣＧＧＣ

CACCTATTTCTGTGCCAGGATTCTTATTGTTTCTTATGGG
GCCTTTACCATC
配列番号５８０
CAGGCCACTGAGAGCATTGGCAATGAGTTATCC
配列番号５８１
TCTGCATCCACTCTGGCATCT
配列番号５８２
CAACAGGGTTATAGTAGTGCTAATATTGATAATGCT
配列番号５８３
ACCTACAACATGGGC
配列番号５８４
AGTATTACTATTGATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGG
CGAAAGGC
配列番号５８５
ATTCTTATTGTTTCTTATGGGGCCTTTACCATC
配列番号５８６
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号５８７
GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATG
AGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG
GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG
TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG
CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT
CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
配列番号５８８
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK
配列番号５８９
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC
CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCA
CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT

GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAG
CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC
CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

配列番号５９０
VPPGEDSKDVAAPHR
配列番号５９１
GEDSKDVAAPHRQPL
配列番号５９２
SKDVAAPHRQPLTSS
配列番号５９３
VAAPHRQPLTSSERI
配列番号５９４
PHRQPLTSSERIDKQ
配列番号５９５
QPLTSSERIDKQIRY
配列番号５９６
TSSERIDKQIRYILD
配列番号５９７
ERIDKQIRYILDGIS
配列番号５９８
DKQIRYILDGISALR
配列番号５９９
IRYILDGISALRKET
配列番号６００
ILDGISALRKETCNK
配列番号６０１
GISALRKETCNKSNM
配列番号６０２
ALRKETCNKSNMCES
配列番号６０３
KETCNKSNMCESSKE
配列番号６０４
CNKSNMCESSKEALA
配列番号６０５
SNMCESSKEALAENN
配列番号６０６
CESSKEALAENNLNL
配列番号６０７
SKEALAENNLNLPKM

配列番号６０８
ＡＬＡＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫ
配列番号６０９
ＥＮＮＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣ
配列番号６０１
ＬＮＬＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳ
配列番号６１１
ＰＫＭＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮ
配列番号６１２
ＡＥＫＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥＴ
配列番号６１３
ＤＧＣＦＱＳＧＦＮＥＥＴＣＬＶ
配列番号６１４
ＦＱＳＧＦＮＥＥＴＣＬＶＫＩＩ
配列番号６１５
ＧＦＮＥＥＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬ
配列番号６１６
ＥＥＴＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦ
配列番号６１７
ＣＬＶＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹ
配列番号６１８
ＫＩＩＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹ
配列番号６１９
ＴＧＬＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮ
配列番号６２０
ＬＥＦＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥ
配列番号６２１
ＥＶＹＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥ
配列番号６２２
ＬＥＹＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡ
配列番号６２３
ＬＱＮＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶ
配列番号６２４
ＲＦＥＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳ
配列番号６２５
ＳＳＥＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶ
配列番号６２６
ＥＱＡＲＡＶＱＭＳＴＫＶＬＩＱ
配列番号６２７
ＲＡＶＱＭＳＴＫＶＬＩＱＦＬＱ
配列番号６２８
ＱＭＳＴＫＶＬＩＱＦＬＱＫＫＡ
配列番号６２９
ＴＫＶＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬ
配列番号６３０
ＬＩＱＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩ
配列番号６３１
ＦＬＱＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰ
配列番号６３２
ＫＫＡＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴ

配列番号６３３
ＫＮＬＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡ
配列番号６３４
ＤＡＩＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬ
配列番号６３５
ＴＴＰＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬ
配列番号６３６
ＤＰＴＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱ
配列番号６３７
ＴＮＡＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷ
配列番号６３８
ＳＬＬＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤ
配列番号６３９
ＴＫＬＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭＴＴ
配列番号６４０
ＱＡＱＮＱＷＬＱＤＭＴＴＨＬＩ
配列番号６４１
ＮＱＷＬＱＤＭＴＴＨＬＩＬＲＳ
配列番号６４２
ＬＱＤＭＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥ
配列番号６４３
ＭＴＴＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱ
配列番号６４４
ＨＬＩＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬ
配列番号６４５
ＬＲＳＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬ
配列番号６４６
ＦＫＥＦＬＱＳＳＬＲＡＬＲＱＭ
配列番号６４７
ＡＹＤＭＴＱＴＰＡＳＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＫＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＲＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＳＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＤＬＥＣ
ＡＤＡＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＥＶＶＶＫＲ
配列番号６４８
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＲＮＤＬＧＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣ
配列番号６４９
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＶＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣ
配列番号６５０
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＫＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣ
配列番号６５１
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ
配列番号６５２
ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣＴＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＶＴＷＶＲＱＡＰ

GKGLEWIGIIYGSDETAYATWAIGRFTISKTSTTVDLKMT
SLTAADTATYFCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
配列番号６５３
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQA
PGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号６５４
EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQA
PGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号６５５
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA
PGKGLEWVSVIYSGGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAK
配列番号６５６
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
配列番号６５７
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
配列番号６５８
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSNYYVTWVRQAPGKGLEWIGIIYGSDETAYATS
AIGRFTISKTSTTVDLKMTSLTAADTATYFCARDDSSDWD
AKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVK
配列番号６５９
IIYGSDETAYATSAIG
配列番号６６０
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGT
VTIKCQASQSINNELSWYQQKPGQRPKLLIYRASTLASGV
SSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYSLRNID
NA
配列番号６６１
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSNYYVTWVRQAPGKGLEWIGIIYGSDETAYATW
AIGRFTISKTSTTVDLKMTSLTAADTATYFCARDDSSDWD
AKFNL
配列番号６６２
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATG
AATTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAA
GCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGAT

AATGCT

配列番号６６３

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATCATTTATGGTAGTGATGAAACGGCCTACGCGACCTGG
GCGATAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGAT
GCAAAATTTAACTTG

配列番号６６４

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

配列番号６６５

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

配列番号６６６

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKPG
KAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPD
DFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号６６７

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGT
VTINCQASETIYSWLSWYQQKPGQPPKLLIYQASDLASGV
PSRFSGSGAGTEYTLTISGVQCDDAATYYCQQGYSGSNVD
NV

配列番号６６８
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＥＱＬＫＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴ
ＣＴＡＳＧＦＳＬＮＤＨＡＭＧＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＹＩＧＦＩＮＳＧＧＳＡＲＹＡＳ
ＷＡＥＧＲＦＴＩＳＲＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＬＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＶＲＧＧＡＶＷＳ
ＩＨＳＦＤＰ
配列番号６６９
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＧＡＴＧＴＧＣＣＴＡＴＧＡＴＡＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＴＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＧＡＧＡＣＣＡＴＴＴＡＣＡＧＴＴ
ＧＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＡ
ＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＡＴＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣ
ＣＣＡＴＣＧＣＧＡＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＧＧＣＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＴＡＣＡ
ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＧＧＴＡＧＴＡＡＴＧＴＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＴＴ
配列番号６７０
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧ
ＧＧＧＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＴＡＣＣ
ＴＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＡＴＧＡＣＣＡＴＧＣＡＡＴＧＧ
ＧＣＴＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＡＣＡＴ
ＣＧＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＧＴＧＧＴＧＧＴＡＧＣＧＣＡＣＧＣＴＡＣＧＣＧＡＧＣ
ＴＧＧＧＣＡＧＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＧＡＡＡＡＴＧＡＣＣＡＧＴＣＴＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣ
ＧＧＣＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＴＣＡＧＡＧＧＧＧＧＴＧＣＴＧＴＴＴＧＧＡＧＴ
ＡＴＴＣＡＴＡＧＴＴＴＴＧＡＴＣＣＣ
配列番号６７１
ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴ
ＶＳＩＳＣＱＡＳＱＳＶＹＤＮＮＹＬＳＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＧＡＳＴＬＡＳ
ＧＶＰＳＲＦＶＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＴＤＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＡＧＶＹＤＤＤＳ
ＤＮＡ
配列番号６７２
ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＡＳＧＦＳＬＳＶＹＹＭＮＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＦＩＴＭＳＤＮＩＮＹＡＳＷ
ＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＭＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＳＲＧＷＧＴＭ
ＧＲＬＤＬ
配列番号６７３
ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＧＣＡＴＣＡＧＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＧＡＣＡ
ＡＣＡＡＣＴＡＣＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＴＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＧＴＧＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＡＧＴ
ＧＡＴＡＡＴＧＣＣ
配列番号６７４
ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧＣ

TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACCCCTGGGACACCCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGTCTACTACATGAACT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
ATTCATTACAATGAGTGATAATATAAATTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTACAATG
GGTCGGTTGGATCTC
配列番号６７５
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVLTQTPSPVSAPVGGT
VSISCQASQSVYENNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLDS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTITDVQCDDAATYYCAGVYDDDS
DDA
配列番号６７６
METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGGLVTPGGTLTLT
CTASGFSLNAYYMNWVRQAPGKGLEWIGFITLNNNVAYAN
WAKGRFTFSKTSTTVDLKMTSPTPEDTATYFCARSRGWGA
MGRLDL
配列番号６７７
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCATATGTGACCCTGTGCTGAC
CCAGACTCCATCTCCCGTATCTGCACCTGTGGGAGGCACA
GTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGAGA
ACAACTATTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCC
TCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGATTCT
GGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATTACAGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTATGATGATGATAGT
GATGATGCC
配列番号６７８
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGC
TCAAAGGTGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGG
AGGAGGCCTGGTAACGCCTGGAGGAACCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATGCCTACTACATGA
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGAT
CGGATTCATTACTCTGAATAATAATGTAGCTTACGCGAAC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCTTCTCCAAAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACACCCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCA
ATGGGTCGGTTGGATCTC
配列番号６７９
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSAAVGGT
VTINCQASQSVDDNNWLGWYQQKRGQPPKYLIYSASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGFSGNI
FA
配列番号６８０
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTC
TVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIGGFGTTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLRITSPTTEDTATYFCARGGPGNGG

ＤＩ

配列番号６８１

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＴＣＣＡＴＣＧＣＣＴＧＴＧＴＣＴＧＣＡＧＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＧＡＴＧＡＴＡ
ＡＣＡＡＣＴＧＧＴＴＡＧＧＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＧＡＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＴＣＣＣＡＡＧＴＡＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＴＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＧＣＧＧＴＴＣＡＡＡＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣ
ＡＧＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣ
ＴＧＣＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＣＧＧＴＴＴＴＡＧＴＧＧＴＡＡＴＡＴＣ
ＴＴＴＧＣＴ

配列番号６８２

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＡＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＧＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＡＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＡＴＣＧＧ
ＡＡＴＣＡＴＴＧＧＴＧＧＴＴＴＴＧＧＴＡＣＣＡＣＡＴＡＣＴＡＣＧＣＧＡＣＣＴＧＧ
ＧＣＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＧＡＣＣＡＣＧＧ
ＴＧＧＡＴＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＴＣＣＧＡＣＡＡＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＧＧＣ
ＣＡＣＣＴＡＴＴＴＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＧＧＴＧＧＴＣＣＴＧＧＴＡＡＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＡＣＡＴＣ

配列番号６８３

ＭＤＴＲＡＰＴＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＴＦＡＡＶＬＴＱＴＰＳＰＶＳＶＰＶＧＧＴ
ＶＴＩＫＣＱＳＳＱＳＶＹＮＮＦＬＳＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹＱＡＳＫＬＡＳＧ
ＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣＬＧＧＹＤＤＤＡＤ
ＮＡ

配列番号６８４

ＭＥＴＧＬＲＷＬＬＬＶＡＶＬＫＧＶＱＣＱＳＶＥＥＳＧＧＲＬＶＴＰＧＴＰＬＴＬＴＣ
ＴＶＳＧＩＤＬＳＤＹＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＡＧＳＧＳＴＷＹＡＳ
ＷＡＫＧＲＦＴＩＳＫＴＳＴＴＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＡＲＤＧＹＤＤＹ
ＧＤＦＤＲＬＤＬ

配列番号６８５

ＡＴＧＧＡＣＡＣＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣ
ＴＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＡＧＧＴＧＣＣＡＣＡＴＴＴＧＣＡＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＧＴＡＣＣＴＧＴＧＧＧＡＧＧＣＡＣＡ
ＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＡＧＴＧＣＣＡＧＴＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＴＧＴＴＴＡＴＡＡＴＡ
ＡＴＴＴＣＴＴＡＴＣＧＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＣ
ＣＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＡＴＣＣＡＡＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧ
ＧＴＣＣＣＡＧＡＴＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣＴＧＧＧＡＣＡＣＡＧＴ
ＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＧＴＧＴＧＡＣＧＡＴＧＣＴＧＣ
ＣＡＣＴＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＡＧＧＣＧＧＴＴＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴ
ＡＡＴＧＣＴ

配列番号６８６

ＡＴＧＧＡＧＡＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＴＣＴＣＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＧＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣＣＧＧＧＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＴＣＡＣＧＣＣＴＧＧＧＡＣＡＣＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＡＡＴＣＧＡＣＣＴＣＡＧＴＧＡＣＴＡＴＧＣＡＡＴＧＡＧＣＴ
ＧＧＧＴＣＣＧＣＣＡＧＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＡＴＧＧＡＴＣＧＧ

AATCATTTATGCTGGTAGTGGTAGCACATGGTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCA
CGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGGATACGATGACTAT
GGTGATTTCGATCGATTGGATCTC
配列番号６８７
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGT
VTIKCQASQSINNELSWYQQKSGQRPKLLIYRASTLASGV
SSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYCQQGYSLRNID
NA
配列番号６８８
METGLRWLLLVAVLSGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTC
TASGFSLSNYYMTWVRQAPGKGLEWIGMIYGSDETAYANW
AIGRFTISKTSTTVDLKMTSLTAADTATYFCARDDSSDWD
AKFNL
配列番号６８９
ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGC
TGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACA
GTCACCATCAAATGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATG
AATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCGTCCCAA
GCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGAT
AATGCT
配列番号６９０
ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGC
TCTCAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGC
ACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACATGACCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGG
AATGATTTATGGTAGTGATGAAACAGCCTACGCGAACTGG
GCGATAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGG
TGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGAT
GCAAAATTTAACTTG
配列番号６９１
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYMTWVRQA
PGKGLEWVGMIYGSDETAYANWAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

配列番号６９２
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＬＳＮＹＹＭＴＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＭＩＹＧＳＤＥＴＡＹＡＮＳＡＩＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬ
ＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＤＳＳＤＷＤＡＫＦＮＬＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥ
ＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
配列番号６９３
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
配列番号６９４
ＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧＡＧＴＴＡＴＣＣ
配列番号６９５
ＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣＴＧＡＧＧＡＡＣＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴ
配列番号６９６
ＡＴＣＡＴＣＴＡＴＧＧＴＡＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＣＧＣＣＴＡＣＧＣＴＡＣＣＴＣＣＧ
ＣＴＡＴＡＧＧＣ
配列番号６９７
ＧＡＴＧＡＴＡＧＴＡＧＴＧＡＣＴＧＧＧＡＴＧＣＡＡＡＧＴＴＣＡＡＣＴＴＧ
配列番号６９８
ＧＣＴＡＴＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＣＡＴ
ＣＴＧＴＡＧＧＡＧＡＣＡＧＡＧＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＴＴＧＣＣＡＧＧＣＣＡＧＴＣＡ
ＧＡＧＣＡＴＴＡＡＣＡＡＴＧＡＧＴＴＡＴＣＣＴＧＧＴＡＴＣＡＧＣＡＧＡＡＡＣＣＡ
ＧＧＧＡＡＡＧＣＣＣＣＴＡＡＧＣＴＣＣＴＧＡＴＣＴＡＴＡＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＴＣ
ＴＧＧＣＡＴＣＴＧＧＧＧＴＣＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＴＣＡＧＣＧＧＣＡＧＴＧＧＡＴＣ
ＴＧＧＧＡＣＡＧＡＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣＡＣＣＡＴＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＣＡＧＣＣＴ
ＧＡＴＧＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＴＡＴＴＡＣＴＧＣＣＡＡＣＡＧＧＧＴＴＡＴＡＧＴＣ
ＴＧＡＧＧＡＡＣＡＴＴＧＡＴＡＡＴＧＣＴＴＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＡＧＧＴ
ＧＧＡＡＡＴＣＡＡＡＣＧＴＡＣＧ
配列番号６９９
ＡＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＳＩＮＮＥＬＳＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＲＡＳＴＬＡＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＧＹＳＬＲＮＩＤＮＡＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴ
配列番号７００
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＴＣＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＧＧＧＧＴＣＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＴＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴ
ＣＴＣＣＣＴＣＡＧＴＡＡＣＴＡＣＴＡＣＧＴＧＡＣＣＴＧＧＧＴＣＣＧＴＣＡＧＧＣＴ
ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＴＧＧＡＧＴＧＧＧＴＣＧＧＣＡＴＣＡＴＣＴＡＴＧＧＴＡ
ＧＴＧＡＴＧＡＡＡＣＣＧＣＣＴＡＣＧＣＴＡＣＣＴＣＣＧＣＴＡＴＡＧＧＣＣＧＡＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＴＴＣＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＴＣＴＴ

CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATT
ACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTT
CAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC

配列番号７０１

GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
GAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTC
TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC
TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCT
CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC
CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACA
GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC
AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA
GGGGAGAGTGT

配列番号７０２

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号７０３

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT
CTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCATCTATGGTA
GTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTATAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATT
ACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTT
CAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC
CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCA
CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAG
CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC
CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

配列番号７０４

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQA
PGKGLEWVGIIYGSDETAYATSAIGRFTISRDNSKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

配列番号７０５

ATGAAGTGGGTAACCTTTATTTCCCTTCTGTTTCTCTTTA
GCAGCGCTTATTCCGCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTC
CTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT
TGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGT
ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA
TAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTC
AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCA
ACAGGGTTATAGTCTGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCAC
CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCA
GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACG
CCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

配列番号７０６

MKWVTFISLLFLFSSAYSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
CQASQSINNELSWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSLRNIDNAFG
GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF

YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号７０７

ATGAAGTGGGTAACCTTTATTTCCCTTCTGTTTCTCTTTA
GCAGCGCTTATTCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG
AGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGT
GCAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCT
GGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGG
CATCATCTATGGTAGTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCC
GCTATAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGAC
TGGGATGCAAAGTTCAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA
ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA
AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAA

配列番号７０８

MKWVTFISLLFLFSSAYSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC
AASGFSLSNYYVTWVRQAPGKGLEWVGIIYGSDETAYATS
AIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDSSD
WDAKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号７０９
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINNELSWYQQKP
GKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
DDFATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKR
配列番号７１０
RASQGIRNDLG
配列番号７１１
RASQGISNYLA
配列番号７１２
RASQSISSWLA
配列番号７１３
AASSLQS
配列番号７１４
AASTLQS
配列番号７１５
KASSLES
配列番号７１６
SNYMS
配列番号７１７
VIYSGGSTYYADSVKG
配列番号７１８
VIYSGGSSTYYADSVKG
配列番号７１９
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK
配列番号７２０
ATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCCTCCCTGTCTGCATCTG
TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAG
CATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG
AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGG
CATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG
GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT
GATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTCTGA
GGAACATTGATAATGCT
配列番号７２１
GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAG
CTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCA
GAGCATTAACAATGAATTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTC
TGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATC
TGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT

GCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGT
GGTGGTCAAACGT
配列番号７２２
ATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCATCTG
TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAG
CATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG
AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGG
CATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG
GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT
GATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTCTGA
GGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGA
AATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC
CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTG
TTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA
AGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA
CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT
CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
GAGAGTGT
配列番号７２３
GCTATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCAT
CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCA
GAGCATTAACAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTC
TGGCATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC
TGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGGGTTATAGTC
TGAGGAACATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAAATCAAACGT
配列番号７２４
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGC
CTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT
CTCCCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGCATCATCTATGGTA
GTGATGAAACCGCCTACGCTACCTCCGCTATAGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATT
ACTGTGCTAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAGTT
CAACTTG
配列番号７２５
CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTG
GGACACCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTC
CCTCAGTAACTACTACGTGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTTATGGTAGTG
ATGAAACGGCCTACGCGACCTGGGCGATAGGCCGATTCAC
CATCTCCAAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACC
AGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCA
GAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAATTTAACTTGTG

GGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号７２６

MEKLLCFLVLTSLSHAFGQTDMSRKAFVFPKESDTSYVSL
KAPLTKPLKAFTVCLHFYTELSSTRGYSIFSYATKRQDNE
ILIFWSKDIGYSFTVGGSEILFEVPEVTVAPVHICTSWES
ASGIVEFWVDGKPRVRKSLKKGYTVGAEASIILGQEQDSF
GGNFEGSQSLVGDIGNVNMWDFVLSPDEINTIYLGGPFSP
NVLNWRALKYEVQGEVFTKPQLWP

配列番号７２７

MLAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPG
DSVTLTCPGVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRR
LLLRSVQLHDSGNYSCYRAGRPAGTVHLLVDVPPEEPQLS
CFRKSPLSNVVCEWGPRSTPSLTTKAVLLVRKFQNSPAED
FQEPCQYSQESQKFSCQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGS
KFSKTQTFQGCGILQPDPPANITVTAVARNPRWLSVTWQD
PHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIH
DAWSGLRHVVQLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRS
PPAENEVSTPMQALTTNKDDDNILFRDSANATSLPVQDSS
SVPLPTFLVAGGSLAFGTLLCIAIVLRFKKTWKLRALKEG
KTSMHPPYSLGQLVPERPRPTPVLVPLISPPVSPSSLGSD
NTSSHNRPDARDPRSPYDISNTDYFFPR

配列番号７２８

MLTLQTWVVQALFIFLTTESTGELLDPCGYISPESPVVQL
HSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYT
IINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITI
ISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTL
KSEWATHKFADCKAKRDTPTSCTVDYSTVYFVNIEVWVEA
ENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLSVINSEELSSIL
KLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTAST
RSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKEDGKGYWSDWSEEASGI
TYEDRPSKAPSFWYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPFEAN
GKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATL
TVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLW
VEWTTPRESVKKYILEWCVLSDKAPCITDWQQEDGTVHRT
YLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPS
KGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRT
IIGNETAVNVDSSHTEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGG
KDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVVPVCLAFLLTTLLGVLFC
FNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPRHNFNSKD
QMYSDGNFTDVSVVEIEANDKKPFPEDLKSLDLFKKEKIN
TEGHSSGIGGSSCMSSSRPSISSSDENESSQNTSSTVQYS
TVVHSGYRHQVPSVQVFSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVD
HVDGGDGILPRQQYFKQNCSQHESSPDISHFERSKQVSSV
NEEDFVRLKQQISDHISQSCGSGQMKMFQEVSAADAFGPG
TEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLPQTVRQGGYMPQ

【図２】

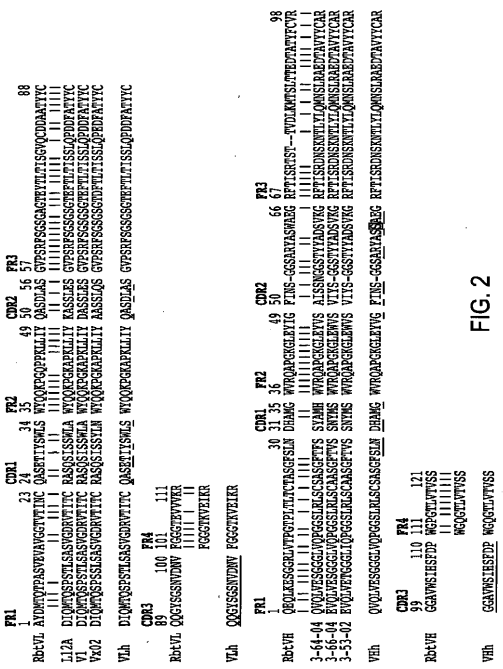


FIG. 2

【図１３】

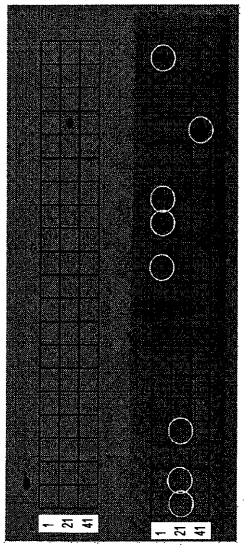


FIG. 13

【図１４】

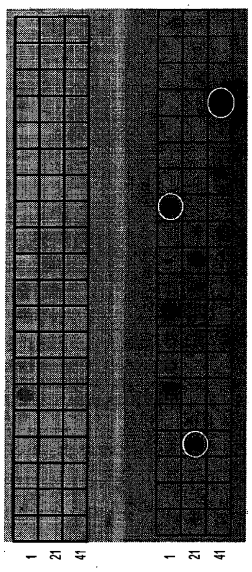
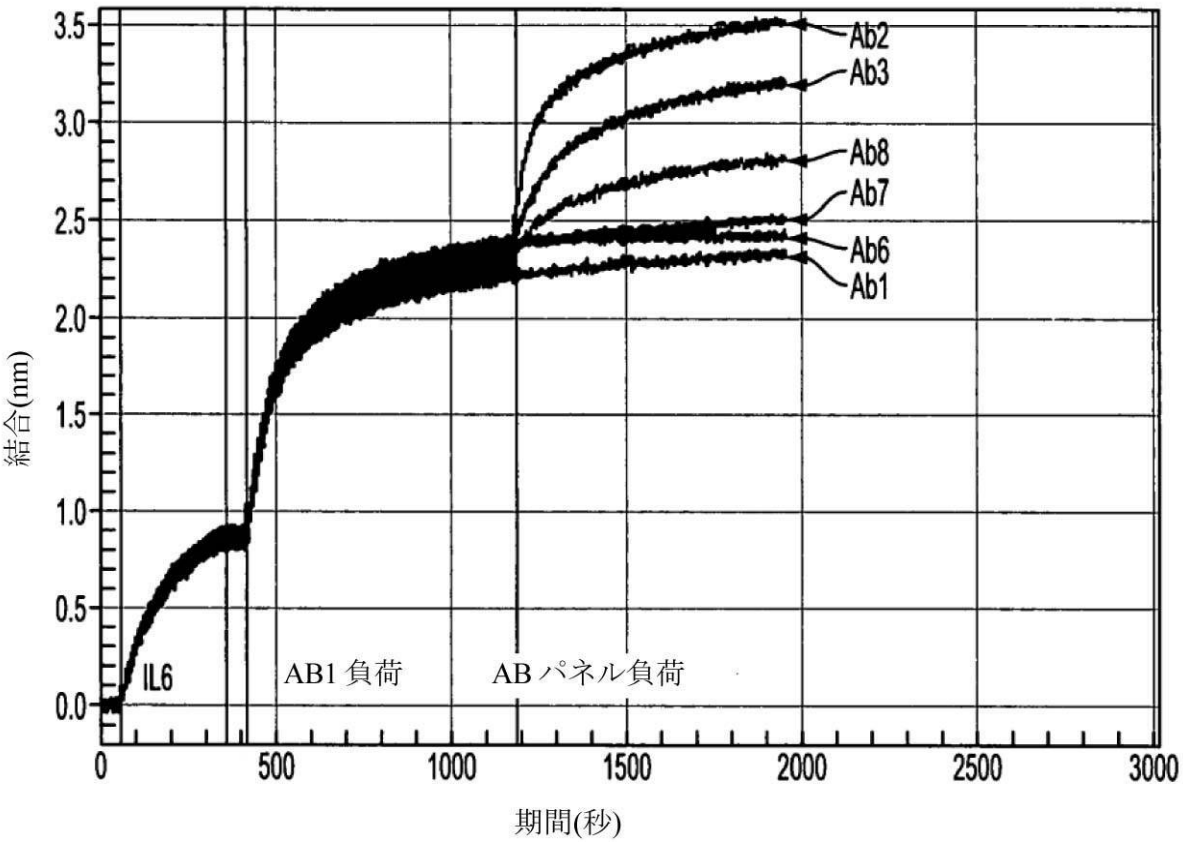
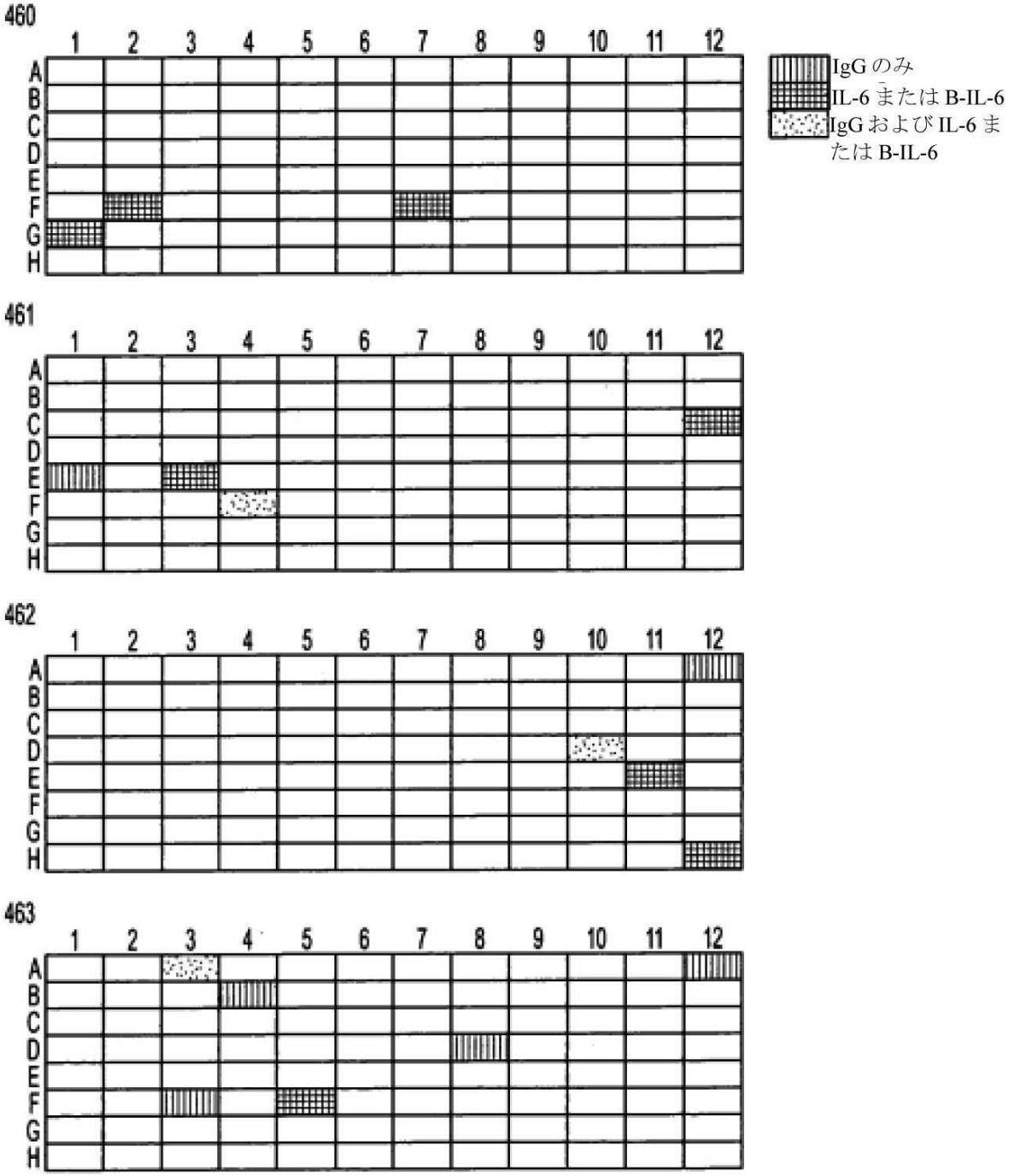


FIG. 14

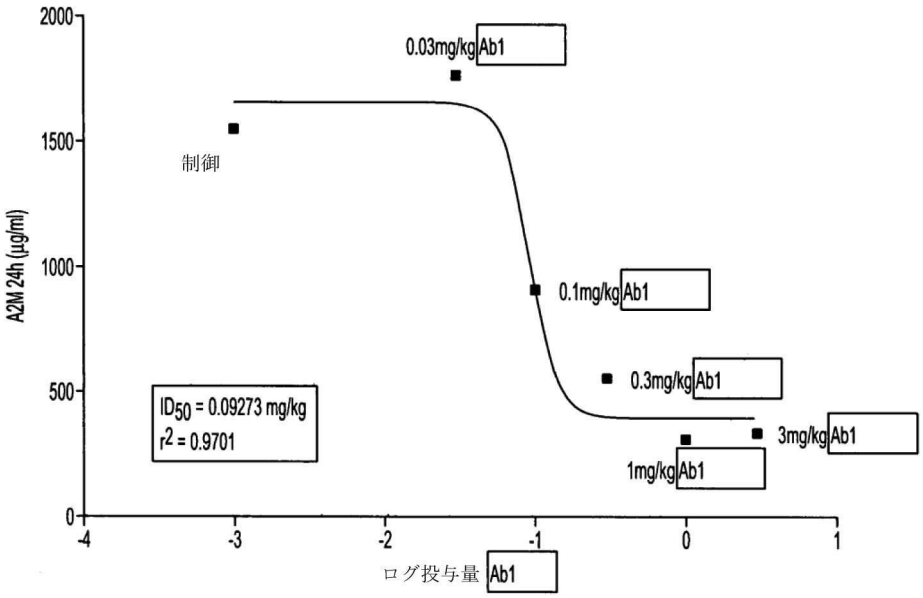
【図１】


3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
結合(nm)
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
期間(秒)
IL6
AB1 負荷
AB パネル負荷
Ab2
Ab3
Ab8
Ab7
Ab6
Ab1

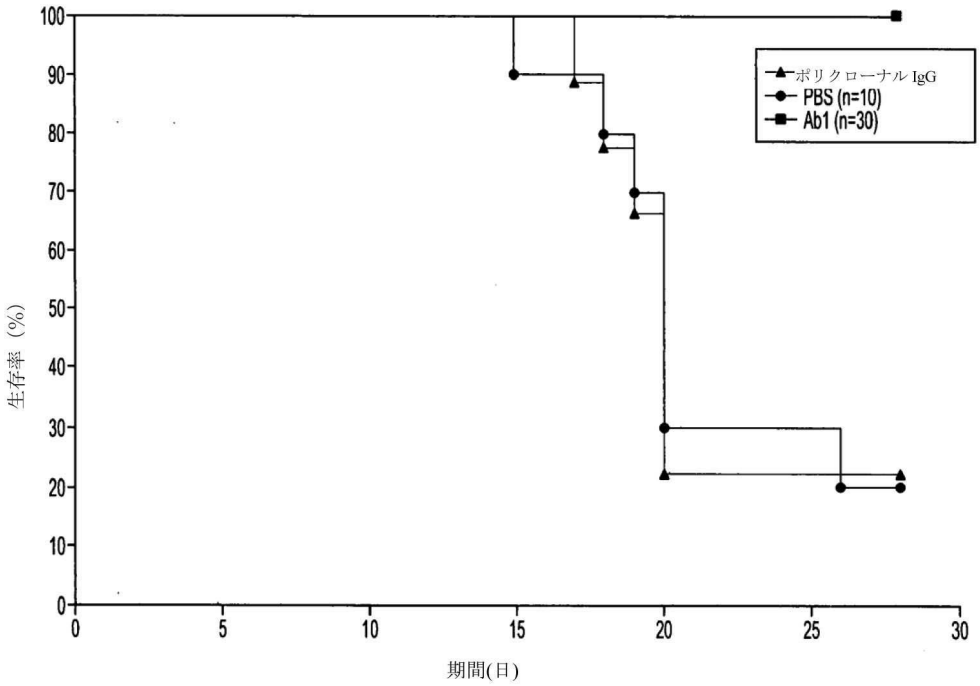
【図３】


460
461
462
463
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
A B C D E F G H
IgG のみ
IL-6 または B-IL-6
IgG および IL-6 または B-IL-6

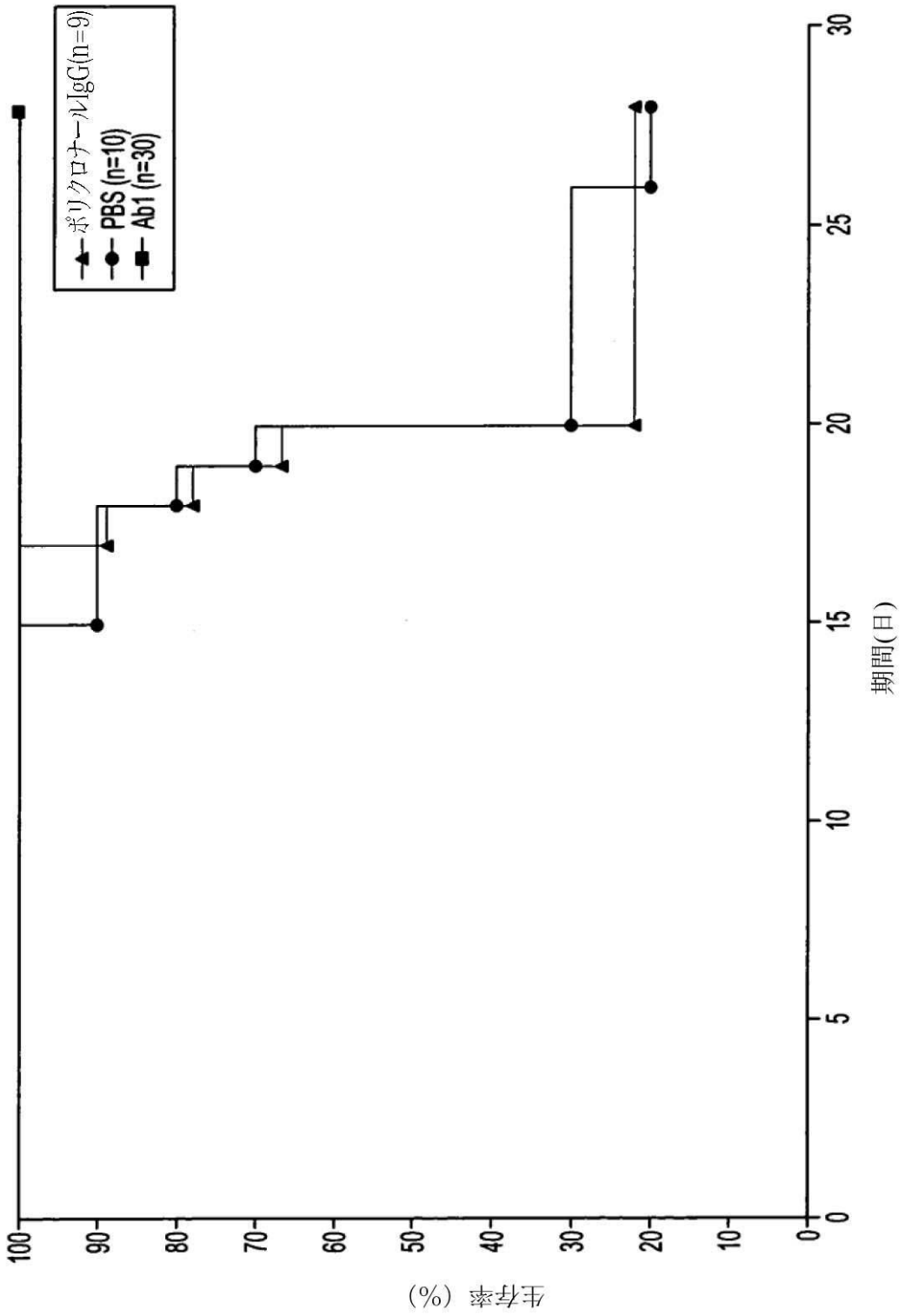
【図４】


2000
1500
1000
500
0
A2M 24h (µg/ml)
0.03mg/kg Ab1
制御
0.1mg/kg Ab1
0.3mg/kg Ab1
3mg/kg Ab1
1mg/kg Ab1
ID50 = 0.09273 mg/kg
r2 = 0.9701
-4
-3
-2
-1
0
1
ログ投与量 Ab1

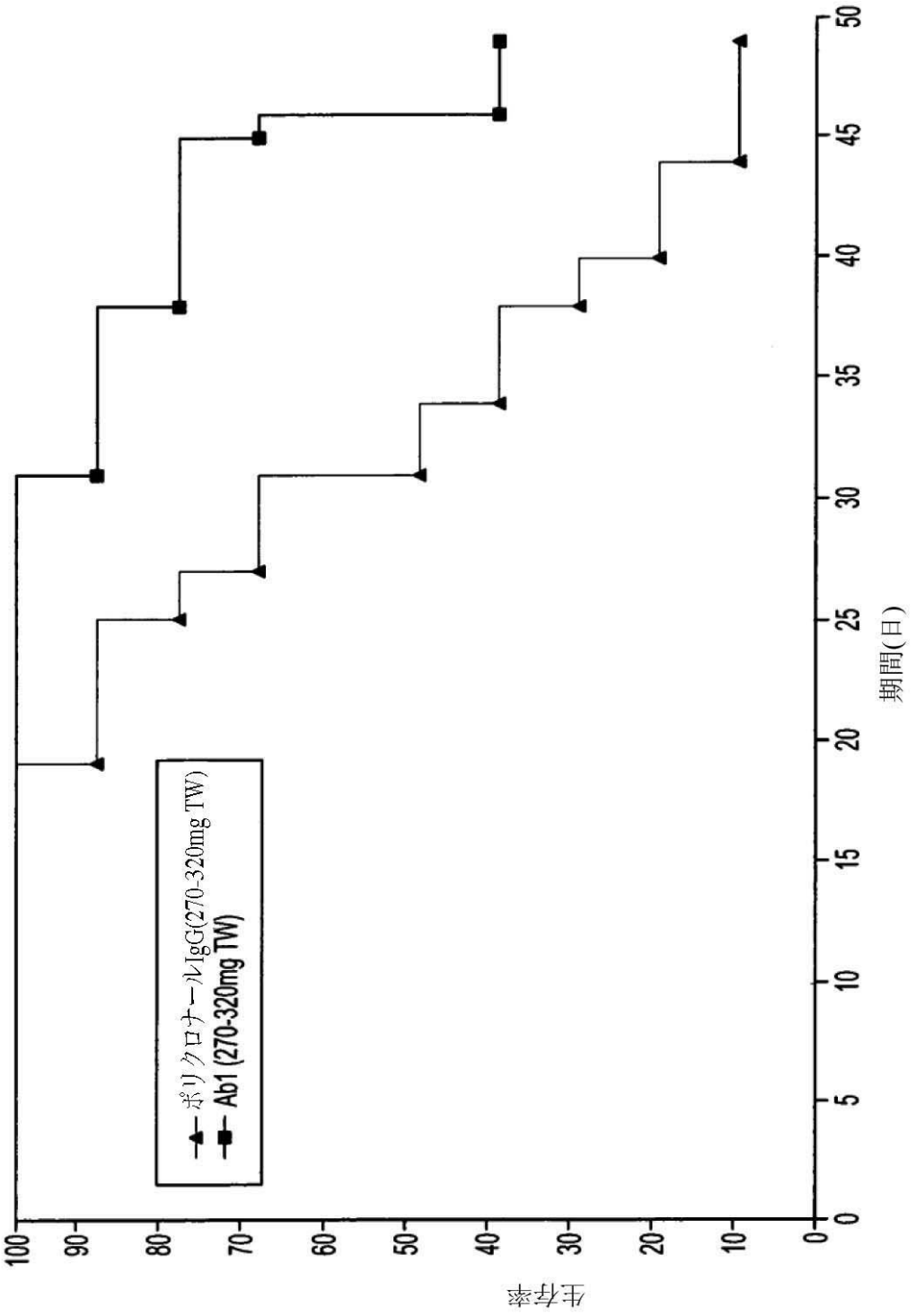
【図５】


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率（%）
ポリクローナル IgG
PBS (n=10)
Ab1 (n=30)
0
5
10
15
20
25
30
期間(日)

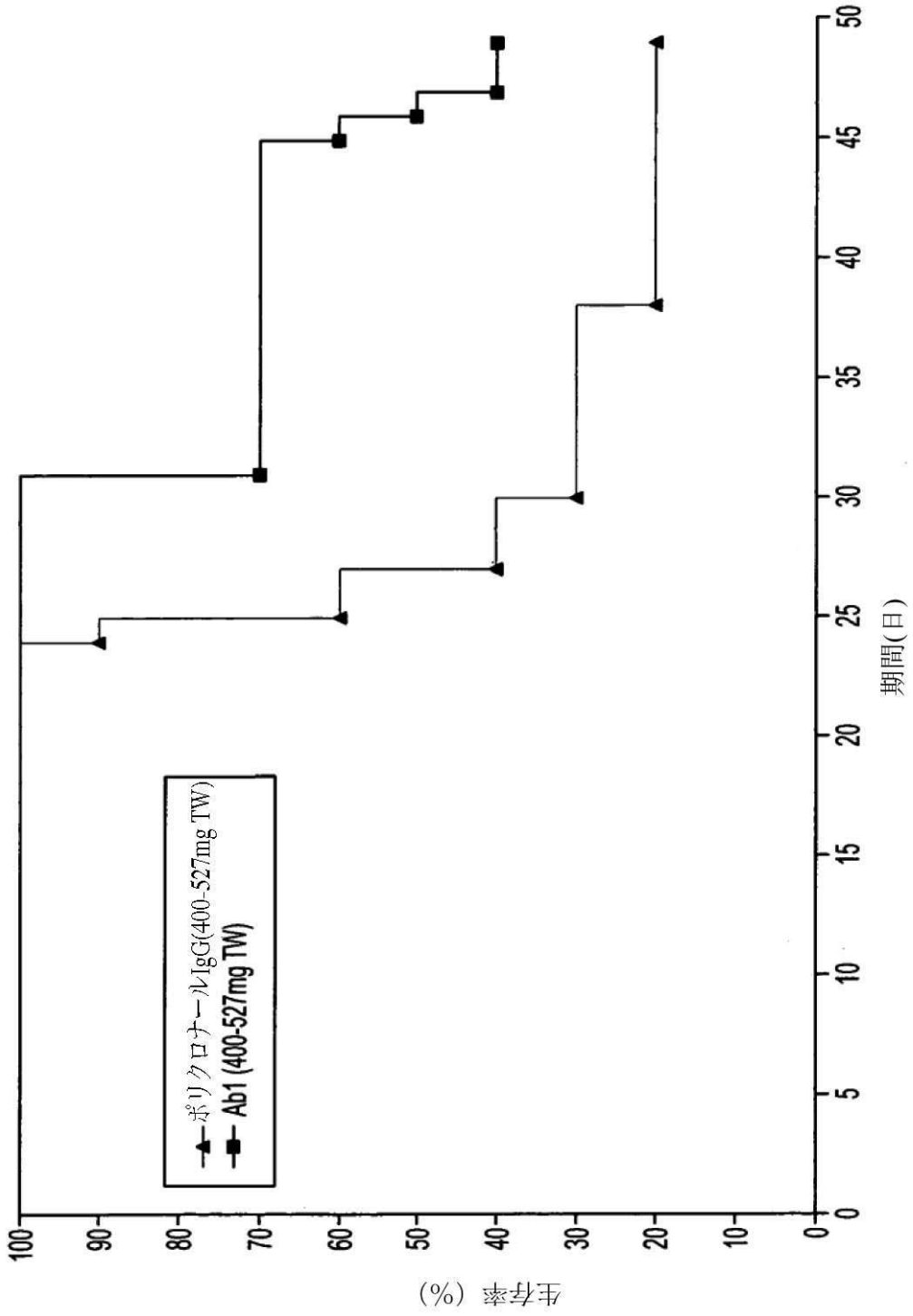
【図６】


ポリクロナールIgG(n=9)
PBS (n=10)
Ab1 (n=30)
生存率（%）
期間(日)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30

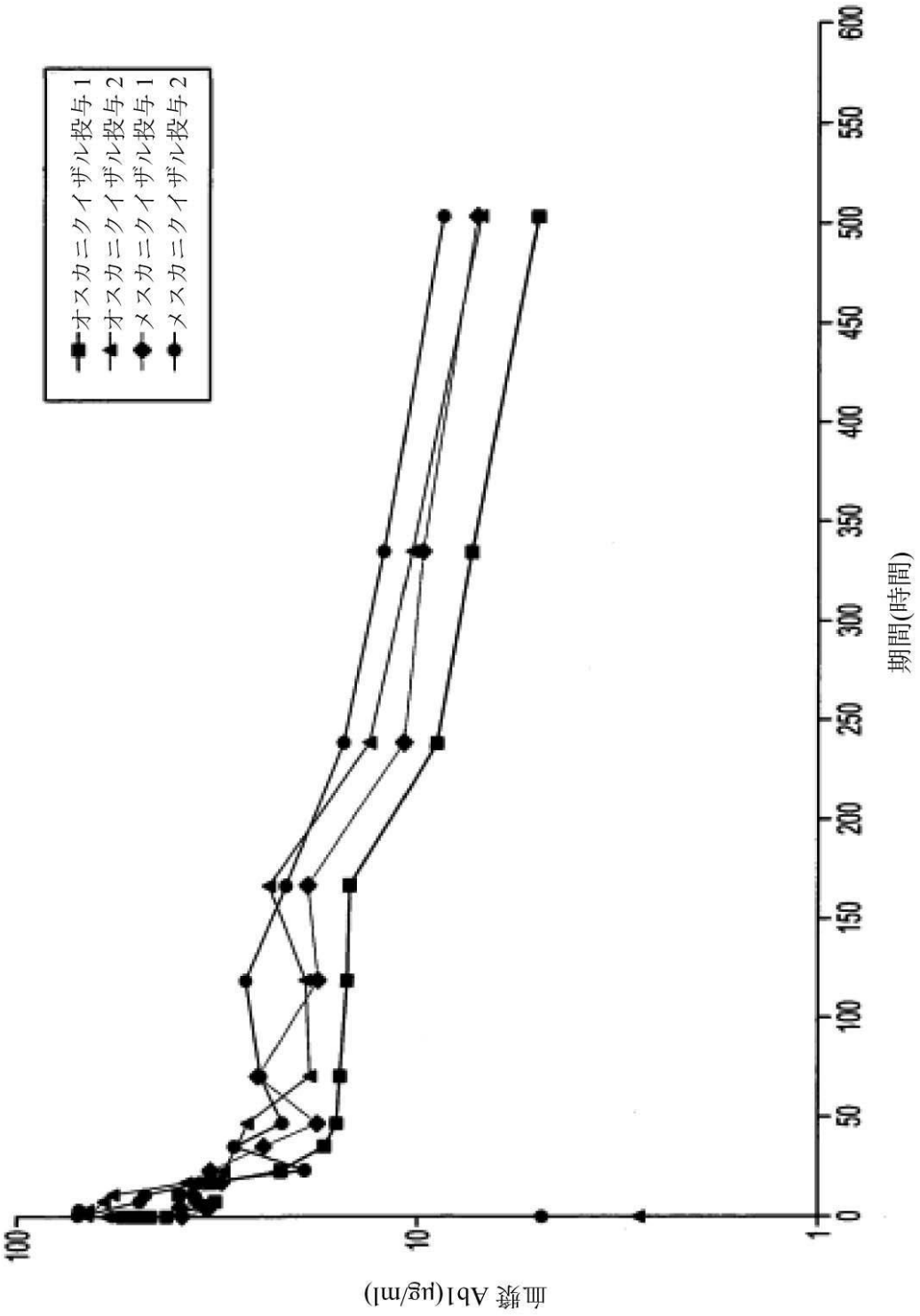
【図７】


生存率
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
期間(日)
ポリクロナールIgG(270-320mg TW)
Ab1 (270-320mg TW)

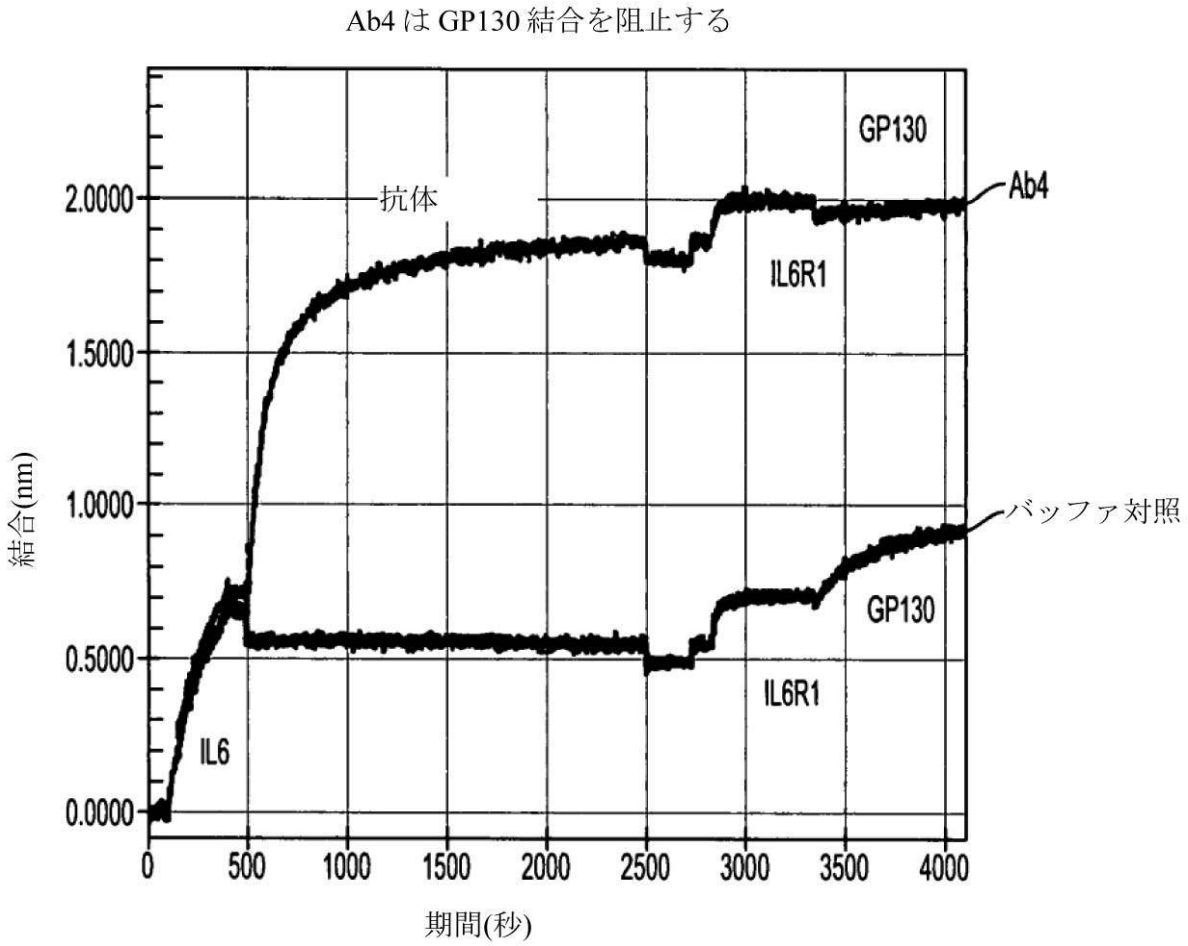
【図８】


ポリクロナールIgG(400-527mg TW)
Ab1 (400-527mg TW)
生存率（%）
期間(日)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

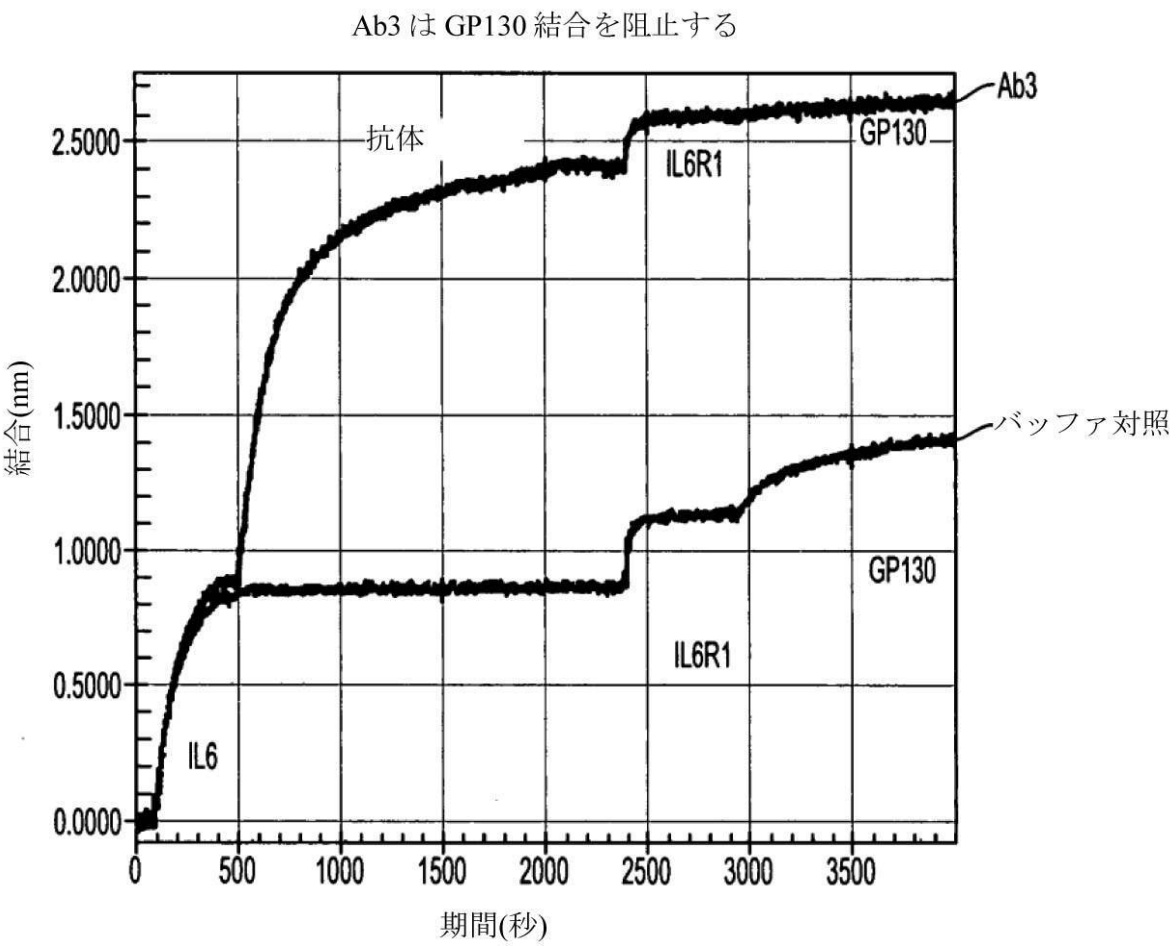
【図９】


オスカニクイザル投与1
オスカニクイザル投与2
メスカニクイザル投与1
メスカニクイザル投与2
血漿 Ab1(μg/ml)
100
10
1
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
期間(時間)

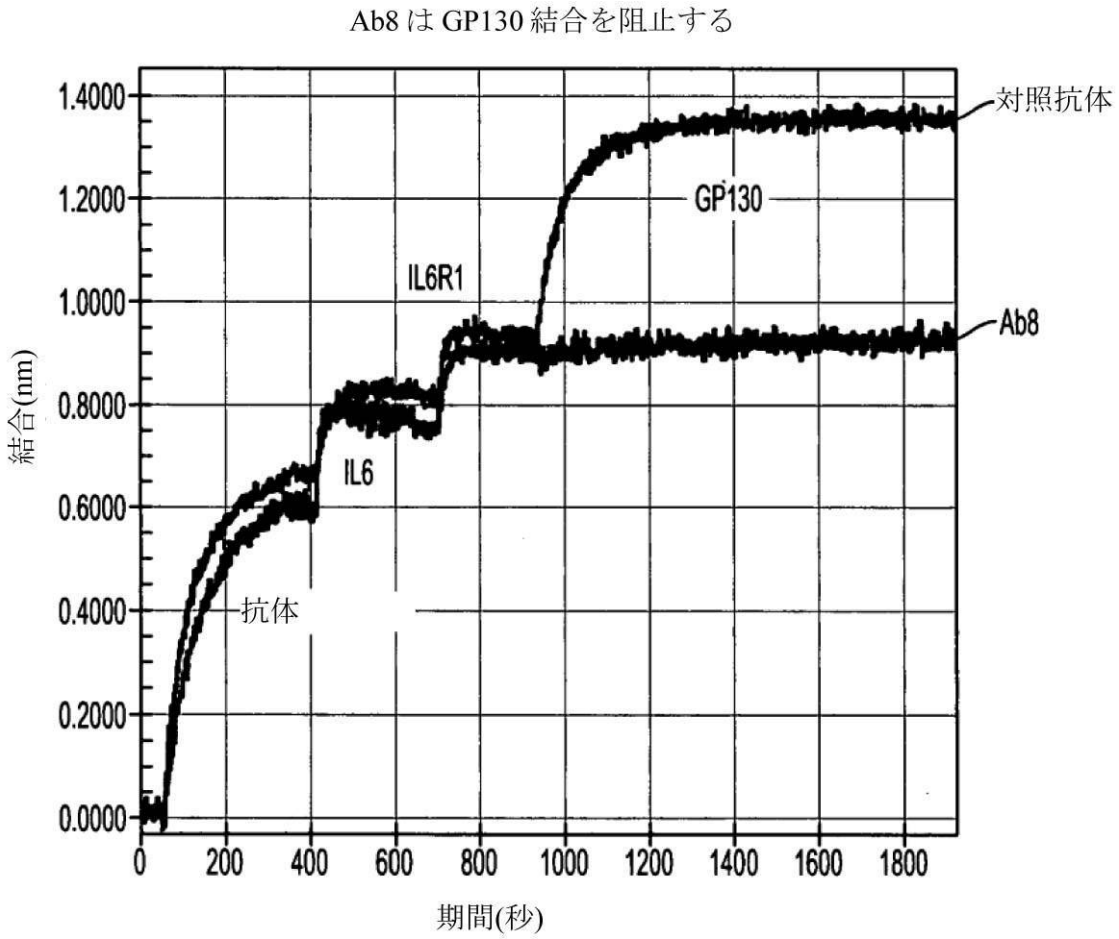
【図１０Ａ】


Ab4はGP130結合を阻止する
抗体
GP130
Ab4
IL6R1
バッファ対照
GP130
IL6R1
IL6
結合(nm)
期間(秒)
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000

【図１０Ｂ】

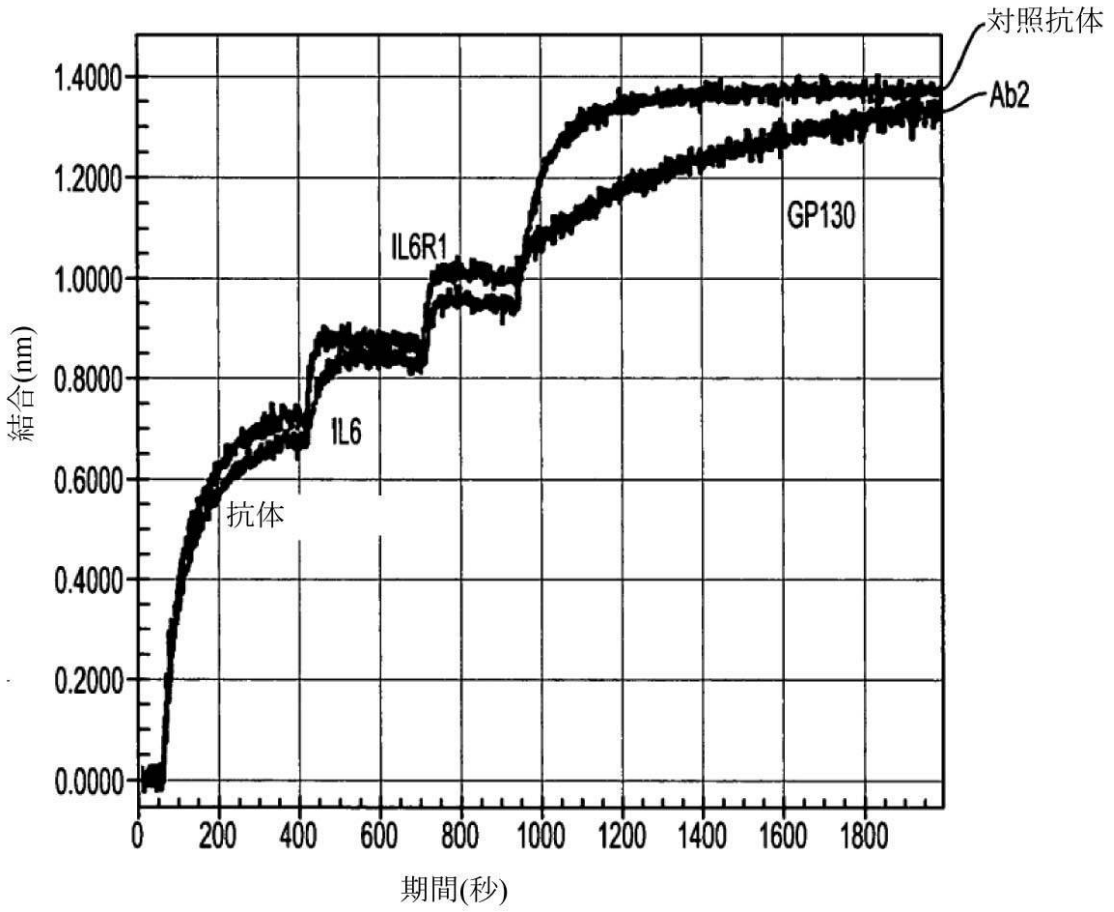

Ab3 は GP130 結合を阻止する
抗体
IL6R1
GP130
Ab3
バッファ対照
GP130
IL6R1
IL6
結合(nm)
期間(秒)
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500

【図１０Ｃ】


Ab8 は GP130 結合を阻止する
1.4000
1.2000
1.0000
0.8000
0.6000
0.4000
0.2000
0.0000
結合(nm)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
期間(秒)
対照抗体
GP130
IL6R1
Ab8
IL6
抗体

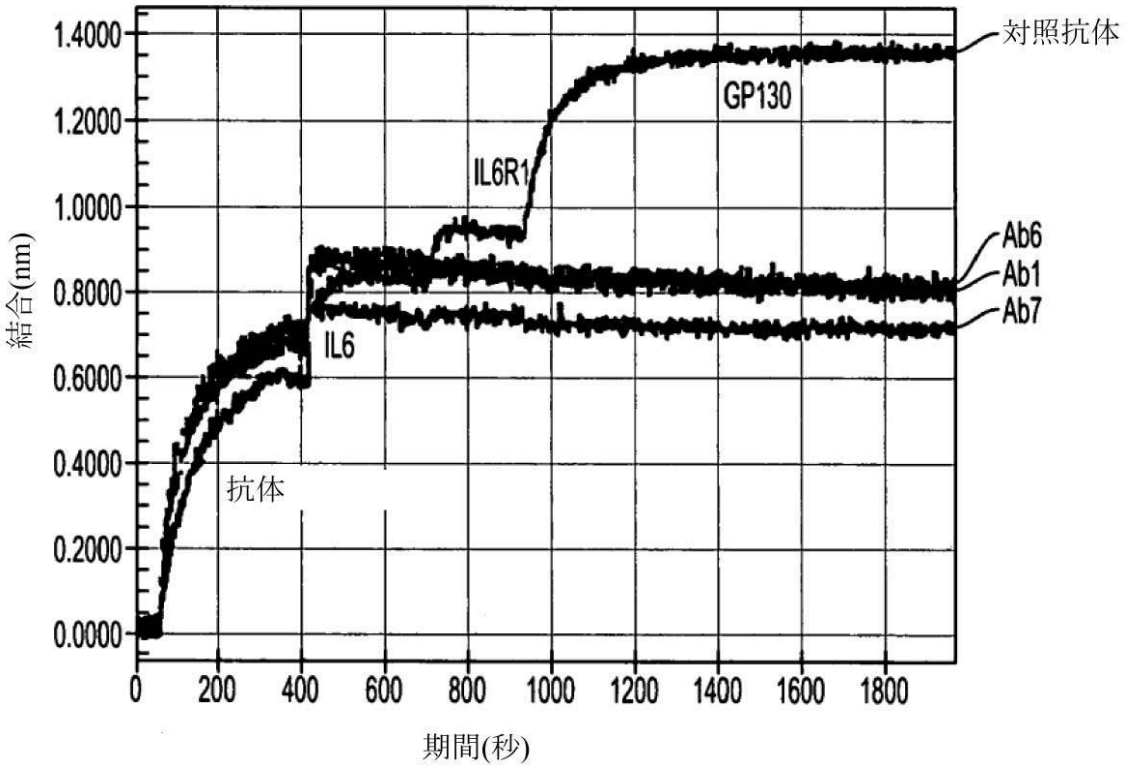
【図１０Ｄ】

Ab2はGP130結合を阻害する



【図１０Ｅ】

Ab1、Ab6、およびAb7は、IL6R1およびGP130結合を阻止する



【図１１】

抗体	R1 に結合する IL6 を阻止する	GP130 に結合する IL6 を阻止する	参照
Ab1	はい	はい	021051
Ab2	いいえ	部分的	021050
Ab3	いいえ	はい	021030
Ab4	いいえ	はい	021050
Ab6	はい	はい	021051
Ab7	はい	はい	021051
Ab8	いいえ	はい	021051

【図１２】

1	VPPGEDSKDVAAPHR	(配列番号：	590)	20	ENNLNLPKMAEKDGC	(配列番号：	609)	39	QMSTKVLIQFLQKKA	(配列番号：	628)
2	GEDSKDVAAPHRQPL	(配列番号：	591)	21	LNLPKMAEKDGCFQS	(配列番号：	610)	40	TKVLIQFLQKKAKNL	(配列番号：	629)
3	SKDVAAPHRQPLTSS	(配列番号：	592)	22	PKMAEKDGCFQSGFN	(配列番号：	611)	41	LIQFLQKKAKNLDAI	(配列番号：	630)
4	VAAPHRQPLTSSERI	(配列番号：	593)	23	AEKDGCFQSGFNEET	(配列番号：	612)	42	FLQKKAKNLDAITTP	(配列番号：	631)
5	PHRQPLTSSERIDKQ	(配列番号：	594)	24	DGCFQSGFNEETCLV	(配列番号：	613)	43	KKAKNLDAITTPDPT	(配列番号：	632)
6	QPLTSSERIDKQIRY	(配列番号：	595)	25	FQSGFNEETCLVKII	(配列番号：	614)	44	KNLDAITTPDPTTNA	(配列番号：	633)
7	TSSERIDKQIRYILD	(配列番号：	596)	26	GFNEETCLVKIITGL	(配列番号：	615)	45	DAITTPDPTTNASLL	(配列番号：	634)
8	ERIDKQIRYILDGIS	(配列番号：	597)	27	EETCLVKIITGLLEF	(配列番号：	616)	46	TTPDPTTNASLLTKL	(配列番号：	635)
9	DKQIRYILDGISALR	(配列番号：	598)	28	CLVKIITGLLEFEVY	(配列番号：	617)	47	DPTTNASLLTKLQAQ	(配列番号：	636)
10	IRYILDGISALRKET	(配列番号：	599)	29	KIITGLLEFEVYLEY	(配列番号：	618)	48	TNASLLTKLQAQNQW	(配列番号：	637)
11	ILDGISALRKETCNK	(配列番号：	600)	30	TGLLEFEVYLEYLQN	(配列番号：	619)	49	SLLTKLQAQNQWLQD	(配列番号：	638)
12	GISALRKETCNKSNM	(配列番号：	601)	31	LEFEVYLEYLQNRFE	(配列番号：	620)	50	TKLQAQNQWLQDMTT	(配列番号：	639)
13	ALRKETCNKSNMCES	(配列番号：	602)	32	EVYLEYLQNRFESSE	(配列番号：	621)	51	QAQNQWLQDMTTHLI	(配列番号：	640)
14	KETCNKSNMCESSKE	(配列番号：	603)	33	LEYLQNRFESSEEQA	(配列番号：	622)	52	NQWLQDMTTHLILRS	(配列番号：	641)
15	CNKSNMCESSKEALA	(配列番号：	604)	34	LQNRFESSEEQARAV	(配列番号：	623)	53	LQDMTTHLILRSFKE	(配列番号：	642)
16	SNMCESSKEALAENN	(配列番号：	605)	35	RFESSEEQARAVQMS	(配列番号：	624)	54	MTTHLILRSFKEFLQ	(配列番号：	643)
17	CESSKEALAENNLNL	(配列番号：	606)	36	SSEEQARAVQMSTKV	(配列番号：	625)	55	HLILRSFKEFLQSSL	(配列番号：	644)
18	SKEALAENNLNLPKM	(配列番号：	607)	37	EQARAVQMSTKVLIQ	(配列番号：	626)	56	LRSFKEFLQSSLRAL	(配列番号：	645)
19	ALAENNLNLPKMAEK	(配列番号：	608)	38	RAVQMSTKVLIQFLQ	(配列番号：	627)	57	FKEFLQSSLRALRQM	(配列番号：	646)

A.表面プラズモン共鳴:AB1 から IL-6 について 25℃で決定された平均結合定数

種類(IL-6)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})	K_D
ラット	$1.6e^6$	$2.2e^{-3}$	1.4 nM
マウス	$1.1e^6$	$4.0e^{-4}$	0.4 nM
イヌ	LOQ[a]を下回る	LOQ[a]を下回る	LOQ[a]を下回る
ヒト	$1.6e^5$	$5e^{-7}$	4 pM
カニクイザル	$9.6e^4$	$3e^{-6}$	31 pM

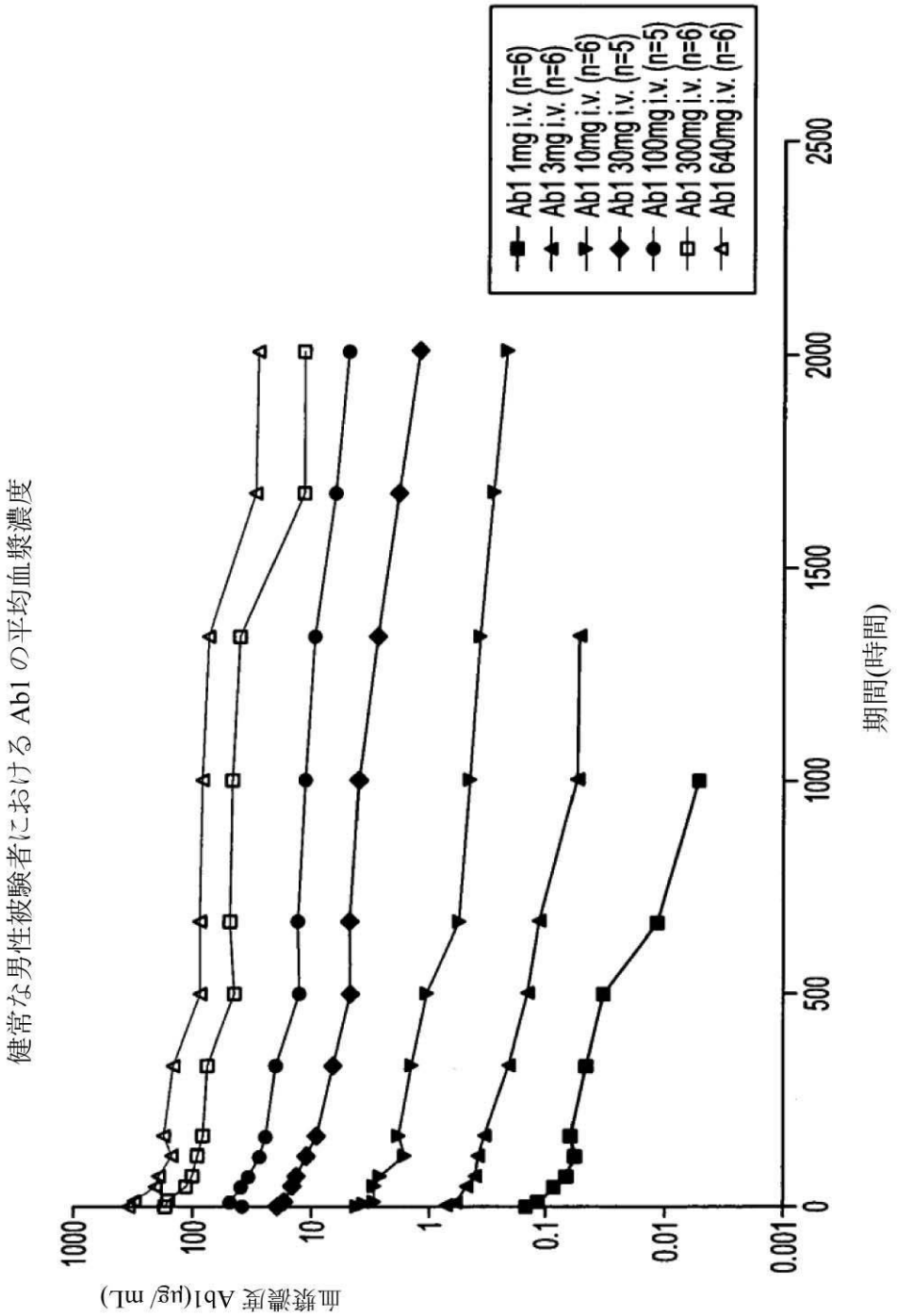
a.計量限度を下回る

B.T1165 アッセイ中のヒト、カニクイザル、マウス、ラット、およびイヌ IL-6 に対する Ab1 の IC50 値

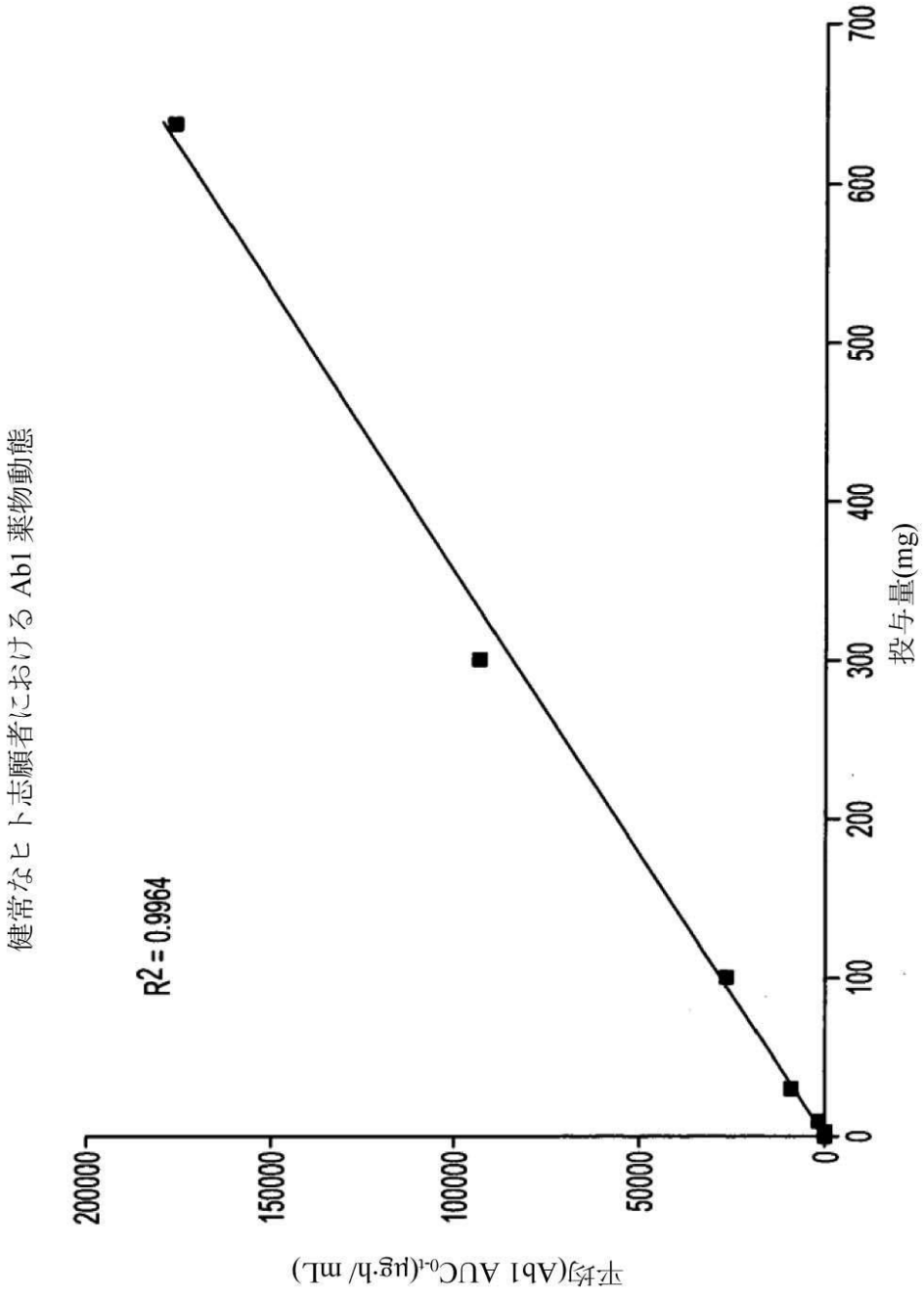
IL 種	IC50 (pM)
ヒト	13
カニクイザル	12
マウス	1840
ラット	2060
イヌ	細胞増殖の阻害なし

JP 5620918 B2 2014.11.5

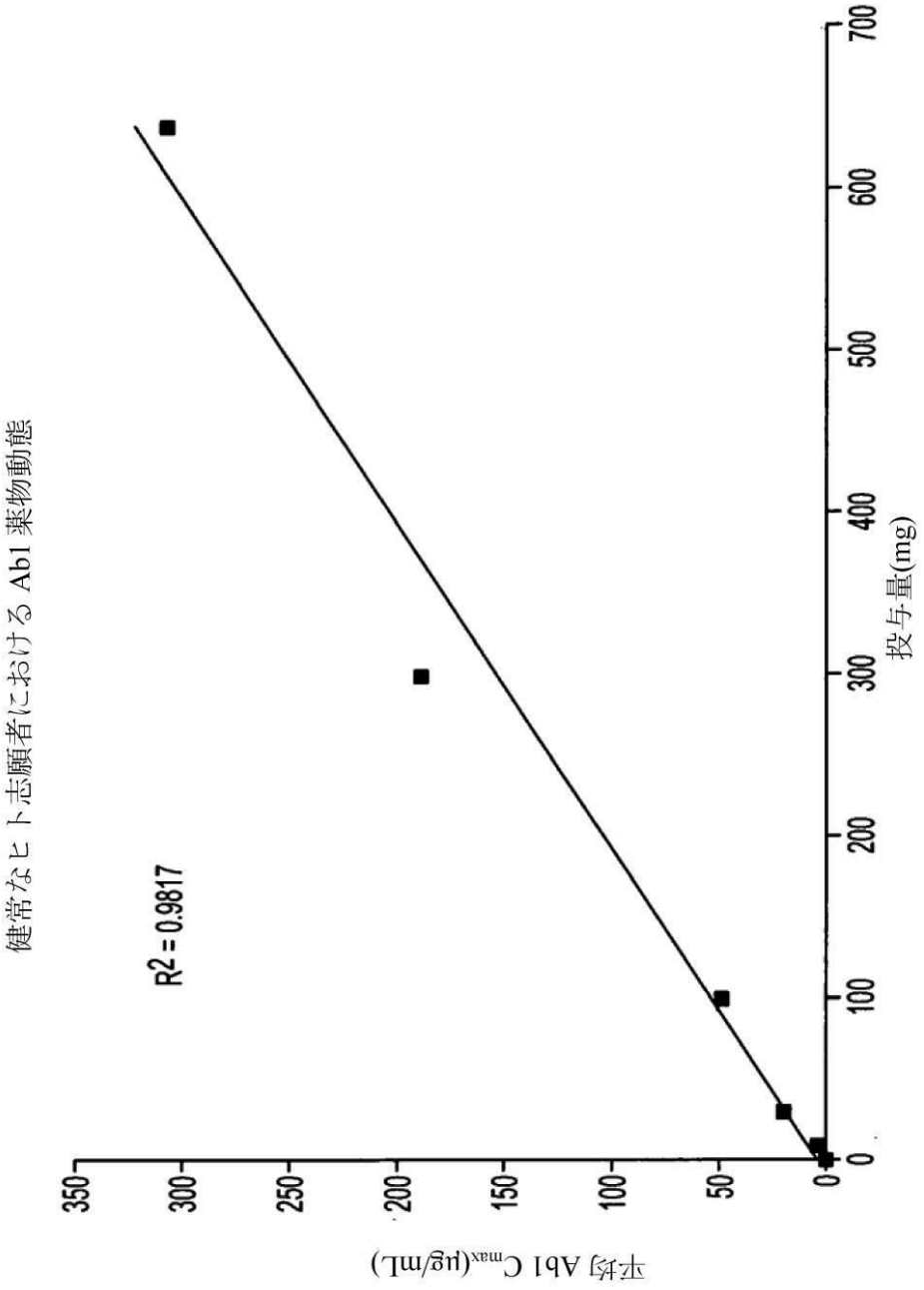
【図１６】


健常な男性被験者におけるAb1の平均血漿濃度
血漿濃度 Ab1(μg/mL)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
500
1000
1500
2000
2500
期間(時間)
Ab1 1mg i.v. (n=6)
Ab1 3mg i.v. (n=6)
Ab1 10mg i.v. (n=6)
Ab1 30mg i.v. (n=5)
Ab1 100mg i.v. (n=5)
Ab1 300mg i.v. (n=6)
Ab1 640mg i.v. (n=6)

【図１７】


健常なヒト志願者におけるAb1薬物動態
R2 = 0.9964
平均(Ab1 AUC0-t(μg·h/mL)
投与量(mg)
0
50000
100000
150000
200000
0
100
200
300
400
500
600
700

【図１８】


健常なヒト志願者におけるAb1薬物動態
R2 = 0.9817
平均 Ab1 Cmax(μg/mL)
投与量(mg)
0
50
100
150
200
250
300
350
0
100
200
300
400
500
600
700

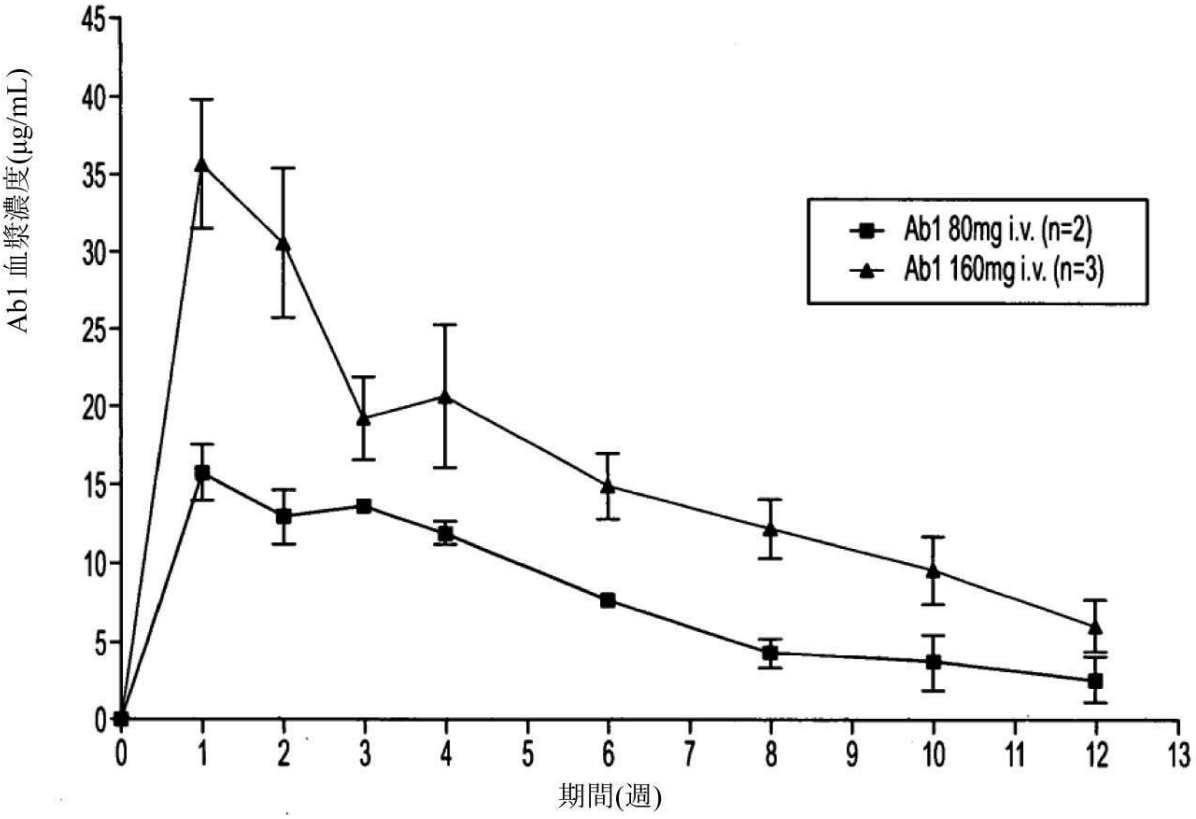
健常なヒト志願者における Ab1 薬物動態の概要

Ab1 の投与量	T½ (日)	AUC (μg·h/mL)	C_{MAX} (μg/mL)	T_{MAX}
1mg	10.3	35	0.1	8
3mg	11.6	229	0.7	4
10mg	22.4	1473	4.0	4
30mg	25.1	9076	19.4	4
100mg	30.3	26128	48.0	12
300mg	26.2	92891	188.0	12
640mg	30.2	175684	306.0	12

JP 5620918 B2 2014.11.5

【図２０】

進行癌を有する患者における Ab1 の薬物動態



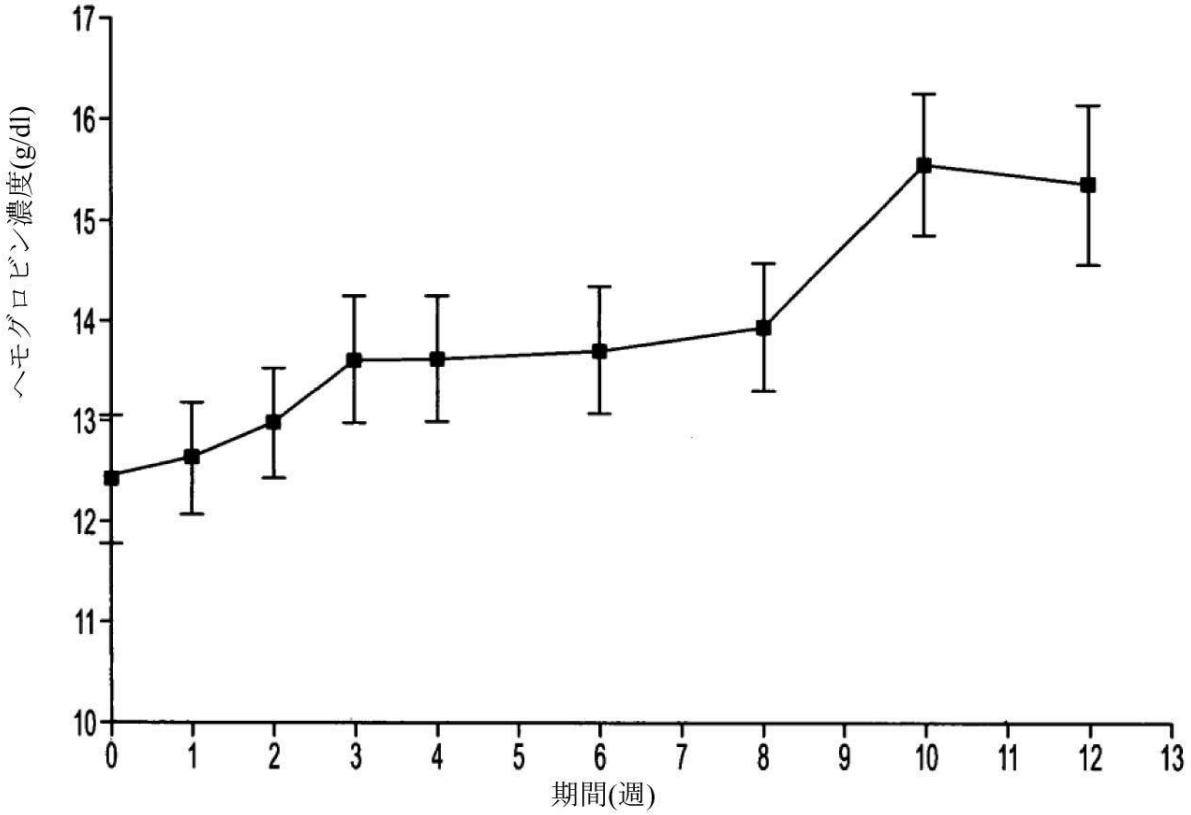
【図２１】

Ab1の前例のない排出半減期

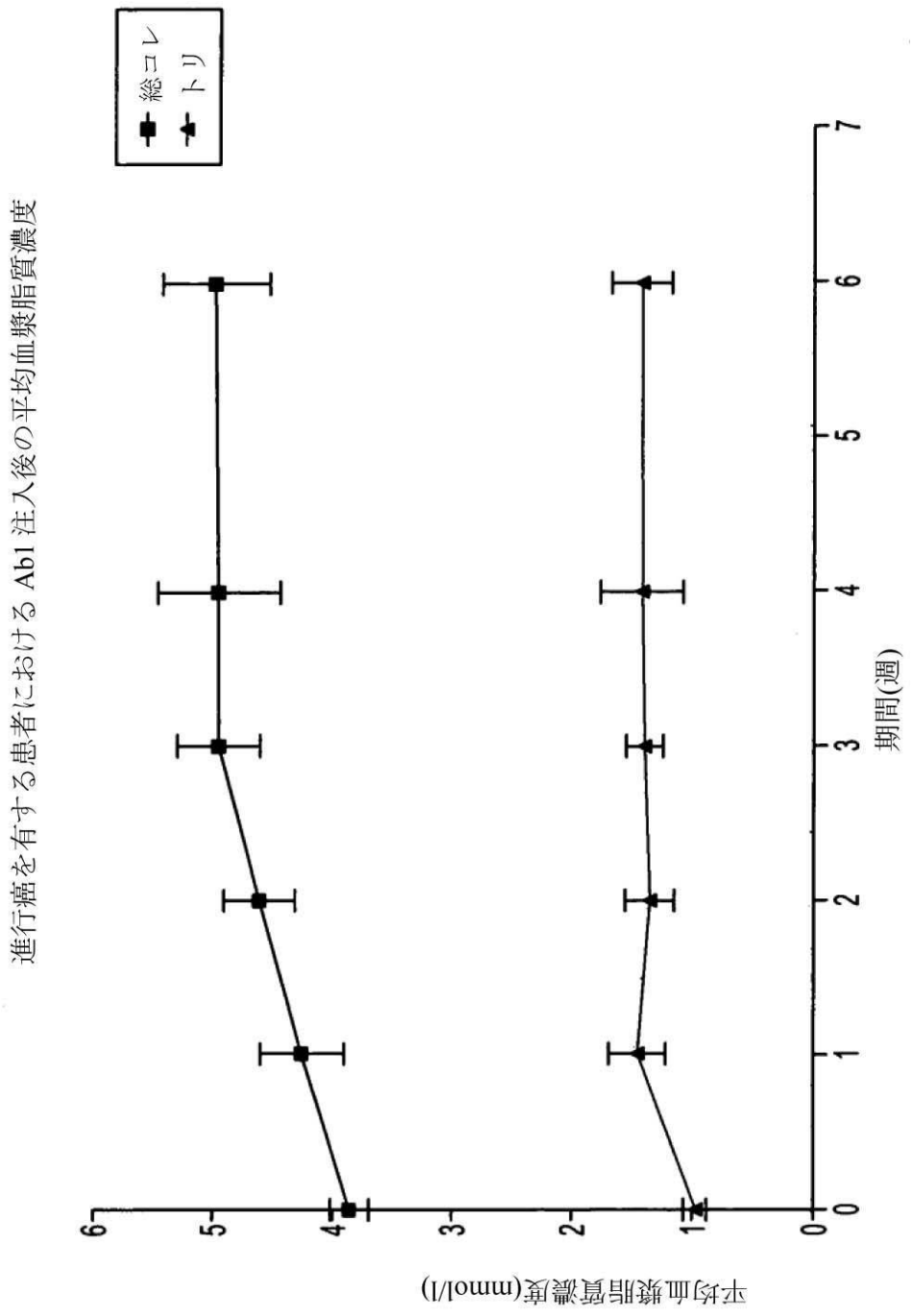
	カニクイザル(日)	ヒト (日)
Ab1	15-21	約31
ACTEMRA (TOCILIZUMAB)	7	6
REMICADE	5	8から9.5
SYNAGIS	8.6	20
ERBITUX	3から7	5
ZENAPAX	7	20
AVASTIN	10	20
PERTUZUMAB	10	18から22

【図２２】

Ab1は進行癌を有する患者におけるヘモグロビン濃度を増加する

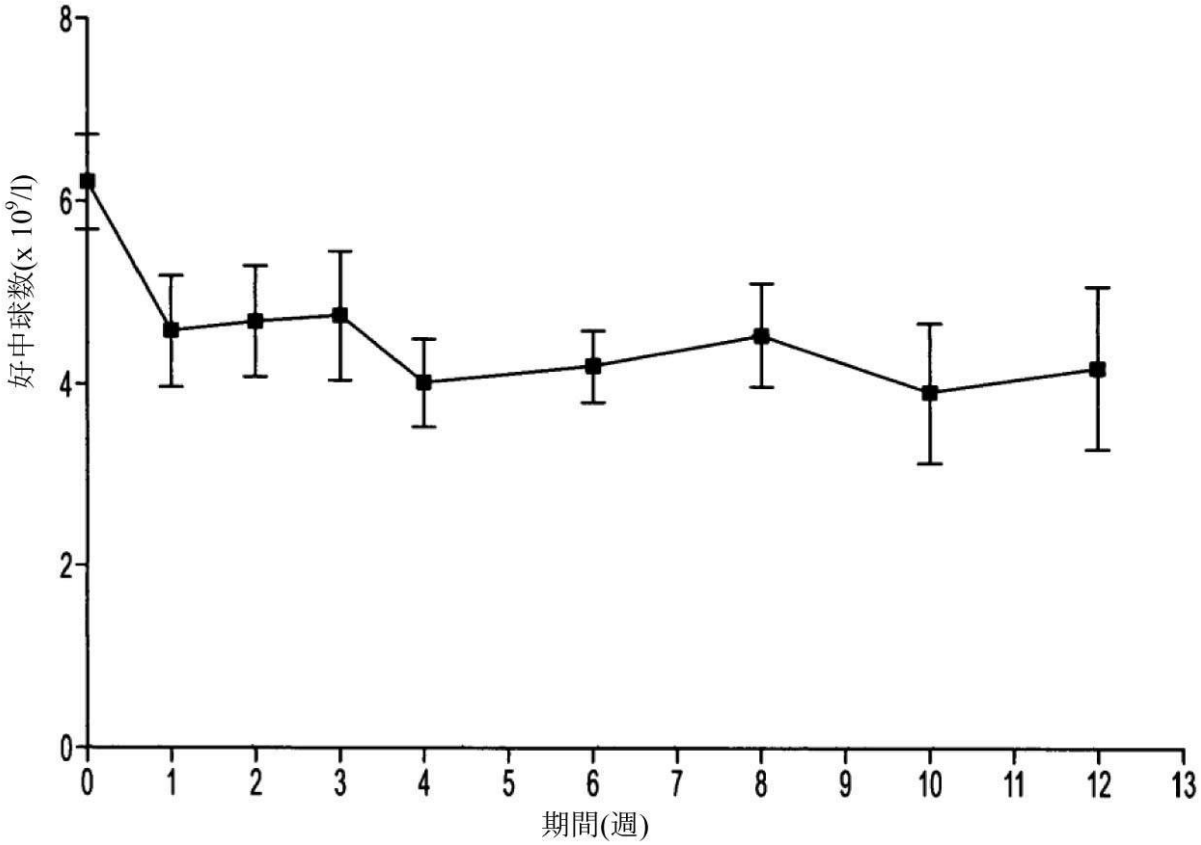


【図２３】


進行癌を有する患者におけるAbl注入後の平均血漿脂質濃度
総コレ
トリ
平均血漿脂質濃度(mmol/l)
期間(週)
0
1
2
3
4
5
6
7

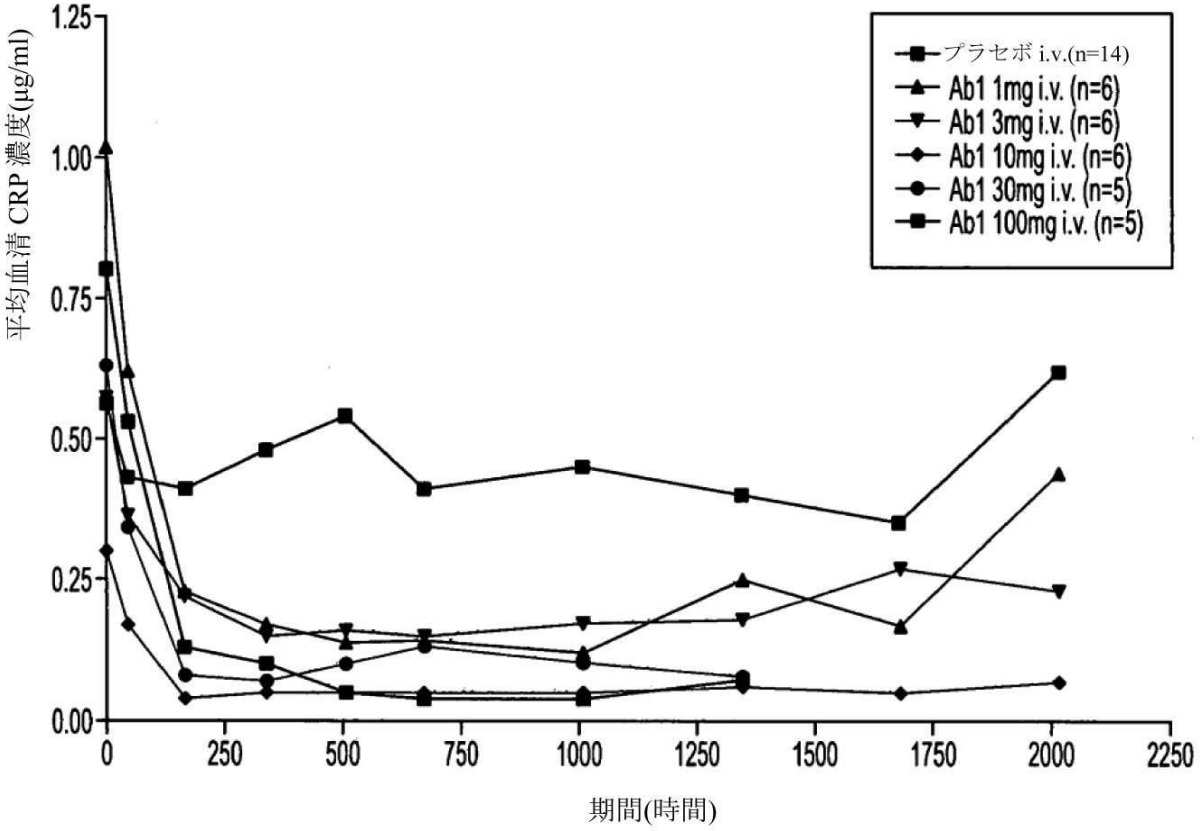
【図２４】

進行癌を有する患者における Ab1 注入後の平均好中球数



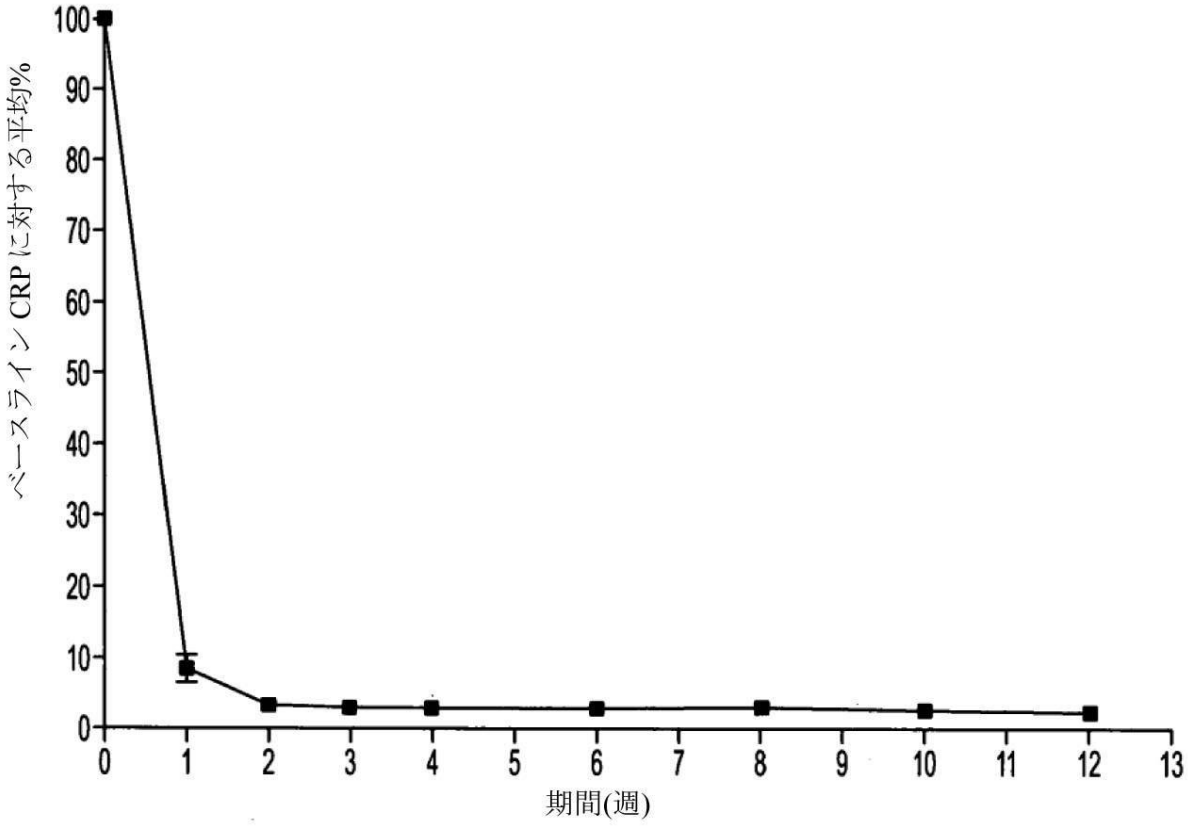
【図２５】

Ab1 は健康なボランティアにおいて血清 CRP を抑制する

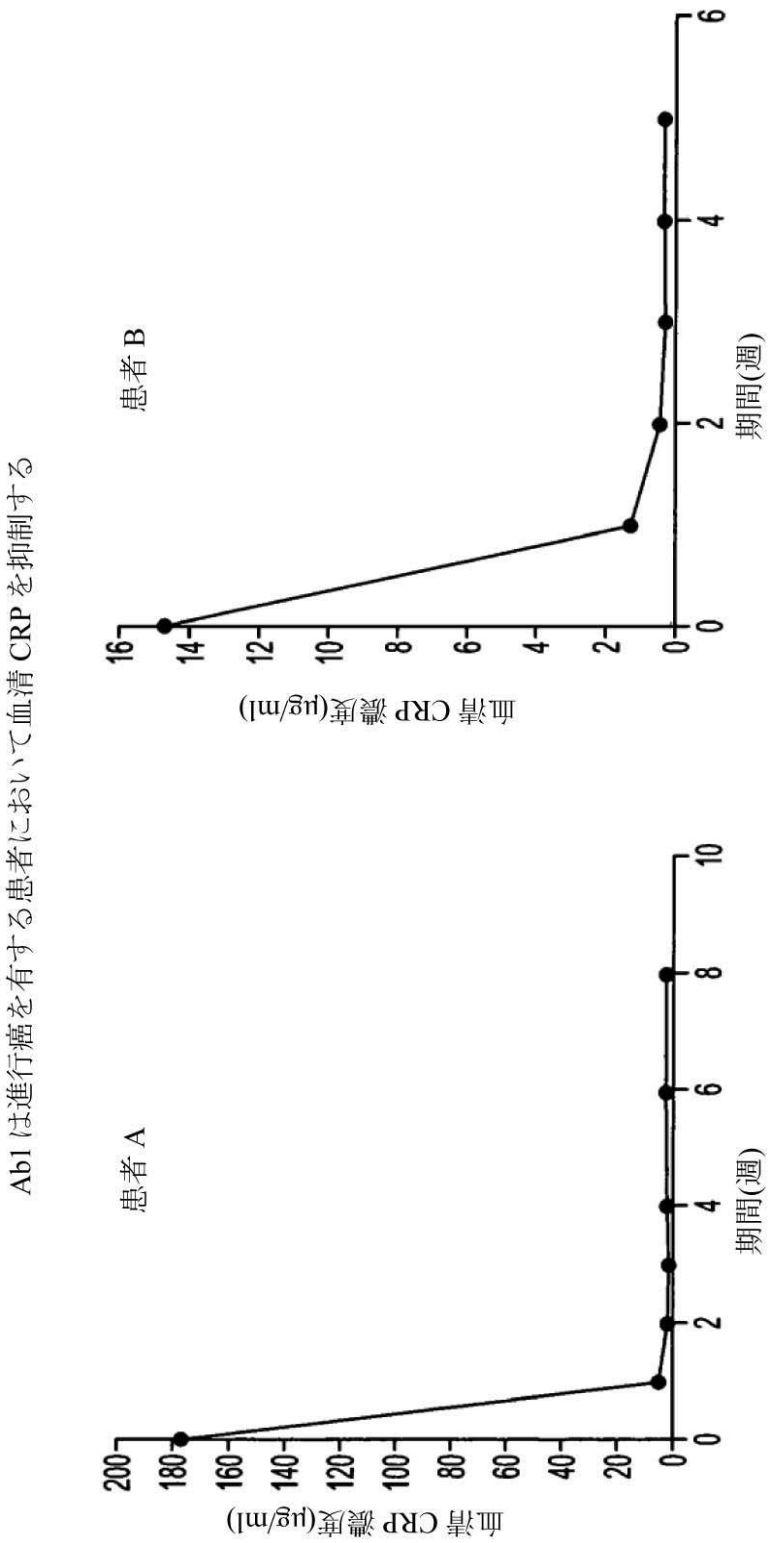


【図２６Ａ】

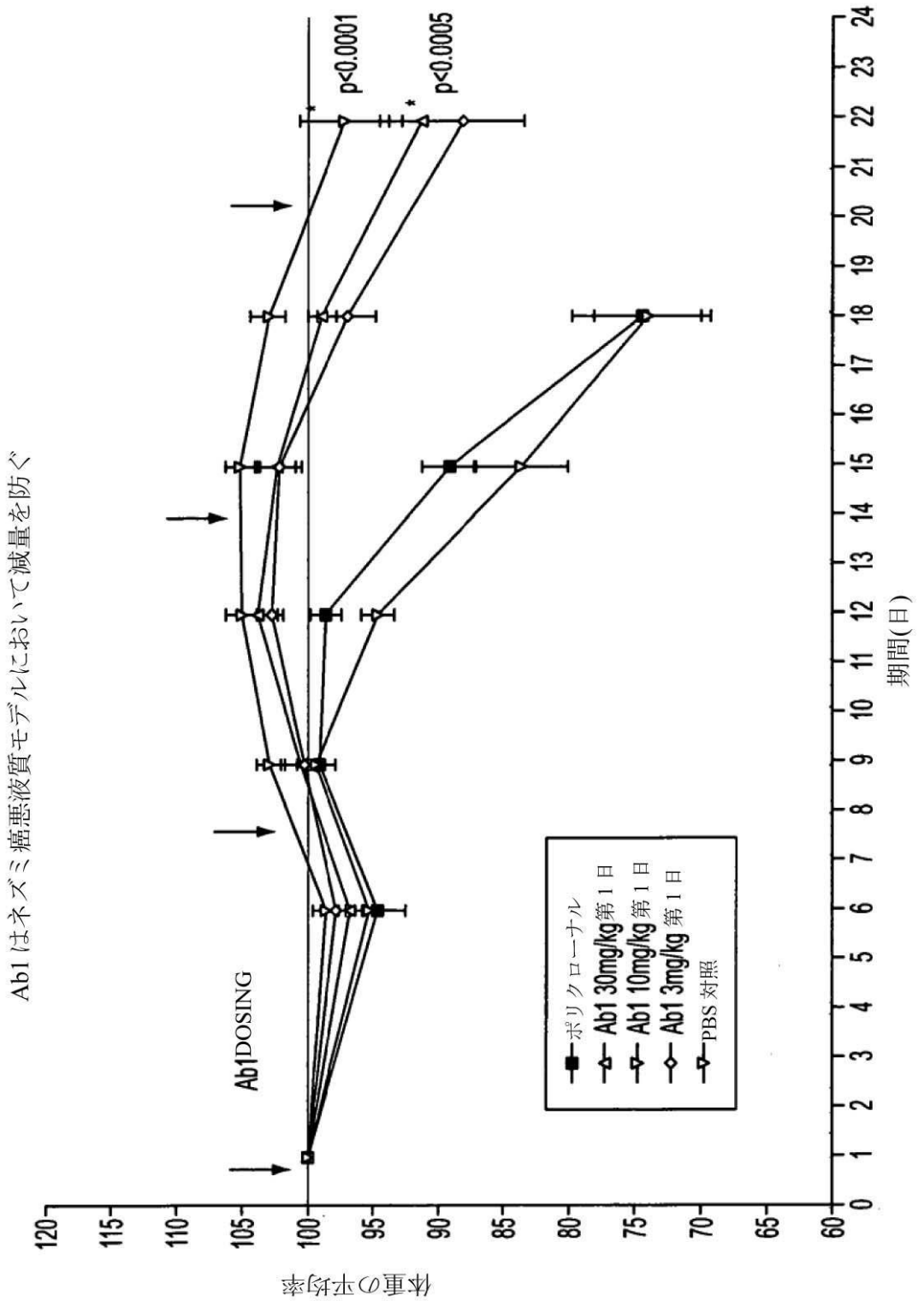
Ab1は進行癌を有する患者において血清CRPを抑制する



【図２６Ｂ】

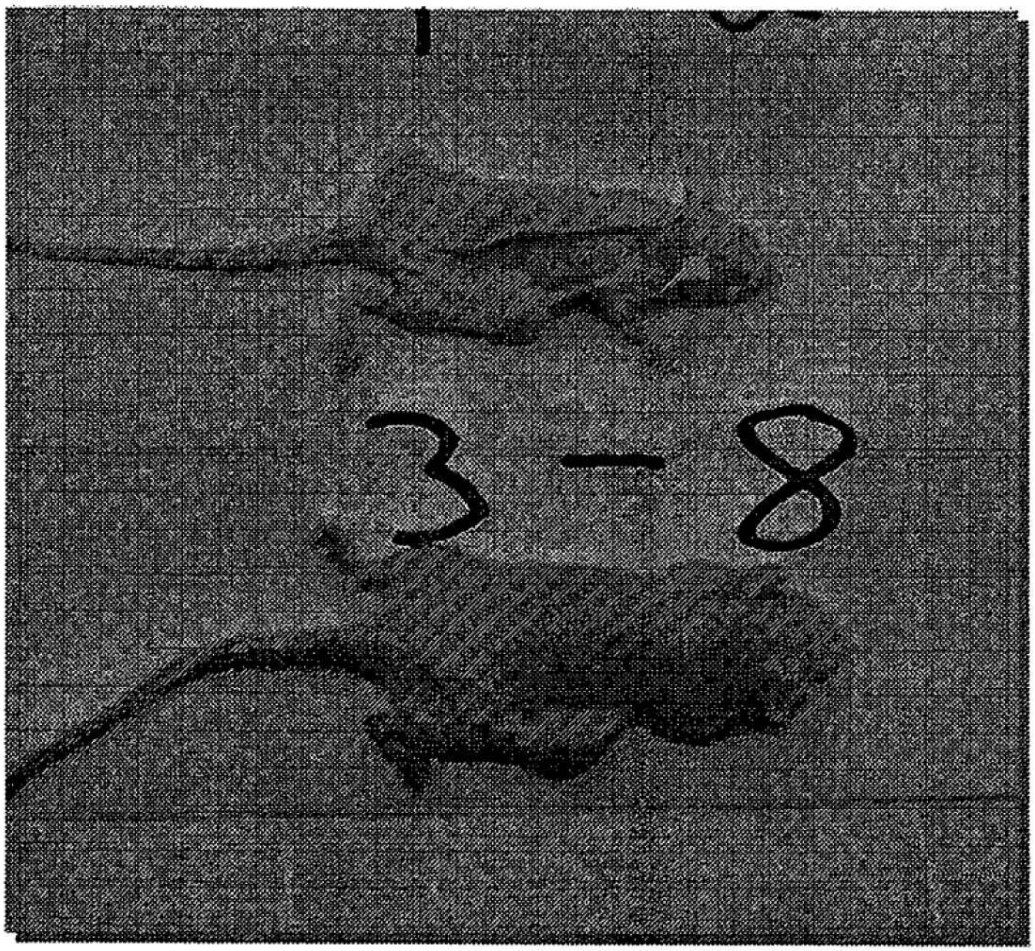

Ab1 は進行癌を有する患者において血清 CRP を抑制する
患者 A
血清 CRP 濃度(μg/ml)
期間(週)
患者 B
血清 CRP 濃度(μg/ml)
期間(週)

【図２７】


Ab1はネズミ癌悪液質モデルにおいて減量を防ぐ
Ab1DOSING
p<0.0001
p<0.0005
ポリクローナル
Ab1 30mg/kg第１日
Ab1 10mg/kg第１日
Ab1 3mg/kg第１日
PBS対照
体重の平均率
期間(日)

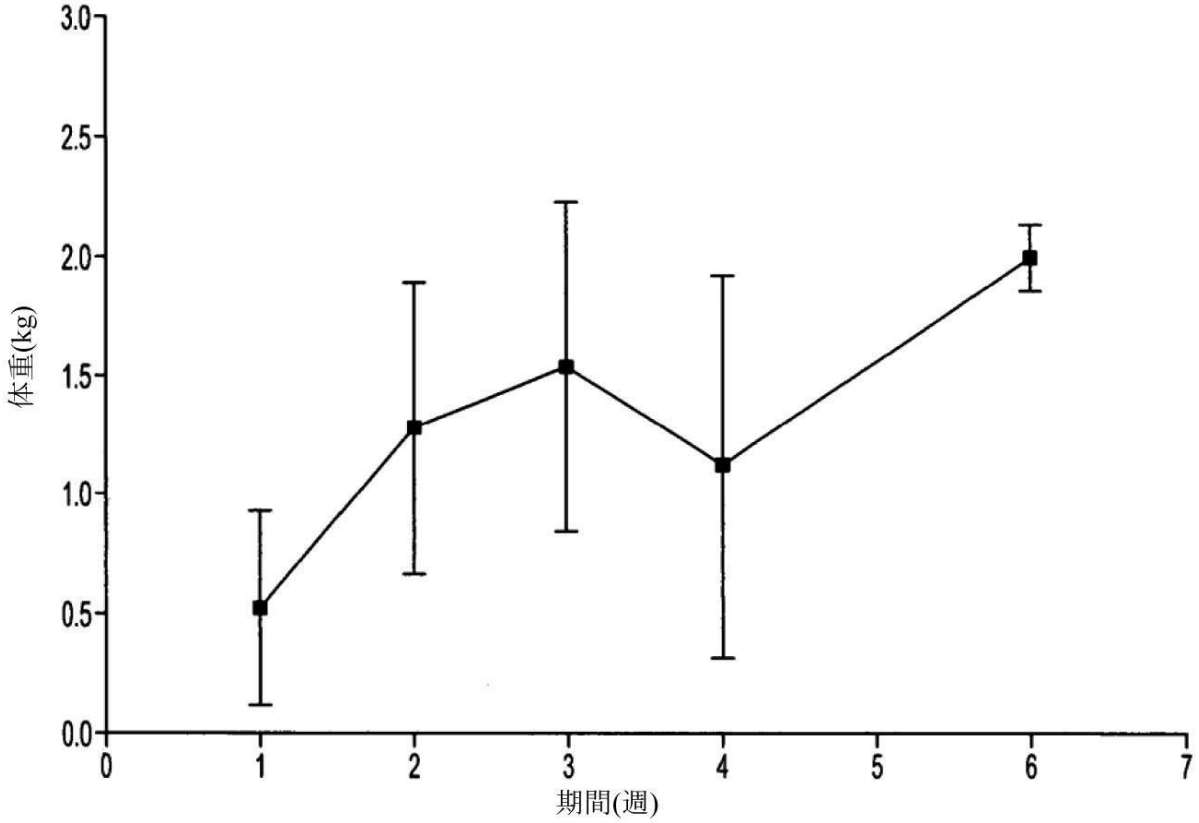
【図２８】

Ab1はネズミ癌悪液質モデルにおいて減量を防ぐ



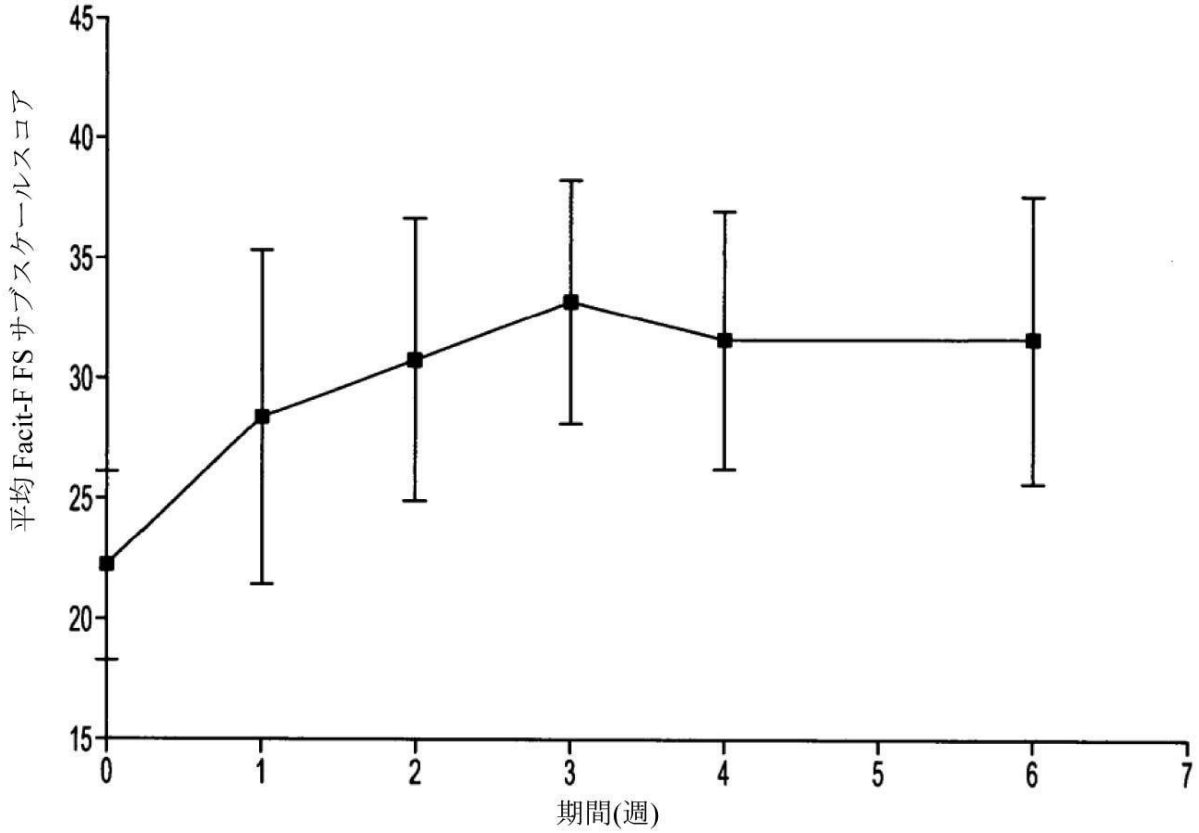
【図２９】

Ab1 は進行癌を有する患者における体重増加を促進する

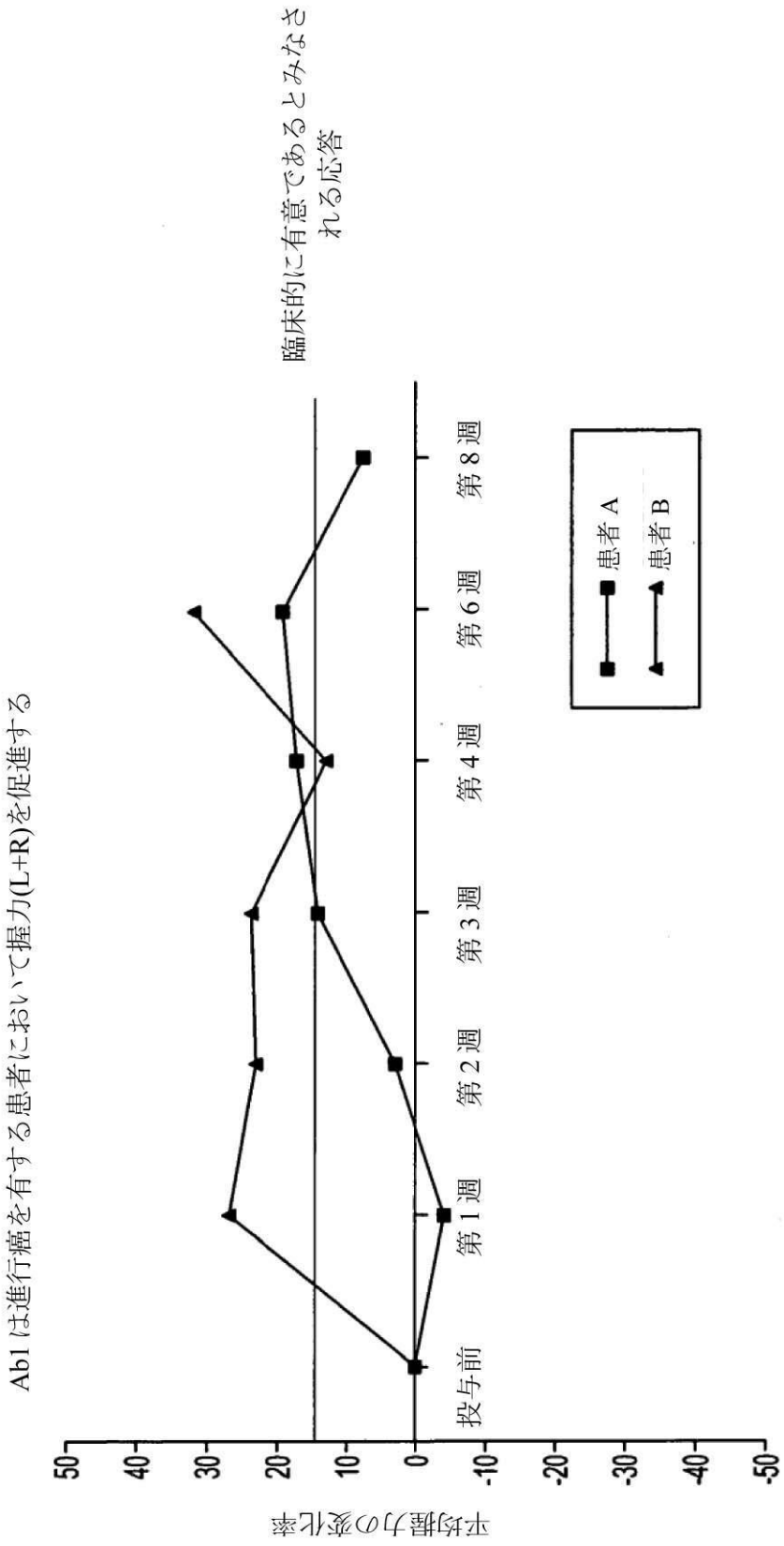


【図３０】

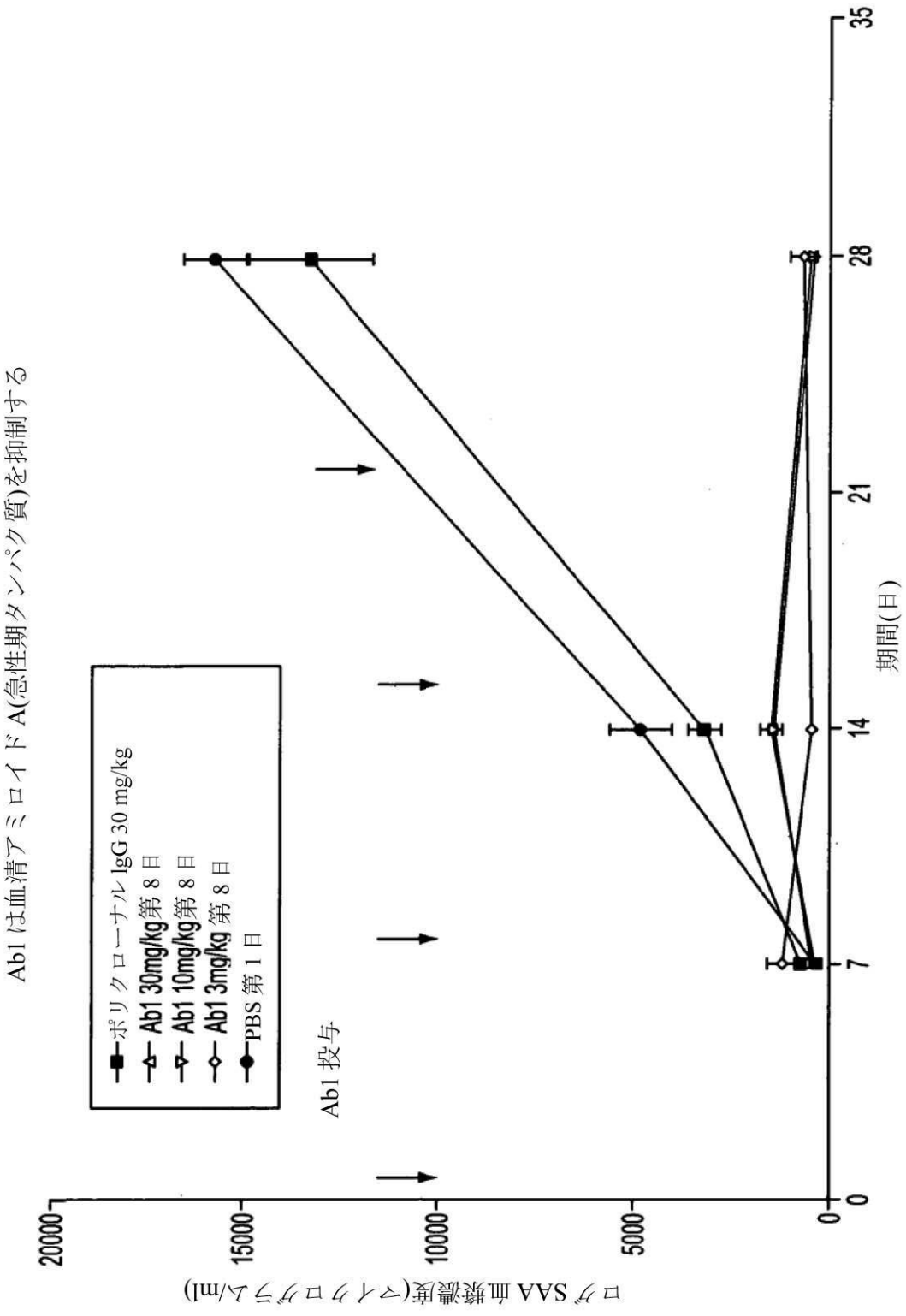
Ab1 は進行癌を有する患者において疲労を軽減する



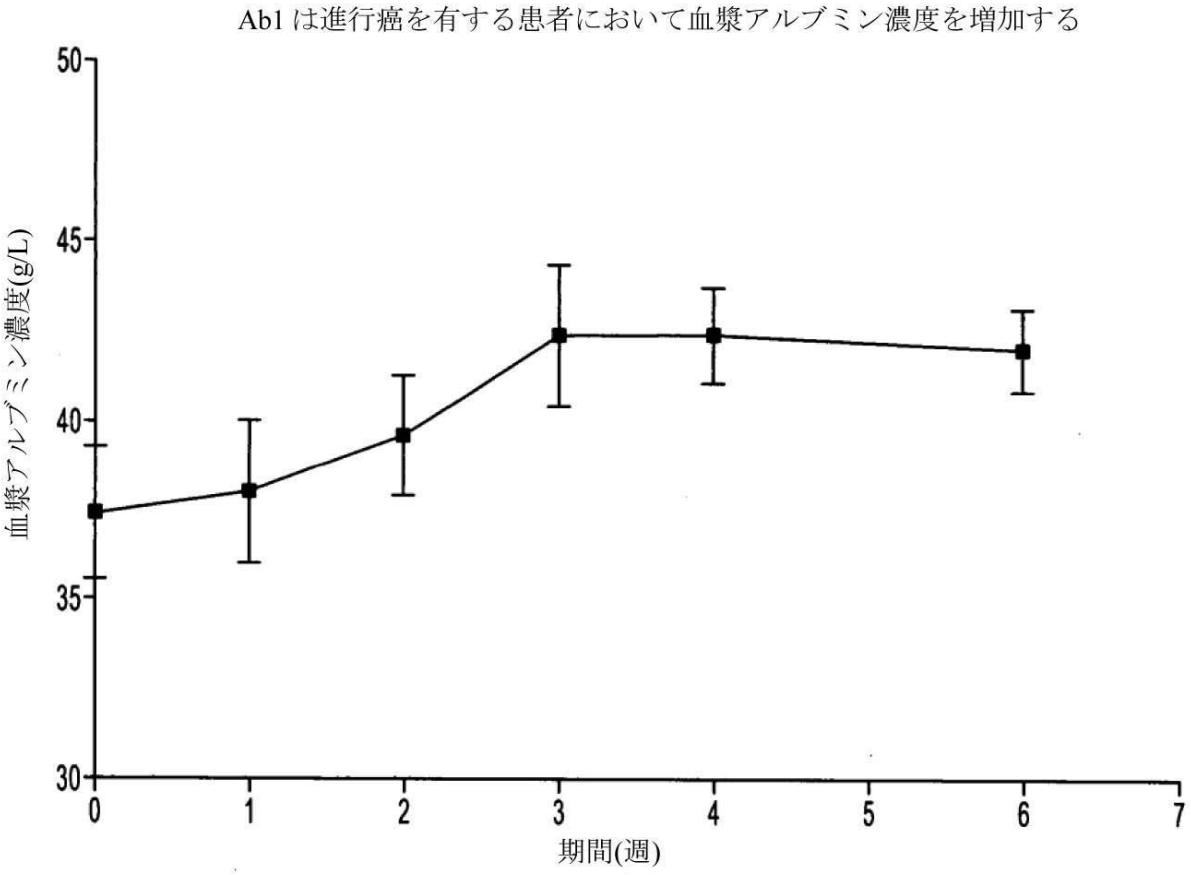
【図３１】


Ab1 は進行癌を有する患者において握力(L+R)を促進する
臨床的に有意であるとみなされる応答
平均握力の変化率
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
投与前
第 1 週
第 2 週
第 3 週
第 4 週
第 6 週
第 8 週
患者 A
患者 B

【図３２】


Ab1は血清アミロイドA(急性期タンパク質)を抑制する
ポリクローナル lgG 30 mg/kg
Ab1 30mg/kg第８日
Ab1 10mg/kg第８日
Ab1 3mg/kg 第８日
PBS 第１日
Ab1 投与
ログ SAA 血漿濃度(マイクログラム/ml)
20000
15000
10000
5000
0
0
7
14
21
28
35
期間(日)

【図３３】


Ab1は進行癌を有する患者において血漿アルブミン濃度を増加する
血漿アルブミン濃度(g/L)
50
45
40
35
30
0
1
2
3
4
5
6
7
期間(週)

【図３４Ａ】

好ましい抗 IL-6 抗体ヒト化

		FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
配列番号：	647	AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS	WYQQKPGQRPKLLIY	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC
配列番号：	648	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGIRNDLG	WYQQKPGKAPKLLIY	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
配列番号：	649	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGISNYLA	WYQQKPGKVPKLLIY	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
配列番号：	650	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	RASQSISSWLA	WYQQKPGKAPKLLIY	KASSLES	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC
配列番号：	651	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
配列番号：	651	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC

		CDR3	FR4
配列番号：	647	QQGYSLRNIDNA	FGGGTEVVVKR
配列番号：	648		
配列番号：	649		FGGGTKVEIKR
配列番号：	650		
配列番号：	651	QQGYSLRNIDNA	FGGGTKVEIKR
配列番号：	651	QQGYSLRNIDNA	FGGGTKVEIKR

JP 5620918 B2 2014.11.5

【図３４Ｂ】

```
                FR1                                CDR1  FR2            CDR2              FR3
配列番号：  652 -QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWIG IIYG-SDETAYATWAIG RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR

配列番号：  653 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS SNYMS WVRQAPGKGLEWVS VIYS-GGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号：  654 EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVS SNYMS WVRQAPGKGLEWVS VIYS-GGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号：  655 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMS WVRQAPGKGLEWVS VIYSGGSSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

配列番号：  656 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG IIYG-SDETAYATWAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

配列番号：  657 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS NYYVT WVRQAPGKGLEWVG IIYG-SDETAYATSAIG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

                CDR3          FR4
配列番号：  652 DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
配列番号：  653
配列番号：  654              WGQGTLVTVSS
配列番号：  655
配列番号：  656 DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS

配列番号：  657 DDSSDWDAKFNL WGQGTLVTVSS
```

【図３５Ａ】

好ましい抗 IL-6 抗体ヒト化

		FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
配列番号：	647	AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS	WYQQKPGQRPKLLIY	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC
配列番号：	648	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGIRNDLG	WYQQKPGKAPKLLIY	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
配列番号：	649	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGISNYLA	WYQQKPGKVPKLLIY	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
配列番号：	650	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	RASQSISSWLA	WYQQKPGKAPKLLIY	KASSLES	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC
配列番号：	709	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC
配列番号：	709	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS	WYQQKPGKAPKLLIY	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC

		CDR3	FR4
配列番号：	647	QQGYSLRNIDNA	FGGGTEVVVKR
配列番号：	648		
配列番号：	649		FGGGTKVEIKR
配列番号：	650		
配列番号：	709	QQGYSLRNIDNA	FGGGTKVEIKR
配列番号：	709	QQGYSLRNIDNA	FGGGTKVEIKR

【図３５Ｂ】

		FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
配列番号：	652	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWIG	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR
配列番号：	653	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYS-GGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号：	654	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVS	SNYMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYS-GGSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号：	655	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQAPGKGLEWVS	VIYSGGSSTYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
配列番号：	656	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
配列番号：	657	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT	WVRQAPGKGLEWVG	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

		CDR3	FR4
配列番号：	652	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	653		
配列番号：	654		WGQGTLVTVSS
配列番号：	655		
配列番号：	656	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	657	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS

【図３６Ａ】

Ab1 軽鎖の整列

		FR1	CDR1	FR2
配列番号：	2	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARC	AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号：	20		IQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号：	647		AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号：	651		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号：	660	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARC	AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC	QASQSINNELS WYQQKPGQRPKLLIY
配列番号：	666		IQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号：	699		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号：	702		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号：	706	MKWVTFISLLFLFSSAYS	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY
配列番号：	709		AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQSINNELS WYQQKPGKAPKLLIY

		CDR2	FR3	CDR3
配列番号：	2	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	20	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	647	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	651	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	660	RASTLAS	GVSSRFKGSGSGTEFTLTISDLECADAATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	666	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	699	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	702	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	706	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA
配列番号：	709	RASTLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYC	QQGYSLRNIDNA

【図３６Ｂ】

Ab1 軽鎖の整列(続き)

FR4 カッパ定常軽鎖

配列番号： 2 FGGGTEVVVKR T VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
配列番号： 20
配列番号： 647 FGGGTEVVVKR
配列番号： 651 FGGGTKVEIKR
配列番号： 660
配列番号： 666 FGGGTKVEIKR T VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号： 699 FGGGTKVEIKR T
配列番号： 702 FGGGTKVEIKR T VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号： 706 FGGGTKVEIKR T VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
配列番号： 709 FGGGTKVEIKR

カッパ定常軽鎖(続き)

配列番号： 2
配列番号： 20
配列番号： 647
配列番号： 651
配列番号： 660
配列番号： 666 SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号： 699
配列番号： 702 SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号： 706 SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号： 709

【図３７Ａ】

Ab1 重鎖の整列

		FR1	CDR1	FR2
配列番号：	3	METGLRWLLLVAVLKGVQC	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWIG
配列番号：	18		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号：	19		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号：	652		-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWIG
配列番号：	656		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号：	657		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号：	658	METGLRWLLLVAVLKGVQC	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWIG
配列番号：	661	METGLRWLLLVAVLKGVQC	-QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWIG
配列番号：	664		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号：	665		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号：	704		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWVG
配列番号：	708	MKWVTFISLLFLFSSAYS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS	NYYVT WVRQAPGKGLEWVG

		CDR2	FR3	CDR3	FR4
配列番号：	3	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	18	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	
配列番号：	19	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	
配列番号：	652	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	656	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	657	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	658	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	661	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISKTST--TVDLKMTSLTAADTATYFCAR	DDSSDWDAKFNL	
配列番号：	664	IIYG-SDETAYATWAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	665	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	704	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS
配列番号：	708	IIYG-SDETAYATSAIG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDSSDWDAKFNL	WGQGTLVTVSS

【図３７Ｂ】

Ab1 重鎖の整列、続き

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド

配列番号： 3 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
配列番号： 658 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

配列番号： 664 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号： 665 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号： 704 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
配列番号： 708 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号：664 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号：665 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号：704 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
配列番号：708 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号：664 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号：665 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号：704 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
配列番号：708 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

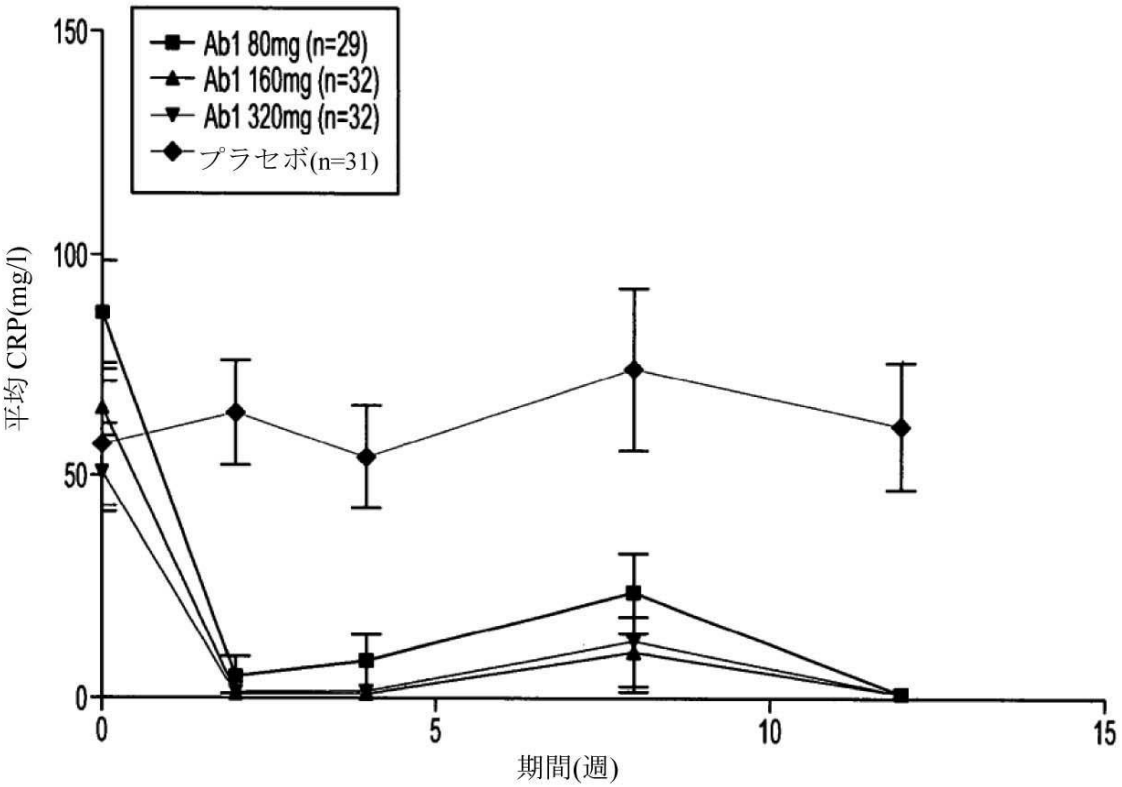
配列番号：664 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号：665 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号：704 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
配列番号：708 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

ガンマ-1 定常重鎖ポリペプチド、続き

配列番号：664 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号：665 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号：704 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号：708 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

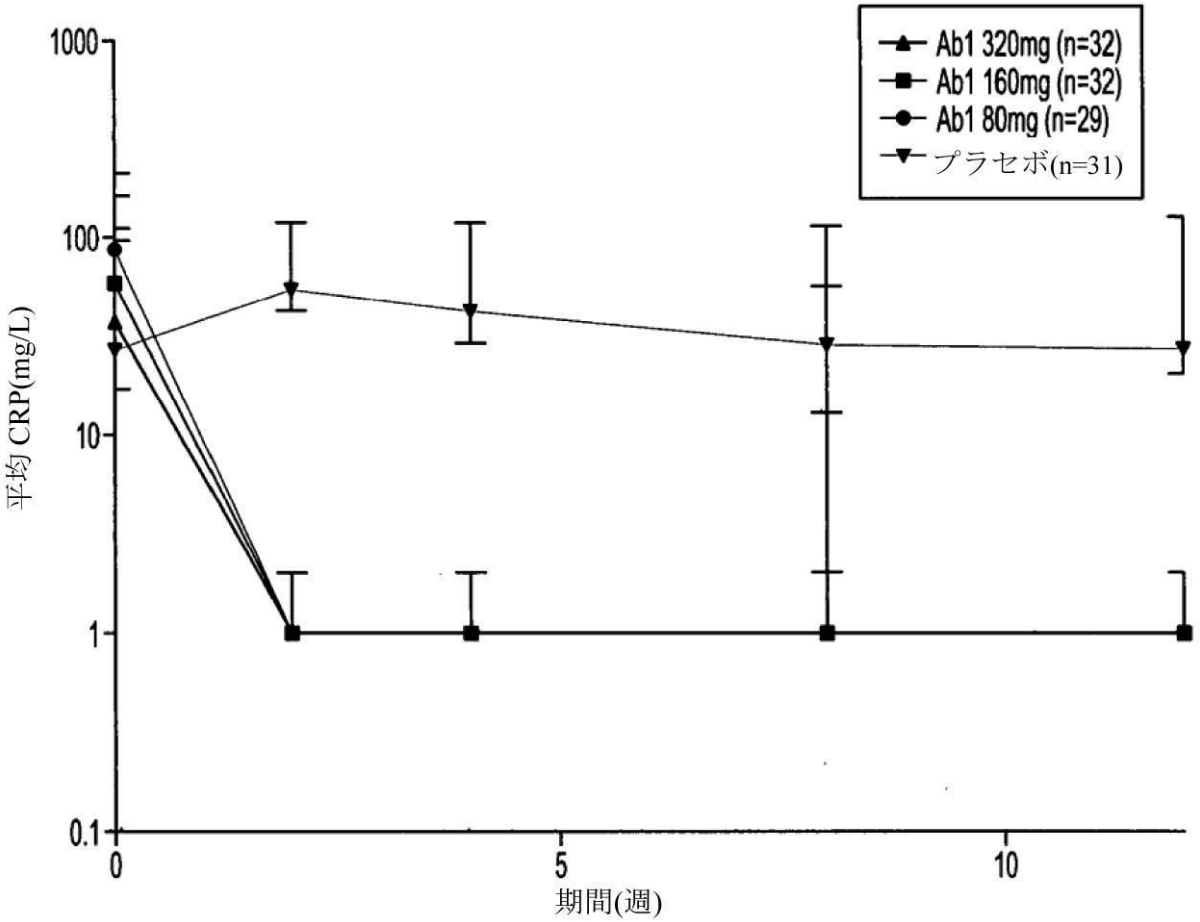
【図３８】

期間に対する平均(±SEM)C 反応性タンパク質濃度:NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



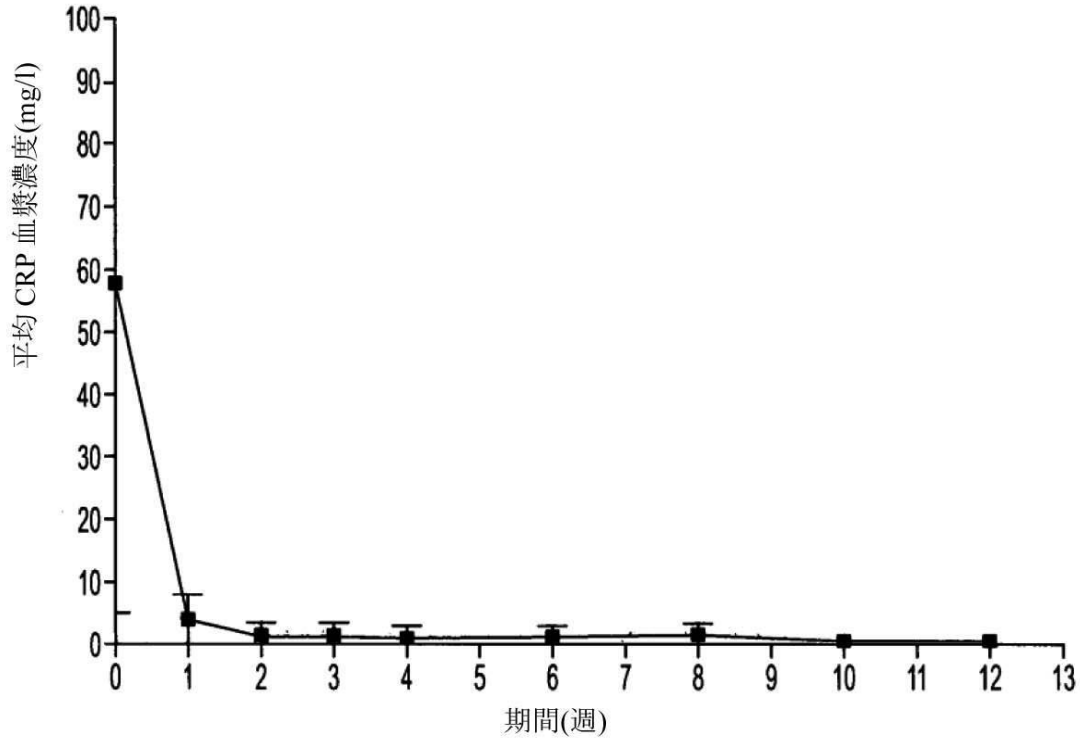
【図３９】

期間に対する平均(±IQR)C 反応性タンパク質濃度(mg/L):NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1

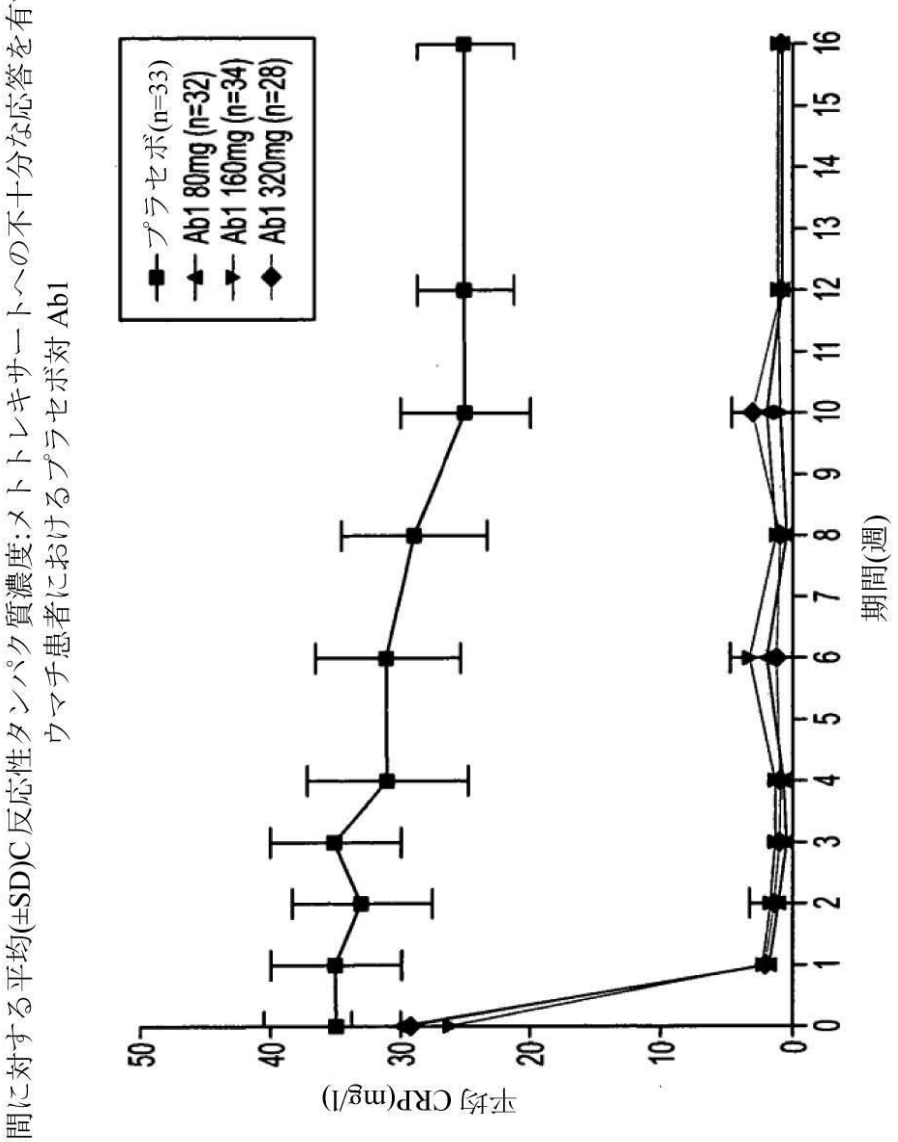


【図４０】

進行癌を有する患者において点滴での単回注入としての、平均(±SD)血漿 C 反応性タンパク質濃度 ALD518 80mg、160mg、および 320mg(n=8)

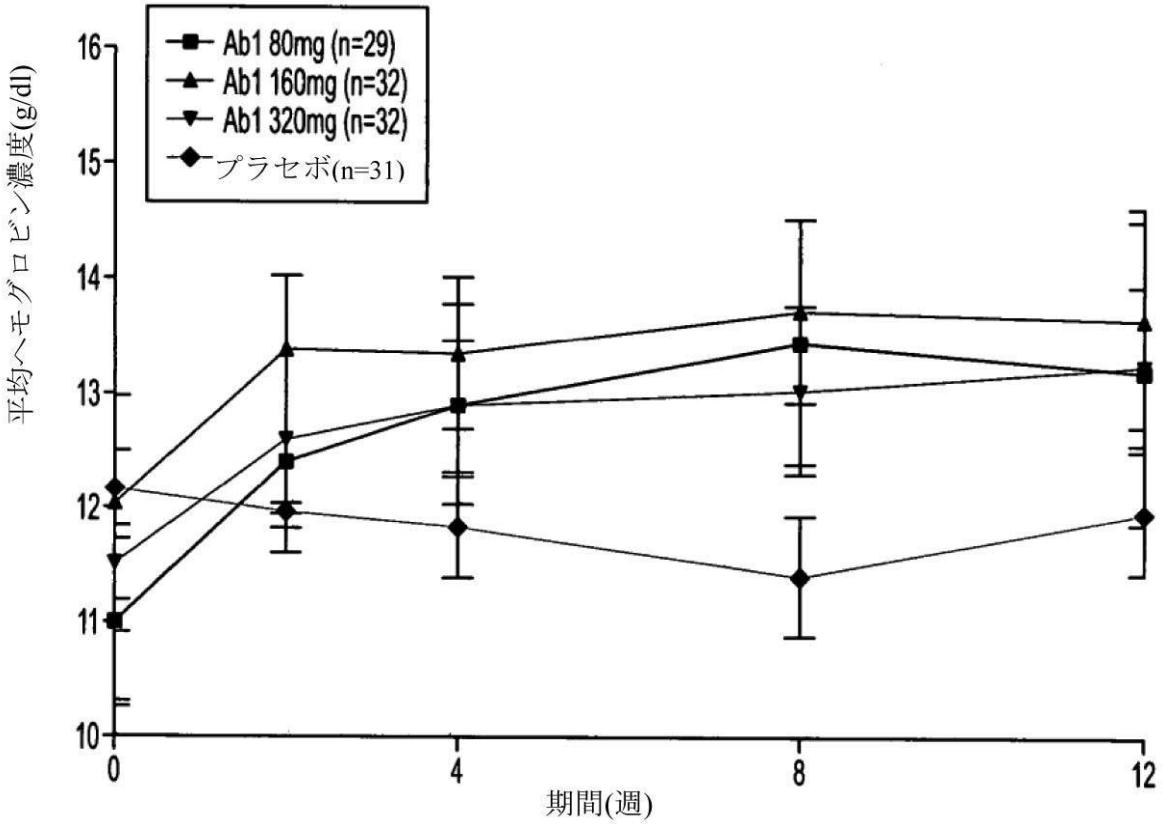


【図４１】


期間に対する平均(±SD)C反応性タンパク質濃度:メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチ患者におけるプラセボ対 Ab1
プラセボ(n=33)
Ab1 80mg (n=32)
Ab1 160mg (n=34)
Ab1 320mg (n=28)
平均 CRP(mg/l)
期間(週)
0
10
20
30
40
50
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

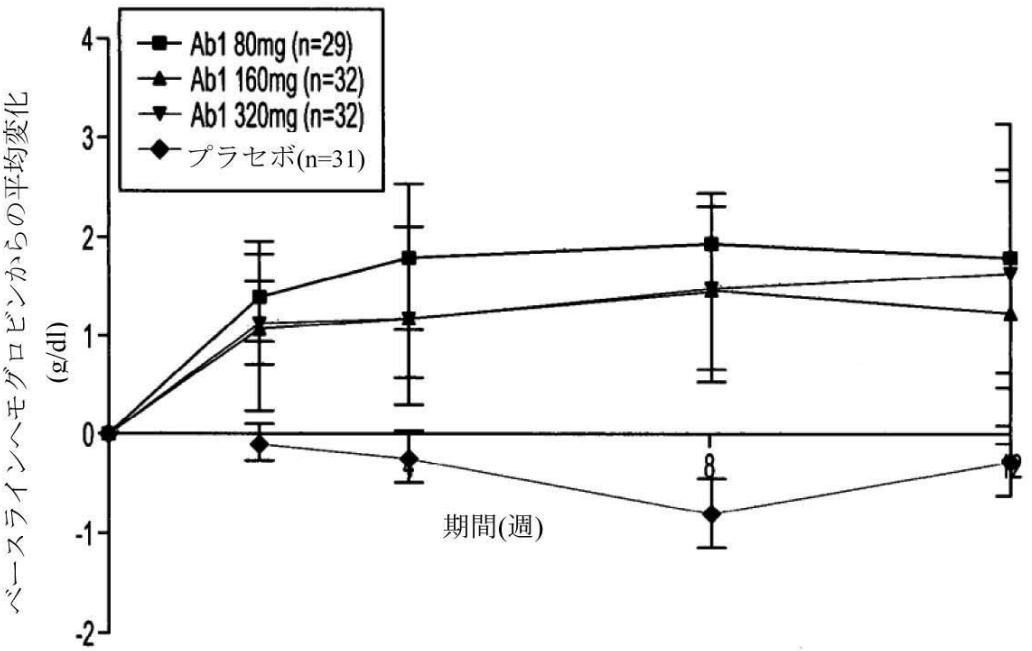
【図４２】

平均(±SD)ヘモグロビン濃度(g/dl):NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



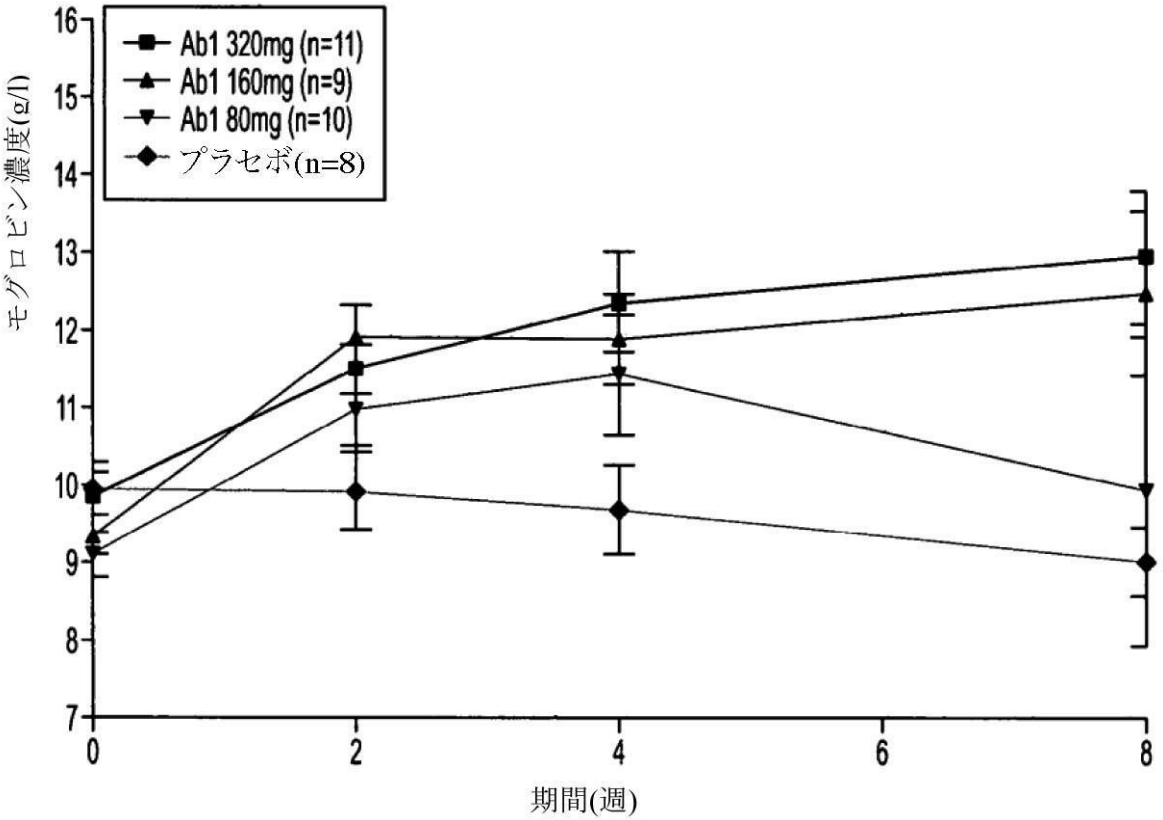
【図４３】

ヘモグロビン濃度(g/dl)中のベースラインからの平均(±SD)変化:NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1

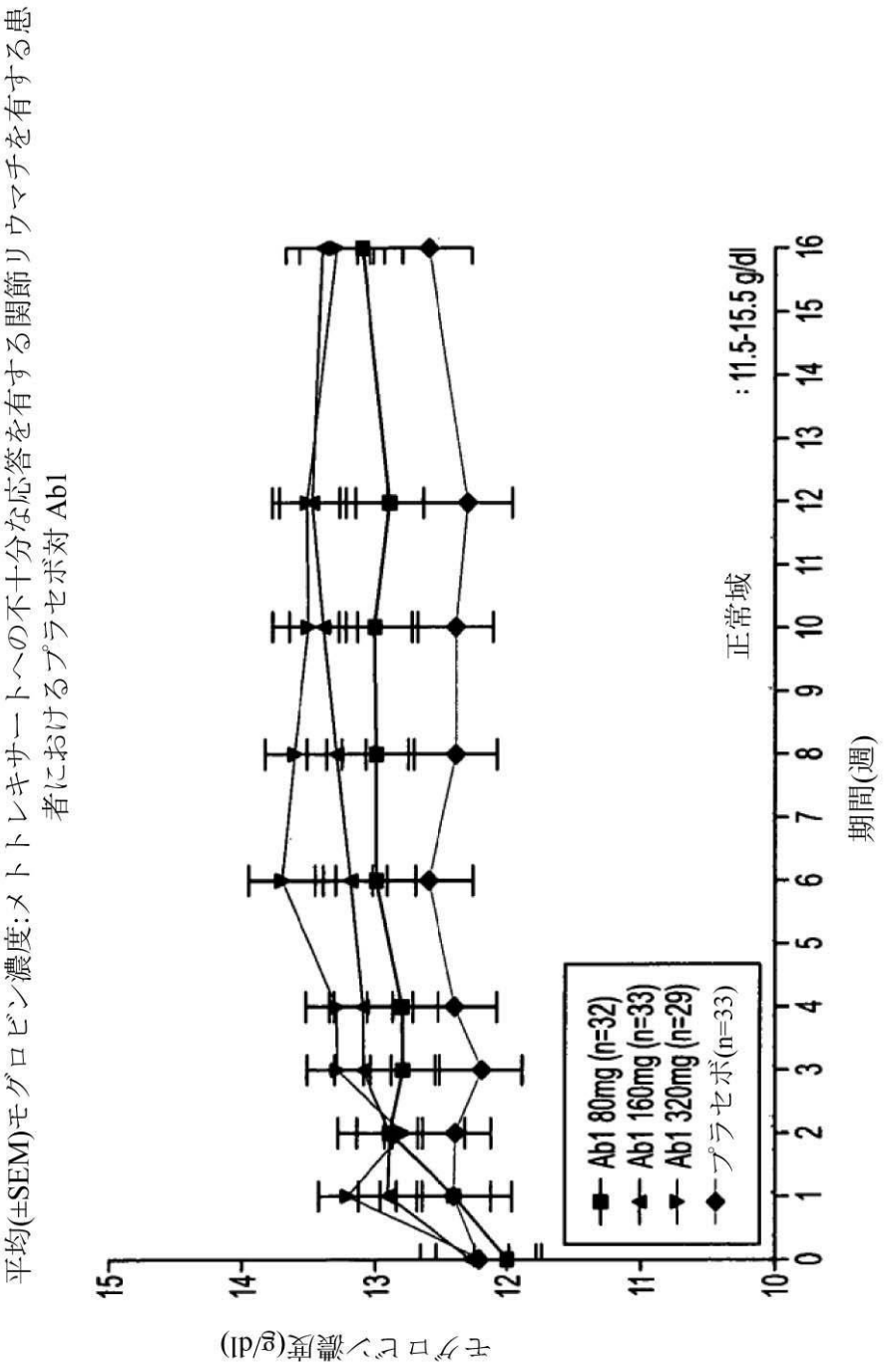


【図４４】

ベースライン対期間で 11g/l を下回るベースラインヘモグロビンを有する NSCLC 患者における平均(±SEM)ヘモグロビン濃度(g/dl):プラセボ対 Ab1

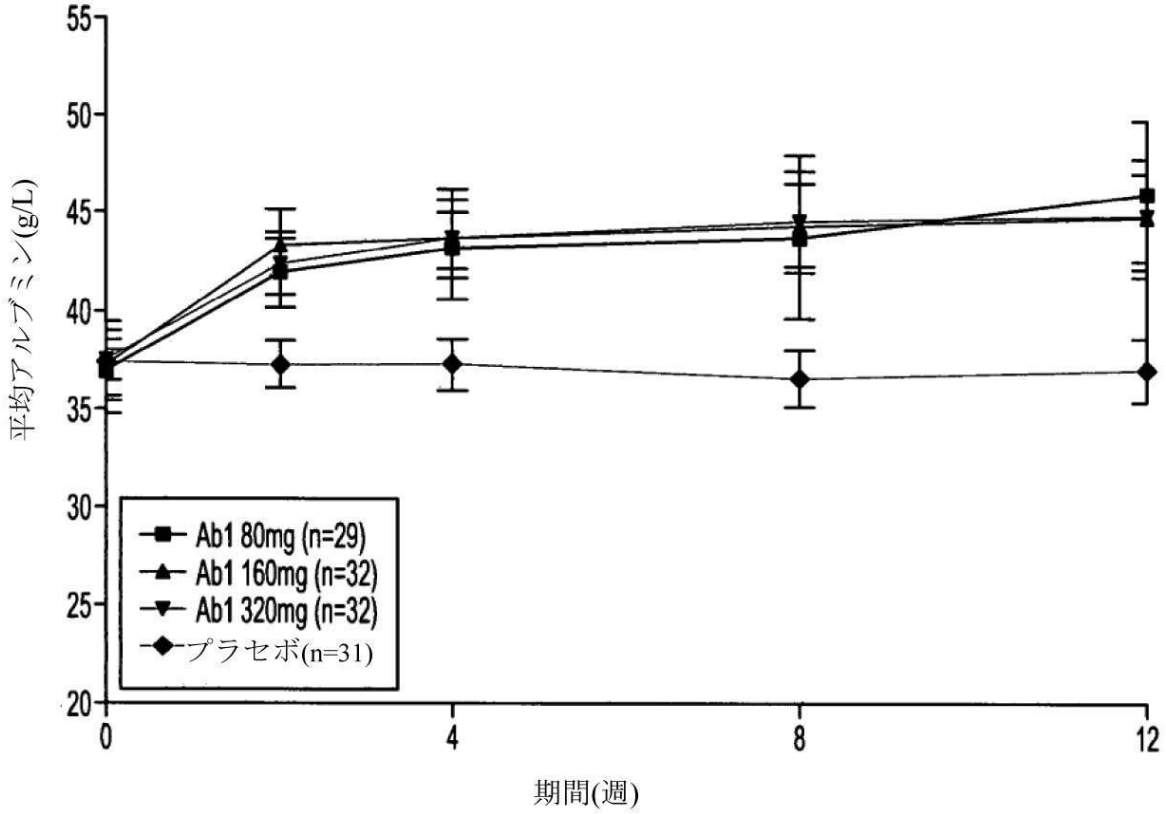


【図４５】


平均(±SEM)モグロビン濃度:メトトレキサートへの不十分な応答を有する関節リウマチを有する患者におけるプラセボ対 Ab1
ヘモグロビン濃度(g/dl)
期間(週)
正常域 :11.5-15.5 g/dl
Ab1 80mg (n=32)
Ab1 160mg (n=33)
Ab1 320mg (n=29)
プラセボ(n=33)

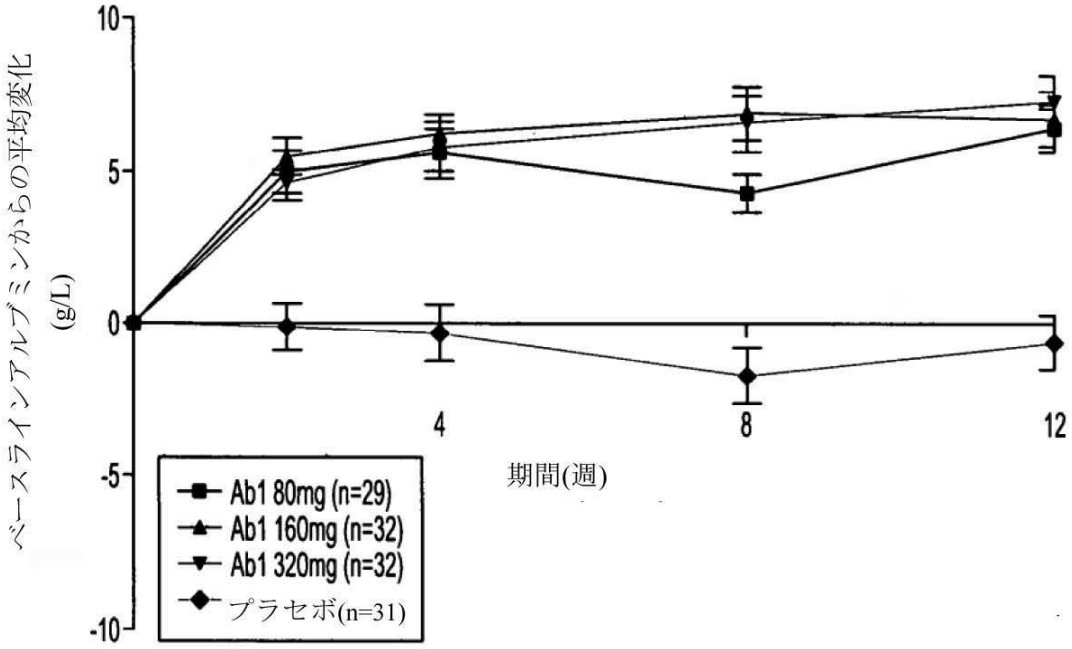
【図４６】

平均(±SD)血漿アルブミン濃度(g/L):対期間:NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1



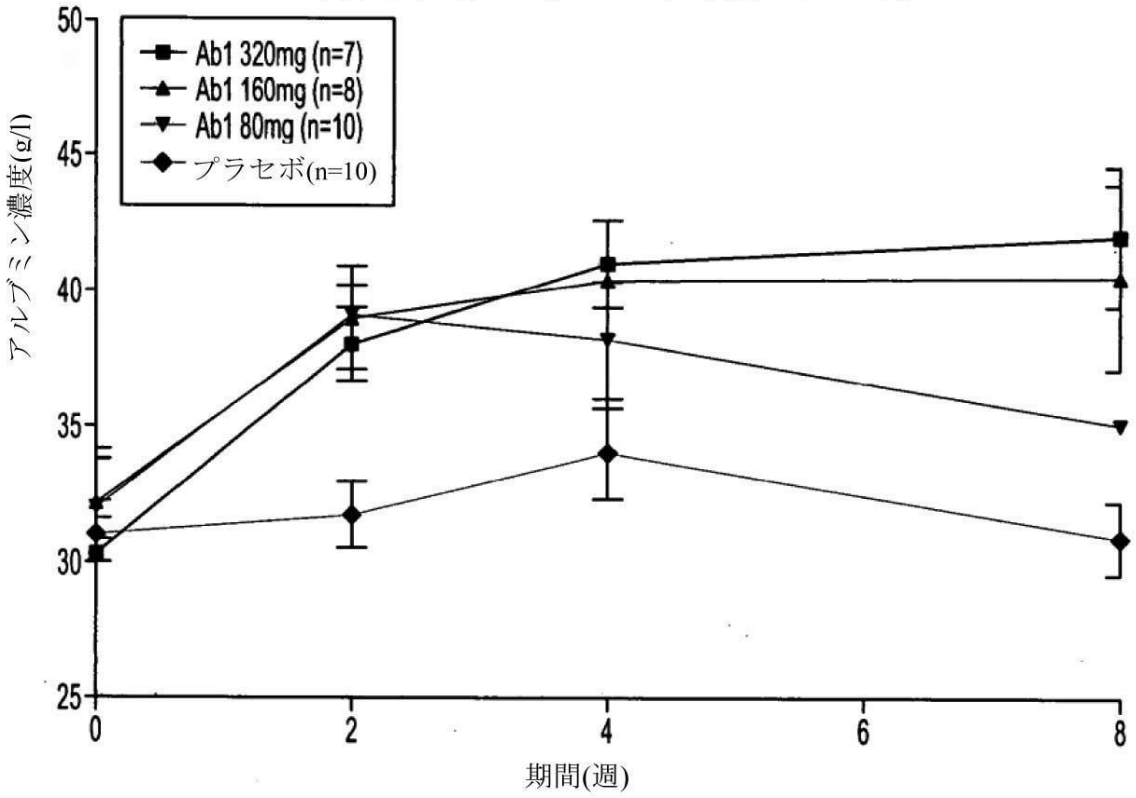
【図４７】

血漿アルブミン濃度(g/L)中のベースラインからの期間に対する平均(±SD)変化:NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1

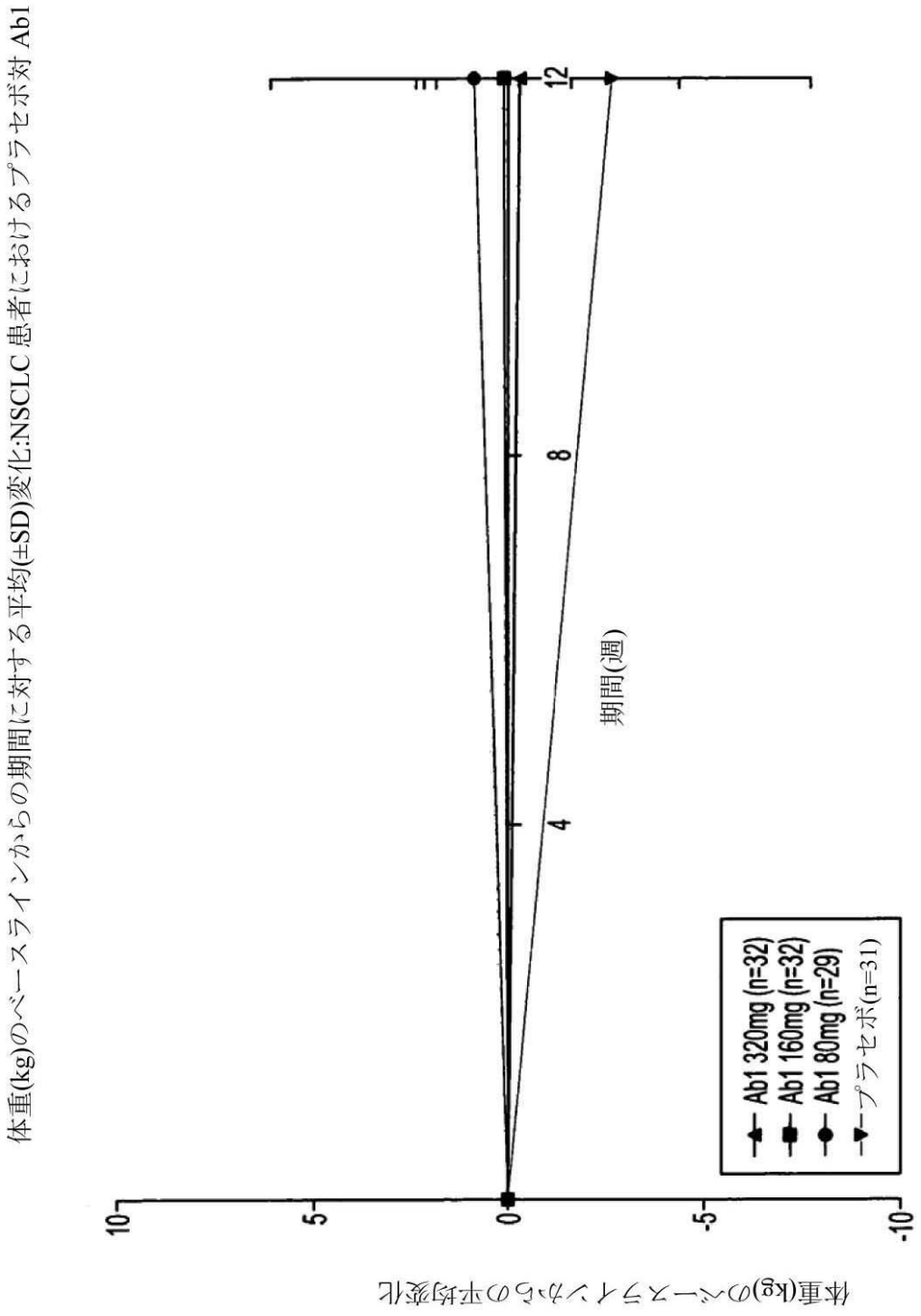


【図４８】

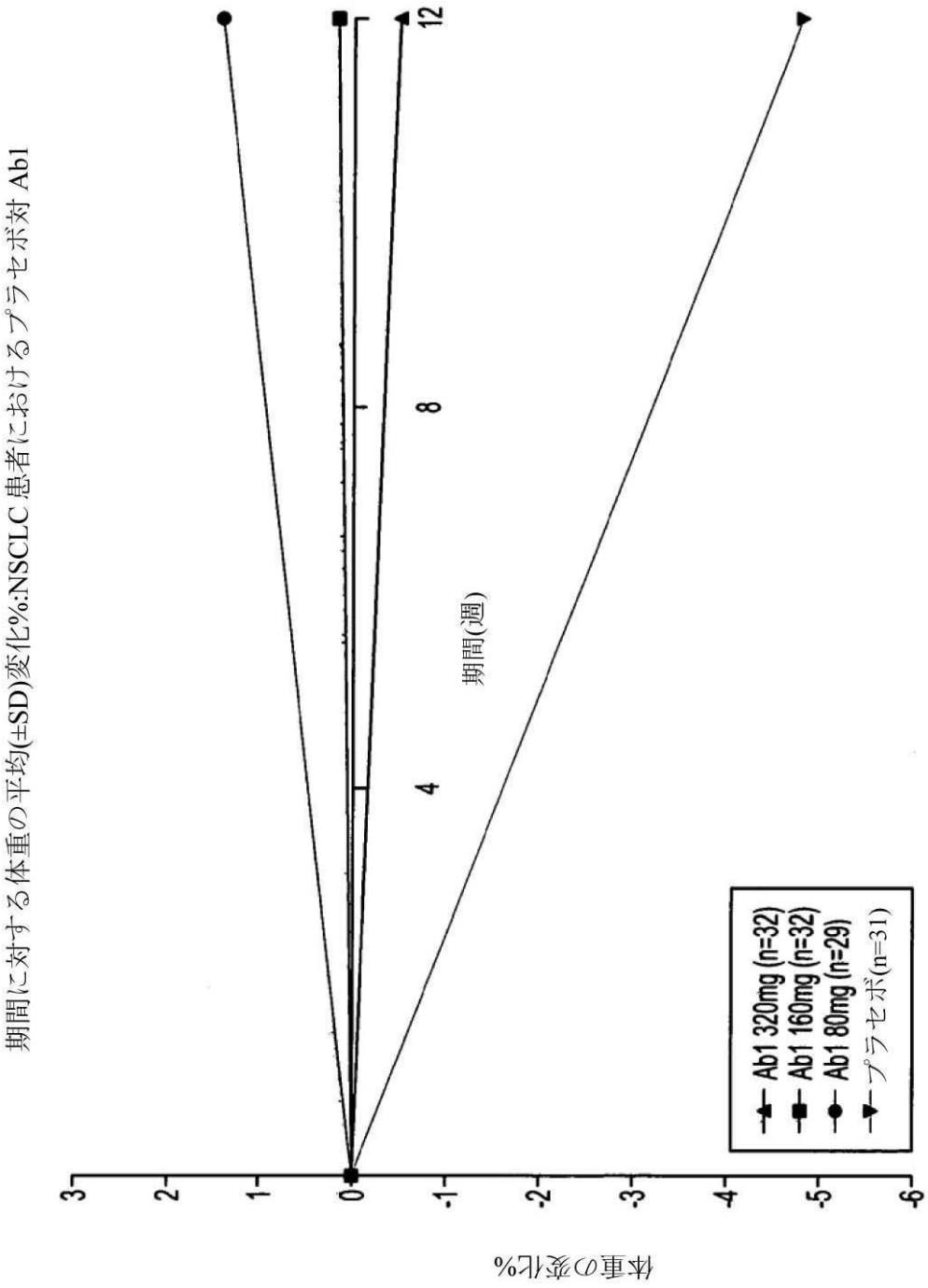
ベースラインでのベースラインアルブミン≦35g/l を有する NSCLC 患者における期間に対する平均(±SEM)アルブミン濃度:プラセボ対 Ab1



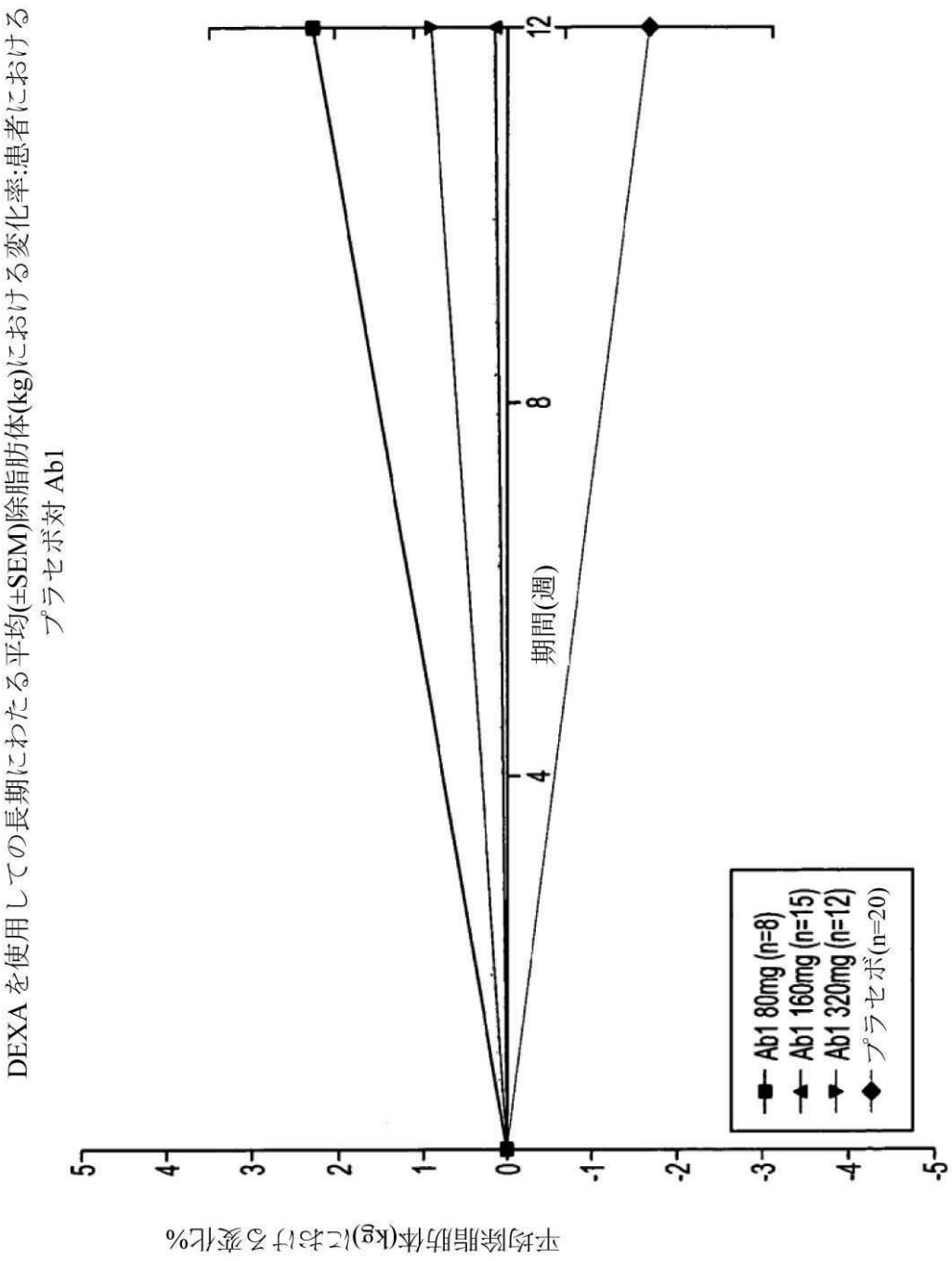
【図４９】


体重(kg)のベースラインからの期間に対する平均(±SD)変化:NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1
体重(kg)のベースラインからの平均変化
10
5
0
-5
-10
4
8
12
期間(週)
Ab1 320mg (n=32)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 80mg (n=29)
プラセボ(n=31)

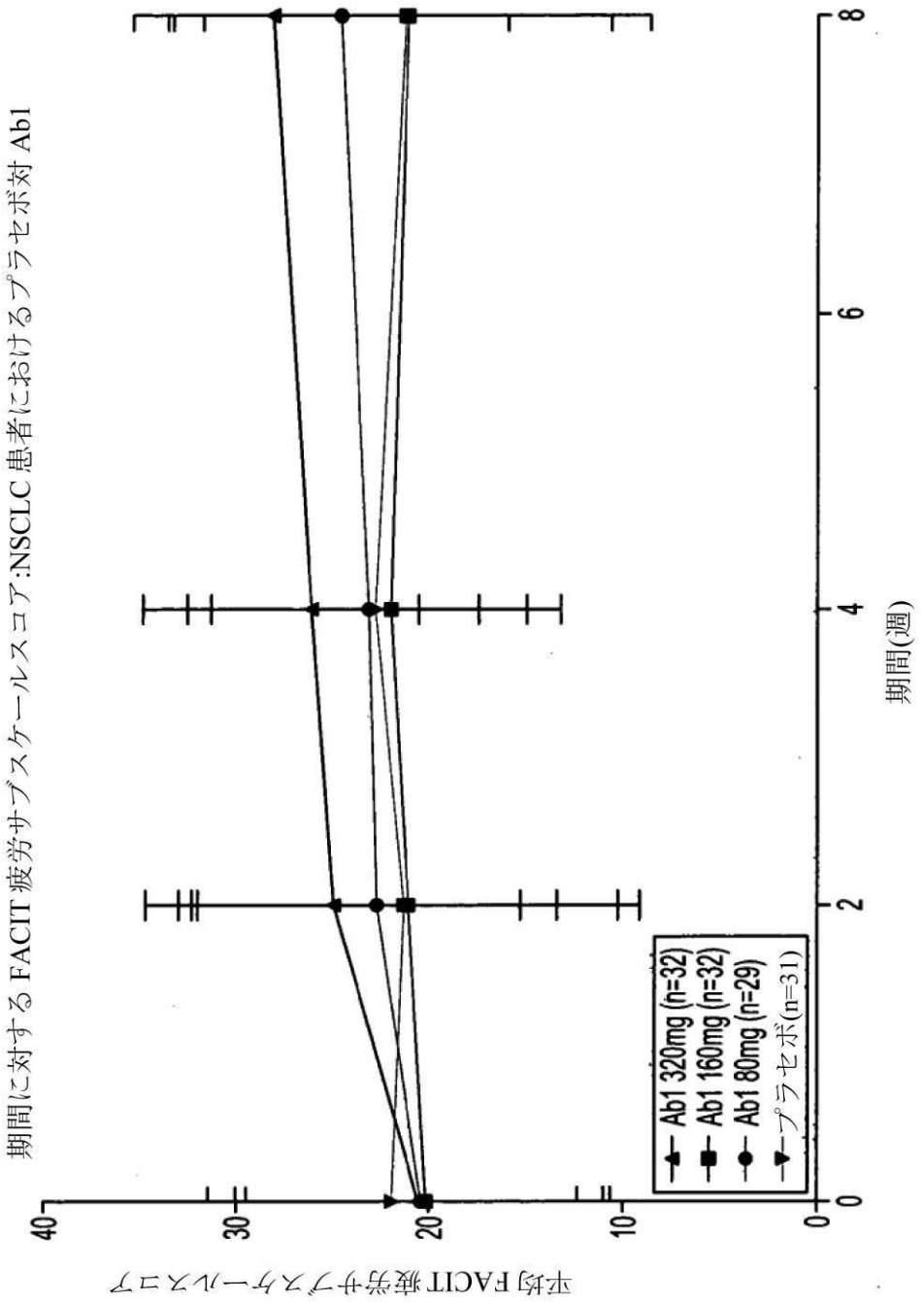
【図５０】


期間に対する体重の平均(±SD)変化%:NSCLC 患者におけるプラセボ対 Ab1
体重の変化%
期間(週)
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
4
8
12
Ab1 320mg (n=32)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 80mg (n=29)
プラセボ(n=31)

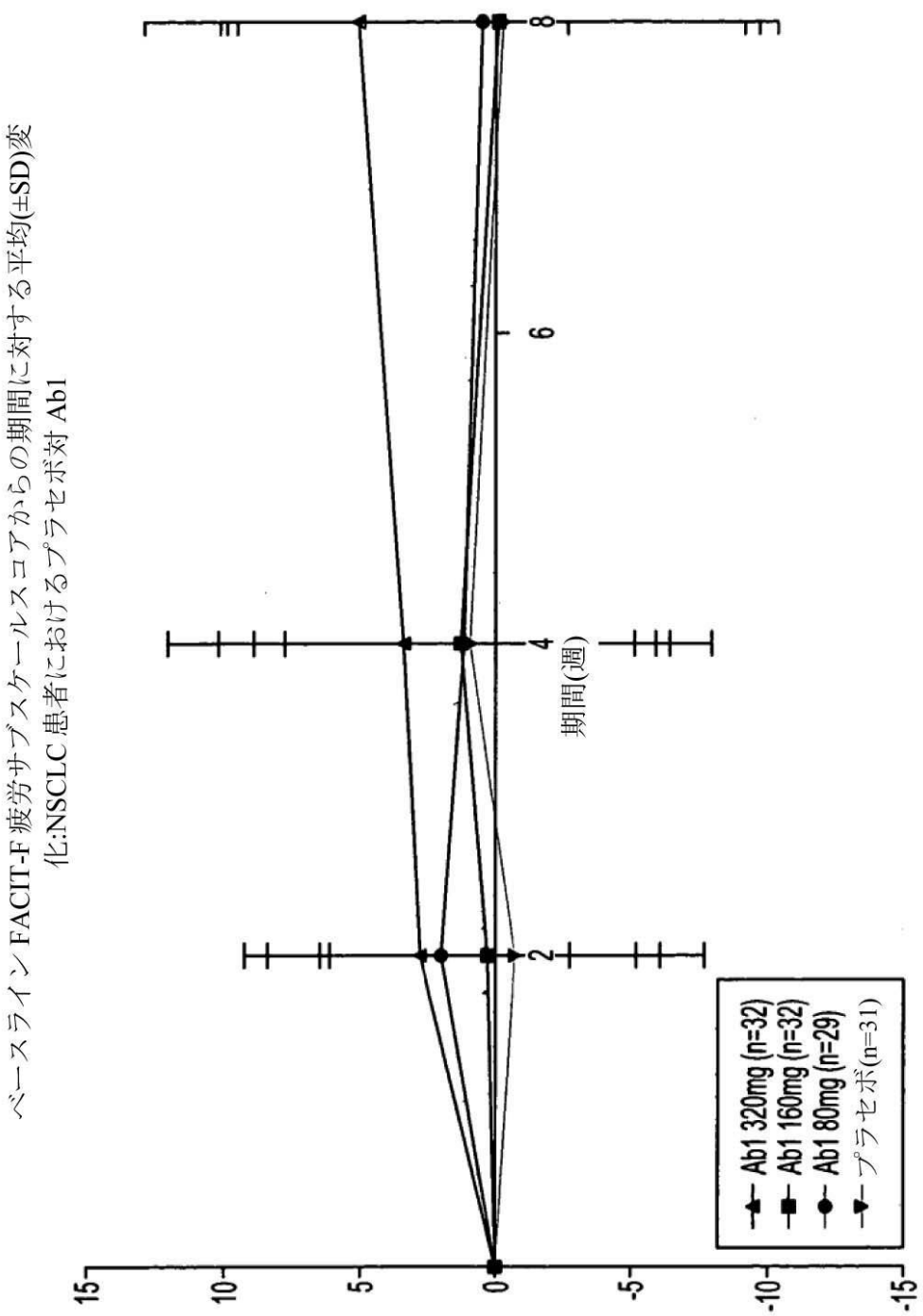
【図５１】


DEXA を使用しての長期にわたる平均(±SEM)除脂肪体(kg)における変化率:患者における
プラセボ対 Ab1
平均除脂肪体(kg)における変化%
期間(週)
Ab1 80mg (n=8)
Ab1 160mg (n=15)
Ab1 320mg (n=12)
プラセボ(n=20)

【図５２】


期間に対するFACIT疲労サブスケールスコア:NSCLC患者におけるプラセボ対Ab1
平均FACIT疲労サブスケールスコア
期間(週)
Ab1 320mg (n=32)
Ab1 160mg (n=32)
Ab1 80mg (n=29)
プラセボ(n=31)
0
2
4
6
8
10
20
30
40

【図５３】



【配列表】

0005620918000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	17/02
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10
A61P 7/04	*(2006.01)*	A61P	7/04
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P	7/06
A61P 17/14	*(2006.01)*	A61P	17/14
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	31/12
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	37/08
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/04

(31)優先権主張番号 12/502,581
(32)優先日 平成21年7月14日(2009.7.14)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/117,839
(32)優先日 平成20年11月25日(2008.11.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/391,717
(32)優先日 平成21年2月24日(2009.2.24)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/399,156
(32)優先日 平成21年3月6日(2009.3.6)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/366,567
(32)優先日 平成21年2月5日(2009.2.5)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 12/391,615
(32)優先日 平成21年2月24日(2009.2.24)
(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100066692
弁理士 浅村 皓
(74)代理人 100072040
弁理士 浅村 肇
(74)代理人 100114719
弁理士 金森 久司
(74)代理人 100088926
弁理士 長沼 暉夫
(72)発明者 スミス、ジェフリー、ティー．エル．
アメリカ合衆国、ワシントン、ベルビュー、エヌ．イー．トゥウェルフス ストリート １０２７０、アパートメント エフ３０７

審査官　平井　裕彰

(56)参考文献　国際公開第２００６／１１９１１５（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／０１９０６１（WO，Ａ１）
国際公開第２００７／０７６９２７（WO，Ａ１）
特表２００７－５２８６９１（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００８／０４５１４０（WO，Ａ１）
特開２００３－０６６０４７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ３９／００～３９／４４
４５／００～４５／０８
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）