

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7046089号

(P7046089)

(45)発行日 令和4年4月1日(2022.4.1)

(24)登録日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/28

Z N A

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/13

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

U

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

請求項の数 9 (全52頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-548412(P2019-548412)

(86)(22)出願日 平成30年3月9日(2018.3.9)

(65)公表番号 特表2020-510013(P2020-510013
A)

(43)公表日 令和2年4月2日(2020.4.2)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/055934

(87)国際公開番号 WO2018/162724

(87)国際公開日 平成30年9月13日(2018.9.13)

審査請求日 令和2年11月24日(2020.11.24)

(31)優先権主張番号 17160191.7

(32)優先日 平成29年3月9日(2017.3.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 517452497

マブ ディスカバリー ゲゼルシャフト

ミット ベシュレンクテル ハフツング

M A B D i s c o v e r y G m b H

ドイツ連邦共和国 8 2 3 9 8 ボリンゲ,

タッシローシュトラッセ 2

(74)代理人 100080791

弁理士 高島 一

(74)代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宜

(74)代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100174296

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒト I L - 1 R 7 に特異的に結合する抗体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト I L - 1 R 7 に結合することができる、モノクローナル抗体又はその抗原結合断片であって、

抗体が、

a) 配列番号 3 0 9 の C D R 1 H 領域、配列番号 4 5 7 の C D R 2 H 領域、及び配列番号 6 0 5 の C D R 3 H 領域を含む V H 領域、並びに、b) 配列番号 7 5 3 の C D R 1 L 領域、配列番号 9 0 1 の C D R 2 L 領域、及び配列番号 1 0 4 9 又は 1 2 0 5 の C D R 3 L 領域を含む V L 領域、を含む、抗体又は抗原結合断片。

【請求項 2】

抗体が、配列番号 1 1 8 9 の V H 領域と少なくとも 9 0 % 同一である重鎖可変 (V H) 領域を含む、請求項 1 に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 3】

抗体が、配列番号 1 1 9 8 又は 1 2 0 3 の V L 領域と少なくとも 9 0 % 同一である軽鎖可変 (V L) 領域を含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 4】

抗体が、ウサギ抗体、ウサギ/ヒトキメラ抗体、又はヒト化抗体である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 5】

野生型 I g G F c と比較して、ヒト F c 受容体に対する減少した親和性を示す、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 6】

ヒト F c 受容体を介したシグナル伝達が、野生型 I g G F c 受容体のシグナル伝達と比較して減少している、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片。

【請求項 7】

IL - 18 に仲介された、免疫疾患又は自己免疫疾患又は炎症性若しくは自己炎症性疾患又は心血管疾患である疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

該疾患が、1 型又は 2 型糖尿病、炎症性腸疾患、クローン病 (C D)、潰瘍性大腸炎 (U C)、多発性硬化症、サルコイドーシス、巨細胞動脈炎 (G C A)、加齢黄斑変性症 (A M D)、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、成人スティル病 (A O S D)、全身型若年性特発性関節炎 (S J I A)、重篤な喘息、ぶどう膜炎、地図状委縮、アテローム性動脈硬化症、及び腫瘍誘導性慢性炎症からなる群から選択される、請求項 7 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 9】

医薬的に許容可能な担体、及び請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体又は抗原結合断片の治療有効量を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ヒト IL - 1 R 7 に特異的に結合するモノクローナル抗体又はその抗原結合断片に関する。本発明は前記抗体の使用と、それらを含む医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0002】

背景

IL - 1 R 7 は IL - 18 シグナル伝達のための共受容体であり、IL - 18 受容体鎖としても知られている。IL - 18 は IL - 1 サイトカインスーパーファミリーのメンバーの 1 員として分類されており、天然及び獲得免疫応答の重要な調節因子として作用する (Garcia et al., 2003; Dinarello et al., 2013)。それは種々の早期炎症反応においてエフェクター及び調節の役割を果たし、慢性炎症の部位において、自己免疫疾患において、種々のがんにおいて、及び多数の感染性疾患の状況において発現すると知られている (Lebel-Binay et al., 2000; Diakowska et al., 2006; Kinjo et al., 2002; Fabbi et al., 2015)。

【0003】

サイトカインの IL - 18 ファミリーは前駆体分子として合成され、細胞から放出される前又はその間に酵素カスパーゼ - 1 により開裂される。細胞から放出された後に、受容体の結合を介して IL - 18 のシグナル伝達が起こる。その主たる受容体の 1 つは IL - 1 R 5 であり、IL - 18 受容体鎖としても知られている。より具体的には、IL - 1 R 5 と IL - 1 R 7 からなる受容体複合体が、IL - 18 のシグナルを伝達すると知られている (Debets et al., 2000)。

【0004】

リガンドの結合により、炎症性の IL - 18 シグナリングカスケードが継続し、多数の標的遺伝子の活性化と転写をもたらす、それはマクロファージ、樹状細胞、肥満細胞、B 及び T 細胞、線維芽細胞並びに多くの他の細胞型など、多様な型の細胞の活性化に影響する。

【0005】

サイトカインの IL - 1 と IL - 18 ファミリーには多くの類似点があり、例えばそれらの受容体の構造と使用されるシグナル伝達経路である。例えば IL - 1 R 5 は、IL - 1

10

20

30

40

50

R 3 が I L - 1 ファミリーのシグナル経路において行うのと同じ機能を、I L - 1 8 の経路において果たしている。

【 0 0 0 6 】

多くの I L - 1 ファミリーのメンバーのシグナル伝達は、ヘテロダイマ - の原形質膜受容体を介して起こり、それらの多くは共通したシグナル伝達鎖 (I L - 1 R 3) を利用する (Riva et al., 2012)。 I L - 1 R 3 の阻害は問題がある結果を引き起こし、なぜならば、 I L - 1 R 3 は幾つかのインターロイキンのための受容体であり、よって様々な機能を果たすからである (炎症性のみならず抗炎症性シグナル伝達カスケード)。 I L - 1 R 3 と同様に、ヒト I L - 1 R 7 を阻害することによりシグナル伝達経路を効果的に阻害する抗体を見出すのは非常に困難である。文献中にそのような効果的な抗体が開示されていないという事実により、これが実証される。

10

【 0 0 0 7 】

I L - 1 8 との直接的な結合を介して、 I L - 1 8 の効果を阻害すると述べられている多くの抗体がある (米国特許出願公開 2 0 1 4 / 0 1 1 2 9 1 5 ; 米国特許出願公開 2 0 1 4 / 0 0 0 4 1 2 8 ; 米国特許出願公開 2 0 1 3 / 0 1 0 1 5 9 5)。それにも関わらず、 I L - 1 8 を直接に阻害する過去の実験は、相反する結果をもたらしている。よって I L - 1 8 シグナル伝達経路を阻害するための他の方法 (例えばその受容体である I L - 1 R 5 を阻害することによる) が必要とされている。この目的のために幾つかの抗体が知られている (国際公開 2 0 0 7 / 0 9 6 3 9 6)。

【 0 0 0 8 】

20

しかしながら、 I L - 1 R 5 は I L - 1 8 のみならず、抗炎症性サイトカイン I L - 3 7 のための受容体としても作用し得る。 I L - 1 8 の I L - 1 R 5 への結合は炎症性の作用をもたらすが、一方、 I L - 3 7 と I L - 1 R 5 の結合は抗炎症性の作用をもたらす (Mologora et. al., 2016)。よって I L - 1 R 5 受容体の阻害は、抗 I L - 1 8 モダリティーを用いた患者の治療において逆効果となる可能性があるが、それは、そのような患者にとって利益をもたらすであろう他の機構に干渉するかもしれないからである。よって I L - 1 R 7 の阻害は、唯一の選択的な抗炎症性の介入のままである。

【 0 0 0 9 】

さらに I L - 1 R 5 は I L - 1 8 受容体の機能性成分であるが、その I L - 1 8 にとっての結合親和性は比較的に低く、加えて、 I L - 1 8 の高親和性の結合のために I L - 1 R 7 が必要とされる。現在まで、 I L - 1 8 を仲介したシグナル伝達を阻害する目的を有する、 I L - 1 R 5 と I L - 1 R 7 を阻害する既知の抗体は、それらの治療用抗体としての使用を許容するであろう効力を有して作用しない。

30

【 0 0 1 0 】

T h 1 細胞における I L - 1 R 7 の発現が実証され、 T h 1 に仲介される病理学における I L - 1 R 7 の役割が解明された (Debets et al., 2000)。 Debets らは抗 I L - 1 R 7 マウス抗体を開発し (抗 I L - 1 R 7 モノクローナル抗体: TC30-28E3, 抗 I L - 1 8 モノクローナル抗体: C18.6)、それらはインビトロで I L - 1 8 応答を効果的に阻害し、 I L - 1 8 の作用における I L - 1 R 7 の重要な役割を示している。しかしながら、 Debets と同僚によって開発された抗体はラット抗マウス抗体であり、インビトロにおいてのみ試験された。ヒト I L - 1 R 7 に対する高い特異性を有する強力な抗体の開発は困難であると証明され、現在に至るまで達成されていなかった。

40

【 0 0 1 1 】

よってヒト I L - 1 R 7 に対する有効な抗体についての需要がある。この需要は本発明の抗体により解決される。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 2 】

本発明の第 1 の態様は、ヒト I L - 1 R 7 に特異的に結合するモノクローナル抗体、又はその抗原結合性断片、又は I L - 1 R 7 結合特異性を付与するのに十分な前記抗体の少なくとも一部分を含むポリペプチドを提供する。本発明は前記抗体を含む組成物と、 I L -

50

18に仲介された疾患の治療方法にも関連する。

【0013】

定義

本発明における用語「ウサギ」は、分類学上の目のウサギ目のメンバーの動物を意味し、それはその科（ノウサギとウサギ）及びナキウサギ科（ナキウサギ）、好ましくはアナウサギ属を含む。

【0014】

用語「抗体」は、全抗体及び抗体断片を含むが、それが本発明に従った性質を示す限り、それらに限定されるものではなく、様々な型の抗体構造を包含する。

【0015】

本発明における用語「ウサギモノクローナル抗体」は、ウサギを免疫化し、前記ウサギの抗体産生細胞から単離して作製されるモノクローナル抗体のみならず、本発明に従った特徴的な性質が維持されている限り、さらに修飾された抗体など、好ましくはヒト化抗体、キメラ抗体、その断片、又はさらに遺伝子が改変されて組み換えで産生された抗体などの抗体も意味するものである。好ましくはその抗体は、前記ウサギのB細胞又はウサギハイブリドーマ細胞に由来する。

【0016】

本発明における用語「抗体産生細胞」は、抗体を産生するウサギB細胞、好ましくはB細胞又はウサギハイブリドーマ細胞を意味する。

【0017】

「天然抗体（native antibody）」は通常は、2つの同一の軽（L）鎖と2つの同一の重（H）鎖から構成される、ヘテロテトラマーの糖タンパク質である。各軽鎖は1つの共有ジスルフィド結合により重鎖と結合しており、一方ジスルフィド結合の数は、異なった免疫グロブリンのアイソタイプの重鎖の間で変化する。各重鎖と軽鎖は、規則的間隔の鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は1端において可変ドメイン（VH）を有し、数多くの定常ドメインが続いている。各軽鎖は1端において可変ドメイン（VL）を有し、その他の端において定常ドメインを有している。軽鎖の定常ドメインは重鎖の最初の定常ドメインと揃えられて（aligned with）おり、軽鎖可変ドメインは重鎖の可変ドメインと揃えられて（aligned with）いる。特定のアミノ酸残基は、軽鎖と重鎖の可変ドメインの間の接合部分（interface）を形成すると信じられている。

【0018】

ペプチド又はポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列の同一性パーセント（％）」は、配列のアラインメントとギャップの導入を行った後に、もし必要ならば、最大パーセントの配列同一性を達成するために、如何なる保存的置換も配列同一性の一部分として考慮することなく、候補配列の中のアミノ酸残基が、特定のペプチド又はポリペプチド配列の中のアミノ酸残基と同一であるパーセンテージであると規定される。アミノ酸配列の同一性のパーセントを決定する目的のアラインメントは、例えば、公表されているコンピュータソフトウェアであるBLAST、BLAST-2、ALIGN、又はMegalign（DNASTAR）ソフトウェア等を使用して、本技術分野の技能の範囲内である種々の方法により達成することができる。

【0019】

「定常ドメイン（定常部分）」は抗体の抗原への結合に直接的には関与していないが、例えばエフェクター機能も示す。ヒトIgG1に対応する重鎖定常領域遺伝子断片は1鎖と呼ばれる。ヒトIgG3に対応する重鎖定常領域遺伝子断片は3鎖と呼ばれる。ヒト定常重鎖は、Kabat, E.A.ら, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)により、及びBrueggemann, M.ら, J. Exp. Med. 166 (1987) 1351-1361; Love, T.W., ら, Methods Enzymol. 178 (1989) 515-527により詳細に述べられている。

【0020】

IgG1又はIgG3型の定常ドメインは、Asn297においてグリコシル化されてい

10

20

30

40

50

る。本発明における「A s n 2 9 7」は、F c 領域の中のおよそ位置 2 9 7 に位置しているアミノ酸であるアスパラギンを意味しており；抗体の小さな配列変化に基づいて、A s n 2 9 7 は数アミノ酸（通常はせいぜい + 3 アミノ酸である）上流又は下流に位置することも可能である。

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「抗体エフェクター機能（複数可）」又は「エフェクター機能」は、I g G の F c エフェクタードメイン（複数可）（例えば免疫グロブリンの F c 領域）が寄与している機能をいう。そのような機能は、例えば、F c エフェクタードメイン（複数可）の、貪食若しくは溶解活性を有する免疫細胞上の F c 受容体への結合により、又は F c エフェクタードメインの補体系の成分への結合によりもたらされる。典型的なエフェクター機能は、A D C C、A D C P、及び C D C である。

10

【0022】

「抗体断片」は、無傷抗体が結合する抗原に結合する、無傷抗体の一部を含む、無傷抗体以外の分子をいう。抗体断片の例には、F v、F a b、F a b'、F a b'-S H、F (a b') 2；ダイアボディー；直鎖抗体；一本鎖抗体分子（例えば s c F v）；及び抗体断片から形成される多重特異的な抗体が含まれるが、それらに限定される訳ではない。

【0023】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」とは、ある抗体であって、参照抗体のその抗原へ結合を競合アッセイにおいて 5 0 % 以上阻害する抗体、及び逆に、参照抗体が、その抗体のその抗原への結合を競合アッセイにおいて 5 0 % 以上阻害する抗体をいう。例示的な競合アッセイを本明細書中で提供する。

20

【0024】

「抗体依存性細胞仲介性細胞傷害」と「A D C C」は細胞に仲介された反応をいい、その反応において F c R を発現する非特異的な細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（N K）細胞、好中球、及びマクロファージ）が、標的細胞上の結合した抗体を認識し、引き続いてその標的細胞の溶解を引き起こす。A D C C を仲介するための初代細胞、N K 細胞は F c R I I I のみを発現する一方、単球は F c R I、F c R I I 及び F c R I I I を発現する。造血細胞上の F c R 発現は、Ravetch と Kinet, Annu. Rev. Immunol 9 (1991) 457-492 の 464 ページの表 3 に要約されている。用語「抗体依存性細胞貪食」と「A D C P」とは、抗体に被覆された細胞が、免疫グロブリン F c 領域に結合する貪食性免疫細胞（例えば、マクロファージ、好中球、及び樹状細胞）により、全体的又は部分的のいずれにせよ取り込まれる（internalized）プロセスをいう。

30

【0025】

「C 1 q」は、免疫グロブリンの F c 領域のための結合部位を含むポリペプチドをいう。C 1 q は 2 つのセリンプロテアーゼである C 1 r と C 1 s と共に、複合体 C 1 を形成し、それは補体依存性細胞障害（C D C）経路の最初の成分である。ヒトの C 1 q は、例えば Q u i d e l、サンディエゴ、カリフォルニアから商業的に購入することができる。

【0026】

抗体の「クラス」は、その重鎖が持つ定常ドメイン又は定常領域の型をいう。抗体の主要なクラスは 5 つあり：I g A、I g D、I g E、I g G、及び I g M、これらの幾つかをさらにサブクラス（アイソタイプ）、例えば I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及び I g A 2 に分けてもよい。免疫グロブリンの異なったクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 γ 、 δ 、 ϵ 、 μ 、及び μ と呼ばれる。

40

【0027】

薬剤例えば医薬製剤の「有効量」は、望まれる治療又は予防の結果を達成するために、投与量において必要な期間有効である量をいう。

【0028】

本明細書中の用語「F c 領域」は、少なくとも定常領域の一部を含む、免疫グロブリン重鎖の C 末端領域を規定するために用いられる。その用語は天然配列の F c 領域と変異体 F c 領域を含む。

50

【 0 0 2 9 】

本明細書中で特定されない限り、F c 領域又は定常領域のアミノ酸残基の番号付けは、Kabata, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)の中に述べられている通りの、E U インデックスとも呼ばれる、E U 番号付けシステムに従う。

【 0 0 3 0 】

「変異体 F c 領域」はアミノ酸配列を含み、そのアミノ酸配列は、本明細書中で規定された少なくとも1つの「アミノ酸修飾」のために、「天然」又は「野生型」の F c 領域配列のそれとは異なっている。

【 0 0 3 1 】

本明細書中で使用される場合用語「F c 変異体」は、F c ドメインの中に修飾を含んでいるポリペプチドをいう。その修飾は付加、欠失、又は置換であることができる。置換は天然に存在するアミノ酸及び天然に存在しないアミノ酸を含むことができる。変異体は非天然アミノ酸を含んでもよい。

【 0 0 3 2 】

用語「F c 領域含有ポリペプチド」は、抗体又はイムノアドヘシン（下記の定義を見よ）などの、F c 領域を含むポリペプチドをいう。

【 0 0 3 3 】

用語「F c 受容体」又は「F c R」は、抗体の F c 領域に結合する受容体を述べるために使用される。I g G 抗体に結合する F c R（ガンマ受容体）には、F c R I、F c R I I、及び F c R I I I サブクラスの受容体（これらの受容体の対立遺伝子の変異体及びオルタナティブスプライシング型を含む）が含まれる。F c R I I I 受容体は F c R I I I A（「活性化受容体」）及び F c R I I I B（「抑制性受容体」）を含み、それらは類似したアミノ酸配列を有するが、主としてその細胞質ドメインにおいて異なっている。活性化受容体である F c R I I I A は、その細胞質ドメインの中に、免疫受容体チロシン活性化モチーフ（I T A M）を含む。抑制性受容体である F c R I I I B は、その細胞質ドメインの中に免疫受容体抑制性チロシンモチーフ（I T I M）を含む（Daeron, M., Annu. Rev. Immunol. 15 (1997) 203-234の中の総説を見よ）。F c R は、Ravetch 及び Kinet, Annu. Rev. Immunol 9 (1991) 457-492; Capel 及び Immunomethods 4 (1994) 25-34; 及び de Haas 及び J. Lab. Clin. Med. 126 (1995) 330-41 に総説されている。将来に同定されるべきものを含めて他の F c R は、本明細書中の用語「F c R」に包含される。その用語は新生児の受容体である F c R n も含み、それは母親の I g G の胎児への運搬を担っている（Guyer 及び J. Immunol. 117 (1976) 587 及び Kim 及び J. Immunol. 24 (1994) 249）。

【 0 0 3 4 】

本明細書中で使用される「I g G F c リガンド」は、任意の生物に由来する、I g G 抗体の F c 領域に結合して F c / F c リガンド複合体を形成する分子、好ましくはポリペプチドを意味する。F c リガンドには F c R、F c R n、C 1 q、C 3、マンナン結合レクチン、マンノース受容体、ブドウ球菌タンパク質 A、連鎖球菌タンパク質 G、及びウイルス F c R が含まれるが、それらに限定される訳ではない。F c リガンドは F c 受容体のホモログ（F c R H）も含むが、それは F c R と相同性を有する F c 受容体のファミリーである（Davis 及び Immunological Reviews 190 (2002) 123-136、全体として参照することにより組み込まれる）。F c リガンドは F c と結合する未発見の分子を含んでもよい。特定の I g G F c リガンドは F c R n と F c ガンマ受容体である。本明細書中で使用される場合「F c リガンド」により、任意の生物に由来し、抗体の F c 領域と結合して F c / F c リガンド複合体を形成する分子、好ましくはポリペプチドを意味する。

【 0 0 3 5 】

本明細書中で使用される場合「F c ガンマ受容体」、「F c R」、又は「F c ガンマ R」は、I g G 抗体の F c 領域に結合し、F c R 遺伝子によりコードされるタンパク質のファミリーの任意のメンバーを意味するものである。ヒトにおいてこのファミリーは、ア

10

20

30

40

50

イソフォームである Fc RI A、Fc RI B、及び Fc RI C を含む Fc RI (CD 64) ; アイソフォームである Fc RI I A (アロタイプ H 131 と R 131 を含む)、Fc RI I B (Fc RI I B - 1 と Fc RI I B - 2 を含む)、及び Fc RI I c を含む Fc RI I (CD 32) ; 並びにアイソフォームである Fc RI I I A (アロタイプ V 158 と F 158 を含む)、及び Fc RI I I b (アロタイプ Fc RI I B - N A 1 と Fc RI I B - N A 2 を含む) を含む Fc RI I I (CD 16) (Jefferisら Immunol Lett 82(2002) 57-65、全体として参照することにより組み込まれる) のみならず、任意の未発見のヒト Fc R 若しくは Fc R アイソフォーム又はアロタイプを含むが、それらに限定されるものではない。Fc R は、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルを含むが、それらに限定されるものではなく、任意の生物に由来してよい。マウス Fc R は、Fc RI (CD 64)、Fc RI I (CD 32)、Fc RI I I (CD 16)、及び Fc RI I I - 2 (CD 16 - 2) のみならず、任意の未発見のマウス Fc R 若しくは Fc R アイソフォーム又はアロタイプを含むが、それらに限定されるものではない。

10

【0036】

本明細書中で使用される場合「Fc R n」又は「新生児の Fc 受容体」は、Ig G 抗体 Fc 領域に結合し、少なくとも部分的に Fc R n 遺伝子によりコードされるタンパク質を意味するものである。Fc R n は、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルを含むが、それらに限定されるものではなく、任意の生物に由来してもよい。本技術分野で知られているように、機能を有する Fc R n タンパク質は、しばしば重鎖と軽鎖と呼ばれる 2 つのポリペプチドを含む。軽鎖はベータ - 2 - ミクログロブリンであり、重鎖は Fc R n 遺伝子によりコードされている。本明細書中で特に明記しない限り、Fc R n 又は Fc R n タンパク質は、Fc R n 重鎖とベータ - 2 - ミクログロブリンの複合体をいう。

20

【0037】

「免疫コンジュゲート」は、1 つ以上の細胞傷害性薬剤、例えば化学療法剤、薬剤、成長抑制剤、毒、他の抗体又は放射活性アイソトープとコンジュゲートした抗体を意味する。

【0038】

本明細書中で使用される場合用語「モノクローナル抗体」又は「モノクロ - ナル抗体組成物」は、単一のアミノ酸組成の抗体分子の調製物をいう。

【0039】

用語「ヒト化抗体」又は「ヒト化バージョンの抗体」は、抗体エンジニアリングの結果として、重鎖と軽鎖の両者がヒト化されている抗体をいう。ヒト化された鎖は典型的には V 領域のアミノ酸配列が変えられている鎖であって、それによって、全体として解析されると、元の種の生殖系列配列よりもヒトの生殖系列配列に、ホモロジーにおいてより近いものである。ヒト化の評価は、結果として得られたアミノ酸配列に基づいて行われ、方法論それ自体に基づいて行われるものではない。

30

【0040】

本明細書中で使用される場合、用語「標的又は抗標的抗体に対して特異的に結合する」とは、ELISA により測定された、それぞれの抗原(標的)又は抗原発現細胞への抗体の結合をいうものであり、ここで前記 ELISA は好ましくは、それぞれの抗原を固相担体へ被覆すること、それぞれの抗原又はタンパク質との免疫複合体の形成を許容する条件下において前記抗体を添加すること、本発明に従った抗体に対して結合する第 2 抗体を使用し、且つペルオキシダーゼに仲介された発色を使用した、光学密度値(OD)の測定による前記免疫複合体を検出することを含む。

40

【0041】

本発明に従った用語「抗原」は、免疫付与のために使用される抗原、又はタンパク質であって前記抗原をそのタンパク質配列の一部として含むものをいう。例えば免疫付与のために、タンパク質の細胞外ドメインの断片(例えば最初の 20 アミノ酸)を使用することができ、検出/アッセイなどのために、そのタンパク質の細胞外ドメイン又は全長タンパク質を使用することができる。

50

【 0 0 4 2 】

本明細書中の用語「特異的に結合する」又は「特異的に認識される」とは、抗原について適切な親和性を示す抗体、好ましくは顕著な交差反応性を示さない抗体を意味する。

【 0 0 4 3 】

「顕著な交差反応性を示さない」抗体とは、望ましくない他のタンパク質と、かなりの結合をしない（と思われる）ものである。特異的な結合は、そのような結合を測定するための任意の本技術分野で認識される手段、例えば E L I S A などの競合的結合アッセイにより測定することができる。

【 0 0 4 4 】

本明細書中で使用される場合、「本発明による抗体の可変領域（又はドメイン）」（軽鎖の可変領域（V L）、重鎖の可変領域（V H））とは、抗体の抗原への結合に直接的に関与する、軽鎖と重鎖の領域のペアのそれぞれを意味する。可変軽鎖及び重鎖領域は同じ一般構造を有し、それぞれの領域は4つのフレームワーク（F R）領域を含み、その配列は広く保存され、3つの相補性決定領域である C D R により連結されている。

10

【 0 0 4 5 】

本明細書中で使用される場合、用語「抗体の抗原結合部分」は、抗原結合を担っている抗体のアミノ酸残基をいう。抗体の抗原結合部分は、好ましくは、「相補性決定領域」又は「C D R」に由来するアミノ酸残基を含む。C D R 配列は、Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)に従って規定される。この番号付けシステムを使用して、実際の直鎖のアミノ酸配列は、可変領域の F R 又は C D R の短縮、又はそれへの挿入に相当する、より少ない又は追加のアミノ酸を含んでもよい。例えば重鎖可変領域は、H 2 の残基 5 2 の後の単一のアミノ酸挿入（K a b a t による残基 5 2 a）と、重鎖 F R 残基 8 2 の後に挿入された残基（例えば、K a b a t による残基 8 2 a、8 2 b、及び 8 2 c 等）を含んでもよい。所定の抗体についての残基の K a b a t 番号付けは、「標準」の K a b a t 番号付けがされた配列との、その抗体の配列の相同な領域におけるアラインメントにより決定されてもよい。

20

【 0 0 4 6 】

本明細書中において使用される場合、用語「がん」は、例えば、肺がん、非小細胞肺（N S C L）がん、細気管支肺胞細胞（bronchioloalviolar cell）肺がん、骨がん、脾臓がん、皮膚がん、頭部又は頸部のがん、皮膚又は眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん（stomach cancer）、胃がん（gastric cancer）、結腸がん、乳がん、子宮がん、卵管のがん、子宮内膜の癌腫、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、食道のがん、小腸のがん、内分泌系のがん、甲状腺のがん、副甲状腺のがん、副腎のがん、軟組織の肉腫、尿道のがん、陰茎のがん、前立腺がん、膀胱のがん、腎臓又は尿管のがん、腎細胞癌腫、腎盂の癌腫、中皮腫、肝細胞がん、胆道がん、中枢神経系（C N S）の新生物、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、神経鞘腫（schwanomas）、上衣腫（ependymonas）、髄芽腫、髄膜腫、扁平上皮癌腫、下垂体線腫、リンパ腫、リンパ球性白血病（上記のがんの何れかの難治性のバリエーションを含む）又は上記のがんの1つ以上の組み合わせであってもよい。好ましくはそのようながんは乳がん、結腸がん、肺がん、又は脾臓がんである。

30

40

【 0 0 4 7 】

本明細書中において使用される場合、用語「I L - 1 8 関連疾患」は、関節リウマチ、変形性関節症、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊髄関節症、ループス（例えば、全身性ループスエリテマトーデス及びループス腎炎）、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、アレルギー性疾患、乾癬、1型乾癬、2型乾癬、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶、臓器移植に関連した急性又は慢性免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化症、播種性血管内凝固症候群、川崎病、グレーブス病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（Henoch-Schoenlein purpura）

50

、腎臓の顕微鏡的血管炎、慢性活動性肝炎、ぶどう膜炎、敗血症性ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染性疾患、寄生虫疾患、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶結性貧血、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞、アジソン病、散発性、多腺性機能不全Ⅰ型及び多腺性機能不全Ⅱ型、シュミット症候群、成人性呼吸促迫症候群、脱毛症、円形脱毛症（alopecia areata）、血清陰性関節症（seronegative arthropathy）、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎関節症、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニア及びサルモネラ関連関節症、脊椎関節症、アテローム性疾患、動脈硬化、アトピー性アレルギー、自己免疫性水泡症、尋常性天疱瘡、落葉性天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA病、自己免疫性溶結性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳脊髄炎/ロイヤルフリー病、慢性皮膚粘膜カンジダ症、巨細胞動脈炎、原発性硬化性肝炎、特発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全疾患症候群、後天性免疫不全関連疾患、C型肝炎、分類不能型免疫不全症、分類不能型低ガンマグロブリン血症、拡張型心筋症、女性の不妊、卵巣不全、早発卵巣不全、線維化性肺疾患、特発性線維化性肺炎、炎症後の間質性肺疾患、間質性肺炎、結合組織疾患関連の間質性肺疾患、混合性結合組織疾患と関連した肺疾患、全身性強皮症と関連した間質性肺疾患、関節リウマチと関連した間質性肺疾患、全身性ループスエリテマトーデスと関連した肺疾患、皮膚筋炎/多発性筋炎と関連した肺疾患、シェーグレン病と関連した肺疾患、強直性脊椎炎と関連した肺疾患、血管炎びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症に関連した肺疾患、薬剤誘導性間質性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後の間質性肺疾患、痛風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎、古典的な自己免疫性又はルポイド肝炎、2型自己免疫性肝炎、抗LKM抗体肝炎、自己免疫介在性低血糖、黒色表皮腫に伴うB型インスリン抵抗性、副甲状腺機能低下症、臓器移植に伴う急性免疫疾患、臓器移植に伴う慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、特発性白血球減少症（idiopathic leucopenia）、自己免疫性好中球減少症、他に特定されない（NOS）腎疾患、糸球体腎炎（glomerulonephritides）、腎臓の顕微鏡的血管炎（vasculitis）、ライム病、円板状ループスエリテマトーデス、特発性又は他に特定されない（NOS）男性不妊、精子自己免疫、多発性硬化症の全てのサブタイプ、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧、グッドパスチャー症候群、結節性多発性動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病/動脈炎、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫性自己免疫性甲状腺機能低下症又は橋本病、委縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液水腫（primary myxoedema）、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性血管炎、白斑、急性肝疾患、慢性肝疾患、アレルギー及び喘息、精神疾患、うつ病、統合失調症、Th2型及びTh1型介在性疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、炎症性、自己免疫性及び骨疾患を含むが、それらに限定されるものではない。用語「IL-18関連疾患」は、腫瘍誘発性慢性炎症などのがん誘発性モダリティ（modalities）をさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1-1】IL-18機能アッセイ。実施例1の中に詳細に示されたようにして行われた実験の結果が示されている。

【図1-2】IL-18機能アッセイ。実施例1の中に詳細に示されたようにして行われた実験の結果が示されている。

【図1-3】IL-18機能アッセイ。実施例1の中に詳細に示されたようにして行われた実験の結果が示されている。

【図1-4】IL-18機能アッセイ。実施例1の中に詳細に示されたようにして行われた実験の結果が示されている。

【図1-5】IL-18機能アッセイ。実施例1の中に詳細に示されたようにして行われた実験の結果が示されている。

【図 2 - 1】h u I L - 1 R 7 細胞結合アッセイ。実施例 2 に従って行われた実験の結果を示す。

【図 2 - 2】h u I L - 1 R 7 細胞結合アッセイ。実施例 2 に従って行われた実験の結果を示す。

【図 2 - 3】h u I L - 1 R 7 細胞結合アッセイ。実施例 2 に従って行われた実験の結果を示す。

【図 2 - 4】h u I L - 1 R 7 細胞結合アッセイ。実施例 2 に従って行われた実験の結果を示す。

【図 2 - 5】h u I L - 1 R 7 細胞結合アッセイ。実施例 2 に従って行われた実験の結果を示す。

10

【図 3 - 1】h u I L - 1 R 5 細胞結合アッセイ。実施例 2 において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。

【図 3 - 2】h u I L - 1 R 5 細胞結合アッセイ。実施例 2 において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。

【図 3 - 3】h u I L - 1 R 5 細胞結合アッセイ。実施例 2 において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。

【図 3 - 4】h u I L - 1 R 5 細胞結合アッセイ。実施例 2 において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。

【図 3 - 5】h u I L - 1 R 5 細胞結合アッセイ。実施例 2 において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。

20

【図 4 - 1】配列 (1 文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (V R) の完全な配列 : 重鎖 : 完全な V H : 配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖 : 完全な V L : 配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域 (C D R) : 重鎖 : C D R - H 1 : 配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2 : 配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3 : 配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖 : C D R - L 1 : 配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2 : 配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3 : 配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

【図 4 - 2】配列 (1 文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (V R) の完全な配列 : 重鎖 : 完全な V H : 配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖 : 完全な V L : 配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域 (C D R) : 重鎖 : C D R - H 1 : 配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2 : 配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3 : 配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖 : C D R - L 1 : 配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2 : 配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3 : 配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

30

【図 4 - 3】配列 (1 文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (V R) の完全な配列 : 重鎖 : 完全な V H : 配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖 : 完全な V L : 配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域 (C D R) : 重鎖 : C D R - H 1 : 配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2 : 配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3 : 配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖 : C D R - L 1 : 配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2 : 配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3 : 配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

【図 4 - 4】配列 (1 文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (V R) の完全な配列 : 重鎖 : 完全な V H : 配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖 : 完全な V L : 配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域 (C D R) : 重鎖 : C D R - H 1 : 配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2 : 配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3 : 配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖 : C D R - L 1 : 配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2 : 配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3 : 配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

40

【図 4 - 5】配列 (1 文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (V R) の完全な配列 : 重鎖 : 完全な V H : 配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖 : 完全な V L : 配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域 (C D R) : 重鎖 : C D R - H 1 : 配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2 : 配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3 : 配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖 : C D R - L 1 : 配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2 : 配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3 : 配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

50

【図4-6】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-7】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

10

【図4-8】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-9】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

20

【図4-10】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

30

【図4-11】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-12】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

40

【図4-13】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-14】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性

50

【図４－１５】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図 4 - 16】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（V R）の完全な配列：重鎖：完全なV H：配列番号 1 ~ 148 軽鎖：完全なV L：配列番号 149 ~ 296 相補性決定領域（C D R）：重鎖：C D R - H 1：配列番号 297 - 444 C D R - H 2：配列番号 445 - 592 C D R - H 3：配列番号 593 - 740 軽鎖：C D R - L 1：配列番号 741 - 888 C D R - L 2：配列番号 889 - 1036 C D R - L 3：配列番号 1037 - 1184、1205、1206

【図 4 - 17】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（V R）の完全な配列：重鎖：完全なV H：配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖：完全なV L：配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域（C D R）：重鎖：C D R - H 1：配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2：配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3：配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖：C D R - L 1：配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2：配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3：配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

【図４－１８】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図 4 - 19】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（V R）の完全な配列：重鎖：完全なV H：配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖：完全なV L：配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域（C D R）：重鎖：C D R - H 1：配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2：配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3：配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖：C D R - L 1：配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2：配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3：配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

【図 4 - 20】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（V R）の完全な配列：重鎖：完全なV H：配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖：完全なV L：配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域（C D R）：重鎖：C D R - H 1：配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2：配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3：配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖：C D R - L 1：配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2：配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3：配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

【図４－２１】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図 4 - 2 2】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（V R）の完全な配列：重鎖：完全な V H：配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖：完全な V L：配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域（C D R）：重鎖：C D R - H 1：配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2：配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3：配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖：C D R - L 1

50

【図４－２３】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列；重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）；重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

10

20

30

40

50

50

【図４－３０】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列；重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図4-31】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-32】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

10

【図4-33】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-34】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

20

【図4-35】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

30

【図4-36】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-37】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

40

【図4-38】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性決定領域（CDR）：重鎖：CDR-H1：配列番号297-444 CDR-H2：配列番号445-592 CDR-H3：配列番号593-740軽鎖：CDR-L1：配列番号741-888 CDR-L2：配列番号889-1036 CDR-L3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-39】配列（1文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全なVH：配列番号1～148軽鎖：完全なVL：配列番号149～296相補性

50

【図４－４０】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図 4 - 4 1】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（V R）の完全な配列；重鎖：完全なV H：配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖：完全なV L：配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域（C D R）；重鎖：C D R - H 1：配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2：配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3：配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖：C D R - L 1：配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2：配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3：配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

【図４－４２】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図 4 - 4 3】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（V R）の完全な配列：重鎖：完全なV H：配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖：完全なV L：配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域（C D R）：重鎖：C D R - H 1：配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2：配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3：配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖：C D R - L 1：配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2：配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3：配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

【図 4 - 4 4】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（V R）の完全な配列：重鎖：完全なV H：配列番号 1 ~ 1 4 8 軽鎖：完全なV L：配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 相補性決定領域（C D R）：重鎖：C D R - H 1：配列番号 2 9 7 - 4 4 4 C D R - H 2：配列番号 4 4 5 - 5 9 2 C D R - H 3：配列番号 5 9 3 - 7 4 0 軽鎖：C D R - L 1：配列番号 7 4 1 - 8 8 8 C D R - L 2：配列番号 8 8 9 - 1 0 3 6 C D R - L 3：配列番号 1 0 3 7 - 1 1 8 4、1 2 0 5、1 2 0 6

【図４－４５】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図４－４６】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図４－４７】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１

50

【図４－４８】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列；重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）；重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

10

20

30

40

50

50

【図４－５５】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（ＶＲ）の完全な配列：重鎖：完全なＶＨ：配列番号１～１４８軽鎖：完全なＶＬ：配列番号１４９～２９６相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖：ＣＤＲ－Ｈ１：配列番号２９７－４４４　　ＣＤＲ－Ｈ２：配列番号４４５－５９２　　ＣＤＲ－Ｈ３：配列番号５９３－７４０軽鎖：ＣＤＲ－Ｌ１：配列番号７４１－８８８　　ＣＤＲ－Ｌ２：配列番号８８９－１０３６　　ＣＤＲ－Ｌ３：配列番号１０３７－１１８４、１２０５、１２０６

【図 4 - 6 4】配列（１文字表記におけるアミノ酸）可変領域（VR）の完全な配列：重鎖：完全な VH：配列番号 1 ~ 148 軽鎖：完全な VL：配列番号 149 ~ 296 相補性

50

決定領域 (CDR) : 重鎖 : CDR - H1 : 配列番号 297 - 444 CDR - H2 :
配列番号 445 - 592 CDR - H3 : 配列番号 593 - 740 軽鎖 : CDR - L1
: 配列番号 741 - 888 CDR - L2 : 配列番号 889 - 1036 CDR - L
3 : 配列番号 1037 - 1184、1205、1206

【図4-65】配列 (1文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (VR) の完全な配列 : 重
鎖 : 完全な VH : 配列番号 1 ~ 148 軽鎖 : 完全な VL : 配列番号 149 ~ 296 相補性
決定領域 (CDR) : 重鎖 : CDR - H1 : 配列番号 297 - 444 CDR - H2 :
配列番号 445 - 592 CDR - H3 : 配列番号 593 - 740 軽鎖 : CDR - L1
: 配列番号 741 - 888 CDR - L2 : 配列番号 889 - 1036 CDR - L
3 : 配列番号 1037 - 1184、1205、1206

10

【図4-66】配列 (1文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (VR) の完全な配列 : 重
鎖 : 完全な VH : 配列番号 1 ~ 148 軽鎖 : 完全な VL : 配列番号 149 ~ 296 相補性
決定領域 (CDR) : 重鎖 : CDR - H1 : 配列番号 297 - 444 CDR - H2 :
配列番号 445 - 592 CDR - H3 : 配列番号 593 - 740 軽鎖 : CDR - L1
: 配列番号 741 - 888 CDR - L2 : 配列番号 889 - 1036 CDR - L
3 : 配列番号 1037 - 1184、1205、1206

【図4-67】配列 (1文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (VR) の完全な配列 : 重
鎖 : 完全な VH : 配列番号 1 ~ 148 軽鎖 : 完全な VL : 配列番号 149 ~ 296 相補性
決定領域 (CDR) : 重鎖 : CDR - H1 : 配列番号 297 - 444 CDR - H2 :
配列番号 445 - 592 CDR - H3 : 配列番号 593 - 740 軽鎖 : CDR - L1
: 配列番号 741 - 888 CDR - L2 : 配列番号 889 - 1036 CDR - L
3 : 配列番号 1037 - 1184、1205、1206

20

【図4-68】配列 (1文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (VR) の完全な配列 : 重
鎖 : 完全な VH : 配列番号 1 ~ 148 軽鎖 : 完全な VL : 配列番号 149 ~ 296 相補性
決定領域 (CDR) : 重鎖 : CDR - H1 : 配列番号 297 - 444 CDR - H2 :
配列番号 445 - 592 CDR - H3 : 配列番号 593 - 740 軽鎖 : CDR - L1
: 配列番号 741 - 888 CDR - L2 : 配列番号 889 - 1036 CDR - L
3 : 配列番号 1037 - 1184、1205、1206

【図4-69】配列 (1文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (VR) の完全な配列 : 重
鎖 : 完全な VH : 配列番号 1 ~ 148 軽鎖 : 完全な VL : 配列番号 149 ~ 296 相補性
決定領域 (CDR) : 重鎖 : CDR - H1 : 配列番号 297 - 444 CDR - H2 :
配列番号 445 - 592 CDR - H3 : 配列番号 593 - 740 軽鎖 : CDR - L1
: 配列番号 741 - 888 CDR - L2 : 配列番号 889 - 1036 CDR - L
3 : 配列番号 1037 - 1184、1205、1206

30

【図4-70】配列 (1文字表記におけるアミノ酸) 可変領域 (VR) の完全な配列 : 重
鎖 : 完全な VH : 配列番号 1 ~ 148 軽鎖 : 完全な VL : 配列番号 149 ~ 296 相補性
決定領域 (CDR) : 重鎖 : CDR - H1 : 配列番号 297 - 444 CDR - H2 :
配列番号 445 - 592 CDR - H3 : 配列番号 593 - 740 軽鎖 : CDR - L1
: 配列番号 741 - 888 CDR - L2 : 配列番号 889 - 1036 CDR - L
3 : 配列番号 1037 - 1184、1205、1206

40

【図5】生化学的 ELISA におけるヒト化抗 1L1R7 抗体のヒト IL-1R7 への結
合 実施例3において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。ヒト化抗
1L-1R7 IgG1-LALA 抗体の、組み換えヒト IL-1R7 タンパク質への結
合を、生化学的 ELISA で試験した。EC50 結合値は 2.1 ng/ml ~ 4.5 ng
/ml の範囲である。

【図6】ヒト化抗 1L1R7 抗体の HEK-293-hIL1R7 細胞への結合 実施例
4において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。ヒト化抗 1L-1R
7 IgG1-LALA 抗体の、細胞表面に発現したヒト IL1R7 への結合を、ヒト I
L1R7 をコードしている DNA によりトランスフェクトされた HEK-293 細胞を使用
して試験した。EC50 結合値は 1.7 ~ 8.3 ng/ml の範囲であった。

50

【図7】HEK - Blue - IL18（商標）レポーター細胞株におけるIL - 18に誘導されたNF - Bシグナル伝達の中和 実施例5において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。100pg/mlのヒトIL - 18により刺激されたHEK - Blue - IL18（商標）レポーター細胞を、濃度を増加させた、ヒト化された、モノクローナル抗IL1R7 IgG1 - LALA抗体により処理し、IL - 18に誘導されたNF - Bシグナル伝達に干渉した。阻害のEC50値は、3.2と50μg/ml超の間の範囲であった。

【図8】IL - 18に誘導されたA - 549__IL18Rb__IL1R9細胞によるIL - 6の放出の中和 実施例6において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。A - 549__IL18Rb__IL1R9細胞を使用して、IL - 18に誘導されたIL - 6の分泌の中和を試験した。10ng/mlのIL - 18と共に、細胞を、濃度を増加させた、ヒト化された、モノクローナル抗IL1R7 IgG1 - LALA抗体、又はR&Dシステム（MAB1181）の参照の Maus抗hIL1R7抗体と6時間インキュベートした。培養上清の中のIL - 6放出をELISAにより定量化した。

10

【図9】IL - 18に誘導されたKG - 1骨髓芽球によるIFN - gの放出の中和 実施例7において詳細に述べたように行われた実験の結果が示されている。KG - 1骨髓芽球を、ヒト化された、モノクローナル抗IL1R7 IgG1 - LALA抗体、又はR&Dシステム（MAB1181）の参照 Maus抗hIL1R7抗体により処理し、それらがhIL - 18に誘導されたIFN - 放出を阻害する能力を試験した。図9Aは、1.4μg/mlの抗体濃度におけるIFN - 放出の阻害を示す。図9Bには、抗体用量滴定（5000から0.03ng/ml）実験に由来する阻害EC50値が示されている。

20

【図10 - 1】ヒト化抗体の配列 可変領域の完全な配列とそれぞれのCDR

【図10 - 2】ヒト化抗体の配列 可変領域の完全な配列とそれぞれのCDR

【図10 - 3】ヒト化抗体の配列 可変領域の完全な配列とそれぞれのCDR

【図10 - 4】ヒト化抗体の配列 可変領域の完全な配列とそれぞれのCDR

【図10 - 5】ヒト化抗体の配列 可変領域の完全な配列とそれぞれのCDR

【図10 - 6】ヒト化抗体の配列 可変領域の完全な配列とそれぞれのCDR

【発明を実施するための形態】

【0049】

発明の詳細な説明

30

本発明はヒトIL - 1R7に結合することができる、モノクローナル抗体又はその抗原結合断片に関する。上記で概略を説明したように、そのような抗体の開発は非常に困難であることが証明され、本発明の抗体が存在する前には、ヒトバージョンのIL - 1R7に結合する入手可能な抗体はなかった。ましてや、それらを治療剤として使用するのを許容するのに十分に、特異性と効率性を有してヒトIL - 1R7に結合する抗体は存在していなかった。そのような抗体の作製において過去に経験された困難さのために、そのような抗体を開発して手に入れる可能性は予測されなかった。

【0050】

よって本発明の抗体が、述べられた及びさらに下記に詳細に述べられるように有益であり且つ有利な特性を示すと見出したことは、本発明者らにとって非常に驚くべきことであった。

40

【0051】

本発明の1態様において、抗体又は抗原結合断片は、配列番号297 + nのCDR1H領域、配列番号445 + nのCDR2H領域、及び配列番号593 + nのCDR3H領域からなる群から選択されるCDR領域を含むVH領域の群から選択されるVH領域、ここでnは0 ~ 147からなる群から選択される数である、並びに、配列番号741 + mのCDR1L領域、配列番号889 + mのCDR2L領域、及び配列番号1037 + m又は配列番号1205若しくは1206のCDR3L領域からなる群から選択されるCDR領域を含むVL領域の群から選択されるVL領域、ここでmは0 ~ 147からなる群から選択される数である、を含み、ここでVH又はVL鎖のCDRは、本発明によるそれらの活性を

50

減少させない、任意の1つ以上のアミノ酸置換を含んでもよい。

【0052】

本発明の他の態様において、抗体又は抗原結合断片は、配列番号297+nのCDR1H領域、配列番号445+nのCDR2H領域、及び配列番号593+nのCDR3H領域からなる群から選択される3つのCDR領域の群と少なくとも90%同一である3つのCDRを含むVH領域の群から選択されるVH領域、ここでnは0~147からなる群から選択される数である、並びに、配列番号741+mのCDR1L領域、配列番号889+mのCDR2L領域、及び配列番号1037+m又は配列番号1205及び1206のCDR3L領域からなる群から選択される3つのCDR領域の群と少なくとも90%同一である3つのCDRを含むVL領域の群から選択されるVL領域、ここでmは0~147からなる群から選択される数である、を含む。

10

【0053】

好ましくは、CDRは、それらのそれぞれの配列番号と、少なくとも91%、好ましくは92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を有する。

【0054】

最も好ましい効果は、配列番号297+nのCDR1H領域、配列番号445+nのCDR2H領域、及び配列番号593+nのCDR3H領域を含むVH領域の群から選択されるVH領域、ここでnは0~147からなる群から選択される数である、並びに、配列番号741+mのCDR1L領域、配列番号889+mのCDR2L領域、及び配列番号1037+m又は配列番号1205及び1206のCDR3L領域を含むVL領域の群から選択されるVL領域、ここでmは0~147からなる群から選択される数である、を含む抗体又は抗原結合断片について見出された。

20

【0055】

本発明の他の態様において、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1~148及び配列番号1185~1193のVH領域からなる群から選択されるVH領域と少なくとも85%同一である重鎖可変(VH)領域を含む。

【0056】

本発明による抗体は、配列番号149~296及び配列番号1194~1204のVL領域からなる群から選択されるVL領域と少なくとも85%同一である軽鎖可変(VL)領域も含んでもよい。

30

【0057】

この抗体が、配列番号1+nのVH領域と少なくとも85%同一であるVH領域と、配列番号149+mのVL領域と少なくとも85%同一であるVL領域を含むことは好適であり、ここでnとmは0~147からなる群から選択される数である。さらに抗体が、配列番号1185~1193のVH領域と少なくとも85%同一であるVH領域と、配列番号1194~1204のVL領域と少なくとも85%同一であるVL領域を含むことは好適である。

【0058】

さらに好ましくは、この抗体は、配列番号1+n又は配列番号1185~1193のVH領域と、少なくとも86%同一、好ましくは87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一であるVH領域、及び、配列番号149+m又は配列番号1194~1204のVL領域と、少なくとも86%同一、好ましくは87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一であるVL領域を含み、ここでnとmは0~147からなる群から選択される数である。

40

【0059】

最も好ましくはそのような抗体は、配列番号1+n及び配列番号1185~1193のVH領域からなる群から選択されるVH領域、並びに、配列番号149+m及び配列番号1194~1204のVL領域からなる群から選択されるVL領域を含み、ここでnとmは

50

0 ~ 1 4 7 からなる群から選択される数である。

【 0 0 6 0 】

上記の態様において、n と m は好ましくは同じである。

【 0 0 6 1 】

前記 V H 領域が、配列番号 1 ~ 1 4 8 及び配列番号 1 1 8 5 ~ 1 1 9 3 の V H 領域からなる群から選択され、前記 V L 領域が、配列番号 1 4 9 ~ 2 9 6 及び配列番号 1 1 9 4 ~ 1 2 0 4 の V L 領域からなる群から選択されるときに、特に良い効果が達成された。

【 0 0 6 2 】

特に好適であるのは、配列番号を表している下記の表の単一の行の中に示される重鎖と軽鎖の配列の 6 つの C D R の下記の組み合わせの 1 つを含んでいる抗体である。

【 0 0 6 3 】

【表 1】

CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
343	491	639	787	935	1083
444	592	740	888	1036	1184
397	545	693	841	989	1137
323	471	619	767	915	1063
309	457	605	753	901	1049
336	484	632	780	928	1076
310	458	606	754	902	1050
335	483	631	779	927	1075
388	536	684	832	980	1128
309	457	605	753	901	1205
335	483	631	779	927	1206

【 0 0 6 4 】

そのような抗体の好適な効果は、例えば、ヒト I L - 1 R 7 への結合についての特に高い選択性と、I L - 1 8 のシグナル伝達の阻害におけるそれらの効力である。I L - 1 R 7 (そして I L - 1 R 5 ではない) への結合におけるこの高い特異性と選択性は、図 2 と図 3 に示されている。I L - 1 8 シグナル伝達阻害における効力は、例として図 1 に見ることができる。

【 0 0 6 5 】

本発明によると、モノクローナル抗体又はその抗原結合断片は、ヒト I L - 1 R 7 に結合することができ、実施例 1 の中で述べられるように、I L - 1 8 機能アッセイにおいて、I L - 1 8 シグナル伝達の少なくとも 3 0 % の阻害を示す。

【 0 0 6 6 】

好ましくは、I L - 1 8 シグナル伝達の前記阻害は、I L - 1 8 機能アッセイにおいて、少なくとも 3 5 %、好ましくは 4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、そして最も好ましくは 9 0 % である。

【 0 0 6 7 】

本発明の別の実施形態において、モノクローナル抗体又はその抗原結合断片は、ヒト IL - 1 R 7 に結合することができ、実施例 2 の中で述べられた h u I L - 1 R 7 細胞結合アッセイにおいて、1 0 , 0 0 0 R F U (相対蛍光単位) を上回るヒト IL - 1 R 7 受容体を発現している細胞に対して結合特異性を示す。

【 0 0 6 8 】

好ましくは、前記結合特異性は 2 0 , 0 0 0 R F U を上回り、より好ましくは、3 0 , 0 0 0 R F U、4 0 , 0 0 0 R F U、5 0 , 0 0 0 R F U、6 0 , 0 0 0 R F U、7 0 , 0 0 0 R F U、8 0 , 0 0 0 R F U、9 0 , 0 0 0 R F U を上回り、最も好ましくは 1 0 0 , 0 0 0 R F U を上回る。

10

【 0 0 6 9 】

これらの値は本発明による抗体の、IL - 1 R 7 受容体への結合と、IL - 1 8 シグナル伝達の阻害における、特に高い効率を描くものである。それは、疾患の IL - 1 8 シグナル伝達を低下させるべき治療における使用のための、それらの効力をさらに強調するものである。

【 0 0 7 0 】

イントロダクションにおいて詳細に述べたように、IL - 1 8 の経路は高度に制御されており、IL - 1 8 を介した阻害の過去の経験は、矛盾する結果を直接にもたらした。IL - 1 R 5 と IL - 1 R 7 を介したシグナル伝達を伴う、IL - 1 8 の活性に関連する炎症性効果の記述があった。IL - 1 R 5 と他の受容体 IL - 1 R 8 (T I R 8 / S I G I R R) を介したシグナル伝達を伴う、IL - 3 7 活性に関連する強力な抗炎症効果の記述もあった。これは IL - 1 R 5 は、IL - 1 8 のみならず、抗炎症性サイトカイン IL - 3 7 のための受容体としても作用することができ、IL - 1 R 5 受容体の阻害は免疫応答が低減した患者においてリスクを構成する可能性があることを意味している。

20

【 0 0 7 1 】

よって IL - 1 R 7 の阻害は、抗 IL - 1 8 モダリティーにより治療された患者にとって有利ではないかもしれない他の機構に干渉するリスクがない、唯一の選択的な抗炎症性の介入である。

【 0 0 7 2 】

よって、本発明による抗体が IL - 1 R 7 受容体への非常に強い結合を、IL - 1 R 5 受容体への非常に弱い結合を示すことは、本分野において特に評価されるであろう。

30

【 0 0 7 3 】

本発明による抗体は、実施例 2 で述べられたような h u I L - 1 R 5 細胞結合アッセイにおいて、1 , 0 0 0 R F U 未満のヒト IL - 1 R 5 受容体を発現している細胞への結合特異性を示すかもしれない。

【 0 0 7 4 】

好ましくは、ヒト IL - 1 R 5 受容体を発現している細胞への前記結合特異性は 1 , 0 0 0 R F U、8 0 0 R F U 未満であり、より好ましくは 7 0 0 R F U、6 0 0 R F U、5 0 0 R F U、4 0 0 R F U、3 0 0 R F U、2 0 0 R F U、1 0 0 R F U 未満である。

【 0 0 7 5 】

40

本発明によるモノクローナル抗体はウサギ抗体であってもよい。好適な態様において、本発明の抗体はウサギ/ヒトのキメラ抗体である。さらに好適なバージョンにおいて、その抗体はヒト化抗体である。

【 0 0 7 6 】

幾つかの例示的なヒト化抗体のアミノ酸配列は、図 1 0 に示されている。最も好ましい効果は、配列番号 1 1 8 5 ~ 1 1 9 3 の中に示された重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 1 1 9 4 ~ 1 2 0 4 の中に示された軽鎖可変領域 (V L) を有するヒト化抗体において見出された。特に好適であるのは、重鎖と軽鎖可変領域の下記の組み合わせの 1 つを含むヒト化抗体である：配列番号 1 1 8 5 の V H と配列番号 1 1 9 4 の V L ; 配列番号 1 1 8 6 の V H と配列番号 1 1 9 5 の V L ; 配列番号 1 1 8 7 の V H と配列番号 1 1 9 6 の V L ; 配

50

列番号 1 1 8 8 の V H と配列番号 1 1 9 7 の V L ; 配列番号 1 1 8 9 の V H と配列番号 1 1 9 8 の V L ; 配列番号 1 1 9 0 の V H と配列番号 1 1 9 9 の V L ; 配列番号 1 1 9 1 の V H と配列番号 1 2 0 0 の V L ; 配列番号 1 1 9 2 の V H と配列番号 1 2 0 1 の V L ; 配列番号 1 1 9 3 の V H と配列番号 1 2 0 2 の V L ; 配列番号 1 1 8 9 の V H と配列番号 1 2 0 3 の V L ; 及び配列番号 1 1 9 2 の V H と配列番号 1 2 0 4 の V L 。

【 0 0 7 7 】

本発明による抗体の好適な治療適用によると、本発明の抗体のエフェクター機能 (A D C C 、 C D C 、 及び A D C P など) は低下又は欠損している。よって本発明の抗体は、免疫細胞の望まない枯渇を回避し、及び有害事象 (例えば日和見感染) のリスクを低下させる。

【 0 0 7 8 】

一態様において本発明による抗体は、 F c R 受容体との相互作用を低下させる 1 つ以上の変異を含む。

【 0 0 7 9 】

本発明による抗体が、野生型 I g G F c と比較して、ヒト F c 受容体に対する低下した親和性を示すことは好適である。これは野生型 I g G F c 受容体シグナル伝達と比較して、ヒト F c 受容体を介したシグナル伝達の低下をもたらすことができる。

【 0 0 8 0 】

1 つの特定の態様において、本発明による抗体は、ヒト I g G 1 F c 領域の L 2 3 4 A と L 2 3 5 A におけるアミノ酸置換を少なくとも含む。別の実施形態においてその抗体は、ヒト I g G 4 F c 領域の S 2 2 8 P と L 2 3 5 E におけるアミノ酸置換を少なくとも含んでもよい。

【 0 0 8 1 】

加えて本発明による抗体は、 I L - 1 8 に仲介された疾患の治療において使用されてもよい。

【 0 0 8 2 】

本発明の抗体の精製された調製物は、下記に概説されるものなどとして、ヒトの疾患及び障害 (disorder) の治療において使用するための医薬組成物の中に導入されてもよい。典型的には、そのような組成物は、既知であって許容可能な医薬上の実務で求められる、医薬的に許容可能な (例えば不活性な) 担体をさらに含む。そのような担体の例には、適切な緩衝液により p H を 5 ~ 8 の範囲内に緩衝した生理食塩水リンゲル液又はデキストロス溶液などの、滅菌された担体が含まれる。注射又は継続的な注入のための医薬組成物は、適切には目に見える粒子状物質を含むことがなく、 0 . 1 n g ~ 1 0 0 m g の間の抗体、典型的には 5 m g から 3 5 m g の間の抗体を含んでもよい。いずれの場合でも本発明による医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体と、治療有効量の本発明による抗体を含む。そのような医薬組成物の調製方法は、当業者に周知である。

【 0 0 8 3 】

本発明の抗体を投与するための有効な投与量と治療計画は、一般的には実験により決定され、患者の年齢、体重、及び健康状態、並びに治療されるべき疾患などの因子に依存する。そのような因子は主治医の権限の範囲内である。一般的にはそれらは、 1 m g から 1 0 0 0 m g であろう。1 実施形態において、ヒト患者を治療するための投与計画では、1 週間に 1 回又は 4 週毎に 1 回又は 3 か月毎に 1 回、静脈注射又は皮下注射で投与される。本発明の組成物は 1 回使用されても又は予防的にさえ使用されてもよい。

【 0 0 8 4 】

治療されるべき疾患又は障害に依り、本発明の抗体を治療上活性な量で含む医薬組成物を、他の抗炎症剤又は抗腫瘍剤などの別の医薬の有効量と、同時に、別途に、又は順次に使用してもよい。

【 0 0 8 5 】

本発明による抗体又は医薬組成物により治療される疾患は、免疫疾患又は自己免疫疾患又は炎症性若しくは自己炎症性疾患又は心血管系疾患であってもよい。その疾患はインフラマソームが介在する疾患であってもよい。

10

20

30

40

50

【0086】

本発明による抗体又は医薬組成物により治療される疾患は、1型又は2型糖尿病、炎症性腸疾患、クローン病（CD）；潰瘍性大腸炎（UC）、多発性硬化症、サルコイドーシス、巨細胞動脈炎（GCA）、加齢性黄斑変性症（AMD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、成人スティル病（AOSD）、全身型若年性特発性関節炎（SJIA）、重篤な喘息、ぶどう膜炎（Uveitis）、地図状委縮、アテローム性動脈硬化症、及び腫瘍誘導性慢性炎症を含む疾患の群からなる群から選択される疾患であり得る。

【0087】

本発明は患者においてIL-18が介在する疾患を治療する方法も含む。そのような方法は、本発明の抗体又は医薬組成物の薬学的有効量を患者に投与することを含む。

10

【0088】

本方法を、患者が抗TNF療法に反応しない場合において適用してもよい。

【0089】

本方法を、免疫疾患又は自己免疫疾患又は炎症性若しくは自己炎症性疾患又は心血管系疾患の治療に使用してもよい。本発明による方法により、インフラマソームが介在する疾患を治療してもよい。

【0090】

本発明の別の態様において、本方法によって治療される疾患は、1型又は2型糖尿病、炎症性腸疾患、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、多発性硬化症、サルコイドーシス、巨細胞動脈炎（GCA）、加齢性黄斑変性症（AMD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、成人スティル病（AOSD）、全身型若年性特発性関節炎（SJIA）、重篤な喘息、ぶどう膜炎（Uveitis）、地図状委縮、アテローム性動脈硬化症、及び腫瘍誘導性慢性炎症を含む疾患の群から選択される1つである。

20

【実施例】

【0091】

下記の実施例は本発明を説明するために図および表と組み合わせて使用される。

【0092】

実施例1：IL-18機能アッセイ

1. HEK-Blue（商標）細胞（インピボゲン；タカログ番号：hkb-hmil18）を製造業者のプロトコールに従って培養する。
2. ウェルあたり15 µLの培地中の12.5kのHEK-Blue（商標）細胞を、清澄な細胞培地液で処理された平底を有する384ウェルのプレートの中に播種する。
3. 5 µLのB細胞上清又は標準抗体希釈系列を、各ウェルに加える。
4. 37 / 5% CO₂で1時間インキュベートする。
5. 5 µLの0.1 mg/mLのhuIL-18溶液を、各ウェルに添加する。
6. 37 / 5% CO₂で一晩インキュベートする。
7. 20 µLのQUANTI-Blue（商標）（50 mL中に1袋を溶解する）を、新たな清澄な非結合プレート中に添加する。
8. 5 µLのHEK-Blue（商標）細胞の上清を添加し、37 / 5% CO₂で45分間インキュベートする。
9. 分光計を用いて620～655 nmでSEAPレベルを測定する。

30

40

【0093】

実施例2：huIL-1R7とhuIL-1R5細胞の結合アッセイ

1. 20 µLの培地中の、huIL-1R7又はhuIL-1R5によりトランスフェクトされたHEK293細胞の適切な量（1,000～2,000細胞/ウェル）を、清澄な底を有する黒い384ウェルプレートの中に播種する。
2. プレートを37 と5% CO₂で4時間インキュベートする。
3. 5 µLのB細胞上清又は標準抗体希釈系列を、細胞に添加する。
4. プレートを37 と5% CO₂で一晩インキュベートする。
5. プレートを25 µLのPBSで3回洗浄し、20 µLの適切な検出抗体を添加する（

50

アッセイ濃度 $0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$)。

6. プレートを 37°C と $5\% \text{CO}_2$ で、暗闇の中で4時間インキュベートする。

7. $5 \mu\text{l}$ の $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ のヘキスト溶液を添加し、アルミニウムホイルで覆う。細胞を室温で10分間インキュベートする一方、すぐにプレートを $300 \times \text{g}$ で10秒間スピンドアウンする。

8. Cell Insight (商標) ハイコンテンツスクリーニングプラットフォームにより抗体の細胞への結合を解析する。

【0094】

実施例3：ヒト IL1R7 の生化学的な ELISA

ヒト化した抗 IL1R7 - IgG1 - LALA モノクローナル抗体の、ヒト IL1R7 タンパク質への結合を、生化学的 ELISA により試験した。組み換えヒト - IL1R7 - Fc タンパク質 (MAB ディスカバリー) を 384 ウェルの Nunc (商標) MaxiSorp (商標) プレートの中で、PBS 中の $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で、室温で1時間インキュベートした。洗浄緩衝液 (PBS、 0.1% ツイーン) で3回洗浄した後に、プレートを PBS、 2% BSA、 0.05% ツイーンにより室温で1時間ブロッキングした。プレートを洗浄緩衝液により再び3回洗浄し、PBS 中の $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $6 \text{pg}/\text{ml}$ の範囲の濃度の抗体、 0.5% BSA、 0.05% ツイーンを、室温で1時間インキュベートした。洗浄緩衝液で3回洗浄した後にウェルを、ELISA 緩衝液中の抗ヒトペルオキシダーゼが結合した、ヤギ由来の種特異的な Fab 断片 (AbD セロテック) の $1:5000$ の希釈液の $12.5 \mu\text{l}$ と共に、室温で1時間インキュベートした。ウェルを洗浄緩衝液で6回洗浄し、 $15 \mu\text{l}$ /ウェルの TMB 基質溶液 (インビトロゲン) を添加した。室温で30分後に、 $15 \mu\text{l}$ の停止溶液 (1M HCl) をウェル当たり $15 \mu\text{l}$ 添加し、テカン M1000 マイクロタイタープレートリーダーを使用して 450nm と 620nm の波長における吸光度を測定した。エクセル (マイクロソフト) と Xlfit (IDBS) を使用して、適合曲線と EC50 の計算を得た。図5に見られるように、EC50 結合値は $2.1 \text{ng}/\text{ml}$ と $4.5 \text{ng}/\text{ml}$ の範囲の間であった。

【0095】

実施例4：h IL1R7 発現細胞に対する細胞の結合

細胞が発現したヒト IL1R7 への結合における、ヒト化抗 IL1R7 IgG1 - LALA モノクローナル抗体の効力を測定するために、HEK-293 細胞をヒト IL1R7 をコードする DNA によりトランスフェクトした。トランスフェクトして48時間後に、細胞培地で処理された清澄な底の384ウェルのプレートの中の、 10% の FBS、 $1 \times \text{Pen}/\text{Strept}$ (ペニシリン/ストレプトマイシン) を含んでいる $20 \mu\text{l}$ の DMEM 中に、 2000 個の細胞を播種した。培地 $5 \mu\text{l}$ 中に抗体を添加して、最終濃度を $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $2 \text{pg}/\text{ml}$ の範囲とした。アレクサ - フルオロ - 488 が結合したヤギ抗ヒト IgG (ジャクソンラボラトリーズ) を、 $20 \mu\text{l}$ の培地中に $0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で添加する前に、24時間後に $25 \mu\text{l}$ の洗浄緩衝液 (PBS、 0.05% ツイーン) により細胞を3回洗浄した。4時間後に、培地中の $5 \mu\text{l}$ のヘキスト色素を添加して、最終濃度を $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ にした。蛍光細胞の結合シグナルを、Cell Insight 自動化高含有量イメージャー (サーモフィッシャーサイエンティフィック) を使用して測定した。エクセル (マイクロソフト) と Xlfit (IDBS) を使用して、適合曲線と EC50 の計算を得た。図6は、 $1.7 \sim 8.3 \text{ng}/\text{ml}$ の範囲の EC50 結合値の概要である。

【0096】

実施例5：IL-18 に誘導された NF- κ B シグナル伝達の中和

ヒト化されたモノクローナル抗 IL1R7 IgG1 - LALA 抗体が、IL-18 が誘導した NF- κ B シグナル伝達に干渉する能力を、HEK-Blue18 (商標) レポーター細胞 (インビトロゲン) を使用して試験した。384ウェルの組織培養プレートの中に、 12500 細胞/ウェルの細胞密度で、 $15 \mu\text{l}$ の DMEM、 10% FCS、 1% Pen/Strep (ペニシリン/ストレプトマイシン) の中に細胞を播種した。抗体を

添加して最終濃度を50から0.024 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にして、1時間インキュベートした。ヒトIL-18を100 pg/ml の最終濃度で添加し、細胞を24時間インキュベートした。各ウェルの5 μl の培地上清を、20 μl の2xQUANT-Blue (商標) 試薬 (インピボゲン) を含んでいる、白く清澄な底の384ウェルのプレートに移した。37 と5%CO₂で45分間インキュベートした後に、NF- κ Bに依存しているホスファターゼ分泌の活性化を反映している、655 nmの波長における光学密度を測定した。エクセル (マイクロソフト) とX L f i t (I D B S) を使用して、適合曲線とEC50の計算を得た。図7のEC50値は、抗IL-1R7抗体が、HEK-Blue18 (商標) レポーター細胞の中でNF- κ Bシグナル伝達を誘導する効力を示す。

【0097】

実施例6：IL-18に誘導されたIL-6サイトカイン放出の中和

A-549__IL18Rb__IL1R9細胞をhIL-18で刺激して、ヒト化したモノクローナル抗IL1R7 IgG1-LALA抗体が、IL-18に誘導されたIL-6サイトカイン放出を阻害する能力を試験した。384ウェルの細胞培養プレートの中の、F-12K栄養混合物Kaighn改変培地+10%FCSの中に、12500細胞/ウェルの密度で細胞をプレートした。24時間後に細胞を細胞洗浄緩衝液 (PBS、0.05%、ツイーン) で3回洗浄し、15 μl の培地と10 μl の抗体を添加して、最終抗体濃度を33.3~0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にした。1時間後にヒトIL18を添加して最終濃度を10 ng/ml とし、細胞を6時間インキュベートした。細胞培養上清中のIL-6濃度を、R&DシステムズのヒトIL-6 Duo Set ELISAキットを使用して定量化した。エクセル (マイクロソフト) とX L f i t (I D B S) を使用して、適合曲線とEC50の計算を得た。図8は、133~6350 ng/ml の範囲のEC50値の概要である。

【0098】

実施例7：IL-18に誘導されたIFN- γ 放出の中和

ヒト化された、モノクローナル抗IL1R7 IgG1-LALA抗体が、IL-18に誘導されたIFN- γ の放出を阻害する能力を、KG-1骨髄芽球を使用して試験した。KG-1細胞を6750細胞/ウェルの密度で、384ウェルの培養プレート中の、20%FBSと2mMのL-グルタミンを含んでいる15 μl のRPMI1640培地の中に播種した。抗体を添加して最終濃度を1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にするか、又は用量滴定実験のために5000~0.03 ng/ml の範囲にした。1時間インキュベーションした後に、ヒトIL-18 (最終濃度5 ng/ml) とTNF- α (最終濃度10 ng/ml) を添加し、細胞を37 と5%CO₂で48時間インキュベートした。培地上清中のINF- γ 濃度を、R&Dシステムズのヒト-INF- γ ELISAキットを用いて定量化した。図9Aは、KG-1細胞を1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 抗体により処理した後に測定されたIFN- γ 濃度の概要である。図9Bは、用量滴定実験において測定された、IFN- γ 放出のEC50阻害値を示す。エクセル (マイクロソフト) とX L f i t (I D B S) を使用して、適合曲線とEC50の計算を得た。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 - 1】

図 1 : I L - 1 8 機能アッセイ

抗体を含む配列番号	阻害%
1	51
2	31
3	47
4	61
5	38
6	53
7	38
8	56
9	67
10	40
11	40
12	35
13	83
14	81
15	81
16	80
17	76
18	73
19	69
20	69
21	68
22	66
23	66
24	66
25	65
26	65
27	64
28	64
29	64
30	63
31	63
32	62
33	61

【図 1 - 2】

抗体を含む配列番号	阻害%
34	61
35	61
36	60
37	59
38	59
39	58
40	58
41	58
42	58
43	58
44	58
45	58
46	58
47	57
48	57
49	57
50	56
51	56
52	56
53	55
54	55
55	54
56	53
57	53
58	53
59	53
60	53
61	53
62	52
63	52
64	52
65	52
66	52
67	52
68	52
69	52
70	52
71	51

10

20

【図 1 - 3】

抗体を含む配列番号	阻害%
72	51
73	51
74	51
75	51
76	50
77	50
78	50
79	49
80	49
81	49
82	49
83	49
84	48
85	48
86	48
87	48
88	48
89	47
90	47
91	47
92	47
93	46
94	46
95	46
96	46
97	46
98	45
99	44
100	44
101	44
102	44
103	44
104	44
105	43
106	43
107	43
108	43

【図 1 - 4】

抗体を含む配列番号	阻害%
109	42
110	42
111	41
112	40
113	40
114	40
115	40
116	40
117	40
118	40
119	39
120	39
121	39
122	39
123	38
124	38
125	38
126	38
127	38
128	37
129	37
130	37
131	37
132	37
133	37
134	37
135	37
136	36
137	36
138	36
139	36
140	36
141	36
142	36

30

40

50

【図 1 - 5】

抗体が含む配列番号	阻害%
143	36
144	35
145	35
146	35
147	35
148	35

【図 2 - 1】

図 2 : ヒト I L - 1 R 7 細胞結合アッセイ (E L I S A)

抗体が含む配列番号	h u I L - 7 細胞結合 [R F U]
1	12.903
2	14.648
3	17.510
4	18.504
5	19.829
6	20.251
7	24.765
8	25.976
9	26.476
10	47.924
11	48.160
12	58.449
13	67.915
14	50.759
15	56.624
16	29.914
17	71.403
18	56.507
19	57.687
20	31.360
21	38.962
22	51.505
23	50.686
24	64.195
25	36.555
26	38.634
27	60.801
28	44.941
29	69.938
30	42.692
31	38.023
32	65.085
33	17.107

10

20

【図 2 - 2】

抗体が含む配列番号	h u I L - 7 細胞結合 [R F U]
34	59.030
35	28.709
36	27.354
37	23.011
38	37.396
39	30.918
40	28.485
41	47.104
42	16.341
43	30.161
44	42.632
45	26.640
46	47.293
47	49.083
48	20.434
49	50.424
50	22.059
51	31.851
52	19.848
53	79.715
54	96.595
55	20.187
56	44.484
57	43.264
58	36.995
59	24.391
60	48.323
61	59.157
62	46.023
63	29.570
64	38.390
65	42.332
66	35.234
67	55.576

【図 2 - 3】

抗体が含む配列番号	h u I L - 7 細胞結合 [R F U]
68	65.166
69	11.984
70	19.718
71	33.511
72	39.729
73	64.593
74	38.242
75	83.116
76	23.463
77	67.049
78	14.660
79	53.431
80	41.557
81	11.804
82	29.560
83	33.940
84	21.988
85	59.234
86	19.746
87	49.949
88	76.365
89	45.822
90	35.079
91	25.967
92	29.207
93	52.651
94	15.504
95	54.093
96	66.847
97	26.006
98	22.957
99	62.325
100	31.282
101	17.960

30

40

50

【図 2 - 4】

抗体を含む配列番号	h u I L - 7 細胞結合 [RFU]
102	86.461
103	32.510
104	40.902
105	41.297
106	83.735
107	44.685
108	39.988
109	46.222
110	26.031
111	41.050
112	106.377
113	25.496
114	21.527
115	23.000
116	16.328
117	21.861
118	81.681
119	117.009
120	50.871
121	24.927
122	19.215
123	50.495
124	53.319
125	59.346
126	68.256
127	42.916
128	37.228
129	31.738
130	47.299
131	51.247
132	42.927
133	47.112
134	18.015
135	31.848
136	32.341

【図 2 - 5】

抗体を含む配列番号	h u I L - 7 細胞結合 [RFU]
137	19.839
138	24.275
139	29.812
140	52.968
141	55.354
142	43.919
143	22.693
144	28.274
145	60.346
146	41.318
147	41.482
148	64.473

10

20

【図 3 - 1】

図 3 : ヒト I L - 1 R 5 細胞結合アッセイ (ELISA)

抗体を含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [RFU]
1	104
2	16
3	56
4	56
5	23
6	461
7	2
8	30
9	105
10	13
11	151
12	405
13	1
14	6
15	90
16	114
17	1
18	3
19	36
20	87
21	19
22	110
23	2
24	12
25	17
26	369
27	9
28	319
29	143
30	5
31	58
32	24

【図 3 - 2】

抗体を含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [RFU]
33	26
34	54
35	85
36	20
37	173
38	6
39	10
40	16
41	11
42	13
43	153
44	65
45	8
46	77
47	32
48	293
49	149
50	41
51	7
52	12
53	4
54	88
55	14
56	57
57	14
58	12
59	28
60	34
61	48
62	101
63	8
64	26
65	17
66	106

30

40

50

【図 3 - 3】

抗体を含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [RFU]
67	153
68	129
69	700
70	0
71	22
72	16
73	248
74	46
75	28
76	36
77	69
78	700
79	10
80	12
81	41
82	90
83	9
84	12
85	22
86	19
87	118
88	31
89	7
90	10
91	51
92	4
93	2
94	47
95	50
96	9
97	27
98	24
99	5
100	135
101	43

【図 3 - 4】

抗体を含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [RFU]
102	17
103	3
104	0
105	17
106	63
107	11
108	9
109	40
110	12
111	130
112	23
113	94
114	67
115	43
116	27
117	27
118	36
119	10
120	4
121	16
122	16
123	6
124	34
125	139
126	369
127	11
128	11
129	6
130	243
131	118
132	13
133	5
134	20
135	23

10

20

【図 3 - 5】

抗体を含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [RFU]
136	98
137	183
138	22
139	6
140	0
141	22
142	2
143	32
144	810
145	1
146	20
147	29
148	39

【図 4 - 1】

図 4 : 配列 (1 文字表記でのアミノ酸)

配列番号	重鎖可変領域
1	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTISGIDLSAYAINWVRQAPGKGLEWIGGIANNNGPTYAN WAKGRFTISKISTTVDLKITSPTTDTATYFCARFPPGTNGGTDYFNIWGPGLTVTVSL
2	QSVEESGGRLVTPGTPLTVTCTVSGFSLSGYDMNWNVRQAPGKGLEWIGMIYPNSGTN YATWAKGRFTISKTPTTVALKITSPTTDTATYFCARDSGWGAFDPWGPGLTVTISS
3	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYAIWVRQAPGKGLEWIGGISNGTTYAS WAKGRFTISKISTTVDLKITSPTTDTATYFCARFPPGSNSGTDYFNIWGPGLTVTVSL
4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLGLVSVWVRQAPGKGLEWIGVIGKSGNTYYAS WAKGRFSISKSTTVDLKIASPTTDTATYFCGRNISGSVAVWGPGLTVTVSL
5	QSLEESGGDLVPGASLTLTCTASGFSSSSYYMCWVRQAPGKLEWIACIYAGSSGST YYASWAKGRFTVSKSTSTTVLTMSTLAADTATYFCARDLGAGYAGYASDFNLWGP GLTVTVSS
6	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSIYAIWVRQAPGKGLEWIGGINNGIIHYAN WAKGRFTSSKISTTVDLKITSPTTDTATYFCARFPPGSNSGTDYFNIWGPGLTVTVSL
7	QSLEESGGDLVPGASLTLTCTASGFSSSSYYMCWVRQAPGKLEWIGCIYGGSSGKT WYASWAKGRFTISKSTSTTVLQMTSLAADTATYFCARDNYDWYFNLWGPGLTVTVS S
8	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLMYAINWVRQAPGKGLEWIGGIANNNGPTYA SWAKGRFTISKISTTVDLRITSPTTDTATYFCARFPPGSNSGTDYFNIWGPGLTVTVSL
9	QSLEESGGDLVPGASLTLTCKASGFDLSYYMCWFRQAPGKPEWIACIYADDATTY YATWAKGRFTVITSSTTVTLQMPSTLAADTATYFCARRADYVGFVIWAYFNLWGPGL TVTVSS

30

40

50

【図 4 - 2】

配列番号	重鎖可変領域
10	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGDLSRNAMSWVRQAPGKGLEWIGIRITGTTWYA SWAKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCARGNPGWASTWGPGLTVTVSS
11	QEQLVESGGGLVQPGASLTCTCTSGFSFDNYAMCWVRQAPGKGLEWIIACIYVSGGS YYASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATHFCARGVVIGNAYMAHFSLWGSGL TLTVTVSS
12	QSVESGGGLVQPGASLTCTCTSGFSFSSGYIMCWVRQAPGKGLEWIGIYTSSTGY ASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARRLNYYTYPAYGYGFNLWGPGL TVTVSS
13	QEQLVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFSFNGNYICWVRQAPGKGLEWIIACIYAGSSGS YYASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCVRDKPAGGSSYTLWGPGLTVTVS S
14	QEQLVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIIACIYAGSSDS YYASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARGGGIYQNLWGPGLTVTVSS
15	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFSFVSMYWMCWVRQAPGKGLEWIIACIYTGSSGK THYASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTALYSCARAGSVGYDYTFNLWGPGLT LTVTVSS
16	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGFSLNSYDMSWVRQAPGKGLEWIGIYDGSSTYYAN WAKGRFTIAKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCARTLNTLPFNIWGPGLTVTVSL
17	QEQLVESGGGLVQPEGSLTCTCTSGFSFSSYYICWVRQAPGKGLEWIIACIYAGSSGS YYASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARDLGDGDAYGLWGPGLTVTVS S
18	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTASGIDFSSYYICWVRQAPGKGLEWIIACIYAGSSGTY ASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARGTSSHYTSLNWLWGPGLTVTVSS

【図 4 - 3】

配列番号	重鎖可変領域
19	QEQLVESGGGLVQPEGSLTCTCTSGFSFSDGYWMCWVRQAPGKGLEWIGIYTGPG GTFYASWAKGRFTISKSTTTVLQNLSTAADTATYFCARDLNGADSGSLWGPGLTV VSS
20	QSVESGGRLVTPGTLTLCTCTSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIHYGYTAYAS WAKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCARGGDADNFYNIWGPGLTVTVSL
21	QEQLVESGGGLVTPGGTLTLCTCTSGFTISNYQMTWVRQAPGKLEWIGIYFIKADGSAY ANWAKGRFTISRTSTAVTSLTTPTTGDATYFCARDFYAGSSGNVNGDIWGPGLTVTVS L
22	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGFSLNMYAINWVRQAPGKLEWIGIATNGIIHYAS WVKGQFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCRFPNGSGGTAYFNIWGPGLTVTVSL
23	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGFSLNMYDMNVVRQAPGKLEWIGIYMPNSGTNY ASWAKGRFTISKPTTVALKITSPTTEDATYFCARDSGWGAFFPWGPGLTVTVSS
24	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGFSLNMYDMNVVRQAPGKLEWIGIYMPNGGTN YATWAKGRFTISKPTTVALKITSPTTEDATYFCARDSGWGAFFPWGPGLTVTVSS
25	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGIDLSSNAMIWVRQAPGKLEWIGIYASDSTYYAT WAKGRFTISKSTTTVDLRMTSLTTEDATYFCARGYSIDIWGPGLTVTVSL
26	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGFSLMYTINWVRQAPGKLEWIGIATHGIIHYAS WVKGFTISKISTTVDLKITSPTTEDATYFCARFPNGSGGTAYFNIWGPGLTVTVSL
27	QSVESGGRLVTPGTLTLCTCTSGFSLSSNISWVRQAPGKLEWIGIISSSGTYASW AKGRFTISKASSTTVDLKITSPTTEDATYFCARGLGRGEYTSNDAFPWGPGLTVTVSS
28	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFSFTTYWMSWVRQAPGKLEWIGIYTVGRGNT YYANWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARGSSDEIALDLWGQGLTVTVSS

10

20

【図 4 - 4】

配列番号	重鎖可変領域
29	QSVESGGRLVAPGTLPLTLCTVSGFSLNMYASWVRQAPGKLEWIGIYHAYASW AKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCARGPYVGEYFDPWGPGLTVTVSS
30	QSVESGGRLVTPGSLTLCTVSGIDLSSHATSWVRQAPGKLEWIGIYKGTGSSAYAS WAKGRFTISKSTATVDLKITSPTTEDATYFCASMFYAGDSGHYHLWGPGLTVTVSS
31	QSVESGGGLVTPGGPLTLCTVSGFSLSTYGVSWVRQAPGKLEWIGIYINTGGSAYAT WAKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCAANNLWGPGLTVTVSS
32	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFSFSSYYICWVRQAPGKLEWIIACIYTGSGSTYY ASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARGGYSYGAVSLWGPGLTVTVSS
33	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGFSLTYAMTWVRQAPGKLEWIGIISNGATAYAS WAKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCARGRSGGWDALDPWGPGLTVTVSS
34	QEQLVESGGDLVQPEGSLTCTCTSGFSFSSYYICWVRQAPGKLEWIIACIYTSSTISY ASWAKGRFTISKSTTTVLRLMTSLTAADTATYFCAREDYAGGTYFRLWGPGLTVTVS S
35	QSVESGGRLVTPGTLPLTLCTVSGFSLNMYAMSWVRQAPGKLEWIGIHYSGYIAYAN WAKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCARGGDADNFYNIWGPGLTVTVSL
36	QEQLKESGGGLVTPGGTLTLCTCTSGFTISNYQMTWVRQAPGKLEWIGIYFIKPGSSAY SWAKGRFTISRTSTTTVLKITSPTTGDTATYFCARDFYAGSSGNVNGDIWGPGLTVTVSL
37	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFSFSSYYWACWVRQAPGKLEWIIACIDGGSSGIT GYANWAKGRFTLSRTSSTAVTLQMTSLTAADTATYFCARELDYFNLWGPGLTVTVSS
38	QEQLKESGGGLVTPGGTLTLCTCTSGFTISSYQMTWVRQAPGKLEWIGIYFINTGSSAY SWAKGRFTISRTSTTTVDLIITSPTTGDTATYFCARDFYAGSSGNVNGDIWGPGLTVTVSL
39	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFSFSSYYMCWVRQAPGKLEWIIACIYAGSSGSTY YASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARGAGSNGDFNLWGPGLTVTVSS

【図 4 - 5】

配列番号	重鎖可変領域
40	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFDFSSNYIMCWVRQAPGKLEWIIACIYTGSSGST YYASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARGAGSYGAVRLWGPGLTVTV SS
41	QSVESGGDLVQPEGSLTCTCTSGFSFSSYYMCWVRQAPGKLEWIIACIHAGSSGAA YYATWAKGRFTISKASSTTVLHMTSLTAADTATYFCVRDGYDDYGFNLWGPGLTV VSS
42	QSVESGGHLVTPGTLPLTLCTVSGFSLNMYWVRQAPGEGLEWIGIITSGNTYYA SWAKGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCARISAGSDSYIDNIWGPGLTVTVSL
43	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFSLSSYIMCWVRQAPGKLEWIIACIYTGSSGGT YYASWAKGRFTISKSTTVGLKMTSLTAADTATYFCARDAGNSGYINLWGPGLTVTVS S
44	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGFDFSSGYDMCWVRQAPGKLEWIIACIYTVNDNTW YASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARLYKLWGPGLTVTVSS
45	QSVESGGDLVQPGASLTCTCTSGIYFSSYYTCWVRQAPGKLEWIIACIYDSSSGNTY YASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTADTATYFCGRPYVGYATDLWGPGLTVTVSS
46	QSVESGGRLVTPGTLTLCTVSGFSLSSAAMGWVRQAPGKLEWIGIYISTSGTPYYAS WVNGRFTISKSTTTVDLKITSPTTEDATYFCARDSYAGDYAFNLWGPGLTVTVSS
47	QSVESGGRLVTPGTLPLTLCTVSGFSLNSYDMSWVRQAPGKLEWIGIYINSGTYYAN WAKGRFTIAKSTTTVLKITSPTTEDATYFCARTHTLPFYIYWGPGLTVTVSL
48	QSVESGGDLVQPEGSLTCTCTSGFSFSSYYWACWVRQAPGKLEWIIACIYDSSTSY ASWAKGRFTISKSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARGSGSDYFNLWGPGLTVTVSS
49	QEELVESGGGLVQPEGSLTCTCTSGFSFSSYYICWVRQAPGKLEWIIACIYVGGGGVN YYANWAKGRFTISKSTTTVLEMTSLTADTATYFCARDLGADGYAHLWGPGLTVTV SS

30

40

【図 4 - 6】

配列番号	重鎖可変領域
50	QELVESGGGLVQAGESLKLCKASGIDFSSDGISWVRQAPGKGLKWIAFIYPGVGITHYA HSVKGRFTISSDNAQNTVFLQMTSLTASDTATYFCVRDPIYDDYGGRLDLWGQGLTVTV SS
51	QSLVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGFSLSSYAISWVRQAPGKLEWIGGVANNGITNYAS WARGRFTISKISTTVDLKIISPTTEDTATYFCARFPPGSGNGTDYFNIWGPGLTVTVSL
52	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGIDLSSNALGWVRQAPGKLEWIGYISTGGSAYAT WVNGRFTISKSTTVDLKMTSLTAADTATYFCARDSYAGDYAFNLWGPGLTVTVSS
53	QSLVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGFSLNSYDMSWVRQAPGKLEWIGYIYDSGTTYAS WAKGRFTIAKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARARNTLPFNIWGPGLTVTVSL
54	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGIDLSSNYAMGWVRQAPGKLEWIGVISNGGTVYA NWAKGRFTISKVSTSVPLKITSPTTEDTATYFCARGLYSASGWSYCFDIWGPGLTVTVSL
55	QSVESGGRLVTPGGSLLTCTVSGIDLSSYAMSWVRQAPGKLEWIGIIFSGNTYYAS WAKGRFTISKSTTVDLKITSPTATDATYFCARFDFLVGLTYAGVLWGPGLTVTVSS
56	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGFSLSTYGVSWVRQAPGKLEWIGYINIGRTYYAN WAKSRFTISKSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARNGASGTYYSLIWGPGLTVTVSL
57	QSLVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGFSLMYAINWVRQAPGKLEWIGGIANNPTYYA SWAKGRFTISKISTTVDLKITSPTTEDTATYFCARFPPGSGNGTDYFNIWGPGLTVTVSL
58	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGIDLSSYAMSWVRQAPGKLEWIGIISGNSYASW AKGRFTISKASTTVDLKITVPTTEDTATYFCVGGSGWDLWGQGLTVTVSS
59	QSLVESGGRLVTPGGSLLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQAPGKLEWIGIISGLTYASWA KGRFTISKSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGLGAASATWDIWGPGLTVTVSL
60	QSLVESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYWCWVRQAPGKLEWIAICNFRSGNIY YARWAKGRFTISKSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDKAGDSYFNLWGPGLTVTVSS
61	QSLVESGGRLVTPGTPPLTLCTASGFSLNNYMTWVRQAPGEGLEYIGFIDPSSPYAS WAKGRFTISRTSTTVDLKISSPTAEDTATYFCARGAVGDWGPGLTVTVSL

【図 4 - 7】

配列番号	重鎖可変領域
62	QSLVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGIDLSSYHMSWVRQAPGKLEWIGYVSGSAWYA SWAKGRFTISKSTTVDLKITSPTTEDTATYFCVRGILVSDLWGPGLTVTVSS
63	QQQLEESGGGLVKPEGSLLTCKASGDFSTIPMCWVRQAPGKLEWIAICPYDYGDTF YATWAKGRFTISKSTTVTLQMTSLTVADTATYFCARGPIMVVSYPVFNWGPGLTVTV SS
64	QSLVESGGDLVQPGASLTLCTASGFISSDNYAMCWVRQAPGKLEWIAICFSGSGSIAY ATWAKGRFTISKSTTVTLQMTSLAAADTATYFCARSYSGGYKVYVFDLWGPGLTVT VSS
65	QEQLVESGGGLFQPGGSLLTCTASGFTISSYHMGWVRQAPGEGLEYIGITTTGSSYYA SWARGRFTISKSTTVDLKMTSLTAADTATYFCAGIAVASLWGPGLTVTVSS
66	QSLVESGGDLVKPGASLRLCTASGLSFSSRYWYVVRQAPGKLEWIAICDTGSRGFTY YPSWAKGRFTISKSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARLTDYDDYDLWGPGLTVTVSS
67	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTASGFSLYFLTWVRQSPGKLEWIGIFMNSGGSTYYAS WVNGRFTISKSTATVDLKITGATTEDTATYFCARMFYAGDSGHYFDLWGPGLTVTVSS
68	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGIDLSSYAMSWVRQAPGKLEWIGIMRSSGITWYA SWAKGRFTISKSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDSYDDYDNGSYGMDPWGPGLTVT VSS
69	QEQLVESGGDLVKPEGSLLTCTASGDFSSNAMCWVRQAPGKLEWIAICVAGSRGSA YYASWVNGRFSIKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAREYVGSQGYFNLWGPGLTV SS
70	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGFSLSYAMSWVRQAPGKLEWIGITWADTYTYS WAKGRFSIKSTSTTVDLKVASPTTEDTATYFCARFDYLVGGTWAGVLWGPGLTVTVSS
71	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTASGFSLSNYAMGWVRQAPGKLEWIGINGVSGTTYA TWANGRFTISKSTTVDLKIIRPTTEDTATYFCARGVGDTTDTQLDLWGQGLTVTVSS

10

20

【図 4 - 8】

配列番号	重鎖可変領域
72	QEQLVESGGGLVQPEGSLLTCTASGDFDSGSYWCWVRQAPGKLEWIAICIDGEGSG NTYYASWVNGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDPSAWGGLDLWGPGLTV TVSS
73	QSLVESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKLEWIAICIDTGDGTY YASWVNGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARYNNGWDYFNLWGPGLTVTVS S
74	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGFSLIAYGVNWWVRQAPGKGLQWIGISNSGGTTYAS WAKGRFTISKSTTVDLRITSPTTEDTATYFCGRGSLWGPGLTVTVSS
75	QEQLVESGGGLVQPEGSLLTCTASGFTISNSYIMCWVRQAPGKLEWIGICIDAGSVG DTSYATWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARRYAGSGYFISPNLWGPGL TVTVSS
76	QEQLVESGGGLVQPEGSLLTCKASGDFSSNAMCWVRQAPGKLEWIAICYNIGDGS TYASWVNGRFTISRSTSLNVLQMTSLTAADTATYFCAREYVDSQGYFNLWGPGLTV TVSS
77	QSLVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGFSLSSYAMGWVRQAPGKLEWIGIISNGATAYAS WAKGRFTISKSTSTTVDLKMTPTTEDTATYFCARGSGGWDAFDPWGPGLTVTVSS
78	QSLVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGIDLNTNGVSWVRQAPGKLEWIGYIFGTGNTYYAS WAKGRFTISKSTTVDLKMTSLTADTATYFCARFDIWGPGLTVTVSL
79	QEQLVESGGGLVKPGASLTLCTASGFSFSSGYIMCWVRQAPGKLEWIAICYVIGTGS TYASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDTGNSNYQFNLWGPGLTV VSS
80	QSLVESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSGYCLCWVRQAPGKLEWIAICKHGGASGTT YYATWAKGRFTISKSTSTTVTLQVTSLVADTATYFCARDVSVGDANYPYTAFDLWGP GLTVTVSS

【図 4 - 9】

配列番号	重鎖可変領域
81	QSLVESGGDLVKPGASLTLCTASGSDISSYWCWVRQAPGKLEWIAICVAGSGSGT YYASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAREYSSANSYDLWGPGLTVTV SS
82	QSLVESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYIMSWVRQAPGKLEWIAICDTGTGITYY ASWAKGRFTISKSTPTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDPTAAGGYVFDLWGPGLTVTVS S
83	QEQLVESGGDLVKPEGSLLTCTASGDFDSYNTICWVRQAPGKLEWIAIYINTGSSGTTY YASWAKGRFTISKSTSTTVTLQNLSLTAADTATYFCAGSGSYKFRNLWGPGLTVTVSS
84	QSLVESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYIMCWVRQAPGKLEWIAICVAGSGSGTY YASWAKGRFTISKSTSTTVLQMTSLTAADTATYFCARDRGDTDISLWGPGLTVTVSS
85	QSVESGGRLVAPGTPPLTLCTVSGFSLNYAMSWVRQAPGKLEWIGIINIDSTYYTN WAKGRFTISKSTTVDLKMTSPTTEDTATYFCARGPYVNNENVPDPWGPGLTVTVSS
86	QSLVESGGRLVTPGGSLLTCTVSGIDLSSYAVGWVRQAPGKLEWIGYINAGGSAYAT WAKGRFTISRSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAGNRYDFAIWGPGLTVTVSL
87	QSLVESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYIMCWVRQAPGKLEWIAICVADSSGTY YASWAKGRFTISSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGPYSFDFWGPGLTVTVSS
88	QSLVESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSRYVCWVRQAPGKLEWIAICIDAGDGDY ARWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTGLTAADTATYFCARGDAYRDDYASDLWGPGLTVTVS S
89	QSLVESGGRLVTPGESLLTCTVSGIDLSSANAMSWVRQAPGKLEWIGIFDTYLTINA NWAKGRFTISRSTTVELKMTSPTIEDTATYFCARYIGSVGYRRMDIWGPGLTVTVL
90	QSVESGGRLVTPGGSLLTCTASGFSLNNYHMSWVRQAPGKLEWIGIFRTDGSFAFYA TWAKGRFTISKSTATVDLKVTSATTEDTATYFCARMFYAGDSGHYFDLWGPGLTVTVSS
91	QSVESGGRLVTPGTPPLTLCTVSGFSLNYGLTWVRQAPGKLEWIGYINNNRNTYYA SRAKGRFTISKSTTVDLQMTSPTTEDTATYFCARNGAGGYSSLIWGPGLTVTVSL

30

40

50

【図 4 - 1 0】

配列番号	重鎖可変領域
92	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACVYAGSSGST YYASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDRGTDISLWGPGLTVSS
93	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTCKASGFLSTYAMSWVRQAPGKGLEIIGIIDASVTYYAS WAKGRFTISKSTSTTVDLITSPPTEDTATYFCARSSSYAYGFDPWGPGTLTVSS
94	QEQLKESGGGLVQPGGSLKLSCKASGDFSNYGVSWWVRQAPGKGLEWVGIDPVFRSA YYASVWVNGRFTISSHNAQNTLYLQLNSLTAADTATYFCARKGYFHYFNLWGPGLTVSS
95	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYYWICWVRQAPGKGLEWIACIGGNSGNIYY ARWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDRAGNSYFNLWGPGLTVSS
96	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKGLEWIGCIYSSNGLTW YATWAKGRFTVSKSTSTTVTLQMTSLTAADTASYFCWRVWSLWGPGLTVSS
97	QEQLVEYGGDLVQPEGSLTLCTCKASGDFSSNAMCWVRQAPGKGLEWIGCVTGGSGST YYASWAKGRITISSETSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGYDGYVVLWGPGLTVSS
98	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWVAGVDGSGGIK WYANWAKGRFTISKSTPTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDPTAAGGYFDFLWGPGLTV TVSS
99	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYYWYVVRQAPGKGLEWIACFHAGSGSTYY ASWVWNGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGSGSIYTPSYFDLWGPGLTV VSS
100	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLRYGVSWVRQAPGKGLEWIAWISSGSAYAT WAKGRFTISKSTTVDLKITSPTTEDTATYFCGESDIWGPGLTVSL
101	QSLSESGGDLVQPEGSLTLCTASGFSFNNYYMCWVRQAPGKGLEWVACITGSTGS TYANWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDDKVEHGYGLWGPGLTV VSS

【図 4 - 1 1】

配列番号	重鎖可変領域
102	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACVYAGSSGSSY YASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARSMYAGYAGYAMPGYFNLWG PGTLTVSS
103	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIRRSATWYA NWARGRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDSYDDYDGSYGMDFWGPGLTV VSS
104	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIGCIYDGSSDSAY YATWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDYDYYDGYTYAAGFDLWGP GTLTVST
105	QSLSESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLSSYAMGWVRQAPGKGLQYIGIITYGGSTYYAS WAKGRFTISKSTSTTVNLKMTSLTTEDTATYFCARGLGASTTWDIWGPGLTVVSL
106	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSGYDMCWVRQAPGKGLEWIACVYSSGST YYASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMPSLTAADTATYFCARDIITDSVWITRLDLWGQGLTV VSS
107	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTASGFSFSSYYMSWVRQAPGKGLEWIGVSWNGNTYY ASWAKGRFTVSKSTSTTVDLKISPTTEDTATYFCARFDYLVGDTYAGVLWGPGLTVSS
108	QSLSESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLSSHATSWVRQAPGKGLEWIGFIKSGGSTYYAS WAKGRFTISSETSATVDLKITSPPTEDTATYFCASMFYAGDSSGNYLHWPGLTVSS
109	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYYWICWVRQAPGKGLEWIAICADGNSGT YYASWARGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAREGSSAYPSYFNWGPGLTV VSS
110	QSLSESGGRLVTPGGSLLTLCTVSGIDLSSYMAWVRQAPGKGLEWIGINTGGSAYAS WAKGRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYGNRDFNIWGPGLTVSL
111	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTASGFLSSYHMCWVRQAPGKGLEWIGIFKADGNTYYA TWAKGRFTISRSSATVDLKITSATAEDTATYFCARMFYAGHTSGHYFDLWGPGLTVSS

10

20

【図 4 - 1 2】

配列番号	重鎖可変領域
112	QSLSESGGDLVKPEASLTLCTASGFSFGDYDMCWVRQAPGKGLEWIACIGASSNDT YYASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGDYTYGDAGYTYSTSHYFN WGPGLTVTVSS
113	QSLSESGGDLVQPEGSLTLCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIAICISVSSGSTY YANWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAREGADYQGHFNLWGPGLTVTS S
114	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGIIRRSGFYYAS WARGRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARDSYDDYDGSYGMDFWGPGLTV VSS
115	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSSYMTWVRQAPGKGLEWIGLISGRYYAT WAKGRLTISKSTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAREIGSGYDAPYFNLWGPGLTVSS
116	QSLSESGGDLVQPEGSLTLCTASGFSFNSYYMCWVRQAPGKGLEWIAICYTGTGST YYASWAKYRFTISKISSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDRVEHGYGLWGPGLTVSS
117	QEQLSESGGDLVKEGSLTLCTCKASGFTISSYYWVRQAPGKGLEWIGIAINSITYAN WAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDLSSYDMDLWGPGLTVSS
118	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTKASGLDFSSVYDMCWVRQAPGKGLEWIAICYSVSGSGST YYANWAKGRFTISSETSTTVTLQMTNLTAADTATYFCARVLNGWGEYFNLWGPGLTV TVSS
119	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTASGFLSSYHMSWVRQAPGKGLEWIGIFVGTGDTYYAS WAKGRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCGRGVAAGDIWGPGLTVSL
120	QSLSESGGRLVTPGTPLTLCTASGFLSGLVSWVRQAPGKGLEWIGVIGKSGSTYYAS WAKGRFSISKSTSTTVDLKIASPTTEDTATYFCGRNIGSVAWGPGLTVSL
121	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLCTKASGDFNDRDAMSWVRQAPGKGLEWIGSIVSGSGST YYASWAKGRFTISSETSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGDGYGVVLWGPGLTVTS S

【図 4 - 1 3】

配列番号	重鎖可変領域
122	QSLSESGGDLVKPGASLKLSCAASGFLSSYYWICWVRQAPGKGLEWIAICVYAGSSGSTYY ASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGISYALLWGPGLTVTVSS
123	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLRYAMWVRQAPGKGLEWIGIIRGTYYASW AKGRFTISKSTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGVGHEVNNLWGPGLTVSS
124	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSYYWICWVRQAPGKGLEWIAICVAGSSGRT YYANWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARKLSDWDYGYFNLWGPGLTV VSS
125	QSLSESGGDLVKPGASLTLCTASGIDFSSYYMCCVRQAPGKGLEWIAICAGSSGSTY YASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGYAGYGYPTPSWLDLWGQ GTLTVSS
126	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTCKASGFLSSYYMSWVRQAPGEGLEWIGTINAASGATW YASWAKGRFTISKSTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGGTTGSNYYGMDPWGPGLTV VSS
127	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLRSNAASWVRQAPGKGLEWIGIISTGGSTYYAT WAKGPFTISKSTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCVIRFWGPGLTVSS
128	QSVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIINTGYTYAS WAKGRFTISKASTTVDLKITSPTTEDTATYFCARVLGAGSSYYTSYRDLWQGGLTVTS S
129	QSLSESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLISNAISWVRQAPGKGLEWIGHSDIRGSAYAS WAKGRFTISRTSTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARIADVNTQLDLWGQGLTVTVSS
130	QSLSESGGDLVKPGASLTLCAASGFSFSGYYMCWVRQAPGKGLEWVACIYAGSNGS TYASWAKGRFTFSKPSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGAGYAGYFNLWGPGLTV VSS
131	QEQLVESGGGLVKEGSLTLCTASGFSFSSYYWICWVRQAPGKGLEWIAICVYADGSGSI YCATWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADTATYFCRNGAGSYWDIYYGMDLWGP GLTVTVSS

30

40

50

【図 4 - 1 4】

配列番号	重鎖可変領域
132	QSLEESGGDLVKGASLTLTCTASGFSSSYMCWVRQAPGKLEWIACIYIGDGNTYY ASWAKGRFTISKSTSTTVLQMTSLTAADATATYFCARGSGGYFDNLWGPGLTVTVSS
133	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFDINNYHMTWVRQAPGKLEWIGFIKAGGSAGY ASWAKGRFTISKSTATVDLRITGATTEDGTYFCVRMFYAGDSGHYFDLWGPGLTVTVS S
134	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYDMTWVRQAPGKLEWIGVISSSDSTYYAS WAKGRFTISKPSSTTVDLKITSPTTEDATATYFCARDHPAFSTVDLDIWGPGLTVTVSL
135	QEQLVESGGGLVKGASLTLTCTASGFSLSSSYCVWVRQAPGKLEWIACIYGGSGGT YYASWAKGRITISKSTSTTVTLQMTSLTAADATATYFCARDAGSSGYINLWGPGLTVTVSS
136	QSLEESGGDLVKGASLTLTCTASGFSFSSNAMCWVRQAPGKPEWIGCIYTSSSGSTYY ASWVNGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTVADTATYFCARYNNGWDYFNLWGPGLTVTVSS
137	QEQLVESGGGLVKGASLTLTCTASGFSFNNGMYMCWVRQAPGKLEWIACIYADNSG STYYASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADATATYFCVRHKGAGSSYILWGPGLTVTV SS
138	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSYHMNWWVRQAPGKLEWIGVIYSGSDTYA SWAKGRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDATATYFCARGILVSNLWGPGLTVTVSS
139	QSLEESGGDLVKGASLTLTCTASGFTISSYMCWVRQAPGKLEWIACIYDSSGSTY NANWVKGRFTISKSTSTTVLRMTSLTAADATATYFCARGTYPFTLWGPGLTVTVSS
140	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYPVNWVRQAPGKLEWIGVIGNRGSDTYA SWAKGRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDATATYFCARGSGYGTGWDADFDPWGPGLTVTVSS
141	QSLKESGGGLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYDMSWVRQAPGKLEWIGTIYDGGSTYYA SWTKGRFTISKASTTVDLKITSPTTEDATATYFCARGSTNMEFWFWGPGLTVSVSS
142	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYGMTWVRQAPGKLEWIGIINIINDTYAS WAKGRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDATATYFCARADYYPDTTGWYLNWGPGLTVTVSL
143	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYWMWVRQAPGKLEWIGITSTGGSAYYA SWAKSRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDATATYFCARDGDSYFKLWGPGLTVTVSS

【図 4 - 1 5】

配列番号	重鎖可変領域
144	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSYAMGWVRQAPGKLEIYGINRGNTYYAN WAKGRFTISKSTSTTVDLKITSPTTEDATATYFCARDSYGGDYAFNLWGPGLTVTVSS
145	QSLEESGGGLVKGASLTLTCTASGFSFSSSYMCWVRQAPGKLEWIACIHAGSSGSA YYASWAKGRFTISKSTSTTVTLQMTSLTAADATATYFCARDGYDDYDGPFLNWPGLTLVT VSS
146	QSLEESGGDLVKGASLTLTCTASGFSFGSDMCWVRQAPGKLEWIACIYGGDGNT YYASWAKGRFTIYKTSSTTVTLKMTSPTAADATATYLCARLHSPYGDAGYPYVFNWGP GTLTVTVSS
147	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSYMNWVRQAPGKLEWIGIYWSGGSAYYA SWAKGRFTISRSTSTTVTLKMTSLTAADATATYFCARNGASGTFDIWGPGLTVTVSL
148	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLCTASGFSFSSSYMCWVRQAPGKLEWIACIYAGSSGS TYASWAKGRLTISKISSTTVTLQMTSLTAADATATYFCARGGGSGVDNNLWGPGLTLVT VSS

10

20

【図 4 - 1 6】

配列番号	軽鎖可変領域
149	AQVLQTTPSSVSAVGGTVTINCQASQSYNNKNLAWYQKLGQPPKLLIYDVSTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGGTEVVVK
150	AQVLQTASSVSAVGGTVTISCQSSQSVYDKKWLWYQKPGQPPKLLIYKASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECDAAATYYCAGGYSGNIWFSFGGTEVVVK
151	AQVLQTTPSSVSAVGGTVTIICQASQSYNNKNLAWYQKLGQPPKLLIYDVSTLASG APSRFKSSGSGKQFTLTISGVQCDDAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGGTEVVVK
152	AQVLQTASPVSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNLLSWYQKPGQPPKLLIYTSSLASGV PSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATVYCQGGYTDATYAFGGGTEVVVK
153	DIVMTQTTPSSVSAVGGTVTINCQASQSVSNLAWYQKPGQPPKLLIYGASNLESV PSRFRGSGSGTEFTLTISGMKAEDAATYYCQSGYTFGAGTKVEIK
154	AQVLQTTPSSVSAVGGTVTINCQASQSYNNKNLAWYQKPGQPPKLLIYDASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGGTEVVVK
155	DPVLQTTPSSASEPVGGTVTIKQASEDIESYLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVP RFRKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQSYYGSSYVAFGGGTEVVVK
156	AQVLQTTPSSVSAVGGTVTINCQASQSYNNKNLWYQKLGQPPKLLIYDVSTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECDAAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGGTEVVVK
157	DIVMTQTTPASVEAVGGTVTIKQASQTISSYLAWYQKPGQPPKLLIYGASTLASGVP RFSGSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYYCLSYYSNSADNTFGGGTEVVVK
158	AAVLQTTPSPVSAVGGTVSISQSSQSVYDNNLAWYQKPGQPPKLLIYETSTLASG VPSRFEKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYNSGDAAFGGGTEVVVK
159	AQVLQTTPSPVSAVGGTVTISCQSSQSVYDNNLAWYQKLGQPPKLLIYASILASG VPSRFKSGSGGTQFTLTINELQCDDAATYYCQGYSGDINVFVGTEVVVK
160	DIVMTQTTPASVEAVGGTVTIKQASQISGNLAWYQKPGQPPKLLIYKASTLASGVP SRFKSGSGGTQFTLTISDLECDAAATYYCQSYGYTSNSYGDFAFGGTEVVVK

【図 4 - 1 7】

配列番号	軽鎖可変領域
161	DVVMQTTPASVSEPVGGTVTIKQASEDIESYLAWYQKPGQPPKLLIYQASKLASGV SRFSGSGYGTFTLTISDLECDAAATYYCQCTLYGVNFVNFVGGGTEVVVK
162	DVVMQTTPASVSEPVGGTVTIKQASEDIESYLAWYQKPGQPPKLLIYASTLASGVSS RFRKSGSGGTFTLTISDLECDAAATYYCQCLYGVNFVNFVGGGTEVVVK
163	DVVMQTTPASVSAVGGTVTIKQASQNIYDNLAWYQKPGQPPKLLIYGASNLESV PSRFKSGSGTEYTLTISDLECDAAATYYCQCSYDGGSYVNFAGGGTEVVVK
164	AAVLQTTPSPVSAVGGTVSISQSSQSVYNNRSLWYQKPGQPPKLLIYASTLASGV PSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYSTISDNFAGGGTEVVVK
165	DVVMQTTPASVSEPVGGTVTIKQASQNIYNNLAWYQKPGQPPKLLIYASTLASGV PSRFKSGSGGTQFTLAISDLDCDAATYYCCTFYSGSYVAAFGGGTEVVVK
166	DVVMQTTPASVSEPVGGTVSINCQASEDIESYLAWYQKPGQPPKLLIYGASNLASGV SRFKSGSGTEYTLTISDLECDAAATYYCQGIYGVNFVNFVGGGTEVVVK
167	AYDMTQTTPASVEVGGTVTIKQASQNIYNSLWYQKPGQPPKLLIYKASTLASGV SSRFRKSGSGTEFTLTISDLECDAAATYYCQAGAGWNNLDNAFGGGTEVVVK
168	AQVLQTTPSSVSAVGGTVTINCQSSQSVYNNLAWYQKPGQPPNLLIYRASKLAS GVPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLVYDDADNAFGGGTEVVVK
169	AVVMQTTPASVSAVGGTVTINCQSSQSVYNNNLLAWYQKPGQPPKLLIFQASTLAS GVPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECDAAAYCAGGYSTNTDTYFGGGTEVVVR
170	AQVLQTTPSSVSAVGGTVTINCQASQSYNNKNLAWYQKLGQPPKLLIYDASTLSG VSSRFRKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGEFSCAGDCYAFGGGTLLVK
171	AQVLQTASSVSAVGGTVTISCQSSQSVYDNKWLGWYQKPGQPPKLLIYASTLASG VPSRFKSGSGGTHTLTISDLECDATYYCAGGYSGNIWFSFGGTEVVVK
172	AQVLQTTPSPVSAVGGTVTISCQSSQSVYDNKWLGWYQKPGQPPKLLIYKASTLAS GVPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECDATYYCAGGYSGNIWFSFGGTEVVVK

30

40

【図 4 - 1 8】

配列番号	軽鎖可変領域
173	AAVLTTQTPASVSAAVGGTVTISQSSKSVFNNWLSWFQKPGQPPKLLIYKASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGIYSSDNDNFAFGGTEVVVK
174	AQVLTTQTPSSVSAVGGTVTINCQASQSLYNKKNLAWYQKLGQPPKLLIYDASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAASYCQGEFSCSSGDCYAFGGTEVVVK
175	AYDMTQTTPSVSAAVGGTVTINCQASETIYSLNWYQKPGQPPKLLIYASTLASGVP RFKSGSGGTQFTLTISLGECAADAATYYCQGYSSGRNVENTFSGGTEVVVK
176	AAVLTTQTPSPVSAAVGGTVTISQSSQSIYNNKQLSWFQKPGQPPKLLIYEASKLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGGYSSDNTTFFGGTEVVVK
177	DVVMTQTTPASVSTAVGGTVTIKQASQSIGGSLAWYQKPGQPPNLIYASNLASGV SRFKGSRSGTEFTLTISDLECAADAATYYCQTYDDSYDVPFGGTEVVVK
178	AAVLTTQTPSPVSAVGGTVTISQSSQSVNNKNLAWYQKLGQPPKLLIYDSTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECCDAATYYCAGGYSSADTFAFGGTEVVVR
179	DIVMTQTTPASVSAVGGTVTIKQASQNIQSTLAWYQKPGQPPKLLIYGASTLASGVP SRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQSNYGSNSGGYVFPFGGTEVVVK
180	DVVMTQTTPASVSEPVGGTVTIKQASEDIETYLAWYQKPGQPPKLLIYRASTLASGVP SRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQTLGVNFNANAFGGTEVVVK
181	AFELTQTTPSVSAVGGTVTINCQASEDIENLAWYQKPGQPPKLLIYASTLASGVSS RFKSGSGTEYTLTISDLGCAADAATYYCQSYDGAFTFFGGTEVVVK
182	AQVLTTQTPASVSAVGGTVTIKQSSQSVNDNWLWYQKPGQPPKLLIYTTSKLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGQYSDMSADCFAGGTEVVVK
183	AQVLTTQTPSSVSAVGGAVTINCQSSQSVYNNHLAWYQKPGQPPKLLIYRASKLAS GVPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYFCLGVYDDADNFAFGGTAVVVK
184	AVVMTQTTPASVSAVGGTVTINCQSSQSVHNNNNLAWYQKPGQPPKLLIYQASTLA SGVPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECCDAAAAYCAGGYSTNTDTFTFGGTEVVVR

【図 4 - 1 9】

配列番号	軽鎖可変領域
185	ALVMTQTTPASVEAAGGGTVTISQASEDISSSLAWYQKPGQPPNLIYRASNLASGVP SRFKSGSGGTQFTLTISGVQCADAATYYCAYYISDDLYNFAFGGTEVVVK
186	AVVMTQTTPASVSAVGGTVTISQASQSVHNNNNLAWYQKPGQPPKLLIFQASTLA SGVPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECCDAAAAYCAGGYSTNTDTFTFGGTEVVVR
187	DVVMTQTTPASVSAVGGTVTIKQASEDIESYLAWYQKPGQPPKLLIYRASTLASGVP SRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQTYGVNFNANAFGGTEVVVK
188	DVVMTQTTPASVSAVGGTVTIKQATEDIESFLAWYQKPGQPPKLLIYRASTLES GVPSRFKSGSGTEFTLTISDLECAADAATYYCQTYGVNFNANAFGGTEVVVR
189	AIKMTQTTPSSVSAVGGTVTINCRASEDIKSLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPS RFKSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYYCQSVWYAGGAFAFGGTEVVVK
190	AQVLTTQTPASVSAVGGTVTINCQASQSVYNNHKNLAWYQKPGQPPKLLIYDSTLAS GVSSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCAGFSCASADCFAGGTEVVVK
191	DVVMTQTTPASVSEPVGGTVTIKQASQSIGGSLAWYQKAGQPPKLLIYVSNLES GVSSRFKSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQSYGYSGYVFAFGGTEVVVK
192	AQVLTTQTPSPVSAVGGTVSISQSSQSVYGNELSWYQKAGQPPKLLIYKAATLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGNVYDCESSDCAFAFGGTEVVVK
193	DVVMTQTTPASVEAPVGGTVTIKQASQSIKNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVP SRFKSGSGTEYTLTISDLECAADAATYYCQTYGSSSSAYGAFAGGTEVVVK
194	AAVLTTQTPSPVSAVGGTVSISQSSKSVYNNNNLWLSWFQKPGQPPKLLIYASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSISSDNDNFAFGGTEVVVK
195	AAVLTTQTPSPVSAVGGTVSISQSSQSVYNNNNLWLSWFQKPGQPPKLLIYASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYSSDNGFGRGTAVVVK
196	DVVMTQTTPSVSEPVGGTVTIKQASQSIGSYLSWYQKPGQPPKLLIYDASTLASGVP SRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQYQYISNTYGVYFGGTEVVVK

10

20

【図 4 - 2 0】

配列番号	軽鎖可変領域
197	DVVMTQTTPASVSEPVGGTVTIKQASQNIQNNLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLAS VPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQTYGSGYVSAFGGTEVVVK
198	ALVMTQTTPSPVSAVGGTVTINCQASEDIYSLNLAWFQKPGQPPKLLIYASTLASGV SRFKSGSGGTQFTLTISGLQCDDAATYYCLGVYTIYISADNFAFGGTEVVVK
199	AQVLTTQTPSSVSAVGGTVTINCQASQSLYNKKNLAWYQKLGQPPKLLIYDSTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGTEVVVK
200	AAVLTTQTPSPVSAVGGTVSISQSSKTVYNNNNLWLSWFQKPGQPPKLLIYASTLAS GVPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSISSDNGFSGGTEVVVK
201	AAVLTTQTPSPVSAVGGTVTISQSSQSVYNNNRLSWFQKPGQPPKLLIYASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYSDISDNFAFGGTEVVVK
202	AQVLTTQTPSSVSAVGGTVTISQSSQSVYSTNLAWYQKPGQPPKLLIYDASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGEFNCSSGDCSTFGGTEVVVK
203	DVVMTQTTPASVSAVGGTVTINCQASENIANHLAWYQKPGQPPKLLIYASALASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECCDAATYYCQTFWDINNFGGTEVVVK
204	AAVLTTQTPSPVSAVGGTVTIKQSSQSVYNNNELSWYQKPGQPPKLLIYDASKLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDADNFAFGGTEVVVK
205	AQVLTTQTPSSVSAVGGTVTINCQASQSLYNKKNLAWYQKLGQPPKLLIYDSTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECGDAAYFCQGEFSCSSGDCYAFGGTEVVVK
206	AQVLTTQTPASVSAVGGTVTISQSSQSVYSGDALWLFQKPGQPPKLLIYASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECCDAATYFCAGAYSGNVGTFGGTEVVVK
207	AYDMTQTTPASVEAVGGTVTIKQASQSISSNLAWYQKSGQPPKLLIYASTLASGVP RFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQTYSGSNVENSFGGTEVVVK
208	AIDMTQTTPSPVSAVGGTVTINCQASENIYSLAWYQKPGHSPKLLIYASTLES GVPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCQTYIYNNNAEDNTFGGTEVVVK

【図 4 - 2 1】

配列番号	軽鎖可変領域
209	DVVMTQTTPASVEAAGGGTVTIKQASQSISSLYSWYQKPGQPPKLLIYRASNLASGVP SRFKASESGTEFTLTISDLECAADAATYYCQTFGATNDQYGNFAFGGTEVVVK
210	DIVMTQTTPASVEAAGGGTVTIKQASQSISSLYSWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVSS RFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQTVSSGGTVGYGNFAFGGTEVVVK
211	DPVMTQTTPASVSEPVGGTVTIKQASQSIINNLLAWYQKPGQPPKLLIYASTLASGV SRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQNYGYGLSTNYVVFSGGTEVVVK
212	AQVLTTQTPSSVSAVGGTVTINCQASQSVYANNLAWYQKPGQPPKLLIYKASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTINGVQCDDAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGTEVVVK
213	DVVMTQTTPASVEAAGGGTVTIKQASESISNLSWYQKPGQPPKLLIYDSTLES GVPSRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQTAGSINVSYGNFAFGGTEVVVK
214	AQVLTTQTPASVSEPVGGTVTIKQSSQSVYNNNNLWLSWFQKPGQPPKLLIYASTLAS GVPSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSDYSSVDCNFAFGGTEVVVK
215	AAVLTTQTPSPVSAVGGTVTISQASQSVHKNLAWYQKPGQPPKLLIYEASKLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTMSDLECCDAATYYCAGGYSDTDTFTFGGTEVVVK
216	DVVMTQTTPASVEAAGGGTVTIKQASQSISSLYSWYQKPGQPPKLLIYRASSLSGVP SRFKGTSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQTYGSSSTSRSGNFAFGGTEVVVT
217	DIVMTQTTPASVEAAGGGTVTIKQASQNIINNLSWYQKPGQPPKLLIYKASTLASGVP SRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQSYYYGISSTYAFYTFGGTEVVVK
218	DVVMTQTTPASVSAVGGTVTIKQASEDIESYLAWYQKPGQPPKLLIYASALASGVPS RFKSGSGGTQFTLTISDLECCDAATYYCQTYWDSSTVGAFGGGTAVVVK
219	AAVLTTQTPSPVSAVGGTVSISQSSQSVYNDNLWLFQKPGQPPKLLIYASTLASG VPSRFKSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCSGGYISSDNDNFAFGGTEVVVK
220	DVVMTQTTPASVSAVGGTVTIKQASESISGLAWYQKPGQPPKLLIYRASTLES GVSSRFKSGSGGTQFTLTISDLECAADAATYYCQTYGSSGNFAFGGTEVVVK

30

40

50

【図 4 - 2 2】

配列番号	軽鎖可変領域
221	DIVMTQTSPASVSAVGGTVTINCQASQSIYLNWYQQKPGQPKLLIYRASTLASGVP SRFSGSGSGTGFTLTISGVQCDDAATYCYLYGYVTSNADFAGGGTEVVVE
222	AQVLTQTSPSSVAAGGDTVINCQASQSVYKNNYLAWFQQKPGQPKRLIYASTLDSG VSSRFKSGSGTGFTLTISDVQCDDAATYCYCLGTVDYCSADCGAFGGTEVVVK
223	AQVLTQTASSVSAVGGTVTISCQSSQSVYNNWLGWYQQKPGQPKLLIYASTLAS GVPSRFKSGSGTGFTLTISGVQCYDAATYCYCQGYTSNNGWYFAGGGTEVVVK
224	DIVMTQTSPASVSEPVGGTVTIKQASEDIYNLLAWYHQKPGQPKLLIYGASTLASGVP RFKSGSGSGTGFTLTISDLECAATAATYCYQSYYYGISSTYAFYTFGGTEVVVE
225	AFELTQTSPSSVAAGGTVTINCQASEDIESYLAWYQQKPGQPKFLIYGASTLASGVP RFKSGSGSGTEYTLTISDLECAATAATYCYQTYGGGINIFTFGGGTEVVVE
226	AQVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQASQSVSNYLSWFQQKPGQPKLLIYDASDLASG VPSRFKSGSGTGFTLTISDLECDAAATYCYCLGTYDCSTDCYAFGGTEVVVK
227	DVVMTQTSPASVSEPVGGTVSLKQASESDSYLNWYQQKPGQPKLLIYGASTLASGVP SRFKGSRSGTEYTLTISDLECAATAATYCYQTYGVGNFVNPNAFGGGTEVVVK
228	ALVMTQTSPSSVAAGGTVTINCQASQNIYSSLAWYQQKPGQPKLLIYGASNLES SRFKSGSGSGTEFTLTISALECDDAATYCYCQGGYISSTDNAGGGTEVVVK
229	AYDMTQTSPASVEAVVGGTVTIKQASQSIYSLAWYQQKPGQPKLLIYRASTLASGVP SRFKSGSGSGTEYTLTISDLECAATAATYCYCQGGYSSNVNAGGGTEVVVK
230	AFELTQTSPSSVAAGGTVTIKQASQNIYSLAWYQQKPGQPKRLIYAASTLASGVP RFKNGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYCYCQGGYSSDVTFFGGTEVVVK
231	AAVLTQTSPSSVAAGGTVTISCQSSQSVTDNFWFQQKPGQPKRLIYGASTLASGVP PSRFKSGSGTGFTLTISDVQCDDAATYCYCAGGYSSDVFAGGGTEVVVK
232	AYDMTQTSPSSVAAGGTVTINCQASEDIESYLAWYQQKPGQPKLLIYASTLASGVP SRFKSGSGSGTGFTLTISDLECAATAATYCYCQTYGVGNVNPNAFGGGTEVVVK

【図 4 - 2 3】

配列番号	軽鎖可変領域
233	DVVMTQTSPASVSAVGGTVTIKQASQSISSYLAWYQQKPGQSPKLLIYASNLASGVS SRFKSGSGSGTEYTLTISDLECAATAATYCYQCTYGGSGDVPFGGGTEVVVK
234	DIVMTQTSPASVEAAVGGTVTIKQASQSISSYLAWYQQKPGQPKLLIYRTSILES FKSGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYCYQCTYGTNTNGHYVFGGGTEVVVK
235	DVVMTQTSPASVSEPVGGTVTIKQASQNISSDLAWYQQKPGQPKLLIYDASALASGV PSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCDDSATYCYCQCTYSGSPHTFGGGTEVVVK
236	DIVMTQTSPASVEAAVGGTVTIKQASQSISSYLAWYQQKPGQPKLLIYRASTLASGVP RFKSGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYCYQSVYSSISNYGGGAFGGGTEVVVK
237	AQVLTQTSPASVSAVRGTVTIKQASESVGKNSLWYHQKPGQPKLLIFGTSTLASG VPSRFSGSGSETQTFLTISDLECDAAATYCYCAGGYSGNMYVFGGGTEVVVK
238	AAVLTQTSPVSAAVGGTVTISCQASQSVHNNKNLAWYQQKPGQPKLLIYDSTVAS GVPSRFKSGSGTGFTLTISDLECDAAATYCYCAGGYSTDTFAFGGGTEVVVK
239	AAVLTQTSPVSAAVGGTVTIKQSSQSVYRNLSWYQQKPGQPKVLVYDASNLAS GVPDFRSGSGSGTGFTLTISGVQCDDAATYCYLGGYDDADNTFGGGTEVVVK
240	DVVMTQTSPASVSEPVGGTVTIKQASEDIESFLAWYQQKPGQPKLLIYASTLASGVP RFKSGSGSGTGFTLTISDLECAATAATYCYCQTYGVGNFVNPNAFGGGTEVVVK
241	DVVMTQTSPASVSEPVGGTVTIKQASEDISSRLAWYQQKPGQPKLLIYRASTLASGVP SRFKSGSGSGTEYTLTISDLECAATAATYCYQSNYAIISGCAAFGGGTEVVVK
242	ALVMTQTSPSSVAAGGTVTINCQASQNIYSLAWYQQKPGQPKLLIYGASNLES PSRFKSGSGSGTEFTLTISDLECDAAATYCYQSAVYSSSAVAFGGGTEVVVK
243	AIDMTQTSPSSVAAGGTVTINCQASENIYSLAWYQQKPGQPKLLIYDSSLASGVP RFGSGSGSGTEFTLTISGIQCDDAATYCYQCTYIYNNAESNAGGGTEVVVK
244	AQVLTQTSPVSAAVGGTVTINCQSSQSVADNLLAWYQQKPGQPKLLIYKASTLASG VPSRFKSGSGTGFTLTISDLECDAAATYCYGVGYSTGYAFGGGTEVVVK

10

20

【図 4 - 2 4】

配列番号	軽鎖可変領域
245	AQVLTQTSPSPVAAGGTVTINCQASQSVYGTNRSLAWYQQKPGQPKLLIYDASTLAS GVPSRFSGSGSGTGFTLTISGVQCDDAATYCYCQGEFSCSNGDIAFGGGTEVVVK
246	AFELTQTSPSSVAAGGTVTIKQASQNIYKFAWYQQKPGQPKRLIYASTLASGVP RFKNGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYCYCQGGYSSDVTFFGGTEVVVK
247	AYDMTQTSPASVEALGGTVTIKQASQSIGVSLAWYQQKPGQPKLLIYASTLASGVS RFKSGSGSGTEFTLTISGVECAATAATYCYCQGYTSNVDNFVGGGTEVVVK
248	AQVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNYLWYQQKPGQPKRLIYASASKLESG VPSRFSGSGSGTGFTLTISDVQCDDAATYCYCLGSYDCSSADCNVFGGGTEVVVK
249	DVVMTQTSPASVSAVGGTVTINCQASEIDNWLAWYQQKPGQPKLLIYASNLASGV SSRFEGSTSGTGFTLTISDLECAATAATYCYQTFYGVNVPNAFGGGTEVVVK
250	AAVLTQTSPSPVAAGGTVTIKQSSQSVYNNNLAWYQQKPGQPKLLIYDASNLASG VPDRFSGSGSGTGFTLTISGVQCDDAATYCYLGVYDDADNAGGGTEVVVK
251	DVVMTQTSPASVEAAVGGTVTIKQASQSISSYLWYQQKPGQPKLLIYRASSLES RFKGTSGSGTEFTLTISDLECAATAATYCYQCTYGSSTSSRSGNAGGGTEVVVK
252	DVVMTQTSPASVEADVGGTVTIKQASQSIYSLAWYQQKPGQPKVLIYRASTLES SRFKSGSGSGTGFTLTISDLECAATAATYCYCQTYGSSGSFLAFGGGTEVVVK
253	AYDMTQTSPASVEAVGGTVTIKQASESISNLAWYQQKSGQPKLLIYASTLASGVP RFKSGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYCYQTYSGSVNVSFGGGTEVVLK
254	AAVLTQTSPSPVAAGGTVTISCQSSQSVYNNNLAWYQQKSGQPKLLIYRASTLTSGVP SRFKSGSGSGTGFTLTISDVQCDDAATYCYCAGDYSSSDNTFGGGTEVVVK
255	DVVMTQTSPASEPVGGTVTIKQASQNIYSDFAWYRQKPGQPKLLIYASALASGVP SRFKSGSGSGTDFLTISDLECDAAIYCYQTYWESNNIGTFGGGTEVVVK
256	AAVLTQTSPSPVAAGGTVTISCQASQSVYNNKNLAWYQQKPGQPKLLIYASSLASG VPSRFKSGSGTGFTLTISDLCDDAATAATYCYCAGGYSGADTFAFGGGTEVVVK

【図 4 - 2 5】

配列番号	軽鎖可変領域
257	AFELTQTSPASVEAAVGGTVTIKQASQSISSYLWYQQKPGQPKLLIYDASDLASGVS RFKSGSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYCYQSYAGISSGVAFGGGTEVVVK
258	DIVMTQTSPASVEAAVGGTVTIKQASQITISYLAWYQQKPGQPKLLIYRASILES RFKSGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYCYQCTYGTNTNGHYVFGGGTEVVVK
259	AQVLTQTSPSPVAAGGTVTINCQASQSVYNNKNLAWYQQKPGQPKLLIYDASKLAS GVPLRFSGSGSGTGFTLTISGVQCDDAATYCYCAGGYDSSVDTFAGGGTEVVVK
260	DTVMTQTSPASVEAAVGGTVTIKQASENIYSLAWYQQKPGQPKLLIYRASTLASGVP SRFKSGSGSGTEFTLTISDLECAATAATYCYQSHYCCSSNDYIYAFGGGTEVVVK
261	DPVLTQTSPASEPAGGTVTIKQASEDISSYLAWYQQKPGQPKLLIYAASTLASGVP FKSGSGSGTGFTLTISDLECAATAATYCYQSYYSISDSVDYFPGGGTEVVVK
262	DVVMTQTSPASVEAAVGGTVTIKQASQSIYSLWYQQKPGQPKLLIYRATTLASGVP RFKGTSGSGTEFTLTINDLECAATAATYCYCQTYGSSASSYGNAGGGGTEVVVK
263	AQVLTQTSPSSVSEPVGGTVTINCQASENIYSLAWYQQKPGQPKLLIYDASDLASGVP RFGSGSLGTEFTLTISGVQCDDAATYCYQTYPSSVYAFGGGTEVVVK
264	AYDMTQTSPSSVAAGGTVTINCQASEISGLAWYQQKPGQPKLLIYASSLASGVP SRFGGSGSGTEYTLTISDLECAATAATYCYQTFYGVNVPNAFGGGTEVVVK
265	AQVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNNLWYQQKPGQPKQLIYRSTLAS GVPSRFSGSGSGTGFTLTISDVQCDDAATAATYCYCAGGYSSSDNAGGGGTEVVVK
266	AAVLTQTSPSPVAAGGTVTISCQASQSVYNNNLWYQQKPGQPKLLIYATSSLASG VPSRFKSGSGSGTGFTLTISEVQCDDAATYCYCQGYSGYINAFGGGTEVVVK
267	DIVMTQTSPASVEAAVGGTVTIKQASQSIGSYSLWYQQKPGQPKLLIYASDLES RFKSGSGSGTEFTLTISDLECAACTYCYQCTYGSISSAGNAGGGGTEVVVK
268	AQVLTQTASPVSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNLWYQQKPGQPKLLIYKASTLDSGV PSRFKSGSGSGTGFTLTISGVQCDDAATAATYCYCQGGYTDATYAFGGGTEVVVK

30

40

【 図 4 - 2 6 】

配列番号	軽鎖可変領域
269	AQVLQTPTSPVSATVGGTVTINCQASQSVYNNRLAWYQQKPGQPPKLLIYEASTLTSGV SSRFKSGSGGAQFTLTISGVQCADAATYYCQGEFSCSNGDCIAFGGGTEVVVK
270	DVVMTQTPTASVEAAGGTVTIKCQASQISITYSSWYEQKPGQPPKLLIYASDLESVPS RFKSGSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQCTYGSISSSGNAFGGGTEVVVK
271	AQVLQTPTSPSVAAGGTVTISCQSSQSVYASVWLGWYQQKPGQPPKLLIYAASLTAS GVPSRFKSGSGSGTQFTLTISDLECGDAATYYCAGGYIGDIYAFGGGTEVVVE
272	DVVMTQTPTASVEAAGGTVTIKCQASQSIYNYLSWYQQKPGQPPKLLIYGASDLASGV PSRFKSGSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQCTYGSRSVSYGDAFGGGTEVVVK
273	DVVMTQTPTPSVSAAGGTVTINCQASQNIYSYLAWYQQKSGQPPKLLIYDASDLESV PSRFKSGSGSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQSYIGISAFYAFGGGTEVVVK
274	DIVMTQTPTASVSEPVGGTVTIKCQASQSIYSLAWYQQKPGQRPKLLIYGASTLASGVPS RFKSGSGSGTDFALTISDLECADAAATYYCQDNYGSSITYGNSFGGGTEVVVK
275	DIVMTQTPTASVEAAGGTVTIKCQASEISGSLAWYQQKPGQSPKLLIGSASTLASGVPS RFKSGSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCQSYHYSTSGSSYGNFTFGGGTEVVVK
276	ALVMTQTPTSPSVAAGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASDLESV PSRFKSGSGSGTEYTLTISDLECCDAATYYCQSTYYNISADFYAFGGGTEVVVK
277	AAVLQTPTSPVSAAVGGTVSISCQSNKNVYDNNALSWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG VPSRFKSGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGDYISDSNTFGGGTEVVVK
278	DIVMTQTPTASVSEPVGGTVTIKCQASQSIINYLSWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESVPS RFKSGSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQCTYGSSSYGGWAFGGGTEVVVK
279	DIVMTQTPTASVSEPVGGTVTIKCQASQSIYSLWYQQKPGQPPKLLIYGASLASGVPS QFKSGSGSGTDFLTISDLECADAAATYYCQSNYGFSSSYAFGGGTEVVVK
280	DVVMTQTPTASVEAAGGTVTIKCQASQISSWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESV PSRFKSGSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQCTYGLSSTYGWAFGGGTEVVVK

【 図 4 - 2 7 】

配列番号	軽鎖可変領域
281	AAVLQTPTSPSSVAAGGTVTINCQSSQSVNNAKNLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTLAS GVPSRFKSGSGSGTQFTLIMSDECGDAATYFCAGGYDRFIDTFAFGGGTEVVVK
282	AAVLQTPTSPVSAAGGTVSISCQSSKSVYDNNWLSWYQQKPGQPPKLLIYQASTLASG VPSRFKSGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYITNSDNGFGGGTEVVVK
283	DVVMTQTPTASVSESVGGTVTIKCQASQISGSLAWYQQKPGQPPKLLIYSTLASGVPS RFSGSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQSYGYGSYVFAFGGGTEVVVK
284	AIEMTQTPTSPSVAAGGTVTINCQASENIYRNLAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV SRFKSGSGSGTQFTLTIGVQCDDAATYYCLSYIYSDNVDFAFGGGTEVVVK
285	DVVMTQTPTASVSEPVGGTVTIKCQASEIDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYSTLASGVPS RFSGSGSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQCTLYGVNFVPNVFGGGTEVVVK
286	DVVMTQTPTASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSWLSWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGV SSRFKGTGAGTEFTLTISDLECADAAATYYCQCTVGSSGVTGYNAFGGGTEVVVK
287	DVVMTQTPTASVSEPVGGTVTIKCQASQISGSLAWYQQKPGQPPKLLIYDASSLESV SRFKSGSGSGTDFLTISDLECADAAATYYCQCTYGGSPNVFGGGTEVVVK
288	AIEMTQTPTASVEAAGGTVTIKCQGSQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVSS RFKSGSGSGTEFTLTISGVECADAAATYYCQGYTTSNVDTFGGGTEVVVK
289	AAVLQTPTSPVSAAPVGGTVSISCQSSPSVSVYLSWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGV SRFKSGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGAYGSSDNTFGGGTEMVVK
290	AAVLQTPTSPVSAAGGTVSISCQSSKSVNNKWLWVWFQKPGQPPKLLIYGAFTLASG VPSRFRSGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGDYSSNDFAFGGGTEVVVK
291	DIVMTQTPTASVEAAGGTVTIKCQASESVGDALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESV SRFKSGSGSGTEFTLTISDLECADVATYYCQSYWYTMGNSYGNFTFGGGTEVVVK
292	AAVLQTPTSPVSAAGGTVSISCQSSKTIYDNNWLSWVWFQKPGQPPKLLIYGASTLASG VPSRFKSGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYINSSDNAFGGGTEVVVK

10

20

【 図 4 - 2 8 】

配列番号	軽鎖可変領域
293	AIKMTQTPTSPSSVAAGGTVTINCRASEDIKSYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPS RFKSGSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYYCQASYYSSSTDGGAFGGGTEVVVK
294	ALVMTQTPTSPVSAAPVGGTVTINCQASQSIYSLAWYQQKPGQRPKLLIYGASNLESV SRFKSGSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCQGYIYADSDNIAFGGGTEVVVE
295	AQVLQTPTASVSAAGGTVTISCQASQSVYNNNYLAWFQQKPGQPPKLLIYLASTLASG VPSRFKSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGYSTGMFAFGGGTEVVVK
296	DVVMTQTPTSPSSVAAGGTVTINCRASEDIERFLAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV SRFKSGSGSGTDFLTISDLECADAAATYYCQCTLYGVNFVPNAFGGGTEVVVK

【 図 4 - 2 9 】

配列番号	重鎖 C D R - H 1
297	AYAIN
298	GYDMN
299	TYAIS
300	GLVVS
301	SSYYMC
302	IY AIS
303	SSYYMC
304	MYAIN
305	SYYYMC
306	RNAMS
307	DNYAMC
308	SGYYMC
309	GNYYIC
310	RSYYMC
311	SMYWMC
312	SYDMS
313	SSYWIC
314	SSYYIC
315	DGYWMC
316	SYAMS
317	NYQMIT
318	MYAIN
319	NYDMN
320	NYDMN

30

40

50

【 図 4 - 3 0 】

配列番号	重鎖 CDR-H1
321	SNAMI
322	MYTIN
323	SNSIS
324	STYWMS
325	NYALS
326	SHATS
327	TYGVS
328	SNYYIC
329	TYAMT
330	SSYWIC
331	NYAMS
332	NYQMT
333	STYWAC
334	SYQMT
335	SSYYMC
336	SNYYMC
337	SSYYMC
338	NWIMS
339	STYSMC
340	SGYDMC
341	STYYTC
342	SAAMG
343	SYDMS
344	STYWIC

【 図 4 - 3 1 】

配列番号	重鎖 CDR-H1
345	SSYWIC
346	SDGIS
347	SYAIS
348	SNALG
349	SYDMS
350	NYAMG
351	VYAMS
352	TYGVS
353	MYAIN
354	RYAMS
355	SYAMG
356	SSYWIC
357	NYYMT
358	SYHMS
359	TIPMC
360	DNYAMC
361	SYHMG
362	SRYWIY
363	SYFLT
364	SYAMS
365	SNAMC
366	VYAMS
367	SYAMG
368	GSYWNC

10

20

【 図 4 - 3 2 】

配列番号	重鎖 CDR-H1
369	SGYDMC
370	AYGVN
371	NSYYMC
372	SNAMC
373	SYAMG
374	TNGVS
375	SGYYMC
376	SGYCLC
377	SYWMC
378	SYYYMS
379	YNTIC
380	SSYYMC
381	NYAMS
382	NYAVG
383	SSYYMC
384	SRYYVC
385	ANAMS
386	NYHMS
387	NYGLT
388	SSYYMC
389	TYAMS
390	NYGVS
391	VSYWIC
392	SGYDMC

【 図 4 - 3 3 】

配列番号	重鎖 CDR-H1
393	SNAMC
394	SSYYMC
395	SSYWIY
396	RYGVS
397	NNYYMC
398	SNYYMC
399	SYAMS
400	SSYCMC
401	SYAMG
402	SGYDMC
403	DYYMS
404	SHATS
405	SGYWIC
406	SYTMA
407	SYHMC
408	GDYDMC
409	SSYYMC
410	SYAMS
411	SYTMT
412	SKYYMC
413	SYIYI
414	SVYDMC
415	SYHMS
416	GLVVS

30

40

50

【 図 4 - 3 4 】

配列番号	重鎖 CDR-H 1
417	RDAMS
418	SYWIC
419	RYAMI
420	NNYWIC
421	TYYYMC
422	SYWMS
423	RNAAS
424	NYAMT
425	SNAIS
426	VGYYMC
427	SSYWIC
428	SSYYMC
429	NYHMT
430	SYDMT
431	SSYCV
432	SNAMC
433	GNYYMC
434	SYHMN
435	SSYYMC
436	SYPVN
437	SYDMS
438	NYGMT
439	TYWMS
440	SYAMG

【 図 4 - 3 5 】

配列番号	重鎖 CDR-H 1
441	SSYYMC
442	SGQDMC
443	SYNMG
444	SSYYMC

10

20

【 図 4 - 3 6 】

配列番号	重鎖 CDR-H 2
445	GIANNGPTYANWAKG
446	MIYPNSGTNYATWAKG
447	GISNSGTTYASWAKG
448	VIGKSGNTYYASWAKG
449	CIYAGSSGSTYYASWAKG
450	GIGNNGIIHYANWAKG
451	CIYGGSSGKTWYASWAKG
452	GIANNGPTYASWAKG
453	CIYADDATTYYATWAKG
454	IIRNTGTTWYASWAKG
455	CIYVGSGSTYYASWAQG
456	CIYTSSGSTYYASWAKG
457	CIYAGSSGSTYYASWAKG
458	CIYAGSSDSTYYASWAKG
459	CIYTGSSGKTHYASWAKG
460	IYDSSGTYANWAKG
461	CIAAGSGSTYYASWAKG
462	CIYAGSSGSTYYASWAKG
463	CIYTPGGTFYASWAKG
464	IIHYSGYTAYASWAKG
465	FIKADGSAYANWAKG
466	GIATNGIIHYASWVKG
467	MIYPNSGTNYASWAKG
468	MIYPNGGTNYATWAKG

【 図 4 - 3 7 】

配列番号	重鎖 CDR-H 2
469	IIYASDSTYYATWAKG
470	GIATHGIIHYASWVKG
471	IISSSGSTYYASWAKG
472	CIVTGRGNTYYANWAKG
473	FINIIHGAYYASWAKG
474	FIKTGGSAYYASWAKG
475	YINTGGSASYATWAKG
476	CIYTGSTGSTYYASWAKG
477	IISNSGATAYASWAKG
478	CIGTSSTISYYASWAKG
479	IIHYSGYIAYANWAKG
480	FIKPGGSAYYASWAKG
481	CIDGSSGKITGYANWAKG
482	FINTGGSAYYASWAKG
483	CIYAGSSGSTYYASWAKG
484	CIYTSSSGSTYYASWAKG
485	CIHAGSSGAAYATWAKG
486	IITTSNTYYASWAKG
487	CIYTGSSGSTYYASWAKG
488	CIYTVNDNTWYASWAKG
489	CIVDGSSGNTYYASWAKG
490	YISTSGTPYYASWVNG
491	IIYNSGNTYYANWAKG
492	CIYDSSTSTYYASWAKG

30

40

50

【図 4 - 3 8】

配列番号	重鎖 CDR-H2
493	CIVGGGVNTYYANWAKG
494	FIYPVGITHYAHSVKG
495	GVANNGITNYASWARG
496	YISTGGSAYATWVNG
497	IYDSGSTYYASWAKG
498	VISSNGGTVYANWAKG
499	IITFSGNTYYASWAKG
500	YINIVGRTYYANWAKS
501	GIANNGPTYASWAKG
502	IISSSGNSYYASWAKG
503	IISGLTYASWAKG
504	CINFRSGNIYARWAKG
505	FIDPYSSPYASWAKG
506	VIYSGSAWYASWAKG
507	CIYPDYGDIFYATWAKG
508	CIFGSSGIAYATWAKG
509	FITTTGGSYYASWARG
510	CIDTGSRGFTYYPWAKG
511	FMNSGGSTYYASWVNG
512	MIRSSGITWYASWAKG
513	CIYAGSRGSAYASWVNG
514	IITWSADTYTWSWAKG
515	INGVSGTTYATWANG
516	CIDGEGSGNTYYASWVNG

【図 4 - 3 9】

配列番号	重鎖 CDR-H2
517	CIDTGDGSTYYASWVNG
518	SISNSGGTYASWAKG
519	CIDAGSGDTSYATWAKG
520	CIYNGDGSTYYASWVNG
521	IISNSGATAYASWAKG
522	YIFTGGNTYYASWAKG
523	CIYVGITGSTYYASWAKG
524	CKHGGASGTTYATWAKG
525	CSYAGSGGTYASWAKG
526	CTDGTGGITYASWAKG
527	YINTGSSGTTYASWAKG
528	CIYAGSSGTYASWAKG
529	FINIIDSTYYTNWAKG
530	VINAGGSAYATWAKG
531	CIYADSSGTYASWAKG
532	CIDAGDGSTDYARWAKG
533	TIFDTYLTYNANWAKG
534	FIRTDGSFAFYATWAKG
535	YINNNGRYYASRAKG
536	CVYAGSSGTYASWAKG
537	IIDASVTYYASWAKG
538	YIDPVFRSAYASWVNG
539	CIGGNSGNIYARWAKG
540	CIYSSNGLTYATWAKG
541	CIVTSGSGTYASWAKG

10

20

【図 4 - 4 0】

配列番号	重鎖 CDR-H2
542	GVDGSGGIKWYANWAKG
543	CFHAGSGSTYYASWVNG
544	WISSSGSAYATWAKG
545	CIYTGSTGTYANWAKG
546	CIYAGSSGSYYASWAKG
547	IIRRSYGATWYANWARG
548	CIYDGSSDSAYATWAKG
549	IITYGGSTYYASWAKG
550	CIYVYSGSTYYASWAKG
551	VVSWNGNTYYASWAKG
552	FIKSGGSTYYASWAKG
553	CIDAGSNGSTYYASWARG
554	VINTGGSAYASWAKG
555	FIKADGNTYATWAKG
556	CIGAGSSNDTYASWAKG
557	CISVGSSGTYANWAKG
558	IIRRSYGTYASWARG
559	LISRSGRYYATWAKG
560	CIYGTGTYASWAKY
561	CIAIINSITYANWAKG
562	CIYSDGSGTYANWAKG
563	FIVGTGDTYASWAKG
564	VIGKSGTYASWAKG
565	SIVSGSGTYASWAKG

【図 4 - 4 1】

配列番号	重鎖 CDR-H2
566	CIYAGSSGTYASWAKG
567	IIDIRGTYASWAKG
568	CIYAGSSGRYYANWAKG
569	CIHAGSGSTYYASWAKG
570	TINAASGATWYASWAKG
571	IISTGGSTYYATWAKG
572	IIINTGYTYASWAKG
573	HSDIRGSAYASWAKG
574	CIYAGSNGSTYYASWAKG
575	CIYADGSGSIYCATWAKG
576	CIYIGDGNTYYASWAKG
577	FIKAGGSAGYASWAKG
578	VISSSDSTYYASWAKG
579	CIYGGSSGGTYASWAKG
580	CIYSSSGSTYYASWVNG
581	CIYADNSGTYASWAKG
582	VIYSGSGTDYASWAKG
583	CIYDSSSGTYNANWVKG
584	VIGNRGSTDYASWAKG
585	TIYDGGSTYYASWTKG
586	IINIIDNTYYASWAKG
587	TISTGGSAYASWAKS
588	YINRGNTYYANWAKG

30

40

50

【 図 4 - 4 2 】

配列番号	重鎖 CDR-H2
589	CIHAGSSGSAYYASWAKG
590	CIYGGDGNTYYASWAKG
591	YIWSGGSAYYASWAKG
592	CIYAGSSGSTYYASWAKG

【 図 4 - 4 3 】

配列番号	重鎖 CDR-H3
593	FPPGTNGGTDYFNI
594	DSGWGAFDP
595	FPPGSNSGTDYFNI
596	NISGS AV
597	DLGAGYAGGYASDFNL
598	FPPGSNSGTDYFNI
599	DNYDWYFNL
600	FPPGSNSGTDYFNI
601	RDADYVGFWAYYFNL
602	GNPGWAST
603	GVVIGNAYSM AHFSL
604	RLNYVTYPAYGYGYFNL
605	DKPAGGSSYTL
606	GGGIITYQNL
607	AGSVGYGYDTAYFNL
608	TLNTLPFNI
609	DLGDDGYAYGL
610	GTGSSHYSNL
611	DLNGADSGSAL
612	GGDADNFYNI
613	DFYAGSSGNVNGDI
614	FPPGSNGGTAYFNI
615	DSGWGAFDP
616	DSGWGAFDP

10

20

【 図 4 - 4 4 】

配列番号	重鎖 CDR-H3
617	GYSDIDI
618	FPPGSNGGTAYFNI
619	GLGRGEYTSNDAFDP
620	GSSDEIALDL
621	GPYYVGSEYV FDP
622	MFYAGDSGHY LHL
623	NNL
624	GGYSYGGAVSL
625	GRSGGWDALDP
626	EDYAGGTDYYFRL
627	GGDADNFYNI
628	DFYAGSSGNVNGDI
629	ELDYFNL
630	DFYAGSSGNVNGDI
631	GAGSNGDFNL
632	GAGSYGGAVRL
633	DGYDDYGDPFNL
634	ISAGSDSYIIDNI
635	DAGNSGYIYINL
636	LYKL
637	PYVGYGYATDL
638	DSYAGDYAFNL
639	THNTLPFYI
640	GSGGSDYFNL

【 図 4 - 4 5 】

配列番号	重鎖 CDR-H3
641	DLGADGYAYHL
642	DPIYDDYGGRLDL
643	FPPGSNGGTDYFNI
644	DSYAGDYAFNL
645	ARNTLPFNI
646	GLYSASGWSYCFDI
647	FDFLVGLTYAGVL
648	NGASGTYYSLYI
649	FPPGSNSGTDYFNI
650	GSGWDL
651	GLGAASATWDI
652	DKAGDSYFNL
653	GVAVGDI
654	GILVSDL
655	GPIMVVS P SYFNF
656	SYSGGYKYVYVFDL
657	GIAVASL
658	LDTYDDYDL
659	MFYAGDSGHYFDL
660	DSDYDDYGN SYGM DP
661	EYVGSQGYFNL
662	FDYLVGGTWAGVL
663	GVGDTTDTQLDL
664	DPSAWGGLDL

30

40

50

【 図 4 - 4 6 】

配列番号	重鎖 CDR-H3
665	YNNGWDYFNL
666	GSL
667	RYGAGSGYFISPNL
668	EYVDSQGYFNL
669	GRSGGWDAFDP
670	FDI
671	DTGNSNYQFNL
672	DDVSVGDANYPYTAFDL
673	EAYSSANSYYDL
674	DPTAAGGVYFDL
675	SGGYSKFRL
676	DRGDTDISL
677	GPYYVNNENVFDP
678	SYAGNRYDFAI
679	GPYSFDF
680	GDAYRDDYASDL
681	YIGSVGYRRMDI
682	MFYAGDSGHYFDL
683	NGAGGYYSLSYI
684	DRGGTDISL
685	SSSTYAYGFDP
686	KGYFHYFNL
687	DRAGNSYYFNL
688	VWSL

【 図 4 - 4 7 】

配列番号	重鎖 CDR-H3
689	GYDGYGYVLVL
690	DPTAAGGVYFDL
691	SGSIYYTPSYFDL
692	SDI
693	DDKVEHGYGL
694	SMEAYGYAGVAMPGYYFNL
695	DSYDDYGDSSYYGMDP
696	DYDYYDGYTYAAGFDL
697	GLGASTTWDI
698	DIITDSVWITRLDL
699	FDYLVGDTYAGVL
700	MFYAGDSSGNYLHL
701	EGSSAYPSYFNF
702	SYGGNRYDFNI
703	MFYAGHTSGHYFDL
704	GFDYTYGDAGTYTSTSHYFNL
705	EGADYQGHFNL
706	DSYDDYGDSSYYGMDP
707	EIGSGYDAPYYFNL
708	DDRVEHGYGL
709	DLSSSIYDMDL
710	VLNGWGEYYFNL
711	GVAAGDI
712	NISGSAV

10

20

【 図 4 - 4 8 】

配列番号	重鎖 CDR-H3
713	GGDGYGYVLVL
714	GISYALL
715	GGVGHEVNNL
716	KLSDWDYGYFNL
717	GYAGYGYGYTPSWLDL
718	GGTTGSNYYGMDP
719	GIRF
720	VLGAGSSYYTSYDRLDL
721	IADVNTQLDL
722	GAGYAGYGFNL
723	GNAGSYWDIYYGMDL
724	SGGGYFVDNL
725	MFYAGDSGHYFDL
726	DHPAFSTVDLDI
727	DAGSSGYINL
728	YNNGWDYFNL
729	HKPAGGSSYIL
730	GILVSNL
731	GYTPFTL
732	SGGYGTGWDAFDP
733	GSTNMEFWF
734	ADYYPDTTGWYLNl
735	DGDSYFKL
736	DSYGGDYAFNL

【 図 4 - 4 9 】

配列番号	重鎖 CDR-H3
737	DGYDDYGDPFNL
738	LHYSYGDAGYPYVSFNL
739	NGASGTFDI
740	GGSGGVDNNL

30

40

50

【図 4 - 5 0】

配列番号	軽鎖 CDR-L1
741	QASQSLYNKNKLA
742	QSSQSVYDKKWLG
743	QASQSLYNKNKLA
744	QSSQSVYNNNLLS
745	QASQSVSNLLA
746	QASQSLYNKNKLA
747	QASEDIESYLA
748	QASQSLYNKNKLG
749	QASQTISSYLA
750	QSSQSVYDNNALA
751	QSSQNVDRNNRLA
752	QASQSIGSNLA
753	QASEDIESYLA
754	QASEDIESYLA
755	QASQNIYDNLA
756	QSSPSVYNNNRLS
757	QASQNIIGNNLA
758	QASEDIESYLA
759	QASQNINSWLS
760	QSSQSVYNNHLA
761	QSSQIVHNNNNLA
762	QASQSLYNKNKLA
763	QSSQSVYDNKWLG
764	QSSQSVYDNKWLG

【図 4 - 5 1】

配列番号	軽鎖 CDR-L1
765	QSSKSVFDNNWLS
766	QASQSLYNKNKLA
767	QASETIYSYLN
768	QSSQNIYNKNQLS
769	QASQSIGGSLA
770	QSSQSVNNNNKLA
771	QASQNIGSTLA
772	QASEDIETYLE
773	QASEDIENYLA
774	QSSQSVDDNNWLS
775	QSSQSVYSNNHLA
776	QSSQSVHNNNNLA
777	QASEDISSSLA
778	QASQSVHNNNNLA
779	QASEDIESYLA
780	QATEDIESFLA
781	QASEDIKSYLA
782	QASQSVYNHKNLA
783	QASQSIGSSLA
784	QSSQSVYGVNELS
785	QASQSIGNLLA
786	QSSKSVYNNNWLS
787	QSSPSVYNNNRLS
788	QASQSIGSVLS

10

20

【図 4 - 5 2】

配列番号	軽鎖 CDR-L1
789	QASQNIIGNNLA
790	QASEDIYSNLA
791	QASQSLYNKNKLA
792	QSSKTVYNNNWLA
793	QSSPSVYNNNRLS
794	QSSQSVYSTNLA
795	QASENIANHLA
796	QSSQSVYGVNELS
797	QASQSLYNKNKLA
798	QSSQSVYGS DALA
799	QASQSISSNLA
800	QASENIYSFLA
801	QASQSIDYLS
802	QASQSISSYLS
803	QASQNIINNLLA
804	QASQSVYANNYLA
805	QASESISNYLS
806	QSSQSVYNNNWLS
807	QASQSVHKKKNLA
808	QASQSISSYLS
809	QASQNIINNELS
810	QASEDIESYLA
811	QSSQSVYNDNDLA
812	QASESIYSGLA

【図 4 - 5 3】

配列番号	軽鎖 CDR-L1
813	QASQSIYYLN
814	QASQSVYKNNYLA
815	QSSQSVYNNNWLG
816	QASEDIYNLLA
817	QASEDIESYLA
818	QASQSVYSNNYLS
819	QASESIDSYLN
820	QASQNIYSSLA
821	QASQSIYYLA
822	QASQNIYSRLA
823	QSSQSVTDNFLS
824	QASEDIESYLA
825	QASQSIGSSLA
826	QASQSISSYLA
827	QASQNIYSDLA
828	QASQSISSYLA
829	QASESVVGKNELS
830	QASQSVHNNKNLA
831	QSSQSVYRNNELS
832	QASEDIESFLA
833	QASEDISSRLA
834	QASQNIYSNLA
835	QASENIYSFLA
836	QSSQSVADNNLLA

30

40

【 図 4 - 5 4 】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
837	QASQSVYGTNRLA
838	QASQNIYSKFA
839	QASQSIGVSLA
840	QASQSVYNNNYLG
841	QASESIDNWLA
842	QSSQSVYSNNNLA
843	QASQSISSYLS
844	QASQSIYSYLA
845	QASESISVNLA
846	QSSESIYKNNYLA
847	QASQNIYS DFA
848	QASQSVYNHKNLA
849	QASQSI SAYLS
850	QASQTITSYLA
851	QASQSVYNNKNLA
852	QASENIYSLLA
853	QASEDIYSLLA
854	QASQSI STYLS
855	QASENIYSSLA
856	QASESIGSWLA
857	QSSQSVYNNNRLS
858	QASQSVYNNNNLA
859	QASQSIGSYLS
860	QSSESVYNNNLLS

【 図 4 - 5 5 】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
861	QASQSVYNNR LA
862	QASQSISTYSS
863	QSSQSVYASVWLG
864	QASQSIYNYLS
865	QASQNIYSYLA
866	QASQSIYSYLA
867	QASESIGSVLA
868	QASQNIYSNLA
869	QSNKNVYDNNALS
870	QASQSIINYLS
871	QASQSIYSYLS
872	QASQSISSWLA
873	QSSQSVNNAKNLA
874	QSSKSVYDNNWLS
875	QASQSIGSSLA
876	QASENIYRNLA
877	QASEDIESYLA
878	QASQSISSWLS
879	QASQSIGSDLA
880	QGSQSISSYLS
881	QSSPSVYSVYLS
882	QSSKSVYNNKWLS
883	QASESVGDALA
884	QSSKTIYDNWLS

10

20

【 図 4 - 5 6 】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
885	RASEDIKSYLA
886	QASQSIYSNLA
887	QASQSVYNNNYLA
888	RASEDIERFLA

【 図 4 - 5 7 】

配列番号	軽鎖 CDR-L 2
889	DVSTLAS
890	KASTLAS
891	DVSTLAS
892	TTSTLAS
893	GASNLES
894	DASTLAS
895	DASDLAS
896	DVSTLAS
897	GASTLAS
898	ETSTLAS
899	YASILAS
900	KASTLAS
901	QASKLAS
902	SASTLAS
903	GASNLES
904	YASTLAS
905	YASTLAS
906	GASNLAS
907	KASTLAS
908	RASKLAS
909	QASTLAS
910	DASTLTS
911	SASTLAS
912	KASTLAS

30

40

50

【図 4 - 5 8】

配列番号	軽鎖 CDR-L 2
913	KASTLAS
914	DASTLAS
915	SASTLAS
916	EASKLAS
917	SASNLAS
918	DTSTLAS
919	GASTLSS
920	RASTLAS
921	SASTLAS
922	TTSKLAS
923	RASKLAS
924	QASTLAS
925	RASNLAS
926	QASTLAS
927	RASTLAS
928	RASTLES
929	DASDLAS
930	DTSTLAS
931	YVSNLES
932	KAATLAS
933	DASDLAS
934	GASTLAS
935	YASTLAS
936	DASTLAS

【図 4 - 5 9】

配列番号	軽鎖 CDR-L 2
937	DASDLAS
938	SASTLAS
939	DVSTLAS
940	GASTLAS
941	SASTLAS
942	YASTLAS
943	SASALAS
944	DASKLAS
945	DVSTLAS
946	GASTLAS
947	LASTLAS
948	SASTLES
949	RASNLAS
950	DASDLAS
951	KASTLAS
952	KASTLAS
953	YDSTLES
954	GASTLAS
955	EASKLAS
956	RASSLKS
957	KASTLAS
958	SASSLAS
959	GASTLAS
960	RASTLES

10

20

【図 4 - 6 0】

配列番号	軽鎖 CDR-L 2
961	RASTLAS
962	SASTLDS
963	SASTLAS
964	GASTLAS
965	GASTLAS
966	DASDLAS
967	GASTLAS
968	GASNLES
969	RASTLAS
970	AASTLAS
971	GASTLAS
972	SASTLAS
973	SASNLAS
974	RTSILES
975	DASALAS
976	RASTLAS
977	GTSTLAS
978	DVSTVAS
979	DASNLAS
980	SASTLAS
981	RASTLAS
982	GASNLES
983	DSSTLAS
984	KASTLAS

【図 4 - 6 1】

配列番号	軽鎖 CDR-L 2
985	DASTLAS
986	SASTLAS
987	SASTLAS
988	SASKLES
989	SASNLAS
990	DASNLAS
991	RASSLES
992	RASTLES
993	LASTLAS
994	RASTLTS
995	SASALAS
996	SASSLAS
997	DASDLAS
998	RASILES
999	DASKLAS
1000	RASTLAS
1001	AASTLAS
1002	RATTLES
1003	DASDLAS
1004	SASSLAS
1005	RSSTLAS
1006	TASSLAS
1007	YASDLES
1008	KASTLDS

30

40

50

【 図 4 - 6 2 】

配列番号	軽鎖 CDR-L 2
1009	EASTLTS
1010	YASDLES
1011	AASLAS
1012	GASDLAS
1013	DASDLES
1014	GASTLAS
1015	SASTLAS
1016	GASDLES
1017	RASTLAS
1018	RASTLES
1019	QASILAS
1020	RASTLES
1021	DASTLAS
1022	QASTLAS
1023	YTSTLAS
1024	KASTLAS
1025	SASTLAS
1026	DASDLAS
1027	DASSLES
1028	GASTLAS
1029	RASTLAS
1030	GAFTLAS
1031	RASTLES
1032	GASTLAS

【 図 4 - 6 3 】

配列番号	軽鎖 CDR-L 2
1033	DASDLAS
1034	GASNLES
1035	LASTLAS
1036	KASTLAS

10

20

【 図 4 - 6 4 】

配列番号	軽鎖 CDR-L 3
1037	QGEFSCSSGDCYA
1038	AGGYSGNIWS
1039	QGEFSCSSGDCYA
1040	QGGYTDATYA
1041	QSGYYT
1042	QGEFSCSSGDCYA
1043	QSYYYGSSYVVA
1044	QGEFSCSSGDCYA
1045	LYSYTNSADNT
1046	AGGYNSGSDAA
1047	QGYYSGDINV
1048	QSYYGTSNSYGDA
1049	QCTLYGVNFVPNV
1050	QCILYGVNFVPNT
1051	QCSYDGGSYVPNA
1052	AGGYSTISDNA
1053	QCTFYGSGYVAA
1054	QCGIYGVNFVPNV
1055	QQGAGWNNLDNA
1056	LGVDYDDADNA
1057	AGGYSTNTDTYI
1058	QGEFSCSAGDCYA
1059	AGGYSGNIWS
1060	AGGYSGNIWS

【 図 4 - 6 5 】

配列番号	軽鎖 CDR-L 3
1061	AGIYSSDSDNA
1062	QGEFSCSSGDCYA
1063	QQGYSGRNVENT
1064	LGGYISSDDTT
1065	QCTYYDDSYDVP
1066	AGGYSSSADTFA
1067	QSNYGSNSGGYVFP
1068	QCTLYGVNFVANA
1069	QSYDGAVTFT
1070	LGGYDSMSADCFA
1071	LGVDYDDADNA
1072	AGGYSTNTDTFT
1073	QAYYISISDDLNA
1074	AGGYSTNTDTFT
1075	QCTIYGVNFVPNA
1076	QCTVYGVNFVANA
1077	QSVWYAGGAA
1078	AGEFSCASADCFA
1079	QSYGYGSGYVFA
1080	LGNYDCESDDCYA
1081	QCTYGSSSSSAYGWA
1082	LGSYISSSDNA
1083	AGGYSSISDNG
1084	QGYYYISNTYGYP

30

40

50

【図 4 - 6 6】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1085	QCTYGYSGYVSA
1086	LGVYTYISADNA
1087	QGEFSCSSGDCYA
1088	LGSYISSDNG
1089	AGGYSDISDNA
1090	QGEFNCSSGDCST
1091	QCTFWDINNFGG
1092	LGGYDADADNA
1093	QGEFSCSSGDCYA
1094	AGAYSGNVGT
1095	QQTYSGSNVENS
1096	QQTYYINNAEDNT
1097	QCTFGATNDDYGNA
1098	QCTVGSSGVTGYGNA
1099	QNYGYGLSTNYVV
1100	QGEFSCSSGDCYA
1101	QCTAGSINVSYGNA
1102	LGSYDCSSVDCNA
1103	AGGYDSTIDTFT
1104	QCTYGSSTSSRSNGNA
1105	QSYYYGISSTYAFYT
1106	QCTYWDSSTVGA
1107	SGGYISSDNA
1108	QSTYYGSSGNA

【図 4 - 6 7】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1109	LYGYVTSSNADFA
1110	LGTYDCVSADCGA
1111	QGTYSNNGWYFA
1112	QSYYYGISSTYAFYT
1113	QTYGGINIFT
1114	LGTYDCSSTDCYA
1115	QCTYGVNFVPNA
1116	QGGYYISSTDNA
1117	QQGYSSSNVDNA
1118	QGGYGGSDTVT
1119	AGGYSGSSDVFA
1120	QCTYGVNYPVNA
1121	QCTYGGSGDVP
1122	QCTYGTNTGHHYVG
1123	QCTYSGSPHT
1124	QSNYSSSISNYGGGA
1125	AGGYSGNMYV
1126	AGGYGSYDTFA
1127	LGGYDDDADNT
1128	QCTYGVNFVPNA
1129	QSNYAIISCGAA
1130	QSAYYSSSAVYA
1131	QQTYYINNAESNA
1132	VGGYSTSGYA

10

20

【図 4 - 6 8】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1133	QGEFSCSNGDCIA
1134	QGGYGGSSDVT
1135	QQGYTSSNVDNV
1136	LGSYDCSSADCNV
1137	QSTFYGVNVPNA
1138	LGVYDDADADNA
1139	QCTYGSSTSSRSNGNA
1140	QCTYGSSSGSSFLA
1141	QQTYSGSNVENS
1142	AGDYSSSDNT
1143	QSTYWESNNIGT
1144	AGGYSGSADTFA
1145	QSYAGISSGVA
1146	QCTYGTNTGHHYVG
1147	AGGYDSSVDTFA
1148	QSHYCCSSNYDIYA
1149	QSYYSISDSVDYP
1150	QCTYGSASSSYGNA
1151	QTYPPSSVTYA
1152	QSTFYGVNVPVPTA
1153	AGGYSSSDNA
1154	QGYYSGYINA
1155	QCTYGSISSAGNA
1156	QGGYTDATYA

【図 4 - 6 9】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1157	QGEFSCSNGDCIA
1158	QCTYGSISSSGNA
1159	AGGYIGDIYA
1160	QCTYGSRRVSSYGDA
1161	QSYYGISAYA
1162	QDNYGSSTTYGNS
1163	QSYYHSTSGSYGNT
1164	QSTYYNISADFYA
1165	AGDYISDSNT
1166	QCTYGSSSGSYGWGA
1167	QSNYGFSSGSYA
1168	QCTYGSLSSTYGWA
1169	AGGYDRFIDTFA
1170	AGGYITNSDNG
1171	QSYGYGSGYVFA
1172	LYSYIDSNDVFA
1173	QCTLYGVNFVPNV
1174	QCTVGSSGVTGYGNA
1175	QCTYGGSPNV
1176	QQGYTSSNVDNT
1177	AGAYVGSSDNT
1178	AGDYSSNSDDA
1179	QSYWYTMGNSYGNT
1180	LGSYINSSDNA

30

40

【図 4 - 70】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1181	QSAYSSSTDGGA
1182	QGYYYADSDDNIA
1183	QGYYSTGMFA
1184	QCTLYGVNFVPNA
1205	QSTLYGVNFVPNV
1206	QSTIYGVNFVPNA

【図 5】

抗体	EC50 (ng/mL)
MAB-17-0127	3,1
MAB-17-0119	4,5
MAB-17-0200	3,8
MAB-17-0193	3,4
MAB-17-0201	4
MAB-17-0212	3,4
MAB-17-0218	3,9
MAB-17-0225	3,1
MAB-17-0223	2,1

10

20

【図 6】

抗体	EC50 (ng/mL)
MAB-17-0127	5,1
MAB-17-0119	8,3
MAB-17-0200	2,7
MAB-17-0193	4,3
MAB-17-0201	3,9
MAB-17-0212	3,5
MAB-17-0218	4,8
MAB-17-0225	2,6
MAB-17-0223	1,7

【図 7】

HEK-Blue-IL18 (商標) NF- κ B シグナル伝達阻害	
抗体	EC50 (μ g/mL) (1/2 最大)
MAB-17-0127	12,2
MAB-17-0119	> 50
MAB-17-0200	17,6
MAB-17-0193	43,5
MAB-17-0201	3,2
MAB-17-0212	18,3
MAB-17-0218	14,1
MAB-17-0225	5,6
MAB-17-0223	7,2
MAB1181	> 50

30

40

50

【 図 8 】

A-549_IL18Rβ_IL1R9 IL-6 放出阻害	
抗体	EC50 (ng/mL)
MAB-17-0127	1131
MAB-17-0119	6350
MAB-17-0200	617
MAB-17-0193	2023
MAB-17-0201	133
MAB-17-0212	790
MAB-17-0218	1810
MAB-17-0225	725
MAB-17-0223	710
MAB-17-0545	180
MAB-17-0547	3890
MAB1181	16220

【 図 9 】

A: 1,4 μg/ml 抗体濃度における KG-1 IFN- γ放出阻害		
抗体 [1,4μg/ml]	IFN-γ (pg/mL)	標準偏差 (pg/ml)
MAB-17-0127	190	112
MAB-17-0119	387	65
MAB-17-0200	50	18
MAB-17-0193	258	139
MAB-17-0201	19	7
MAB-17-0212	394	35
MAB-17-0218	64	11
MAB-17-0225	46	27
MAB-17-0223	48	14
MAB1181	377	159
mAB なし	> 1000	検出せず ^a

B: KG-1 IFN-γ放出阻害	
抗体	EC50 (ng/mL)
MAB-17-0201	41,3
MAB-17-0223	425,3
MAB-17-0545	68
MAB-17-0547	235,8

【 図 1 0 - 1 】

抗体の別名	重鎖可変領域		
	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3
MAB-17-0119	EVQLVESGGRLVQPGGSLRLSCAASGFSLSASINRWQAPKQGLEWY IYNSQSTYYANWAGRTFSISKSTNTLLYQNSLRAEITATYTCRT RNTLPYTWQGITLVSS (配列番号: 1185)	ITVSGSTYYANWAG (配列番号: 491)	TNTLTFTY (配列番号: 639)
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSTYMWVQAPKQGLEWY ACTYAGSGSTYYANWAGRTFSISKSTNTLLYQNSLRAEITATYTC ARGSGSGTNNMFGQGITLVSS (配列番号: 1186)	CIYAGSGSTYYANWAG (配列番号: 592)	GSGSGTNNL (配列番号: 740)
	EVQLVESGGSLVQPGGSLRLSCAASGFSFNNTYMWVQAPKQGLEWY ACTTSGSTYYANWAGRTFSISKSTNTLLYQNSLRAEITATYTC ARDKVRHRTGAGQGITLVSS (配列番号: 1187)	CIYSGSTYYANWAG (配列番号: 545)	DOVEHGSL (配列番号: 693)
	EVQLVESGRLVQGTGSLRLSCAASGFSLSNSIEWPQAPKQGLEWY IISGSGSTYYANWAGRTFSKASNTNTLLYQNSLRAEITATYTCMG LAGEYTRNDADPWGQGITLVSS (配列番号: 1188)	ITSSGSGSTYYANWAG (配列番号: 471)	GLGRFTYNDATDP (配列番号: 619)

【 図 1 0 - 2 】

抗体の別名	重鎖可変領域		
	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3
MAB-17-0201	EVQLVESGDLVQPGGSLRLSCAASGFSFNNTYTCWPAKPKGLEWY ACTYAGSGSTYYANWAGRTFSKTSKNTLLYQNSLRAEITATYTC VDEKPAQGSNTLPGQGITLVSS (配列番号: 1189)	CIYAGSGSTYYANWAG (配列番号: 457)	DEAGSGSTYL (配列番号: 605)
	EVQLVESGDLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNTYMWVQAPKQGLEWY ACTYTSUSSTYYANWAGRTFSKTSKNTLLYQNSLRAEITATYTC ARGMYGVGVPLAGQGITLVSS (配列番号: 1190)	CITYSGSGSTYYANWAG (配列番号: 484)	GNISYGVGVRL (配列番号: 632)
	EVQLVESGDLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNTYMWVQAPKQGLEWY ACTYAGSGSTYYANWAGRTFSKTSKNTLLYQNSLRAEITATYTC ARGGILYQNLWAGQGITLVSS (配列番号: 1191)	CITYAGSGSGSTYYANWAG (配列番号: 438)	GSGILYQNL (配列番号: 606)


10

20


30

40

50


【 1 0 - 3】

抗体名	重鎖可変領域			
	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_H3
	EVQLVESGGGVQPGGSLKSCASGFSFSSTYMCWYQPAFGKLEW ACTYASSSGSYTASWANGRTISDNKSNITLLQNSLRASDTAVTC RRGRGNGRPLWQGLTVTS SSYWC (配列番号: 335) (配列番号: 483) (配列番号: 631)			
MAB-17-0223	EVQLVESGGGVQPGGSLKSCASGFSFSSTYMCWYQPAFGKLEW ACTYASSSGSYTASWANGRTISDNKSNITLLQNSLRASDTAVTC RRGRGRTISLRQGLTVTS SSYWC (配列番号: 388) (配列番号: 536) (配列番号: 684)			
MAB-17-0225	MAB-17-0201 と同様 (配列番号: 1193) (配列番号: 309) (配列番号: 605)			
MAB-17-0245	MAB-17-0223 と同様 (配列番号: 1192) (配列番号: 483) (配列番号: 631)			


【 1 0 - 5】

抗体名	軽鎖可変領域			
	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_H3
	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1197) (配列番号: 915) (配列番号: 1063)			
MAB-17-0200	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1198) (配列番号: 901) (配列番号: 1049)			
MAB-17-0201	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1199) (配列番号: 928) (配列番号: 1076)			
MAB-17-0212	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1200) (配列番号: 902) (配列番号: 1050)			

【 1 0 - 6】

【 1 0 - 4】

抗体名	重鎖可変領域			
	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_H3
	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1194) (配列番号: 935) (配列番号: 1083)			
MAB-17-0219	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1195) (配列番号: 1036) (配列番号: 1184)			
MAB-17-0217	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1196) (配列番号: 989) (配列番号: 1137)			

【 1 0 - 6】

抗体名	軽鎖可変領域			
	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_H3
	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1201) (配列番号: 927) (配列番号: 1075)			
MAB-17-0223	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1202) (配列番号: 880) (配列番号: 1128)			
MAB-17-0225	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1203) (配列番号: 901) (配列番号: 1205)			
MAB-17-0245	DIQMTQPSRLSASVGRVITTCQASDIESTLAWYQKQPAKLLIY RSTLASGVPRFSGSGSTFTLTISLQPELFATYTCQTIGWNV PWFGGKTVIK (配列番号: 1204) (配列番号: 927) (配列番号: 1206)			

【配列表】

0007046089000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 フィッシャー、シュテファン

ドイツ連邦共和国、8 2 3 6 2 ヴァイルハイム、アルプシュピッツシュトラッセ 1

(72)発明者 ベックマン、カルステン

ドイツ連邦共和国、8 5 5 9 1 ファターシュテッテン、アステルンヴェーク 3 7

審査官 福澤 洋光

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 7 / 1 1 7 5 7 7 (W O , A 2)

The Journal of Immunology , 2000年 , Vol.165 , pp.4950-4956

Arthritis Research and Therapy , 2011年 , Vol.13 , R52, pp.1-13

The Journal of Immunology , 2003年 , Vol.170 , pp.5571-5577

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 1 2 N 1 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C 1 2 P 1 / 0 0 - 4 1 / 0 0

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

C A / M E D L I N E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

U n i P r o t / G e n e S e q

P u b M e d