

(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

C 0 7 K	16/28 (2006.01)	F I	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 ポーリング ,
 タッシローシュトラーセ 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IL-1R7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であって、

抗体が、

- a) 配列番号309のCDR1H領域、配列番号457のCDR2H領域、及び配列番号605のCDR3H領域を含むVH領域、並びに、
- b) 配列番号753のCDR1L領域、配列番号901のCDR2L領域、及び配列番号1049又は1205のCDR3L領域を含むVL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1189のVH領域と少なくとも90%同一である重鎖可変(VH)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1198又は1203のVL領域と少なくとも90%同一である軽鎖可変(VL)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 IgGFc と比較して、ヒトFc 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Fc 受容体を介したシグナル伝達が、野生型 IgGFc 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(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、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。

10

【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】

20

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ヒトIL-1R7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-1R7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)。

30

【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-1R5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-1R5とIL-1R7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)。

40

【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し、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、例えばこ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-1R5は、IL-1

50

R3がIL-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、IL-18の経路において果たしている。

【0006】

多くのIL-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(IL-1R3)を利用する(Riva et al., 2012)。IL-1R3の阻害は問題がある結果を引き起こし、なぜならば、IL-1R3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)。IL-1R3と同様に、ヒトIL-1R7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

【0007】

IL-18との直接的な結合を介して、IL-18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2014/01112915;米国特許出願公開2014/0004128;米国特許出願公開2013/0101595)。それにも関わらず、IL-18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IL-18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IL-1R5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2007/096396)。

20

【0008】

しかしながら、IL-1R5はIL-18のみならず、抗炎症性サイトカインIL-37のための受容体としても作用し得る。IL-18のIL-1R5への結合は炎症性の作用をもたらすが、一方、IL-37とIL-1R5の結合は抗炎症性の作用をもたらす(Mologora et. al., 2016)。よってIL-1R5受容体の阻害は、抗IL-18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IL-1R7の阻害は、唯一の選択的な抗炎症性の介入のままである。

20

【0009】

さらにIL-1R5はIL-18受容体の機能性成分であるが、そのIL-18にとっての結合親和性は比較的に低く、加えて、IL-18の高親和性の結合のためにIL-1R7が必要とされる。今まで、IL-18を仲介したシグナル伝達を阻害する目的を有する、IL-1R5とIL-1R7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

【0010】

Th1細胞におけるIL-1R7の発現が実証され、Th1に仲介される病理学におけるIL-1R7の役割が解明された(Debets et al., 2000)。Debetsらは抗IL-1R7マウス抗体を開発し(抗IL-1R7モノクローナル抗体: TC30-28E3, 抗IL-18モノクローナル抗体: C18.6)、それらはインビトロでIL-18応答を効果的に阻害し、IL-18の作用におけるIL-1R7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IL-1R7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

【0011】

よってヒトIL-1R7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】

【0012】

本発明の第1の態様は、ヒトIL-1R7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IL-1R7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、IL-

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て產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。

10

【0016】

本発明における用語「抗体産生細胞」は、抗体を产生するウサギ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。

20

【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ー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。

30

【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; Lowe, T.W., ら, Methods Enzymol. 178 (1989) 515-527により詳細に述べられている。

40

【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

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。

【 0 0 2 1 】

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

【 0 0 2 2 】

「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。

【 0 0 2 3 】

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 50 % 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 50 % 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

【 0 0 2 4 】

「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、全体的又は部分的にいすれにせよ取り込まれる（internalized）プロセスをいう。

30

【 0 0 2 5 】

「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 Quide 1、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。

【 0 0 2 6 】

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

【 0 0 2 7 】

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。

【 0 0 2 8 】

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

【0029】

本明細書中で特定されない限り、Fc領域又は定常領域のアミノ酸残基の番号付けは、Kabatら, *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、EUインデックスとも呼ばれる、EU番号付けシステムに従う。

【0030】

「変異体Fc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Fc領域配列のそれとは異なっている。

【0031】

本明細書中で使用される場合用語「Fc変異体」は、Fc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。

10

【0032】

用語「Fc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、Fc領域を含むポリペプチドをいう。

【0033】

用語「Fc受容体」又は「FcR」は、抗体のFc領域に結合する受容体を述べるために使用される。IgG抗体に結合するFcR（ガンマ受容体）には、FcRⅠ、FcRⅡ、及びFcRⅢ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。FcRⅠ受容体はFcRⅠA（「活性化受容体」）及びFcRⅠB（「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FcRⅠA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（ITAM）を含む。抑制性受容体であるFcRⅠB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（ITIM）を含む（Daeron, M., Ann. Rev. Immunol. 15 (1997) 203-234の中の総説を見よ）。FcRは、Ravetch及びKinet, Annu. Rev. Immunol. 9 (1991) 457-492; CapelらImmunomethods 4 (1994) 25-34; 及びde Haasら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FcRは、本明細書中の用語「FcR」に含まれる。その用語は新生児の受容体であるFcRnも含み、それは母親のIgGの胎児への運搬を担っている（GuyerらJ. Immunol. 117 (1976) 587 及びKimら., J. Immunol. 24 (1994) 249）。

20

【0034】

本明細書中で使用される「IgGFcリガンド」は、任意の生物に由来する、IgG抗体のFc領域に結合してFc/Fc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。FcリガンドにはFcR、FcRn、C1q、C3、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FcRが含まれるが、それらに限定される訳ではない。FcリガンドはFc受容体のホモログ（FcRH）も含むが、それはFcRと相同性を有するFc受容体のファミリーである（Davisら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）。FcリガンドはFcと結合する未発見の分子を含んでもよい。特定のIgGFcリガンドはFcRnとFcガンマ受容体である。本明細書中で使用される場合「Fcリガンド」により、任意の生物に由来し、抗体のFc領域と結合してFc/Fc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。

30

【0035】

本明細書中で使用される場合「Fcガンマ受容体」、「FcR」、又は「FcガンマR」は、IgG抗体のFc領域に結合し、FcR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

40

50

イソフォームである Fc RIA、Fc RIB、及び Fc RIC を含む Fc RI (CD64)；アイソフォームである Fc RI IA (アロタイプ H131 と R131 を含む)、Fc RI IB (Fc RI IB - 1 と Fc RI IB - 2 を含む)、及び Fc RI IC を含む Fc RII (CD32)；並びにアイソフォームである Fc RI II A (アロタイプ V158 と F158 を含む)、及び Fc RI II Ib (アロタイプ Fc RI II B - NA1 と Fc RI II B - NA2 を含む) を含む Fc RI II (CD16) (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 (CD64)、Fc RI I (CD32)、Fc RI II (CD16)、及び Fc RI II - 2 (CD16 - 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。

【0036】

本明細書中で使用される場合「Fc Rn」又は「新生児のFc受容体」は、IgG抗体Fc領域に結合し、少なくとも部分的に Fc Rn 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 Rn 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 Rn 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 Rn 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 Rn 又は Fc Rn タンパク質は、Fc Rn 重鎖とベータ - 2 - ミクログロブリンの複合体をいう。

【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。

【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。

【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。

【 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 】

本明細書中に使用される場合、「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 】

本明細書中に使用される場合、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ら, 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 の後の单一のアミノ酸挿入（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 】

本明細書中に於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（bronchioloalveolar cell）肺がん、骨がん、膵臓がん、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、腫瘍の癌腫、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、腎孟の癌腫、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（ependymomas）、髓芽腫、髓膜腫、扁平上皮腫、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ージョンを含む）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、又は膵臓がんである。30

【 0 0 4 7 】

本明細書中に於いて使用される場合、用語「I L - 18 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）40

、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、ライタ一病、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 / ロイアルフリー病、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、特発性線維化性肺胞炎、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 - 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、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ボイド肝炎、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 (vasulitis) 、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、スタイル病、全身性硬化症、シェーングレン症候群、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、T h 2 型及び T h 1 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。

10

20

30

40

50

【図2-1】huIL-1R7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】huIL-1R7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】huIL-1R7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】huIL-1R7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】huIL-1R7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3-1】huIL-1R5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】huIL-1R5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】huIL-1R5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】huIL-1R5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】huIL-1R5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4-1】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】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4-3】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】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4-5】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】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

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4-15】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-L
 3：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(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4-17】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4-18】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-L
 3：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(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4-20】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4-21】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-L
 3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-22】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

10

20

30

40

50

: 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 - 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

【図 4 - 24】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 - 25】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 - 26】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 - 27】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 - 28】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 - 29】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 - 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

10

20

30

40

50

【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

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4-40】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-L
 3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-41】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4-42】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-L
 3：配列番号1037-1184、1205、1206

【図4-43】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4-44】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4-45】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-L
 3：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-L
 3：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

10

20

30

40

50

: 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 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 - 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

【図 4 - 5 0】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 - 5 1】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 - 5 2】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 - 5 3】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 - 5 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 - 5 5】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

【図4-56】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4-57】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4-58】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4-59】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4-60】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4-61】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4-62】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4-63】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4-64】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

【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

【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

【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

【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2.1ng/ml～4.5ng/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-1R7 IgG1-LALA抗体の、細胞表面に発現したヒトIL1R7への結合を、ヒトIL1R7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1.7～8.3ng/mlの範囲であった。

【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。100 pg/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50 µg/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。10 ng/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)の参照のマウス抗h1L1R7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。

【図9】IL-18に誘導されたKG-1骨髄芽球による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骨髄芽球を、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)の参照マウス抗h1L1R7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、1.4 µg/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0.03 ng/ml)実験に由来する阻害EC50値が示されている。

【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

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。

【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

10

20

30

40

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 $1 \sim 148$ 及び配列番号 $1185 \sim 1193$ 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 $149 \sim 296$ 及び配列番号 $1194 \sim 1204$ 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 $1185 \sim 1193$ のVH領域と少なくとも85%同一であるVH領域と、配列番号 $1194 \sim 1204$ 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 $1185 \sim 1193$ 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 $1194 \sim 1204$ 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 $1185 \sim 1193$ 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 $1194 \sim 1204$ 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

10

20

30

40

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单一の行の中に示される重鎖と軽鎖の配列の6つのCDR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IL-1R7への結合についての特に高い選択性と、IL-18のシグナル伝達の阻害におけるそれらの効力である。IL-1R7(そしてIL-1R5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。IL-18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IL-1R7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、IL-18機能アッセイにおいて、IL-18シグナル伝達の少なくとも30%の阻害を示す。

【 0 0 6 6 】

好ましくは、IL-18シグナル伝達の前記阻害は、IL-18機能アッセイにおいて、少なくとも35%、好ましくは40%、50%、60%、70%、80%、そして最も好ましくは90%である。

10

20

30

40

50

【 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-1R7に結合することができ、実施例2の中で述べられたhuIL-1R7細胞結合アッセイにおいて、10,000RFU(相対蛍光単位)を上回るヒトIL-1R7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20,000RFUを上回り、より好ましくは、30,000RFU、40,000RFU、50,000RFU、60,000RFU、70,000RFU、80,000RFU、90,000RFUを上回り、最も好ましくは100,000RFU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-1R7受容体への結合と、IL-18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-18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-18の経路は高度に制御されており、IL-18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-1R5とIL-1R7を介したシグナル伝達を伴う、IL-18の活性に関連する炎症性効果の記述があった。IL-1R5と他の受容体IL-1R8(TIR8/SIGIRR)を介したシグナル伝達を伴う、IL-37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-1R5は、IL-18のみならず、抗炎症性サイトカインIL-37のための受容体としても作用することができ、IL-1R5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-1R7の阻害は、抗IL-18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-1R7受容体への非常に強い結合を、IL-1R5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huIL-1R5細胞結合アッセイにおいて、1,000RFU未満のヒトIL-1R5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-1R5受容体を発現している細胞への前記結合特異性は1,000RFU、800RFU未満であり、より好ましくは700RFU、600RFU、500RFU、400RFU、300RFU、200RFU、100RFU未満である。

40

【 0 0 7 5 】

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10に示されている。最も好ましい効果は、配列番号1185～1193の中に示された重鎖可変領域(VH)と、配列番号1194～1204の中に示された軽鎖可変領域(VL)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1185のVHと配列番号1194のVL；配列番号1186のVHと配列番号1195のVL；配列番号1187のVHと配列番号1196のVL；配

50

列番号 1188 の VH と配列番号 1197 の VL ; 配列番号 1189 の VH と配列番号 1198 の VL ; 配列番号 1190 の VH と配列番号 1199 の VL ; 配列番号 1191 の VH と配列番号 1200 の VL ; 配列番号 1192 の VH と配列番号 1201 の VL ; 配列番号 1193 の VH と配列番号 1202 の VL ; 配列番号 1189 の VH と配列番号 1203 の VL ; 及び配列番号 1192 の VH と配列番号 1204 の VL 。

【 0077 】

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（ ADC 、 CDC 、及び ADCP 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。

【 0078 】

一態様において本発明による抗体は、 FcR 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。

【 0079 】

本発明による抗体が、野生型 IgG Fc と比較して、ヒト Fc 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 IgG Fc 受容体シグナル伝達と比較して、ヒト Fc 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。

【 0080 】

1 つの特定の態様において、本発明による抗体は、ヒト IgG1 Fc 領域の L234A と L235A 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 IgG4 Fc 領域の S228P と L235E におけるアミノ酸置換を少なくとも含んでもよい。

【 0081 】

加えて本発明による抗体は、 IL - 18 に仲介された疾患の治療において使用されてもよい。

【 0082 】

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 pH を 5 ~ 8 の範囲内に緩衝した生理食塩水リングル液又はデキストロース溶液などの、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、 0.1ng ~ 100mg の間の抗体、典型的には 5mg から 35mg 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。

【 0083 】

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、 1mg から 1000mg 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。

【 0084 】

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。

【 0085 】

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

【 0 0 8 6 】

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（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）、加齢性黄斑変性症（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（U venitis）、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。

【 0 0 8 7 】

本発明は患者においてI L - 1 8 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

【 0 0 8 8 】

本方法を、患者が抗T N F 療法に反応しない場合において適用してもよい。

【 0 0 8 9 】

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。

【 0 0 9 0 】

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（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）、加齢性黄斑変性症（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（U venitis）、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 】**【 0 0 9 1 】**

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。

【 0 0 9 2 】**実施例1：I L - 1 8 機能アッセイ**

- 1 . H E K - B l u e (商標) 細胞（インビボゲン；タカログ番号：h k b - h m i l 1 8 ）を製造業者のプロトコールに従って培養する。

30

- 2 . ウエルあたり 1 5 μ L の培地中の 1 2 . 5 k のH E K - B l u e (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 3 8 4 ウエルのプレートの中に播種する。

- 3 . 5 μ L 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 . 3 7 / 5 % C O 2 で1時間インキュベートする。

- 5 . 5 μ L の 0 . 1 m g / m l のh u I L - 1 8 溶液を、各ウェルに添加する。

- 6 . 3 7 / 5 % C O 2 で一晩インキュベートする。

- 7 . 2 0 μ L のQ U A N T I - B l u e (商標) (5 0 m l 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 μ L のH E K - B l u e (商標) 細胞の上清を添加し、3 7 / 5 % C O 2 で4 5 分間インキュベートする。

40

- 9 . 分光計を用いて 6 2 0 ~ 6 5 5 n m でS E A P レベルを測定する。

【 0 0 9 3 】**実施例2：h u I L - 1 R 7 とh u I L - 1 R 5 細胞の結合アッセイ**

- 1 . 2 0 μ l の培地中の、h u I L - 1 R 7 又はh u I L - 1 R 5 によりトランスフェクトされたH E K 2 9 3 細胞の適切な量 (1 , 0 0 0 ~ 2 , 0 0 0 細胞 / ウエル) を、清澄な底を有する黒い 3 8 4 ウエルプレートの中に播種する。

- 2 . プレートを 3 7 と 5 % C O 2 で4時間インキュベートする。

- 3 . 5 μ l 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 3 7 と 5 % C O 2 で一晩インキュベートする。

- 5 . プレートを 2 5 μ L のP B S で3回洗浄し、2 0 μ l 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 $^{\circ}\text{C}$ と 5% CO₂ で、暗闇の中で 4 時間インキュベートする。

7 . 5 μl 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 × g で 10 秒間スピンドダウンする。

8 . Cell Insight (商標) ハイコンテント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 IL 1 R 7 の生化学的な ELISA

ヒト化した抗 IL 1 R 7 - IgG1 - LALA モノクローナル抗体の、ヒト IL 1 R 7 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 - IL 1 R 7 - Fc タンパク質 (MAB ディスクバリュー) を 384 ウェルの Nunclon (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 pg/ml の範囲の抗体、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 F(ab)2 断片 (AbD セロテック) の 1 : 5000 の希釈液の 12 . 5 μl 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 μl / 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 μl の停止溶液 (1 M HCl) をウェル当たり 15 μl 添加し、テカン M 1000 マイクロタイタープレートリーダーを使用して 450 nm と 620 nm 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 ng/ml と 4 . 5 ng/ml の範囲の間であった。

【 0095 】

実施例 4 : hIL1R7 発現細胞に対する細胞の結合

細胞が発現したヒト IL 1 R 7 への結合における、ヒト化抗 IL 1 R 7 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 IL 1 R 7 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 × Pen / Strep (ペニシリン / ストレプトマイシン) を含んでいる 20 μl の DMEM 中に、2000 個の細胞を播種した。培地 5 μl 中に抗体を添加して、最終濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 2 pg/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 μl 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 μl 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 μl 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 (サーモフィッシュ - 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 ~ 8 . 3 ng/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 - B シグナル伝達の中和

ヒト化されたモノクローナル抗 IL 1 R 7 IgG1 - LALA 抗体が、IL-18 が誘導した NF - 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 μl 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

10

20

30

40

50

添加して最終濃度を 5 0 から 0 . 0 2 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲にして、1 時間インキュベートした。ヒト IL - 18 を 1 0 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最終濃度で添加し、細胞を 2 4 時間インキュベートした。各ウェルの 5 μl の培地上清を、2 0 μl の 2 × Q U A N T - B l u e (商標) 試薬 (インビボゲン) を含んでいる、白く清澄な底の 3 8 4 ウェルのプレートに移した。3 7 と 5 % CO₂ で 4 5 分間インキュベートした後に、N F - 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、6 5 5 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 E C 5 0 の計算を得た。図 7 の E C 5 0 値は、抗 IL - 1 R 7 抗体が、H E K - B l u e 1 8 (商標) レポーター細胞の中で N F - B シグナル伝達を誘導する効力を示す。

【 0 0 9 7 】

10

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 - 5 4 9 _ I L 1 8 R b _ I L 1 R 9 細胞を h I L - 1 8 で刺激して、ヒト化したモノクローナル抗 IL 1 R 7 Ig G 1 - L A L A 抗体が、IL - 1 8 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。3 8 4 ウェルの細胞培養プレートの中の、F - 1 2 K 栄養混合物 K a i g h n 改変培地 + 1 0 % F C S の中に、1 2 5 0 0 細胞 / ウェルの密度で細胞をプレートした。2 4 時間後に細胞を細胞洗浄緩衝液 (P B S、0 . 0 5 %、ツイーン) で 3 回洗浄し、1 5 μl の培地と 1 0 μl の抗体を添加して、最終抗体濃度を 3 3 . 3 ~ 0 . 0 1 6 $\mu\text{l}/\text{mL}$ の範囲にした。1 時間後にヒト IL 1 8 を添加して最終濃度を 1 0 n g / m l 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 D u o S e t E L I S A 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 E C 5 0 の計算を得た。図 8 は、1 3 3 ~ 6 3 5 0 n g / m l の範囲の E C 5 0 値の概要である。

20

【 0 0 9 8 】

実施例 7 : IL - 1 8 に誘導された I F N - 放出の中和

ヒト化された、モノクローナル抗 IL 1 R 7 Ig G 1 - L A L A 抗体が、IL - 1 8 に誘導された I F N - の放出を阻害する能力を、K G - 1 骨髄芽球を使用して試験した。K G - 1 細胞を 6 7 5 0 細胞 / ウェルの密度で、3 8 4 ウェルの培養プレート中の、2 0 % F B S と 2 mM の L - グルタミンを含んでいる 1 5 μl の R P M I 1 6 4 0 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 5 0 0 0 ~ 0 . 0 3 n g / m l 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 - 1 8 (最終濃度 5 n g / m l) と T N F - (最終濃度 1 0 n g / m l) を添加し、細胞を 3 7 と 5 % CO₂ で 4 8 時間インキュベートした。培地上清中の I N F - 濃度を、R & D システムズのヒト - I F N - E L I S A キットを用いて定量化した。図 9 A は、K G - 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 I F N - 濃度の概要である。図 9 B は、用量滴定実験において測定された、I F N - 放出の E C 5 0 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 E C 5 0 の計算を得た。

30

40

40

50

【図面】

【図 1 - 1】

図 1 : IL-18 機能アッセイ

抗体が含む配列番号	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

10

【図 1 - 3】

抗体が含む配列番号	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

20

【図 1 - 2】

抗体が含む配列番号	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

20

【図 1 - 4】

抗体が含む配列番号	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

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IL-1R7細胞結合アッセイ（ELISA）

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 紹胞結合 [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 紹胞結合 [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】

抗体が含む配列番号	h u I L - 7 細胞結合 [R F U]
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】

抗体が含む配列番号	h u I L - 7 細胞結合 [R F U]
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（E L I S A）

抗体が含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [R F U]
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】

抗体が含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [R F U]
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】

抗体が含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [R F U]
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】

抗体が含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [R F U]
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】

抗体が含む配列番号	h u I L - 1 R 5 細胞結合 [R F U]
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	QSLEESGGRLVTPTGPTPLTLCTISGIDL SAYAINWVRQAPGKGLEWIGGIANNGPTYYAN WAKGRFTISKISTV DKLITSPPTTEDTATYFCARFPPGTNGGTDYFN IWGP GTLVTVSL
2	QSVEESGGRLVTPTGPTLTCTVSGFSLSTYAI SWVRQAPGKGLEWIGGI NSGNTTN YATWAKGRFTISKTPPTVALKITSPTTEDTATYFCARD SGW GAFDPWVGPGT LTV TIS
3	QSLEESGGRLVTPTGPTLTLCTASGFSLSGLV SVSWVRQAPGKGLEWIGGI NSGNTTYAS WAKGRFTISKISTV DKLITSPPTTEDTATYFCARFPPGSNSG TDYFN IWGP GTLVTVSL
4	QSLEESGGDLVKPGASLT LTCTASGFSLSGLV SVSWVRQAPGKGLEWIGVIGKSGNTYYAS WAKGRFSIKSTS TTVDLKIASPTTEDTATYFCGRNISGS AVWGP GTLVTVSL
5	QSLEESGGDLVKPGASLT LTCTASGFSSYYMCW VRQAPGKWL EWIA CIYAGSSG ST YYASWAKGRFTVS KTS TTVDLKMTSLA ADTATYFCARD LGAGYAGYGYASDFNL WGP GTL TVSS
6	QSLEESGGRLVTPTGPTPLTLCTVSGFSLSI YAI SWVRQAPGKGLEWIGGIGNN GIIHYAN WAKGRFTISKISTV DKLITSPPTTEDTATYFCARFPPGSNSG TDYFN IWGP GTLVTVSL
7	QSLEESGGDLVKPGASLT LTCTASGFSSYYMCW VRQAPGKGLEWIGC IYGGSSGKT YYASWAKGRFTISKSTS TTVDLKMTSLA ADTATYFCARD NYD WYFNL WGP GTLVTV S
8	QSLEESGGRLVTPTGPTPLTLCTVSGFSLSM YAI SWVRQAPGKGLEWIGGI ANNGPTYYA SWAKGRFTISKISTV DLRITSPTTEDTATYFCARFPPGSNSG TDYFN IWGP GTLVTV SL
9	QSLEESGGDLVKPGASLT LTCKASGF DLSYYMCW VRQAPGKGPEWIACIYADDT ATT YATWAKGRFTVS KTS TTVDLKMP SLA ADTATYFCARRDADYVGFIW AYFNL WGP GTL VTVSS

30

40

50

【図 4 - 2】

配列番号	重鎖可変領域
10	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGIDLSRNAMSWSVRQAPGKGLEWIGIIRNTGTTWYA SWAKGRFTISKTSVTDLKITSPTTEDTATYFCARGNPGWASTWPGTLVTSS
11	QEQLVESGGGLVQPGASLTCTKTSGFSDNYAMCVRQAPGKGLEWIACIYVGSGS TYASWAQGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTATHFCARGVVIGNAYSMAHFSLWGSG TLVTSS
12	QSLEESGGGLVKPGASLTCTASGFSFSSGYMCWVVRQAPGKGLEWIGCIYTSSG ASWAKGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARRLNVTYPAYGYFNLWPGTL VTSS
13	QEQLLEESGGGLVQPGASLTCTASGFSFNSYMCWVVRQAPGKGLEWIACIYAGSSG YYASWAQGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTATYFCVRDKPAGGSSYLWPGTLVTSS
14	QEQLLEESGGGLVQPGASLTCTASGFSFSRSYYMCWVVRQAPGKGLEWIACIYAGSSD TYASWAQGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGGGIYTQNLWPGTLVTSS
15	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFVSIMWMCMWCVRQAPGKGLEWIACIYTGS THYASWAQGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTALYCARAGSVGYGYDTAYFNLWPG LVTSS
16	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLNSYDMSWSVRQAPGKGLEIYIYDGS WAKGRFTIAKSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARTLNTLPFNWIWPGTLVTSS
17	QEQLLEESGGGLVQPEGSLTCTASGFSFSSYVICWVRQAPGKGLEWIACIAGSG YYASWAQGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARDLGDDGYAVGLWPGTL VTSS
18	QSLEESGGVLVKPGASLTCTASGIDFSSYYICWVRQAPGKGLEWIACIYAGSSG ASWAKGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGTGSSHYSNLWPGTLVTSS

【図 4 - 3】

配列番号	重鎖可変領域
19	QEQLVESGGGLVQPEGSLTCTASGFSFSDGYWMCWVRQAPGKGLEWIGIYTGPG GTFYASWAQGRFTISKTSSTTVLQNLNSTAADTATYFCARDLNGADSGSALWPGTL VSS
20	QSVEESGGRLVTPGTLTCTASGFSLSSYAMSWSVRQAPGKGLEWIGIIHYSG WAKGRFTISKTSSTVDLKITSPTTEDTATYFCARGGDADNFYNIWPGTLVTSS
21	QEQLKEESGGGLVTPGGTLTCTASGFTISNYQMTWVRQAPGKGLEIYIFIKADGS ANWAKGRFTISKRTSTAVTLSLTTGDTATYFCARDFYAGSGNVNGDIWPGTL VSS
22	QSLEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLSNMIAINVRQAPGKGLEWIGGIATNGIHYAS WVKGQFTISKISTTDLKITSPTTEDTATYFCTRFPGSGSNGGTAFNIWPGTL VSS
23	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLSNYDMNWVRQAPGKGLEWIGMIYPN ASWAKGRFTISKPTTVALKITSPTTEDTATYFCARDSGWGA FDPWPWPGTLVTSS
24	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLSNYDMNWVRQAPGKGLEWIGMIYPN YATWAKGRFTISKPTTVALKITSPTTEDTATYFCARDSGWGA FDPWPWPGTLVTSS
25	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLSNMIAINVRQAPGKGLEWIGIIYASD WAKGRFTISKSTTDLRMTSLTTEADTATYFCARGYSD DIWPGTLVTSS
26	QSLEESGGDLVTPGTLTCTVSGFLSMLYINWVRQAPGKGLEWIGGIATNGIHYAS WVKGQFTISKISTTDLKITSPTTEDTATYFCARPPGS NGGTAFNIWPGTLVTSS
27	QSVEESGGRLVTPGTLTCTASGFSLSSNSISWVRQAPGKGLEWLG IAKGRFTISASSTTDLKITSPTTEDTATYFCAGK LGRGEYTSNADF WPGTLVTSS
28	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSTY WMSWVRQAPGKPEWIGCIVTGR YYANWAKGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGSS DEIALDWGQGTLVTSS

10

20

【図 4 - 4】

配列番号	重鎖可変領域
29	QSVEESGGRLVAPGPTLTLCTVSGFLSNYALWSVRQAPGKGLEIYFINIIHG YASWAKGRFTISKTSSTTVLQMTSLTAADTATYFCAR GPFYVFPWPGTLVTSS
30	QSLEESGGRLVTPGSLTCTVSGIDLSHATWSVRQAPGKGLEWIGF IKTGGSA YASWAKGRFTISKTSATVDLKITSPTTEDTATYFCAS MFYAGDSGHYLHLWPGTLVTSS
31	QSVEESGGGLVTPGGPLTCTVSGFLSTYGVWSVRQAPGKGLEWIG YINTGG SAYAT WAKGRFTISKTSSTV DLKITSPTTEDTATYFC AANNLWPGTLVTSS
32	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYICWVRQAPGKGLEWI ACIYTGST YY ASWAKGRFTISKTSSTV LQMTSLTAADRTATYFC ARGGS GWDALDPWPGTLVTSS
33	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLSLTYAMT WVRQAPGKGLEWIG IISNG AYAS WAKGRFTISKTSSTV DLKITSPTTEDTATYFC ARGRS GWDALDPWPGTLVTSS
34	QEQLLEESGGDLVTPGSLTCTASGFSFSSYYICWVRQAPGKGLEWI ACIYTGST YY ASWAKGRFTISKTSSTV LQMTSLTAADRTATYFC AREDYAG GTDYF RLWPGTLVTSS
35	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLSNYAMWSWSVRQAPGKGLEWIG IIHYSG YAYAN WAKGRFTISKTSSTV DLKITSPTTEDTATYFC ARGGD ADNFY NIWPGTL VSL
36	QEQLKESGGGLVTPGGTLTCTASGFTISNYQMTWVRQAPGK LEYI GFI KPGG SAYA ASWAKGRFTISRTSTV LKL SPTTG D TATYFC ARD FYAG SSGN VNG DIW PGTL VSL
37	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFS STY WAC WVRQ APGK GLEI ACI DG SSG GIT GYAN WAK GRFT ISRT STV LQ MTS LA AD TAT YFC ARE LYD FNL WPG TL VSS
38	QEQLKESGGGLVTPGGTLTCTASGFTI SSY QM TWS VRQ APG K LEY I GFI N TGG SAYA ASWAKGRFTISRTSTV DL LIT SPT TGD TAT YFC ARD FYAG SSG VN NG DI W PG TL VSL
39	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFS FSS YY ICW VRQ APG K GLEI ACI YAG SSG YY YAS WAK GRFT ISRT STV LQ MTS LA AD TAT YFC ARG AGS NGD FNL WPG TL VSS

30

40

【図 4 - 5】

配列番号	重鎖可変領域
40	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFDSSNNYMCWVRQAPGKGLEI ACIYTGS YYASWAKGRFTISKTSSTV LQMTS LTAAD RTATYFC ARG AGS YY VSS
41	QSLEESGGDLVKPEGS LTL CTASGFS FSS YYMC WVRQ APG K GLEI ACI HAG SS AA YYATWAKGRFTISK S T V L H M T S L T A A D T A T Y F C V R D G Y D Y G D P F N L W P G T L V T S L
42	QSVEESGGHLVTPGTLTCTVSGFLSNWIMS WVRQ AP GEG LEW IG IT TGS NT YYA SWAKGRFTISK S T T V D L K I S P T T E D T A T Y F C A R I S A G S D S Y I D N I W P G T L V S L
43	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSLSS T Y S M C W VRQ AP GK LEW V A C I Y TGS GG T S L T A A D T A T Y F C A R D A G N G S Y I N L W P G T L V T S L
44	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFDSS G F S G D Y M C W VRQ AP GK G L E I A C I Y T V N D N T W YAS WAKGRFTISK S T S T V L Q M T S L T A A D T A T Y F C A R L Y K L W P G T L V T S L
45	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSLSS T Y C W VRQ AP GK LEW V A C I V D G S S G N T Y YAS WAKGRFTISK S T S T V L Q M T S L T A A D T A T Y F C A R D A G N G S Y I N L W P G T L V T S L
46	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLSSA M G W V RQ AP GK G L E I Y I S T G P T Y Y AS WV NG R F T I S T V D L K I S P T T E D T A T Y F C A R D A G N G S Y I N L W P G T L V T S L
47	QSVEESGGRLVTPGTLTCTVSGFLSN Y D M S W V RQ AP GK G L E I Y I Y N S G T T Y Y A W K G R F T I S T V D L K I S P T T E D T A T Y F C A R H T N L P F I W G P G T L V T S L
48	QSLEESGGDLVKPEGS L T C TASGFS F S S T Y W C V RQ AP GK G L E I A C I Y T D S S T Y Y ASWAKGRFTISK S T S T V L Q M T S L T A A D T A T Y F C A R G S G G D Y F N L W P G T L V T S L
49	QEELVESGGGLVQPEGSLTCTASGFS F S S Y W C V RQ AP GK G L E I A C I V G G G V N T Y Y A W K G R F T I S T V L K I S P T T E D T A T Y F C A R D L G A D G Y A Y H L W P G T L V T S L

50

【図 4 - 6】

配列番号	重鎖可変領域
50	QELVESGGGLVQAGESLKLSCAKASGIDFSSDGISWVRQAPGKGLKWIAFIYPGVGITHYASVKGRLTISSDNAQNVTFLQMTSLTASDTATYFCVRDPYIYDDYGGRLDWGQGTLTVSS
51	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSYYAISWVRQAPGKGLEWIGGVANNITNYASWARGRFTISKTTVVLKIISSPTTEDTATYFCARFPNGSNGTDYFNIWPGPTLTVSL
52	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLSNAGWVRQAPGKGLEIYIGIYSTGSAYATWVNGRFTISKTTVVLKMTSLTAADTATYFCARDSYAGDYAFNLWPGPTLTVSS
53	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSNSYDMWSVRQAPGKGLEIYIGIYDGSSTYYASWAKGRFTIAKTTVVLKITSPTTEDTATYFCARANRNLPFNIWPGPTLTVSL
54	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLSNYAMGWRQAPGKGLEWIGVIVSSNGGTVAWNWAKGRFTISKTSVPLKITSPTTEDTATYFCARGLYSASGWYCFDIWPGPTLTVSL
55	QSVEESGGRLVTPGSSLTLCVSGIDLSVYAMSWVRQAPGKGLEWIGIITFGNTYYASWAKGRFTISKTTVVLKITSPTTEDTATYFCARNGASGTYVSSLYIWPGPTLTVSS
56	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCAVSGFSLSTYGVSWVRQAPGKGLEWIGYINITYGRRTYYAWAKSRFTISKTTVVLKMTSPTTEDTATYFCARNGASGTYVSSLYIWPGPTLTVSL
57	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSMAYINWVRQAPGKGLEWIGGIANGPTYYASWAKGRFTISKTTVVLKITSPTTEDTATYFCARFPNGSNGTDYFNIWPGPTLTVSL
58	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLSRYAMSVRQAPGKGLEIYIISSSGNSYYASWAKGRFTISKATTVVLKITVPTTEDTATYFCVGGSGWDLWGQGTLTVSS
59	QSLEESGGRLVTPGSSLTLCVSGIDLSYYAMGWRQAPGKGLEIYIGIISGLTYYASWAKGRFTISKTTVVLKMTSPTTEDTATYFCARGLGAASATWDIWPGPTLTVSL
60	QSLEESGGDLVKGASLALTTASGFSFSSYYICWVVRQAPGKGLEWIAINCINGRSNIIYARWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLTAADTATYFCARDKAGDSYYFNWLWPGPTLTVSS
61	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTASGFSLNNYMTWVRQAPGEGLEIYIFIDPYSSYYASWAKGRFTISRTTVDLKISSPTEDTATYFCARGAVAVGDIWPGPTLTVSL

【図 4 - 7】

配列番号	重鎖可変領域
62	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLSYYHMSWVRQAPGKGLEWIGVYSGSAWYASWAKGRFTISKTTVVLKITSPTTEDTATYFCVRGILVSDLWPGPTLTVSS
63	QQQLEESGGGLVPKPEGSLLTCKASGFDFSTIPMCVVRQAPGKGLEWIAICYPDYGDFTYATWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLTADTATYFCARGIMIVSPSYFNFWPGPTLTVSS
64	QSLEESGGDLVQPGASLTLTCAGSFDSNDYAMCWWVRQAPGKGLEWIAICYGSSGSIAYATWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLAAADTATYFCARSYSSGGYKVVVFDLWPGPTLTVSS
65	QEQLLEESGGGLVQPGPQGSLTLCAGSFDSYYHMGWVRQAPGKGLEWIGFITTGGSYYASWARGRFTISKTTVVLKMTSLTAADTATYFCAKGIAVASLWPGPTLTVSS
66	QSLEESGGDLVKGASLRLTCAGSFLSSRYWIVWVRQAPGKGLEWIAICYDTSRGFTYYPWSWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLAADTATYFCARLTDYDDYLWPGPTLTVSS
67	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLSYYMSWVRQAPGKGLEWIGFMNSGGSTYYASWVNGRFTISKTSATVVLKITGATTEDTATYFCARMFYAGDGHYFDLWPGPTLTVSS
68	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLSYYMSWVRQAPGKGLEWIGMIRSSGIFTWASYAWAKGRFTISKTTVVLKITSPTTEDTATYFCARDSYDDYGNSYGMDPWPGPTLTVSS
69	QEQLLEESGGDLVPKPEGSLLTCTASGFDSSNAMCWWVRQAPGKGLEWIAICYGSRGSAYYASWVNGRFSISKTSSTVTLQMTSLAADTATYFCAREYVGSQGYFNLWPGPTLTVSS
70	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSYYMSWVRQAPGKGLEWIGIITWSADTYTSWAKGRFSISKTTVVLKVSPTTEDTATYFCARFDLVGGTWAGVLWPGPTLTVSS
71	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTASGFSLSYYMSWVRQAPGKGLEWIGINGVSGTYYATWANGRFTISKTTVVLKIISSPTEDTATYFCARGVGDDTTDQLDWGQGTLTVSS

10

20

【図 4 - 8】

配列番号	重鎖可変領域
72	QEQLVEESGGGLVQPEGSLTLCAGSFSSGYDMCWVRQAPGKGLEWIAICYDGEGSTNTYYASWVNGRFTISKTSSTVTLQMTSLTAADTATYFCARDPSAWGGLDLWPGPTLTVSS
73	QSLEESGGDLVKGASLTLTCAGSFSSGYDMCWVRQAPGKGLEWIAICYDGDGSTYASWVNGRFTISKTSSTVTLQMTSLTAADTATYFCARNGNWDYFNWLWPGPTLTVSS
74	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLIAYGVNWRQAPGKGLQWIGSISNSGGTYYASWAKGRFTISKTTVVLRITSPPTTEDTATYFCGRGLWPGPTLTVSS
75	QEQLVEESGGGLVQPEGSLTLCAGSFISNSYYMCWVRQAPGKGLEWIGCIDAGSVGDTSYATWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLTAADTATYFCARRYGAGSGYFISPNLWPGPTLTVSS
76	QEQLVEESGGGLVQPEGSLTLCAGSFSSNAMCWWVRQAPGKGLEWIAICYNGDSTYYASWVNGRFTISKTSRSLNTVTLQMTSLTAADTATYFCAREYVDSQGYFNWLWPGPTLTVSS
77	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSYYAMGWRQAPGKGLEWIGIISNGSAYAYASWAKGRFTISKTSSTVVLKMTPTTDEDTATYFCARGRSGGWDAFDWPWPGPTLTVSS
78	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLNNTNGVSWVRQAPGKGLEWIGIIFTGGNTYYASWAKGRFTISKTTVVLKMTSLTTADTATYFCARDIWPGPTLTVSL
79	QEQLVEESGGGLVKGASLFTCRASGFSFSSGYMCWVRQAPGKGLEWIAICYVGITGSTYYASWAKGRFTISKTSSTSVTLQMTSLTAADTATYFCARDTGNSNQYFNWLWPGPTLTVSS
80	QSLEESGGDLVKGASLTLCTASGFSFSSGYCLCWVRQAPGKGLEWIAICKHGGASGTTYYATWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLTADTATYFCARDDDSVGDANPYTAFDLWPGPTLTVSS

30

40

【図 4 - 9】

配列番号	重鎖可変領域
81	QSLEESGGDLVKGASLTLCTASGFDSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACYAGGSGGTYYASWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLAADTATYFCAREYSSANSYYDLWPGPTLTVSS
82	QSLEESGGDLVKGASLTLCTASGFSFSSYYMSWVRQAPGKGLEWIACTDTGGITYYASWAKGRFTISKTSPTTETVTLQMTSLAADTATYFCARDPTAAGGVYFDLWPGPTLTVSS
83	QEQLVEESGGDLVPKPEGSLLTCTASGFDSSYYMCWVRQAPGKGLEWIAINTGSSGTTYYASWAKGRFTISKTSSTVTLQNLSTAADTATYFCAGGSGYSKFRWLWPGPTLTVSS
84	QSLEESGGDLVKGASLTLCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIAICYAGGSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLAADTATYFCARDGDTDISLWPGPTLTVSS
85	QSVEESGGRLVAPGPTPLTLCTVSGFSLSYYMSWVRQAPGKGLEWIGFINIIDSTYYTNWAKGRFTISKTTVVLKMTPTTDEDTATYFCARGPYVNNNEVFDPWPGPTLTVSS
86	QSLEESGGRLVTPGSSLTLCVSGIDLSNYYAGWVRQAPGKGLEWIGVINAAGGSAYAYWAKGRFTISRTSTVVLKITSPTTEDTATYFCARSYAGNRDYFAIWPGPTLTVSL
87	QSLEESGGDLVKGASLTLCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIAICYADSSGSTYYASWAKGRFTISRTSTSSTVTLQMTSLAADTATYFCARGPYSFDWPGPTLTVSS
88	QSLEESGGDLVKGASLTLCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIAICYADGDGSTYARWAKGRFTISKTSSTVTLQMTGLTAADTATYFCARGDAYRDDYASDLWPGPTLTVSS
89	QSLEESGGRLVTPGESLLTCTVSGIDLSANAMSVRQAPGKGLEWIGTIFDTLYNANWAKGRFTISRTSTVVLKMTSPTEDEDTATYFCARYIGSVGYRMDIWPGPTLTVVAL
90	QSVEESGGRLVTPGSSLTLCVSGFSLSYYMSWVRQAPGKGLEWIGFIRTDSAFAYATWAKGRFTISKTSATVVLKVTSADEDTATYFCARMFYAGDSGHYFDLWPGPTLTVSS
91	QSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSYYMSWVRQAPGKGLEWIGYINNNGRITYASRAKGRFTISKTTVVLQMTSPTEDEDTATYFCARNGAGGGYSSLYIWPGPTLTVSS

50

【図 4 - 10】

配列番号	重鎖可変領域
92	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIVAGSSGSTD YYASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARDRGGTDSLWPGPTLTVSS
93	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCKASGFSLSTAMSWSVRQAPGKGLEIIGIDASVTTYYAS WAKGRFTISKTSTVDTITSPTEADTATYFCARSSTTAYGDPWPGPTLTVSS
94	QEQLKESSGGVLVQPGSSLKLSCKASGFDFDSNYGVSVWRQAPGKGLEWVGYIDPVFRSA YYASVWNGRFTISSHNAQNTLYLQLNSLTAADTATYFCARKGYFHFNWLWPGPTLTVSS
95	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIGNGNSNYY ARWAKGRFTISKSSTVTLQMTSLTAADTATYFCARDRAGNSYFENLWPGPTLTVSS
96	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWICIVSSNGLTW YATWAKGRFTVSKTSSTTVLQMTSLTAADTASYFCWCRVWSLWPGPTLTVSS
97	QEQLVEESGGDLVQPEGSSLTLCASGFDFDSNSAMCWVRQAPGKGLEWICIVTGSGST YYASWAKGRITISSETSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARCGYDGYGVVLWLWPGPTLTVSS
98	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWVAGVDGSGGK WYANWAKGRFTISKTSPPTTQLQMTSLTAADTATYFCARDPTAAGGVYFDLWPGPTL TVSS
99	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACFHAGSGSTYY ASWVNGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGSGSIIYTPSYFDLWPGPTLTV SS
100	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGFSLRSYGVSVWRQAPGKGLEWIAWISSSGAYAT WAKGRFTISKTSTVVLKITSPTTEDTATYFCGEDSIWPGPTLTVSL
101	QSLEESGGGLVQPEGSSLTACTASGFSFNNNYYMCWVRQAPGKGLEWVACIYTGST6 TYANWAKGRFTISKLSSSTVTLQMTSLTAADTATYFCARDDKVEHGGLWLWPGPTL TVSS

【図 4 - 11】

配列番号	重鎖可変領域
102	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIVAGSSGSSY YASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARSMEAYGYAAMPGYFFNLWG PGTBLTVSS
103	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGFSLSSYAMSWSVRQAPGKGLEWIGIIRRSGATWYA NWAGRGRFTISKTSTVDLKITSPTTEDTATYFCARDSDYDDYGDSSYGMMPWPGPTL VTVSS
104	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIGCIVDGSSDSAY YATWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARDYDTYDGYTYAAGFDLWGP GTLTVST
105	QSLEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGFSLSSYAMGWVRQAPGKGLQYIGIITYGGSTYYAS WAKGRFTISKTSTVNLKMTSLTTEADTATYFCARGLGGASTTDWIDWPGPTLTV VSL
106	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIAVYSSGST YYASWAKGRFTISKSSTTVLQMPMSLTAADTATYFCARDIITDSVWITRLDLWGWQGT LTVSS
107	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTASGFSFSDYMSWSVRQAPGKGLEWIVVSWNGNTYY ASWAKGRFTVSKTSSTVVLKITSPTTEDTATYFCARFDYLVGDTYAGVLWPGPTL TVSS
108	QSLEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGIDLSHATSWVRQAPGKGLEWIGFIKSGGSTYYAS WAKGRFTISATVVLKITSPTTEDTATYFCASMFYAGDSSGNYLHLWPGPTLTV VSS
109	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIDAGSNGST YYASWARGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCAREGSSAYPSYFNFWPGPTL TVSS
110	QSLEESGGRLVTPGGSLLTCTVSGIDLSSTYMAWVRQAPGKGLEIYGINTGGSAYAS WAKGRFTISKTSTVVLKITSPTTEDTATYFCARSYGGNRDNIWPGPTLTV VSL
111	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTASGFSLSSYHMCWVRQAPGKGLEWIFKADGNTYYA TWAKGRFTISRSSATVVLKITSATAEDTATYFCARMFYAGHTSGHYFDLWPGPTL TVSS

10

20

【図 4 - 12】

配列番号	重鎖可変領域
112	QSLEESGGDLVKPEASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIGAGSSNDT YYASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGFDYTYGDAGTYSTSHYFNL WPGPTLTVSS
113	QSLEESGGGLVQPEGSSLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACISVGSSGSTD YANWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCAREGADYQGHFNLWPGPTL TVSS
114	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGFSLSSYAMSWSVRQAPGKGLEWIGIIRRSGF TYYAS WARGRFTISKTSTVVLKITSPTTEDTATYFCARDSDYDDYGNSSYGMDPWPGPTL TVSS
115	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGFSLSSYMTWVRQAPGKGLEWIGLISRSGRT YYAT WAKGRFTISKTSTVVLKITSPTTEDTATYFCAREIGSGDYADPYFNLWPGPTL TVSS
116	QSLEESGGGLVQPEGSSLTCTASGFSFNSKYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYTGTG ST YYASWAKYRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARDDRVEHGYGLWPGPTL TVSS
117	QEQLKESSGGVLKPEGSSLTLCASGFITISSYYWVRQAPGKGLEWIGCIAINS TYYAN WAKGRFTISKTSTVVLQMTSLTAADTATYFCARDLSSYIDMDLWPGPTL TVSS
118	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGDFSSVYDMCWVRQAPGKGLEWIACISDGSGST YYANWAKGRFTISSETSTTVLQMTSLTAADTATYFCARVLNGWGEYFNWLWPG PTLTV SS
119	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTASGFSLSSYHMSWSVRQAPGKGLEIYGIVGTG DYYAS WAKGRFTISKTSTVVLKITSPTTEDTATYFCGRGVAAGDIWPGPTL TVSL
120	QSLEESGGRLVTPGPTLTLCTASGFLSGLVWSVRQAPGKGLEWIVIGVIG KSGSTYYAS WAKGRFTISKSSTTVLKIASPTTEDTATYFCGRNISGSAAVWPGPTL TVSL
121	QEQLVEESGGGLVQPEGSSLTLCASGFDFNRDAMSWSVRQAPGKGLEWIG SISVGSGST YYASWAKGRFTISSETSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGGDGYGV LWLWPGPTL TVSS

30

40

【図 4 - 13】

配列番号	重鎖可変領域
122	QSLEESGGDLVKPGASLTCLSLKAASGFTLSSYWCWVRQAPGKGLEWIACIYAGSSGSTD YYASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGISALLWPGPTL TVSS
123	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGIDLSRYAMIWVRQAPGKLESIIIRGTT YYAS AKGRFTISKSSTTVLQMTSLTTEADTATYFCARGLGGASTTDWIDWPGPTL TVSS
124	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIVAGSSGSTD YYANWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARLSDWDYGYFNLWPGPT LTV VSS
125	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSDYMSWSVRQAPGKGLEWIACIHAGSSGSTD YYASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGVGHEVNWLWPGPTL VSS
126	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGFSLSSYWMWSVRQAPGKGLEWIGTINAASGATW YASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTTEADTATYFCARGGTTGSYYGM DPWPGPTL VSS
127	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGIDLSRNAAWSVRQAPGKGLEWIGIISTGG STYYAT WAKGRFTISKTSTVVLKMTSLTTEADTATYFCVVGIRFWPGPTL TVSS
128	QSVEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGFSLSSYMTWVRQAPGKGLEWIGIINTG GTTYYAS WAKGRFTISKTSTVVLKMTSLTTEADTATYFCARVLGAGSSYTSYD RDLWGWQGT LTV SS
129	QSLEESGGRLVTPGPTLTLCTVSGIDLSNAISWVRQAPGKGLEWIGHSD IRGSAYAS WAKGRFTISRTSTTVLQMTSLTTEADTATYFCARIADVNT DLDLWGWQGT LTV SS
130	QSLEESGGDLVKPGASLTCTASGFSFSSYYMCWVRQAPGKGLEWVACIYAG SNGS YYASWAKGRFTFSKPSSTTVLQMTSLTAADTATYFCARGAGYAG YGFNLWPGPTL VSS
131	QEQLVEESGGGLVQPEGSSLTLCASGFDFNSVYDMCWVRQAPGKGLEWIACIYADG GSSSI YC TWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLTAADTATYFCSRGNAGSYWDIY GMDLWPG PTL VSS

50

【図 4 - 14】

配列番号	重鎖可変領域
132	QSLEESGGDLVKPGASLTLCTASGFSSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYIGDGNTYY ASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLAADATATYFCARGSGGYFVDNLWGPGLTVVSS
133	QSVEESGGLVTPGPTLTLCTASGFIDINNYHMTWVRQAPGKGLEWIFIKAGGSAGY ASWAKGRFTISKSATVDLRTGATTEDTGTFCVRMFYAGDSGHYFLWGPGLTVVSS
134	QSVEESGGLVTPGPTLTLCTVGFSLSSYDMTWRQAPGKGLEWIVISSDSTYYAS WAKGRFTISKSSTTVLKVTSPTTEDATATYFCARDHPAFSTVDLDIWGPGLTVVSS
135	QEQLVESGGGLVKGASLTLCTASGFSLSSYCCWVRQAPGKGLEWIACIYGGSSGT YYASWAKGRITISKSSTTVLQMTSLAADATATYFCARDAGSSGYINLWGPGLTVVSS
136	QSLEESGGDLVKPGASLTLCTASGFSFSSNAMCWWVRQAPGKGEWIICITYSSGSTDY ASWVNGRFTISKSSTTVLQMTSLVADATATYFCARYNNNGWDYFNWLWGPGLTVVSS
137	QEQLVESGGGLVKGASLTLCTASGFSFNGNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYADNSG STYYASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLAADATPATYFCVRHKPAGGGSYILWGPGLTVVSS
138	QSLEESGGGLVTPGPTLTLCTVGIDLSSYHMNWVRQAPGKGLEWIVIYGSSTDY SWAKGRFTISKTSTTVLQMTSLAADATATYFCARGILVSNLWGPGLTVVSS
139	QSLEESGGDLVKPGASLTLCTASGFTISSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYSDSSGSTDY NANWVKGRFTISKSSTTVLQMTSLAADATATYFCARTGTYFTLWGPGLTVVSS
140	QSVEESGGLVTPGPTLTLCTVGFSLSSYPVNWRQAPGKGLEWIVIGNRGSSTDY SWAKGRFTISKTSTTVLQMTSLAADATATYFCARGSGYGTGWDAFDPWGPGLTVVSS
141	QSLKESGGLVTPGPTLTLCKVGFSLSSYDMWSVRQAPGKGLEWIVIYDGGSSTDY SWTKGRFTISKASTTVLQMTSLAADATATYFCARGSTNMEEFWFWGPGLTVVSS
142	QSVEESGGLVTPGPTLTLCTVGFSLSSYDNMSWVRQAPGKGLEWIVIYDGGSSTDY WAKGRFTISKTSTTVLQMTSLAADATATYFCARADYYPPDTGWLNIWGPGLTVVSS
143	QSVEESGGLVTPGPTLTLCTVGFSLSSYDNMSWVRQAPGKGLEWIVIYDGGSAYA SWAKSRFTISKTSTTVLQMTSLAADATATYFCARDGDSYFKLWGPGLTVVSS

【図 4 - 15】

配列番号	重鎖可変領域
144	QSLEESGGGLVTPGPTLTLCTVGIDLSSYAMGWVRQAPGKGLEIYGINRGNTYYAN WAKGRFTISKTSTTVLQMTSLAADATATYFCARDGSYGGDYAFNLWGPGLTVVSS
145	QSLEESGGGLVKGASLTLCTASGFSSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIAGSSGSA YYASWAKGRFTISKSSTTVLQMTSLAADATATYFCARDGYDDYGDPNLWGPGLTVVSS
146	QSLEESGGGLVKGASLTLCTASGFSSSQDMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGDNT YYASWAKGRFTIYKTSSTTVLQMTSLAADATATYFCARDGYDDYGDPNLWGPGLTVVSS
147	QSVEESGGLVTPGPTLTLCTASGFSLSSYMGWVRQAPGKGLEWIVIYWSGGSAYA SWAKGRFTISRTSTTVLQMTSLAADATATYFCARNGASGTFDIWGPGLTVVSL
148	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLCTASGFSSSYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYAGSSGS TYASWAKGRLTISKISSTTVLQMTSLAADATATYFCARGGGSGVDNNLWGPGLTVVSS

10

20

【図 4 - 16】

配列番号	軽鎖可変領域
149	AQVLQTQPSVSAAVGGTVTINCQASQSLYNNNNLAWYQQKLGQPPKLLIYDVSTLASG VPSRFKGSQSGTQFTLITISVGQCDAAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGTEVVKK
150	AQVLQTQPSVSAVGGTVTICQSSQSVYDKKLWGVYQQKPGQPPKLLIYKASTLASG VPSRFKGSQSGTQFTLISDLCDAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGTEVVKK
151	AQVLQTQPSVSAVGGTVTICQASQSLYNNNNLAWYQQKLGQPPKLLIYDVSTLASG APSRFKSSGSKQFTLITISVGQCDAAATYYCQGEFSCSSGDCYAFGGTEVVKK
152	AQVLQTQPSVSAVGGTVTICQSSSEVYNNNNLSWYQQKPGQPPKLLIYTSSLASGV PSRFKGSQSGTQFTLISVGQCDAAATYYCQGGYTDATYAFGGTEVVKK
153	DIVMTQTPSSVSAVGGTVTINCQASQSVSNLLAWYQQKPGQPPKLLIYGAESGV PSRFKGSQSGTQFTLISVGQCDAAATYYCQSGYYTFGAGTKVEIK
154	AQVLQTQPSVSAVGGTVTINCQASQSLYNNNNLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASG VPSRFKGSQSGTQFTLITISVGQCDAAATYYCQGEFSCSGSGDCYAFGGTEVVKK
155	DPVLQTQPSASEPVGGTVTICKQASEDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASLASGPS RFKGSSGSGTQFTLISVGQCDAAATYYCQSGYYTFGAGTKVEIK
156	AQVLQTQPSVSAVGGTVTINCQASQSLYNNNNLAWYQQKLGQPPKLLIYDVSTLASG VPSRFKGSQSGTQFTLISDLCDAATYYCQGEFSCSGDCYAFGGTEVVKK
157	DIVMTQTPSSVAAEVGGSVTICKQASQTTISYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGPS RFKGSSGSGTQFTLISVGQCDAAATYYCQSGYYTFGAGTKVEIK
158	AAVLQTQPSVSAVGGTVTICQSSQSVYDNNALAWYQQKPGQPPKLLIYETSTLASG VPSRFKGSQSGTQFTLISDVCQDDAATYYCAGGYNSGDAAFGGTEVVKK
159	AQVLQTQPSVSAVGGTVTICQASQSIGNSLNLAWYQQKLGQPPKLLIYASLASG VPSRFKGSQSGTQFTLITINELCDDAATYYCQGGYSGDINVFVGTEVVKK
160	DIVMTQTPSSVAAEVGGTVTICQSSQNVDRNNRLAWYQQKLGQPPKLLIYKASTLASGPS SRFKGSQSGTQFTLISDLCADAATYYCQSGYYTSNSADNTFGGGTEVVKK

【図 4 - 17】

配列番号	軽鎖可変領域
161	DVVMQTQPSVSEPVGGTVTICKQASEDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGV SRFGSGSGTETFTLSDLCADAATYYCQCLYGVNFVNPNVFGGGTEVVVK
162	DVVMQTQPSVSEPVGGTVTICKQASEDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGV RFKGSSGSGTETFTLSDLCADAATYYCQCLYGVNFVNPNVFGGGTEVVVK
163	DVVMQTQPSVSAVGGTVTICKQASQNIYDNLAWYQQKPGQPPKLLIYQASNLESGV PSRFKGSSGSGTETFTLSDLCADAATYYCQCLYGVNFVNPNVFGGGTEVVVK
164	AAVLQTQPSVSAVGGTVTICKQASQNIYDNLAWYQQKPGQPPKLLIYQASNLESGV PSRFKGSSGSGTQFTLISDVCQDDAATYYCAGGSTISDNNAFFGGTEVVVK
165	DVVMQTQPSVSEPVGGTVTICKQASQNIYDNLAWYQQKPGQPPKLLIYQASNLESGV PSRFKGSSGSGTQFTLISDLCADAATYYCQCLYGVNFVNPNVFGGGTEVVVK
166	DVVMQTQPSVSEPVGGTVTICKQASQNIYDNLAWYQQKPGQPPKLLIYQASNLESGV SRFKGSQSGTETFTLSDLCADAATYYCQCLYGVNFVNPNVFGGGTEVVVK
167	AYDMQTQPSVSEPVGGTVTICKQASQNIYDNLAWYQQKPGQPPKLLIYQASNLESGV SSRFKGSSGSGTETFTLSDLCADAATYYCQCLYGVNFVNPNVFGGGTEVVVK
168	AQVLQTQPSVSAVGGTVTINCQSSQSVSNHAWYQQKPGQPPNLLIYRASKLAS GVPSRFKGSQSGTQFTLISVGQCDAAATYYCQGGAGWNNLDNAFFGGTEVVVK
169	AVVMTQTPSSVAAEVGGSVTICKQASQNIYDNLAWYQQKPGQPPKLLIYQASNLESGV GVPSRFKGSQSGTQFTLISDLCADAATYYCAGGYSTNTDTYIFGGGTEVVVK
170	AQVLQTQPSVSAVGGTVTINCQASQSLYNNNNLAWYQQKLGQPPKLLIYDASTLTS VSSRFKGSQSGTQFTLISVGQCDAAATYYCQGEFSCSAGDCYAFGGGTELVK
171	AQVLQTQPSVSAVGGTVTICQSSQSYDNKWLWYQQKPGQPPKLLIYQASNLESGV VPSRFKGSQSGTQFTLISDLCDDATTYYCAGGYSGNIWSFGGGTEVVVK
172	AQVLQTQPSVSAVGGTVTICQSSQSYDNKWLWYQQKPGQPPKLLIYQASNLESGV GVPSRFKGSQSGTQFTLISDLCDDATTYYCAGGYSGNIWSFGGGTEVVVK

30

40

50

【図4-18】

配列番号	軽鎖可変領域
173	AAVLQTQTPASVSAAVGGTVTICKCQASQNSVFDNNWLSWFQQKPGQPPLIYKASTLASG VPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCAGIYSSDSNAFGGGTEVVVK
174	AQVLQTQTPSSVSAVGGTVTINCQASQSLYNKKNLAWYQQKLGQPPKLIYDASTLASG VPSRFKGSGSGTQFTLTISVGQDDAASYYCGEGFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
175	AYDMTQTPFSVSAAVGGTVTINCQASETISYLNWYQQKPGQPPLIYASSTLASGVPS RFKGSGSGTQFTLTISVGECADAATYYCQGYSGRNVENTFGGGTEVVVK
176	AAVLQTQTPSSVSAAVGGTVTICKCQSSQNIYNNKNLWSFQQKPGQPPLIYEASKLASG VPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCLGGYISSSDTFFGGGTEVVVK
177	DVVMQTQTPASVSTAAGGTIVTICKCQASQSISSGLAWYQQKPGQPPLIYASNLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQCTYDDSYDVPGGGTEVVVK
178	AAVLQTQTPSPVSAAVGGTVTICKCQSSQSVNNNKLAWYQQKLGQPPKLIYDASTLASG VPSRFKGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCQCTLYGVNFVANAFGGGTEVVVK
179	DIVMTQTPASVSAAVGGTVTICKCQASQNIGSTLAWYQQKPGQPPLIYGASTLSSGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQSYNSGNGGYYFPFGGGTEVVVK
180	DVVMQTQTPASVSEPVGGTVTICKCQASEDIETYLAWYQQKPGQPPLIYRASTLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQCTLYGVNFVANAFGGGTEVVVK
181	AFELTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASEDIENIYLAWYQQKPGQPPLIYASSTLASGVSS RFKGSGSGTETYLTLISDLCADAATYYCQSYDGAFTFTFGGGTEVVVK
182	AQVLQTQTPSPVSAAVGGTVTICKCQSSQSVNNNHLAWYQQKPGQPPLIYRASKLAS VPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCLGGYDSMSADCFAGGGTEVVVK
183	AQVLQTQTPSSVSAAVGGTVTINCQSSQSVHNHNLAWYQQKPGQPPLIYRASKLAS VPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCLGGYDSMSADCFAGGGTEVVVK
184	AAVLQTQTPASVSAAVGGTVTINCQSSQSVHNHNLAWYQQKPGQPPLIYFQASTLA VPSRFKGSGSGTQFTLTISDLCDDAAYYCAGGYSTNTDTFFGGGTEVVVK

【図4-19】

配列番号	軽鎖可変領域
185	ALVMTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKPGQPPLIYRASNLSGV SRFKGSRSGEFTLTISDVQDDAATYYCQSYNSGNGGYYFPFGGGTEVVVK
186	AVVMTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSVHNNNLAWYQQKPGQPPLIYFQASTLA SGVPSRFKGSGSGTETLTISDLCDDAAYYCAGGYSTNTDTFFGGGTEVVVK
187	DVVMQTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKPGQPPLIYRASTLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQCTYGVNFVNAFGGGTEVVVK
188	DVVMQTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKPGQPPLIYRASTLESGV RFKGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGVNFVNAFGGGTEVVVK
189	AIKMTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKPGQPPLIYDASDLASGV RFKGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQSYNSGNGGYYFPFGGGTEVVVK
190	AQVLQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQASQSVHNHNLAWYQQKPGQPPLIYDSTLAS GVVSRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQSYNSGNGGYYFPFGGGTEVVVK
191	DVVMQTQTPASVSEPVGGTVTICKCQASQSISSSLAWYQQKAGQRPKLIYVNSLEGSV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQSYNSGNGGYYFPFGGGTEVVVK
192	AQVLQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKAGQRPKLIYVNSLEGSV VPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCLGNYDCESDCYAFGGGTEVVVK
193	DVVMQTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKAGQRPKLIYDASDLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQSYNSGNGGYYFPFGGGTEVVVK
194	AAVLQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKAGQRPKLIYDASTLAS VPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCLGNYDCESDCYAFGGGTEVVVK
195	AAVLQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKAGQRPKLIYDASTLAS VPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCLGNYDCESDCYAFGGGTEVVVK
196	DVVMQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLAWYQQKAGQRPKLIYDASTLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQSYNSGNGGYYFPFGGGTEVVVK

10

20

【図4-20】

配列番号	軽鎖可変領域
197	DVVMQTQTPASVSEPVGGTVTICKCQASQNIIGNNLAWYQQKPGQPPLIYDASDLASR VPSRFKGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGVSYVAFGGGTEVVVK
198	ALVMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASEDINYSLNQFQKPGQPPLIYASSTLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQCTYGVSYVAFGGGTEVVVK
199	AQVLQTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQSLYNKKNLAWYQQKLGQPPKLIYDVTLASG VPSRFKGSGSGTQFTLTISVGQDDAATYYCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
200	AAVLQTQTPSPVSAAVGGTVTISCCSSKTYVNNNWLAWFQQKPGQPPLIYDASTLAS GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
201	AAVLQTQTPSPVSAAVGGTVTISCCSSPVNNNLSWFFQKPGQPPLIYDASTLASGV PSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
202	AQVLQTQTPSSVSAAVGGTVTICKCQSSQSVYNNNWLAWYQQKPGQPPLIYDASTLASGV PSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
203	DVVMQTQTPASASAAGGTIVTICKCQASENIANHLAWYQQKPGQPPLIYASASLASGV PSRFKGSGSGTETALTISDLCDDAAIYCYCQTFWDINNFGGGTEVVVK
204	AAVLQTQTPSPVSAAVGGTVTICKCQSSQSVYNNNLSWYQQKPGQPPLIYDASKLASG VPHRFSGSGSGTQFTLTISVGQDDAATYYCQGYDADADNAFGGGTEVVVK
205	AQVLQTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQSLYNKKNLAWYQQKLGQPPKLIYDVTLASG VPSRFKGSGSGTQFTLTISDLCGDAAYFCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
206	AQVLQTASSVSAAVGGSVTISCCSSQSVYNGDALWFQQRPGQSPKLIYDASTLASGI SSRFKGSGSGTQFTLTISDLCDDAATYYCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
207	AYDMTQTPASVEAVGGTVTICKCQASQSISSNLAWYQQKPGQPPLIYLASTLASGV RFKGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
208	AIDMTQTPSPVSAAVGDTVTINCQASENIYSFLAWYQQKPGHSPKLIYASSTLESGV RFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK

【図4-21】

配列番号	軽鎖可変領域
209	DVVMQTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLWYQQKPGQPPLIYRASNLSGV SRFKASESGTEFTLTISDLCADAATYYCQCTFGATNDYGNNAFGGGTEVVVK
210	DIVMTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLWYQQKPGQPPLIYDASDLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQCTYGVSYVAFGGGTEVVVK
211	DPVMTQTPASVSEPVGGTVTICKCQASQNIINLLAWYQQKPGQPPLIYKASTLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQCTYGVSYVAFGGGTEVVVK
212	AQVLQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQASQSYANNYLAWYQQKPGQPPLIYDASTLAS GVPSRFKGSGSGTQFTLTINGVQDDAATYYCQGYEFCSSSGDCTAFGGGTEVVVK
213	DVVMQTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASESISNYLSWYQQKPGQPPLIYDSTLESGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQCTYGVSYVAFGGGTEVVVK
214	AQVLQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQSSQSYVNNNWLAWYQQKPGQPPLIYDASTLAS GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCQTAGSINVSYGNNAFGGGTEVVVK
215	AAVLQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQSSQSYVHHKNLAWYQQKPGQPPLIYDASTLAS GVPPRFSGSGSGTQFTLTMSDLCDDAATYYCQGYDSTIDFTFFGGGTEVVVK
216	DVVMQTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQSISSSLWYQQKPGQPPLIYRASSLKG SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQCTYGSSTSSRSGNNAFGGGTEVVVK
217	DIVMTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASQNIINELSWYQQKPGQPPLIYDASTLASGV SRFKGSRSGEFTLTISDLCADAATYYCQSYYISSTYAFYTFGGGTEVVVK
218	DVVMQTQTPASASAAGGTIVTICKCQASEDIESYLAWYQQKPGQPPLIYASSTLESGV RFKGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGVSYDSTVGAFFGGTAVVVK
219	AAVLQTQTPSPVSEAAGGTIVTICKCQASQSYVNNNWLAWYQQKPGQPPLIYDASTLAS GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQDDAATYYCQGYEFCSSSGDYAFGGGTEVVVK
220	DVVMQTQTPASVSEAAGGTIVTICKCQASESISYGLAWYQQKPGQPPLIYRASTLESGV RFKGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCQSYYISSTYAFYTFGGGTEVVVK

30

40

50

【図 4 - 2 2】

配列番号	軽鎖可変領域
221	DIVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGYVTSSNADFAFGGGTEVVVE
222	AQVLQTQPSVSAAVGDTVTINCQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLDGSVSRFKFGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGTVDVSACDGAFFGGTEVVVK
223	AQVLQTASSVSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNWLGWYQQKPGQPPKLLIYASTLASGVPSVPSRFKFGSGSGTQFTLTISGVQCYDAATYCCQGTYNSNGWYFAFGGGTEVVVK
224	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTICKQASEDIYNNLAWYHQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCQSYGGISTYAFYTFGGGTEVVVE
225	AEFLTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASEDIESLAWYQQKPGQPPKFLIYRASTLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQTYGGINIFTFGGGTEVVVE
226	AQVLQTASPVSAAVGTVTINCQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYDASLASGVPSVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCLGTYDCSTDYAFGGGTEVVVK
227	DIVMTQTPASVSEPVGGTVSLKCQASESISYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKGRSGSETLTISDLCADAATYYCQCTYVGTVNFPNAFGGGTEVVVK
228	ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYGAASNLESGVPSRFKFGSGSGTETLTISALECDDAATYYCQGYYYISSTDNAFFGGGTEVVVK
229	AYDMTQTPASVEAVGGSVTICKQASQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQQGQYSSNVDNAFFGGGTEVVVK
230	AEFLTQTPSSVSAAVGGTVTICKQASQNISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQGYYYSSDVTFFGGGTEVVVK
231	AAVLQTQPSVSAAVGGTVTISCQSSQSVTDNFLSWFQQKPGQRPKLLIYRASTLASGVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCAGGYSGSSDVFAFGGGTEVVVK
232	AYDMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASEDIESLAWYQQKPGQPPKLLIYASTLASGVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCQCTVYGVNVYVPNAFGGGTEVVVK

【図 4 - 2 3】

配列番号	軽鎖可変領域
233	DIVMTQTPASVSAAVGGTVTICKQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYASNLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGGSGDVFGGGTEVVVK
234	DIVMTQTPASVAAVGTVTICKQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYRTSILESGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGGSGDVFGGGTEVVVK
235	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTICKQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYDASALASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGSPTFVGGGTEVVVK
236	DIVMTQTPASVAAVGTVTICKQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQSYGGSSNVYGGGAFGGGTEVVVK
237	AQVLQTQPSVSAAVGGTVTICKQASESISVGNELSWYHQKPGQPPKLLIYFGTSTLASGVPSVPSRFKFGSGSETQFTLTISDLCADAATYCAGGYSGNIMYVFGGGTEVVVK
238	AAVLQTQPSVSAAVGGTVTICKQASQSVHNNKLAWYQQKPGQPPKLLIYDVSTVASGVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYCAGGYSGTYDFTAFGGGTEVVVK
239	AAVLQTQPSVSAAVGGTVTICKQSSQSVYRNNEISLWYQQKPGQPPKLVYDASNLASGVPSVDPDRFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYCAGGYSGDDADNTFGGGTEVVVK
240	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTICKQASEDIESLAWYQQKPGQPPKLLIYASTLASGVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYFCQCTYGVNFVNPNAFGGGTEVVVK
241	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTICKQASEDIESLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKFGSGSGPEYTLISDLCADAATYYCQSNYAIISCGAFAFGGGTEVVVK
242	ALVMTQTPSSVAAVGTVTINCQASQNISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYGAASNLESGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCDDAATYYCQCTYSSAFAFGGGTEVVVK
243	AIDMTQTPSSVAAVGTVTINCQASENISFLAWYQQKPGQPPKLLIYDSSTLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISGICQDDAATYYCQCTYIYNAESNAFGGGTEVVVK
244	AQVLQTQPSVSAAVGGTVTINCQSSQSVADNNLAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVPSVPSRFKGSQYGTQFTLTISDLCDDAATYYCQGYSTGYAFAFGGGTEVVVK

10

20

【図 4 - 2 4】

配列番号	軽鎖可変領域
245	AQVLQTQPSVSAAVGGTVTINCQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYDASTLASGVPSVPSRFKFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYCCQGEFSNSNGDIAFFGGGTEVVVK
246	AEFLTQTPSSVSAAVGGTVTICKQASQNISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYASTLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQGYYYSSDVTFFGGGTEVVVK
247	AYDMTQTPASVEVALGGTVTICKQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYASTLASGVSSRFKFGSGSGTETLTISGVECADAATYYCQGQYSSNVDNVFGGGTEVVVK
248	AQVLQTQPSVSAAVGGTVTINCQASQSISYLNWYQQKPGQPPKLLIYASKLESGVPSVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSSACDNVFGGGTEVVVK
249	DIVMTQTPASVAAVGTVTINCQASEDIESLAWYQQKPGQPPKLLIYASNLASGVSSSRFGSTSGTQFTLTISDLCADAATYYCOSTFVGTVNFPNAFGGGTEVVVK
250	AAVLQTQPSVSAAVGGTVTICKQSSQSVYNNNLAWYQQKPGQPPKLLIYDASNLASGVSPVDRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGQYDDADNAFFGGGTEVVVK
251	DIVMTQTPASVEAVGGTVTICKQASQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASSLESGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGSRSSQNAFFGGGTEVVVK
252	DIVMTQTPASVEADVGTVTICKQASQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCQCTYGSQSSFLAFFGGGTEVVVK
253	AYDMTQTPASVEAVGGTVTICKQASESISVNLAWYQQKSGQPPKLLIYASTLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGSNSVENSFGGGTEVVLK
254	AAVLQTQPSVSAAVGGTVTISCQSSSEIYKNNLAWYQQKSGQPPKLLIYRASTLTSGVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGDYSSSDNTFGGGGTEVVVK
255	DIVMTQTPASSEPVGTVTICKQASQNISSDFAWYRQKPGQPPKLLIYASALASGVPSRFKFGSGSGTDFLTISDLCDDAIIYCQSTWYENNNITFGGGGTEVVVK
256	AAVLQTQPSVSAAVGGTVTISCQASQSVYNHNLAWYQQKPGQPPKLLIYASSLASGVPSVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCDDAATYYCAGGYSGSADTAFAFGGGTEVVVK

【図 4 - 2 5】

配列番号	軽鎖可変領域
257	AEFLTQTPASVAAVGTVTICKQASQSISAYLSWYQQKPGQPPKLLIYDASLASGVSSRFKFGSGSGTETLTISGVQCADAATYYCQSYAGISSGVAFGGGTEVVVK
258	DIVMTQTPASVAAVGTVTICKQASQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASILESGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYLSAWYQQKPGQPPKLLIYRASILESGVPS
259	AQVLQTQPSVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNNLAWYQQKPGQPPKLLIYDASKLASGVPLRFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCAGGYSQSSDVTAFGGGTEVVVK
260	DTVMTQTPASVAAVGTVTICKQASEDIESLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQSHYCCSNYDITYAFAFGGGTEVVVK
261	DPVLTQTPSASEPAGGTVTICKQASEDIESLAWYQQKPGQPPKLLIYAASTLASGVPSRFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCQSYSSISDSDYPFGGGTEVVVK
262	DIVMTQTPASVEAVGGTVTICKQASQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRATTLESGVPSRFKFGSGSGTETLTINDLCADAATYYCQCTYGSASSSSYGNAFGGGTEVVVK
263	AQVLQTQPSVSEPVGGTVTINCQASENISFLAWYQQKPGQPPKLLIYDASLASGVPSRFSGSGTQFTLTISGVQCDADAATYYCQCTYPSSTVYAFGGGTEVVVK
264	AYDMTQTPSSVAAVGTVTINCQASESISGWLAWYQQKPGQPPKLLIYASSLASGVSSRFGGSTSGTETLTISDLCADAATYYCQSTFYGVNPVPTAFAFGGGTEVVVK
265	AQVLQTQPSVAAVGTVTINCQSSQSVYNNNLAWYQQKPGQPPKLLIYRSSLASGVKGVRSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYSQSSDNFAFGGGTEVVVK
266	AAVLQTQPSVAAVGTVTINCQSSQSVYNNNLAWYQQKPGQPPKLLIYASSLASGVPSVPSFKFGSGSGTQFTLTISDLCADAATYYCQGYYSGYNAFGGGTEVVVK
267	DIVMTQTPASVAAVGTVTICKQASQSISYLSWYQQKPGQPPKLLIYASDLESGVPSRFKFGSGSGTETLTISDLCADAATYYCQCTYGSISAGNAFGGGTEVVVK
268	AQVLQTQPSVAAVGTVTINCQSSQSVYNNNLAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLSDGVPSVPSRFKFGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGYYSGYNAFGGGTEVVVK

30

40

50

【図 4 - 2 6】

配列番号	軽鎖可変領域
269	AQVLQTQTPSPVSAVGGTVTINCQASQSVNNRLAWYQQKPGQPPLIYEASTLTSGV SSRFKGSQSGAQFTLTISGVQCADAATYYCQGEFCSNGDCIAFGGGTEVVVK
270	DVVMQTQTPASVEAVGGTVTIKCQASQSIYSTWSYEQQKPGQPPLIYASDLSGVPS RFKGSGSGTETFLTISDLECADAAATYYCQCTYGSISSSSGNAFGGGTEVVVK
271	AQVLQTQTPSSVSAVGGTVTISCQSSQSVYASVWLGWYQQKPGQPPLIYAASLAS GVPSSRFKGSQSGTQFTLTISDLECGDAATYYCAGGYIGDIYAFGGGTEVVVK
272	DVVMQTQTPASVEAVGGTVTIKCQASQSIYNLWSWYQQKPGQPPLIYGASDLSGV PSRFKGSQSGTETFLTISDLECADAAATYYCQCTYGSRSVSSYGAFFGGGTEVVVK
273	DVVMQTQTPVSVAVGGTVTINCQASQNIYSIYLAWYQQKPGQPPLIYDASDLSGV PSRFKGSQSGTETFLTISDLECADAAATYYCQSYGSIAYAFAFGGGTEVVVK
274	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSIYSIYLAWYQQKPGQPPLIYGASDLSGVPS RFKGSGSGTDFALTISDLECADAAATYYCQDNYSSTTYGNSSFGGGTEVVVK
275	DIVMTQTPASVEAVGGTVTIKCQASESISGVLAWYQQKPGQPPLIYGASDLSGVPS RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAAATYYCQSYHSTGSSYNTFGGGTEVVVK
276	ALVMTQTPSSVSAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQKPGQPPLIYGASDLSGV PSRFKGSQSGTETFLTISDLEDDAAATYYCQSYNNISADFYAFGGGTEVVVK
277	AAVLQTQTPSPVSAVGGTVSISCSNKNVYDNNALSWYQQKPGQPPLIYRASTLASGV VPSRFKGSQSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGDYISDSNTFGGGTEVVVK
278	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSIYNSLWSWYQQKPGQPPLIYRASTLESGV RFKGSGSGTETFLTISDLECADAAATYYCQCTYGSSSGSGWAFGGGTEVVVK
279	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSIYNSLWSWYQQKPGQPPLIYQASILASGVPS QFKGSQSGTDFALTISDLECADAAATYYCQSYNSGFGSSYAFGGGTEVVVK
280	DVVMQTQTPASVEAVGGTVTIKCQASQSISSWLAWYQQKPGQPPLIYRASTLESGV PSRFKGSQSGTETFLTISDLECADAAATYYCQCTYGSLSSTYGVWAFGGGTEVVVK

【図 4 - 2 7】

配列番号	軽鎖可変領域
281	AAVLQTQTPSSVSAVGGTVTINCQSSQSVNNAKNLAWYQQKPGQPPLIYDASTLAS GVPSSRFKGSQSGTQFTLTISDLECGDAATYYCAGGYDRFIDTFAGGGTEVVVK
282	AAVLQTQTPSPVSAVGGTVSISCSKSVYDNNWLWYQQKPGQPPLIYQASTLASGV VPSRFKGSQSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYITNSDNGFGGGTEVVVK
283	DVVMQTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSWLWYQQKPGQPPLIYDASTLASGVPS RFKGSGSGTETFLTISDVQCDDAATYYCAGGYVAFGGGTEVVVK
284	AIEMTQTPSPVSAVGGTVTINCQASENLYRNLAWYQQKPGQPPLIYKASTLASGV SRFKGSQSGTQFTLTIGVQCDDAATYYCAGGYIDSNVDAFFGGGTEVVVK
285	DVVMQTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSWLWYQQKPGQPPLIYDASTLASGVPS RFKGSGSGTETFLTISDLECADAAATYYCQCTLYGPNVFPNVFGGGTEVVVK
286	DVVMQTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSWLWYQQKPGQPPLIYDASDLSGV SSRFKGTGAGTETFLTISDLECADAAATYYCQCTVGSVGTGYNAFGGGTEVVVK
287	DVVMQTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQSISSWLWYQQKPGQPPLIYDASSLESGV SRFKGSQSGTDFALTISDLECADAAATYYCQCTYGGSPNVFGGGTEVVVK
288	AIEMTQTPASVEAVGGTVTIKCQGSQSISSWLWYQQKPGQPPLIYDASSLESGV RFKGSGSGTETFLTISDLECADAAATYYCQCTYGGSPNVFGGGTEVVVK
289	AAVLQTQTPSPVSAVGGTVSISCSKSVYNSWLWYQQKPGQPPLIYRASTLASGV SRFKGSQSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGAYVGSSDNTFGGGTEVVVK
290	AAVLQTQTPSPVSAVGGTVSISCSKSVYNNWLWYQQKPGQPPLIYRASTLASGV VPSRFKGSQSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGDYSSDNTFGGGTEVVVK
291	DIVMTQTPASVEAVGGTVTIKCQASESIVGDALAWYQQKPGQPPLIYRASTLESGV SRFKGSQSGTETFLTISDLECADAVATYYCQSYWYTMGNSYGNNTFGGGTEVVVK
292	AAVLQTQTPSPVSAVGGTVSISCSKSVYNNWLWYQQKPGQPPLIYRASTLASGV VPSRFKGSQSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGDYSSDNTFGGGTEVVVK

10

20

【図 4 - 2 8】

配列番号	軽鎖可変領域
293	AIKMTQTPSSVSAVGGTVTINCRASEDIEKSYLAWYQQKPGQPPLIYDASDLSGVPS RFKGSGSGTETFLTISDVQCDDAATYYCQSYSSSTDGGAFGGGTEVVVK
294	ALVMTQTPSSVAPVGGTVTINCQASQSIYSNLAWYQQKPGQPPLIYRASTLESGV SRFKGSQSGTQFTLTISDLECADAAATYYCQGYYYADSDNNIAFGGGTEVVVE
295	AQVLQTQTPSPVSAVGGTVTISCQASQSVNNNYLAWFQQKPGQPPLIYLASTLASGV VPSRFKGSQSGTQFTLTISGVQCGDAATYYCQGYYSTGMFAFGGGTEVVVK
296	DVVMQTQTPSSVSAVGGTVTINCRASEDIEFLAWYQQKPGQPPLIYRASTLESGV SRFKGSQSGTDFALTISDLECADAAATYYCQCTLYGVNFVPNAFGGGTEVVVK

【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	SYYMC
306	RNAMS
307	DNYAMC
308	SGYYMC
309	GNYYIC
310	RSYYMC
311	SMYWMC
312	SYDMS
313	SSYWIC
314	SSYYIC
315	DGYWMC
316	SYAMS
317	NYQMT
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	TYGV5
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	TYGV5
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	NYGV5
391	VSYWIC
392	SGYDMC

【図 4 - 3 3】

配列番号	重鎖 CDR-H1
393	SNAMC
394	SSYYMC
395	SSYWYIY
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	SYYIY
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	SSYCVC
432	SNAMC
433	GNYYMC
434	SYHMN
435	SSYYMC
436	SYPVN
437	SYDMS
438	NYGMT
439	TYWMS
440	SYAMG

10

20

【図 4 - 3 6】

配列番号	重鎖 CDR-H 2
445	GIANNGPPTYANWAKG
446	MIYPNNSGTNYATWAKG
447	GISNSGTTYYASWAKG
448	VIGKSGNTYYASWAKG
449	CIYAGSSGTTYYASWAKG
450	GIGNNGIIHYANWAKG
451	CIYGGSSGKTYASWAKG
452	GIANNPPTYASWAKG
453	CIYADDATTYYATWAKG
454	IIRNTGTTWYASWAKG
455	CIYVGSSGTTYYASWAQG
456	CIYTSSGTTYYASWAKG
457	CIYAGSSGTTYYASWAKG
458	CIYAGSSDSTYYASWAKG
459	CIYTGSTGKTHYASWAKG
460	IIYDSGSTYYANWAKG
461	CIAAGSSGTTYYASWAKG
462	CIYAGSSGTTYYASWAKG
463	CIYTGPGGTFYASWAKG
464	IIHYSGYTAYASWAKG
465	FIKADGSAYYANWAKG
466	GIATNGIIHYASWVKG
467	MIYPNNSGTNYASWAKG
468	MIYPNGGTNYATWAKG

30

40

【図 4 - 3 5】

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

50

【図 4 - 3 8】

配列番号	重鎖 CDR-H2
493	CIVGGGGVNTYYANWAKG
494	FIYPVGITHYAHSVKG
495	GVANNIGITNYASWARG
496	YISTGGSAYATWNG
497	IIYDSGSTYYASWAKG
498	VISSNGGTVVANWAKG
499	IITFSGNNTYASWAKG
500	YINIYGRTYYANWAKS
501	GIANNGPTYYASWAKG
502	IISSNGNSYYASWAKG
503	IISSGLTYYASWAKG
504	CINFGRSGNIIYARWAKG
505	FIDPYSPPYASWAKG
506	VIYGSGSawyASWAKG
507	CIYPDYGDTFYATWAKG
508	CIFGSSGSIAYATWAKG
509	FITTTGGSYYASWARG
510	CIDTGSRGFYYPSWAKG
511	FMNSGGSTYYASWVNG
512	MIRSSGITWYASWAKG
513	CIYAGSRGSAYYASWVNG
514	IITWSADTYYTWSWAKG
515	INGVSGTYYATWANG
516	CIDGEKGNTYYASWVNG

10

【図 4 - 3 9】

配列番号	重鎖 CDR-H2
517	CIDTDGSGSTYYASWVNG
518	SISNSGGTYYASWAKG
519	CIDAGSGDTSYATWAKG
520	CIYNGDGSTYYASWVNG
521	IISNSGATAYASWAKG
522	YIFTGGNTYYASWAKG
523	CIYVGITGSTYYASWAKG
524	CKHGGASGTTYYATWAKG
525	CSYAGGSGGTTYYASWAKG
526	CTDGTGGITYYASWAKG
527	YINTGSSGTTYYASWAKG
528	CIYAGSSGSTYYASWAKG
529	FINIIDSTYYTNWAKG
530	VINAGGSAYYATWAKG
531	CIYADSSGSTYYASWAKG
532	CIDAGDGSTDYARWAKG
533	TIFDTLYTNANWAKG
534	FIRTDGSAFYATWAKG
535	YINNNGRRTYYASRAKG
536	CVYAGSSGSTYYASWAKG
537	IIDASVTTYYASWAKG
538	YIDPVFRSAYYASWVNG
539	CIGGNSGNIYYARWAKG
540	CIYSSNGLTWYATWAKG
541	CIVTGSGSTYYASWAKG

20

【図 4 - 4 0】

配列番号	重鎖 CDR-H2
542	GVDGSGGIKWYANWAKG
543	CFHAGSGSTYYASWVNG
544	WISSSGSAYYATWAKG
545	CIYTGSTGSTYYANWAKG
546	CIYAGSSGSSYYASWAKG
547	IIRRSGATWYANWARG
548	CIYDGSSDSAYYATWAKG
549	IITYGGSTYYASWAKG
550	CIAVYSSGSTYYASWAKG
551	VVSWNGNTYYASWAKG
552	FIKSGGSTYYASWAKG
553	CIDAGSNGSTYYASWARG
554	VINTGGSAYYASWAKG
555	FIKADGNTYYATWAKG
556	CIGAGSNNDTYYASWAKG
557	CISVGSSGSTYYANWAKG
558	IIRRSGFTYYASWARG
559	LISRSGRTYYATWAKG
560	CIYTGTTGSTYYASWAKY
561	CIAIINSITYYANWAKG
562	CIYSDGSGSTYYANWAKG
563	FIVGTGDTYYASWAKG
564	VIGKSGSTYYASWAKG
565	SIVSGSGSTYYASWAKG

30

【図 4 - 4 1】

配列番号	重鎖 CDR-H2
566	CIYAGSSGSTYYASWAKG
567	IIDIRGTTYYASWAKG
568	CIVAGSSGRRTYYANWAKG
569	CIHAGSSGSTYYASWAKG
570	TINAASGATWYASWAKG
571	IISTGGSTYYATWAKG
572	IIINTGYTYYASWAKG
573	HSDIRGSAYYASWAKG
574	CIYAGSNGSTYYASWAKG
575	CIYADGSGSIYCATWAKG
576	CIYIGDGNTYYASWAKG
577	FIKAGGSAGYASWAKG
578	VISSSDSTYYASWAKG
579	CIYGGSSGGTYYASWAKG
580	CIYTSSSGSTYYASWVNG
581	CIYADNSGSTYYASWAKG
582	VIYGGSGSTDYASWAKG
583	CIYSDSSGSTYNANWVKG
584	VIGNRGSTDYASWAKG
585	TIYDGGSSTYYASWTKG
586	IINIIDNTYYASWAKG
587	TISTGGSAYYASWAKS
588	YINRGNTYYANWAKG

40

50

【図 4 - 4 2】

重鎖 CDR-H 2	
589	CIHAGSSGSAYASWAKG
590	CIYGGDGNTYYASWAKG
591	YIWSSGSAYASWAKG
592	CIYAGSSGSTYYASWAKG

【図 4 - 4 3】

重鎖 CDR-H 3	
593	FPPGTNGGTDYFNI
594	DSGWGAFDP
595	FPPGSNSGTDYFNI
596	NISGSAV
597	DLGAGYAGGYASDFNL
598	FPPGSNSGTDYFNI
599	DNYDWVFNL
600	FPPGSNSGTDYFNI
601	RDADYVGFIWAYYFNL
602	GNPGWAST
603	GVVIGNAYSMAHFSL
604	RLNYVTYPAYGYGFNL
605	DKPAGGSSYTL
606	GGGIYTQNL
607	AGSVGYGYDTAYFNL
608	TLNTLPFNI
609	DLGDDGYAYGL
610	GTGSSHHTSNL
611	DLNGADSGSAL
612	GGDADNFYYNI
613	DFYAGSSGNVNGDI
614	FPPGSNGGTAYFNI
615	DSGWGAFDP
616	DSGWGAFDP

10

20

【図 4 - 4 4】

重鎖 CDR-H 3	
617	GYSIDIDI
618	FPPGSNGGTA/YFNI
619	GLGRGEYTSNDAFDP
620	GSSDEIAIDL
621	GPYYVGSEYVFDP
622	MFYAGDGSYHLHL
623	NNL
624	GGYSYGGAVSL
625	GRSGGWDALDP
626	EDYAGGTDYFRL
627	GGDADNFYYNI
628	DFYAGSSGNVNGDI
629	ELDVFN
630	DFYAGSSGNVNGDI
631	GAGSNGDFNL
632	GAGSYGGAVRL
633	DGYDDYGDPPNL
634	ISAGSDSYIIDNI
635	DAGNSGYYINL
636	LYKL
637	PYVGYYATDL
638	DSYAGDYAFNL
639	THNTLPFYI
640	GSGGSDYFNL

【図 4 - 4 5】

重鎖 CDR-H 3	
641	DLGADGYAYHL
642	DPIYDDYGGRLDL
643	FPPGSNGGTDYFNI
644	DSYAGDYAFLN
645	ARNTLPFNI
646	GLYSASGWYCFCDI
647	FDFLVGLTYAGVL
648	NGASGTYSSLYI
649	FPPGSNSGTDYFNI
650	GSGWDL
651	GLGAASATWDI
652	DKAGDSYYFNL
653	GVAVGDI
654	GILVSDL
655	GPIMVSPSYFNF
656	SYSSGGYKYVVVFDL
657	GIAVASL
658	LDTYDDYDL
659	MFYAGDGSYHYFDL
660	DSDYDDYGNSYGMDP
661	EYVGSGYGFNL
662	FDYLVGGTWAGVL
663	GVGDTTDTQLDL
664	DPSAWGGLDL

30

40

50

【図 4 - 4 6】

配列番号	重鎖 CDR-H 3
665	YNNGWDYFNL
666	GSL
667	RYGAGSGYFISPNL
668	EYVDSQGYFNL
669	GRSGGWDAFDP
670	FDI
671	DTGNNSNYQFNL
672	DDVSVDGDNYPYTAFL
673	EAYSSANSYYDL
674	DPTAAGGVYFDL
675	GSGYSKFL
676	DRGDTDISL
677	GPYYVNNEENVFDP
678	SYAGNRYDFAI
679	GPYSFDF
680	GDAYRDRDYASDL
681	YIGSVGYRRMDI
682	MFYAGDGSGHYFDL
683	NGAGGGYYYSSLYI
684	DRGGTDISL
685	SSSTAYGFDP
686	KGYFHYNL
687	DRAGNSYYFNL
688	VWSL

10

20

【図 4 - 4 7】

配列番号	重鎖 CDR-H 3
689	GYDGYGYVVL
690	DPTAAGGVYFDL
691	GSGSIYYPYTFDL
692	SDI
693	DDKVEHGYGL
694	SMEAYGYAGYAMPGYFN
695	DSDYDDYGDSYYGMDP
696	DYDTYDYGTYAAGFDL
697	GLGGASTTWDI
698	DIITDSVVITRLDL
699	FDYLVGDYAGV
700	MFYAGDSSGNYLHL
701	EGSSAYPSYFNF
702	SYGGNRYDFNI
703	MFYAGHTSGHYFDL
704	GFDYTGDAGYTSTSHYFN
705	EGADYQGHFNL
706	DSDYDDYGSYVGMDP
707	EIGSGYDAPYFNL
708	DDRVEHGYGL
709	DLSSSIYDMDL
710	VLNGWGEYYFNL
711	GVAAGDI
712	NISGSAV

【図 4 - 4 8】

配列番号	重鎖 CDR-H 3
713	GGDGYGYVVL
714	GISYALL
715	GGVGHEVNNL
716	KLSWDYGYFNL
717	GYAGYYGYGYPTSWLDL
718	GGTTGSNYYGMDP
719	GIRF
720	VLGAGSSYYTSYDRLDL
721	IADVNTQLDL
722	GAGYAGYGFNL
723	GNAGSYWDIYYGMDL
724	GSGGYFVDNL
725	MFYAGDGSGHYFDL
726	DHPAFSTVLDI
727	DAGSSGYYINL
728	YNNGWDYFNL
729	HKPAGGSSYIL
730	GILVSNL
731	GTYPFTL
732	GSGYGTGWDAFDP
733	GSTMNEFWF
734	ADYPPDTTGWYLN
735	DGDSYFKL
736	DSYGGDYAFNL

30

40

【図 4 - 4 9】

配列番号	重鎖 CDR-H 3
737	DGYDDYGDPFNL
738	LHSPYGDAGYPPVFSNL
739	NGASGTFDI
740	GGGSGGVNDNL

50

【図 4 - 5 0】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
741	QASQSLYNNKNLA
742	QSSQSVYDKKWLG
743	QASQSLYNNKNLA
744	QSSESVYNNNLLS
745	QASQSVSNLLA
746	QASQSLYNNKNLA
747	QASEDIESYLA
748	QASQSLYNNKNLG
749	QASQTISSYLA
750	QSSQSVYDNNALA
751	QSSQNVDRNNRLA
752	QASQSIGSNLA
753	QASEDIESYLA
754	QASEDIESYLA
755	QASQNIYDNLA
756	QSSPSVYNNNRLS
757	QASQNIGNNLNA
758	QASEDIESYLA
759	QASQNINNSWLS
760	QSSQSVSNHHLA
761	QSSQIVHNNNNLA
762	QASQSLYNNKNLA
763	QSSQSVYDNKWLG
764	QSSQSVYDNKWLG

【図 4 - 5 1】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
765	QSSKSVFDNNWLS
766	QASQSLYNKKNL
767	QASETIYSYLN
768	QSSQNIYNNQNL
769	QASQSIGGSLA
770	QSSQSVNNKNLA
771	QASQNIYGSTLA
772	QASEDIETYLA
773	QASEDIENYLA
774	QSSQSVDNNWLS
775	QSSQSVSNHHLA
776	QSSQSVHN>NNNL
777	QASEDISSLA
778	QASQSVHN>NNNL
779	QASEDIESYLA
780	QATEDIESFLA
781	RASEDIKSYLA
782	QASQSVYHNKNLA
783	QASQSIGSSL
784	QSSQSVGVNELS
785	QASQSISSL
786	QSSKSVYNNNWLS
787	QSSPSVYNNNRLS
788	QASQSIGSYL

10

20

【図 4 - 5 2】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
789	QASQNIGNNLNA
790	QASEDIYSNLA
791	QASQSLYNNKNLA
792	QSSKTVYNNNWLA
793	QSSPSVYNNVRSL
794	QSSQSVYSTNL
795	QASENIANHLA
796	QSSQSVYGNNELS
797	QASQSLYNNKNLA
798	QSSQSVYGDALA
799	QASQSISSNLA
800	QASENIYSFLA
801	QASQSISSYLS
802	QASQSISSYLS
803	QASQNINNNLLA
804	QASQSVVANNYLA
805	QASESISNYLS
806	QSSQSVYNNNWLS
807	QASQSVHKHKNLA
808	QASQSISSYLS
809	QASQNINNELS
810	RASEDIESYLA
811	QSSQSVYNDNLLA
812	QASEIYSGLA

【図 4 - 5 3】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
813	QASQSISSYLN
814	QASQSVYKNNYLA
815	QSSQSVYNNNWLG
816	QASEDIYLLA
817	QASEDIESYLA
818	QASQSVSNNYLS
819	QASESIDSYLN
820	QASQNIYSSLA
821	QASQSISSYLA
822	QASQNIYSRLLA
823	QSSQSVTDNFLS
824	QASEDIESYLA
825	QASQSIGSSL
826	QASQSISSYLA
827	QASQNIYSDLA
828	QASQSISSYLA
829	QASESVVGKNELS
830	QASQSVHNKNLA
831	QSSQSVYRNNELS
832	QASEDIESFLA
833	QASEDISSRLLA
834	QASQNIYSSL
835	QASENIYSFLA
836	QSSQSVADNNLLA

30

40

50

【図 4 - 5 4】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
837	QASQSVYGTNRLA
838	QASQNIYSKFA
839	QASQSIGVSLA
840	QASQSVYNNNYLG
841	QASESIDNWLA
842	QSSQSIVSNNNLA
843	QASQSISSYLS
844	QASQSIJSYLA
845	QASESISVNL
846	QSSESIYKNNYLA
847	QASQNIYSDFA
848	QASQSVYHNKNLA
849	QASQSISSYLS
850	QASQTITSYLA
851	QASQSVYNNKNLA
852	QASENIYSLLA
853	QASEDIYSLLA
854	QASQSISSYLS
855	QASENIYSSLA
856	QASESIGSWLA
857	QSSQSIVNNNRLS
858	QASQSVYNNNNLA
859	QASQSIGSYLS
860	QSSESVYNNNLLS

【図 4 - 5 5】

配列番号	軽鎖 CDR-L 1
861	QASQSVYNNRLA
862	QASQSISSYSS
863	QSSQSIVASVWL
864	QASQSIINYLS
865	QASQNIYSYLA
866	QASQSIYSYLA
867	QASESIGVSLA
868	QASQNIYNSLA
869	QSNKNVYDNNALS
870	QASQSIINYLS
871	QASQSISSYLS
872	QASQSISSWLA
873	QSSQSIVNNAKNLA
874	QSSKSIVYDNWLS
875	QASQSIGSSLA
876	QASENIYRNLA
877	QASEDIESYLA
878	QASQSISSWLS
879	QASQSIGSDL
880	QGSQSISSYLS
881	QSSPSPVYVYLS
882	QSSKSIVYNNKWL
883	QASESVDALA
884	QSSKTIYNDNWLS

10

20

【図 4 - 5 6】

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

【図 4 - 5 7】

配列番号	軽鎖 CDR-L 2
889	DVSTLAS
890	KASTLAS
891	DVSTLAS
892	TTSSLAS
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	RASSLK
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	AASTLAS
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

10

20

【図 4 - 6 3】

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

【図 4 - 6 4】

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

30

40

【図 4 - 6 5】

配列番号	軽鎖 CDR-L 3
1061	AGIYSSSDNA
1062	QGEFSCSSGDCYA
1063	QQGYSGRNVENT
1064	LGGYISSLSDTT
1065	QCTYYDDSYDV
1066	AGGYSSSADTFA
1067	QSNYGSNSGGYVFP
1068	QCTLYGVNFVANA
1069	QSYDGAFTFT
1070	LGGYDSMSADCFA
1071	LGVYDDDADNA
1072	AGGYSTNTDTFT
1073	QAYYYISDDLVNA
1074	AGGYSTNTDTFT
1075	QCTIYGVNFVPN
1076	QCTVYGVNFVANA
1077	QSVWYAGGAA
1078	AGEFSCASADCFA
1079	QSYGYGSGYVFA
1080	LGNYDCESESDDCYA
1081	QCTYGSSSSSAYGWA
1082	LGSYISSLSDNA
1083	AGGYSSISDNG
1084	QGYYYYISNTYGYP

50

【図 4 - 6 6】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1085	QCTYGYSGYVSA
1086	LGVVTYISADNA
1087	QGEFSCSSGDCYA
1088	LGSYISSLONG
1089	AGGYSDISDNA
1090	QGEFNCGSGDCST
1091	QCTFWDINNFGG
1092	LGGYDADADNA
1093	QGEFSCSSGDCYA
1094	AGAYSGNVGT
1095	QQTYSGSNVENS
1096	QQTYIYNNAEDNT
1097	QCTFGATNDDYGN
1098	QCTVGSSGVTGYGN
1099	QNYGYGLSTNYVV
1100	QGEFSCSSGDCTA
1101	QCTAGSINVSYGNA
1102	LGSYDCSSVDCNA
1103	AGGYDSTIDTFT
1104	QCTYGSSTTSRGNA
1105	QSYYYGISSTYAFYT
1106	QCTYWDSSTVGA
1107	SGGYISSLDNA
1108	QSTYYGSSGNA

【図 4 - 6 7】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1109	LYGVVTSSNADFA
1110	LGYDCVSADC
1111	QGTYSNNGWYFA
1112	QSYYYGISSTYAFYT
1113	QTYYGGINIFT
1114	LGYDCSSTD
1115	QCTVYGVNFVPNA
1116	QGGYISSLSDNA
1117	QGYSSSNVDNA
1118	QGGYYGSSDTVT
1119	AGGYSGSSDVFA
1120	QCTVYGVNFVPNA
1121	QCTYYGGSDV
1122	QCTYGTNTGHYVG
1123	QCTYSGSPHT
1124	QSNYGSSISNYGGGA
1125	AGGYSGNMIV
1126	AGGYGTSYDTFA
1127	LGGYDSSADNT
1128	QCTIYGVNFPNA
1129	QSNYAIISCGAA
1130	QSAYYSSSAVYA
1131	QQTYIYNNAESNA
1132	VGGYSTSGYA

10

20

【図 4 - 6 8】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1133	QGEFSCSNGDCIA
1134	QGGYYGSSDTVT
1135	QQGYTSSNVNDNV
1136	LGSYDCSSADCNV
1137	QSTFYGVNPV
1138	LGVYDDDADNA
1139	QCTYGSSTSSRGNA
1140	QCTYGSSTSSFLA
1141	QQTYSGSNVENS
1142	AGDYSSSDNT
1143	QSTYWESNNIGT
1144	AGGYSGSADTFA
1145	QSYAGISSGVA
1146	QCTYGTNTGHYVG
1147	AGGYDSSVDTFA
1148	QSHYCSSLNYDIYA
1149	QSYYYISDSVDYP
1150	QCTYGSASSSYGNA
1151	QTYPPSSVTY
1152	QSTFYGVNPVPTA
1153	AGGYSSSDNA
1154	QGYYSGYINA
1155	QCTYGSISSSAGNA
1156	QGGYT DATYA

【図 4 - 6 9】

配列番号	軽鎖 CDR-L3
1157	QGEFCSNGDCIA
1158	QCTYGSISSSGNA
1159	AGGYIGDIVA
1160	QCTYGSRVSSYGD
1161	QSYYGISAYA
1162	QDNYGSSTTGNS
1163	QSYHHSTSGSSYGN
1164	QSTYYNISADFYA
1165	AGDYISDSNT
1166	QCTYGSSSGSSYGA
1167	QSNYGFSSGSSY
1168	QCTYGSLSSTYGW
1169	AGGYDRFIDTFA
1170	AGGYITNSDNG
1171	QSYGYGSGYVFA
1172	LVSYYIDSNDNA
1173	QCTLYGVNFVPNV
1174	QCTVGSSGVTGYGN
1175	QCTYYGSPNV
1176	QGYTTSNVNDNT
1177	AGAYVGSSDNT
1178	AGDYSSNSDDA
1179	QSYWYTMGNNSYGN
1180	LGSYINSSDNA

30

40

50

【図 4 - 7 0】

配列番号	軽鎖 CDR-L 3
1181	QSAYYSSSTDGGA
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-κB シグナル伝達阻害	
抗体	EC50 (μg/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】

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

【図 10 - 1】

重要記号					
登録番号	商標の別名	登録記載	CR_H1	CR_H2	CR_H3
48-17-7019	EVOLESSGRULVORSTLSRUSASSENSTANSWNRQPKGLEYVG ITYNSCTTYANRAGETTSODSKTLYLORSNREUTATTCARE BNTDUTYTGQOTUTVSS	SYDMS (証明番号: 1185)	11YNSCTTYANRAG (証明番号: 491)	THRTPLPTV (証明番号: 639)	
48-17-7027	EVOLESSGRULVOPFSLRSLRSASFSSTSYMWRQPKGLDNW ACTSNSCTSYTAWRAGETTSODSKTLYLORSNREUTATTC ARSDGCDONNAKQOTUTVSS	SSTYMC (証明番号: 1186)	CITYASSSTSYNSNG (証明番号: 592)	QSSSGGDNML (証明番号: 740)	
48-17-7035	EVOLESSGRULVOPFSLRSLRSASFSSTSYMWRQPKGLDNW ACTSNSCTSYTAWRAGETTSODSKTLYLORSNREUTATTC ARDPNTYGRGNGSTUTVSS	NNYZNC (証明番号: 1187)	CLYNSSTSYANRAG (証明番号: 545)	DPRHESVGL (証明番号: 693)	
48-17-7050	EVOLESSGRULVOPFSLRSLRSASFSSTSYMWRQPKGLDNW ITYNSCTTYANRAGETTSODSKTLYLORSNREUTATTCANG LGRGNTYNDADPFGCUTVSS	SNSIS (証明番号: 1188)	TISSSSCTSYANRAG (証明番号: 323)	GJCGREYNTSDDFP (証明番号: 619)	

【図 10 - 2】

折子の別名	重複用意箇				重複範囲
	CNE_01	CNE_04	CDR_02	CDR_03	
ACTYASSTSYTAYRNGRTKTRGRTSYTLYQNSLRAEWTYC [REKREASGSSTYQNLVTTSS]			CITASSGSTSYASWAKG (重複番号： 309)	DRAGGSTYL (重複番号： 605)	
ACTYASSTSYTAYRNGRTKTRGRTSYTLYQNSLRAEWTYC [REKREASGSSTYQNLVTTSS]			CITYASSGSTSYASWAKG (重複番号： 457)	GAGSGYGVRL (重複番号： 632)	
ACTYASSTSYTAYRNGRTKTRGRTSYTLYQNSLRAEWTYC [REKREASGSSTYQNLVTTSS]			CITYASSGSTSYASWAKG (重複番号： 484)	GGAGSGYGVRL (重複番号： 632)	
ACTYASSTSYTAYRNGRTKTRGRTSYTLYQNSLRAEWTYC [REKREASGSSTYQNLVTTSS]			CITYASSGSTSYASWAKG (重複番号： 310)	RGAGSGYGVRL (重複番号： 606)	

【図10-3】

【図 10 - 4】

【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ーセ 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 (WO , 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