(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2010-534057
(P2010-534057A)
(43)公表日　平成22年11月4日(2010.11.4)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B024
C07K 16/10	(2006.01)	C07K	16/10	ZNA	4B064
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4B065
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4C085
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 109 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-552068 (P2009-552068)
(86)(22)出願日　平成20年3月5日 (2008.3.5)
(85)翻訳文提出日　平成21年10月30日 (2009.10.30)
(86)国際出願番号　PCT/DK2008/050053
(87)国際公開番号　WO2008/106980
(87)国際公開日　平成20年9月12日 (2008.9.12)
(31)優先権主張番号　PCT/DK2007/000113
(32)優先日　平成19年3月6日 (2007.3.6)
(33)優先権主張国　デンマーク (DK)
(31)優先権主張番号　PA200701291
(32)優先日　平成19年9月7日 (2007.9.7)
(33)優先権主張国　デンマーク (DK)
(31)優先権主張番号　60/971,387
(32)優先日　平成19年9月11日 (2007.9.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　505257682
シムフォゲン・アクティーゼルスカブ
ＳＹＭＰＨＯＧＥＮ　Ａ／Ｓ
デンマーク、デーコー－２８００コンゲンス・リングビー、ビルディング３７５、エレクトロヴァイ
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100116311
弁理士　元山　忠行
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史

最終頁に続く

(54)【発明の名称】呼吸器合胞体ウイルス感染症を治療するための組換え抗体

(57)【要約】
呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）を標的とする新規ポリクローナル抗体、並びにＲＳＶとの反応性を有する新規高親和性抗体分子が開示される。このポリクローナル抗体は、ＲＳＶタンパク質Ｆ及びＲＳＶタンパク質Ｇの双方との反応性を有する抗体分子を含み得るもので、好ましくはこのポリクローナル抗体は、これらのタンパク質上の様々なエピトープを標的とする。本発明の抗体分子は、インビトロ及び／又はインビボで優れた有効性を示している。また、本発明の抗体を産生する方法、並びにＲＳＶ感染症の治療又は予防におけるその使用法も開示される。

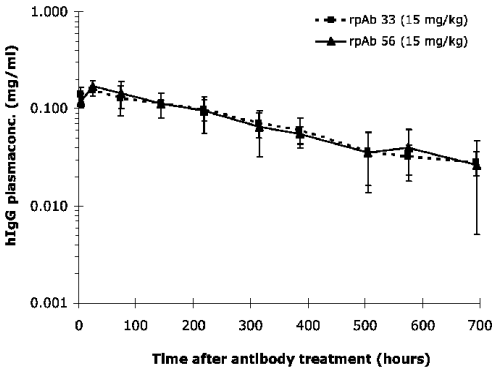

Fig. 8

【特許請求の範囲】
【請求項１】
本明細書に定義されるとおりの抗体８２４、又はそれに基づくＦａｂ断片と結合に関して競合可能な抗ＲＳＶ抗体。
【請求項２】
一般式：ＣＡＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$ＰＸ$_7$Ｘ$_8$Ｘ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｗを有するＣＤＲＨ３と
（式中、Ｘ$_1$～Ｘ$_{11}$は、以下に列挙されるアミノ酸の群から独立して選択される
Ｘ$_1$＝Ｒ又はＫ；
Ｘ$_2$＝Ｄ、Ｅ、Ｎ又はＱ；
Ｘ$_3$＝Ｓ、Ｔ、Ｇ又はＡ；
Ｘ$_4$＝Ｓ、Ｔ、Ｇ又はＡ；
Ｘ$_5$＝Ｎ、Ｑ、Ｄ又はＥ；
Ｘ$_6$＝Ｗ、Ｙ、Ｆ又はＨ；
Ｘ$_7$＝Ａ、Ｇ、Ｖ、又はＳ；
Ｘ$_8$＝Ｇ、Ａ、Ｖ、又はＳ；
Ｘ$_9$＝Ｙ、Ｆ、Ｗ又はＨ；
Ｘ$_{10}$＝Ｅ又はＤ；及び
Ｘ$_{11}$＝Ｄ、Ｅ、Ｎ又はＱ；）
以下の式：ＣＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$ＰＸ$_7$ＴＦによって表されるＣＤＲＬ３と
（式中、Ｘ$_1$～Ｘ$_7$は、以下に列挙されるアミノ酸の群から独立して選択される：
Ｘ$_1$＝Ｑ又はＨ；
Ｘ$_2$＝Ｑ、Ｅ又はＨ；
Ｘ$_3$＝Ｆ、Ｙ、Ｗ又はＨ；
Ｘ$_4$＝Ｎ、Ｑ又はＨ；
Ｘ$_5$＝Ｔ、Ｓ、Ｇ又はＡ；
Ｘ$_6$＝Ｙ、Ｆ、Ｗ又はＨ；及び
Ｘ$_7$＝Ｆ、Ｙ、Ｗ又はＨ）
を含む抗ＲＳＶ抗体。
【請求項３】
配列番号２３２、３１７、４８７、及び５７２に示される抗体８２４のＶ$_H$及びＶ$_L$対由来の、前記配列番号と比較して２個までのアミノ酸が変化しているＣＤＲ１領域、及びＣＤＲ２領域を含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項４】
式ＣＡＲＤＳＳＮＷＰＡＧＹＥＤＷ（配列番号４０２）を有するＣＤＲＨ３領域と、式ＣＱＱＦＮＴＹＰＦＴＦ（配列番号６５７）を有するＣＤＲＬ３領域とを含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項５】
抗体８２４のＶ$_H$領域（配列番号１９）を含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項６】
抗体８２４のＶ$_L$領域（配列番号１０７のアミノ酸１～１０７位）を含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項７】
抗体８２４の軽鎖（配列番号１０７）を含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項８】
配列番号１７８に定義されるとおりのＣ$_H$を含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項９】
抗体８２４の結合特異性を有する、請求項２に記載の抗体。
【請求項１０】
ウイルス中和アッセイでＲＳＶの亜型Ａ及びＢを中和する能力を有する、請求項１又は

２に記載の抗体。
【請求項１１】
ＲＳＶに感染した哺乳動物の肺においてＲＳＶウイルス負荷の有意な低下を提供することが可能な、請求項１又は２に記載の抗体。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか一項に記載の抗体と、１つ又は複数のさらなる抗ＲＳＶ抗体とを含む抗体組成物。
【請求項１３】
前記１つ又は複数のさらなる抗ＲＳＶ抗体が、ヒト抗体、ヒト化抗体、及びヒト－マウスキメラ抗体からなる群から選択される、請求項１２に記載の抗体組成物。
【請求項１４】
前記１つ又は複数のさらなる抗ＲＳＶ抗体が、本明細書の表６に示される抗体分子か、又は前記抗体分子の特異的結合断片又は合成若しくは半合成抗体類似体からなる群から選択され、前記結合断片又は類似体が、クローン８２４のＣＤＲを有する抗体以外の前記単離抗体分子の相補性決定領域（ＣＤＲ）を少なくとも含む、請求項１２に記載の抗体組成物。
【請求項１５】
表６に列挙されるV_H及びV_L対の群から選択される重鎖及び軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む別個のメンバーを含む抗体組成物であって、前記別個のメンバーが、本明細書の表９の抗体組成物２～５６のなかの１つの別個のメンバーである、抗体組成物。
【請求項１６】
ウイルス中和アッセイにおいてＲＳＶ亜型Ａを中和する能力を有する、請求項１５に記載の抗体組成物。
【請求項１７】
ウイルス中和アッセイにおいてＲＳＶ亜型Ｂを中和する能力を有する、請求項１５に記載の抗体組成物。
【請求項１８】
前記別個のメンバーが、本明細書の表９の抗体組成物２、９、１３、１７、１８、２８、３３、及び５６のなかの１つの別個のメンバーである、請求項１５に記載の抗体組成物。
【請求項１９】
哺乳動物においてＲＳＶ感染症に関連する１つ又は複数の症状を予防、治療又は改善する方法であって、請求項１～１１のいずれか一項に記載の抗ＲＳＶ抗体又は請求項１２～１８のいずれか一項に記載の抗体組成物の有効量を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。
【請求項２０】
前記有効量が、体重１ｋｇ当たり抗体０．１～５０ｍｇである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗体が、少なくとも１年に１回投与される、請求項１９又は２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記抗体が、ＲＳＶ感染症を誘引するリスクが増加する年の間にわたり、定期的な間隔で投与される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
前記定期的な間隔が、毎週、隔週、毎月、又は隔月である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
哺乳動物におけるＲＳＶ感染症に関連する１つ又は複数の症状の治療、改善、又は予防用の組成物を調製するための、請求項１～１１のいずれか一項に記載の抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体又は請求項１２～１８のいずれか一項に記載の抗体組成物の使用。

【請求項２５】
請求項２～９のいずれか一項で定義される少なくとも１つのＣＤＲのアミノ酸配列をコードする単離核酸断片。
【請求項２６】
配列番号１９に示される重鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列をコードする、単離核酸断片。
【請求項２７】
配列番号１０７に示される軽鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列をコードする、単離核酸断片。
【請求項２８】
配列番号１９に示される重鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列と、それに付随する軽鎖における配列番号１０７を有するＣＤＲアミノ酸配列とをコードする、単離核酸断片。
【請求項２９】
請求項２５～２８のいずれか一項に記載の核酸断片であって、配列番号６３及び／又は１５１に含まれるコード配列を含む、核酸断片。
【請求項３０】
請求項２５～２９のいずれか一項に記載の核酸断片を含む、ベクター。
【請求項３１】
自己複製能を有する、請求項３０に記載のベクター。
【請求項３２】
プラスミド、ファージ、コスミド、ミニ染色体、及びウイルスからなる群から選択される、請求項３０又は３１に記載のベクター。
【請求項３３】
－少なくとも１つの軽鎖ＣＤＲを必要なフレームワーク領域と共にコードする、請求項２５～２９のいずれか一項に記載の第１の核酸断片の発現を駆動する５’→３’方向の、操作可能に連結された少なくとも１つのプロモーター、場合によりリーダーペプチドをコードする核酸配列、前記第１の核酸断片、場合により定常領域をコードする核酸配列、及び場合により第１のターミネーターをコードする核酸配列、及び／又は
－少なくとも１つの重鎖ＣＤＲを必要なフレームワーク領域と共にコードする請求項２５～２９のいずれか一項に記載の第２の核酸断片の発現を駆動する５’→３’方向の、操作可能に連結された少なくとも１つのプロモーター、場合によりリーダーペプチドをコードする核酸配列、前記第２の核酸断片、場合により定常領域をコードする核酸配列、及び場合により第２のターミネーターをコードする核酸配列、
を含む、請求項３０～３２のいずれか一項に記載のベクター。
【請求項３４】
宿主細胞に導入されると宿主細胞ゲノムに組み込まれる、請求項３０～３３のいずれか一項に記載のベクター。
【請求項３５】
請求項３０～３４のいずれか一項に記載のベクターを保有する形質転換細胞。
【請求項３６】
請求項３０～３４のいずれか一項に記載のベクターを保有し、且つ請求項２５～２９のいずれか一項に記載の核酸断片を発現し、場合によりその組換え発現産物をその表面上に分泌又は保有する安定細胞系。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、呼吸器合胞体ウイルス感染症に関連する１つ又は複数の症状の予防、治療、又は改善を目的とする特異的組換えモノクローナル及びポリクローナル抗体組成物に関する。本発明はまた、抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体（抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ）を産生するポリクローナル発現細胞系にも関する。さらに、本願は、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂを含む診断組成物及び薬理組成物、並びにＲＳＶ感染症に関連する１つ又は複数の症状の予防、治

療又は改善における使用について記載する。

【背景技術】

【０００２】

呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）は、乳児及び幼児における下気道疾患の主な原因である。慢性肺疾患又は先天性心疾患などの基礎的な健康障害を抱える早産児及び小児は、ＲＳＶに感染後、細気管支炎及び肺炎などの重篤な疾病にかかるリスクが最も高い。近年になって、ＲＳＶは、特定の高リスクの成人、例えば、免疫不全の成人、特に骨髄移植レシピエント、高齢者及び慢性肺疾患者などにおける重要な病原体としても認識された。

【０００３】

ヒトＲＳＶは、パラミクソウイルス科（Paramyxoviridae）のニューモウイルス亜科（Pneumovirus）のメンバーであり、亜型Ａ及びＢとして存在する。ＲＳＶは、エンベロープに覆われた非分節型のマイナスセンス鎖ＲＮＡウイルスである。ウイルスゲノムは少なくとも１１種のタンパク質をコードし、そのうちの３つが、エンベロープ関連タンパク質のＦ（融合糖タンパク質）、Ｇ（受容体結合性糖タンパク質）、及びＳＨ（低分子量疎水性タンパク質）である。エンベロープタンパク質はウイルス表面に存在し、また、感染細胞の表面にもある程度存在する。Ｆタンパク質はウイルス膜と細胞膜との融合を促進し、それによってウイルスＲＮＡを細胞質に侵入させる。Ｆタンパク質は、ジスルフィド結合した２つのサブユニット$Ｆ_{1}$及び$Ｆ_{2}$からなり、５７４個のアミノ酸の不活性なＮ－グリコシル化前駆体がタンパク質分解によって切断されることで産生される。Ｇタンパク質は、２８９～２９９個のアミノ酸（ウイルス株に依存）のＩＩ型膜貫通糖タンパク質である。前駆体型は３２ｋＤａであり、Ｎ結合型及びＯ結合型の双方のオリゴ糖が付加されると、これが成熟して８０～９０ｋＤａのタンパク質となる。ＲＳＶ　Ｇタンパク質は、ビリオンの標的細胞との結合に関与する。膜結合型のＧタンパク質に加え、可溶性の切断型もまた産生される。その機能は、免疫反応の特異性をウイルス及び感染細胞から逸らすことであると示唆されている。さらに、Ｇタンパク質は、ケモカイン及びサイトカイン発現の改変、並びに白血球動員などの様々な炎症誘発作用に関連していることが示されている。ＳＨタンパク質は６４～６５個のアミノ酸のタンパク質であり、精製されたＲＳＶ粒子の表面には極めて少数しか存在しないが、ＲＳＶ感染細胞の表面上では多量に発現する。ＳＨタンパク質の機能は定義されていないが、しかしＳＨタンパク質は、ゴルジ複合体を通じたウイルスタンパク質輸送を補助し得る可能性がある（非特許文献１）。Ｇタンパク質及びＦタンパク質の機能の遮断が、ＲＳＶ感染症の予防に関係していると考えられる。

【０００４】

ＲＳＶ感染症の予防及び治療は、ここ数十年の間に大きく注目が集まるようになっており、ワクチン開発、抗ウイルス性化合物（リバビリンは治療用として認可済み）、アンチセンス薬、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）技術、並びに免疫グロブリン及びモノクローナル抗体などの抗体製剤（全て、非特許文献２に概説されている）が挙げられる。これらの手法のうち、静注用免疫グロブリンのＲＳＶ－ＩＶＩＧ、及びモノクローナル抗体のパリビズマブは、高リスク小児におけるＲＳＶ予防薬として認可されている。

【０００５】

しかしながら、ＲＳＶ－ＩＶＩＧ（RespiGam）などの免疫グロブリン製剤は、比活性が低く、その結果、多量の注入が必要となり、これは静脈アクセスが限られている小児においては、それ以前の強化治療に起因して困難であるなど、いくつかの欠点を有することが知られている。さらに、血清由来の免疫グロブリン製剤からウイルス性疾患が伝染するリスク、並びにバッチ間変動の問題もある。最後に、正常ドナーのうち十分に高いＲＳＶ中和抗体価を有するのは約８％に過ぎないため、高力価ＲＳＶ免疫グロブリンの産生に必要な量を満たすだけの十分なドナーの確保は困難である。

【０００６】

Ｆタンパク質又はＧタンパク質に対するモノクローナル抗体は、インビトロでは中和効果を、及びインビボでは予防効果を有することが示されている（例えば、非特許文献３；非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６；特許文献１及び特許文献２）。現在では、

モノクローナル抗体のパリビズマブが、ほぼ完全にＲＳＶ－ＩＶＩＧに代わって使用されている。中和アッセイによると、パリビズマブとＲＳＶ－ＩＶＩＧとは、ＲＳＶ亜型Ｂに対してはその効果は同等に高いが、亜型Ａに対してはパリビズマブがより高い効果を示すことが明らかとなっている（非特許文献７）。しかしながら、パリビズマブ及びNumaxなどの製剤によって示されるとおり、モノクローナル抗体は中和効果及び予防効果が高いにも関わらず、同時にＲＳＶウイルスの性質に起因する特定の欠点も付随し得る。

【０００７】

ＲＳＶは、２つの異なる抗原グループ、すなわち亜型Ａ及びＢとして存在する。ＲＳＶタンパク質のほとんどは２つのサブグループ間で高度に保存されており、Ｆタンパク質は９１％のアミノ酸類似性を示す。しかしながら、Ｇタンパク質は広範な配列変異性を示し、サブグループＡとＢとの間のアミノ酸類似性は５３％に過ぎない（非特許文献８）。タンパク質のほとんどはまた、Ｇタンパク質以外にも、いくらかの限定的なサブグループ内変異を示し、アミノ酸レベルに関してサブグループＡ内では最高２０％の、及びサブグループＢ内では最高９％の差異を有する。ウイルス亜型ＡとＢとは、ＲＳＶのほとんどの流行において同時に蔓延し、相対的な発生頻度は年によって変動する。従って、モノクローナル抗体は、双方の亜型並びに亜型内変異型の中和能を有するよう、慎重に選択しなければならない。

【０００８】

２つのＲＳＶ亜型及び亜型内多様性の問題に加え、ヒトＲＳＶは、多くのＲＮＡウイルスと同様に、選択圧下で急速な突然変異を受ける性質を有する。インビトロでのｍＡｂを用いたＲＳＶエスケープ突然変異体の選択は、十分に実証されている（例えば、非特許文献４）。重要なことに、近年、パリビズマブはエスケープ突然変異体についても同様に、インビトロでもインビボでも選択性を有し、且つ単離された突然変異体の一部は、コットンラットにおいてパリビズマブ予防薬に対し完全に耐性であることが発見された（非特許文献９及び非特許文献１０）。さらに、パリビズマブの起源であるマウス抗体が、ある臨床分離株を中和できなかったことによって実証されるとおり、パリビズマブに本質的に耐性の野生型ＲＳＶ株もまた存在し得る（非特許文献３）。さらに、免疫正常コットンラットにおけるパリビズマブによる予防処置後に、ある明らかに耐性のウイルスも同定されている（非特許文献７）。従って、エスケープ突然変異体が存在するか、又は時間の経過に伴い治療の結果としてそれが発生し得るため、一定の条件下では、ＲＳＶ疾患の治療に１つの単一特異性抗体のみを使用するのは、不適切か、又は不十分であり得る。

【０００９】

ＲＳＶ－ＩＶＩＧ及びパリビズマブの有用性に関する別の考慮点は、有効な治療に必要とされる用量である。ＲＳＶ感染症のコットンラットモデルでは、肺におけるＲＳＶ複製を１００分の１に低減するのに、３０μｇ／ｍｌより高い血清濃度が必要であることが示されている。ＲＳＶ－ＩＶＩＧについては、高リスク小児におけるＲＳＶ入院の発生率を低減するのに、一月当たり合計タンパク質７５０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与量が効果的であったのに対し、パリビズマブは一か月当たり１５ｍｇ／ｋｇの筋肉内投与量が効果的であることが分かった。しかしながら、複数回にわたる高用量での静脈内又は筋肉内投与は患者にとって不都合であり、ＲＳＶ感染症のリスクを有する大多数の成人の予防及び治療に対するこうした製剤の普及を妨げるものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１０】

【特許文献１】US 5,842,307
【特許文献２】US 6,818,216

【非特許文献】

【００１１】

【非特許文献１】Rixon et al 2004, J. Gen. Virol. 85:1153-1165
【非特許文献２】Maggon and Barik, 2004, Rev. med. Virol. 14:149-168

【非特許文献３】Beeler and Coelingh 1989. J.Virol. 63:2941-50
【非特許文献４】Garcia-Barreno et al. 1989. J.Virol. 63:925-32
【非特許文献５】Taylor et al. 1984. Immunology 52: 137-142
【非特許文献６】Walsh et al. 1984, Infection and Immunity 43:756-758
【非特許文献７】Johnson et al. 1997. J.Infect.Dis. 176:1215-24
【非特許文献８】Sullender 2000. Clin.Microbiol.Rev. 13:1-15
【非特許文献９】Zhao and Sullender 2005. J.Virol. 79:3962-8
【非特許文献１０】Zhao et al. 2004. J.Infect.Dis. 190:1941-6

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１２】
従って、ドナーの確保に依存しない抗体産物であって、亜型Ａ及びＢ並びにウイルスの突然変異によって生じた任意のエスケープ突然変異体を含む１つ又は複数のＲＳＶ抗原と免疫特異的に結合し、力価が高く、改善された薬物動態特性を有し、ひいては全体的に改善された治療プロファイルを有し、従って必要とされる投与回数が少ない、及び／又は投与量が低い抗体産物が必要とされている。
【００１３】
従って、本発明の目的は、高力価の代替的な抗ＲＳＶ免疫グロブリン製剤を提供することであり、この製剤は、組換えによって製造され、呼吸器合胞体ウイルスの亜型Ａ及びＢに対しても、さらにエスケープ突然変異の可能性を抑制するよう、主要表面抗原の少なくとも１つにある複数のエピトープに対しても反応性を示す。
【００１４】
本発明はまた、新規ヒト抗ＲＳＶ抗体分子並びにその誘導体を提供する目的も有し、この抗体分子又は誘導体は、既存のモノクローナル抗ＲＳＶ抗体及び抗体誘導体に優る改善された特性を呈する。
【課題を解決するための手段】
【００１５】
本発明は、本明細書に定義されるとおりの抗体８２４又はそのＦａｂ断片と結合に関して競合可能な抗体に関する。抗体８２４は、組換えタンパク質との結合性は低いが、ＲＳＶに感染したヒト細胞に対しては極めて親和性が高く、結果として極めて強力なＲＳＶの中和をもたらす。本発明者らは、抗体８２４を提供することによって、これまでに任意の単一のＲＳＶエピトープについて見られたものと比べてより効率的なインビトロ及びインビボ中和をもたらすエピトープを同定した。本発明者らはまた、抗体８２４を提供することによって、同じエピトープに結合するさらに別の抗体の同定も可能とした。これらのさらなる抗体は任意の起源であってよく、結合断片並びに親和性成熟抗体を含む。抗体８２４と競合可能な抗体は、実施例１のｇ－４節に記載されるとおりの細胞競合アッセイ（相対的なエピトープ特異性の測定）において同定され得る。
【００１６】
さらなる態様において、本発明は、以下の式：ＣＡＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$ＰＸ$_7$Ｘ$_8$Ｘ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｗを有するＣＤＲＨ３と
（式中、Ｘ$_1$～Ｘ$_{11}$は、以下に列挙されるアミノ酸の群から独立して選択される
Ｘ$_1$＝Ｒ又はＫ；
Ｘ$_2$＝Ｄ、Ｅ、Ｎ又はＱ；
Ｘ$_3$＝Ｓ、Ｔ、Ｇ又はＡ；
Ｘ$_4$＝Ｓ、Ｔ、Ｇ又はＡ；
Ｘ$_5$＝Ｎ、Ｑ、Ｄ又はＥ；
Ｘ$_6$＝Ｗ、Ｙ、Ｆ又はＨ；
Ｘ$_7$＝Ａ、Ｇ、Ｖ、又はＳ；
Ｘ$_8$＝Ｇ、Ａ、Ｖ、又はＳ；
Ｘ$_9$＝Ｙ、Ｆ、Ｗ又はＨ；

X_{10}＝Ｅ又はＤ；及び
X_{11}＝Ｄ、Ｅ、Ｎ又はＱ；）
以下の式：$CX_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7TF$によって表されるＣＤＲＬ３と
（式中、X_1～X_7は、以下に列挙されるアミノ酸の群から独立して選択される：
X_1＝Ｑ又はＨ；
X_2＝Ｑ、Ｅ又はＨ；
X_3＝Ｆ、Ｙ、Ｗ又はＨ；
X_4＝Ｎ、Ｑ又はＨ；
X_5＝Ｔ、Ｓ、Ｇ又はＡ；
X_6＝Ｙ、Ｆ、Ｗ又はＨ；及び
X_7＝Ｆ、Ｙ、Ｗ又はＨ）
を含む抗ＲＳＶ抗体に関する。

【００１７】

こうした抗体８２４に基づくＣＤＲ配列を含むこれらの抗体は、同じエピトープに結合することが期待されるため、結果としてインビトロ及びインビボの双方で極めて効率的なウイルス中和をもたらすものと思われる。さらなる態様において、本発明は、これらのＣＤＲ配列をコードする核酸と、抗体８２４のＶＬ及びＶＨ配列をコードする核酸と、かかる抗体及びＣＤＲをコードする発現ベクターと、それらを発現する細胞とに関する。

【００１８】

好ましくは、抗ＲＳＶ抗体は、配列番号２３２、３１７、４８７、及び５７２に示される抗体８２４のＶＨ及びＶＬ対に由来するＣＤＲ１及びＣＤＲ２領域と、式$CAR_1D_2S_3S_4N_5W_6PA_7G_8Y_9E_{10}D_{11}W$を有するＣＤＲＨ３領域（配列番号４０２）と、式$CQ_1Q_2F_3N_4T_5Y_6PF_7TF$を有するＣＤＲＬ３領域（配列番号６５７）とを含む。

【００１９】

さらなる態様において、本発明は、上記のＣＤＲ配列に基づく抗体と、１つ又は複数のさらなる抗ＲＳＶ抗体とを含む抗体組成物に関する。

【００２０】

本発明はまた、表６に列挙されるＶＨ及びＶＬ対の群から選択される重鎖及び軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む別個のメンバーを含む抗体組成物にも関し、ここで別個のメンバーは、本明細書の表９の抗体組成物２～５６のなかの１つの別個のメンバーである。

【００２１】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物においてＲＳＶ感染症に関連する１つ又は複数の症状を予防、治療又は改善する方法に関し、この方法は、本発明に係る抗ＲＳＶ抗体の有効量を投与することを含む。

【００２２】

ＲＳＶ上の複数のエピトープを標的化するポリクローナル抗体組成物の使用は、エスケープ突然変異体の発生を最小限に抑え、且つ、自然に蔓延している多様なウイルスに対する防護も提供することができると期待される。血清由来のＲＳＶ－ＩＶＩＧとは対照的に、本発明のポリクローナル抗体は、非ＲＳＶ抗原と結合する抗体分子を含まない。

【００２３】

本発明は、ポリクローナル抗ＲＳＶ抗体を提供する。好ましくは、ポリクローナル抗ＲＳＶ抗体は、天然では抗体を産生しない細胞から得られる。かかる抗体は、組換えポリクローナル抗体（ｒｐＡｂ）と称される。本発明の抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂは、Ｆタンパク質又はＧタンパク質の複数のエピトープを標的とする。特に、Ｇタンパク質及びＦタンパク質の双方にある複数のエピトープを標的とする抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂが好ましい。好ましくは、保存された群に属するＧタンパク質エピトープ、並びに亜型特異的な群及び株特異的な群に属する可能性のあるＧタンパク質エピトープも、この抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂによって網羅される。さらに、第３のエンベロープタンパク質である低分子量疎水性（ＳＨ）タンパ

ク質に対して反応性を有する抗体が、本発明の抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂの望ましい構成要素である。

【００２４】

さらに、本発明は、活性成分が抗ＲＳＶポリクローナル抗体である医薬組成物、並びにＲＳＶ感染症を予防、改善又は治療するための、かかる組成物の使用を提供する。

【００２５】

本発明はさらに、ＲＳＶ感染時に惹起される液性免疫反応を反映する手順を提供し、この手順は、そのように誘発された人から原型となるV_H及びV_L遺伝子対を単離し、この原型の対を維持する抗体を産生することによる。

【００２６】

定義

用語「抗体」は、血清の機能成分を表し、多くの場合に一纏まりの分子（抗体又は免疫グロブリン）又は１つの分子（抗体分子又は免疫グロブリン分子）のいずれかを指す。抗体分子は特異的抗原決定基（抗原又は抗原エピトープ）と結合又は反応する能力を有し、ひいてはこれが、免疫エフェクター機構の誘導につながり得る。個々の抗体分子は通常、単一特異性と見なされ、抗体分子の組成物は、モノクローナルである（すなわち、同一の抗体分子からなる）ことも、又はポリクローナルである（すなわち、同じ抗原か、又は別の異なる抗原上にある同じ、又は異なるエピトープと反応する種々の抗体分子からなる）こともある。各抗体分子は、それに対応する抗原との特異的な結合を可能とする特有の構造を有し、天然抗体分子はどれも、全体的には２つの同一の軽鎖及び２つの同一の重鎖という同じ基本構造を有する。抗体はまた、総称的に免疫グロブリンとしても知られる。単数形又は複数形での抗体という用語は、本明細書で使用されるとき最も広義に用いられ、未処置の抗体も、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体及び一本鎖抗体も、さらに、Ｆａｂ断片、Ｆｖ断片、又はｓｃＦｖ断片などの抗体の結合断片も、さらに二量体ＩｇＡ分子又は五価ＩｇＭなどの多量体形態も包含する。ある場合には、本願は「合成若しくは半合成抗体類似体」という用語を使用し、これは具体的には、抗体特性を（ＲＳＶ抗原との特異的結合性を呈することによって）呈する非天然分子を指し、天然に存在する抗体由来のＣＤＲを含む－かかる類似体は、例えば、ｓｃＦｖ断片、単一特異性抗体、二重特異性抗体等によって代表されるが、例えば、本明細書に開示される抗ＲＳＶ抗体分子から（例えば、当該技術分野において公知のグラフト技術によって）ＣＤＲを含むように改変された、天然に存在しているように見える抗体であってもよい－例えば、かかる抗体類似体は、別の動物種の抗体分子か、又は同じ種の異なる抗体アイソタイプ又はクラスに組み込まれた、本明細書に開示されるＣＤＲを含み得る。

【００２７】

用語「抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体」又は「抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ」は、組換え産生された多様な抗体分子の組成物を表し、ここで個々のメンバーは、呼吸器合胞体ウイルスの少なくとも１つのエピトープとの結合能を有し、且つ、ポリクローナル組成物全体としては、ＲＳＶの中和能を有する。好ましくは、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ組成物は、ＲＳＶの亜型Ａ及びＢの双方を中和する。さらにより好ましくは、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂはＧタンパク質及びＦタンパク質に対する結合反応性をさらに含む。好ましくは、本組成物は単一のポリクローナル製造細胞系から生産される。

【００２８】

用語「同種V_H及びV_Lコード対」は、同じ細胞内に含まれるか、又は同じ細胞に由来するV_HとV_Lとのコード配列の原型となる対を表す。従って、同種V_H及びV_L対は、かかる細胞の由来源であるドナーに本来存在するV_HとV_Lとの組み合わせ対を表す。用語「V_H及びV_Lコード対から発現した抗体」は、抗体又は抗体断片が、そのV_H及びV_Lコード配列を含むベクター又はプラスミドなどから産生されることを示す。同種V_H及びV_Lコード対は、完全な抗体か、又はその安定的な断片のいずれかとして発現すると、本来はその由来源である細胞から発現する抗体の結合親和性及び特異性を維持する。同種対のライブラリは同種対のレパートリー又はコレクションとも称され、個別に保管されて

もよく、又はプールされてもよい。

【００２９】

用語「組換えポリクローナル抗体の別個のメンバー」は、可変領域内にある１つ又は複数の一続きの配列を含む、組換えポリクローナル抗体組成物の個々の抗体分子を指し、ポリクローナルタンパク質の他の個々のメンバーと比較したときのアミノ酸配列の違いを特徴とする。これらの一続きの配列は、特に、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域に位置する。

【００３０】

用語「エピトープ」は、一般に、動物、好ましくは哺乳動物、及び最も好ましくはヒトにおいて抗原活性又は免疫原活性を有する大型分子又は大型分子の一部（例えば抗原又は抗原部位）を表して用いられる。免疫原活性を有するエピトープは、大型分子のなかで、動物において抗体反応を誘発する部分である。抗原活性を有するエピトープは、大型分子のなかで、当該技術分野において周知の任意の方法、例えば、本明細書に記載される免疫測定法によって測定するとき、抗体が免疫特異的に結合する部分である。抗原エピトープは、必ずしも免疫原性である必要はない。抗原は、抗体又は抗体断片が免疫特異的に結合する物質で、例えば、毒素、ウイルス、細菌、タンパク質又はＤＮＡである。抗原又は抗原部位は、極めて小さいものでない限り、多くの場合に２つ以上のエピトープを有し、免疫反応を刺激する能力を有することが多い。同じ抗原上の異なるエピトープに結合する抗体は、エピトープの位置に応じて、結合する抗原の活性に様々な影響を有し得る。抗原の活性部位のエピトープに結合する抗体は、抗原の機能を完全に遮断し得る一方、異なるエピトープにおいて結合する別の抗体は、単独では抗原の活性に対して影響を全く、又はほとんど有しないこともある。しかしながら、かかる抗体は、それでもなお補体を活性化させるため、それによって抗原が除去され得るとともに、同じ抗原の異なるエピトープに結合する１つ又は複数の抗体と組み合わされると、結果として相乗効果を生じ得る。本発明では、エピトープが一部を占める大型分子とは、好ましくはＲＳＶポリペプチドの一部である。本発明の抗原は、好ましくは、抗体若しくは抗体断片が免疫特異的に結合するＲＳＶ関連タンパク質、ポリペプチド又はその断片である。ＲＳＶ関連抗原はまた、抗体若しくは抗体断片が免疫特異的に結合するＲＳＶポリペプチド又はその断片の類似体又は誘導体であってもよい。

【００３１】

例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ又はタンパク質配列に関連して使用される用語「完全ヒト」は、９８～１００％がヒト配列である配列を表す。

【００３２】

用語「免疫グロブリン」は、一般に、血液又は血清中に存在する抗体の混合物の総称として使用されるが、他の供給源に由来する抗体の混合物を指して使用されることもある。

【００３３】

用語「液性免疫反応を反映する」とは、ポリクローナル抗体に関連して使用されるとき、個々の抗体メンバーをコードする核酸配列が、形質細胞による抗ＲＳＶ特異的抗体の産生頻度が高いドナーに由来する抗体組成物を指す。かかるドナーは、ＲＳＶ感染症から回復しているところであるか、ＲＳＶ感染者と密接に接触したことがあるか、又はＲＳＶワクチン接種（例えばＲＳＶワクチンによるもの、例えば、Maggon and Barik, 2004, Rev. med. Virol. 14:149-168を参照）を受けたことがあるかのいずれかであり得る。ドナーにおいて感染時又は曝露時に惹起される抗体の親和性及び特異性を反映するためには、配列を単離する時に、本来そのドナーに存在する遺伝子対又は遺伝子の組み合わせ（同種対）のなかに、可変重鎖（V_H）及び可変軽鎖（V_L）をコードする配列が維持されなければならない。ドナーにおける液性免疫反応の多様性を反映するため、スクリーニング手順に基づき、ＲＳＶと結合する抗体をコードする配列が全て選択される。単離された配列は、可変領域、特にＣＤＲ領域の多様性に関して、さらにはV_H及びV_Lファミリーに関してもまた、分析される。こうした分析に基づき、ＲＳＶ結合性抗体の全体的な多様性を代表する同種対の集団が選択される。かかるポリクローナル抗体は、典型的には少なくとも

５、１０、２０、３０、４０、５０、１００、１０００又は10^4個の別個のメンバーを有する。

【００３４】

組成物は、レシピエント患者がその投与に耐えることができる場合には、「薬理学的に許容可能である」と言われる－当然ながら、組成物の一部である賦形剤、担体及び希釈剤にも同じことが当てはまる。

【００３５】

用語「ポリクローナル抗体」は、同じか、又は異なる抗原上のいくつかの異なる特異的抗原決定基／エピトープと結合又は反応することが可能な種々の（多様な）抗体分子の組成物を表し、組成物中のそれぞれ個別の抗体は、特定のエピトープと反応することが可能である。通常、ポリクローナル抗体の変異性は、ポリクローナル抗体のいわゆる可変領域、特にＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域にある。本発明では、ポリクローナル抗体はポリクローナル細胞系からワンポットで産生されてもよく、又は種々のポリクローナル抗体の混合物であってもよい。モノクローナル抗体の混合物は、それ自体はポリクローナル抗体とは見なされず、これは、こうした混合物が個別のバッチで産生され、且つ同じ細胞系から産生されるとは限らず、それによって、例えば翻訳後修飾に違いが生じ得るためである。しかしながら、モノクローナル抗体の混合物が、本発明のポリクローナル抗体と同じ抗原／エピトープを対象範囲に含む場合、それはポリクローナル抗体の等価物と見なされ得る。ポリクローナル抗体のメンバーが抗原／抗原部位／エピトープに対し、特異的に結合する、又は特異的な反応性を有すると述べるとき、本明細書ではそれは、結合定数が１００ｎＭ未満、好ましくは１０ｎＭ未満、さらにより好ましくは１ｎＭ未満であることを意味する。

【００３６】

用語「組換え抗体」は、天然ではその細胞と無関係の抗体のコード配列を含む発現ベクターをトランスフェクトされた細胞又は細胞系から発現される１つ又は複数の抗体分子を表すために使用される。組換え抗体組成物中の抗体分子が多様性を有する、すなわち異なる場合、ポリクローナル抗体の定義に従い、用語「組換えポリクローナル抗体」又は「ｒｐＡｂ」が適用される。

【００３７】

用語「組換えポリクローナル細胞系」又は「ポリクローナル細胞系」は、トランスフェクトを受ける細胞とは無関係の変異核酸配列のレパートリー（例えば抗体コード化核酸配列のレパートリー）をトランスフェクトされたタンパク質発現細胞の混合物／集団を指す。好ましくは、トランスフェクションは、一体となって組換えポリクローナル細胞系を構成する個々の細胞が、各々、目的とされる単一の別個の核酸配列の転写活性コピーを有するように実施され、この核酸配列は、目的とされる組換えポリクローナル抗体のなかの１つのメンバーをコードするものである。さらにより好ましくは、別個の核酸配列のうち１つのコピーのみが、ゲノムの特定の部位に組み込まれる。組換えポリクローナル細胞系を構成する細胞は、目的とされる別個の核酸配列の１つの（複数の）組込みコピーを維持する能力について、例えば抗生物質による選択によって選択される。かかるポリクローナル細胞系を構成することのできる細胞は、例えば、細菌、真菌、真核生物細胞、例えば、酵母、昆虫細胞、植物細胞又は哺乳動物細胞、特に、ＣＨＯ細胞、ＣＯＳ細胞、ＢＨＫ細胞、骨髄腫細胞（例えば、Ｓｐ２／０細胞、ＮＳ０）、ＮＩＨ　３Ｔ３、ＹＢ２／０などの哺乳動物不死細胞系、及びＨｅＬａ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、若しくはＰＥＲ．Ｃ６などの不死化ヒト細胞であり得る。

【００３８】

用語「V_H及びV_L対をコードする配列」又は「V_H及びV_Lコード配列対」は、各分子が可変重鎖及び可変軽鎖の発現をコードする配列を含む核酸分子を示し、従って、好適なプロモーター及び／又はＩＲＥＳ領域が存在し、且つ配列と機能的に連結される場合に、この核酸分子から両鎖が対として発現され得る。核酸分子はまた、重鎖及び／又は軽鎖の定常領域の一部又は完全定常領域もコードでき、好適なプロモーター及び／又はＩＲＥ

Ｓ領域が存在し、且つ配列と機能的に連結される場合に、Ｆａｂ断片、完全長抗体又は他の抗体断片の発現が可能となる。

【００３９】

組換えポリクローナル抗体は、投与量が生理学的に有意であり、例えば、動物又はヒトにおけるＲＳＶ感染症を予防又は軽減する場合に、「治療上の有効量」で投与されると言われる。

【図面の簡単な説明】

【００４０】

【図１Ａ】原型株のＬｏｎｇ（亜型Ａ）及び１８５３７（亜型Ｂ）のＧタンパク質全体のアミノ酸配列のアラインメント。シグナル／膜貫通領域は、点線で囲まれる。Cane et al. 1991 J. Gen. Virol. 72:2091-2096によって同定されたとおりのアミノ酸１０１～１３３位及び２０８～２９９位の２つの可変ドメインは、下線によって特定される。Ｇタンパク質の中心断片は、大腸菌（E. coli）において融合タンパク質として発現しており、黒い線で囲まれる。２つのアミノ酸配列は、配列番号７１１（亜型Ａ）及び７１２（亜型Ｂ）に示される。

【図１Ｂ】（Ａ）に示されるとおりの中心断片のアラインメント。１３－ａａ保存領域（アミノ酸残基１６４～１７６位）及びＧタンパク質システインリッチ領域（ＧＣＲＲ）の位置が、括弧で示される。ＧＣＲＲにおけるジスルフィド架橋（双方の亜型とも同じ）が、角括弧で示される。２つのアミノ酸配列は、配列番号７１３（亜型Ａ）及び７１４（亜型Ｂ）に示される。

【図２Ａ】多重オーバーラップ伸長ＲＴ－ＰＣＲ（Ａ）の図解による概略。ＰＣＲの第１のステップには、V_H及びV_κ遺伝子ファミリーにそれぞれ特異的な２組のプライマー、ＣＨ＋ＶＨ１－８及びＶＫ１－６＋ＣＫ１を用いた。V_HとV_κとのプライマー間の相同領域が、結果としてオーバーラップＰＣＲ産物の生成をもたらす。第２のステップにおいて、この産物をネステッドＰＣＲで増幅する。プライマーはまた、クローニングを促進する制限酵素用の認識部位も含む。

【図２Ｂ】クローニングステップの図解による概略。生成された同種連結V_H及びV_κコード対をプールし、隣接するＸｈｏＩ及びＮｏｔＩ制限部位を用いることによって哺乳動物のＩｇＧ発現ベクター（例えば図３）に挿入する。続いて、連結されたV_HとV_κとのコード配列間にあるＡｓｃＩ－ＮｈｅＩ制限部位に双方向性プロモーターを挿入して完全長抗体の発現を促進する。用いられるＰＣＲプライマーは、水平方向の矢印で示される。ＣＨ１：重鎖定常ドメイン１、ＣＬ：定常ドメイン、ＬＣ：軽鎖；Ａｂ：抗体；Ｐ１－Ｐ２：双方向性プロモーター。

【図３】哺乳動物の完全長抗体発現ベクター００－ＶＰ－５３０の概略図。このベクターは、以下の要素を含む：Ａｍｐ及びＡｍｐ　ｐｒｏ＝アンピシリン耐性遺伝子及びそのプロモーター。ｐＵＣ起点＝ｐＵＣ複製起点。Ｐ１＝軽鎖の発現を駆動する哺乳動物プロモーター。Ｐ２＝重鎖の発現を駆動する哺乳動物プロモーター。リーダーＩＧＨＶ＝ヒト重鎖ゲノムリーダー配列。ＶＨ＝重鎖可変領域コード配列。ＩｇＧ１＝免疫グロブリンアイソタイプＧ１重鎖定常ゲノム領域をコードする配列。ウサギＢ－グロビンＡ＝ウサギβ－グロビンポリＡ配列。κリーダー＝マウスκ鎖リーダー配列をコードする配列。ＬＣ＝軽鎖コード配列の配列。ＳＶ４０　ｔｅｒｍ＝サルウイルス４０終結配列。ＦＲＴ＝Ｆｌｐ認識標的部位。Ｎｅｏ＝ネオマイシン耐性遺伝子。ＳＶ４０ポリＡ＝サルウイルス４０ポリＡシグナル配列。

【図４】クローン８０１（Ａｂ８０１）から得られた抗体のエピトープ特異性についてのBiacore分析を用いた特性決定。抗体８０１の結合性を、抗原部位Ｆ１、Ｃ及びＩＩにそれぞれ結合する３つの抗体、９ｃ５（２）、１３３－ｈ（３）及びパリビズマブ（４）を使用して、タンパク質Ｆとの結合性についてのペアワイズ競合法で試験した。参照細胞が、それと競合しないＡｂ８０１（１）のタンパク質Ｆとの結合性を表す。４つの抗体を注入した時点が矢印で示される。反応は、相対的な共鳴単位（ＲＵ）で示される。長い両矢印は競合しなかった反応の大きさを示し、短い両矢印は、９ｃ５により阻害された反応の

大きさを示す。
【図５Ａ】ＲＳＶ亜型Ａ株をインビトロで中和した結果を示す。ＲＳＶ　Ｌｏｎｇ株を中和する能力について、抗Ｆ抗体混合物の希釈液を試験した。クローン８１０、８１８、８１９、８２５及び８２７から得られた抗体混合物の抗Ｆ（Ｉ）は三角印（黒塗りの三角）で示され、クローン７３５、８００、８１０、８１８、８１９、８２５、８２７、８６３、８８０、８８４及び８９４から得られた抗体混合物の抗Ｆ（ＩＩ）は四角印（黒塗りの四角）で示される。パリビズマブは菱形印（黒塗りの菱形）で示され、アイソタイプ一致陰性対照（抗アカゲザルＤ）抗体は丸印（黒塗りの丸）で示される。吸光度は４９０ｎｍで計測したもので、ＲＳＶ複製と相関を有する。
【図５Ｂ】ＲＳＶ亜型Ｂ株をインビトロで中和した結果を示す。ＲＳＶ　Ｂ１株を中和する能力について、抗Ｆ抗体混合物の希釈液を試験した。クローン８１０、８１８、８１９、８２５及び８２７から得られた抗体混合物の抗Ｆ（Ｉ）は三角印（黒塗りの三角）で示され、クローン７３５、８００、８１０、８１８、８１９、８２５、８２７、８６３、８８０、８８４及び８９４から得られた抗体混合物の抗Ｆ（ＩＩ）は四角印（黒塗りの四角）で示される。パリビズマブは菱形印（黒塗りの菱形）で示され、アイソタイプ一致陰性対照（抗アカゲザルＤ）抗体は丸印（黒塗りの丸）で示される。吸光度は４９０ｎｍで計測したもので、ＲＳＶ複製と相関を有する。
【図６】インビトロでのＲＳＶ融合阻害アッセイの結果を示す。ＲＳＶ　Ｂ１株を中和する能力について、抗体混合物の希釈液を試験した。クローン８１０、８１８、８１９、８２５、８２７、７９３、７９６、８３８、８４１、８５６及び８８８から得られた抗体混合物の抗Ｆ（Ｉ）Ｇは白抜き四角印（白抜きの四角）で示され、クローン７３５、８００、８１０、８１８、８１９、８２５、８２７、８６３、８８０、８８４、８９４、７９３、７９６、８３８、８４１、８５６及び８８８から得られた抗体混合物の抗Ｆ（ＩＩ）Ｇは、白抜き三角印（白抜きの三角）で示される。パリビズマブは菱形印（黒塗りの菱形）で示される。吸光度は４９０ｎｍで計測したもので、ＲＳＶ複製と相関を有する。
【図７】活性補体の存在下にＰＲＮＴで計測したときの、抗Ｇ抗体クローンの組み合わせによってＲＳＶをインビトロで中和した結果を示す。個々の抗体組成物（表９に記載）の希釈液を、ウサギ補体の存在下にＲＳＶ株Ｌｏｎｇと共にインキュベートし、その後、ＨＥｐ－２細胞に感染させた。２４時間にわたるインキュベーション後、ＲＳＶ特異的プラークの免疫検出を用いて感染の程度を測定した。抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　１３は白抜き三角印（白抜きの三角）で示され、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３５は、三角印（黒塗りの三角）で示され、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３６は四角印（黒塗りの四角）で示され、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　４１は丸印（黒塗りの丸）で示され、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　４５は白抜き四角印（白抜きの四角）で示される。データは、対照と比較した感染％±ＳＤとして提示される。
【図８】マウスにおける抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３及びｒｐＡｂ　５６の薬物動態プロファイル。ＢＡＬＢ／ｃマウスを、１５ｍｇ／ｋｇの用量の抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３及び抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　５６（表９の抗体組成物）で処置した。血清試料は、０日目（接種前）から２９日目までの範囲にわたる複数の時点で採取した。各時点は、試料採取時点における血清中のヒトＩｇＧ１レベル平均値±標準偏差を表す。
【発明を実施するための形態】
【００４１】
標的抗原及びポリクローナル抗体組成物
本発明のポリクローナル抗体は、同じ組成物中にある様々な別個の抗体分子から構成される。各分子は、ＲＳＶ関連抗原と結合する能力に基づいて選択される。本発明のポリクローナル抗体は、ポリクローナル抗体組成物を構成する別個の抗体分子の集約された結合反応性に対応する結合反応性を含む。
【００４２】
本発明の抗ＲＳＶポリクローナル抗体は、好ましくはＧタンパク質及びＦタンパク質の双方に対する、さらにより好ましくは複数のエピトープに対する集約された結合反応性を含み、それによってエスケープ突然変異体が発生するリスクを最小限に抑え、且つ可能な

限り高い中和能力を実現する。Ｆタンパク質上では、中和抗体によって認識される主要な抗原部位として少なくとも５つが同定されている（Lopez et al. 1998. J.Virol. 72:6922-8）。全ての抗原部位はF_1鎖にマッピングされており、部位Ｉ、ＩＩ、ＩＶ、Ｖ及びＶＩを含む（部位Ｉ及びＩＩは、それぞれＢ及びＡと称されることもある）。部位ＩＩはＮ末端セグメントのプロテアーゼ耐性領域に位置し、部位ＩＶ、Ｖ及びＶＩはタンパク質のシステインリッチ領域のＣ末端側終端に位置する。部位Ｉは、このシステインクラスターの中央に位置する。Ｆタンパク質上のさらなる抗原部位は部位Ｃであり、そこにアミノ酸２４１位及び２４２位を含むエピトープＦ２が位置する。加えて、Ｆ１ａ、Ｆ１ｂ及びＦ１ｃと称されるエピトープを含むＦ１と称される抗原部位に結合するモノクローナル抗体がある。この抗原部位は、現在のところはＦタンパク質上の特定の部位にマッピングされていないものの、部位Ｉと重なると見られている。こうした部位／エピトープの大部分は広範な中和抗体を生じさせるが、抗原部位Ｉに特異的な抗体のなかには、亜型Ａに対する特異性が示されているものもある。部位Ｉに結合する抗体はまた、ウイルス中和において周辺的効果も有する。パリビズマブによって認識されるエピトープは、アミノ酸２７２位における特定のエスケープ突然変異の局在によって判断されるとおり、抗原部位ＩＩに位置する（Zhao et al. 2004. J.Infect.Dis. 190:1941-6）。さらに、Ｇタンパク質上で３種類のエピトープが同定されている：ｉ）全てのＲＳＶ株に存在する保存エピトープ、ｉｉ）同じ亜型に属する全てのウイルスに存在する型特異的エピトープ、及びｉｉｉ）同じ亜型に属する株の一部にのみ存在する株特異的又は可変エピトープ。保存エピトープ及び型特異的エピトープは、あらゆるヒトＲＳＶ分離株で同一の配列の４つのシステインのクラスター（アミノ酸残基１７３、１７６、１８２及び１８６位）及び短鎖アミノ酸セグメント（残基１６４～１７６位）を含むＧタンパク質の中心部分にマッピングされている。システインクラスターは、位置１７３～１８３位及び１７６～１８２位の間のジスルフィド結合によって保持され、アミノ酸残基１７１～１８７位の範囲に及ぶＧタンパク質システインリッチ領域（ＧＣＲＲ）の中心部分を構成し、従ってＧＣＲＲは、１３アミノ酸の保存領域と重なる。Ｇ糖タンパク質は、防御免疫及び疾患発生の双方の誘導に役割を果たしていると思われる。例えば、マウスにおける研究では、Ｇ糖タンパク質が、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１３の産生及び肺好酸球増加症を特徴とするＴｈ２　ＣＤ４＋Ｔ細胞応答を刺激することが示されている。好酸球の動員及び活性化は、ＩＬ－４及びＩＬ－５などのいくつかの因子によって促進される。さらに、マウスにおける急性感染時のＲＳＶ

Ｇタンパク質の発現は、Ｔｈ１サイトカイン発現（例えば、ＩＬ－２及びγインターフェロン）の低下、ケモカインｍＲＮＡ発現（例えば、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＭＩＰ－２、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１）の変質、及び感染した肺へのＮＫ細胞輸送の低下を特徴とする自然免疫反応の変化に関連している。特に、ＧＣＲＲは自然炎症反応の調節において重要な役割を果たし、それによってＲＳＶクリアランスを遅延させる可能性があることが示されている（Polack et al. 2005. PNAS 102:8996-9001）。ＧＣＲＲは、アミノ酸１８２～１８６位にＣＸ３Ｃモチーフを含む。ＲＳＶに感染したマウスにおける呼吸数の低下は、ＣＸ３Ｃモチーフに対する抗体によって呼吸数の低下がなくなることから、このモチーフに関連することが示されている（Tripp et al. 2003. J. Virol. 77:6580-6584及びUS 2004/0009177（appl. no. 10/420,387））。株特異的エピトープは、Ｇポリペプチドの可変Ｃ末端第３領域に選択的に局在するが、株特異的エピトープは、Ｇタンパク質外部ドメインのシステインクラスターよりＮ末端側の可変領域にマッピングされている（Martinez et al. 1997. J. Gen. Virol. 78:2419-29）。図１は、Ｌｏｎｇ株（亜型Ａ）及び１８５３７株（亜型Ｂ）のＧタンパク質のアラインメントを示し、Ｇタンパク質の様々な領域を示す。一般に、モノクローナル抗Ｇタンパク質抗体はＲＳＶの中和に対して周辺的効果を有する。しかしながら、モノクローナル抗Ｇ抗体の混合物が、インビトロでもインビボでもＲＳＶの中和を亢進することが報告されている（Walsh et al. 1989. J.Gen.Virol. 70:2953-61及びMartinez and Melero 1998 J.Gen.Virol. 79:2215-20）。ウイルスの一部は依然として中和に抵抗性を有するとはいえ、モノクローナル抗Ｇ抗体を組み合わせる最大の効果は、抗体が異なるエピトープに結合するときに達成されるようである。

さらに、異なるエピトープ特異性を有する２つの異なる抗Ｆ抗体の組み合わせ、並びに１つの抗Ｆ特異的抗体と１つの抗Ｇ特異的抗体との組み合わせが、ＲＳＶに対するインビトロでの中和効果の亢進を示したことが示されている（Anderson et al. 1988. J. Virol. 62: 4232-4238）。モノクローナル抗体を混合することによって得られる利点のいくつかは、例えば活性部位の遮断による拮抗作用など、モノクローナル抗体の個々の特性に依拠しているものと思われる。他の効果は相乗的に見えるが、その理由は現在のところ不明である。

【００４３】

ＲＳＶ中和の機序は複雑で、完全には解明されていない。保存エピトープ、亜型特異的エピトープ並びに株特異的エピトープなどの多数の異なるエピトープがＦタンパク質及びＧタンパク質上に単独で同定されていること、並びにエスケープ突然変異体が生成される可能性から、ＲＳＶ感染症の予防において役割を果たし得るあらゆる中和機序に対応するには、多種多様な抗体特異性が必要となることが示唆される。従って、亜型Ａ及びＢの双方のＲＳＶ株、並びに今日既知のＲＳＶ株から生じるエスケープ突然変異体及び新規の株によるＲＳＶ感染症を予防可能なモノクローナル抗体の混合物を、合理的な方法で選択することは、非常に困難であろう。

【００４４】

本発明の態様は、多様性が高く、且つ広範な抗ＲＳＶ特異性を有するポリクローナル抗ＲＳＶ抗体を提供することである。本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体は、産生時にドナーを確保できるかどうかに依存せず、且つドナー由来の抗ＲＳＶ免疫グロブリン製剤（例えばＲＳＶ　ＩＶＩＧ）に認められるバッチ間変動と比べて、変動が大幅に小さい。本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体では、個々の抗体メンバーの全てがＲＳＶ関連抗原との結合能を有し、このポリクローナル抗体は、ＲＳＶ亜型Ａ及びＢを中和することが可能である。ポリクローナル抗体の別個の抗体の各々は、ポリクローナル抗体の他のいずれのメンバーも結合することのないエピトープに結合することが好ましい。本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体は、ＲＳＶ抗原と多価様式で結合し、その結果として、通常、相乗的な中和、感染細胞のマクロファージによる食作用の改善、及び感染細胞に対する抗体依存細胞傷害性（ＡＤＣＣ）の改善並びに補体活性化の上昇が生じる。さらに、本発明のポリクローナル抗体は、有効であるためにタンパク質総量７５０ｍｇ／ｋｇの用量が必要とされるＲＳＶ　ＩＶＩＧの場合のように、非結合性タンパク質によって「薄まる」ことがない。７５０ｍｇのタンパク質総量におけるＲＳＶ特異的抗体の割合は分かっていないが、それが占めるのは最大でも１％を超えないと見られ、それ未満である可能性が最も高い。従って、パリビズマブのインビトロでの力価がＲＳＶ　ＩＶＩＧより２５～３０倍高いと推定された場合に（Johnson et al. 1997. J.Infect.Dis. 176:1215-24）、これはＲＳＶ　ＩＶＩＧの低い比活性によって相殺される。従って、ＲＳＶ－ＩＶＩＧに含まれる免疫グロブリン分子のうちＲＳＶに対して特異的なものが１％しかなければ、ＲＳＶ－ＩＶＩＧポリクローナル抗体の活性用量はわずか７．５ｍｇ／ｋｇであり、これはモノクローナル抗体パリビズマブより低い。

【００４５】

このような理由から、本発明の組換えポリクローナルＲＳＶ特異的抗体は、モノクローナル抗体と比べて著しく高力価であると予想され、それゆえパリビズマブ及びＲＳＶ　ＩＶＩＧの有効量と比較して、本発明のポリクローナル抗体は低用量での投与が可能となる。従って、本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体はまた、高リスクの成人、特に骨髄移植レシピエント、高齢者及び慢性肺疾患者の予防及び治療にも好適であると考えられる。本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体のさらなる利点は、個々の抗体メンバーの濃度が、モノクローナル抗体の濃度と比べて（用いられる用量が同じであったとしても）大幅に低いことであり、ひいては、治療を受けている個人の免疫系によって個々の抗体が外来性として認識される可能性が低下し、個々の抗体の１つが患者の免疫反応によって排除されたとしても、残りの抗体メンバーはそのまま保たれるため、これはポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の中和能力又はクリアランス率に影響を及ぼさないと見られる。

【００４６】
本発明の実施形態は、ＲＳＶ亜型Ａ及びＢの中和能を有する組換えポリクローナル抗ＲＳＶ抗体であり、ここで前記ポリクローナル抗体は別個の抗体メンバーを含み、これらは全体として、少なくとも１つのＲＳＶエンベロープタンパク質上の少なくとも３種の異なるエピトープに特異的に結合する。好ましくは、少なくとも３種の別個の抗体メンバーはＦタンパク質に特異的に結合し、前記エピトープは、好ましくは異なる抗原部位に位置する。

【００４７】
本発明のさらなる実施形態は、ＲＳＶ亜型Ａ及びＢの中和能を有する組換えポリクローナル抗ＲＳＶ抗体であり、ここで前記ポリクローナル抗体は別個の抗体メンバーを含み、これらは全体として、少なくとも２種のＲＳＶエンベロープタンパク質に対する特異的反応性を提供する。２種のエンベロープタンパク質は、ＲＳＶ　Ｇタンパク質、ＲＳＶ　Ｆタンパク質及びＲＳＶ　ＳＨタンパク質から選択され得る。好ましくは、本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体は、抗Ｇ及び抗Ｆ反応性を包含する。かかるポリクローナル抗体の抗Ｇ及び抗Ｆ反応性は、好ましくは少なくとも２種の別個の抗Ｇ抗体と少なくとも１種の別個の抗Ｆ抗体を包含する。好ましくは、少なくとも３種の別個の抗体は異なるエピトープと結合し、それによって少なくとも３つの異なるエピトープを網羅し、且つ抗体は一体となって、ＲＳＶ亜型Ａ株及び亜型Ｂ株の中和能を同様に十分に有する。さらにより好ましくは、本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の抗Ｇ及び抗Ｆ反応性は、以下に記載される抗Ｇ及び抗Ｆ反応性の任意の組み合わせを包含する。最も好ましくは、本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体は、以下で言及される全ての抗原部位／エピトープに対する抗Ｇ及び抗Ｆ反応性を包含する。本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体に可能な最も広範な特異性を得るため、２種以上の別個の抗体によって１つ以上の、好ましくは全ての抗原部位が網羅されることが望ましい。結果的に、本発明のポリクローナル抗体の異なるメンバーは、同じ抗原又は抗原部位にあるいくつかのエピトープに結合することが好ましい。

【００４８】
本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の抗Ｇ反応性に関連して、この反応性は好ましくは、保存エピトープを標的とする。さらにより好ましくは、抗Ｇ反応性は、Ｇタンパク質上の保存エピトープとの特異的結合能を有する第１の抗Ｇ抗体と、Ｇタンパク質システインリッチ領域（ＧＣＲＲ）との特異的結合能を有する第２の抗Ｇ抗体を包含する。ポリクローナル抗ＲＳＶ抗体は好ましくは、少なくとも２種の別個の抗Ｇ抗体を含み、ここで少なくとも１つの第１の抗体は、Ｇタンパク質上の保存エピトープに特異的に結合する能力を有し、少なくとも１つの第２の抗体は、異なる保存エピトープか、又は亜型Ａ若しくは亜型Ｂのいずれかで認識する型特異的エピトープに特異的に結合する能力を有する。好ましくは、ポリクローナル抗体は少なくとも３種の別個の抗Ｇ抗体を含み、ここで第１の抗体はＧタンパク質上の保存エピトープに特異的に結合する能力を有し、第２の抗体は亜型ＡのＧタンパク質に特異的に結合する能力を有し、第３の抗体は亜型ＢのＧタンパク質に特異的に結合する能力を有する。Ｇタンパク質システインリッチ領域（ＧＣＲＲ）は、保存エピトープが位置する上流の１３アミノ酸領域及び型特異的エピトープが位置する領域と部分的に重なる。従って、保存エピトープとの特異的な結合能を有する抗体並びに型特異的抗体は、それらが認識するエピトープがＧＣＲＲに位置する場合、ＧＣＲＲに結合し得る。好ましくは、保存エピトープ又は株特異的エピトープとの結合性を特徴とする別個の抗体の少なくとも１つもまた、ＧＣＲＲを認識する。ウイルス中和の観点から、ＧＣＲＲのＣＸ３Ｃモチーフと結合する抗体が特に好ましい。しかしながら、ＣＸ３Ｃモチーフと結合する抗体はまた、フラクタルカイン及び他のヒトＣＸ３Ｃケモカインなどの数多くの他の無関係なヒト抗原とも結合し、ひいては望ましくない副作用を生じる可能性があり、かかる抗体を交差反応性について試験し（例えば、実施例で特定の抗体について示されるとおり）、その後、同じ抗体を好適なモデル系で試験することが合理的な手法であると言える。いずれにせよ、副作用がないか、軽微であるか、又は少なくとも許容できるということを、ある確度をもって確立することができるまでには、本発明の抗体などの所与の

医薬品は、臨床治験での試験が必ず必要となる。保存された抗Ｇ反応性及び型特異的抗Ｇ反応性に加え、株特異的エピトープを標的とするさらなる抗Ｇ反応性もまた、本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体に含まれ得る。最近５年以内にＲＳＶ感染症をもたらしたウイルス株に最も豊富に存在する株特異的エピトープを標的とする株特異的抗Ｇ反応性が好ましい。本発明では、株特異的エピトープは、限られた数のＲＳＶ株にのみ存在するエピトープと理解される。型特異的及び／又は株特異的抗Ｇ抗体が加わることで、本発明の抗ＲＳＶ抗体にさらなる多様性がもたらされ得るとともに、Ｇタンパク質の保存領域に対して反応性を有する抗体と組み合わせたとき、相乗作用が生じ得る。好ましくは、本発明の抗Ｇ抗体はＲＳＶを直接中和し、ウイルスの細胞への侵入を遮断し、細胞遊走を阻止し、炎症反応を抑制し、及び／又は合胞体形成を防止する。

【００４９】

本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の抗Ｆ反応性に関連して、この反応性は好ましくは、抗原部位Ｉ、ＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、Ｃ又はＦ１のなかの１つ又は複数にある少なくとも１つのエピトープを標的とする。本発明のさらなる実施形態において、こうした抗原部位／エピトープの少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ又は全てが、本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の別個の抗体によって網羅される。好ましくは、本発明の抗Ｆ抗体は、ＲＳＶを直接中和し、及び／又はウイルスの細胞への侵入を遮断し、及び／又は合胞体形成を防止する。

【００５０】

本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体組成物において、その組成物がＦタンパク質上の全ての抗原部位に対する結合反応性を含まない場合、抗原部位ＩＩのエピトープに特異的に結合する少なくとも１つの別個の抗Ｆ抗体が存在することが好ましい。さらにより好ましくは、部位ＩＩ特異的抗Ｆ抗体は、抗体パリビズマブと同じエピトープ又は抗原部位に結合する。部位ＩＩ特異的抗体に加え、１つ又は複数の別個の部位ＩＶ特異的抗Ｆ抗体が望ましく、かかる抗体は、好ましくはＲＳＶＦ２－５と同じエピトープに結合する。

【００５１】

亜型特異的抗Ｆ抗体もまた、当該技術分野において公知である。しかしながら、Ｆタンパク質が示す２つのサブグループＡとＢとの間のアミノ酸類似性は９１％であるため、亜型特異的抗Ｆ抗体は、抗Ｇ抗体の場合と比べて少ない。しかしながら、かかる株特異的抗Ｆ抗体は可能な限り広範な特異性を得ることに寄与し得るため、これもまた、本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の望ましい成分である。

【００５２】

上述されたＲＳＶのＧタンパク質抗原及びＦタンパク質抗原に加え、ＲＳウイルスは、第３のエンベロープタンパク質である低分子量疎水性（ＳＨ）タンパク質を発現する。ＳＨタンパク質由来のペプチドに対して産生された過免疫血清は、インビトロでＲＳＶを中和できないことが示されている（Akerlind-Stopner et al. 1993 J. Med. Virol. 40:112-120）。しかしながら、タンパク質は主に感染細胞上で発現するため、ＳＨタンパク質に対する抗体が融合阻害に効果を有し、ＲＳＶ感染症に対する生体内防御に関連している可能性があると、本発明者らは考える。これは、ＳＨ遺伝子欠損ＲＳＶ株の上気道での複製効率が１０分の１である（Bukreyev et al. 1997 J. Virol. 71:8973-82）という事実によって支持される。

【００５３】

本発明のさらなる実施形態は、ＲＳＶ亜型Ａ及びＢの中和能を有し、且つ抗ＳＨ反応性と、抗Ｇ又は抗Ｆ反応性とを含むポリクローナル抗ＲＳＶ抗体である。ＳＨタンパク質のアミノ酸４１～６４／６５位（亜型Ａ／Ｂ）の範囲にわたるＣ末端は、細胞表面に露出している。従って、この範囲に位置するエピトープに対する抗ＳＨ反応性が望ましい。ＳＨタンパク質のＣ末端は亜型ＡとＢとで異なり、従って本発明のポリクローナル抗体においては亜型Ａ及びＢの双方に対する抗ＳＨ反応性を備えることが望ましい。このＳＨ反応性は、第１の抗体がＳＨ亜型Ａに特異的に結合する能力を有し、第２の抗体がＳＨ亜型Ｂに特異的に結合する能力を有する少なくとも２つの別個の抗ＳＨ抗体によって提供され得る

。

【００５４】

本発明の一実施形態において、ポリクローナル抗ＲＳＶ抗体は、ＳＨ亜型Ａ及び／又はＢに対する特異的反応性並びにＧタンパク質に対する特異的反応性を含む。Ｇタンパク質に対する反応性は、上述の反応性のいずれかで構成され得る。

【００５５】

代替的実施形態において、ＳＨ亜型Ａ及び／又はＢに対する特異的反応性は、上記に記載された抗Ｆ反応性のいずれかと組み合わされて、ポリクローナル抗ＲＳＶ抗体を構成し得る。

【００５６】

本発明の好ましい実施形態において、ポリクローナル抗ＲＳＶ抗体は、エンベロープタンパク質Ｆ、Ｇ及びＳＨの３つ全てに対する反応性を含む。

【００５７】

本発明のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体に含まれる反応性は、表１に要約される抗原／抗原部位及び／又はエピトープに対し特異的な結合反応性を有する別個の抗体の、ＲＳＶ亜型Ａ及びＢの中和能を有する限りにおいて任意の可能な組み合わせを構成し得る。好ましくは、この組み合わせは、少なくとも２つのＲＳＶエンベロープタンパク質に対する反応性を含む。

【００５８】

好ましくは、本発明に係るポリクローナル抗体の別個の抗体メンバーは、個々にそれ自体として中和特性及び／又は抗炎症特性を有する。しかしながら、こうした特定の特性を有しない抗体もまた、例えば補体活性化を通じて、ＲＳＶクリアランスにおいて役割を果たし得る。

【００５９】

【表１】

表１：ＲＳＶ関連抗原、抗原部位及びエピトープの概要

抗原	抗原部位／エピトープ
Ｆタンパク質	抗原部位Ｉ
	抗原部位ＩＩ
	抗原部位ＩＶ
	抗原部位Ｖ
	抗原部位ＶＩ
	抗原部位Ｃ
	Ｆ１エピトープ
Ｇタンパク質	保存領域（アミノ酸164～176位）
	亜型Ａ特異型
	亜型Ｂ特異型
	ＧＣＲＲ（アミノ酸171～187位）（保存型並びに株特異型）
	ＣＸ３Ｃモチーフ（アミノ酸182～186位）
	株特異型
ＳＨタンパク質	亜型Ａ
	亜型Ｂ

【００６０】

好ましくは、本発明のポリクローナル抗体は、天然では抗体分子を発現しないポリクローナル細胞系から、単回バッチ又は数回のバッチとして産生される（組換えポリクローナル抗体発現とも称される）。モノクローナル抗体の混合と比較して、組換えポリクローナル抗体を産生する利点の１つは、別個の抗体分子を数に制限なく同時に（単一のモノクローナル抗体の産生と同様のコストで）産生できることである。従って、最終製品のコストを著しく増加させることなく、様々なＲＳＶ関連抗原に対し反応性を有する抗体を含めることが可能である。特に、生物学的に完全には解明されていないＲＳＶのような複雑な標的においては、単独ではＲＳＶを中和及び防御することが示されていない個々の抗体が、

他の抗体と組み合わされることで相乗効果を生じ得る。従って、ポリクローナル抗体組成物中に、上記のものの他にもさらに別個の抗体を含めることが有利であり得る。その場合の唯一の基準は、個々の抗体がＲＳＶ関連抗原に結合すること（例えば、ＲＳＶ感染細胞との結合によって評価される）である。好ましくは、上記のポリクローナル抗ＲＳＶ抗体組成物は全て、組換えポリクローナル抗ＲＳＶ抗体（抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ）組成物である。

【００６１】

関連性のある抗原として立証はされていないが、それでもなお関連性を有し得るＲＳＶ標的抗原に結合する、関連性を有する可能性のある抗体を得る１つの方法は、ＲＳＶに感染したドナーの免疫反応（完全免疫反応）によって産生された個々の抗体を含むポリクローナル抗体組成物を生成することである。ＲＳＶに対する完全免疫反応に相当する抗体を得ることに加え、ＲＳＶ感染の防御、中和、及び／又は解消に特定の関連性を有すると思われる抗原に結合する抗体についてのポジティブ選択が実施され得る。さらに、ＲＳＶの防御、中和及び／又は解消に関連性を有すると考えられる特定の抗原、抗原部位又はエピトープに対する抗体が、ドナーの完全免疫反応では同定されない場合、かかる抗体は、その特定の抗原によるドナーの免疫化／ワクチン接種（選択的免疫反応）によって産生され得る。一般に、中和は、プラークの減少、マイクロ中和アッセイ又は融合阻害アッセイなどのインビトロでの中和アッセイによって評価される（例えば、Johnson et al. 1997. J.Infect.Dis. 176:1215-24）。従って、これらのアッセイの１つにおいて、陰性対照と比較したとき有意な影響を有する抗体又は抗体組成物が、中和性とみなされる。防御は一般に、例えばコットンラットモデル（例えば、Johnson et al. 1997. J.Infect.Dis. 176:1215-24）又はマウスモデル（例えば、Taylor et al. 1984. Immunology 52, 137-142及びMejias, et al. 2005. Antimicrob. Agents Chemother. 49: 4700-4707）における生体内曝露実験によって評価される。生体内曝露実験は、抗体がウイルスの曝露前に投与される予防的な方式か、若しくは抗体がウイルスの曝露後に投与される治療としてのいずれかで、又は双方の組み合わせとして実施され得る。

【００６２】

本発明のポリクローナル抗体組成物は、必ずしも既知ではないか、又は必ずしもエンベロープタンパク質ではないＲＳＶ抗原との結合能を有する抗体（この抗体は感染細胞と結合するが、選択された抗原又は抗原部位とは結合しない）からなってもよく、但しこの抗体は、例えば、ＲＳＶに感染しているか、又はＲＳＶ感染から回復している１人又は複数のドナー由来の別個の抗体をコードする核酸配列を得ることによって、ＲＳＶ感染後の完全免疫反応から得られるものである。第二に、特定の抗原、抗原部位及び／又はエピトープとの結合能に基づき選択された、同じ完全免疫反応からの抗体が、本発明のポリクローナル抗体に含まれ得る。第三に、特定のＲＳＶ関連抗原で免疫／ワクチン接種され、それによって体内で「選択された」免疫反応を生じた１人又は複数のドナーから得られたV_H及びV_L対からコードされた別個の抗体が、本発明のポリクローナル抗体組成物に含まれ得る。このように、本発明において言及される技術のいずれによって生じた抗体も、単一のポリクローナル抗体として組み合わされ得る。好ましくは、本発明の抗体をコードする核酸はヒトドナーから得られ、その産生抗体は完全ヒト抗体である。

【００６３】

本発明のポリクローナル抗体組成物の背後にある動機は、ＲＳＶに感染したドナーが抗原に対して液性免疫反応を起こす場合、こうした抗体は、少なくともある程度はウイルスクリアランスに寄与し、従ってポリクローナル抗体製剤に含めるのに適していると思われることである。

【００６４】

本発明のさらなる態様は、別個の抗体メンバーの組成物が、ＲＳＶエンベロープ抗原に対する多様性、親和性及び特異性に関して液性免疫反応を反映するような抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂを産生することである。好ましくは、液性反応の反映は、以下のうちの１つ又は複数が確実に満たされることによって確立される：ｉ）かかる抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂのなかの個

々の抗体メンバーのV_H及びV_L領域をコードする核酸配列が、例えばＲＳＶ感染後に、ＲＳＶに対し液性免疫反応を起こしたドナーに由来する；ｉｉ）ドナーに存在するV_H及びV_Lコード配列の原型の対が維持されるようにして、そのV_H及びV_Lコード配列がドナーから単離される、ｉｉｉ）ＣＤＲ領域が可能な限り多様となるようにして、ｒｐＡｂの個々のメンバーをコードするV_H及びV_L対が選択される；又はｉｖ）その抗体組成物が集団として、哺乳動物において有意な抗体反応を誘発する抗原に結合するようにして、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂの個々のメンバーの特異性が選択される。好ましくは、抗体組成物は集団として、前記ドナーの血清試料中で有意な抗体価を生じる抗原、抗原部位及び／又はエピトープに結合する。かかる抗原、抗原部位及び／又はエピトープは上掲の表１に要約されるが、上記のとおり、未知の抗原、抗原部位及び／又はエピトープ並びに非エンベロープ抗原を構成するものであってもよい。好ましくは、ドナーはヒトであり、ポリクローナル抗体は完全ヒト抗体である。

【００６５】

本発明は、ＲＳＶ関連抗原に対して結合特異性を有する完全長抗体、Ｆａｂ断片又は他の抗体断片として発現することのできる一連のV_H及びV_L対を同定した。特定のV_H及びV_L対は、実施例２の表６にあるクローン番号によって特定される。表６に特定されるとおりのV_H及びV_L対を含む抗体は、好ましくは完全ヒト抗体である。しかしながら、必要に応じてキメラ抗体もまた産生され得る。

【００６６】

本発明の好ましい抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体は、表６に列挙されるV_H及びV_L対の群から選択される重鎖及び軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む別個のメンバーを含む。好ましくは、ＣＤＲ領域は、表６に示される組み合わせで維持され、所望のフレームワークに挿入される。或いは、第１のクローンの重鎖由来のＣＤＲ領域（ＣＤＲＨ）が、第２のクローンの軽鎖由来のＣＤＲ領域（ＣＤＲＬ）と組み合わされる（V_H及びV_L対の入れ換え）。ＣＤＲ領域はまた、軽鎖内又は重鎖内で、例えば、第１のクローンのＣＤＲＬ１領域を第２のクローンのＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３領域と組み合わせることによって入れ換えられてもよい。かかる入れ換えは、好ましくは、同じ抗原に結合するクローン間で実施される。本発明のＣＤＲ領域はまた、例えば点突然変異により、親和性成熟に供されてもよい。

【００６７】

好ましい抗体組成物

２種以上の別個のヒト抗体分子を含む特に好ましい抗体組成物が、本発明者らによって同定された。これらとしては、ウイルス中和アッセイ（表９）及び生体内（表１０～１１）において有効な抗体組成物が挙げられる。

【００６８】

特に好ましい抗体組成物の１つが、本明細書に記載されるとおりの抗体８２４又はそれから誘導された抗体と、１つ又は複数の追加的な抗ＲＳＶ抗体とを含む抗体組成物である。抗体８２４は、それ自体が非常に高力価の抗体であり、他の抗体－特にＧタンパク質を標的とする抗体－と組み合わされると、インビトロ及びインビボで極めて高い力価を有する。

【００６９】

１つ又は複数の追加的な抗ＲＳＶ抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、及びヒト－マウスキメラ抗体からなる群から選択され得る。

【００７０】

好ましくは、１つ又は複数の追加的な抗ＲＳＶ抗体は、本明細書の表６に示される抗体分子か、又は前記抗体分子の特異的結合断片又は合成若しくは半合成抗体類似体からなる群から選択され、前記結合断片又は類似体は、クローン８２４のＣＤＲを有する抗体を除く、前記単離抗体分子の相補性決定領域（ＣＤＲ）を少なくとも含む。

【００７１】

好ましい抗体組成物は、表６に列挙されるV_H及びV_L対の群から選択される重鎖及び

軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３領域を含む別個のメンバーからなり、ここで別個のメンバーは、本明細書の表９の抗体組成物２～５６のなかの１つの別個のメンバーである。かかる抗体組成物は、１種又は複数のＲＳＶ株を生体内で中和する効力を有することが示されている。

【００７２】

好ましくは、本抗体組成物は、ウイルス中和アッセイにおいてＲＳＶ亜型Ａを中和する能力を有し、より好ましくは、本組成物はウイルス中和アッセイにおいてＲＳＶ亜型Ｂを中和する能力もまた有する。好適なアッセイとしては、プラーク減少法及び本明細書に記載されるマイクロ中和アッセイが挙げられる。

【００７３】

特に好ましい組成物は、生体内での有効性を示しており、且つ本明細書の表９の抗体組成物２、９、１３、１７、１８、２８、３３、及び５６のなかの１つの別個のメンバーから選択される別個のメンバーを含む。

【００７４】

ある実施形態において、本抗体組成物は、本明細書の表９にある各組成物２～５６について記載される別個のメンバーのＣＤＲを有する抗体の他には、抗ＲＳＶ抗体を含まない。

【００７５】

可変重鎖及び可変軽鎖コード対の単離及び選択

抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体組成物の生成方法は、好適な供給源から可変重鎖（V_H）及び可変軽鎖（V_L）をコードする配列を単離し、それによりV_H及びV_Lコード対のレパートリーを産生することを伴う。一般に、V_H及びV_Lコード配列を得るのに好適な供給源は、ＲＳＶに感染しているか、若しくはＲＳＶ感染から回復している動物若しくはヒト、又は、ＲＳＶ株又はかかる株由来のタンパク質若しくはＤＮＡにより免疫／ワクチン接種された動物若しくはヒト由来の血液、脾臓又は骨髄試料などの、リンパ球を含有する細胞画分である。好ましくは、リンパ球含有画分は、ヒト又はヒト免疫グロブリン遺伝子を有するトランスジェニック動物から採集される。採集されたリンパ球含有細胞画分は、特定のリンパ球集団、例えばＢリンパ球系列由来の細胞を得るため、さらに濃縮され得る。好ましくは濃縮は、例えば、Ｂ細胞、形質芽球及び／又は形質細胞について系列特異的な細胞表面マーカータンパク質を利用した、磁気ビーズ細胞分離法（ＭＡＣＳ）及び／又は蛍光活性化細胞分離法（ＦＡＣＳ）を用いて実施される。好ましくは、リンパ球含有細胞画分は、Ｂ細胞、形質芽球及び／又は形質細胞に関して濃縮される。さらにより好ましくは、ＣＤ３８発現が高く、且つＣＤ１９及び／又はＣＤ４５発現が中程度である細胞が、血液から単離される。こうした細胞は、時に循環形質細胞、初期形質細胞又は形質芽球と称されることもある。簡略化のため、本発明ではこれらは単に形質細胞と称するが、他の用語が同義的に用いられてもよい。

【００７６】

V_H及びV_Lコード配列の単離は、いずれも従来の方法で、V_H及びV_Lコード配列をベクター内でランダムに組み合わせることによってV_H及びV_Lコード配列対のコンビナトリアルライブラリを作成して実施することができる。しかしながら、本発明では、ＲＳＶ感染時に液性免疫反応で産生される抗体の多様性、親和性及び特異性を反映することが好ましい。これには、本来ドナーに存在するV_HとV_Lとの組み合わせを維持し、それによって、配列を単離したドナーによって産生された抗体に本来存在するV_H及びV_L対に対応する可変重鎖（V_H）及び可変軽鎖（V_L）を各々コードする配列対のレパートリーを生成することが関わる。これはまた、V_H及びV_Lコード配列の同種対とも称され、この抗体は同種抗体と称される。好ましくは、コンビナトリアルか、又は同種である本発明のV_H及びV_Lコード対はヒトドナーから得られ、従ってこの配列は完全にヒト配列である。

【００７７】

同種対のV_H及びV_Lコード配列の生成にはいくつかの異なる手法があり、１つの手法

は、リンパ球含有細胞画分から分取された単一細胞からのV_H及びV_Lコード配列の増幅及び単離を伴う。V_H及びV_Lコード配列は、別々に増幅されたうえ、第２のステップで対が形成されてもよく、又は増幅中に対が形成されてもよい（Coronella et al. 2000. Nucleic Acids Res. 28: E85；Babcook et al 1996. PNAS 93: 7843-7848及びWO 2005/042774）。第２の手法は、V_H及びV_Lコード配列の細胞内増幅及び対形成を伴う（Embleton et al. 1992. Nucleic Acids Res. 20: 3831-3837；Chapal et al. 1997. BioTechniques 23: 518-524）。第３の手法は、溶血プラークアッセイをV_H及びV_L ｃＤＮＡのクローニングと組み合わせる選択的リンパ球抗体法（ＳＬＡＭ）である（Babcook et al. 1996. PNAS 93:7843-7848）。ドナーのV_H及びV_L配列対の多様性に似たV_H及びV_Lコード配列対のレパートリーを得るため、例えばWO 2005/042774（参照によって本明細書に援用される）に記載されるとおりの、可能な限りV_H及びV_L対の入れ換え（ランダムな組み合わせ）を減らしたハイスループット法が好ましい。

【００７８】

本発明の好ましい実施形態において、ＲＳＶ感染によって生じる液性免疫反応に関与する遺伝子対をメンバーの対が反映するようなV_H及びV_Lコード対のレパートリーは、以下のステップを含む方法に従い生成される：ｉ）ＲＳＶに感染しているか、又はＲＳＶ感染から回復しているドナーから、リンパ球含有細胞画分を提供するステップ；ｉｉ）場合により、前記細胞画分からＢ細胞又は形質細胞を濃縮するステップ；ｉｉｉ）単離単一細胞の集団を得るステップであって、前記細胞画分からの細胞を個別に複数の容器に分配することを含む、ステップ；ｉｖ）多重オーバーラップ伸長ＲＴ－ＰＣＲ手順において、前記単離単一細胞に由来する鋳型を用いてV_H及びV_Lコード対を増幅し、連結を生じさせるステップ、及びｖ）場合により、連結されたV_H及びV_Lコード対のネステッドＰＣＲを実施するステップ。好ましくは、単離された同種V_H及びV_Lコード対は、以下に記載されるとおりのスクリーニング手順に供される。

【００７９】

V_H及びV_L配列対が生成されると、ＲＳＶ関連抗原に対し結合反応性を有するV_H及びV_L対をコードする配列を同定するためのスクリーニング手順が実施される。好ましくは、ＲＳＶ関連抗原はＲＳＶエンベロープタンパク質、特に、ＲＳＶ Ｇタンパク質、ＲＳＶ Ｆタンパク質及びＲＳＶ ＳＨタンパク質である。V_H及びV_L配列対がコンビナトリアルの場合、スクリーニング前にファージディスプレイ手順を適用することで、ＲＳＶに結合する抗体断片をコードするV_H及びV_L対を濃縮することができる。

【００８０】

ＲＳＶに感染したときに液性免疫反応で産生される抗体の多様性、親和性及び特異性を反映するため、本発明は、可能な限り広範な多様性を得るための同種対についてのスクリーニング手順を開発した。スクリーニングする目的から、同種V_H及びV_Lコード対のレパートリーは、抗体断片（例えばｓｃＦｖ又はＦａｂ）か、又は完全長抗体のいずれかとして、好適な宿主細胞にトランスフェクトされた細菌又は哺乳動物のいずれかのスクリーニングベクターを用いて個別に発現させる。Ｆａｂ／抗体のレパートリーは、１つ又は複数のＲＳＶ株のウイルス粒子に対する反応性についてスクリーニングされる。好ましくは、少なくとも２種の株、亜型Ａを１つと亜型Ｂを１つとが使用される。亜型Ａ株は、例えばＬｏｎｇ（ＡＴＣＣ ＶＲ－２６）、Ａ２（ＡＴＣＣ ＶＲ－１５４０）又はより最近のＬｏｎｇ様亜型Ａ分離株である。亜型Ｂ株は、例えば１８５３７（ＡＴＣＣ ＶＲ－１５８０）、Ｂ１（ＡＴＣＣ ＶＲ－１４００）、９３２０（ＡＴＣＣ ＶＲ－９５５）又はより最近の１８５３７様分離株である。同時に、Ｆａｂ／抗体のレパートリーが、組換えＧタンパク質、組換えＦタンパク質及びＲＳＶ抗原由来のペプチドなどの選択された抗原に対してスクリーニングされる。抗原ペプチドは、例えば、Ｇタンパク質の保存領域（アミノ酸１６４～１７６位）及びＧタンパク質のシステインコア領域（亜型Ａ株並びに亜型Ｂ株のアミノ酸１７１～１８７位）、及びＳＨ－タンパク質の細胞外領域（亜型Ａのアミノ酸４２～６４位及び亜型Ｂの４２～６５位）から選択することができる。好ましくは、ペプチドはビオチン化され、スクリーニング中のビーズ又はプレートへの固定化が促進

される。同様に代替的な固定化手段が用いられてもよい。抗原は、ＲＳＶの生物学的知見と、こうした抗原との結合能を有する抗体が潜在的に提供し得ると予想される中和及び／又は防護作用とに基づき選択される。このスクリーニング手順は、同様にコンビナトリアルファージディスプレイライブラリにも適用することができる。スクリーニングに用いられる組換えＧタンパク質及び／又はＦタンパク質は、細菌、昆虫細胞、哺乳動物細胞又は他の好適な発現系で発現させることができる。Ｇタンパク質及び／又はＦタンパク質は、いずれも安定性を高めるため、可溶性タンパク質として（膜貫通領域なしに）発現させてもよく、又は第３のタンパク質と融合してもよい。Ｇタンパク質及び／又はＦタンパク質を融合タグと共に発現させる場合、融合パートナーはスクリーニング前に切り取られ得る。好ましくは、亜型Ａ及び亜型Ｂの双方に相当するＧタンパク質及び／又はＦタンパク質が発現され、スクリーニングに用いられる。加えて、株特異的Ｇタンパク質を発現させてスクリーニングに用いてもよい。上記の一次的なスクリーニングに加え、二次スクリーニングが実施されてもよく、それによって選択された配列のいずれも偽陽性をコードしないことが確実となる。第２のスクリーニングでは、第１のスクリーニングで同定された全てのＲＳＶ／抗原結合性V_H及びV_L対が、ウイルス株及び選択された抗原の双方に対して再びスクリーニングされる。概して、本発明で実施されるスクリーニングには免疫アッセイが好適である。かかるアッセイは当該技術分野において周知であり、例えば、ＥＬＩＳＰＯＴＳ、ＥＬＩＳＡ、ＦＬＩＳＡ、膜アッセイ（例えばウエスタンブロット）、フィルタアレイ、及びＦＡＣＳを構成する。アッセイはいずれも、事前の濃縮ステップは一切なしに、V_H及びV_L対をコードする配列から産生されるポリペプチドを用いて実施することができる。V_H及びV_Lコード対のレパートリーが同種対である場合、スクリーニング前の、例えばファージディスプレイによる濃縮は不要である。しかしながら、コンビナトリアルライブラリのスクリーニングでは、好ましくは免疫測定法は、ファージディスプレイ、リボソームディスプレイ、細菌表面ディスプレイ、酵母ディスプレイ、真核生物ウイルスディスプレイ、ＲＮＡディスプレイ又は共有結合ディスプレイなどの濃縮法と組み合わせて、又はその後に、実施される（FitzGerald, K., 2000. Drug Discov. Today 5, 253-258に概説されている）。

【００８１】

スクリーニングで選択されたV_H及びV_L対コード配列は、一般に配列決定に供され、可変領域の多様性に関して分析される。特に、ＣＤＲ領域の多様性が関心の対象となるが、V_H及びV_Lファミリーが何を提示するかもまた関心事である。こうした分析に基づき、１人又は複数のドナーから単離されたＲＳＶ結合抗体の全体的な多様性を示すV_H及びV_L対コード配列が選択される。好ましくは、全てのＣＤＲ領域（ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３及びＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３）に差異を有する配列が選択される。異なるV_H又はV_Lファミリーに属しながら、１つ又は複数の同一の、又は極めて類似したＣＤＲ領域を有する配列がある場合、それらもまた選択される。好ましくは、選択された配列対のなかで、少なくとも可変重鎖のＣＤＲ３領域（ＣＤＲＨ３）は異なる。潜在的に、V_H及びV_L配列対の選択は、ＣＤＲＨ３領域の変異性に厳密に基づき得る。配列のプライミング及び増幅中、可変領域のフレームワーク領域、特に第１フレームワーク領域に突然変異が起こり得る。好ましくは、第１フレームワーク領域に起こるエラーは修正され、それによって、例えばそうした配列が完全にヒト配列となるように、配列のドナー配列との完全な、又は少なくとも９８％の一致が確保される。

【００８２】

選択されたV_H及びV_L対コード配列の集団としての全体的な多様性が、ＲＳＶ感染に対する液性反応において遺伝子レベルで見られる多様性を高度に代表することが確実なとき、選択されたV_H及びV_Lコード対の集団から発現される抗体の全体的な特異性もまた、ＲＳＶ感染ドナーで産生される抗体の特異性に関して代表性を有することが予想される。選択されたV_H及びV_Lコード対の集団から発現される抗体の特異性が、感染ドナーによって産生される抗体の特異性を代表しているかどうかの指標は、ウイルス株並びにドナー血液の選択された抗原に対する抗体価を、選択されたV_H及びV_Lコード対の集団から

発現される抗体の特異性と比較することによって得ることができる。加えて、選択されたV_H及びV_Lコード対の集団から発現される抗体の特異性は、さらに分析することができる。特異性の程度は、結合反応性の検出対象とされ得る異なる抗原の数に相関する。本発明のさらなる実施形態において、選択されたV_H及びV_Lコード対の集団から発現される個々の抗体の特異性は、エピトープマッピングによって分析される。

【００８３】

エピトープマッピングは様々な方法によって実施でき、そうした方法は、必ずしも互いに排他的とは限らない。抗体クローンのエピトープ特異性をマッピングする一手法は、標的抗原の一次構造に由来する様々な長さのペプチドに対する結合性を評価することである。かかるペプチドは、直鎖状及び立体構造の双方であり得るとともに、ＥＬＩＳＡ、ＦＬＩＳＡ及び表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ、Biacore）を含む数多くのアッセイフォーマットで使用され得る。さらに、ペプチドは、利用可能な配列及び構造データを用いて、例えば、標的抗原の細胞外領域又は保存領域を提示することにより合理的に選択され得るか、又は選択された一部又は全ての抗原を提示する重複ペプチドのパネルとして設計され得る（Meloen RH, Puijk WC, Schaaper WMM. Epitope mapping by PEPSCAN. In: Immunology Methods Manual. Ed Iwan Lefkovits 1997, Academic Press, pp 982-988）。１つ又は複数のかかるペプチドを有する抗体クローンの特異的反応性は、概してエピトープ特異性の指標となり得る。しかしながら、ペプチドは多くの場合に、タンパク質性抗原に対して産生される抗体によって認識されるエピトープの不十分な模倣体であり、これは、立体構造が欠如していること、並びに、抗体とペプチドとの間と比較したとき、抗体とタンパク質抗原との間では相互作用する埋もれた表面積が概して大きいことの双方に起因している。第２のエピトープマッピング方法は、特異性をタンパク質抗原上で直接確定することを可能にするもので、十分に定義されている既存の抗体を用いた選択的エピトープマスキングによる。遮断後の抗原との第２のプローブ用抗体の結合の減少が、概して共有又は重複エピトープの指標となる。選択的マスキングによるエピトープマッピングは、限定はされないが、ＥＬＩＳＡ及びBiacoreを含む、当該技術分野において周知の様々な免疫測定法によって実施され得る（例えば、Ditzel et al. 1997. J. Mol. Biol. 267:684-695;Aldaz-Carroll et al. 2005. J. Virol. 79: 6260-6271）。抗ウイルス抗体のエピトープ特異性を判断するのに可能なさらに別の方法は、抗体の存在下におけるウイルスのエスケープ突然変異体の選択である。かかるエスケープ突然変異体に由来する目的の遺伝子の配列決定により、概して、抗原のなかのどのアミノ酸が抗体による認識に重要であり、従ってエピトープ（の一部）を構成しているかが明らかとなり得る。

【００８４】

好ましくは、本発明の抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂに含まれる個々のメンバーは、抗体組成物の特異性が集団として、ＲＳＶ亜型Ａ及びＢの双方、並びにＲＳＶ関連抗原タンパク質Ｆ及びＧを、及び好ましくはＳＨも網羅するように選択される。

【００８５】

選択されたV_H及びV_Lコード対からの組換えポリクローナル抗体の産生

本発明のポリクローナル抗体は、１つ又はいくつかのバイオリアクター又はその等価物において、ポリクローナル発現細胞系から産生される。この手法に続き、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂをリアクターから単一の調製物として精製でき、ここで抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂを構成する個々のメンバーをプロセス中に分離する必要はない。ポリクローナル抗体が２つ以上のバイオリアクターで産生される場合、各バイオリアクターの上清は精製前にプールされてもよく、又は各バイオリアクターから個別に精製された上清から得られた抗体をプールすることによって、精製された抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂを得てもよい。

【００８６】

組換えポリクローナル抗体を産生する一手法が、WO 2004/061104及びWO 2006/007850（PCT/DK2005/000501）（これらの参考文献は、参照によって本明細書に援用される）に記載されている。それらのなかで記載される方法は、抗体コード配列の、個々の宿主細胞のゲノムへの部位特異的組込みに基づき、産生時にV_H及びV_Lタンパク質鎖は確実にそれ

らの原型となった組み合わせで維持される。さらに、部位特異的組込みは位置効果を最小限に抑えるため、ポリクローナル細胞系における個々の細胞の成長及び発現特性は、極めて類似するものと思われる。概して、本方法には以下のことが関わる：ｉ）１つ又は複数のリコンビナーゼ認識部位を有する宿主細胞；ｉｉ）宿主細胞のものと適合する少なくとも１つのリコンビナーゼ認識部位を有する発現ベクター；ｉｉｉ）完全長抗体又は抗体断片がそのベクターから発現し得るように、スクリーニングベクターから選択されたV_H及びV_Lコード対を発現ベクターに導入することによる発現ベクターのコレクションの生成（スクリーニングベクターが発現ベクターと同じである場合には、かかる導入は必要でないこともある）；ｉｖ）発現ベクターのコレクション及び宿主細胞のゲノムにおけるリコンビナーゼ認識部位をベクターのそれと組み合わせることが可能なリコンビナーゼをコードするベクターによる宿主細胞のトランスフェクション；ｖ）トランスフェクトされた宿主細胞からのポリクローナル細胞系の入手／生成、及びｖｉ）ポリクローナル細胞系からのポリクローナル抗体の発現及び回収。

【００８７】

好ましくは、ＣＨＯ細胞、ＣＯＳ細胞、ＢＨＫ細胞、骨髄腫細胞（例えば、Ｓｐ２／０又はＮＳ０細胞）などの哺乳動物細胞、ＮＩＨ　３Ｔ３などの線維芽細胞、及びＨｅＬａ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、又はＰＥＲ．Ｃ６などの不死化ヒト細胞が使用される。しかしながら、植物細胞、昆虫細胞、酵母細胞、真菌、大腸菌（E. coli）等の、非哺乳動物の真核生物細胞又は原核生物細胞もまた、用いられ得る。好適な宿主細胞は、そのゲノムに１つ又は複数の好適なリコンビナーゼ認識部位を含む。宿主細胞はまた、組込み体（すなわち、組込み部位に抗ＲＳＶ　Ａｂ発現ベクター又は発現ベクター断片の組込みコピーを有する細胞）の選択を可能とするため、組込み部位と機能的に連結される選択様式も含まなくてはならない。ゲノムのなかの所定の位置にＦＲＴ部位を有する細胞の調製は、例えば、US 5,677,177に記載された。好ましくは、宿主細胞は、組込み体の高発現を可能にする部位（いわゆるホットスポット）に位置する単一の組込み部位のみを有する。

【００８８】

好適な発現ベクターは、宿主細胞のリコンビナーゼ認識部位と合致する組換え認識部位を含む。好ましくは、リコンビナーゼ認識部位は、宿主細胞の作成に用いられる選択遺伝子とは異なる好適な選択遺伝子と連結される。選択遺伝子は当該技術分野において周知であり、グルタミンシンテターゼ遺伝子（ＧＳ）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ遺伝子（ＤＨＦＲ）、及びネオマイシンを含み、ここでＧＳ又はＤＨＦＲは、挿入されたV_H及びV_L配列の遺伝子増幅に用いられ得る。ベクターはまた、２つの異なるリコンビナーゼ認識部位を含んでもよく、これによって、ベクターが完全に組み込まれるのではなく、抗体コード配列のリコンビナーゼ媒介カセット交換（ＲＭＣＥ）が可能となる。ＲＭＣＥは、Langer et al 2002. Nucleic Acids Res. 30, 3067-3077；Schlake and Bode 1994. Biochemistry 33, 12746-12751及びBelteki et al 2003. Nat. biotech. 21, 321-324に記載されている。好適なリコンビナーゼ認識部位は当該技術分野において周知であり、ＦＲＴ、ｌｏｘ及びａｔｔＰ／ａｔｔＢ部位を含む。好ましくは、組込みベクターはアイソタイプコードベクターであり、ここではスクリーニングベクターからのV_H及びV_Lコード対の導入前に、定常領域（好ましくはイントロンを含む）がベクターに存在する（又は、スクリーニングが完全長抗体で実施される場合には、定常領域はスクリーニングベクターに既に存在する）。ベクターに存在する定常領域はいずれも、重鎖定常領域全体（CH_1～CH_3若しくはCH_1～CH_4）か、又は抗体のＦｃ部をコードする定常領域（CH_2～CH_3若しくはCH_2～CH_4）であり得る。軽鎖κ又はλ定常領域もまた、導入前に存在し得る。定常領域がある場合に、存在する定常領域の数の選択は、用いられるスクリーニング及び導入システムに依存する。重鎖定常領域は、アイソタイプＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＭ、ＩｇＤ及びＩｇＥから選択され得る。好ましいアイソタイプは、ＩｇＧ１及び／又はＩｇＧ３である。さらに、抗ＲＳＶ抗体コード核酸の部位特異的組込みのための発現ベクターは、V_H及びV_L鎖の各々の高レベルの発現を誘導する好適なプロモーター又は等価な配列を含む。図３は、発現ベクターの設

計についてのあり得る一方法を例示するが、他の様々な設計が可能である。

【００８９】

スクリーニングベクターから選択されたV_H及びV_Lコード対の導入は、従来の制限酵素切断及びライゲーションによって、各発現ベクター分子が１つのV_H及びV_Lコード対を含むようにして実施することができる。好ましくは、V_H及びV_Lコード対は個別に導入されるが、しかしながら、必要に応じてまとめて導入されてもよい。選択されたV_H及びV_Lコード対が全て発現ベクターに導入されると、発現ベクターのコレクション又はライブラリが得られる。必要に応じて代替的な導入方法が用いられてもよい。スクリーニングベクターが発現ベクターと同じ場合、発現ベクターのライブラリは、スクリーニング中に選択されるV_H及びV_L配列対からなり、この配列対はスクリーニング／発現ベクターにある。

【００９０】

核酸配列を宿主細胞にトランスフェクトする方法は、当該技術分野において公知である。部位特異的組込みを確実に行うには、宿主細胞にも同様に好適なリコンビナーゼを提供しなければならない。これは好ましくは、リコンビナーゼをコードするプラスミドをコトランスフェクトすることによって達成される。好適なリコンビナーゼは、例えば、Ｆｌｐ、Ｃｒｅ又はファージΦＣ３１インテグラーゼであり、対応するリコンビナーゼ認識部位を有する宿主細胞／ベクター系と共に用いられる。宿主細胞は、いずれもまとめてトランスフェクトでき、これはつまり、発現ベクターのライブラリを唯１回の反応で細胞系にトランスフェクトすることによって、ポリクローナル細胞系が得られることを意味する。或いは、発現ベクターのコレクションを個別に宿主細胞にトランスフェクトし、それによって個別の細胞系のコレクションを生成することもできる（各細胞系は、特定の特異性を有する抗体を産生する）。トランスフェクト時に生成される（個別の、又はポリクローナルの）細胞系は、次に部位特異的組込み体が選択され、懸濁液及び無血清培地中で成長するという特性をトランスフェクション前に既に有していたのでなければ、そうした特性に適合される。トランスフェクションが個別に実施されたのであれば、個々の細胞系は成長特性及び抗体産生に関してさらに分析される。好ましくは、ポリクローナル細胞系の生成には、同様の増殖率及び抗体発現レベルを有する細胞系が選択される。次に、個々の細胞系を所定の比率で混合することによって、ポリクローナル細胞系が生成される。一般には、ポリクローナル細胞系から、ポリクローナルマスターセルバンク（ｐＭＣＢ）、ポリクローナルリサーチセルバンク（ｐＲＣＢ）及び／又はポリクローナルワーキングセルバンク（ｐＷＣＢ）が構築される。ポリクローナル細胞系は、個別の細胞系を所定の比率で混合することによって生成される。ポリクローナル細胞系がアンプルに分注されることによってポリクローナルリサーチセルバンク（ｐＲＣＢ）又はマスターセルバンク（ｐＭＣＢ）が作成され、そこからポリクローナルワーキングセルバンク（ｐＷＣＢ）が、リサーチセルバンク又はマスターセルバンクから細胞を増やすことによって作成され得る。リサーチセルバンクは、主に概念的な研究の裏付けを行うためのものであり、そのなかのポリクローナル細胞系は、マスターセルバンクのポリクローナル細胞系ほど多くの個別抗体は含まない可能性がある。通常、ｐＭＣＢは、産生を目的とするｐＷＣＢを構築するためにさらに増殖される。ｐＷＣＢを使い切ると、ｐＭＣＢの新しいアンプルを増やして新しいｐＷＣＢが構築され得る。

【００９１】

本発明の一実施形態は、本発明の組換えポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の発現能を有するポリクローナル細胞系である。

【００９２】

本発明のさらなる実施形態は、個々の細胞の各々が単一のV_H及びV_Lコード対を発現する能力を有し、且つ全体としてV_H及びV_Lコード対のコレクションを発現する能力を有するポリクローナル細胞系であり、ここで各V_H及びV_L対は抗ＲＳＶ抗体をコードする。好ましくは、V_H及びV_Lコード対のコレクションは、本発明の方法に従い生成された同種対である。

【００９３】
本発明の組換えポリクローナル抗体は、ｐＷＣＢからの１つのアンプルを、抗体の十分な発現が可能で、且つポリクローナル細胞系が安定に保たれる期間にわたり適切な培地中で培養することにより発現する（ウィンドウは、約１５日～５０日間である）。流加又は灌流などの培養方法が用いられ得る。培養培地から組換えポリクローナル抗体が得られ、従来の精製技法によって精製される。ＩｇＧの精製には、アフィニティークロマトグラフィーと、それに続くイオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用及びゲルろ過などの精製ステップの組み合わせが多く用いられている。精製後、ポリクローナル抗体組成物中のあらゆる個別メンバーの存在が、例えばイオン交換クロマトグラフィーによって評価される。ポリクローナル抗体組成物の特性決定は、WO 2006/007853（PCT/DK2005/000504）（参照によって本明細書に援用される）に詳細に記載されている。

【００９４】
組換え宿主中で抗体の混合物を発現させる代替的な方法が、WO 2004/009618に記載されている。この方法は、単一細胞系からの同じ軽鎖に関連する異なる重鎖により抗体を産生する。この手法は、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂがコンビナトリアルライブラリから産生される場合に適用され得る。

【００９５】
治療組成物
本発明の別の態様は、活性成分として抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ又は抗ＲＳＶ組換えポリクローナルＦａｂ又は別の抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体断片を含む医薬組成物である。好ましくは、かかる組成物の活性成分は、本発明に記載されるとおりの抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体である。かかる組成物は、ＲＳＶ感染症の予防及び／又は治療を目的とする。好ましくは、本医薬組成物は、ヒト、家畜、又はペットに投与される。

【００９６】
本医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。

【００９７】
抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ又はそのポリクローナル断片は、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤に入った単位剤形で投与され得る。従来の医薬実務を用いて、ＲＳＶに感染した患者、又はＲＳＶに感染した場合に高いリスクを有し得る患者に対する投与に好適な製剤又は組成物が提供され得る。好ましい実施形態において、投与は予防的である。別の好ましい実施形態において、投与は治療的であり、つまり、ＲＳＶ感染に関係する症状の発症後に投与される。任意の適切な投与経路が用いられてよく、例えば投与は、非経口、静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、エアロゾル、坐薬、又は経口投与であってもよい。例えば、医薬製剤は、液状の溶液又は懸濁液；経口投与用の形態であってもよく、製剤は、錠剤、カプセル、チューイングガム又はパスタ剤の形態、及び経鼻製剤については、粉末、鼻腔ドロップ、又はエアロゾルの形態であってもよい。

【００９８】
本発明の医薬組成物は、それ自体公知の方法で、例えば、従来どおりの溶解、凍結乾燥、混合、顆粒化又は糖剤化といったプロセスを介して調製される。本医薬組成物は、従来の医薬実務に従い製剤化され得る（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A.R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, NYを参照のこと）。

【００９９】
好ましくは、活性成分の溶液又は懸濁液、特に等張水溶液又は懸濁液が、本発明の医薬組成物の調製に用いられる。活性成分を単独で、又は担体、例えばマンニトールと共に含む凍結乾燥組成物の場合、かかる溶液又は懸濁液は、可能であれば、使用前に作成され得る。本医薬組成物は滅菌されてもよく、及び／又は、賦形剤、例えば防腐剤、安定剤、湿潤剤及び／又は乳化剤、可溶化剤、浸透圧を調節する塩及び／又は緩衝液を含んでもよく、且つそれ自体公知の方法で、例えば従来どおりの溶解又は凍結乾燥プロセスを介して調

製される。前記溶液又は懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドン又はゼラチンなどの増粘物質を含み得る。

【０１００】

注入用組成物は、無菌条件下に慣用的な方法で調製される；組成物のアンプル又はバイアルへの注入、及び容器の密封も同様である。

【０１０１】

経口投与用の医薬組成物は、活性成分を固体担体と組み合わせて、望ましい場合には得られた混合物を顆粒化し、望ましい、又は必要がある場合には適切な賦形剤の添加後に、その混合物を、錠剤、丸薬、又はカプセルに加工する（これは、セラック、糖又はその双方でコーティングされてもよい）ことによって得ることができる。また、これらをプラスチック担体に組み込むことも可能であり、それによって活性成分を一定量で拡散又は放出させることが可能となる。

【０１０２】

本医薬組成物は、約１％～約９５％、好ましくは約２０％～約９０％の活性成分を含む。本発明に係る医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、坐薬、錠剤、丸薬、又はカプセルの形態などの単位用量形態であってもよい。製剤は、ヒトである個体に対し、疾患又は病態の治療をもたらす治療上又は予防上の有効量（例えば、病的状態を予防、解消、又は軽減する量）で投与され得る。投与される治療剤の好ましい投薬量は、特定の患者のＲＳＶ感染の重症度、全体的な健康状態、組み合わされる賦形剤の配合、及びその投与経路などの変数に依存するものと思われる。

【０１０３】

本発明に係る組成物の治療用途

本発明に係る医薬組成物は、哺乳動物における疾患の治療、改善又は予防に用いられ得る。本医薬組成物によって治療又は予防し得る病態としては、ＲＳＶに感染しているか、又はＲＳＶに感染するリスクがある患者、特にＲＳＶに感染した場合に高リスクとなり得る患者の予防、及び治療が挙げられる。高リスク患者は、例えば乳児及び幼児である。特に、慢性肺疾患又は先天性心疾患などの基礎疾患を抱える早産児及び小児は、ＲＳＶ感染後、細気管支炎及び肺炎などの重篤な疾病にかかるリスクが最も高い。また、高リスクの成人、例えば免疫不全の成人、特に、骨髄移植レシピエント、高齢者及び慢性肺疾患者なども、好ましくは本発明に係る医薬組成物による予防又は治療処置の対象とされ得る。

【０１０４】

本発明の一実施形態は、哺乳動物においてＲＳＶ感染症に関連する１つ又は複数の症状を予防、治療又は改善する方法であり、これは、本発明の抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体の有効量を前記哺乳動物に投与することを含む。

【０１０５】

本発明のさらなる実施形態は、哺乳動物においてＲＳＶ感染症に関連する１つ又は複数の症状を治療、改善又は予防するための組成物を調製するための、本発明の抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体の使用である。

【０１０６】

有効量は、体重１ｋｇ当たり多くとも１００ｍｇの抗体、例えば、体重１ｋｇ当たり多くとも９０、多くとも８０、多くとも７０、多くとも６０、多くとも５０、多くとも４０、多くとも３０、多くとも２０、多くとも１０、多くとも９、多くとも８、多くとも７、多くとも６、多くとも５、多くとも４、多くとも３、多くとも２、多くとも１、多くとも０．９、多くとも０．８、多くとも０．７、多くとも０．６、多くとも０．５、多くとも０．４、多くとも０．３、多くとも０．２及び多くとも０．１ｍｇであり得る。

【０１０７】

他の実施形態において、有効量は、体重１ｋｇ当たり少なくとも０．０１ｍｇの抗体、例えば、少なくとも０．０５、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８である。

【０１０８】
好ましくは、有効量は体重１ｋｇ当たり抗体０．１～５０ｍｇである。より好ましくは、有効量は体重１ｋｇ当たり抗体１～２０ｍｇである。
【０１０９】
抗体は、少なくとも１年に１回、例えば、１年に１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、及び２０回投与され得る。
【０１１０】
特に、抗体は、ＲＳＶ感染症を誘引するリスクが上昇する年の間にわたり、定期的な間隔で投与され得る。定期的な間隔とは、毎週、隔週、毎月、又は隔月であり得る。
【０１１１】
好ましくは、上記の実施形態における哺乳動物は、ヒト、家畜又はペットである。
【０１１２】
さらなる実施形態において、ＲＳＶ感染症に関連する１つ又は複数の症状を予防、治療又は改善する方法の対象となる哺乳動物は、好ましくは体重が４０ｋｇを上回る。
【０１１３】
対象がヒトである実施形態において、それは好ましくは、慢性肺疾患又は先天性心疾患を有する早産児、小児である。代替的実施形態において、ヒトは免疫不全の成人、特に、骨髄移植レシピエント、高齢者又は慢性肺疾患者である。
【０１１４】
治療用途
本発明の別の実施形態は、診断キットに関する。本発明に係るキットは、本発明に従い調製された抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂを含み、そのタンパク質は、検出可能標識で標識されていてもよく、又は非標識検出用に標識されていなくともよい。キットは、ＲＳＶに感染した個体を特定するために用いられ得る。
【０１１５】
抗体ベースの診断キットは、概して以下のものを含む：ａ）捕捉抗体、ｂ）検出抗体、ｃ）陽性対照、及びｄ）陰性対照。検出方法によっては、捕捉抗体及び検出抗体の双方として単一の試薬が用いられ得る。表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）に基づく方法が一例であり、この場合、目的の抗原の捕捉及び特異的検出の双方について、単一の抗体で十分である。本発明の抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂは、捕捉抗体及び検出抗体の双方として使用され得る。捕捉抗体としての非標識抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂは、固体担体、例えばＥＬＩＳＡプレートのウェル又はマイクロビーズの表面に吸収された後、患者試料中のＲＳＶ粒子又は抗原を捕捉する。捕捉された抗原は、次に異なる抗体（検出体）を用いて検出され、この抗体は、直接的に標識されるか、又は十分な特異性を有する二次コンジュゲート抗体又は試薬を用いて検出されるかのいずれかである。検出抗体としての本発明の抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂは、標識して用いられても、又は非標識で用いられてもよく、結合した抗体の量は、直接検出されてもよく（標識されたｒｐＡｂ）、又は二次抗体若しくは試薬を用いて検出されてもよい（非標識ｒｐＡｂ）。
【０１１６】
診断キットの読み出しは、例えば、結合させた蛍光標識からの蛍光の検出か、又は検出抗体若しくは二次抗体にコンジュゲートした酵素によって触媒される添加発色物質の吸光度（酵素免疫測定法）に基づき得る。ＳＰＲに基づく方法では、結合した抗原の量は、吸収された捕捉抗体にそれが結合するときの局所的な屈折率の変化によって、リアルタイムで検出される。読み出しとは無関係に、陽性対照を用いて生成された標準曲線と信号の強度を比較することによって、試料中に存在する抗原の量を測定してもよい。
【０１１７】
本発明の抗体分子及びそれに関連する態様
本明細書に開示される新規抗体分子は、それ自体が当該技術分野の技術水準に寄与すると考えられることは、留意されるべきである。従って、本発明はまた、本明細書に開示さ

れる抗体分子並びにそれらの抗体の断片及び類似体のいずれか１つにも関し、ここで前記断片又は類似体は、本明細書に開示される抗体のＣＤＲを少なくとも組み込んでいる。

【０１１８】

例えば、ヒトドナーから単離された完全ヒト抗体分子のなかには、抗原結合時に、公知の先行技術のモノクローナル抗体に優る極めて高度な改善された動態プロファイルを呈する結合部位を含むものもあることが、本発明者らによって発見されている。このように、本開示ではポリクローナル抗体組成物に大きく焦点が置かれているとはいえ、本明細書に記載されるポリクローナル抗体の利用に関連するあらゆる主題が、本明細書に開示される単一の抗体分子のいずれか１つにも同様に関連する－すなわち、本発明のポリクローナル抗体組成物に関連した製剤、投薬量、投与等に関するあらゆる開示が、本明細書に開示される個々の抗体分子、抗体断片及び抗体類似体に対し、好ましくはフレームワーク配列に対しても、適宜修正して適用される。

【０１１９】

従って、本発明はまた、本明細書の表６に示される抗体分子から選択される単離ヒト抗ＲＳＶ抗体分子、又は前記抗体分子の特異的結合断片又は合成若しくは半合成抗体類似体にも関し、前記結合断片又は類似体は、少なくとも前記単離抗体分子の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。抗体の抗原特異性は、ＣＤＲ及びフレームワーク領域の三次元構成に依存することが知られているため、多くの場合に、断片又は類似体には天然ヒト抗体の可変領域に由来するフレームワーク領域も含められ得る。

【０１２０】

「単離抗体分子」という表現は、天然の感染源から単離され、且つ同じアミノ酸配列（すなわち、同一の可変領域及び定常領域）を呈する別個の抗体のコレクションを指すことを意図している。

【０１２１】

典型的には、抗体分子、断片又は類似体は、表６に列挙される抗体に由来するか、又は配列番号１～４４の１つに含まれる重鎖ＣＤＲアミノ酸配列と、それに付随する軽鎖における、配列番号１４４から選択されたアミノ酸配列より８８だけ大きい配列番号を有するＣＤＲアミノ酸配列とを含む。すなわちこれは、抗体分子、断片又は類似体が、上記で考察された４４個のクローンのうち同じものに存在する同種対の可変領域を含み得るということを意味する。

【０１２２】

上述されるとおり、本抗体分子の多くは極めて高い親和性を呈することから、本発明はまた、ヒト抗体に由来するＦａｂのＣＤＲと同じＣＤＲを含む単離抗体分子、抗体断片又は合成若しくは半合成抗体類似体にも関し、前記Ｆａｂは、質量輸送の制限を回避するようセンサ表面に極めて低密度に固定化した組換えＲＳＶ　Ｇタンパク質を用い、Biacore 3000で表面プラズモン共鳴分析を実施して計測したとき、ＲＳＶ　Ｇタンパク質に対する解離定数K_Dが多くとも５００ｎＭである。単離抗体分子、抗体断片又は合成若しくは半合成抗体は、典型的には多くとも４００ｎＭ、例えば、多くとも３００ｎＭ、多くとも２００ｎＭ、多くとも１００ｎＭ、多くとも１ｎＭ、多くとも９００ｐＭ、多くとも８００ｐＭ、多くとも７００ｐＭ、多くとも６００ｐＭ、多くとも５００ｐＭ、多くとも４００ｐＭ、多くとも３００ｐＭ、多くとも２００ｐＭ、多くとも１００ｐＭ、多くとも９０ｐＭ、及び多くとも８０ｐＭなどの、より低いK_Dを示す。Biocore測定に関する詳細は、実施例に提供される。

【０１２３】

本発明の別の実施形態は、ヒト抗体に由来するＦａｂの抗原結合部位と同じ抗原結合部位を含む単離抗体分子、抗体断片又は合成若しくは半合成抗体に関し、前記Ｆａｂは、質量輸送の制限を回避するようセンサ表面に極めて低密度に固定化した組換えＲＳＶ　Ｆタンパク質を用い、Biacore 3000で表面プラズモン共鳴分析を実施して計測したとき、ＲＳＶ　Ｆタンパク質に対する解離定数K_Dが多くとも５００ｎＭである。この単離抗体、抗体断片又は合成若しくは半合成抗体は、典型的には多くとも４００ｎＭ、例えば、多くと

も３００ｎＭ、多くとも２００ｎＭ、多くとも１００ｎＭ、多くとも１ｎＭ、多くとも９００ｐＭ、多くとも８００ｐＭ、多くとも７００ｐＭ、多くとも６００ｐＭ、多くとも５００ｐＭ、多くとも４００ｐＭ、多くとも３００ｐＭ、多くとも２００ｐＭ、多くとも１００ｐＭ、多くとも９０ｐＭ、多くとも８０ｐＭ、多くとも７０ｐＭ、多くとも６０ｐＭ、多くとも５０ｐＭ、多くとも４０ｐＭ、多くとも３０ｐＭ、多くとも２５ｐＭ、多くとも２０ｐＭ、多くとも１５ｐＭ、多くとも１０ｐＭ、多くとも９ｐＭ、多くとも８ｐＭ、多くとも７ｐＭ、多くとも６ｐＭ、及び多くとも５ｐＭなどのＫＤを示す。

【０１２４】

特に有用な抗体分子又は特異的結合断片又は合成若しくは半合成抗体類似体は、クローン番号８１０、８１８、８１９、８２４、８２５、８２７、８５８又は８９４で産生されるヒト抗体のＣＤＲを含む。

【０１２５】

上述されるとおり、本発明のこうした有用な抗体分子は、本発明のポリクローナル製剤と同じ方法で、且つ同じ用途向けに製剤化され得る。従って、本発明は、本節で考察される抗体分子、特異的結合断片又は合成若しくは半合成抗体類似体を、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、媒体又は希釈剤との混合物として含む抗体組成物に関する。本組成物は、２つ以上の結合特異性を含み得るとともに、例えば、本発明の２種の別個の抗体分子及び／又は本発明の特異的結合断片及び／又は合成若しくは半合成抗体類似体を含み得る。本組成物はさらに、本発明の少なくとも３種の別個の抗体分子及び／又は抗体断片及び／又は合成若しくは半合成抗体類似体、特異的結合断片又は合成若しくは半合成抗体類似体さえも含み得るとともに、従って、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０種の別個の抗体分子及び／又は断片及び／又は合成若しくは半合成抗体類似体を含む組成物を構成し得る。

【０１２６】

特に有益な組成物は、ＲＳＶ　Ｆタンパク質に結合する本発明の少なくとも１つの抗体分子、断片又は類似体と、ＲＳＶ　Ｇタンパク質に結合する本発明の少なくとも１つの抗体、断片又は類似体とを含む。

【０１２７】

また、本発明の抗体分子のものと定義される少なくとも１つのＣＤＲのアミノ酸配列をコードする単離核酸断片、例えば、表６に列挙されるクローンの１つによって産生された抗体のＣＤＲを少なくともコードする核酸断片も本発明の一部である。核酸断片は、典型的にはＤＮＡであるが、ＲＮＡであってもよい。

【０１２８】

別の実施形態は、配列番号１～４４のいずれか１つに示される重鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列をコードする単離核酸断片、又は配列番号８９～１３２のいずれか１つに示される軽鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列をコードする単離核酸断片である。本発明の好ましい核酸断片は、配列番号１～４４のいずれか１つに示される重鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列と、それに付随する、配列番号１４４から選択されるアミノ酸配列より８８だけ大きい配列番号を有する軽鎖ＣＤＲアミノ酸配列に示されるＣＤＲ配列とをコードする。これは当然ながら、この核酸断片が、上記で考察される４４個のクローンのうち同じものに存在する同種対の可変領域をコードし得るということを意味する。従って、核酸断片は、配列番号４５～８８及び／又は１３３～１７６に含まれるコード配列を含み得る。

【０１２９】

従来どおり、核酸断片はベクターに導入され、このベクターもまた本発明の一部である。かかるベクターは自己複製能を有し得るとともに、典型的には、プラスミド、ファージ、コスミド、ミニ染色体、及びウイルスからなる群から選択される。

【０１３０】

本発明のベクターが発現ベクターである場合、そのベクターは好ましくは以下のような概略を有する（図３の例示的ベクターもまた参照されたい）：

－上記で考察された第１の核酸断片（任意の必要なフレームワーク領域と共に、少なくとも１つの軽鎖ＣＤＲをコードする）の発現を駆動する５’→３’方向の、操作可能に連結された少なくとも１つのプロモーター、場合によりリーダーペプチドをコードする核酸配列、前記第１の核酸断片、場合により抗体の定常領域をコードする核酸配列、及び場合により第１のターミネーターをコードする核酸配列、及び／又は
－本発明の第２の核酸断片（任意の必要なフレームワーク領域と共に、少なくとも１つの重鎖ＣＤＲをコードする）の発現を駆動する５’→３’方向の、操作可能に連結された少なくとも１つのプロモーター、場合によりリーダーペプチドをコードする核酸配列、前記第２の核酸断片、場合により定常領域をコードする核酸配列、及び場合により第２のターミネーターをコードする核酸配列。

【０１３１】

かかるベクターは、宿主細胞の安定的な形質転換に用いることができる場合には特に有用であり、その後この宿主細胞を培養することで組換え発現産物を得ることができる。そのため、好ましいベクターは、宿主細胞に導入されると宿主細胞ゲノムに組み込まれるものである。

【０１３２】

従って、本発明はまた、本節で考察される本発明のベクターを保有する形質転換細胞にも関するとともに、このベクターを有し、且つ本節で考察される本発明の核酸断片を発現する安定細胞系にも関する。形質転換細胞及び細胞系の双方とも、場合によりその表面にその組換え発現産物（すなわち本発明の抗体分子、抗体断片又は類似体）を分泌するか、又は保有する。

【０１３３】

ｍＡｂ　８２４及び類似体

本節は、モノクローナル抗体８２４（ｍＡｂ　８２４）及びその類似体に関する。抗体８２４の軽鎖は、配列番号１０７に示されるアミノ酸配列を有する。重鎖の可変領域は、配列番号１９に示されるアミノ酸配列を有する。

【０１３４】

本発明は、本明細書に定義されるとおりの抗体８２４又はそのＦａｂ断片と結合に関して競合可能な抗体に関する。本明細書に定義されるとおりのクローン８２４によってコードされる抗体は、特に高親和性又は高力価の組換えＲＳＶ抗原とは結合しない。他方で、ウイルス中和アッセイでは（表８を参照）、抗体８２４は、いくつかの種々のＲＳＶ単離物に対する特に低いＥＣ５０値を有する。ＲＳＶ感染のインビボモデルで試験したとき（マウス曝露モデル、実施例１、ｋ－１）、ｍＡｂ　８２４は、Synagisと比べて有意に大きいウイルス負荷の低下を示した（表１１ｂ）。

【０１３５】

本発明者らは、抗体８２４を提供することによって、これまでに任意の単一のＲＳＶエピトープについて見られたものと比べてより効率的なインビトロ及びインビボ中和をもたらすエピトープを同定した。本発明者らはまた、抗体８２４を提供することによって、同じエピトープと結合するさらなる抗体の同定も可能とした。これらのさらなる抗体は任意の起源であってよく、結合断片並びに親和性成熟抗体を含む。抗体８２４と競合可能な抗体は、実施例１のｇ－４節に記載されるとおりの細胞競合アッセイ（相対的なエピトープ特異性の測定）において同定され得る。

【０１３６】

抗体８２４と競合可能な好ましい抗体は、以下の式：ＣＡＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$ＰＸ$_7$Ｘ$_8$Ｘ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｗを有するＣＤＲＨ３と
（式中、Ｘ$_1$～Ｘ$_{11}$は、以下に列挙されるアミノ酸の群から独立して選択される
Ｘ$_1$＝Ｒ又はＫ（すなわち、生理学的ｐＨで正に帯電）；
Ｘ$_2$＝Ｄ、Ｅ、Ｎ又はＱ（すなわち、非常に大型の極性アミノ酸）；
Ｘ$_3$＝Ｓ、Ｔ、Ｇ又はＡ（すなわち、好ましくは極性の低分子アミノ酸）；
Ｘ$_4$＝Ｓ、Ｔ、Ｇ又はＡ（すなわち、好ましくは極性の低分子アミノ酸）；

X_5＝Ｎ、Ｑ、Ｄ又はＥ（すなわち、非常に大型の極性アミノ酸）；
X_6＝Ｗ、Ｙ、Ｆ又はＨ（すなわち、大型の芳香族アミノ酸）；
X_7＝Ａ、Ｇ、Ｖ、又はＳ（すなわち、低分子アミノ酸）；
X_8＝Ｇ、Ａ、Ｖ、又はＳ（すなわち、低分子アミノ酸）；
X_9＝Ｙ、Ｆ、Ｗ又はＨ（すなわち、大型の芳香族アミノ酸）；
X_{10}＝Ｅ又はＤ（すなわち、生理学的ｐＨで負に帯電）；及び
X_{11}＝Ｄ、Ｅ、Ｎ又はＱ（すなわち、非常に大型の極性アミノ酸））
以下の式：$CX_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7TF$によって表されるＣＤＲＬ３と
（式中、X_1～X_{11}は、以下に列挙されるアミノ酸の群から独立して選択される：
X_1＝Ｑ又はＨ（すなわち、大型の極性アミノ酸）；
X_2＝Ｑ、Ｅ又はＨ（すなわち、大型の極性アミノ酸）；
X_3＝Ｆ、Ｙ、Ｗ又はＨ（すなわち、大型の芳香族アミノ酸）；
X_4＝Ｎ、Ｑ又はＨ（すなわち、非常に大型の、極性アミノ酸）；
X_5＝Ｔ、Ｓ、Ｇ又はＡ（すなわち、好ましくは極性の低分子アミノ酸）；
X_6＝Ｙ、Ｆ、Ｗ又はＨ（すなわち、大型の芳香族アミノ酸）；及び
X_7＝Ｆ、Ｙ、Ｗ又はＨ（すなわち、大型の芳香族アミノ酸））
を含む抗ＲＳＶ抗体である。

【０１３７】

抗体の結合特異性は、主に重鎖及び軽鎖のＣＤＲ３領域によって決まる。当該技術分野において公知のとおり、アミノ酸配列には、タンパク質の三次元構造を変えることなく特定の置換を生じさせることができる。従って、本明細書に定義されるとおりの抗体８２４のＣＤＲ３配列に対し、抗体８２４の結合特異性及び力価は維持しながら、上記に概説された突然変異を生じさせることができるものと予想される。

【０１３８】

タンパク質におけるアミノ酸変化の導入は、当該技術分野において公知である。抗体８２４と比較してＣＤＲ３が改変されている抗体を作ることができ、そうした抗体は、実施例に記載されるとおりのウイルス中和アッセイで試験することができる。結合特異性の維持は、抗体８２４との競合アッセイで検証することができる。

【０１３９】

好ましくは、抗ＲＳＶ抗体は、配列番号２３２、３１７、４８７、及び５７２に示される抗体８２４のＶＨ及びＶＬ対のＣＤＲ１領域、及びＣＤＲ２領域と、式$CAR_1D_2S_3S_4N_5W_6PA_7G_8Y_9E_{10}D_{11}W$（配列番号４０２）を有するＣＤＲＨ３領域と、式$CQ_1Q_2F_3N_4T_5Y_6PF_7TF$（配列番号６５７）を有するＣＤＲＬ３領域とを含む。

【０１４０】

好ましい実施形態において、ＣＤＲＨ３は、配列番号４０２に示されるアミノ酸配列を有し、及び／又はＣＤＲＬ３は、配列番号６５７に示されるアミノ酸配列を有する。

【０１４１】

一実施形態において、抗体は、抗体８２４のＶＨ領域（配列番号１９）を含む。モノクローナル抗体はまた、抗体８２４のＶＬ領域（配列番号１０７のアミノ酸１～１０７位）も含む。

【０１４２】

好ましくは、抗体は、抗体８２４の軽鎖（配列番号１０７）を含む。

【０１４３】

抗体は、配列番号１７８に定義されるとおりのＣＨを含み得る。重鎖については他の定常領域が用いられてもよい。

【０１４４】

好ましくは、モノクローナル抗体は、ウイルス中和アッセイにおいてＲＳＶの亜型Ａ及びＢの中和能を有する。モノクローナル抗体の中和力価は、好ましくはｍＡｂ８２４の力価と同程度である。

【０１４５】
好ましくは、抗体は、ＲＳＶに感染した哺乳動物の肺におけるＲＳＶウイルス負荷の有意な低下をもたらすことが可能である。好ましくはこの低下は、Synagisによってもたらされる低下と比較して大幅なものであり、より好ましくは低下は、ｍＡｂ８２４によってもたらされる低下と同程度である。
【０１４６】
抗体ｍＡｂ８２４及びｍＡｂ８２４のＣＤＲ配列に基づく抗体は、１つ又は複数のさらなる抗ＲＳＶ抗体と組み合わされてポリクローナル抗体を提供し得る。かかるポリクローナル抗体又は抗体混合物は、エスケープ突然変異を受け難いものであり得る。
【０１４７】
１つ又は複数のさらなる抗ＲＳＶ抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、及びヒト－マウスキメラ抗体からなる群から選択され得る。例えば、さらなる抗体は、パリビズマブ（Synagis）又はＭＥＤＩ－５２４（Numax）であり得る。
【０１４８】
好ましくは、１つ又は複数のさらなる抗ＲＳＶ抗体は、本明細書の表６に示される抗体分子、又は前記抗体分子の特異的結合断片又は合成若しくは半合成抗体類似体からなる群から選択され、前記結合断片又は類似体は少なくとも、クローン８２４のＣＤＲを有する抗体以外の前記単離抗体分子の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。
【０１４９】
また、本節に定義される少なくとも１つのＣＤＲのアミノ酸配列をコードする配列を含む単離核酸も提供される。
【０１５０】
単離核酸断片は、配列番号１９に示される重鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列をコードし得る。単離核酸断片は、配列番号１０７に示される軽鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列をコードし得る。
【０１５１】
好ましくは、単離核酸断片は、配列番号１９に示される重鎖アミノ酸配列のＣＤＲ配列と、それに付随する配列番号１０７を有する軽鎖ＣＤＲアミノ酸配列にあるＣＤＲ配列とをコードする。別の好ましい実施形態において、核酸断片は、配列番号６３及び／又は１５１に含まれるコード配列を含む。
【０１５２】
単離核酸及び断片はベクターに挿入され得る。
【０１５３】
ベクターは、自己複製能を有してもよく、プラスミド、ファージ、コスミド、ミニ染色体、及びウイルスからなる群から選択され得る。
【０１５４】
別の実施形態において、ベクターは以下を含む。
－本節に記載されるとおりの第１の核酸断片（必要なフレームワーク領域と共に、クローン８２４に由来する少なくとも１つの軽鎖ＣＤＲをコードする）の発現を駆動するための、５’→３’方向の、操作可能に連結された少なくとも１つのプロモーター、場合によりリーダーペプチドをコードする核酸配列、前記第１の核酸断片、場合により定常領域をコードする核酸配列、及び場合により第１のターミネーターをコードする核酸配列、及び／又は
－本節に記載されるとおりの第２の核酸断片（必要なフレームワーク領域と共に、クローン８２４に由来する少なくとも１つの重鎖ＣＤＲをコードする）の発現を駆動するための、５’→３’方向の、操作可能に連結された少なくとも１つのプロモーター、場合によりリーダーペプチドをコードする核酸配列、前記第２の核酸断片、場合により定常領域をコードする核酸配列、及び場合により第２のターミネーターをコードする核酸配列。
【０１５５】
ベクターは、宿主細胞に導入されると宿主細胞ゲノムに組み込まれる得る。

【０１５６】
また、本節に記載されるとおりのベクターを保有する形質転換細胞と、本節に記載されるとおりのベクターを保有し、且つ本節に記載されるとおりの核酸断片を発現し、且つ場合により、その表面にその組換え発現産物を分泌又は保有する安定細胞系とがさらに提供される。
【実施例】
【０１５７】
実施例１
この実施例は、本発明の例示に利用される方法を集約したものである。
【０１５８】
ａ．ドナー血液からのλ鎖陰性形質芽球の分取
製造者の指示に従いLymphoprep（Axis Shield）及び勾配遠心分離を用いて、ドナーから採取した血液から末梢血単核球（ＰＢＭＣ）を単離した。単離されたＰＢＭＣは、ＦＣＳ；１０％ＤＭＳＯ中、－１５０℃で凍結保存するか、又は直接使用した。Ｂ細胞画分を抗ＣＤ１９抗体で標識し、磁気細胞分離法（ＭＡＣＳ）を用いてＰＢＭＣ画分から単離した。ＰＢＭＣ（細胞１×１０^{6}個）を、抗ＣＤ１９－ＦＩＴＣコンジュゲート抗体（BD Pharmingen）と共に４℃で２０分間インキュベートした。細胞をＭＡＣＳ緩衝液（Miltenyi Biotec）中で２回洗浄し、そこに再懸濁した。抗ＦＩＴＣマイクロビーズ（Miltenyi Biotec）を標識された細胞と混合し、４℃で１５分間インキュベートした。洗浄手順を繰り返した後、細胞－ビーズ懸濁液をＬＳ　ＭＡＣＳカラム（Miltenyi Biotec）に加えた。製造者の指示に従いカラムからＣＤ１９陽性細胞画分を溶出し、ＦＣＳ－１０％ＤＭＳＯ中に保存するか、又は単一細胞を直接分取した。
【０１５９】
ＣＤ１９$^{+}$Ｂ細胞画分から、ＣＤ１９、ＣＤ３８、及びＣＤ４５細胞表面タンパク質の発現プロファイルに基づき蛍光活性化細胞分離法（ＦＡＣＳ）によって形質芽球を選択した。ＣＤ１９は、前駆形質細胞においても発現するＢ細胞マーカーであり、一方ＣＤ３８は、形質芽球及び形質細胞において高度に発現する。形質芽球は、明らかにＣＤ１９及びＣＤ４５の発現が他のＣＤ１９$^{+}$細胞と比べていくらか低く、それによって別個の集団を分離することが可能となる。ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ；１％ＢＳＡ）で細胞を洗浄し、抗ＣＤ１９－ＦＩＴＣ、抗ＣＤ３８－ＡＰＣ、抗λ－ＰＥ（BD Pharmingen）で２０分間染色した。λ軽鎖染色は、ＰＣＲの鋳型として機能することができない細胞を除外できるようにするために取り入れた（ｃ節を参照）。染色した細胞をＦＡＣＳ緩衝液中で洗浄し、再懸濁した。
【０１６０】
高率の形質細胞レスキューが得られるよう、ＦＡＣＳにおける細胞の流量は約２００イベント／秒に設定し、細胞濃度は５×１０^{5}／ｍｌとした。以下のゲートセットを用いた。各ゲートは、その前のゲートの娘ゲートである。
ゲート１：ＦＳＣ／ＳＳＣゲート。最高のＦＳＣを有するリンパ球集団を選択し、それによって確実に生細胞を分取した。
ゲート２：ＳＳＣｈ／ＳＳＣｗ。このゲートで、確実に単一細胞を分取した（二重の選別）。
ゲート３：ＣＤ３８／ＣＤ１９ドットプロットにおいて高ＣＤ３８／中程度ＣＤ１９として、形質芽球を示すイベントをゲーティングした。
ゲート４：ｃ節に記載されるＰＣＲ手順が増幅するのはκ軽鎖のみであるため、λ／ＣＤ１９ドットプロットにおいてλ鎖陰性イベントをゲーティングした。
【０１６１】
ゲート３に代えて、又はそれに加えて、形質芽球はまた、ＣＤ４５／ＣＤ３８ドットプロットにおいて、高ＣＤ３８及び中程度ＣＤ４５として同定することも可能である。これには、抗ＣＤ４５－ＰｅｒＣＰによる細胞の染色が必要となる。
【０１６２】

これらの４つの基準を満たした結果として得られた集団から、分取緩衝液の入った９６ウェルＰＣＲプレートに単一細胞を分取した（ｃ節を参照）。細胞の入ったプレートは、－８０℃で保管した。

【０１６３】

ｂ．ＥＬＩＳｐｏｔ

ＥＬＩＳｐｏｔを用いて、得られた細胞試料、すなわち、ＰＢＭＣ、ＭＡＣＳ精製ＣＤ１９$^{+}$細胞、又はＦＡＣＳで分取された形質芽球集団のうち抗ＲＳＶ抗体を発現する形質芽球の割合を推定した。ニトロセルロース表面を有する９６ウェルプレート（Millipore）を、２５μｇ／ｍｌの不活性化させたＲＳＶ　Ｌｏｎｇ粒子（HyTest）の溶液でコートした。ウェルは、ＲＰＭＩ、２％粉乳と共にインキュベートして４℃で約５時間放置し、その後３７℃で１時間インキュベートすることによりブロックした。プレートを洗浄し、各ウェルのＲＰＭＩ培養培地に細胞試料を添加し、続いて標準的な組織培養条件下で２４時間インキュベートした。分泌されたＲＳＶ特異的抗体は、抗体産生細胞の周囲に固定化されたウイルス粒子と結合する。ＰＢＳ；０．０１％Tween20中で３回、及びＰＢＳ中で３回洗浄することによって細胞を取り出した。ＨＲＰコンジュゲート抗ヒトＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）（CalTag）及びＨＲＰコンジュゲート抗ヒトＩｇＡ（Serotec）を添加し、固定化された抗体と３７℃で１時間にわたり反応させた。洗浄手順を繰り返し、発色基質（Ｎ，Ｎ－ＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）中に可溶化された３－アミノ－９－エチルカルバゾール）を添加した。４分後、H_2Oを添加することにより発色を終了させた。抗原特異的抗体分泌細胞が位置していた箇所に、赤いスポットが確認された。

【０１６４】

ｃ．同種V_H及びV_L対の連結

ａ節に記載されるとおり得られた単一細胞において、V_HとV_Lとのコード配列の連結を実施し、V_H及びV_Lコード配列の同種対の形成を促進した。手順としては、一段階多重オーバーラップ伸長ＲＴ－ＰＣＲと、それに続くネステッドＰＣＲに基づく二段階ＰＣＲ手順を利用した。本例で使用されるプライマーミックスが増幅するのはκ軽鎖のみである。しかしながら、必要に応じて多重プライマーミックス及びネステッドＰＣＲプライマーミックスに対し、λ軽鎖の増幅能を有するプライマーを添加することも可能である。λ鎖プライマーが添加される場合、λ鎖陽性細胞が除外されないようにａ節の分取手順を適合させなければならない。同種V_H及びV_L配列の連結の原理は、図２に示される。

【０１６５】

ａ節で作成された９６ウェルＰＣＲプレートを解凍し、分取細胞を多重オーバーラップ伸長ＲＴ－ＰＣＲの鋳型として供した。分取緩衝液を各ウェルに添加した後、反応緩衝液（OneStep RT-PCR Buffer；Qiagen）、ＲＴ－ＰＣＲ用プライマー（表２を参照）及びＲＮａｓｅ阻害剤（RNasin、Promega）を入れて単一細胞を分取した。これにOneStep RT-PCR Enzyme Mix（２５倍希釈；Qiagen）及びｄＮＴＰミックス（各２００μＭ）を添加して、２０μｌの反応液量における一定の最終濃度を得た。

【０１６６】

プレートを５５℃で３０分間インキュベートして、各細胞からＲＮＡの逆転写を生じさせた。ＲＴ後、プレートを以下のＰＣＲサイクルに供した：９４℃で１０分間、３５×（９４℃で４０秒間、６０℃で４０秒間、７２℃で５分間）、７２℃で１０分間。

【０１６７】

ハイスループットを促進するため、２４枚の９６ウェルプレート用のPeel Seal Basketを備えたH20BITサーマルサイクラー（ABgene）でＰＣＲ反応を実施した。サイクル処理の後、ＰＣＲプレートは－２０℃で保管した。

【０１６８】

【表２】

表２：ＲＴ－ＰＣＲ多重オーバーラップ伸長プライマーミックス

プライマー名	最終濃度 nM	配列	配列番号
ＶＨセット			
CH-IgG	0.2	GACSGATGGGCCCTTGGTGG	179
CH-IgA	0.2	GAGTGGCTCCTGGGGGAAGA	180
VH-1	0.04	TATTCCCATGGCGCGCCCAGRTGCAGCTGGTGCART	181
VH-2	0.04	TATTCCCATGGCGCGCCSAGGTCCAGCTGGTRCAGT	182
VH-3	0.04	TATTCCCATGGCGCGCCCAGRTCACCTTGAAGGAGT	183
VH-4	0.04	TATTCCCATGGCGCGCCSAGGTGCAGCTGGTGGAG	184
VH-5	0.04	TATTCCCATGGCGCGCCCAGGTGCAGCTACAGCAGT	185
VH-6	0.04	TATTCCCATGGCGCGCCCAGSTGCAGCTGCAGGAGT	186
VH-7	0.04	TATTCCCATGGCGCGCCGARGTGCAGCTGGTGCAGT	187
VH-8	0.04	TATTCCCATGGCGCGCCCAGGTACAGCTGCAGCAGTC	188
ＬＣセット			
CK1	0.2	ATATATATGCGGCCGCTTATTAACACTCTCCCCTGTTG	189
VL-1	0.04	GGCGCGCCATGGGAATAGCTAGCCGACATCCAGWTGACCCAGTCT	190
VL-2	0.04	GGCGCGCCATGGGAATAGCTAGCCGATGTTGTGATGACTCAGTCT	191
VL-3	0.04	GGCGCGCCATGGGAATAGCTAGCCGAAATTGTGWTGACRCAGTCT	192
VL-4	0.04	GGCGCGCCATGGGAATAGCTAGCCGATATTGTGATGACCCACACT	193
VL-5	0.04	GGCGCGCCATGGGAATAGCTAGCCGAAACGACACTCACGCAGT	194
VL-6	0.04	GGCGCGCCATGGGAATAGCTAGCCGAAATTGTGCTGACTCAGTCT	195

Ｗ＝Ａ／Ｔ、Ｒ＝Ａ／Ｇ、Ｓ＝Ｇ／Ｃ

【０１６９】

ネステッドＰＣＲステップのため、９６ウェルＰＣＲプレートの各ウェルに以下の混合物を調製し（２０μｌの反応液）、一定の最終濃度を得た：１×FastStart緩衝液（Roche）、ｄＮＴＰミックス（各２００μＭ）、ネステッドプライマーミックス（表３を参照）、Phusion DNA Polymerase（０．０８Ｕ；Finnzymes）及びFastStart High Fidelity Enzyme Blend（０．８Ｕ；Roche）。ネステッドＰＣＲ用の鋳型として、多重オーバーラップ伸長ＰＣＲ反応液から１μｌを移し替えた。ネステッドＰＣＲプレートを以下のＰＣＲサイクルに供した：３５×（９５℃で３０秒間、６０℃で３０秒間、７２℃で９０秒間）、７２℃で１０分間。

【０１７０】

無作為に選択した反応液を１％アガロースゲル上で分析し、約１０７０ｂｐのオーバーラップ伸長断片の存在を確認した。

【０１７１】

プレートは、ＰＣＲ断片をさらに処理する時まで－２０℃で保管した。

【０１７２】

【表３】

表３：ネステッドプライマーセット

プライマー名	最終濃度 nM	配列	配列番号
CK2	0.2	ACCGCCTCCACCGGCGGCCGCTTATTAACACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTT	196
PJ 1-2	0.2	GGAGGCGCTCGAGACGGTGACCAGGGTGCC	197
PJ 3	0.2	GGAGGCGCTCGAGACGGTGACCATTGTCCC	198
PJ 4-5	0.2	GGAGGCGCTCGAGACGGTGACCAGGGTTCC	199
PJ 6	0.2	GGAGGCGCTCGAGACGGTGACCGTGGTCCC	200

【０１７３】

ｄ．同種V_H及びV_Lコード対のスクリーニングベクターへの挿入

ＲＳＶ粒子又は抗原に対して結合特異性を有する抗体を同定するため、ｃ節に記載のとおりに得たV_H及びV_Lコード配列を完全長抗体として発現させた。これには、発現ベクターへのV_H及びV_Lコード対のレパートリーの挿入と、宿主細胞への形質転換とが関わった。

【０１７４】

二段階クローニング手順を用いて、連結されたV_H及びV_Lコード対を含む発現ベクターのレパートリーを作成した。統計的には、発現ベクターのレパートリーが、同種対を形成したV_H及びV_Lの、スクリーニングレパートリーの作成に用いられるＰＣＲ産物の数より１０倍多い組換えプラスミドを含めば、全てのユニークな遺伝子対が出現する尤度は９９％である。従って、ｃ節で４００個のオーバーラップ伸長Ｖ遺伝子断片を得た場合には、スクリーニング用に少なくとも４０００個のクローンのレパートリーを作成した。

【０１７５】

簡潔には、ｃ節のネステッドＰＣＲからの連結されたV_H及びV_Lコード対のレパートリーをプールした（異なるドナー由来の対は混合しない）。ＰＣＲ断片を、ＸｈｏＩ及びＮｏｔＩ　ＤＮＡエンドヌクレアーゼを用いて、ＰＣＲ産物の末端に導入した認識部位で切断した。切断及び精製した断片を、標準的なライゲーション手順により、ＸｈｏＩ／ＮｏｔＩ消化した哺乳動物ＩｇＧ発現ベクター（図３）にライゲートした。ライゲーション混合物を大腸菌（E. coli）に電気穿孔処理し、適切な抗生物質の入った２枚のＹＴプレートに添加して、３７℃で一晩インキュベートした。標準的なＤＮＡ精製方法（Qiagen）を用いて、プレートから回収した細胞から増幅したベクターのレパートリーを精製した。ＡｓｃＩ及びＮｈｅＩエンドヌクレアーゼを用いた切断により、プロモーター－リーダー断片を挿入するためのプラスミドを調製した。これらの酵素の制限部位は、V_HとV_Lとのコード遺伝子対の間に位置した。ベクターの精製後、標準的なライゲーション手順により、ＡｓｃＩ－ＮｈｅＩ消化した双方向哺乳動物プロモーター－リーダー断片をＡｓｃＩ及びＮｈｅＩ制限部位に挿入した。ライゲートしたベクターを大腸菌（E. coli）の中で増幅し、標準方法を用いてプラスミドを精製した。作成したスクリーニングベクターのレパートリーを、従来どおりの手順によって大腸菌（E. coli）に形質転換した。得られたコロニーを３８４ウェルマスタープレートに集めて保管した。整列化したコロニーの数は、入力ＰＣＲ産物の数を少なくとも３倍上回り、従って、ｃ節で得られた全てのユニークなＶ遺伝子対の存在について、９５％のパーセント尤度が得られた。

【０１７６】

ｅ．スクリーニング

ｄ節で整列化した細菌コロニーを、同様の３８４ウェルプレートの培養培地に接種し、一晩成長させた。トランスフェクション用のＤＮＡを、細胞培養プレートの各ウェルから調製した。トランスフェクションの前日、３８４ウェルプレートにCHO Flp-In細胞（Invitrogen）を、２０μｌの培養培地中、細胞３０００個／ウェルで播種した。Fugene6（Roche）を用いて、製造者の指示に従い細胞にＤＮＡをトランスフェクトした。インキュベーションの２～３日後、完全長抗体を含有する上清を回収し、スクリーニング用として保管した。

【０１７７】

均一系のビーズベース可溶性捕捉ＦＬＩＳＡ（蛍光結合免疫吸着アッセイ）のApplied Biosystems 8200 FMAT（商標）Systemを用いて、スクリーニングを実施した（Swartzman et al. 1999, Anal. Biochem. 271:143-151）。ＲＳＶ抗原に由来するウイルス粒子、組換えＧタンパク質及びビオチン化ペプチドを含め、様々な抗原をスクリーニングに使用した。ペプチドは、Ｇタンパク質の保存領域（アミノ酸１６４～１７６位）及びシステインコア領域（アミノ酸１７１～１８７位、Ｌｏｎｇ株及び１８５３７株）及びＳＨタンパク質の細胞外領域（Ａ２株のアミノ酸４２～６４位及び１８５３７株の４２～６５位）に由来した。３００μｌの５％ｗ／ｖビーズ（直径６．７９μｍ、Spherotech Inc.）を３００μｌのウイルス原液（タンパク質濃度：２００μｇ／ｍｌ）と共にインキュベートすることにより、ＲＳＶ株Ｌｏｎｇ（HyTest）の不活性化させたウイルス粒子をポリスチレン

ビーズ上に固定化した。可溶性組換えGタンパク質（１８５３７株配列のアミノ酸６６～２９２位）も同様に、ポリスチレンビーズ上に直接固定化し、一方、ビオチン化ペプチドは、事前にコートしたストレプトアビジンポリスチレンビーズ（直径６．０～８．０μｍ、Gerlinde Kisker）上に飽和濃度で捕捉した。コーティング混合物を一晩インキュベートし、ＰＢＳ中で２回洗浄した。ビーズは、１％ウシ血清アルブミン及び５μｌのヤギ抗ヒトＩｇＧ・アレクサ６４７コンジュゲート（分子プローブ）を含有する５０ｍｌのＰＢＳ（ＰＢＳ／ＢＳＡ）に再懸濁した。１０μｌの再懸濁したコーティング混合物を、ＦＭＡＴ適合３８４ウェルプレートの２０μｌの抗体含有上清に添加して約１２時間インキュベートし、その後、個々のウェル内のビーズ表面の蛍光を計測した。蛍光イベントは、その強度が、バックグラウンドの基準値より少なくとも６標準偏差だけ高い場合に陽性と認められた。

【０１７８】

一次ヒットで得られたクローンを元のマスタープレートから回収し、新しいプレートに集めた。これらのクローンからＤＮＡを単離し、Ｖ遺伝子のＤＮＡ配列決定にかけた。配列をアラインメントしてユニークなクローンを全て選択した。

【０１７９】

選択されたクローンをさらに検証した。簡潔には、２×１０^{6}個のFreestyle 293細胞（Invitrogen）に、選択されたクローン由来の１．７μｇのＤＮＡ及び０．３μｇのpAdV Antageプラスミド（Promega）を、２ｍｌのFreestyle培地（Invitrogen）において製造者の指示に従いトランスフェクトした。２日後、ＩｇＧ発現について、及び一次スクリーニングに用いられた種々の抗原、並びに組換え精製Ｆタンパク質及びＧタンパク質の大腸菌（E. coli）産生断片（１８５３７株配列のアミノ酸１２７～２０３位）との反応性について、ＦＬＩＳＡ及び／又はＥＬＩＳＡによって上清を試験した。クローンの抗原反応性に従い順位を決定可能な段階希釈により、抗体上清を試験した。

【０１８０】

ｆ．クローン修復

ｃ節に記載されるとおりの多重ＰＣＲ手法を用いると、高度な相同性に起因して、ある程度のＶ遺伝子ファミリー内及びファミリー間のクロスプライミングが予想される。クロスプライミングは、天然に存在しないアミノ酸を免疫グロブリンフレームワークに導入し、例えば構造的な変化及び免疫原性の上昇といった、いずれも治療活性の低下を招く幾つかの帰結を伴う可能性がある。

【０１８１】

こうした欠点を解消し、選択されたクローンが天然の液性免疫反応を確実に反映するようにするため、かかるクロスプライミング変異を、クローン修復と称される方法で修正した。

【０１８２】

クローン修復手順の第１のステップにおいて、目的とするクローンの起源であるV_H遺伝子に対応する配列を含むプライマーセットでV_H配列をＰＣＲ増幅し、それによりクロスプライミングによって導入されたあらゆる突然変異を修正した。ＰＣＲ断片をＸｈｏＩ及びＡｓｃＩで消化し、ＸｈｏＩ／ＡｓｃＩ消化した哺乳動物発現ベクター（図３）に従来どおりのライゲーション手順を用いてライゲートし戻した。ライゲートしたベクターは大腸菌（E. coli）で増幅し、標準方法を用いてプラスミドを精製した。V_H配列を配列決定して修正を確認し、ベクターをＮｈｅＩ／ＮｏｔＩで消化して軽鎖への挿入用に調製した。

【０１８３】

第２のステップにおいて、目的とするクローンの起源であるV_L遺伝子に対応する配列を含むプライマーセットで完全軽鎖をＰＣＲ増幅し、それによりクロスプライミングによって導入されたあらゆる突然変異を修正した。ＰＣＲ断片をＮｈｅＩ／ＮｏｔＩで消化し、上記で調製したV_H含有ベクターにライゲートした。ライゲーション産物を大腸菌（E. coli）で増幅し、標準方法を用いてプラスミドを精製した。続いて、軽鎖を配列決定し

て修正を確認した。

【０１８４】

選択されたクローンのκ定常領域が、ｃ節に記載されるとおりの遺伝子の増幅中に導入された突然変異を含んだ場合、それを突然変異していない定常領域に置換した。これはオーバーラップＰＣＲで行い、ここでは修復されたV_L遺伝子（定常領域なしで増幅したもの）を、正しい配列（別のＰＣＲで得られたもの）を有する定常領域と融合した。配列全体を増幅し、上記のとおりV_H含有ベクターにクローニングし、修復された軽鎖を配列決定して修正を確認した。

【０１８５】

ｇ．ポリクローナル細胞系の生成

組換えポリクローナル抗体を産生するポリクローナル発現細胞系の生成は、個々の発現細胞系の生成が関わる多段階の手順であり、個々の細胞系は各々、単一のV_H及びV_L遺伝子配列からユニークな抗体を発現する。ポリクローナル細胞系は、個々の細胞系を混合し、その混合物をアンプルに分配し、それによりポリクローナルリサーチセルバンク（ｐＲＣＢ）又はマスターセルバンク（ｐＭＣＢ）を作成することによって得られ、そこから、リサーチ又はマスターセルバンクの細胞を増やすことによってポリクローナルワーキングセルバンク（ｐＷＣＢ）を作成することができる。一般には、ｐＷＣＢを作成することなく、ｐＲＣＢのポリクローナル細胞系が直接使用される。

【０１８６】

ポリクローナル細胞系の生成方法における個々のステップが、以下に記載される。

【０１８７】

ｇ-１　哺乳動物細胞系のトランスフェクション及び選択

出発細胞系としてFlp-In CHO細胞系（Invitrogen）を使用した。より均一な細胞系を得るため、親Flp-In CHO細胞系を限界希釈によってサブクローニングし、数個のクローンを選択して増殖させた。成長挙動に基づき、あるクローンＣＨＯ－Ｆｌｐ－Ｉｎ（０１９）を出発細胞系として選択した。１０％ウシ胎仔血清（ＦＣＳ）を含むＨＡＭ－Ｆ１２中で、ＣＨＯ－Ｆｌｐ－Ｉｎ（０１９）細胞を付着細胞として培養した。

【０１８８】

ｆ節で得られた選択及び修復済みのV_H及びV_Lコード対を各々含む個々のプラスミド調製物を、プラスミドをコードするＦｌｐリコンビナーゼと共に、Fugene6（Roche）を用いてＴ１７５フラスコ中の約19×10^6個のＣＨＯ－Ｆｌｐ－Ｉｎ（０１９）細胞（さらなる詳細についてはWO 04/061104を参照）にコトランスフェクトした。２４時間後、細胞をトリプシン処理し、２層式（$1260cm^2$）セルファクトリー（Nunc）に移し替えた。５００μｇ／ｍｌのGeneticinの存在下で培養することによって組換え細胞系を選択し、Geneticinはトランスフェクション後４８時間で添加した。約２週間後、クローンが出現した。クローンを計数し、細胞をトリプシン処理した後、ＲＳＶ特異的抗体の１つを発現するクローンのプールとして培養した。

【０１８９】

ｇ－２　無血清浮遊培養への適合

付着した個々の抗ＲＳＶ抗体発現細胞培養物をトリプシン処理し、遠心して、適切な無血清培地（Excell302、JRH Biosciences；５００μｇ／ｍｌの抗凝集剤Geneticin（１：２５０）及び４ｍＭのＬ－グルタミン）中、細胞1.15×10^6個／ｍｌで別々の振盪フラスコ（２５０ｍｌ）に移し替えた。数週間にわたって成長及び細胞形態を追跡した。４～６週間後、細胞系は通常は、３０時間未満の倍加時間で良好且つ安定な成長挙動を示し、次に適合した個々の細胞系を複数のアンプルに凍結保存した。

【０１９０】

ｉ）節に記載される方法を用いて、適合させる間に発現した個々の抗体を上清から精製した。精製した抗体を用いて、以下に記載されるとおり抗原特異性及び生化学的特性を特性決定した。

【０１９１】

ｇ－３　細胞系の特性決定

個々の細胞系の全てについて、抗体産生及び増殖に関して特性決定した。これは以下のアッセイにより実施された。

【０１９２】

産生：

適合させる間、κ鎖特異的ＥＬＩＳＡにより個々の発現細胞系の組換え抗体の産生を追跡した。ＥＬＩＳＡプレートを、ｐＨ９．６の炭酸塩緩衝液中のヤギ抗ヒトＦｃ精製抗体（Serotec）で一晩コーティングした。プレートを洗浄緩衝液（ＰＢＳ；０．０５％Tween 20）で６回洗浄し、２％の脱脂乳を含有する洗浄緩衝液中で１時間インキュベートすることによってブロックした。細胞培養培地の上清を添加し、インキュベーションを１時間延長した。プレートを洗浄緩衝液中で６回洗浄し、二次抗体（ヤギ抗ヒトκ鎖ＨＲＰ、Serotec）を添加してインキュベーションを繰り返した。激しく洗浄した後、ＥＬＩＳＡをＴＭＢ基質で発色させて、H_2SO_4を添加することにより反応を停止した。プレートは４５０ｎｍで読み取った。

【０１９３】

さらに、細胞内染色を用いて全体的な発現レベルを測定するとともに、組換え抗体の発現との関係における細胞集団の均一性を測定した。5×10^5個の細胞を冷温のＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ；２％ＦＣＳ）中で洗浄した後、CellFix（BD-Biosciences）中で２０分間インキュベートすることによって固定した。細胞をペレット化して氷冷メタノール中で１０分間透過処理し、ＦＡＣＳ緩衝液中で２回洗浄した。懸濁液を蛍光標識し、抗体（ヤギＦ（ａｂ’）$_2$フラグメント、抗ヒトＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）－ＰＥ、Beckman Coulter）を添加した。２０分後、氷上で細胞を洗浄し、ＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁した後、ＦＡＣＳ分析にかけた。

【０１９４】

増殖：

細胞懸濁液のアリコートを週に２～３回採集し、Vi-Cell XR（細胞生存率分析器、Beckman Coulter）で分析することによって、細胞数、細胞サイズ及び生存率を測定した。Vi-Cell計測から得られた細胞数を用いて細胞培養物の倍加時間を計算した。

【０１９５】

ｇ－４　個々の抗体の抗原特異性の特性決定

特異性が十分に特徴付けられた抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂの産生を可能にするため、個別に発現した抗体の抗原及びエピトープ特異性を評価した。ｅ節に既述のとおり、スクリーニング中に同定された抗体は、単一のＲＳＶ抗原（組換えＧタンパク質、組換え又は精製Ｆタンパク質）又はそのペプチド断片（タンパク質Ｇ亜型Ａ及びＢの保存領域及びシステイン－コアモチーフ、タンパク質Ｆ上の既知の直鎖状エピトープ、及びＳＨタンパク質亜型Ａ及びＢの細胞外ドメイン）に対するその結合特異性について、ＦＬＩＳＡ、ＥＬＩＳＡ及び表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ；Biacore）によって評価することで検証した。エピトープ特異性は、ＥＬＩＳＡにおいて十分に特徴付けられた市販の抗体と競合させることによって測定したもので、そうした抗体の一部が表４に示される。本発明の個別の抗体の各々を特性決定するうえで、必ずしも表４に示される抗体を全て使用するとは限らず、可能性としては、抗原、抗原部位及び／又はエピトープに関してその結合が特徴付けられている他の抗体又は抗体断片もまた用いられ得る。簡潔には、エピトープの遮断に用いられる抗体又は抗体断片を、過剰量の、すなわち、実験的に決定されるとき７５％の最大結合性が生じる濃度の１００倍の濃度の固定化された抗原（ＲＳＶ　Ｌｏｎｇ粒子、HyTest）と共にインキュベートした（Ditzel et al., J. Mol. Biol. 1997, 267:684-695）。洗浄後、個々の抗体クローンを、様々な濃度の遮断した抗原と共にインキュベートし、標準的なＥＬＩＳＡプロトコルに従い、ヤギ抗ヒトＨＲＰコンジュゲート（Serotec）を用いて任意の結合したヒトＩｇＧを検出した。Biacoreにおいて、飽和濃度（実験的に決定された）の遮断抗体及びプローブ抗体の双方を用いて種々の抗体クローン間のペアワイズ競合を行うことにより、エピトープ特異性をさらに特性決定した。直接的なアミン結合によって固

定化された精製Ｆタンパク質又はＧタンパク質（Biacore）を抗原として使用した。ＥＬＩＳＡ及びBiacoreの双方をベースとしたエピトープマッピングにおいて、エピトープ遮断後の結合の減少を、競合のない結合と比較した。

【０１９６】

【表４】

表４：抗Ｆ及び抗Ｇ抗体のエピトープマッピング用モノクローナル抗体

MAb/Fab	抗原	抗原部位	エピトープ(aa)	Ref.
131-2a	F	F1	F1a	1,2
9C5	F	F1	F1a	5
92-11c	F	F1	F1b	1,2
102-10b	F	F1	F1c	1,2
133-1h	F	C	F2	1,2,3
130-8f	F	C	F2(241/421)	1,2,3,4
143-6c	F	A/II	F3	1,2,3
パリビズマブ	F	A/II	(272)	8
1153	F	A/II	(262)	3,4
1142	F	A/II		3
1200	F	A/II	(272)	2,4
1214	F	A/II	(276)	3,4
1237	F	A/II	(276)	3,4
1129	F	A/II	(275)	3,4
1121	F	A/II		3
1112	F	B/I	(389)	3,6
1269	F	B/I	(389)	3,6
1243	F	C	(241/421)	3,6
Fab 19	F	A/II	(266)	7
RSVF2-5	F	IV	(429)	4
Mab19	F	IV	(429)	12
7.936	F	V	(432-447)	13
9.432	F	VI	(436)	13
63-10f	G(A)	G11	GCRR(A171-187)	1,2
130-6d	G(A)	G12	(A174-214)	1,2,9
131-2g	G(A+B)	G13	(150-173)	1,2,9
143-5a	G(A+B)	G5a		2
L9	G(A+B)	A1/B1	保存(164-176)	14,15
8C5	G	ND		5
1C2	G(A)	ND	GCRR(A172-188)	10,11
3F4	G(A)	ND		10,11
4G4	G(A)	ND	GCRR(A172-188)	10,11

【０１９７】

列「抗原」はＭａｂ／Ｆａｂが結合するＲＳＶ関連抗原を示し、亜型特異性が既知の場合、それは（）内に示される。列「エピトープ（ａａ）」は、ＭＡｂ／Ｆａｂが認識するエピトープの名前を示し、さらに（）内に、ＲＳＶエスケープ突然変異体を生じるアミノ酸位置、又は結合性が示されたペプチド／タンパク質断片が示される。表４に示されている番号が付された参考文献（Ｒｅｆ．）は、以下に対応する：

１．Anderson et al., J. Clin. Microbiol. 1986, 23:475-480。
２．Anderson et al., J. Virol. 1988, 62:1232-4238。
３．Beeler & van Wyke Coelingh, J. Virol. 1989, 63:2941-2950。
４．Crowe et al., JID 1998, 177:1073-1076。
５．Sominina et al., Vestn Ross Akad Med Nauk 1995, 9:49-54。
６．Collins et al., Fields Virology, p. 1313-1351。
７．Crowe et al., Virology 1998, 252:373-375。
８．Zhao & Sullender, J. Virol. 2004, 79:3962-3968。
９．Sullender, Virology 1995, 209:70-79。
１０．Morgan et al., J. Gen. Virol. 1987, 68:2781-2788。
１１．McGill et al., J. Immunol. Methods 2005, 297:143-152。
１２．Arbiza et al., J. Gen. Virol. 1992, 73:2225-2234。

１３．Lopez et al. J. Virol. 1998, 72:6922-6928。
１４．Walsh et al., J. Gen. Virol. 1989, 70:2953-2961。
１５．Walsh et al., J. Gen. Virol. 1998, 79:479-487。

【０１９８】

さらに、抗体クローンは、種々のＲＳＶ株（Ｌｏｎｇ、Ｂ１、又は１８５３７）に感染したヒト喉頭上皮ＨＥｐ－２細胞（ＡＴＣＣ　ＣＬＬ－２３）との結合性に関しても、ＦＡＣＳ及び／又はＥＬＩＳＡによって特性決定した。モック感染ＨＥｐ－２細胞との結合性についても同様に分析した。

【０１９９】

簡潔には、ＦＡＣＳアッセイについては、ＨＥｐ－２細胞を、無血清培地中、０．１ｐｆｕ／細胞の割合で２４時間（Ｌｏｎｇ株）又は４８時間（Ｂ１株）にわたり、ＲＳＶ　Ｌｏｎｇ（ＡＴＣＣ番号ＶＲ－２６）株又はＲＳＶ　Ｂ１（ＡＴＣＣ番号ＶＲ－１４００）株のいずれかに感染させた。剥離及び洗浄後、細胞を９６ウェルプレートに分注し、個々の抗ＲＳＶ抗体の希釈液（４ｐＭ～２００μＭ）と共に３７℃で１時間インキュベートした。細胞を１％のホルムアルデヒド中で固定し、ヤギＦ（ａｂ）$_2$抗ヒトＩｇＧ－ＰＥコンジュゲート（Beckman Coulter）と共に４℃で３０分間インキュベートすることによって細胞表面結合抗体を検出した。

【０２００】

ＥＬＩＳＡアッセイについては、ＨＥｐ－２細胞を、無血清培地中、０．０１ｐｆｕ／細胞の割合でＲＳＶ　Ｌｏｎｇ株又はＲＳＶ　１８５３７株（ＡＴＣＣ番号ＶＲ－１５８０）のいずれかに感染させた。２時間にわたるインキュベーションの後、１０％ウシ胎仔血清を含む培地を添加し、細胞をさらに４５時間（Ｌｏｎｇ株）又は７０時間（１８５３７株）にわたってインキュベートした。洗浄後、個々の抗ＲＳＶ（０．１μＭ～０．０３ｎＭ）抗体の希釈液と共に細胞を室温で１時間インキュベートした。ヤギＦ（ａｂ）$_2$抗ヒトＩｇＧ－ＨＲＰコンジュゲート（Jackson ImmunoResearch）と共に室温で１時間インキュベートし、次にTMB^{PLUS}（Kem-En-Tec）を添加することにより、細胞表面結合抗体を検出した。１０分間にわたるインキュベーションの後、H_2SO_4により反応を終了させて吸光度を計測した。これらの細胞アッセイはまた、上記のウイルス粒子ＥＬＩＳＡ及びＳＰＲアッセイについて記載されるとおりの、相対的なエピトープ特異性を測定するための競合アッセイとしても用いられ得る。

【０２０１】

タンパク質Ｇ特異的であるとして同定された選択クローンを、組換えヒトフラクタルカイン（ＣＸ３ＣＬ１；R&D systems）との交差反応性についてもＥＬＩＳＡにより試験した。陽性対照としては、抗ヒトＣＸ３ＣＬ１／フラクタルカインモノクローナル抗体（R&D systems）を使用した。

【０２０２】

ｇ－５　個々の抗体の結合動態の特性決定

質量輸送の制限を回避するようセンサ表面に極めて低密度で固定化した組換え抗原を使用し、Biacore 3000（Biacore AB、Uppsala、スウェーデン）で表面プラズモン共鳴分析を用いて本発明の抗体の動態分析を実施した。分析は、個々の抗体クローンからImmunoPure Fab調製キット（Pierce）を用いて調製したＦａｂ断片で実施した。簡潔には、合計２００共鳴単位（ＲＵ）の組換えタンパク質Ｆ又は合計５０ＲＵの組換えタンパク質Ｇを、Amine Coupling Kit（Biacore）を用いて、製造者の指示に従いＣＭ５チップ表面にコンジュゲートした。Ｆａｂ断片を段階希釈により、タンパク質を固定化したチップで試験したときに２５を上回るＲＵｍａｘ値を生じなかった最適濃度から開始して、チップ表面に注入した。BIAevaluation 4.1ソフトウェア（BIAcore）の所定の１：１（ラングミュア）結合及び解離モデルを用いて、結合速度定数（ｋａ）及び解離定数（ｋｄ）を全体として評価した。

【０２０３】

Ｆａｂ断片で動態分析を実施することにより、得られたデータがＲＳＶタンパク質に対

する結合親和性を正しく反映していることが保証される。完全抗体を用いたならば、データは結合親和力を反映し得るが、それを直ちに、抗原に対する抗体の結合特性の正確な性質についての意味のある尺度として解釈することはできない。

【０２０４】

ｇ－６　個々の抗体の生化学的特性の特性決定

不均一性は、抗体及び組換えタンパク質によく見られる現象である。抗体の修飾は、典型的には発現中に起こり、例えば、Ｎ－グリコシル化のような翻訳後修飾、タンパク質分解による断片化、並びにサイズ又は電荷の不均一性をもたらすＮ末端及びＣ末端不均一性などである。加えて、その後の短期の、又は長期にわたる保管中に、メチオニン酸化及びアミド分解のような修飾が起こり得る。治療用抗体については、こうしたパラメータは十分に定義されている必要があるため、ポリクローナル細胞系の生成に先立ち、それらを分析した。

【０２０５】

精製した個々の抗体の特性決定に用いられる方法（ｉ節を参照）には、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ（還元及び非還元条件）、弱陽イオン交換クロマトグラフィー（ＩＥＸ）、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）、及びＲＰ－ＨＰＬＣ（還元及び非還元条件）が含まれた。還元及び非還元条件下でのＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析及びＳＥＣにより、精製抗体が確かに変化を受けておらず、微量の断片化され凝集した形態を伴っていることが示された。精製抗体のＩＥＸプロファイル分析の結果、単一のピークを有するプロファイルか、又はこれらの特定の抗体における電荷の不均一性を示す、複数のピークを有するクロマトグラムが得られた。ＩＥＸ分析で複数のピーク、及び／又はＳＤＳゲルにおける軽鎖又は重鎖のいずれかの異常な移動、又は普通ではないＲＰ－ＨＰＬＣプロファイルが生じた抗体調製物を、未変化のＮ末端についてはＮ末端の配列決定により、及び引き起こされた不均一性についてはオリゴ糖プロファイルの差異により、詳細に分析した。加えて、選択された抗体を、可変鎖におけるさらなるＮ－グリコシル化部位の存在について、酵素処理と、それに続くＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析を用いて分析した。

【０２０６】

ｇ－７　抗ＲＳＶ組換えポリクローナル抗体産生用のポリクローナル細胞系の樹立

樹立した発現細胞系のコレクションから、ポリクローナル細胞系及びポリクローナルリサーチ／マスターセルバンク（ｐＲＣＢ／ｐＭＣＢ）を作成するために混合されるサブセットが選択される。選択パラメータは、ポリクローナル細胞系から産生されるポリクローナル抗体の使用法及び個々の細胞系の能力に従い定義することができる。一般には、以下のパラメータが考慮される：

・細胞系の特性；ポリクローナル細胞系の安定性を最適化するよう、個々の細胞系は、倍加時間が２１～３０時間で、且つ抗体産生率が１ｐｇ／細胞／日を上回るものが好ましい。

・反応性；抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂが反応性を示すべき抗原／抗原部位及びエピトープは、慎重に考慮される。

・タンパク質化学；好ましくは、最終抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂには、生化学的特性が十分に定義された抗体が含まれる。

【０２０７】

組換え抗ＲＳＶ抗体を各々発現する個々の選択された細胞系は、解凍し、振盪フラスコ内の無血清培地中３７℃で増殖させて、２１～３４時間の集団倍加時間を有する各クローンの細胞を少なくとも4×10^{8}個に到達させる。生存率は好ましくは、９３％～９６％の範囲にある。ポリクローナル細胞系は、各細胞系からの2×10^{6}個の細胞を混合することによって調製される。ポリクローナル細胞系は、5.6×10^{7}個の細胞が入った凍結アンプルに分配され、凍結保存される。このポリクローナル細胞系を有するバイアルの集合が、ポリクローナルリサーチ／マスターセルバンク（ｐＲＣＢ／ｐＭＣＢ）と称され、そこから、ｐＲＣＢ／ｐＭＣＢの１つのアンプルを増やし、ｐＲＣＢ／ｐＭＣＢのアンプルと同じ細胞密度の約２００本のアンプルのポリクローナルワーキングセルバンク（ｐ

ＷＣＢ）を構築するのに十分な細胞数に到達させることにより、ポリクローナルワーキングセルバンク（ｐＷＣＢ）を作成することができる。セルバンクの試料は、マイコプラズマ及び無菌性について試験される。

【０２０８】

ｈ．組換えポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の発現

組換えポリクローナル抗ＲＳＶ抗体バッチは、５リットルのバイオリアクター（B. Braun Biotech International、Melsungen、独国）で産生される。簡潔には、ｐＲＣＢ又はｐＷＣＢからのバイアルを解凍し、振盪フラスコ（Corning）で増殖させる。シードトレインの細胞が、ＥｘＣｅｌｌ　３０２培地においてＧ４１８及び抗凝集剤と共に３７℃、５％CO_2で培養される。バイオリアクターに、Ｇ４１８も抗凝集剤も含まない３ｌのＥｘＣｅｌｌ　３０２培地に懸濁された細胞０．６×１０^{6}個／ｍｌが接種される。毎日、CASY又はViCell計数装置により細胞数／生細胞がモニタされる。５０時間経った時点で２０００ｍｌのＥｘＣｅｌｌ　３０２培地が補充され、９２時間後に３７℃から３２℃への温度降下が行われる。１６４時間後、細胞培養上清が回収され、ｉ）節に記載されるとおりの精製に供される。

【０２０９】

ｉ．個々の抗ＲＳＶ抗体及びポリクローナル抗ＲＳＶ抗体の精製

MabSelect SuReカラム（Protein-A）を用いて、ｇ．ｇ－２節及びｈ節に記載されるとおり発現させた抗体、ＩｇＧ１アイソタイプの全てをアフィニティー精製した。個々の抗体を、固定化したProtein AとｐＨ７．４で相互作用させた一方、カラムから夾雑タンパク質を洗浄した。続いて、ｐＨを２．７まで低下させることにより、結合した抗体をカラムから溶出させた。２８０ｎｍの吸光度測定で確定された抗体を含む画分をプールし、G-25カラムを用いて緩衝液を５ｍＭの酢酸ナトリウム、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ５に交換し、－２０℃で保管した。

【０２１０】

ｊ．インビトロ中和アッセイ

ｊ－１　インビトロ使用向けの生ＲＳＶの調製

ヒト喉頭上皮ＨＥｐ－２細胞（ＡＴＣＣ　ＣＬＬ－２３）を細胞１×１０^{7}個／フラスコで１７５ｃｍ^{2}フラスコに播種した。細胞は、３ｍｌの無血清培地中のＲＳＶ　Ｌｏｎｇ（ＡＴＣＣ番号ＶＲ－２６）、ＲＳＶ　Ａ２（Advanced Biotechnologies Inc.、ＡＴＣＣ番号ＶＲ－１５４０）、ＲＳＶ　Ｂ１（ＡＴＣＣ番号ＶＲ－１４００）又はＲＳＶ　Ｂ　Ｗａｓｈ／１８５３７（Advanced Biotechnologies Inc.、ＡＴＣＣ番号ＶＲ－１５８０）のいずれかの株に、０．１ｐｆｕ／細胞の割合で感染させた。細胞を、３７℃；５％CO_2で２時間感染させた後、３７ｍｌの完全ＭＥＭ培地を添加した。細胞変性効果が認められるまで細胞をインキュベートした。擦過することにより細胞を剥離させ、培地及び細胞を２０秒間にわたり超音波処理して一定分量を取り分け、液体窒素中でスナップ凍結して－８０℃で保管した。

【０２１１】

ｊ－２　プラーク減少中和試験（ＰＲＮＴ）

ＨＥｐ－２細胞を９６ウェル培養プレートに細胞２×１０^{4}個／ウェルで播種し、３７℃；５％CO_2で一晩インキュベートした。被検物質を無血清ＭＥＭ中に希釈し、補体（ウサギ由来の補体血清、Sigma）の不在下又は存在下に３７℃で３０分間、ＲＳＶと共にプレインキュベーションに供した。この混合物をＨＥｐ－２細胞の単層に加え、３７℃；５％CO_2で２４～７２時間インキュベートした。細胞を８０％アセトン；２０％ＰＢＳで２０分間固定した。洗浄後、ビオチン化ヤギ抗ＲＳＶ抗体（AbD Serotec）を１％ＢＳＡを含むＰＢＳ中に添加し（１：２００）、室温で１時間インキュベートした。洗浄後、ＨＲＰ－アビジンを添加し、３０分間のインキュベーションに供した。プラークを、３－アミノ－９－エチルカルバゾール（ＡＥＣ）基質と共にインキュベートすることにより発色させると、例えば、２５分間（ＲＳＶ　Ｌｏｎｇ）又は４５分間（ＲＳＶ　Ｂ１）で顕微鏡によりプラークを認めることができた。Bioreader（Bio-Sys GmbH）でプラークを計

数した。力価の比較を可能とするために適用可能な場合には、EC_{50}値（プラーク数の５０％の減少を生じさせるのに必要な有効濃度）を計算した。

【０２１２】

ｊ－３　融合阻害アッセイ

融合阻害アッセイは、被検物質の添加前にＲＳＶを感染させたことを除き、本質的にプラーク減少中和アッセイのとおりに実施した。実際には、無血清培地中でＨＥｐ－２細胞の単層にウイルスを１．５時間にわたり添加した。上清を取り出し、被検物質を補体（ウサギ由来の補体血清、Sigma）を含む、又は含まない完全ＭＥＭ培地に添加した。プレートを一晩インキュベートし、プラーク減少中和アッセイについて上述されるとおりに処理した。

【０２１３】

ｊ－４　マイクロ中和アッセイ

ｊ－２節及びｊ－３節に記載されるＰＲＮＴ及び融合阻害アッセイに加え、ＲＳＶタンパク質の検出に基づくマイクロ中和アッセイを用いてＲＳＶ中和及び融合阻害を測定した。

【０２１４】

中和試験については、被検物質を無血清ＭＥＭに希釈し、ＲＳＶと共に補体（ウサギ由来の補体血清、Sigma）の不在下又は存在下に、９６ウェル培養プレートにおいて室温で３０分間、プレインキュベーションに供した。トリプシン処理したＨＥｐ－２細胞を細胞1.5×10^{4}個／ウェルで添加し、３７℃；５％CO_2で２～３日間インキュベートした。細胞を洗浄し、８０％アセトン；２０％ＰＢＳにより４℃で１５分間固定したうえ乾燥させた。次に０．５％ゼラチンを含むＰＢＳによりプレートを室温で３０分間ブロックし、０．５％ゼラチン及び０．５％Tween-20を含むＰＢＳ中の１：２００希釈の、ＲＳＶタンパク質に対するマウスモノクローナル抗体（ＮＣＬ－ＲＳＶ３、Novocastra）のプールにより、室温で２時間染色した。洗浄後、０．５％ゼラチン及び０．５％Tween-20を含むＰＢＳ中の１：１０００希釈のポリクローナルウサギ抗マウス免疫グロブリンＨＲＰコンジュゲート（Ｐ０２６０；DakoCytomation）を添加し、室温で２時間インキュベーションに供した。プレートを洗浄し、オルトフェニレンジアミンを添加することにより発色させた。H_2SO_4を添加して反応を停止させ、ＥＬＩＳＡプレート読取機において４９０ｎｍでプレートを読み取った。

【０２１５】

融合阻害アッセイは、ウイルスを細胞に添加して３７℃；５％CO_2で１．５時間インキュベートした後に、完全ＭＥＭに希釈された被検物質を添加したことを除き、本質的にマイクロ中和試験のとおりに実施した。プレートは３７℃；５％CO_2で２～３日間インキュベートし、上記のとおり発色させた。

【０２１６】

ｋ．インビボ保護アッセイ

ｋ－１　マウス曝露モデル

試験の－１日目、７～８週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃマウスに０．２ｍｌの抗体調製物を腹腔内接種した。プラセボ処置マウスも同様に、０．１ｍｌのＰＢＳ緩衝液を腹腔内接種した。試験０日目、吸入イソフルオラン（isofluorane）を用いてマウスを麻酔し、５０μｌ中10^{-6}～10^{-7}ｐｆｕのＲＳＶ株Ａ２か、又は細胞溶解物（モック接種菌液）を鼻腔内接種した。動物に接種菌液を３０秒間吸引させた一方、麻酔から完全に覚醒するまで直立姿勢に保った。

【０２１７】

曝露後５日目に、過量のペントバルビタールナトリウムでマウスを殺処分した。死後、血清の調製用に、腋窩血管から放血させることにより血液を採取した。肺を摘出し、２．５ｍｌの緩衝液中で無菌砂と共にホモジナイズした。肺ホモジネートを遠心して砂及び細胞残屑を沈降させたうえ、上清を一定量取り分けて－７０℃で保管した。

【０２１８】

長期バージョンの曝露モデルでは、動物群を種々の時点で、すなわち、曝露後５日目、２７日目及び６９日目に殺処分し、肺ホモジネート及び血清試料を上記のとおり調製した。加えて、同じ時点で殺処分した動物の別々の群を、気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）及び病理組織試料に用いた。簡潔には、気道にカニューレ挿入し、１ｍｌの生理食塩水で洗浄した。ＢＡＬ中に存在する総細胞数を光学顕微鏡法によって測定した。ＢＡＬ細胞のCytospin調製物をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、油浸系顕微鏡法を用いて差分細胞計数を行った。洗浄後、肺を病理組織検査のために固定化処理した。緩衝ホルマリンで肺を膨らませることにより、固定された組織試料を調製し、標準方法による処理並びにヘマトキシリン及びエオシン染色のために、固定された組織をパラフィンブロックに包埋した。組織試料を光学顕微鏡法により炎症の徴候について調べた。肺の病理学スコアは、３つの肺葉（表５ａ）の各々について重症度スコアに有病率スコアを乗じたものの合計として決定した。従って、１匹のマウスについて最高の肺病理学スコアは３６である。

【０２１９】

【表５】

表５ａ．マウス曝露試験に使用される肺組織病理学スコアシステム

重症度		有病率	
0	正常	0	正常
1	血管周囲及び気管支周囲の細胞浸潤が細胞3個未満の厚さ	1	試料の25%未満
2	血管周囲及び気管支周囲の細胞浸潤が4～10個の細胞厚さ	2	試料の25～50%
3	血管周囲及び気管支周囲の細胞浸潤が細胞10個超の厚さ	3	試料の51～75%
		4	試料の75%超

【０２２０】

初めに、逆転写酵素（ＲＴ－）ＰＣＲを用いて肺試料中のＲＳＶ　ＲＮＡコピー数を定量することにより、ウイルス負荷を測定した。MagNA Pure LC Total Nucleic Acidキット（Roche Diagnostics）自動抽出システムを使用して、製造者の指示に従い肺ホモジネート試料からＲＮＡを抽出した。ＲＳＶ　ＲＮＡの検出は、Whiley et al.（J. Clinical Microbiol. 2002, 40: 4418-22）によって記載されるとおりの、ＲＳＶ亜型ＡのＮ遺伝子に特異的なプライマー及びフルオロフォア標識プローブと共に、LightCycler機器及び試薬（Roche Diagnostics）を用いてシングルチューブリアルタイムＲＴ－ＰＣＲにより実施した。既知のＲＳＶ　ＲＮＡコピー数を有する試料も同様に分析し、標準曲線を求めた。

【０２２１】

続いて、定量逆転写酵素（ＲＴ－）ＰＣＲを用いて肺試料中のＲＳＶ　ＲＮＡコピー数を測定した。RNeasyミニキット（Qiagen）を用いて、製造者の指示に従い肺ホモジネート試料からＲＮＡを抽出した。ＲＳＶ　ＲＮＡの検出は、以下の表５ｂに記載されるとおりの、ＲＳＶ亜型ＡのＮ遺伝子に特異的なプライマー及びフルオロフォア標識プローブと共に、SuperScript III Platinumワンステップ定量ＲＴ－ＰＣＲシステム（Invitrogen）を使用して実施した。既知のＲＳＶ　ＲＮＡコピー数を有する試料も同様に分析し、標準曲線を求めた。

【０２２２】

【表６】

表５ｂ．定量ＲＴ－ＰＣＲ用のＲＳＶ亜型Ａ特異的プライマー及びプローブ

名称	配列５’－３’
RSV-Aフォワード	CAA CAA AGA TCA ACT TCT GTC ATC
RSV-Aリバース	GCA CAT CAT AAT TAG GAG TAT CAA T
RSAプローブ	6-FAM-CA CCA TCC AAC GGA GCA CAG GAG AT-TAMRA

【０２２３】

Rules-Based Medicine（Austin、TX）における、そのげっ歯類マルチ分析物プロファイル（ＭＡＰ）を用いた市販の多重免疫測定により、肺組織試料中の種々のサイトカイン及びケモカインのレベルを測定した。

【０２２４】

ｋ－２　コットンラット曝露モデル

試験の－１日目、６～８週齢の雌コットンラット（Sigmodon hispidus）に０．５ｍｌの抗体調製物又はプラセボ（ＰＢＳ）を腹腔内接種する。２４時間後、動物にイソフルオラン（isofluorane）で軽度の麻酔をかけ、10^{-6}～10^{-7}ｐｆｕのＲＳＶ株Ａ２又は対照培地（モック接種菌液）の鼻腔内曝露に供する。総量１００μｌの接種菌液を投与し、両方の鼻孔に均等に分布させる。鼻腔内曝露が完了した後、各動物は最低３０秒間直立姿勢に保ち、接種菌液を完全に吸入させる。曝露後５日目に、ペントバルビタールの致死量を腹腔内注入することによって動物を殺処分し、心穿刺によって放血させる。血清試料を採取して－８０℃で凍結し、各動物を無菌条件下で解剖して肺及び鼻組織を摘出する。組織試料はホモジナイズし、上清を－８０℃でアリコートとして保管する。

【０２２５】

組織試料におけるウイルス負荷は、Van Elden et al.（J Clin Microbiol. 2003, 41(9):4378-4381）の方法に基づくTaq-Manリアルタイムアッセイにより、ＲＳＶ　ＲＮＡコピー数を定量することによって測定する。簡潔には、RNeasy（Qiagen）法を用いて、製造者の指示に従い肺ホモジネート試料からＲＮＡを抽出する。抽出されたＲＮＡは逆転写してｃＤＮＡとし、続いてＲＳＶ亜型ＡのＮ遺伝子に特異的なプライマー及び標識プローブによるSuperscript III Platinumワンステップ定量ＲＴ－ＰＣＲシステム（Invitrogen）を用いたＰＣＲにより増幅する。既知のＲＳＶ濃度を有する試料も同様に分析し、標準曲線を求める。

【０２２６】

ｋ－３　マウスにおける薬物動態試験

０日目に、７～８週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃマウスに０．２ｍｌの抗体調製物を腹腔内接種した。抗体処置後の複数の時点（０時間、４時間、２５時間、３、６、９、１３、１６、２１、２４、及び２９日）において、眼窩静脈叢から血清試料を採取した。１日目（２５時間）、６日目及び２９日目に頸椎脱臼によりマウスを屠殺して肺組織を摘出し、１．５ｍｌの緩衝液中でtissuelyzer（Qiagen）を用いてホモジナイズした。その後、肺ホモジネートを遠心して細胞残屑を沈降させ、上清を－７０℃で保管した。ヒトＩｇＧ１κ鎖ＥＬＩＳＡを用いて血清試料及び肺ホモジネート中に存在するヒト抗体のレベルを測定した。

【０２２７】

実施例２

本実施例では、抗ＲＳＶ特異性を有する完全長抗体として発現する同種V_H及びV_L対を含むクローンの単離、スクリーニング、選別及びバンク作成が説明された。

【０２２８】

ドナー

ＲＳＶの流行期に、Hvidovre Hospital（デンマーク）の小児科の職員及びそこに入院していた小児の親から合計８９人のドナーを募集した。１８ｍｌの初期血液試料を採取し

、ＣＤ１９$^{+}$Ｂ細胞を精製し（実施例１、ａ節）、ＥＬＩＳｐｏｔを用いて抗ＲＳＶ抗体の存在についてスクリーニングし（実施例１、ｂ節）、ＦＡＣＳ分析によって形質細胞の頻度を測定した。

【０２２９】

１１人のドナーが初期血液試料のスクリーニングにおいて陽性と判明し、そのうち１０人から４５０ｍｌの第２の血液試料を採取した。実施例１のａ節に従い形質芽球の単一細胞を分取した。ＣＤ１９陽性Ｂ細胞の画分でＥＬＩＳｐｏｔを実施した。

【０２３０】

第２の供与血におけるＥＬＩＳｐｏｔ頻度が全形質細胞集団のうち０．２～０．６％のＲＳＶ特異的形質細胞（ＩｇＧ$^{+}$及びＩｇＡ$^{+}$）である４人のドナーが特定された。これらの頻度は、同種V_H及びV_L対のレパートリーの連結を進めるのに十分な高さであると考えられた。

【０２３１】

同種V_H及びV_Lコード対の単離

５人のドナー由来の、単一細胞分取した形質細胞から、多重オーバーラップ伸長ＲＴ－ＰＣＲによって抗体レパートリーをコードする核酸を単離した（実施例１、ｃ節）。多重オーバーラップ伸長ＲＴ－ＰＣＲにより、重鎖可変領域遺伝子断片（V_H）と完全長軽鎖（ＬＣ）との間に物理的な連結が生じる。プロトコルは、１つはV_H増幅用で、１つはＬＣ増幅用である２種のプライマーセットを用いて、全てのV_H遺伝子ファミリー及びκ軽鎖の抗体遺伝子を増幅するように設計した。逆転写及び多重オーバーラップ伸長ＰＣＲの後、連結された配列をネステッドプライマーセットによる第２のＰＣＲ増幅に供した。

【０２３２】

各ドナーを個別に処理し、多重オーバーラップ伸長ＲＴ－ＰＣＲによって１４８０～２４５０個の重複産物を生成した。生成された各ドナー由来の連結された同種V_H及びV_Lコード対のコレクションをプールし、実施例１のｄ）節に記載されるとおり哺乳動物ＩｇＧ発現ベクター（図３）に挿入した。生成したレパートリーを大腸菌（E. coli）に形質転換し、２０枚の３８４ウェルマスタープレートに集めて保管した。レパートリーは、ドナー１人当たり1×10^{6}～3.6×10^{6}個のクローンを構成した。

【０２３３】

スクリーニング

マスタープレートの細菌クローンから調製したＤＮＡを一時的にトランスフェクトしたＣＨＯ細胞から、ＩｇＧ抗体を含有する上清を得た。その上清を、実施例１のｅ節に記載されるとおりスクリーニングした。約６００個の一次ヒットを配列決定してアラインメントした。大多数は２つ以上のメンバーのクラスターに該当したが、１回しか単離されなかったクローン、いわゆるシングルトンもあった。各クラスターの代表的なクローン及びシングルトンを、実施例１のｅ）節に記載されるとおりの検証試験に供した。対になっていないシステイン、ＰＣＲエラーとなり得る保存されていない突然変異、複数のコドンの挿入及び／又は欠失、及びトランケーションなど、好ましくない配列特徴を理由として、様々な一次ヒットを以降の特性決定から除外した。

【０２３４】

合計８５個のユニークなクローンが検証に合格した。それらは表６に要約される。各クローン番号が、特定のV_H及びV_L対を指定する。ＩＧＨＶ及びＩＧＫＶ遺伝子ファミリーが各クローンについて示され、これらのファミリーは選択したクローンのフレームワーク領域（ＦＲ）を指定する。各クローンが発現する抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）のアミノ酸配列が示され、ここでＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３は重鎖のＣＤＲ領域１、２及び３を示し、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３は軽鎖のＣＤＲ領域１、２及び３を示す。

【０２３５】

表６の情報から、完全な可変重鎖及び軽鎖配列を確立することができる。

【０２３６】

表６の個々の列のさらなる詳細は、以下に示される。

【０２３７】

ＩＧＨＶ及びＩＧＫＶ遺伝子ファミリー名は、公式なＨＵＧＯ／ＩＭＧＴ命名法（IMGT; Lefranc & Lefranc, 2001, The Immunoglobulin FactsBook, Academic Press）に従い割り当てた。付番方式及び配置は、Chothia（Al-Lazikani et al. 1997 J. Mol. Biol. 273:927-48）に従った。クローン８０９は、ＣＤＲＨ１に２つのコドンが挿入された５’を有し、これは拡張されたＣＤＲループとして翻訳される可能性が高い。クローン８３１は、ＣＤＲＨ１の３１位に１つのコドン欠失を有する。

【０２３８】

列「Ａｇ」は、ＥＬＩＳＡ、ＦＬＩＳＡ及び／又はBiacoreによって測定されるとき、指定されたクローンから産生される抗体によって認識されるＲＳＶ関連抗原を示す。「＋」は、そのクローンがＲＳＶ粒子及び／又はＲＳＶ感染細胞と結合するが、その抗原は同定されていないことを示す。

【０２３９】

列「エピトープ」は、指定されたクローンから産生される抗体（表４及び以下を参照）によって認識される抗原部位又はエピトープを示す。「Ｕ」は、そのエピトープが未知のものであることを示す。ＵＣＩ及びＵＣＩＩは、未知のクラスターＩ及びＩＩを指す。これらのクラスターに属する抗体は、類似した反応プロファイルを有するが、現在のところ特定のエピトープには割り当てられていない。抗体のなかには、Ａ＆Ｃなど、複合的なエピトープを認識するものもある。（）内に示されるエピトープは、ＥＬＩＳＡによってのみ同定されたものである。

【０２４０】

【表７－１】

表６：検証されたユニークな各クローンの配列及び特異性の概要

クローン	IGHV遺伝子	CDRH1	CDRH2	CDRH3	IGKV遺伝子	CDRL1	CDRL2	CDRL3	Ag	エピトープ
		3 3	5 6	9 0 0		2 3 3	5	8 9 9		
		1ab2345	012abc3456789012345	2345678901abcdefgh1jk1mn123		45678901abcdef234	0123456	89012345ab678		
735	4-59	D—YDWS	NIN—YRGNTNYNPSLKS	CARDVGYGGGQTFAM———DVW	3-11	RASQSVNS———HLA	NTFNRVT	CQQRSNWPPALTF	F	UC1
736	3-30	T—YGMH	FIRY—DGSTQDYVDSVKG	CAKDMDYYGSRSYSVTYYYGM—DVW	1-39	RASQRISN———HLN	GASTLQS	CQQSYRTPP—INF	F	A/11
743	1-69	T—YALT	RITP—MFDITNYAQKFQG	CARRGAVALVPAAEDPYYYGM—DVW	2-28	RSSQSLLHS-NGNNYLD	LASNRAS	CMQGSLQT———PTF	G	中心ドメイン
744	1-2	G—YYMH	WINT—SSGGTNYAQKFQG	CAREDGTMGTNSWYGWF———DPW	3-20	RASQSVSSS———YLA	GASSRAT	CQQYDSSLSTWTF	F	A/11
793	3-11	D—YYMS	YINR—GGTTIYYADSVKG	CARGLILALPTATVELGAF———DIW	1-39	RASQSITG———YLN	ATSTLQS	CQQSYNT———LTF	G	保存
794	1-18	N—YGLN	WINA—YNDNTYYSPSLQG	CARSYRSQTDILTGRYKGPGDVFDNW	1-12	RASEGISS———WLA	AASTLQS	CQQTNSFP———YTF	G	GCRRA
795	4-30-4	SGDYYWS	YIF———HSGTTYYNPSLKS	CARDVDDFPYWGWNRYL———ALW	3-20	RASQSVSSS———YLA	GASTGAT	CQQYGRTP———YTF	G	UC1
796	3-30	I1SY—DGNNTHYADSVKG	I1SY—DGNNTHYADSVKG	CAKDDWATDLAAYTYF———DVW	2-29	RSSQSLLRS-DGKTFLY	EVSSRFS	CMQGLKTR———RTF	G	保存
797	1-18	R—FGIS	WTSA—DNGNTYYAQNFQD	CVRGGVVTNRVTYYYGM———DVW	1-9	RASQGISS———YLA	AASTLQS	CQQVDTYP———LTF	G	GCRRA
798	7-4-1	S—YVAN	WINT—NTGDPAYAQDFTG	CAWFGEFGLF———DYW	1-16	RASQDINY———YLA	AASSLQS	CQQYKSLP———FTF	G	GCRRA
799	3-30	N—YGMH	VISY—DGRNKYFADSVKG	CARGSVQVWLHLGLF———DNW	1-5	RASQSVSS———WYA	EASNLES	CQQYHSYSG-YTF	F	U
800	3-33	D—YGMN	VIWH—DGSNKNYLDSVKG	CARTPYEFWSGYYF———DFW	1D-13	RASQGITD———SLA	AASRLES	CQQYSKSP———ATF	F	F1
801	3-33	S—YAMH	VIYY—EGSNEYYADSVKG	CARKWLGM———DFW	2-28	RSSQSLLAS-NGFNYVD	LGSNRAS	CMQALETP———LTF	F	F1
802	3-48	S—YEMN	YIGT—GGSDIYYGDSVKG	CARARPGYKV———DFW	1-9	RASQGISS———YLA	VASILES	CQQSKSFP———PTF	F	U
803	4-30-4	SGDYFWS	YIY———SGSTFYNASLKS	CARGGTLYTTGGEM———HIW	3-20	RASQTVSSS———YLV	GASTRAT	CQQYGGSG———LTF	F	U
804	3-64	N—YAMH	ATST—DGGSTYYADSLKG	CARRPWGFGNFF———DYW	3-20	RASQSVSSG———YLA	GASGRAT	CQQYTGSP———YTF	F	F1
805	4-59	G—DFWS	VIY———YRGSTYYNPSLKS	CAREGHHSGSGDYYSFF———DYW	1-39	RASQGINT———YLN	AASSLQS	CQQSANSP———HTF	F	(F1)
806	5-51	S—YWIG	IWYP—GDSDITYSPSFQG	CVRRGGFGTATGCYAGIWF———DPW	3-20	RASQSISSG———YLA	GASHRAT	CQQYGSSL———WTF	+	U
808	2-70	TTRMSVS	RID———WDDDKYYSTSLKT	CARTVFHTSGGYYNPYM———DVW	1-39	RASQTIAS———YLS	TASSLQS	CQHSYNTP———YTF	F	(F1)
809	5-51	FVSTWIG	IINP—ADSDTRYSPSFQG	CARRAYDSGWHF———EIW	3D-15	RASQSVGS———KLA	GASTRAT	CQQYNNWPP—YTF	F	(F1)
810	1-69	N—YAIN	RIIP—VFDITNYAQKFQG	CLRGSTRGWDTDGF———DIW	1D-17	RASQGISN———YLV	AASSLQS	CLQHNISP———YTF	F	A/11
811	1-46	N—YYTH	VINP—NGGSTTSAQKFQD	CARQRSYTGGFDAWLLTPDAS---NTW	4-1	RSSETVLYTSKNQKSYLA	WASTRES	CQQFFRSP———PTF	G	保存
812	1-69	S—YSIS	MILP—TSGTTNYAQTFQG	CARVFREFSTSTLDPYYF———DYW	3-20	RASQSVSSS———YIA	AASRRAT	CQHYGNSL———PTF	F	F1
813	5-51	S—YWIG	IIYP—GDSDTRNSPSFQG	CVRQGGYYDRNGYHEKYAF———DIW	1-5	RASQSISS———WLA	KSSILES	CQHTNSYS———GTF	F	(F1)
814	3-30-3	D—YAMH	VISY—DGANEYYAESVKG	CARAGRSSMNEEYIMYF———DNW	1-5	RASQSIGS———RLA	DASSLES	CQQYNRDSP—WTF	G	保存
816	3-23	T—YAMT	VTRA—SGDSEIYADSVRG	CANTGQRRYCSGDHCYGHF———DYW	2-28	RSSQSLLHS-DGRYYVD	LASNRAS	CMQGLHTP———WTF	G	保存
817	3-30	T—HGMH	I1SL—DGIKTHYADSVKG	CAKDHTGGTNAYFEWTYFF———DGW	3-15	WASQTIGG———NLA	GASTRAT	CQQYKNW———YTF	F	A/11
818	2-70	AGRVGVS	RID———WDDDKAFRTSLKT	CARTQVFASGGYYLYYL———DHW	1-39	RASQTIAS———YVN	AASNLQS	CQQSYSYRA-LTF	F	B/1/F1
819	4-30-4	GADYTWS	FTY———DSGSTYYNPSLRS	CARDLGYGGNSYSHSYYYGL———DVW	3-11	RASQSVSS———SLA	DASYRVT	CQQRSNWPPGLTF	F	A/11
822	5-51	N—SWIG	IIYP—GDSTTIYTPSFQG	CARQGRGF———GLW	1D-33	QASQDITY———YLS	DVSNLER	CQQYDTLP———YTF	F	U
823	4-b	SG-HFWG	SIF———HSGTTFHNPSLKS	CARVHGGF———DHW	1D-33	QASQDIGD———SLN	DASNLET	CQHYVNLPPSFTF	+	U
824	4-59	N—YYWG	HIY———FGGNTNYNPSLQS	CARDSSNWPAGY———EDW	1D-13	RPSQDISS———ALA	GASTLDY	CQQFNTYP———FTF	F	A/11* (F1&C)
825	1-18	S—NGLS	WISA—SSGNKNYAPKFQG	CAKDGGTYVYPYSIDAF———DFW	4-1	KSSQSVLYNSNNKNYLA	LASTREY	CQQYYQTP———LTF	F	A/11* (UC1)
827	1-24	A—LSKH	FFDP—EDGDTGYAQKFQG	CATVAAAGNF———DNW	1-39	RASQFISS———YLH	AASTLQS	CQQSYTNP———YTF	F	(A&C/)IV*

【表７－２】

クローン	IGHV遺伝子	CDRH1	CDRH2	CDRH3	IGKV遺伝子	CDRL1	CDRL2	CDRL3	Ag	エピトープ
		3 3	5 6	9 0 0		2 3 3	5	8 9 9		
		1ab2345	012abc345678901234	2345678901abcdef6ghijkl1mn123		46678901abcdef234	0123456	8901234 5ab678		
828	1-3	T---NGLH	LINA---GMQDTRFSQKFQG---DTW	CARTATTWYRNF---DTW	1-5	RASQSTGS---WLA	KESNLES	CQQYKND---WTF	+	A&C
829	2-70	RNRMSVS	RID---WDDDKFYNTSLQT---DVW	CARTGTVDSSGYTLYYF---DVW	1-39	RASQSIAS---YLN	AASSLHS	CQHSYSTR---FTF	F	U(F1)
830	1-18	T---YGVS	WISA---YNGNTYYLQKLQG---DVW	CARDRWGGSSSEVLSRANYGL-DVW	1-5	RASQSVTS---ELA	KASSLES	CQQYNSFP---YTF	G	GCRRA
831	1-3	----YAMH	WTNV---GNQQTKYSQRFQG---DYW	CARRASQYGEVTGNYF---DYW	1-5	RASQNIYN---WLA	DASTLES	CQQYNSLS---PTF	F	A/II
833	3-30	Y---IGMH	AISY---DGSNKQYADSVKG---APW	CAKDDFGNSNGVTFMSRV---APW	1-12	RANQDIDN---YLA	GASKLQT	CQQAKSFP---FTF	G	中心ドメイン
834	1-18	T---YGLN	WVSA---HNGNTYYAEKFHD---DYW	CVRGPNEQQLVFGLSFWF---DYW	1-12	RASQGISK---RLA	GASSLQH	CQQADSFP---FTF	G	GCRRA
835	1-18	S---YGFS	WSSV---YNGDTNYAQKFHG---DVW	CARDRNVLLPAAPFGGM---DVW	1-9	RASQGISS---YLA	AASTLQS	CQQLNSYP---RTF	G	GCRR
836	4-b	SG-HYWG	SIY---DSGNTYYTFSLKS---DIW	CARGSPGDAF---DIW	1-12	RASQGIGT---WLA	AASRLQS	CQQAYSFP---RTF	F	(A/II)
838	3-30	T---FGMH	VISY---DGNKKYYADSVKG---FDW	CAAQTPVFNESSGLV---FDW	1-27	RASQGISN---YLA	AASTLQS	CQKYNSAP---QTF	G	保存
839	3-30	S---YGLH	EISY---DGSSKFYTDSVKG---DPW	CARDLGDGYTAWGWF---DPW	3-20	RASQSVGGR---SLA	DASNRAT	CQQYGSPP---WTF	G	GCRRA
841	1-18	S---FGIS	WISA---YNGNTDYAQRLQD---DYW	CTEDESMLRGVTEGFGPI---DYW	4-1	RSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRAS	CQQFTSTP---RTF	G	GCRRA
842	1-18	R---YGIS	WISA---YNGNTYYAQNLQG---DVW	CVISPDSTIAAAEYF---DVW	1-5	RASQTISN---SLA	KASTLES	CQQYNSPS---FTF	G	GCRRA
843	1-18	N---SGVS	WISA---YNGNTYYRQSLQD---DIW	CAREGHYSGSSSSYQRDDAF---DIW	1-16	RASQGISN---YLA	TTSTLRS	CQQYHSFP---YTF	G	GCRRA
845	1-18	S---YGIS	WIGT---DNGNTYYAQKFQG---DVW	CARGGTIEATPEREYYYYGM---DVW	1-9	RASQGISS---YLA	AASTLQS	CQQLNTYP---LTF	G	GCRRA
846	4-30-2	S6GYSWS	YIY---HSGSTYYNPSLKS---YYW	CASRSFYGDY---YYW	3-20	RASQSVSSS---YLA	GASSRAT	CQQYGSSP---FTF	F	U
848	4-61	SDWNYWS	RLY---PSGNTDYHPSLKS---ESW	CAKEGSGWYF---ESW	1-5	RASQGISA---WLA	DASTLAS	CQQYTSYS---YTF	F	U
849	3-73	G---STMH	RIHSKANSYATEYAASVKG---DLW	CTRHWGEMSTIWWYF---DLW	1-39	RASQSISS---YLN	AASSLQS	CQQSYSTP---YTF	F	U
850	1-3	T---YTLH	LINA---AWGHTKYSQRFQG---DYW	CAKSGSHYGEVYGAYF---DYW	1-5	RASQNIYN---WLA	DASSLES	CQQYNIYS---PTF	F	(A/II)
851	1-18	S---LGFS	WTSA---HNGNTYYAEEFQD---DVW	CARDRGPGYSDSSFYVF---DVW	2-24	RSSQSLVNS-DGNTYLS	QISKNFS	CMQATQFP---FTF	G	GCRRA
852	1-69	G---YTIH	RLVP---SLNIPNYAQKFQG---DYW	CTRAPRGSTASHLLF---DYW	1D-33	QASQDWSY---YLN	DTSNLVT	CLQYDNLP---YTF	F	U
853	5-51	N---YWIG	VIPP---ADSDARYSPSFQG---DFW	CARPKYVFDSSGQFSEMYYF---DFW	3-20	RASQSVSSN---YLA	GASSRAA	CQQYGNSP---LTF	G	中心ドメイン
855	1-18	N---YAFS	WISG---SNGNTYYAEKFQG---DYW	CARDLLRSTYF---DYW	1D-12	RASQAISN---WLA	AASSLQS	CQQADTFP---FTF	G	GCRRA
856	1-18	N---YGFS	WISA---YNGNTYYAQNLQG---DIW	CARDGNTAGVDMWSRDGF---DIW	2-40	RSSQSLLDSNDGNTYLD	TFSYRAS	CMQRIEFP---YTF	G	GCRRA
857	3-23	S---YAMN	GISG---SGGSTYYGDSVKG---DMW	CAKEPWIDIVVASVISPYYYDGMDVW	2-28	RSSQSLLHR-NEYNYLD	WGSNRAS	CMQTLQTP---RTF	F	F1
858	1-69	G---YTIS	RVVP---TLGTPNYAQKFQG---DMW	CARMNLGSHSGRPGF---DMW	1D-33	QASQDISN---YLN	DATKLET	CQHFANLP---YTF	F	B/I/F1
859	3-33	K---YGIH	VISY---DGSKKYFTDSVKG---GYW	CATGGGVNYTSWSDVEHSSSL---GYW	1-27	RASQGIRN---YLA	AASTLQS	CQRYNSAP---LTF	G	保存
861	3-30	S---YGMH	FTWN---DGSNKYYADSVKG---DSW	CVKDEVTDSSGYYLYYF---DSW	1-39	RASQIIAS---YLN	AASSLQS	CQQSYSTPI-FTF	F	F1
863	3-23	S---YTMS	SISA---STVLTYYADSVKG---DLW	CAKDYDFWSGYPGGQYWYF---DLW	3-11	RTSQSVSS---YLA	DASNRAT	CQQRSDW---LTF	F	A/II
866	1-18	T---YGIS	WISA---DNGNTYYAQKFQG---DVW	CVRGGTYSSDVEYYYYGM---DVW	1-9	RASQGISI---YLA	AASTLQT	CQQLNTYP---LTF	G	GCRRA
867	1-69	R---YTIH	RVVP---SLGTPNYAPKFQG---DSW	CARLTLGSYTGRPGF---DSW	1D-33	QASQDINN---YLN	DATDLET	CQHFANLP---YTF	F	(F1)
868	4-b	NA-YYWG	STH---HSGSAYYNSSLKS---DPW	CARDTILTFGEPHWF---DPW	3-15	RASQSIRN---NLA	GASARAT	CQETYNWPL-LTF	G	保存
869	3-30	Y---YAMH	VISY---GETNKLYYADSVKG---DSW	CARDLRYLTYYSCSGD---DSW	3-20	RASQSLSDN---YLA	GASSRPT	CQQYGTTP---ITF	G	保存
870	4-59	N---YYWS	EIS---NTWSTNYNPSLKS---QHW	CARGLFYDSGGYYLFYF---QHW	1-39	RASQRIAS---YLN	AASSLQS	CQQSYSTPI-YTF	F	(F1)
871	3-33	N---YGMH	VTWY---DDSNKQYGDSVKG---DYW	CARASEVSISWRHRGVL---DYW	1D-33	QASQGISN---YLN	DASNLES	CQQYDNFP---YTF	F	UCI
874	3-30	H---YGMH	VISH---DGNIKYSADSVKG---DYW	CHGEGYSTSWLGTAAL---DYW	1-27	RASQGIRN---FLA	AASTLQS	CQKYNSAP---WTF	G	保存
879	3-23	A---YAMS	AISG---GGGTTYYADSVKG---DLW	CAKTRGYSYTWGDAF---DLW	3-15	RASQSVTS---NLA	GASTRAT	CQQYNWP---QTF	F	U
880	2-5	TSKLGVG	LVD---WDDDRYYRPSLKS---HHW	CAHSAYYTSSGYYLQYF---HHW	1-39	RASQTIAS---YVN	AASSLQS	CQQSYSFP---YTF	F	UCII
881	3-48	S---YEMT	HIGN---SGSMIYYADSVKG---DSW	CARSDYYDSSGYYLLYL---DSW	1-39	RASQTIAS---YVN	AASNLQS	CQQSYSVPR-LTF	F	UCII
884	1-3	N---FAMH	YINA---VNGNTQYSQKFQG---YYW	CARNNGGSALIF---YYW	1-39	RSSQTISV---FLN	AASSLHS	CQESFSS---STF	F	U
885	4-b	SN-YYWG	SMH---HSGSSYYRPSLKS---DPW	CARDLVVVTDISIKNYF---DPW	3-11	RASQSVTK---YLA	DASNRAT	CQHRRSW---PTF	+	U

10

20

30

40

50

【表７－３】

クローン	IGHV遺伝子	CDRH1 3 3 1ab2345	CDRH2 5 6 012abc3456789012345	CDRH3 9 0 0 234567890abcdefghijklmn123	IGKV遺伝子	CDRL1 2 3 3 45678901abcdef234	CDRL2 5 0123456	CDRL3 8 9 9 890123456ab678	Ag	エピトープ
886	3-30	S—YGMH	VISN—DGSNKYYADSVKG	CAKTTDQRLLYDWF————DFW	3-15	RASQSVSS————NLA	SASTRAT	CQQYNMWPP-WTF	F	A/II
887	2-70	TSRMSVS	RID——WDDDKYYSTSLKT	CARTLVYAPDSYYLFYF————DYW	1-39	RASQTIAS————YVN	AASRLQS	CQQSYSIP——WTF	F	I/(F1)
888	4-39	SSNFYWG	SIF——YSGTTYYNPSLKS	CARHGFRYCNNGVCSYINLDAF—DIW	2-28	RSSQSLLRT-NGYNYLD	LGSIRAS	CMQSLQTS—ITF	G	GCRR
889	1-18	T—YGIS	WISA—YNGNTFYAQRLQG	CARDLRMLPGGLPTRRGM————DVW	1-5	RASQSISS————WLA	KASSLES	CQQYNSYP——YTF	G	GCRRA
890	1-46	K—FYIH	IINP——SGGSTTYAQTFQD	CARGIREGGGVSVEDWMLVYSWF—DPW	1-39	RASQNIRT————FIN	AASKLES	CQQSHSTP——YTF	G	保存
891	3-30	S—YTMH	VVSY—DGNHNDYADSVKG	CVRAPGSMGL————————DVW	2-28	RSSQSLLHR-NGYNHLD	LGSNRAS	CMQALQTP——RTF	G	中心ドメイン
892	3-15	N—AWMS	LIKSHFEGGATDYAAPVKG	CAPLGGPTPF————————DYW	1-17	RAGQGIRN————DLG	GASTLQS	CLQHNSYP——WTF	+	II
893	3-30	I—YGMH	VISY—DGARKFYANSVKG	CATASTYFYDSR————————DYW	2-24	RSSRSLVHS-DGNTYLS	KISNRFS	CLQATQF——LTF	G	保存
894	3-33	D—YGMH	VIWH—DGSNIRYADSVRG	CARVPFQIWSGLYF————————DHW	3-15	RASQSVGN————NLA	GASTRAT	CQQYDKWP——ETF	F	C* (IC1)
924	4-b	SE-YYWG	SVH——HSGSTYYNPSLKS	CARDRVALGVHYWYF————————DIW	3-15	RASQSVSS————HLA	GASTRAT	CQQYDNWL——PTF	G	中心ドメイン
955	1-46	D—YGMH	IINP——DGGTTFYAEKFQD	CATLIARAYCGLADGQEGDF————DTW	1-5	RASRSITS————WLA	KASSLQS	CQQYNSYP——LTF	SH	A2 aa42-64

＊ 新しい結合実験により、アスタリスクを付したエピトープとの結合が確認された

【０２４１】

ＣＤＲＨ１という表題の列のアミノ酸配列は、上から下に、配列番号２０１～２８５に同じ順序で示される。

【０２４２】

ＣＤＲＨ２という表題の列のアミノ酸配列は、上から下に、配列番号２８６～３７０に同じ順序で示される。

【０２４３】

ＣＤＲＨ３という表題の列のアミノ酸配列は、上から下に、配列番号３７１～４５５に同じ順序で示される。

【０２４４】

ＣＤＲＬ１という表題の列のアミノ酸配列は、上から下に、配列番号４５６～５４０に同じ順序で示される。

【０２４５】

ＣＤＲＬ２という表題の列のアミノ酸配列は、上から下に、配列番号５４１～６２５に同じ順序で示される。

【０２４６】

ＣＤＲＬ３という表題の列のアミノ酸配列は、上から下に、配列番号６２６～７１０に同じ順序で示される。

【０２４７】

抗原特異性の特性決定

検証する間に、ウイルス粒子、可溶性Ｇタンパク質及びＦタンパク質並びにＧタンパク質の断片との結合性によりクローンの抗原特異性はある程度判定された。

【０２４８】

抗Ｆ反応性を有するクローンについて、個々のクローンが結合する抗原部位、及び可能であればエピトープを決定するため、そのクローンから発現した個々の抗体の特異性をさらに評価した（実施例１、ｇ－４節を参照）。図４は、クローン８０１から得られた抗体のエピトープ特異性についての、Biacore分析を用いた特性決定を示す。この分析の示すところによれば、抗体８０１をBiacore細胞に注入する前にタンパク質Ｆを１３３－１ｈ又はパリビズマブ（それぞれ、抗原部位Ｃ及びＩＩ）によって遮断するときには、抗体８０１の高度な結合性を検出できる。競合した８０１抗体の結合性は、競合のない８０１抗体の結合性と比較すると少し低下する。しかしながら、この低下幅は極めて小さいため、これは結合部位についての直接的な競合というより、立体障害に起因する可能性が高い。抗体８０１をBiacore細胞に注入する前にタンパク質Ｆを９ｃ５抗体（抗原部位Ｆ１）で遮断すると、抗体８０１のＦタンパク質との結合のほぼ完全な阻害が示される。従って、抗体８０１はタンパク質ＦにＦ１部位か、又はそれに極めて近い部位で結合すると結論付けられる。

【０２４９】

抗Ｇ反応性を有するクローンについて、個々の抗体が、Ｇタンパク質の中心ドメイン、保存領域、又はＧＣＲＲのどれに結合するのか、及びそのエピトープが保存されているのか、又は亜型特異的なのかについても決定するため、そのクローンから発現した個々の抗体の特異性をさらに評価した。これは、以下のＧタンパク質断片を使用してＥＬＩＳＡ及び／又はＦＬＩＳＡによって行った：

Ｇ（Ｂ）：ＲＳＶ株１８５３７の残基６６～２９２位（ＤＧ４４　ＣＨＯ細胞で発現する）

Ｇ（Ｂ）断片：ＲＳＶ株１８５３７の残基１２７～２０３位（大腸菌（E. coli）で発現する）

ＧＣＲＲ　Ａ：ＲＳＶ株Ｌｏｎｇの残基１７１～１８７位（選択的に形成されたシステイン架橋により合成される）

ＧＣＲＲ　Ｂ：ＲＳＶ株１８５３７の残基１７１～１８７位（選択的に形成されたシステイン架橋により合成される）

保存されたＧ：残基１６４～１７６位

【０２５０】
また、抗Ｇ反応性クローンに対し、実施例１のｇ－４節に記載されるとおりの競合アッセイによってさらなるエピトープ分析も実施した。
【０２５１】
さらに、実施例１のｅ節に記載されるとおりのスクリーニング手順で同定されたクローンの１つは、ＳＨ特異的抗体を産生する。加えて、様々なクローンが被検ＲＳＶ株の１つ又は複数に結合するが、抗原は確定していない。
【０２５２】
検証された全てのクローンについての抗原特異性に関するデータは、表６に要約される。検証済みクローンのいずれもヒト咽頭上皮細胞には結合せず、また、試験されたＧ特異的クローン（７９３、８１６、８３５、８４１、８５３、８５５、８５６、及び８８８）のいずれもヒトフラクタルカイン（ＣＸ３ＣＬ１）には結合しない。
【０２５３】
結合動態の特性決定
様々な抗体クローンについて、表面プラズモン共鳴により組換えＲＳＶ抗原に対する結合親和性を測定した。この分析は、完全長抗体の酵素切断によって調製したＦａｂ断片で実施した。ピコモル～ナノモルの範囲のK_D値を伴う様々な高親和性抗体クローンのデータが表７に提示される。参照として、市販のパリビズマブ（Synagis）に由来するＦａｂ断片も同様に分析した。
【０２５４】
【表８】
表７：選択されたクローンの動態学的な結合定数及び親和性

Fab クローン（抗原）	k_{on} (10^5 M^{-1} 秒$^{-1}$)	k_{off} (10^{-5} 1/秒)	$t_{½}$ (分)	K_D (pM)
735(F)	4.07	9.18	130	226
810(F)	17.40	34.80	33	200
818(F)	1.92	2.20	530	115
817(F)	0.92	7.54	150	820
819(F)	3.56	4.99	230	140
825(F)	7.72	15.00	77	195
858(F)	4.97	0.34	3400	7
831(F)	3.72	42	28	1130
796(G)	8.33	40.3	28.67	480
811(G)	4.98	17.1	68	340
816(G)	20.20	17.80	65	90
838(G)	2.64	5.06	230	190
853(G)	17.7	140	8.25	790
859(G)	3.8	4.63	250	120
Synagis(F)	2.00	75.70	15	3780

【０２５５】
個別の抗体を発現するクローンの細胞バンクの作成
各々が単一のV_H及びV_L遺伝子配列からユニークな抗体を発現する安定した個別の発現細胞系を生成するため、表６のクローン番号７３５、７３６、７４４、７９３、７９５、７９６、７９９、８００、８０１、８０４、８１０、８１１、８１２、８１４、８１６、８１７、８１８、８１９、８２４、８２５、８２７、８２８、８２９、８３０、８３１、８３５、８３８、８４１、８５３、８５５、８５６、８５７、８５８、８５９、８６１、８６３、８６８、８７０、８７１、８８０、８８１、８８４、８８５、８８６、８８８

、８９４及び９５５に対応する４７個のユニークな同種V_H及びV_Lコード対のサブセットを選択した。選択した４４個のクローン（８２８、８８５、及び９５５を除く上記で指定したもの）の完全配列（ＤＮＡ及び推定アミノ酸）を配列番号１～１７６に示す。

【０２５６】

４４個のクローンは、以下のV_H配列を生成することを特徴とし、配列番号１～４４に示される：

クローン番号７３５：
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＮＧＡＩＧＤＹＤＷＳＷＩＲＱＳ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＮＩＮＹＲＧＮＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＭＳＬＲＴＳＴＭＱＦＳＬ
ＫＬＳＳＡＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＶＧＹＧＧＧＱＹＦＡＭＤＶＷＳＰＧＴＴＶＴＶ
ＳＳ

クローン番号７３６：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＴＡＳＧＦＴＦＳＴＹＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＦＩＲＹＤＧＳＴＱＤＹＶＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＭＶＹ
ＶＱＭＮＳＬＲＶＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＤＭＤＹＹＧＳＲＳＹＳＶＴＹＹＹＧＭＤＶＷＧ
ＱＧＴＴＶＴＶＳＳ

クローン番号７４４：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＧＹＹＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＳＳＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＲＤＴＳＩＳＴＡＨ
ＭＥＬＲＲＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＤＧＴＭＧＴＮＳＷＹＧＷＦＤＰＷＧＱＧＴＬ
ＶＴＶＳＳ

クローン番号７９３：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＰＦＧＤＹＹＭＳＷＩＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＹＩＮＲＧＧＴＴＩＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＦ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＧＤＴＡＬＹＹＣＡＲＧＬＩＬＡＬＰＴＡＴＶＥＬＧＡＦＤＩＷＧＱＧ
ＴＭＶＴＶＳＳ

クローン番号７９５：
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＡＳＩＳＳＧＤＹＹＷＳＷＩＲ
ＱＳＰＲＫＧＬＥＷＩＧＹＩＦＨＳＧＴＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＡＶＩＳＬＤＴＳＫＮＱＦ
ＳＬＲＬＴＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＶＤＤＦＰＶＷＧＭＮＲＹＬＡＬＷＧＲＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ

クローン番号７９６：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＦＳＨＦＧＭＨＷＶＲＱＶ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＩＩＳＹＤＧＮＮＶＨＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＦ
ＬＱＭＮＳＬＲＤＤＤＴＧＶＹＹＣＡＫＤＤＶＡＴＤＬＡＡＹＹＹＦＤＶＷＧＲＧＴＬＶ
ＴＶＳＳ

クローン番号７９９：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＫＬＳＣＥＡＳＧＦＮＦＮＮＹＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＳＹＤＧＲＮＫＹＦＡＤＳＶＫＧＲＦＩＩＳＲＤＤＳＲＮＴＶＦ
ＬＱＭＮＳＬＲＶＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＳＶＱＶＷＬＨＬＧＬＦＤＮＷＧＱＧＴＬＶＴ
ＶＳＳ

クローン番号８００：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＡＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＥＶＳＧＦＳＦＳＤＹＧＭＮＷＶＲＱＧ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＨＤＧＳＮＫＮＹＬＤＳＶＫＧＲＦＴＶＳＲＤＮＳＫＮＴＬＦ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＴＰＹＥＦＷＳＧＹＹＦＤＦＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ

クローン番号８０１：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＰＦＮＳＹＡＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＹＹＥＧＳＮＥＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＤＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＫＷＬＧＭＤＦＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ

クローン番号８０４：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＲＰＧＧＳＬＲＬＳＣＳＡＳＧＦＴＦＳＮＹＡＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＲＬＥＹＶＳＡＴＳＴＤＧＧＳＴＹＹＡＤＳＬＫＧＴＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＳＳＬＳＴＥＤＴＡＩＹＹＣＡＲＲＦＷＧＦＧＮＦＦＤＹＷＧＲＧＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８１０：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＳＧＳＳＶＫＶＳＣＲＡＳＧＧＴＦＧＮＹＡＩＮＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＶＧＲＩＩＰＶＦＤＴＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＲＳＴＮＴＡＩ
ＭＱＬＳＳＬＲＰＱＤＴＡＭＹＹＣＬＲＧＳＴＲＧＷＤＴＤＧＦＤＩＷＧＱＧＴＭＶＴＶ
ＳＳ
クローン番号８１１：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＶＶＥＴＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＩＦＧＮＹＹＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＡＶＩＮＰＮＧＧＳＴＴＳＡＱＫＦＱＤＲＩＴＶＴＲＤＴＳＴＴＴＶＹ
ＬＥＶＤＮＬＲＳＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＱＲＳＶＴＧＧＦＤＡＷＬＬＩＰＤＡＳＮＴＷＧ
ＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
クローン番号８１２：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＭＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＳＦＳＳＹＳＩＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＲＧＬＥＷＶＧＭＩＬＰＩＳＧＴＴＮＹＡＱＴＦＱＧＲＶＩＩＳＡＤＴＳＴＳＴＡＹ
ＭＥＬＴＳＬＴＳＥＤＴＡＶＹＦＣＡＲＶＦＲＥＦＳＴＳＴＬＤＰＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８１４：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＫＳＶＲＬＳＣＶＧＳＧＦＲＬＭＤＹＡＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＤＷＶＡＶＩＳＹＤＧＡＮＥＹＹＡＥＳＶＫＧＲＦＴＶＳＲＤＮＳＤＮＴＬＹ
ＬＱＭＫＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＦＣＡＲＡＧＲＳＳＭＮＥＥＶＩＭＹＦＤＮＷＧＬＧＴＬ
ＶＴＶＳＳ
クローン番号８１６：
ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＶＡＳＧＦＴＦＳＴＹＡＭＴＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＲＡＳＧＤＳＥＩＹＡＤＳＶＲＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＶＦ
ＬＱＭＤＳＬＲＶＥＤＴＡＶＹＦＣＡＮＩＧＱＲＲＹＣＳＧＤＨＣＹＧＨＦＤＹＷＧＱＧ
ＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８１７：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＧＦＮＴＨＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＬＳＩＩＳＬＤＧＩＫＴＨＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＶＦ
ＬＱＬＳＧＬＲＰＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＤＨＩＧＧＴＮＡＹＦＥＷＴＶＰＦＤＧＷＧＱＧ
ＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８１８：
ＱＶＴＬＲＥＳＧＰＡＶＶＫＰＴＥＴＬＴＬＴＣＡＦＳＧＦＳＬＮＡＧＲＶＧＶＳＷＩＲ
ＱＰＰＧＱＡＰＥＷＬＡＲＩＤＷＤＤＤＫＡＦＲＴＳＬＫＴＲＬＳＩＳＫＤＳＳＫＮＱＶ
ＶＬＴＬＳＮＭＤＰＡＤＴＡＴＹＹＣＡＲＴＱＶＦＡＳＧＧＹＹＬＹＹＬＤＨＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８１９：
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＱＴＬＳＬＴＣＴＶＳＳＧＡＩＳＧＡＤＹＹＷＳＷＩＲ
ＱＰＰＧＫＧＬＥＷＶＧＦＩＹＤＳＧＳＴＹＹＮＰＳＬＲＳＲＶＴＩＳＩＤＴＳＫＫＱＦ
ＳＬＫＬＴＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＬＧＹＧＧＮＳＹＳＨＳＹＹＹＧＬＤＶＷＧ
ＲＧＴＴＶＴＶＳＳ
クローン番号８２４：
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＧＳＩＧＮＹＹＷＧＷＩＲＱＰ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＨＩＹＦＧＧＮＴＮＹＮＰＳＬＱＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＲＮＱＦＳＬ
ＫＬＮＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＳＳＮＷＰＡＧＹＥＤＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８２５：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＹＴＦＴＳＮＧＬＳＷＶＲＱＡ

ＰＧＱＧＦＥＷＬＧＷＩＳＡＳＳＧＮＫＫＹＡＰＫＦＱＧＲＶＴＬＴＴＤＩＳＴＳＴＡＹ
ＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＫＤＧＧＴＹＶＰＹＳＤＡＦＤＦＷＧＱＧＴＭＶＴ
ＶＳＳ
クローン番号８２７：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＲＶＳＧＨＴＦＴＡＬＳＫＨＷＭＲＱＧ
ＰＧＧＧＬＥＷＭＧＦＦＤＰＥＤＧＤＴＧＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＥＤＴＡＴＧＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＴＳＤＤＴＡＶＹＹＣＡＴＶＡＡＡＧＮＦＤＮＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８２９：
ＱＶＴＬＫＥＳＧＰＡＬＶＫＡＴＱＴＬＴＬＴＣＴＦＳＧＦＳＬＳＲＮＲＭＳＶＳＷＩＲ
ＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＲＩＤＷＤＤＤＫＦＹＮＴＳＬＱＴＲＬＴＩＳＫＤＴＳＫＮＱＶ
ＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＲＴＧＩＹＤＳＳＧＹＹＬＹＹＦＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８３０：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＶＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＴＹＧＶＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＮＴＹＹＬＱＫＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹ
ＭＥＬＲＧＬＲＳＤＤＴＡＭＹＹＣＡＲＤＲＶＧＧＳＳＳＥＶＬＳＲＡＫＮＹＧＬＤＶＷ
ＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
クローン番号８３１：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＡＮＩＦＴＹＡＭＨＷＶＲＱＡＰ
ＧＱＲＬＥＷＭＧＷＩＮＶＧＮＧＱＴＫＹＳＱＲＦＱＧＲＶＴＩＴＲＤＴＳＡＴＴＡＹＭ
ＥＬＳＴＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＡＳＱＹＧＥＶＹＧＮＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴ
ＶＳＳ
クローン番号８３５：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＲＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＩＳＹＧＦＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＳＳＶＹＮＧＤＴＮＹＡＱＫＦＨＧＲＶＮＭＴＴＤＴＳＴＮＴＡＹ
ＭＥＬＲＧＬＲＳＤＤＴＡＶＹＦＣＡＲＤＲＮＶＶＬＬＰＡＡＰＦＧＧＭＤＶＷＧＱＧＴ
ＭＶＴＶＳＳ
クローン番号８３８：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＴＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＴＦＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＳＹＤＧＮＫＫＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＶＮＳＬＲＶＥＤＴＡＶＹＹＣＡＡＱＴＰＹＦＮＥＳＳＧＬＶＰＤＷＧＱＧＴＬＶＴ
ＶＳＳ
クローン番号８４１：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＩＳＦＧＩＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＮＴＤＹＡＱＲＬＱＤＲＶＴＭＴＲＤＴＡＴＳＴＡＹ
ＬＥＬＲＳＬＫＳＤＤＴＡＶＹＹＣＴＲＤＥＳＭＬＲＧＶＴＥＧＦＧＰＩＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８５３：
ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＱＳＬＫＩＳＣＫＴＳＧＹＩＦＴＮＹＷＩＧＷＶＲＱＲ
ＰＧＫＧＬＥＷＭＧＶＩＦＰＡＤＳＤＡＲＹＳＰＳＦＱＧＱＶＴＩＳＡＤＫＳＩＧＴＡＹ
ＬＱＷＳＳＬＫＡＳＤＴＡＩＹＹＣＡＲＰＫＹＹＦＤＳＳＧＱＦＳＥＭＹＹＦＤＦＷＧＱ
ＧＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８５５：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＰＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＶＬＴＮＹＡＦＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＬＧＷＩＳＧＳＮＧＮＴＹＹＡＥＫＦＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹ
ＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＶＹＦＣＡＲＤＬＬＲＳＴＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８５６：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＦＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＲＧＬＥＷＭＧＷＩＳＡＹＮＧＮＴＹＹＡＱＮＬＱＧＲＶＴＭＴＴＤＴＳＴＴＴＡＹ
ＭＶＬＲＳＬＲＳＤＤＴＡＭＹＹＣＡＲＤＧＮＴＡＧＶＤＭＷＳＲＤＧＦＤＩＷＧＱＧＴ

ＭＶＴＶＳＳ
クローン番号８５７：
ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＰＬＲＬＳＣＶＡＳＧＦＳＦＳＳＹＡＭＮＷＩＲＬＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＳＧＩＳＧＳＧＧＳＴＹＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＥＰＷＩＤＩＶＶＡＳＶＩＳＰＹＹＹＤＧＭＤＶ
ＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ
クローン番号８５８：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＳＦＤＧＹＴＩＳＷＬＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＲＶＶＰＴＬＧＦＰＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＶＴＡＤＲＳＴＮＴＡＹ
ＬＥＬＳＲＬＴＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＭＮＬＧＳＨＳＧＲＰＧＦＤＭＷＧＱＧＴＬＶＴ
ＶＳＳ
クローン番号８５９：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＶＳＧＳＳＦＳＫＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＳＹＤＧＳＫＫＹＦＴＤＳＶＫＧＲＦＴＩＡＲＤＮＳＱＮＴＶＦ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＧＧＧＶＮＶＴＳＷＳＤＶＥＨＳＳＳＬＧＹＷＧ
ＬＧＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８６１：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＦＩＷＮＤＧＳＮＫＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＶＫＤＥＶＹＤＳＳＧＹＹＬＹＹＦＤＳＷＧＱＧＴＬ
ＶＴＶＳＳ
クローン番号８６３：
ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＳＹＴＭＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳＩＳＡＳＴＶＬＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＳＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＫＤＹＤＦＷＳＧＹＰＧＧＱＹＷＦＦＤＬＷＧＲＧ
ＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８６８：
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＴＰＳＥＴＬＳＶＴＣＴＶＳＮＹＳＩＤＮＡＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＨＨＳＧＳＡＹＹＮＳＳＬＫＳＲＡＴＩＳＩＤＴＳＫＮＱＦＳ
ＬＮＬＲＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＴＩＬＴＦＧＥＰＨＷＦＤＰＷＧＱＧＴＬＶＴ
ＶＳＳ
クローン番号８７０：
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＤＳＩＳＮＹＹＷＳＷＩＲＱＰ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＥＩＳＮＴＷＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＬＤＭＰＫＮＱＬＳＬ
ＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＬＦＹＤＳＧＧＹＹＬＦＹＦＱＨＷＧＱＧＴＬＶ
ＴＶＳＳ
クローン番号８７１：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＶＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＮＹＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＹＤＤＳＮＫＱＹＧＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＳＴＬＹ
ＬＱＭＤＲＬＲＶＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＡＳＥＹＳＩＳＷＲＨＲＧＶＬＤＹＷＧＱＧＴＬ
ＶＴＶＳＳ
クローン番号８８０：
ＱＩＴＬＫＥＳＧＰＴＬＶＲＰＴＱＴＬＴＬＴＣＴＦＳＧＦＳＬＳＴＳＫＬＧＶＧＷＩＲ
ＱＰＰＧＫＡＬＥＷＬＡＬＶＤＷＤＤＤＲＲＹＲＰＳＬＫＳＲＬＴＶＴＫＤＴＳＫＮＱＶ
ＶＬＴＭＴＮＭＤＰＶＤＴＡＴＹＹＣＡＨＳＡＹＹＴＳＳＧＹＹＬＱＹＦＨＨＷＧＰＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８８１：
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＥＶＳＧＦＴＦＮＳＹＥＭＴＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＳＨＩＧＮＳＧＳＭＩＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＶＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＳＤＹＹＤＳＳＧＹＹＬＬＹＬＤＳＷＧＨＧＴＬ

ＶＴＶＳＳ
クローン番号８８４：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＲＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＨＴＦＩＮＦＡＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＹＩＮＡＶＮＧＮＴＱＹＳＱＫＦＱＧＲＶＴＦＴＲＤＴＳＡＮＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＮＮＧＧＳＡＩＩＦＹＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
クローン番号８８６：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＳＦＳＳＹＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＳＮＤＧＳＮＫＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＫＴＭＹ
ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＦＣＡＫＴＴＤＱＲＬＬＶＤＷＦＤＰＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ
クローン番号８８８：
ＱＬＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＡＳＧＧＳＩＮＳＳＮＦＹＷＧＷＩＲ
ＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＳＩＦＹＳＧＴＴＹＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦ
ＳＬＫＬＳＰＶＴＡＡＤＴＡＶＹＨＣＡＲＨＧＦＲＹＣＮＮＧＶＣＳＩＮＬＤＡＦＤＩＷ
ＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ
クローン番号８９４：
ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＫＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＲＦＳＤＹＧＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＳＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＨＤＧＳＮＩＲＹＡＤＳＶＲＧＲＦＳＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＭＮＳＭＲＡＤＤＴＡＦＹＹＣＡＲＶＰＦＱＩＷＳＧＬＹＦＤＨＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ

【０２５７】

これらのV_Hアミノ酸配列は、以下の核酸配列によってコードされるクローンにあり、配列番号４５～８８としても示される：

クローン番号７３５：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｃａｇｇａｇｔｃｇｇｇｃｃｃａｇｇａｃｔｇｇｔｇａａｇｃ
ｃｔｔｃｇｇａｇａｃｃｃｔｇｔｃｃｃｔｃａｃｇｔｇｃａｃｔｇｔｇｔｃｔａａｔｇｇ
ｃｇｃｃａｔｃｇｇｃｇａｃｔａｃｇａｃｔｇｇａｇｃｔｇｇａｔｔｃｇｔｃａｇｔｃｃ
ｃｃａｇｇｇａａｇｇｇａｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇｇａａｃａｔａａａｔｔａｃａ
ｇａｇｇｇａａｃａｃｃａａｃｔａｃａａｃｃｃｃｔｃｃｃｔｃａａｇａｇｔｃｇａｇｔ
ｃａｃｃａｔｇｔｃｃｃｔａｃｇｃａｃｇｔｃｃａｃｇａｔｇｃａｇｔｔｃｔｃｃｃｔｇ
ａａｇｃｔｇａｇｃｔｃｔｇｃｇａｃｃｇｃｔｇｃｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔｃｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃｇａｇａｇａｔｇｔａｇｇｃｔａｃｇｇｔｇｇｃｇｇｇｇｃａｇｔａｔｔｔ
ｃｇｃｇａｔｇｇａｃｇｔｃｔｇｇａｇｃｃｃａｇｇｇａｃｃａｃｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｇａｇｔ
クローン番号７３６：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｇｔｇｇｔｃｃａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔａｃａｇｃｇｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃａｃｃｔｔｃａｇｔａｃｃｔａｔｇｇｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔ
ｃｃｃｇｇｃａａｇｇｇｇｃｔｇｇａａｔｇｇｇｔｇｇｃａｔｔｔａｔａｃｇｇｔａｔｇ
ａｔｇｇａａｇｔａｃｔｃａａｇａｃｔａｔｇｔａｇａｃｔｃｃｇｔｇａａｇｇｇｃｃｇ
ａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｔａｔｇｇｔｇｔａｔ
ｇｔｇｃａｇａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｔｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｔｇｔｃｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａａａｇａｃａｔｇｇａｔｔａｃｔａｔｇｇｔｔｃｇｃｇｇａｇ
ｔｔａｔｔｃｔｇｔｃａｃｃｔａｃｔａｃｔａｃｇｇａａｔｇｇａｃｇｔｃｔｇｇｇｇｃ
ｃａａｇｇｇａｃｃａｃｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号７４４：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｇａｔａ
ｃａｃｃｔｔｃａｇｃｇｇｃｔａｔｔａｔａｔｇｃａｃｔｇｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｔｇｇａｔｃａａｃａｃｔａ

gcagtggtggcacaaactatgcgcagaagtttcagggcag
ggtcaccatgaccagggacacgtccatcagcacagcccac
atggaactgaggaggctgagatctgacgacacggccgtgt
attattgtgcgagagagggacggcaccatgggtactaatag
ttggtatggctggttcgaccccctggggccagggaaccctg
gtcaccgtctcgagt

クローン番号７９３：

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtcaagc
ctgggggggtccctgagactctcctgtgcggcctctggatt
ccccttcggtgactactacatgagctggatccgccaggct
ccagggaagggactggagtgggttgcatacattaatagag
gtggcactaccatatactacgcagactctgtgaagggccg
attcaccatctccagggacaacgccaagaactccctgttt
ctgcaaatgaacagcctgagagccggggacacggccctct
attactgtgcgagagggctaattctagcactaccgactgc
tacggttgagttaggagctttgatatctggggccaaggg
acaatggtcaccgtctcgagt

クローン番号７９５：

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagc
cttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtgc
ctccatcagcagtggtgattattactggagttggatccgt
cagtctccaagggaagggcctggagtggattgggtacatct
tccacagtgggaccacgtactacaacccgtccctcaagag
tcgagctgtcatctcactggacacgtccaagaaccaattc
tccctgaggctgacgtctgtgactgccgcagacacggccg
tctattattgtgccagagatgtcgacgatttttcccgtttg
gggtatgaatcgatatcttgccctctggggccggggaacc
ctggtcaccgtctcgagt

クローン番号７９６：

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagc
ctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggatt
cagcttcagtcactttggcatgcactgggtccgccaggtt
ccaggcaaggggctggagtgggtggcaattatatcatatg
atgggaataatgtacactatgccgactccgtaaagggccg
attcaccatctccagagacaattcccaagaacacgctgttt
ctgcaaatgaacagcctgagagatgacgacacgggtgtgt
attactgtgcgaaggacgacgtggcgacagatttggctgc
ctactactacttcgatgtctggggccgtggcaccctggtc
accgtctcgagt

クローン番号７９９：

caggtgcagctggtggagtctgggggcggcgtggtccagc
ctgggaggtccctgaaactctcttgtgaagcctctggatt
caacttcaataattatggcatgcactgggtccgccaggca
ccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatttcatatg
acggaagaaataagtattttgctgactccgtgaagggccg
attcatcatctccagagacgattccaggaacacagtgttt
ctgcaaatgaacagcctgcgagttgaagatacggccgtct
attactgtgcgagaggcagcgtacaagtctggctacattt
gggacttttttgacaactggggccagggaaccctggtcacc
gtctcgagt

クローン番号８００：
caggtgcagctggtggagtctgggggagccgtggtccagc
ctgggaggtccctgagactctcctgtgaagtgtctggatt
cagtttcagtgactatggcatgaactgggtccgccagggt
ccagggcaaggggctggagtgggtggcagttatatggcatg
acggaagtaataaaaattatctagactccgtgaagggccg
attcaccgtctccagagacaattccaagaacacattgttt
ctgcaaatgaacagcctgagagccgaagacacggctgtat
attactgtgcgagggacgccttacgagttttgggagtggcta
ttactttgacttctggggccagggaaccctggtcaccgtc
tcgagt
クローン番号８０１：
caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagc
ctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcgtctggatt
ccccttcaatagctatgccatgcactgggtccgccaggct
ccaggcaaggggctggagtgggtggcagtgatatattatg
aagggagtaatgaatattatgcagactccgtgaagggccg
attcaccatctccagagacaattccaagaacactctgtat
ttgcaaatggatagcctgagagccgaggacacggctgtct
attactgtgcgaggaagtggctgggggatggacttcttgggg
ccagggaaccctggtcaccgtctcgagt
クローン番号８０４：
gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccggc
ctgggggggtccctgagactctcctgttcagcctctggatt
caccttcagtaactatgctatgcactgggtccgccaggct
ccagggaagagactggaatatgtttcagctactagtactg
atgggggggagcacatactacgcagactccctaaagggcac
attcaccatctccagagacaattccaagaacacactgtat
cttcaaatgagcagtctcagtactgaggacacggctattt
attactgcgcccgccgattctggggatttggaaacttttt
tgactactgggggccggggaaccctggtcaccgtctcgagt
クローン番号８１０：
caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagt
ccgggtcctcggtgaaggtctcctgcagggcttctggagg
caccttcgggcaattatgctatcaactgggtgcgacaggcc
cctggacaagggcttgagtgggtgggaaggatcatccctg
tctttgatacaacaaactacgcacagaagttccagggcag
agtcacgattaccgcggacagatccacaaaacacagccatc
atgcaactgagcagtctgcgacctcaggacacggccatgt
attattgttttgagaggttccaccccgtggctggggatactga
tggttttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgtc
tcgagt
クローン番号８１１：
caggttcagctggtgcagtctggggctgtcgtggagacgc
ctgggggccctcagtgaaggtctcctgcaaggcatctggata
catcttcggcaactactatatccactgggtgcggcaggcc
cctggacaagggcttgagtggatggcagttatcaatcccca
atggtggtagcacaacttccgcacagaagttccaagacag
aatcaccgtgaccagggacacgtccacgaccactgtctat
ttggaggttgacaacctgagatctgaggacacggccacat

a t t a t t g t g c g a g a c a g a g a t c t g t a a c a g g g g g c t t t g a
c g c g t g g c t t t t a a t c c c a g a t g c t t c t a a t a c c t g g g g c
c a g g g g a c a a t g g t c a c c g t c t c g a g t

クローン番号８１２：

c a g g t g c a g c t g g t g c a g t c t g g g g c t g a g a t g a a g a a g c
c t g g g t c c t c g g t g a a g g t c t c c t g c a a g g c t t c t g g a g g
c t c c t t c a g c a g c t a t t c t a t c a g c t g g g g t g c g a c a g g c c
c c t g g a c g a g g g c t t g a g t g g g t g g g a a t g a t c c t g c c t a
t c t c t g g t a c a a c a a a c t a c g c a c a g a c a t t t c a g g g c a g
a g t c a t c a t t a g c g c g g a c a c a t c c a c g a g c a c a g c c t a c
a t g g a g c t g a c c a g c c t c a c a t c t g a a g a c a c g g c c g t g t
a t t t c t g t g c g a g a g t c t t t a g a g a a t t t a g c a c c t c g a c
c c t t g a c c c c t a c t a c t t t g a c t a c t g g g g c c a g g g a a c c
c t g g t c a c c g t c t c g a g t

クローン番号８１４：

c a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g g a g g c g t g g t c c a g c
c t g g g a a g t c c g t g a g a c t c t c c t g t g t a g g c t c t g g c t t
c a g g c t c a t g g a c t a t g c t a t g c a c t g g g t c c g c c a g g c t
c c a g g c a a g g g a c t g g a t t g g g t g g c a g t t a t t t c a t a t g
a t g g a g c c a a t g a a t a c t a c g c a g a g t c c g t g a a g g g c c g
a t t c a c c g t c t c c a g a g a c a a t t c a g a c a a c a c t c t g t a t
c t a c a a a t g a a g a g c c t g a g a g c t g a g g a c a c g g c t g t g t
a t t t c t g t g c g a g a g c g g g c c g t t c c t c t a t g a a t g a a g a
a g t t a t t a t g t a c t t t g a c a a c t g g g g c c t g g g a a c c c t g
g t c a c c g t c t c g a g t

クローン番号８１６：

g a g g t g c a g c t g t t g g a g t c t g g g g g a g g c t t g g t c c a g c
c t g g g g g g g t c c c t g a g a c t c t c c t g t g t a g c c t c c g g a t t
c a c c t t t a g t a c c t a c g c c a t g a c c t g g g t c c g c c a g g c t
c c a g g g a a g g g g c t g g a g t g g g t c t c a g t c a t t c g t g c t a
g t g g t g a t a g t g a a a t c t a c g c a g a c t c c g t g a g g g g c c g
g t t c a c c a t c t c c a g a g a c a a t t c c a a g a a c a c g g t g t t t
c t g c a a a t g g a c a g c c t g a g a g t c g a g g a c a c g g c c g t a t
a t t t c t g t g c g a a t a t a g g c c a g c g t c g g t a t t g t a g t g g
t g a t c a c t g c t a c g g a c a c t t t g a c t a c t g g g g c c a g g g a
a c c c t g g t c a c c g t c t c g a g t

クローン番号８１７：

c a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g g a g g c g t g g t c c a a c
c t g g g a g g t c c c t g a g a c t c t c c t g t g c a g c c t c t g g a t t
c g g c t t c a a c a c c c a t g g c a t g c a c t g g g t c c g c c a g g c t
c c a g g c a a g g g g c t g g a g t g g c t g t c a a t t a t c t c a c t t g
a t g g g a t t a a g a c c c a c t a t g c a g a c t c c g t g a a g g g c c g
a t t c a c c a t c t c c a g a g a c a a t t c c a a g a a c a c g g t g t t t
c t a c a a t t g a g t g g c c t g a g a c c t g a a g a c a c g g c t g t a t
a t t a c t g t g c g a a a g a t c a t a t t g g g g g g a c g a a c g c a t a
t t t t g a a t g g a c a g t c c c g t t t g a c g g c t g g g g c c a g g g a
a c c c t g g t c a c c g t c t c g a g t

クローン番号８１８：

c a g g t c a c c t t g a g g g a g t c t g g t c c a g c g g t g g t g a a g c
c c a c a g a a a c g c t c a c t c t g a c c t g c g c c t t c t c t g g g t t

ｃｔｃａｃｔｃａａｃｇｃｃｇｇｔａｇａｇｔｇｇｇｔｇｔｇａｇｔｔｇｇａｔｃｃｇｔ
ｃａｇｃｃｃｃｃａｇｇｇｃａｇｇｃｃｃｃｇｇａａｔｇｇｃｔｔｇｃａｃｇｃａｔｔｇ
ａｔｔｇｇｇａｔｇａｔｇａｔａａａｇｃｇｔｔｃｃｇｃａｃａｔｃｔｃｔｇａａｇａｃ
ｃａｇａｃｔｃａｇｃａｔｃｔｃｃａａｇｇａｃｔｃｃｔｃｃａａａａａｃｃａｇｇｔｇ
ｇｔｃｃｔｔａｃａｃｔｇａｇｃａａｃａｔｇｇａｃｃｃｔｇｃｇｇａｃａｃａｇｃｃａ
ｃａｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｃｃｇｇａｃａｃａｇｇｔｃｔｔｃｇｃａａｇｔｇｇａｇｇ
ｃｔａｃｔａｃｔｔｇｔａｃｔａｃｃｔｔｇａｃｃａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃ
ｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８１９：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｃａｇｇａｇｔｃｇｇｇｃｃｃａｇｇａｃｔｇｇｔｇａａｇｃ
ｃｔｔｃａｃａｇａｃｃｃｔｇｔｃｃｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｔｇｔｃｔｃｔａｇｔｇｇ
ｃｇｃｃａｔｃａｇｔｇｇｔｇｃｔｇａｔｔａｃｔａｃｔｇｇａｇｔｔｇｇａｔｃｃｇｃ
ｃａｇｃｃｃｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｃｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｔｇｇｇｔｔｃａｔｃｔ
ａｔｇａｃａｇｔｇｇｇａｇｃａｃｃｔａｃｔａｃａａｃｃｃｇｔｃｃｃｔｃａｇｇａｇ
ｔｃｇａｇｔｇａｃｃａｔａｔｃａａｔａｇａｃａｃｇｔｃｃａａｇａａｇｃａｇｔｔｃ
ｔｃｃｃｔｇａａｇｃｔｇａｃｃｔｃｔｇｔｇａｃｔｇｃｃｇｃａｇａｃａｃｇｇｃｃｇ
ｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｃａｇａｇａｔｃｔａｇｇｃｔａｃｇｇｔｇｇｔａａｃｔｃ
ｔｔａｃｔｃｃｃａｃｔｃｃｔａｃｔａｃｔａｃｇｇｔｔｔｇｇａｃｇｔｃｔｇｇｇｇｃ
ｃｇａｇｇｇａｃｃａｃｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８２４：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｃａｇｇａｇｔｃｇｇｇｃｃｃａｇｇａｃｔｇｇｔｇａａｇｃ
ｃｔｔｃｇｇａｇａｃｃｃｔｇｔｃｃｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｔｇｔｃｔｃｔｇｇｔｇｇ
ｃｔｃｃａｔｃｇｇａａａｔｔａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｔｇｇａｔｃｃｇｇｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｇｇｇａａｇｇｇａｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇｇｃａｔａｔｃｔａｃｔｔｃｇ
ｇｔｇｇｃａａｃａｃｃａａｃｔａｃａａｃｃｃｔｔｃｃｃｔｃｃａｇａｇｔｃｇａｇｔ
ｃａｃｃａｔｔｔｃａｇｔｃｇａｃａｃｇｔｃｃａｇｇａａｃｃａｇｔｔｃｔｃｃｃｔｇ
ａａｇｔｔｇａａｃｔｃｔｇｔｇａｃｃｇｃｃｇｃｇｇａｃａｃｇｇｇｃｃｇｔｇｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃｇａｇｇｇａｔａｇｃａｇｃａａｃｔｇｇｃｃｃｇｃａｇｇｃｔａｔｇａ
ｇｇａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８２５：
ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇａｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｔｔｃｔｇｇｔｔａ
ｃａｃｃｔｔｔａｃｃａｇｔａａｔｇｇｔｃｔｃａｇｃｔｇｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｇｔｔｔｇａｇｔｇｇｃｔｇｇｇａｔｇｇａｔｃａｇｃｇｃｔａ
ｇｔａｇｔｇｇａａａｃａａａａａｇｔａｔｇｃｃｃｃｇａａａｔｔｃｃａｇｇｇａａｇ
ａｇｔｃａｃｃｔｔｇａｃｃａｃａｇａｃａｔｔｔｃｃａｃｇａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａａｃｔｇａｇｇａｇｔｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｃｇａｔａｃｇｇｃｃｇｔａｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａａａｇａｔｇｇｇｇｇｃａｃｃｔａｃｇｔｇｃｃｃｔａｔｔｃ
ｔｇａｔｇｃｃｔｔｔｇａｔｔｔｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｇａｃａａｔｇｇｔｃａｃｃ
ｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８２７：
ｃａｇｇｔｃｃａｇｃｔｇｇｔａｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａｇｇｇｔｔｔｃｃｇｇａｃａ
ｃａｃｔｔｔｃａｃｔｇｃａｔｔａｔｃｃａａａｃａｃｔｇｇａｔｇｃｇａｃａｇｇｇｔ
ｃｃｔｇｇａｇｇａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｔｔｔｔｔｔｇａｔｃｃｔｇ
ａａｇａｔｇｇｔｇａｃａｃａｇｇｃｔａｃｇｃａｃａｇａａｇｔｔｃｃａｇｇｇｃａｇ
ａｇｔｃａｃｃａｔｇａｃｃｇａｇｇａｃａｃａｇｃｃａｃａｇｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｃａｔｃｔｇａｃｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔａｔ
ａｔｔａｔｔｇｔｇｃａａｃａｇｔａｇｃｇｇｃａｇｃｔｇｇａａａｃｔｔｔｇａｃａａ
ｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ

クローン番号８２９：
ｃａｇｇｔｃａｃｃｔｔｇａａｇｇａｇｔｃｔｇｇｔｃｃｔｇｃｇｃｔｇｇｔｇａａａｇ
ｃｃａｃａｃａｇａｃｃｃｔｇａｃａｃｔｇａｃｃｔｇｃａｃｃｔｔｃｔｃｔｇｇｇｔｔ
ｔｔｃａｃｔｃａｇｔａｇｇａａｔａｇａａｔｇａｇｔｇｔｇａｇｃｔｇｇａｔｃｃｇｔ
ｃａｇｃｃｃｃｃａｇｇｇａａｇｇｃｃｃｔｇｇａｇｔｇｇｃｔｔｇｃａｃｇｃａｔｔｇ
ａｔｔｇｇｇａｔｇａｔｇａｔａａａｔｔｃｔａｃａａｃａｃａｔｃｔｃｔｇｃａｇａｃ
ｃａｇｇｃｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａａｇｇａｃａｃｃｔｃｃａａａａａｃｃａｇｇｔｇ
ｇｔｃｃｔｔａｃａａｔｇａｃｃａａｃａｔｇｇａｃｃｃｔｇｔｇｇａｃａｃａｇｃｃａ
ｃｃｔａｔｔａｃｔｇｃｇｃａｃｇｇａｃｔｇｇｇａｔａｔａｔｇａｔａｇｔａｇｔｇｇ
ｔｔａｔｔａｃｃｔｃｔａｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃ
ｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８３０：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇａｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇｇｔｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｇｔｔａ
ｃａｃｃｔｔｔａｃｃａｃｔｔａｃｇｇｔｇｔｃａｇｃｔｇｇｇｔｇｃｇｇｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇｔｔｇｇａｔｃａｇｃｇｃｔｔ
ａｃａａｔｇｇｔａａｃａｃａｔａｃｔａｔｃｔａｃａｇａａｇｃｔｃｃａｇｇｇｃａｇ
ａｇｔｃａｃｃａｔｇａｃｃａｃａｇａｃａｃａｔｃｃａｃｇａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇｃｇｇｇｇｃｃｔｇａｇｇｔｃｔｇａｃｇａｃａｃｇｇｃｃａｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａｇａｇａｔｃｇｔｇｔｔｇｇｇｇｇｇｃａｇｃｔｃｇｔｃｃｇａ
ｇｇｔｔｃｔａｔｃｇｃｇｇｇｃｃａａａａａｃｔａｃｇｇｔｔｔｇｇａｃｇｔｃｔｇｇ
ｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃａｃｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８３１：
ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｔａａｇｇｔｔｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｃａａａ
ｃａｔｃｔｔｃａｃｔｔａｔｇｃａａｔｇｃａｔｔｇｇｇｔｇｃｇｃｃａｇｇｃｃｃｃｃ
ｇｇａｃａａａｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｔｇｇａｔｃａａｃｇｔｔｇｇｃａ
ａｔｇｇｔｃａｇａｃａａａａｔａｔｔｃａｃａｇａｇｇｔｔｃｃａｇｇｇｃａｇａｇｔ
ｃａｃｃａｔｔａｃｃａｇｇｇａｃａｃｇｔｃｃｇｃｇａｃｔａｃａｇｃｃｔａｃａｔｇ
ｇａｇｃｔｇａｇｃａｃｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｔｇｔｇｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃｇａｇｇｃｇｔｇｃｇａｇｃｃａａｔａｔｇｇｇｇａｇｇｔｃｔａｔｇｇ
ｃａａｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃ
ｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８３５：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇａｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａｇｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃａｇｇｔｔａ
ｃａｃｃｔｔｔａｔｃａｇｃｔａｔｇｇｔｔｔｃａｇｃｔｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｔｇｇａｇｃａｇｃｇｔｔｔ
ａｃａａｔｇｇｔｇａｃａｃａａａｃｔａｔｇｃａｃａｇａａｇｔｔｃｃａｃｇｇｃａｇ
ａｇｔｃａａｃａｔｇａｃｇａｃｔｇａｃａｃａｔｃｇａｃｇａａｃａｃｇｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｇｇｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｃｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔｇｔ
ａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｇａｇｇｇａｔｃｇｃａａｔｇｔｔｇｔｔｃｔａｃｔｔｃｃａｇｃ
ｔｇｃｔｃｃｔｔｔｔｇｇａｇｇｔａｔｇｇａｃｇｔｃｔｇｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃａ
ａｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８３８：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｃｇｔｇｇｔｃｃａｇｃ
ｃｇｇｇｇａｃｔｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃａｃｃｔｔｃａｇｔａｃｇｔｔｔｇｇｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔ
ｃｃａｇｇｃａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｇｔｇｇｃａｇｔｔａｔａｔｃａｔａｔｇ
ａｔｇｇａａａｔａａｇａａａｔａｃｔａｔｇｃａｇａｃｔｃｃｇｔｇａａｇｇｇｃｃｇ

a t t c a c c a t c t c c a g a g a c a a t t c c a a g a a c a c g c t g t a t
c t g c a a g t g a a c a g c c t g a g a g t c g a g g a c a c g g c t g t g t
a t t a c t g t g c g g c c c a a a c t c c a t a t t t c a a t g a g a g c a g
t g g g t t a g t g c c g g a c t g g g g c c a g g g c a c c c t g g t c a c c
g t c t c g a g t
クローン番号８４１：
c a g g t g c a g c t g g t g c a g t c t g g a g c t g a g g t g a a g a a g c
c t g g g g c c t c a g t g a a g g t c t c c t g c a a g g c t t c t g g t t a
c a c c t t t a t c a g t t t t g g c a t c a g c t g g g t g c g a c a g g c c
c c t g g a c a a g g a c t t g a g t g g a t g g g a t g g a t c a g c g c t t
a c a a t g g t a a c a c a g a c t a t g c a c a g a g g c t c c a g g a c a g
a g t c a c c a t g a c t a g a g a c a c a g c c a c g a g c a c a g c c t a c
t t g g a g c t g a g g a g c c t g a a a t c t g a c g a c a c g g c c g t g t
a c t a t t g c a c t a g a g a c g a g t c g a t g c t t c g g g g a g t t a c
t g a a g g a t t c g g a c c c a t t g a c t a c t g g g g c c a g g g a a c c
c t g g t c a c c g t c t c g a g t
クローン番号８５３：
g a a g t g c a g c t g g t g c a g t c t g g a g c a g a g g t g a a a a a g c
c g g g g c a g t c t c t g a a g a t c t c c t g t a a g a c t t c t g g a t a
c a t c t t t a c c a a c t a c t g g a t c g g c t g g g t g c g c c a g a g g
c c c g g g g a a a g g c c t g g a g t g g a t g g g g g t c a t c t t t c c t g
c t g a c t c t g a t g c c a g a t a c a g c c c g t c g t t c c a a g g c c a
g g t c a c c a t c t c a g c c g a c a a g t c c a t c g g t a c t g c c t a c
c t g c a g t g g a g t a g c c t g a a g g c c t c g g a c a c c g c c a t a t
a t t a c t g t g c g a g a c c g a a a t a t t a c t t t g a t a g t a g t g g
g c a a t t c t c c g a g a t g t a c t a c t t t g a c t t c t g g g g c c a g
g g a a c c c t g g t c a c c g t c t c g a g t
クローン番号８５５：
c a g g t t c a g c t g g t g c a g t c t g g a c c t g a g g t g a a g a a g c
c t g g g g c c t c a g t g a a g g t c t c c t g c a a g g c t t c t g g t t a
t g t g t t g a c c a a c t a t g c c t t c a g c t g g g t g c g g c a g g c c
c c t g g a c a a g g g c t t g a g t g g c t g g g a t g g a t c a g c g g c t
c c a a t g g t a a c a c a t a c t a t g c a g a g a a g t t c c a g g g c c g
a g t c a c c a t g a c c a c a g a c a c a t c c a c g a g c a c a g c c t a c
a t g g a g c t g a g g a g t c t g a g a t c t g a c g a c a c g g c c g t t t
a t t t c t g t g c g a g a g a t c t t c t g c g g t c c a c t t a c t t t g a
c t a c t g g g g c c a g g g a a c c c t g g t c a c c g t c t c g a g t
クローン番号８５６：
c a g g t g c a g c t g g t g c a g t c t g g a g c t g a g g t g a a g a a g c
c t g g g g c c t c a g t g a a g g t c t c c t g c a a g g c t t c t g g t t a
c a c c t t t t c c a a c t a c g g t t t c a g c t g g g t g c g a c a g g c c
c c t g g a c g a g g g c t t g a g t g g a t g g g a t g g a t c a g c g c t t
a c a a t g g t a a c a c a t a c t a t g c a c a g a a c c t c c a g g g c a g
a g t c a c c a t g a c c a c a g a c a c a t c c a c g a c c a c a g c c t a c
a t g g t a c t g a g g a g c c t g a g a t c t g a c g a c a c g g c c a t g t
a t t a c t g t g c g a g a g a t g g a a a t a c a g c a g g g g t t g a t a t
g t g g t c g c g t g a t g g t t t t g a t a t c t g g g g c c a g g g g a c a
a t g g t c a c c g t c t c g a g t
クローン番号８５７：
g a g g t g c a g c t g t t g g a g t c t g g g g g a g g c t t g g t a c a g c

ｃｔｇｇｇｇｇｇｃｃｃｃｔｇａｇｇｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｔａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃａｇｃｔｔｔａｇｃａｇｃｔａｔｇｃｃａｔｇａａｃｔｇｇａｔｃｃｇｃｃｔｇｇｃｔ
ｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｔｃａｇｇｔａｔｔａｇｔｇｇｔａ
ｇｃｇｇｔｇｇｔａｇｃａｃｔｔａｃｔａｃｇｇａｇａｃｔｃｃｇｔｇａａｇｇｇｃｃｇ
ｇｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｇｃｔｇｔａｔ
ｃｔｇｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔａｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａａａｇａｇｃｃｇｔｇｇａｔｃｇａｔａｔａｇｔａｇｔｇｇｃ
ａｔｃｔｇｔｔａｔａｔｃｃｃｃｃｔａｃｔａｃｔａｃｇａｃｇｇａａｔｇｇａｃｇｔｃ
ｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃａｃｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８５８：
ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｔｃｃｔｃｇｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｃｔｃｔｇｇａｇｇ
ａｔｃｃｔｔｃｇａｃｇｇｃｔａｃａｃｔａｔｃａｇｃｔｇｇｃｔｇｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇａｃａｇｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａａｇｇｇｔｃｇｔｃｃｃｔａ
ｃａｃｔｔｇｇｔｔｔｔｃｃａａａｃｔａｃｇｃａｃａｇａａｇｔｔｃｃａａｇｇｃａｇ
ａｇｔｃａｃｃｇｔｔａｃｃｇｃｇｇａｃａｇａｔｃｃａｃｃａａｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ｔｔｇｇａａｔｔｇａｇｃａｇａｃｔｇａｃａｔｃｔｇａａｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔａｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａｇｇａｔｇａａｔｃｔｃｇｇａｔｃｇｃａｔａｇｃｇｇｇｃｇ
ｃｃｃｃｇｇｇｔｔｃｇａｃａｔｇｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃ
ｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８５９：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｇｔｇｇｔｃｃａｇｃ
ｃｔｇｇｇａｇｇｔｃｃｔｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｔｇｔｃｔｇｇａｔｃ
ｃａｇｃｔｔｃａｇｔａａａｔａｔｇｇｃａｔａｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔ
ｃｃａｇｇｃａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｇｇｃａｇｔｔａｔａｔｃｇｔａｔｇ
ａｔｇｇａａｇｔａａａａａｇｔａｔｔｔｃａｃａｇａｃｔｃｃｇｔｇａａｇｇｇｃｃｇ
ａｔｔｃａｃｃａｔｃｇｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃｃａｇａａｃａｃｇｇｔｔｔｔｔ
ｃｔｇｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｔｇｔｃｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａｃａｇｇａｇｇｇｇｇｔｇｔｔａａｔｇｔｃａｃｃｔｃｇｔｇ
ｇｔｃｃｇａｃｇｔａｇａｇｃａｃｔｃｇｔｃｇｔｃｃｔｔａｇｇｃｔａｃｔｇｇｇｇｃ
ｃｔｇｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８６１：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｇｔｇｇｔｃｃａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｇｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃａｃｃｔｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｇｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔ
ｃｃａｇｇｃａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｇｇｃａｔｔｔａｔａｔｇｇａａｔｇ
ａｔｇｇａａｇｔａａｔａａａｔａｃｔａｔｇｃａｇａｃｔｃｃｇｔｇａａｇｇｇｃｃｇ
ａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｇｃｔｇｔａｔ
ｃｔｇｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｔｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｔｇａａａｇａｔｇａｇｇｔｃｔａｔｇａｔａｇｔａｇｔｇｇｔｔａ
ｔｔａｃｃｔｇｔａｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔｃｔｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃｃｔｇ
ｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８６３：
ｇａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｔｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇａｇｇｃｔｔｇｇｔａｃａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃａｃｇｔｔｔａｇｃｔｃｃｔａｔａｃｃａｔｇａｇｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔ
ｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｃｔｃａａｇｔａｔｔａｇｔｇｃｔａ
ｇｔａｃｔｇｔｔｃｔｃａｃａｔａｃｔａｃｇｃａｇａｃｔｃｃｇｔｇａａｇｇｇｃｃｇ
ｃｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｇｃｔｇｔａｔ
ｃｔｇｃａａａｔｇａｇｔａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔａｔ

attactgtgcgaaagattacgatttttggagtggctatcc
cggggggacagtactggttcttcgatctctgggggccgtggc
accctggtcaccgtctcgagt

クローン番号８６８：

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgacgc
cttcggagaccctgtccgtcacttgcactgtctctaatta
ttccatcgacaatgcttactactggggctggatccggcag
ccccccagggaagggtctggagtggataggcagtatccatc
atagtgggagcgcctactacaattcgtccctcaagagtcg
agccaccatatctatagacacgtccaagaaccaattctcg
ttgaacctgaggtctgtgaccgccgcagacacggccgtat
attactgtgcgcgcgataccatcctcacgttcggggagcc
ccactggttcgaccccctggggccagggaaccctggtcacc
gtctcgagt

クローン番号８７０：

caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagc
cttcggagaccttgtccctcacctgcactgtctcaggtga
ctccatcagtaattactactggagttggatccggcagccc
ccagggaagggactggagtggattggagaaatatctaaca
cttggagcaccaattacaaccccctccctcaagagtcgagt
caccatatctctagacatgcccaagaaccagttgtccctg
aagctgagctctgtgaccgctgcgggacacggccgtatatt
actgtgcgagagggctttttctatgacagtggtggttacta
cttgttttacttccaacactggggccagggcaccctggtc
accgtctcgagt

クローン番号８７１：

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagc
ctgggaggtccctgagagtctcctgtgcagcgtctggatt
caccttcagtaactatggcatgcactgggtccgccaggct
ccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatggtatg
atgacagtaataaacagtatggagactccgtgaagggccg
attcaccatctccagagacaattccaagagtacgctgtat
ctgcaaatggacagactgagagtcgaggacacggctgtgt
attattgtgcgagagcctccgagtatagtatcagctggcg
acacagggggggtccttgactactggggccagggaaccctg
gtcaccgtctcgagt

クローン番号８８０：

cagatcaccttgaaggagtctggtcctacgctggtgagac
ccacacagacccctcacactgacctgcaccttctctgggtt
ctcactcagcactagtaaactgggtgtgggctggatccgt
cagccccccaggaaagggccctggagtggcttgcactcgttg
attgggatgatgataggcgctacaggccatctttgaagag
caggctcaccgtcaccaaggacacctccaaaaaaccaggtg
gtccttacaatgaccaacatggaccctgtggacacagccca
catattactgtgcacacagtgcctactatactagtagtggg
ttattaccttcaatacttccatcactgggggcccgggcacc
ctggtcaccgtctcgagt

クローン番号８８１：

gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtacagc
ctggaggctccctgagactctcctgtgaagtctccggatt

ｃａｃｃｔｔｃａａｔａｇｔｔａｔｇａａａｔｇａｃｃｔｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｃ
ｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｔｔｃａｃａｃａｔｔｇｇｔａａｔａ
ｇｔｇｇｔｔｃｔａｔｇａｔａｔａｃｔａｃｇｃｔｇａｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｇｃｃｇ
ａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｃｇｃｃａａｇａａｃｔｃａｃｔａｔａｔ
ｃｔｇｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｔｃｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｔｇｔｔｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａｇｇｔｃａｇａｔｔａｃｔａｔｇａｔａｇｔａｇｔｇｇｔｔａ
ｔｔａｔｃｔｃｃｔｃｔａｃｔｔａｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａｔｇｇａａｃｃｃｔｇ
ｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８８４：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａｇｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｔｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｇａｃａ
ｔａｃｔｔｔｃａｔｔａａｃｔｔｔｇｃｔａｔｇｃａｔｔｇｇｇｇｔｇｃｇｃｃａｇｇｃｃ
ｃｃｃｇｇａｃａｇｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｔａｃａｔｃａａｃｇｃｔｇ
ｔｃａａｔｇｇｔａａｃａｃａｃａｇｔａｔｔｃａｃａｇａａｇｔｔｃｃａｇｇｇｃａｇ
ａｇｔｃａｃｃｔｔｔａｃｇａｇｇｇａｃａｃａｔｃｃｇｃｇａａｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａａｇａｃａｃｇｇｃｔｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａｇａａａｃａａｔｇｇｇｇｇｃｔｃｔｇｃｔａｔｃａｔｔｔｔ
ｔｔａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８８６：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｃｇｔｇｇｔｃｃａｇｃ
ｃｔｇｇｇａｇｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｃｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃａｇｃｔｔｃａｇｔａｇｃｔａｔｇｇｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｃｃａｇｇｃｔ
ｃｃａｇｇｃａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｇｇｃａｇｔｔａｔａｔｃａａａｔｇ
ａｔｇｇａａｇｔａａｔａａａｔａｃｔａｔｇｃａｇａｃｔｃｃｇｔｇａａｇｇｇｃｃｇ
ａｔｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａａａａｃｇａｔｇｔａｔ
ｃｔｇｃａａａｔｇａａｃａｇｃｃｔｇａｇａｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｔｇｔｇｔ
ａｔｔｔｃｔｇｔｇｃｇａａｇａｃａａｃａｇａｃｃａｇｃｇｇｃｔａｔｔａｇｔｇｇａ
ｃｔｇｇｔｔｃｇａｃｃｃｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｇａｇｔ
クローン番号８８８：
ｃａｇｃｔｇｃａｇｃｔｇｃａｇｇａｇｔｃｇｇｇｃｃｃａｇｇａｃｔｇｇｔｇａａｇｃ
ｃａｔｃｇｇａｇａｃｃｃｔｇｔｃｃｃｔｃａｃｃｔｇｃａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｇｔｇｇ
ｃｔｃｃａｔｃａａｃａｇｔａｇｔａａｔｔｔｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｔｇｇａｔｃｃｇｃ
ｃａｇｃｃｃｃｃａｇｇｇａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇｇｇａｇｔａｔｃｔ
ｔｔｔａｔａｇｔｇｇｇａｃｃａｃｃｔａｃｔａｃａａｃｃｃｇｔｃｃｃｔｃａａｇａｇ
ｔｃｇａｇｔｃａｃｃａｔａｔｃｃｇｔａｇａｃａｃｇｔｃｃａａｇａａｃｃａｇｔｔｃ
ｔｃｃｃｔｇａａｇｃｔｇａｇｃｃｃｔｇｔｇａｃｃｇｃｃｇｃａｇａｃａｃｇｇｃｔｇ
ｔｃｔａｔｃａｃｔｇｔｇｃｇａｇａｃａｔｇｇｃｔｔｃｃｇｇｔａｔｔｇｔａａｔａａ
ｔｇｇｔｇｔａｔｇｃｔｃｔａｔａａａｔｃｔｃｇａｔｇｃｔｔｔｔｇａｔａｔｃｔｇｇ
ｇｇｃｃａａｇｇｇａｃａａｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｇａｇｔ
クローン番号８９４：
ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｃｇｔｃｇｔｃｃａｇｃ
ｃｔｇｇａａａｇｔｃｃｃｔｇａｇａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｃａｇｃｇｔｃｔｇｇａｔｔ
ｃａｇａｔｔｃａｇｔｇａｃｔａｃｇｇｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｇｔｃｃｇｇｃａｇｇｃｔ
ｃｃａａｇｃａａｇｇｇｇｃｔｇｇａｇｔｇｇｇｔｇｇｃａｇｔｔａｔｃｔｇｇｃａｔｇ
ａｃｇｇａａｇｔａａｔａｔａａｇｇｔａｔｇｃａｇａｃｔｃｃｇｔｇａｇｇｇｇｃｃｇ
ａｔｔｔｔｃｃａｔｃｔｃｃａｇａｇａｃａａｔｔｃｃａａｇａａｃａｃｇｃｔｇｔａｔ
ｔｔｇｃａａａｔｇａａｃａｇｃａｔｇａｇａｇｃｃｇａｃｇａｃａｃｇｇｃｔｔｔｔｔ
ａｔｔａｔｔｇｔｇｃｇａｇａｇｔｃｃｃｇｔｔｃｃａｇａｔｔｔｇｇａｇｔｇｇｔｃｔ
ｔｔａｔｔｔｔｇａｃｃａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ

ｔｃｇａｇｔ

【０２５８】

同じクローンでは、軽鎖の完全アミノ酸配列（すなわち、定常領域と可変領域とを含む軽鎖）は以下のアミノ酸配列を有し、配列番号８９～１３２としても示される：

クローン番号７３５：

ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＮＳＨＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＡＰＲＬＬＩＹＮＴＦＮＲＶＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＡＴ
ＥＤＦＧＶＹＹＣＱＱＲＳＮＷＰＰＡＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦ
ＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮ
ＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨ
ＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号７３６：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＦＴＣＲＡＳＱＲＩＳＮＨＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＦＧＡＳＴＬＱＳＧＡＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＴＮＶＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＹＲＴＰＰＩＮＦＧＱＧＴＲＬＤＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号７４４：

ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫ
ＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥ
ＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＤＳＳＬＳＴＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩ
ＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧ
ＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴ
ＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号７９３：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＴＧＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＴＳＴＬＱＳＥＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＹＮＴＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳ
ＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥ
ＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬ
ＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号７９５：

ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫ
ＰＧＱＡＰＲＬＬＩＨＧＡＳＴＧＡＴＧＴＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＴＬＥ
ＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＧＲＴＰＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＮＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号７９６：

ＤＩＶＭＴＱＴＰＬＳＬＳＶＴＰＧＱＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＲＳＤＧＫＴＦＬＹＷ
ＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＰＬＭＹＥＶＳＳＲＦＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＡＤＦＴＬＮＩ
ＳＲＶＥＴＥＤＶＧＩＹＹＣＭＱＧＬＫＩＲＲＴＦＧＰＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱ
ＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥ
ＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号７９９：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＦＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＷＶＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＳＥＡＳＮＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＨＳＹＳＧＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ

PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC
クローン番号８００：
AIQLTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQGITDSLAWYQQKP
GKAPKVLLYAASRLESGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQYSKSPATFGPGTKVEIRRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC
クローン番号８０１：
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLNSNGFNYVDW
YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI
SRVEAEDVGVYYCMQALETPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
クローン番号８０４：
EIVLTQSPGTLSLSPGGRATLSCRASQSVSSGYLAWYQQK
PGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE
PEDFAVYYCQQYFGSPYTFGQGTKLELKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC
クローン番号８１０：
NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRASQGISNYLVWFQQKP
GKVPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP
EDFATYYCLQHNISPYTFGQGTKLETKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC
クローン番号８１１：
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSETVLYTSKNQSYLA
WYQQKARQPPKLLLYWASTRESGVPARFSGSGSGTDFTLA
ISSLQAEDVAVYYCQQFFRSPFTFGPGTRLEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
クローン番号８１２：
EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQSVSSSYIAWYQQK
PGQAPRLVIYAASRRATGVPDRFSGSGSGSATDFTLTISRLE
PEDLAVYYCQHYGNSLFTFGPGTKVDVKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC
クローン番号８１４：
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGSRLAWYQQQP
GKAPKFLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP
EDLATYYCQQYNRDSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q
G L S S P V T K S F N R G E C
クローン番号８１６：
D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S D G R Y Y V D W
Y L Q K P G Q S P H L L I Y L A S N R A S G V P D R F T G S G S G T D F T L K I
S R V E A E D V G V Y Y C M Q G L H T P W T F G Q G T K V D I K R T V A A P S V
F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q
S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E
V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
クローン番号８１７：
E I V M T Q S P A T L S A S P G E R A T L S C W A S Q T I G G N L A W Y Q Q K P
G Q A P R L L I Y G A S T R A T G V P A R F S G S G S G T E F T L A I S S L Q S
E D F A V Y Y C Q Q Y K N W Y T F G Q G T K L E L K R T V A A P S V F I F P P S
D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E
S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L
S S P V T K S F N R G E C
クローン番号８１８：
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q T I A S Y V N W Y Q Q K P
G R A P S L L I Y A A S N L Q S G V P P R F S G S G S G T D F T L T I S G L Q P
D D F A T Y Y C Q Q S Y S Y R A L T F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F P
P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S
Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q
G L S S P V T K S F N R G E C
クローン番号８１９：
E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S S L A W Y Q Q T P
G Q A P R L L I Y D A S Y R V T G I P A R F S G S G S G I D F T L T I S S L E P
E D F A V Y Y C Q Q R S N W P P G L T F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F
P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N
S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H
Q G L S S P V T K S F N R G E C
クローン番号８２４：
A I Q L T Q S P S S L S A S V G D T V T V T C R P S Q D I S S A L A W Y Q Q K P
G K P P K L L I Y G A S T L D Y G V P L R F S G T A S G T H F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C Q Q F N T Y P F T F G P G T K V D I K R T V A A P S V F I F P P
S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q
E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G
L S S P V T K S F N R G E C
クローン番号８２５：
D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S V L Y N S N N K N Y L A
W Y Q Q K P G Q P P K L L I H L A S T R E Y G V P D R F S G S G S G T D F A L I
I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y Q T P L T F G Q G T K V E I K R T V A A P S
V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L
Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C
E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
クローン番号８２７：
D I Q M T Q S P S S L A A S V G D R V T I T C R A S Q F I S S Y L H W Y Q Q R P
G K A P K L L M Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C Q Q S Y T N P Y T F G Q G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P
S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q
E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G

ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８２９：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＡＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＳＹＳＴＲＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＶＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８３０：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＴＳＥＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＮＦＬＩＹＫＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＮＳＦＰＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８３１：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＴＬＳＡＳＶＧＤＲＬＴＩＴＣＲＡＳＱＮＩＹＮＷＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＴＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＮＳＬＳＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８３５：
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＦＬＳＡＳＬＥＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＬＤＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＬＮＳＹＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＤＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８３８：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＳＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＶＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＫＹＮＳＡＰＱＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８４１：
ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣＲＳＳＱＳＶＬＹＳＳＮＮＫＮＹＬＡ
ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＶＹＷＡＳＴＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴ
ＬＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣＱＱＦＨＳＴＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳ
ＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬ
ＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣ
ＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８５３：
ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫ
ＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＡＧＭＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥ
ＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＧＮＳＰＬＴＦＧＧＧＴＥＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８５５：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＡＩＳＮＷＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＧＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＡＤＴＦＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８５６：
ＤＩＶＭＴＱＴＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＤＳＮＤＧＮＴＹＬＤ
ＷＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＴＦＳＹＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫ
ＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＲＩＥＦＰＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳ
ＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬ
ＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣ
ＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８５７：
ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＥＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＨＲＮＥＹＮＹＬＤＷ
ＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＷＧＳＮＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩ
ＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＴＬＱＴＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱ
ＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥ
ＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８５８：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＶＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＦＤＡＴＫＬＥＴＧＶＰＴＲＦＩＧＳＧＳＧＴＤＦＴＶＴＩＴＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＨＦＡＮＬＰＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８５９：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＲＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＶＰＫＬＬＶＦＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＲＹＮＳＡＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８６１：
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＩＩＡＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＲＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＩＦＴＦＧＰＧＴＫＶＮＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８６３：
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＴＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰ
ＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＲＳＤＷＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳ
ＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥ
ＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬ
ＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ
クローン番号８６８：

ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＩＫＮＮＬＡＷＹＱＶＫＰ
ＧＱＡＰＲＬＬＴＳＧＡＳＡＲＡＴＧＩＰＧＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳ
ＥＤＩＡＶＹＹＣＱＥＹＮＮＷＰＬＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＱＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８７０：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＰＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＲＩＡＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＲＡＰＫＬＬＩＦＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＹＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＩＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８７１：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＦＤＡＳＮＬＥＳＥＶＰＳＲＦＳＧＲＧＳＧＴＤＦＴＦＳＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＩＡＴＹＦＣＱＱＹＤＮＦＰＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８８０：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＡＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＴＩＡＳＹＶＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＮＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＳＹＦＣＱＱＳＹＳＦＰＹＴＦＧＱＧＴＫＬＤＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８８１：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＴＩＡＳＹＶＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＶＰＲＬＴＦＧＧＧＴＫＶＤＩＴＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８８４：

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＳＳＱＴＩＳＶＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＨＳＡＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＳＡＴＹＹＣＱＥＳＦＳＳＳＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳ
ＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥ
ＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬ
ＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８８６：

ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＴＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＮＬＡＷＹＱＨＫＰ
ＧＱＡＰＲＬＬＩＨＳＡＳＴＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳ
ＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＮＭＷＰＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８８８：

ＤＩＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＰＧＡＰＡＳＩＳＣＲＳＳＱＳＬＬＲＴＮＧＹＮＹＬＤＷ

ＹＬＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＬＧＳＩＲＡＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩ
ＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＭＱＳＬＱＴＳＩＴＦＧＱＧＴＲＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱ
ＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥ
ＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

クローン番号８９４：

ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＧＮＮＬＡＷＹＱＱＲＰ
ＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＴＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳ
ＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＤＫＷＰＥＴＦＧＱＧＴＫＶＤＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰ
ＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱ
ＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧ
ＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

【０２５９】

これらのクローンの核酸断片をコードする軽鎖は以下の核酸配列を有し、配列番号１３３～１７６としても提供される：

クローン番号７３５：

ｇａａａｔｔｇｔｇｔｔｇａｃａｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｃｔｔｇｔ
ｃｔｃｃａｇｇａｇａａａｇａｇｃｃａｃｃｃｔｃｔｃｃｔｇｃａｇｇｇｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｔｇｔｔａａｃａｇｃｃａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｃｃａａｃａｇａａａｃｃｔ
ｇｇｃｃａｇｇｃｔｃｃｃａｇｇｃｔｃｃｔｃａｔｃｔａｔａａｔａｃａｔｔｃａａｔａ
ｇｇｇｔｃａｃｔｇｇｃａｔｃｃｃａｇｃｃａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｃｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｔｇｃｇａｃｔ
ｇａａｇａｔｔｔｔｇｇｃｇｔｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇｃｇｔａｇｃａａｃｔ
ｇｇｃｃｔｃｃｃｇｃｃｃｔｃａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａａｇｔｇｇａ
ｇａｔｃａａａｃｇａａｃｔｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃ
ｃｃｇｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇ
ｔｔｇｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａ
ａｇｔａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃ
ｔｃｃｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａ
ｃｃｔａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａ
ｃｔａｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔ
ｃａｇｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇ
ｇａｇａｇｔｇｔ

クローン番号７３６：

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃｔｔｃａｃｔｔｇｃｃｇｇｇｇｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｇａｔｔａｇｃａａｃｃａｔｔｔａａａｔｔｇｇｔａｔｃａａｃａａａａｇｃｃａ
ｇｇｇａａａｇｃｃｃｃｔａａａｃｔｃｃｔｇａｔｃｔｔｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａｃｔｃ
ｔｔｃａａａｇｔｇｇｇｇｃｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｃｔａａｔｇｔａｃａａｃｃｔ
ｇａｃｇａｔｔｔｔｇｃａａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇａｇｔｔａｃａｇａａ
ｃｔｃｃｃｃｃｇａｔｃａａｃｔｔｃｇｇｃｃａａｇｇｇａｃａｃｇｃｃｔｇｇａｃａｔ
ｔａａｇｃｇａａｃｔｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇ
ｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇ
ｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔ
ａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃ
ｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔ
ａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａ
ｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇ
ｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇ

agtgt
クローン番号７４４：
gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgt
ctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtca
gagtgttagcagcagctacttagcctggtatcagcagaaa
cctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatcca
gcagggccactggcatcccagacaggttcagtggcagtgg
gtctgggacagacttcactctcaccatcagcagactggag
cctgaagatttttgcagtgtattactgtcagcagtatgata
gctcactttctacgtggacgttcggccaagggaccaaggt
ggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatc
ttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcct
ctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaggaggc
caaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggt
aactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggaca
gcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagc
agactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacc
catcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaaca
ggggagagtgt
クローン番号７９３：
gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgccggggcaagtca
gagcattaccggctatttaaattggtatcagcagaaacca
gggaaagcccctaaactcctgatctatgctacatccactt
tgcaaagtgaggtcccatcaaggttcagtggcagtggatc
tgggacagatttcactctcaccatcagcagtcttcaacct
gaagatttttgcaacttactactgtcaacagagttataata
ccctcacttttcggcggagggaccaagggtggagatcaaacg
aactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatct
gatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggag
agtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaa
acacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg
agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
クローン番号７９５：
gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgt
ctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtca
gagtgttagcagcagctacttagcctggtatcagcagaaa
cctggccaggctcccaggctcctcatacatggcgcatcca
ccggggccactggcacccccagacaggttcagtggcagtgg
gtctgggacagacttcactctcaccatcagtacactggag
cctgaagatttttgcagtgtattactgtcagcaatatggta
ggacaccgtacacttttggccaggggaccaagctggagaa
caaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct

acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt
クローン番号７９６：
gatattgtgatgacccagactccactctctctgtccgtca
ccccctggacagccggcctccatctcctgcaggtctagtca
gagcctcctgcgaagtgatggaaagacgttttgtattgg
tatctgcagaagccaggccagtctcccccaacccctaatgt
atgaggtgtccagccggttctctggagtgccagataggtt
cagtggcagcgggtcaggggcagatttcacactgaacatc
agccgggtggagactgaggatgttgggatctattactgca
tgcaaggtttgaaaattcgtcggacgtttggccccagggac
caaggtcgaaatcaagcgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaagggtggataacgccctccaa
tcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagca
aggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgag
caaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaa
gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagct
tcaacaggggagagtgt
クローン番号７９９：
gacatccagatgacccagtcttccttccaccctgtctgcat
ctgtaggagacagagtcaccttctcttgccggggccagtca
gagtgttagtagttgggtggcctggtatcagcagaaacca
ggaaaagccccctaagctcctgatctctgaggcctccaatt
tggaaagtggggtcccatcccggttcagcgggcagtggatc
cgggacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcct
gaagatttttgcaacttattactgccaacagtatcatagtt
actctgggtacacttttggccaggggaccaagttggaaat
caagcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt
クローン番号８００：
gccatccagttgacccagtctccatcgtccctgtctgcat
ctgtaggcgacagagtcaccctcacttgccggggcgagtca
gggcattaccgattctttagcctggtatcagcagaaacca
gggaaaagccccctaaggtcctgctctatgctgcttccagat
tggaaagtggggtcccatccaggttcagtggccgtggatc
tgggacggatttcactctcaccatcagcagcctgcagcct
gaagactttgcaacttattactgtcaacagtattctaagt
ccccctgcgacgttcggcccagggaccaaggtggaaatcag
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca

tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８０１：

gatattgtgatgacccagtctccactctccctgcccgtca
ccccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtca
gagcctcctaaatagtaatggattcaactatgtggattgg
tacctgcagaagccagggcagtctccacaactcctgatct
atttgggttctaatcgggcctccggggtccctgacaggtt
cagtggcagtggatcaggcacagatttacactgaaaatc
agcagagtggaggctgaggatgttggggtttattactgca
tgcaagctctagaaactccgctcactttcgggcggagggac
caaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaa
tcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagca
aggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgag
caaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaa
gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagct
tcaacaggggagagtgt

クローン番号８０４：

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgt
ctccaggggggaagagccaccctctcctgcagggccagtca
gagtgttagcagcggctacttagcctggtaccagcagaaa
cctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatccg
gcagggccactggcatcccagacaggttcagtggcagtgg
gtctgggacagacttcactctcaccatcagcagactggag
cctgaagatttgcagtgtattactgtcagcagtatttg
gctcaccgtacacttttggccaggggaccaagctggagct
caaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggccctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt

クローン番号８１０：

aacatccagatgacccagtctccatctgccatgtctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcggggcgagtca
gggcattagtaattatttagtctggtttcagcagaaacca
gggaaagtccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtt
tgcaaagtggggtcccatcaaggttcagcgggcagtggatc

tgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcct
gaagatttgcaacttattactgtctacagcataatattt
ccccttacacttttggccaggggaccaagctggagaccaa
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８１１：

gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgt
ctctgggcgagagggccaccatcaactgcaggtccagtga
gactgttttatacacctctaaaaaatcagagctacttagct
tggtaccagcagaaagcacgacagcctcctaaactactcc
tttactgggcatctacccggggaatccggggtccctgcccg
attcagtggcagcggatctgggacagatttcactctcgcc
atcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagtttattact
gtcagcaatttttttaggagtcctttcactttcggccccgg
gaccagactggagattaaacgaactgtggctgcaccatct
gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcc
cagaggaggccaaagtacagtggaagggtggataacgccct
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggaca
gcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgct
gagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgc
gaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaaga
gcttcaacaggggagagtgt

クローン番号８１２：

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgt
ctccaggggaaagagttaccctctcttgcagggccagtca
gagtgttagcagcagttacatagcctggtaccagcagaag
cctggccaggctcccaggctcgtcatctatgctgcatccc
gcagggccactggcgtcccagacaggttcagtggcagtgg
gtctgcgacagacttcactctcaccatcagtagactggag
cctgaagatcttgcagtgtattactgtcagcactatggta
actcactattcactttcggccctgggaccaaggtggatgt
caaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggccctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt

クローン番号８１４：

gacatccagatgacccagtctccctccaccctgtctgcat

ctgtcggagacagagtcaccatcacttgccgggccagtca
gagtattggtagccggttggcctggtatcagcagcaacca
gggaaagccccctaaattcctgatctatgatgcctccagtt
tggaaagtggggtcccatcaaggttcagcgggcagtggatc
agggacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagccg
gaggatcttgcaacttattactgccaacagtacaatagag
attctccgtggacgttcggccaagggaccaaggtggaaaat
caagcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt

クローン番号８１６：

gatattgtgatgacccagtctccactctccctgcccgtca
cccaggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtca
gagcctcctgcatagtgatggacgctactatgtggattgg
tacctgcagaagccagggcagtctccacacctcctgatct
atttggcttctaatcggggcctccggggtcccctgacaggtt
cactggcagtggatcaggcacagatttttacactgaaaatc
agcagagtggaggctgaggatgttggcgtttattactgca
tgcaaggtctacacactccttggacgttcggccaggggac
caaggtggacatcaagcgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaa
tcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagca
aggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgag
caaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaa
gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagct
tcaacaggggagagtgt

クローン番号８１７：

gaaattgtaatgacacagtctccagccaccctgtctgcgt
ccccaggggaaagagccaccctctcctgttgggccagtca
gactattggaggcaacttagcctggtaccagcagaaacct
ggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatccacca
gggccactggtgtcccagccaggttcagtggcagtgggtc
tgggacagagttcactctcgccatcagcagcctgcagtct
gaagattttgcagtttattactgtcagcagtataaaaact
ggtacacttttggccaggggaccaagctggagctcaaacg
aactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatct
gatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggag
agtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaa
acacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg

agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

クローン番号８１８：

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgccggggcaagtca
gaccattgccagttacgtaaattggtaccaacaaaaaacca
ggggagagccccctagtctcctgatctatgctgcatctaact
tgcagagtggggtcccaccaaggttcagtggcagtggatc
tgggacagacttcactctcaccatcagcggtctgcaacct
gacgatttttgcaacttattactgtcaacagagttacagtt
atcgagcgctcactttcggcggagggaccaaggtggagat
caaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt

クローン番号８１９：

gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtcgttgt
ccccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtca
gagtgttagcagctccttagcctggtaccaacagacacct
ggccaggctcccaggcttctcatctatgatgcgtcctaca
gggtcactggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtc
tgggatagacttcactctcaccatcagcagcctagagcct
gaagatttttgcagtttactattgtcagcagcgtagcaact
ggcctccgggggctcactttcggcgggggggaccaaggtgga
gatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctg
ttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaa
agtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaac
tcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca
cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcaga
ctacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccat
cagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggg
gagagtgt

クローン番号８２４：

gccatccagttgacccagtctccatcctccctgtctgcat
ctgttggagacacagtcaccgtcacttgccgggccaagtca
ggacattagcagtgctttagcctggtatcagcagaaacca
gggaaacctcctaagctcctgatctatggtgcctccactt
tggattatggggtcccattaaggttcagcgggcactgcatc
tgggacacatttcactctcaccatcagcagcctgcaacct
gaagatttttgcaacttattactgtcaacagtttaatactt
acccattcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaa
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag

gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８２５：

gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgt
ctctgggcgagagggccaccatcaactgcaagtccagcca
gagtgttttatacaactccaacaataagaactacttagcc
tggtatcagcagaaaccaggacagcctcctaagctcctca
ttcacttggcatctacccgggaatacggggtccctgaccg
attcagtggcagcgggtctgggacagatttcgctctcatc
atcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagtttattact
gtcaacaatattatcaaactcctctaacttttggccaggg
gaccaagggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatct
gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcc
cagagaggccaaagtacagtggaagggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggaca
gcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgct
gagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgc
gaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaaaga
gcttcaacaggggagagtgt

クローン番号８２７：

gacatccagatgacccagtctccatcctccctggctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtca
gttcattagcagctatttacattggtatcagcaaagacca
ggcaagggcccctaaactcctgatgtatgctgcctccactt
tgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatc
tgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacct
gaagatttttgcaacttactactgtcaaacagagttacacta
acccatacacttttggccaggggaccaagctggagatcaa
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaaagagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８２９：

gacatccagatgacccagtctccatcctccctatctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtca
gagcattgccagctatttaaattggtatcagcagaaacca
gggaaagcccctaaactcctgatctatgctgcatccagtt
tgcatagtggggtcccatcaagattcagtggcagtggatc
tgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacct
gaagatttttgcaacttactactgtcaacacagttacagta
ctcgattcactttcggccctgggaccaaagtggatgtcaa

acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccat
ctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaaggagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８３０：

gacatccagatgacccagtcttccttcgaccctgtctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgccggggccagtca
gagtgttactagtgagttggcctggtatcagcagaaaccca
gggaaagcccctaacttcctgatctataaggcgtctagtt
tagaaagtggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatc
tgggacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcaacttattactgccaacagtataatagtt
ttccgtacactttggccaggggaccaagctggagatcaa
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccat
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaaggagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８３１：

gacatccagatgacccagtctccttccaccctgtctgcat
ctgtaggcgacagactcaccatcacttgccggggccagtca
gaatatttataactggttggcctggtatcagcagaaaccca
gggaaagcccctaaaactcctgatctatgacgcctccactt
tggaaagtggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatc
tgggacagagttcactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcgacttattactgccaacaatatataatagtt
tgtctccgacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaa
gcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccat
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaaggagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８３５：

gacatccagttgacccagtctccatccttcctgtctgcat
ctttagaagacagagtcactatcacttgccggggccagtca
gggcattagcagttatttagcctggtatcagcaaaaaacca
gggaaagcccctaagctcctgctcgatgctgcatccactt

tgcaaagtggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatc
tgggacagagttcactctcacaatcagcagcctgcagcct
gaagatttgcaacttattactgtcaacagcttaatagtt
acccctcggacgttcggccaagggaccaaggtggacatcaa
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８３８：

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcat
ctgtaggagacagagtcagcatcacttgccgggcgagtca
gggcattagcaattatttagcctggtatcagcagaaacca
gggaaggttcctaagctcctgatctatgctgcatccactt
tgcaatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatc
tgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcct
gaggatgttgcaacttattactgtcaaaagtataacagtg
ccccctcaaacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaa
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８４１：

gacatcgtgatgacccagtctccagactccctggctgtgt
ctctgggcgagagggccaccatcaactgcaggtccagcca
gagtgttttatacagctccaacaataagaactacttagct
tggtaccagcagaaaccaggacagcctcctaagctgctcg
tttactgggcatcaaccccggggcatccggggtccctgaccg
attcagtggcagcgggtctgggacagatttcactctcacc
ctcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagtttattact
gtcagcagtttcatagtactcctcggacgttcggccaagg
gaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatct
gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcc
cagaggaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggaca
gcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgct
gagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgc
gaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaaga
gcttcaacaggggagagtgt

クローン番号８５３：

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgt
ctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtca
gagtgttagcagcaactacttagcctggtaccagcagaaa
cctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatcca
gcagggccgctggcatgccagacaggttcagtggcagtgg
gtctgggacagacttcactctcaccatcagcagactggag
cctgaagatttgcagtgtattactgtcagcagtatggta
actcaccgctcactttcggcggagggaccgaggtggagat
caaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggccctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt

クローン番号８５５：

gacatccagatgacccagtctccatcttctgtgtctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcgggcgagtca
ggctattagtaactggttagcctggtatcagcagaaaccca
ggaaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtt
tgcaaagtggggtcccatcaagattcagcggcagtggatc
tgggacagatttcactctcactatcagcggcctgcagcct
gaggatttttgcaacttactattgtcaacaggctgacactt
tccctttcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaa
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８５６：

gatattgtgatgacccagactccactctccctgcccgtca
cccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtca
gagcctcttggatagtaatgatggaaacacctatttggac
tggtacctgcagaagccagggcagtctccacagctcctga
tttatacatttttcctatcgggcctctggagtcccagacag
gttcagtggcagtgggtctggcactgatttcacactgaaa
atcagcagggtggaggccgaggatgttggagtttattact
gcatgcaacgtatcgagtttccgtacacttttggccaggg
gaccaagctggagatcaaacgaactgtggctgcaccatct
gtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcc
cagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggaca
gcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgct

gagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgc
gaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaaga
gcttcaacaggggagagtgt
クローン番号８５７：
gatattgtgatgacccagtctccactcttccctgcccgtca
ccccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtca
gagcctcctgcatagaaatgagtacaactatttggattgg
tacttgcagaagccagggcagtctccacagctcctgatct
attggggttctaatcgggcctccggggtccctgacaggtt
cagtggcagtggatcaggcacagatttttacactgaaaatc
agcagagtggaggctgaggatgttggggttttattactgca
tgcaaactctacaaactcctcggacgttcgggccaagggac
caaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaa
tcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagca
aggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgag
caaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaa
gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagct
tcaacaggggagagtgt
クローン番号８５８：
gacatccagatgacccagtctccatcctccgtgtctgcat
ctgtgggagacagagtcaccatcacttgccagggcgagtca
agacattagcaactatttaaattggtatcagcagaaacca
gggaaagcccctaagctcctgatcttcgatgcaaccaaat
tggagacaggggtcccaacaaggttcattggaagtggatc
tgggacagatttttactgtcaccatcaccagcctgcagcct
gaagatgttgcaacatattactgtcaacactttgctaatc
tcccatacacttttggccaggggaccaagctggagatcaa
gcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt
クローン番号８５９：
gacatccagatgacccagtcttccatcttccctgtctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgccggggcgagtca
gggcattaggaattatttagcctggtatcagcagaaacca
gggaaagttcctaagctcctggtctttgctgcatccactt
tgcaatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatc
tgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcct
gaggatgttgcaacttattactgtcaaaggtataacagtg
ccccgctcactttcggcggagggacgaaggtggagatcaa
acgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt

gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt

クローン番号８６１：

gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcat
ctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtca
gatcattgccagctatttaaattggtatcagcagaaacca
ggcagagccccctaagctcctgatctatgctgcatccagtt
tgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatc
tgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacct
gaagatttttgcaacttactactgtcaacagagttacagta
ccccccatattcactttcggccctgggaccaaggtgaatat
caaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt

クローン番号８６３：

gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgt
ctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtca
gagttagcagctacttagcctggtaccaacagaaacct
ggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcttccaata
gggccactggcatcccagccaggttcagtggcagtgggtc
tgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcct
gaagatttgcagtttattactgtcagcagcgtagtgact
ggctcactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacg
aactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatct
gatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcc
tgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggag
agtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcc
tcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaa
acacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg
agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

クローン番号８６８：

gaaattgtaatgacacagtctccagccaccctgtctgtgt
ctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtca
gagtattaaaaaacaacttggcctggtaccaggtgaaacct
ggccaggctcccaggctcctcacctctggtgcatccgcca
gggccactggaattccaggcaggttcagtggcagtgggtc
tgggactgacttcactctcaccatcagcagcctccagtct
gaagatattgcagtttattactgtcaggagtataataatt

ｇｇｃｃｃｃｔｇｃｔｃａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔ
ｃｃａａｃｇａａｃｔｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇ
ｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇ
ｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔ
ａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃ
ｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔ
ａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａ
ｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇ
ｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇ
ａｇｔｇｔ

クローン番号８７０：

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃｔｃｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃｇｇｇｃａａｇｔｃａ
ｇａｇｇａｔｔｇｃｃａｇｃｔａｔｔｔａａａｔｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇａｇａｇｃｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔｔｔｇｃｔｇｃａｔｃｃａｇｔｔ
ｔａｃａａａｇｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｃｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔａｇｔｃｔｇｃａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔｔａｔｇｃｇａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇａｇｔｔａｃａｇｔａ
ｃｔｃｃｃａｔｃｔａｃａｃｔｔｔｔｇｇｃｃａｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａｇａｔ
ｃａａａｃｇａａｃｔｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇ
ｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇ
ｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔ
ａｃａｇｔｇｇａａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃ
ｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔ
ａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａ
ｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇ
ｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇ
ａｇｔｇｔ

クローン番号８７１：

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃａｇｇｃｇａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｃｔａｔｔｔａａａｔｔｇｇｔａｔｃａａｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇａａａｇｃｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔｔｃｇａｔｇｃａｔｃｃａａｔｔ
ｔｇｇａａｔｃａｇａｇｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇａｃｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｔａｃｔｔｔｃｔｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔ
ｇａａｇａｔａｔｔｇｃａａｃａｔａｔｔｔｃｔｇｔｃａａｃａｇｔａｔｇａｔａａｔｔ
ｔｃｃｃｇｔａｃａｃｔｔｔｔｇｇｃｃａｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａｇａｔｃａａ
ａｃｇａａｃｔｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａ
ｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔ
ｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａ
ｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇ
ｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａ
ｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａ
ｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃ
ｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔ
ｇｔ

クローン番号８８０：

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｇｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｃｔｇｃｃｇｇｇｃａａｇｔｃａ
ｇａｃｇａｔｔｇｃｃａｇｔｔａｔｇｔａａａｔｔｇｇｔａｔｃａａｃａｇａａａｃｃａ

ｇｇｇａａａｇｃｃｃｃｔａａｔｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃａｇｔｔ
ｔｇｃａａａｇｔｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｔｃｔｇｃａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔｔｔｔｇｃａｔｃｔｔａｃｔｔｃｔｇｔｃａａｃａｇａｇｔｔａｃａｇｔｔ
ｔｃｃｃｇｔａｃａｃｔｔｔｔｇｇｃｃａｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａｔａｔｃａａ
ａｃｇａａｃｔｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａ
ｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔ
ｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａ
ｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇ
ｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａ
ｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａ
ｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃ
ｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔ
ｇｔ

クローン番号８８１：

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃｇｇｇｇｃａａｇｔｃａ
ｇａｃｃａｔｔｇｃｃａｇｃｔａｔｇｔａａａｔｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇａａａｇｃｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃａａｔｔ
ｔｇｃａａａｇｔｇｇｇｇｔｃｃｃｔｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｔｃｔｇｃａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔｔｔｔｇｃａａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａｃａｇａｇｔｔａｃａｇｔｇ
ｔｃｃｃｔｃｇｇｃｔｃａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｃａｔ
ｃａｃａｃｇａａｃｔｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇ
ｃｃａｔｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇ
ｔｇｔｇｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔ
ａｃａｇｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃ
ｃａｇｇａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔ
ａｃａｇｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａ
ｃｇａｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇ
ｇｇｃｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇ
ａｇｔｇｔ

クローン番号８８４：

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃｇｇｔｃａａｇｔｃａ
ｇａｃｃａｔｔａｇｃｇｔｃｔｔｔｔｔａａａｔｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇａａａｇｃｃｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｃｇｃａｔｃｃａｇｔｔ
ｔｇｃａｃａｇｔｇｃｇｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｔｃｔｇｃａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔｔｃｔｇｃａａｃｔｔａｃｔａｃｔｇｔｃａａａｇａｇａｇｔｔｔｃａｇｔａ
ｇｃｔｃａａｃｔｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａａｃｇ
ａａｃｔｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔｃｔ
ｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇｃｃ
ｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇｔｇ
ｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇａｇ
ａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇｃｃ
ｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇａａ
ａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃｔｇ
ａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇｔ

クローン番号８８６：

gaaattgtaatgacacagtctccagccaccctgtctgtgt
ctccaggggaaacagccaccctctcctgcagggccagtca
gagtgttagcagcaacttagcctggtaccaacataaacct
ggccaggctcccaggctcctcatccatagtgcatccacca
gggccactgggatcccagccaggttcagtggcagtgggtc
tgggacagagttcactctcaccataagcagcctgcagtct
gaagatttgcagtttattactgtcagcagtataatatgt
ggcctccctggacgttcggccaagggaccaaggtggaaat
caaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccg
ccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg
tgtgcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagt
acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcc
caggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacct
acagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt

クローン番号８８８：

gatattgtgatgacccagtctccactctccctgcccgtca
cccctggagcgccggcctccatctcctgcaggtctagtca
gagcctcctgcgtactaatggatacaactatttggattgg
tacctgcagaagccagggcagtctccacagctcctgatct
atttgggttctattcgggcctccggggtccctgacaggtt
cagtggcagtggctcaggcacagatttacactgaaaatc
agcagagtggaggctgagggatgttggggtttattactgca
tgcaatctctacaaacttcgatcaccttcgggccaagggac
acgactggagattaaacgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaa
ctgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaa
tcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagca
aggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgag
caaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaa
gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagct
tcaacaggggagagtgt

クローン番号８９４：

gaaattgtaatgacacagtctccagccaccctgtctgtgt
ctccggggggaaagagccaccctctcctgcagggctagtca
gagtgttggcaacaacttagcctggtaccagcagagacct
ggccaggctcccagactcctcatctatggtgcgtccacca
gggccactggtatcccagccaggttcagtggcagtgggtc
tgggacagagttcactctcaccatcagcagcctgcagtct
gaggatttgcagtttattactgtcagcagtatgataagt
ggcctgagacgttcggccagggggaccaaggtggacatcaa
gcgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagaggaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga

ｇａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃ
ｃｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔ
ｇｔ

【０２６０】

上記で考察された４４個のクローンの全てにおいて、コードされる抗体は、以下のアミノ酸配列（配列番号１７８）を有する同じＩｇＧ定常重鎖を含む：

ＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０２６１】

この重鎖をコードするゲノム配列は、以下の核酸配列（配列番号１７７）を有する：

ａｇｔｇｃｃｔｃｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃ
ｃｃｔｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇ
ｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇ
ｔｃｇｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔ
ｔｃｃｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇ
ｃａｇｃｇｔｇｇｔｇａｃｃｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｃａｃｃｃａｇ
ａｃｃｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａ
ａｇｇｔｇｇａｃａａｇａｇａｇｔｔｇｇｔｇａｇａｇｇｃｃａｇｃａｃａｇｇｇａｇｇ
ｇａｇｇｇｔｇｔｃｔｇｃｔｇｇａａｇｃｃａｇｇｃｔｃａｇｃｇｃｔｃｃｔｇｃｃｔｇ
ｇａｃｇｃａｔｃｃｃｇｇｃｔａｔｇｃａｇｔｃｃｃａｇｔｃｃａｇｇｇｃａｇｃａａｇ
ｇｃａｇｇｃｃｃｃｇｔｃｔｇｃｃｔｃｔｔｃａｃｃｃｇｇａｇｇｃｃｔｃｔｇｃｃｃｇ
ｃｃｃｃａｃｔｃａｔｇｃｔｃａｇｇｇａｇａｇｇｇｔｃｔｔｃｔｇｇｃｔｔｔｔｔｃｃ
ｃｃａｇｇｃｔｃｔｇｇｇｃａｇｇｃａｃａｇｇｃｔａｇｇｔｇｃｃｃｃｔａａｃｃｃａ
ｇｇｃｃｃｔｇｃａｃａｃａａａｇｇｇｇｃａｇｇｔｇｃｔｇｇｇｃｔｃａｇａｃｃｔｇ
ｃｃａａｇａｇｃｃａｔａｔｃｃｇｇｇａｇｇａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｔｇａｃｃｔａａｇ
ｃｃｃａｃｃｃｃａａａｇｇｃｃａａａｃｔｃｔｃｃａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃｔｃｇｇａ
ｃａｃｃｔｔｃｔｃｔｃｃｔｃｃｃａｇａｔｔｃｃａｇｔａａｃｔｃｃｃａａｔｃｔｔｃ
ｔｃｔｃｔｇｃａｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇ
ｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｇｔａａｇｃｃａｇｃｃｃａｇｇｃｃｔｃｇｃｃｃｔｃｃ
ａｇｃｔｃａａｇｇｃｇｇｇａｃａｇｇｔｇｃｃｃｔａｇａｇｔａｇｃｃｔｇｃａｔｃｃ
ａｇｇｇａｃａｇｇｃｃｃｃａｇｃｃｇｇｇｇｔｇｃｔｇａｃａｃｇｔｃｃａｃｃｔｃｃａ
ｔｃｔｃｔｔｃｃｔｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔ
ｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃ
ｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａ
ｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａ
ｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇ
ｇａｇｃａｇｔａｃａａｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａ
ｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａ
ｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇ
ａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｔｇｇｇａｃｃｃｇｔｇｇｇｇｔｇｃ
ｇａｇｇｇｃｃａｃａｔｇｇａｃａｇａｇｇｃｃｇｇｃｔｃｇｇｃｃｃａｃｃｃｔｃｔｇ
ｃｃｃｔｇａｇａｇｔｇａｃｃｇｃｔｇｔａｃｃａａｃｃｔｃｔｇｔｃｃｃｔａｃａｇｇ
ｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃ

ｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃ
ｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇ
ｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇ
ｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｔａ
ｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａ
ｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃ
ｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｃｃｃｇｇｇｔａａａｔ
ｇａ

【０２６２】

この配列において、エクソンは二重下線で示される。さらに、最初のＳｅｒをコードするヌクレオチドａｇｔ（太字・下線）は、ＩｇＧ発現ベクターの可変重鎖部位をコードするＸｈｏＩ消化ＰＣＲ産物をＸｈｏＩ消化発現ベクターに導入する結果として生じる。

【０２６３】

上記で考察されたV_H及びV_Lコード対は、ＥＬＩＳＡ及び／又はＦＬＩＳＡにおける様々な抗原及びペプチドとの結合特異性、エピトープマッピング、抗原多様性、及び配列多様性によって選択された。選択された同種Ｖ遺伝子対は、エラーが特定された場合には、クローン修復（実施例１、ｆ節）に供した。個々の発現コンストラクトを、Ｆｌｐ－リコンビナーゼ発現プラスミドと共にCHO-FlpInレシピエント細胞系（Invitrogen）にコトランスフェクトし、続いて組込み体の抗生物質選択を行った。トランスフェクション、選択、及び無血清培養液に対する適合を、実施例１のｇ－１節及びｇ－２節に記載されるとおり実施した。

【０２６４】

安定してトランスフェクトされ、無血清浮遊培養液に適合させた個々の発現細胞系を、複数のアンプルで凍結保存し、個々の抗体産生細胞系の細胞バンクを作成した。

【０２６５】

実施例３

単一の抗体クローン及び精製抗体の組み合わせの双方を用いて、インビトロ中和実験を実施した。以下に記載される抗体混合物は全て、本発明の様々な個別の抗ＲＳＶ抗体からなり、これらの抗ＲＳＶ抗体が組み合わされて、同量の異なる抗体を用いた混合物となる。

【０２６６】

単一抗体の試験

初めに、上記の実施例１のｊ－２節に記載されるとおり、ＰＲＮＴにおいて、ＲＳＶ亜型Ａ及びＢ株に対する補体の存在下で各抗体の中和活性を測定した。様々な精製抗体のEC_{50}値を表８に示す。興味深いことに、ほとんどの抗Ｆ抗体が個々にウイルス中和活性を示したが、大多数の抗ＲＳＶタンパク質Ｇ抗体はEC_{50}値を確定できなかった。これは、これらの抗体が個別にはウイルスの中和能を有しないことを示していると解釈され得る。しかしながら、後にアッセイを改良すると、Ｇ反応性を有するクローンのEC_{50}値も同様に得られた。空欄は、分析がまだ実施されていないことを示す。ＮＤは、中和活性が極めて低いか、又はなかったために、ＰＲＮＴでEC_{50}値を確定できなかったことを示す。

【０２６７】

【表９】

表８：ＲＳＶ亜型Ａ及びＢに対する精製抗ＲＳＶタンパク質Ｆ及びタンパク質Ｇ抗体のＥＣ$_{50}$値

クローン	抗原特異性	EC_{50}値（μg/ml）			
		Long	A2	18537	B1
793	G	2.52		0.09	
800	F	0.15			0.16
810	F	0.04-0.06	0.02	0.02-0.14	0.29
816	G	ND		ND	
818	F	(1.86) 0.15*		0.21	
819	F	0.18		0.09	
824	F	0.03	0.007	0.02	0.07
825	F	0.12		0.04	
827	F	0.16		0.10	
831	F	0.08		0.72	1.66
853	G	(1.49) 0.13*		0.14	
855	G	6.35		ND	
856	G	ND		ND	
858	F	ND		0.13	
868	G	ND			
880	F	0.38		0.95	0.40
888	G	0.14			
894	F	0.08		0.07	
Synagis	F	0.14	0.15	0.20	

＊　新しい測定による値

【０２６８】

抗Ｆ抗体の混合物

抗ＲＳＶタンパク質Ｆ抗体の混合物の、亜型Ａ及びＢのＲＳＶ株を中和する能力を、パリビズマブ（同様に抗Ｆ抗体）を用いて得られた中和効果と比較した。中和能力は、実施例１のｊ節に記載されるとおりのマイクロ中和試験又はＰＲＮＴを用いて評価した。最初の実験では、それぞれ５種及び１１種の別個の抗Ｆ抗体を含む２つの抗体混合物、抗Ｆ（Ｉ）及び抗Ｆ（ＩＩ）を、マイクロ中和試験を用いてパリビズマブと比較した。抗Ｆ（Ｉ）は、クローン８１０、８１８、８１９、８２５及び８２７から得られた抗体を含む。抗体８１０及び８１９は、抗原部位Ａ／ＩＩと、抗体８１８は部位Ｂ／Ｉ又はＦ１と結合し、抗体８２５は部位Ａ及びＣと重なる複合エピトープと結合し、抗体８２７は部位ＩＶと重なる別の複合エピトープと結合する（表６を参照）。抗Ｆ（ＩＩ）は、クローン７３５、８００、８１０、８１８、８１９、８２５、８２７、８６３、８８０、８８４及び８９４から得られた抗体を含む。抗Ｆ（ＩＩ）は、所定の抗原部位のいくつかに対する複数のバインダーを含み：抗体８１０、８１９及び８６３はＡ／ＩＩに結合し、抗体８００及び８１８はＦ１（又はＢ／Ｉ）に、抗体８２７及び８２５は上記の複合エピトープに結合し、抗体７３５及び８９４は未知のクラスター（ＵＣ）Ｉに、抗体８８０はＵＣＩＩに属し、８８４は別の現在未知のエピトープと結合する（表６を参照）。図５に示されるとおり、双方の組成物抗Ｆ（Ｉ）及びＦ（ＩＩ）とも双方の亜型のＲＳＶ株の中和に関し、パリビズマブと比べて力価が高かった。

【０２６９】

図５はまた、５種の抗体の組み合わせ（抗Ｆ（Ｉ））が、１１種の抗体の組み合わせ（抗Ｆ（ＩＩ））より高力価であったと思われることも示している。抗Ｆ（Ｉ）混合物は、これまでに定義されている種々のエピトープ特異性のうち、個々に中和する抗体として最も力価の高いもののいくつかを含む。抗Ｆ（ＩＩ）混合物は、同じ５種の高力価抗体を含

むが、定義済みのエピトープのいくつかに対する追加的なバインダーもまた含み、含まれる抗体もまた、それ自体より広範な中和活性を示す。従って、抗Ｆ（ＩＩ）の組み合わせでは、Ｆタンパク質上の中和エピトープに対する結合で競合するため、高力価抗体の活性が薄まる可能性がある。しかしながら、個々の各抗体に関連した、中和効果以外の効果、例えば食作用の増加、抗体依存細胞傷害性（ＡＤＣＣ）の増加、抗炎症効果、補体活性化、及びエスケープ突然変異体が生成される可能性の低下などがあり得るため、生体内で考える場合には、この結果について、生体内では１１種の抗体の混合物より５種の混合物を使用したほうが良いということを示すものとして解釈してはならない。

【０２７０】

この初期実験と、補体の存在下で高力価であるＦ特異的抗体クローンの様々な組み合わせが同定されたことから、インビトロアッセイ及びクローンの組み合わせの双方を改良した。さらなる抗Ｆ抗体組成物のＥＣ$_{50}$値（プラーク数を５０％減少させるのに必要な有効濃度）として表される中和力価が、表９に列挙される。組成物中のクローンの正確な数に関係なく、試験したＦ特異的抗体の組み合わせの大多数が、ＲＳＶ株亜型Ａの中和に関してパリビズマブより高力価である。

【０２７１】

抗Ｇ抗体の混合物

亜型ＡのＲＳＶ株を中和する抗Ｇ抗体の混合物の能力について、実施例１のｊ－２節に記載されるとおりのＰＲＮＴを用いて試験した。試験した抗Ｇ抗体組成物からのＥＣ$_{50}$値が、表９に列挙される。２種の抗Ｇ抗体の組成物のほとんどが、ウイルスを中和する能力について、個々の抗Ｇ抗体と比較して顕著な上昇は示さなかった。２種又は３種の抗Ｇ抗体の組み合わせのなかには、濃度に関わらず、一度もウイルスの１００％中和に達しなかったものもあった。しかしながら、組成物に追加的な抗Ｇ抗体を添加したとき力価は上昇し、これは抗Ｇ抗体間の相乗的な中和効果を示しているものと思われる。図７は、複数のＧ特異的クローンを組み合わせたときに力価が上昇する例を示す。

【０２７２】

抗Ｆ抗体及び抗Ｇ抗体の混合物

ＲＳＶ亜型Ｂ株を中和する抗ＲＳＶタンパク質Ｆ抗体とタンパク質Ｇ抗体との混合物の能力について、パリビズマブを使用して得られた中和効果と比較した。中和能は、実施例１のｊ－４節に記載されるとおりのマイクロ中和融合阻害アッセイか、又はプラーク減少中和アッセイ（実施例１、ｊ－２節）のいずれかを用いて評価した。

【０２７３】

初めに、２種の抗体混合物、抗Ｆ（Ｉ）Ｇ及び抗Ｆ（ＩＩ）Ｇの中和活性をマイクロ中和融合阻害アッセイで測定した。これらの混合物の各々は、上記の組成物抗Ｆ（Ｉ）及び抗Ｆ（ＩＩ）の抗Ｆ抗体、並びにクローン７９３、７９６、８３８、８４１、８５６及び８８８から得られた抗Ｇ抗体を含み、ここで抗体７９３、７９６、８３８はＧタンパク質の保存領域と結合し、８４１、８５６はＲＳＶ亜型ＡのＧＣＲＲと結合し、８８８は双方の亜型のＧＣＲＲと結合する（表６を参照）。図６に示されるとおり、双方の組成物、抗Ｆ（Ｉ）Ｇ及びＦ（ＩＩ）Ｇとも、ＲＳＶ　Ｂ１株の中和に関してパリビズマブと比べて高力価であった。さらに、２種の混合物の中和活性は、ほぼ同等であった。従って、抗Ｆ抗体が様々なタンパク質Ｇ特異的クローンと組み合わされるとき、先に２種の抗Ｆ抗体混合物の間に認められた力価の差は、小さくなるものと思われる。これは、ＲＳＶ上の広範な抗原及びエピトープを認識する抗体が組み合わされるとき、中和活性が全体的に増加することを示している可能性がある。

【０２７４】

それ以降、抗Ｆ抗体及び抗Ｇ抗体の双方の様々な異なる組み合わせを、ＰＲＮＴで補体の存在下又は不在下に試験している。活性な補体の存在下にこのアッセイで得られたＥＣ$_{50}$値が、表９に提示される。抗Ｆ抗体及び抗Ｇ抗体の双方を含む被検組成物は、どれも確かにＲＳＶ亜型Ａを中和し、その大多数がパリビズマブより高力価である。

【０２７５】

この結果及び表７及び８に示される結果はまた、本発明の抗体クローニング技法を用いると、天然で親和性の高い抗体をヒトドナーから繰り返し得られる可能性があることも示している。

【０２７６】

【表１０－１】

表９：ＲＳＶ亜型Ａ及びＢに対するＲＳＶ抗体の組み合わせのＥＣ$_{50}$値。空欄は、分析がまだ実施されていないことを示す。ＮＤは、中和活性が極めて低いか、又はなかったために、ＰＲＮＴでＥＣ$_{50}$値を確定できなかったことを示す。

組成物番号	組成物中の抗体	EC50 値（μg/ml）			
		Long	A2	18537	B1
1	810, 818, 819, 825, 827	0.19			0.38
2	810, 818, 819, 825, 827, 831, 858, 863, 884, 894, 793, 796, 816, 838, 853, 856, 859, 888	0.34			
3	810, 818, 825, 827, 884, 886, 793, 853, 868, 888	0.30			
4	810, 818, 825, 827, 831, 858, 884, 886, 793, 796, 816, 853, 856, 868, 888	0.19			
5	810, 818, 825, 827, 831, 858, 884, 886, 793, 853, 868, 888	0.21			
6	810, 819, 825, 827, 831, 793, 853, 856, 858, 868	0.20			
7	810, 811, 817, 819, 825, 827, 831, 838, 853, 856, 858, 859, 863, 868	0.18			
8	800, 801, 811, 838, 853, 855, 859, 861, 880, 894, 736, 795, 796, 799	(ND) 0.92*			
9	810, 818, 825	0.14		0.03	0.29
10	810, 818, 819, 825, 827, 884	0.21			0.42
11	810, 818, 819, 825, 827, 884, 886	0.15			0.29
12	793, 816, 853, 856	0.06			
13	793, 816, 853, 855, 856	0.03	0.03	0.86	
14	793, 868, 888, 853, 856	0.34			
15	793, 796, 818, 816, 838, 853, 855, 856, 859, 868, 888	0.11			
16	810, 818, 827	0.11			0.21
17	810, 818, 825, 827, 858, 886	0.10		0.05	0.16
18	810, 818, 825, 827, 858, 886, 793, 816, 853, 855, 856	0.04		0.06	0.15
19	818, 825, 827, 858, 886, 793, 816, 853, 855, 856	0.06			
20	810, 818, 819, 825, 827, 858, 793, 816, 853, 855, 856	0.10		0.06	
21	810, 793, 816, 853, 855, 856	0.04			

【表１０－２】

組成物番号	組成物中の抗体	EC50 値（μg/ml）			
		Long	A2	18537	B1
22	818, 825, 827, 831, 858, 886, 793, 816, 853, 855, 856	0.06			
23	818, 825, 827, 831, 858, 819, 793, 816, 853, 855, 856	0.06		0.03	
24	818, 827, 831, 858, 819, 793, 816, 853, 855, 856	0.06		0.04	
25	810, 818, 819, 824, 825, 827, 858, 793, 816, 853, 855, 856	0.07			
26	831, 818, 819, 824, 825, 827, 858, 793, 816, 853, 855, 856	0.08			
27	831, 818, 819, 824, 827, 858, 793, 816, 853, 855, 856	0.05			
28	810, 818, 824	0.03-0.06	0.04	0.04	0.04
29	810, 824	0.05			
30	818, 824	0.04			
31	810, 818	0.08-0.11			
32	824, 793, 816, 853, 855, 856	0.05			
33	810, 818, 819, 824, 825, 827, 858, 894, 793, 816, 853, 855, 856	0.03-0.07	0.06	0.03	0.06
34	810, 818, 819, 824, 825, 827, 894, 793, 816, 853, 855, 856	0.07			
35	793, 816	5.94			
36	855, 856	ND			
37	793, 856	ND			
38	793, 853	2.35			
39	853, 856	0.21			
40	793, 853, 856	2.84			
41	793, 816, 853	1.97			
42	853, 855, 856	0.25			
43	793, 816, 853, 856	0.45			
44	793, 853, 855	0.26			
45	793, 853, 855, 856	0.16			
46	816, 853, 855, 856	0.07			
47	816, 856	0.06			
48	816, 853	0.75			
49	816, 853, 856	0.07			
50	810, 818, 824, 816	0.09			
51	810, 818, 824, 853	0.11			
52	810, 818, 824, 856	0.10			
53	810, 818, 824, 816, 853	0.09			
54	810, 818, 824, 816, 856	0.05			
55	810, 818, 824, 853, 856	0.08			
56	810, 818, 824, 816, 853, 856	0.05	0.03-0.05	0.03	0.06
	パリビズマブ(Synagis)	0.14	0.15	0.20	

＊新しい測定による値

【０２７７】

実施例４

ＲＳＶ感染マウスの肺におけるウイルス負荷の低下

ＢＡＬＢ／ｃマウスモデル（Taylor et al. 1984. Immunology 52, 137-142；Mejias, et al. 2005. Antimicrob. Agents Chemother. 49: 4700-4707）において、本発明の精製抗体の組み合わせのＲＳＶ感染に対する生体内防御能を、実施例１のｋ－１節に記載のと

おり実証した。表１０には、同量の本発明の種々の抗体クローン（表９に記載される）からなる３つの異なる抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂによる実験データが、同じ実験の非感染対照動物及びプラセボ（ＰＢＳ）処置動物のデータと比較して提示される。各処置群には５匹のマウスが含まれ、試料は、このモデルにおいてウイルス複製がほぼピークとなる感染後５日目に採取した。表１０に示されるとおり、ｒｐＡｂの組み合わせによりウイルス負荷は、少なくとも予防的に投与されるときの大きさだけ効果的に低減された。コピー数は、平均±標準偏差として表される。処置群のうち２つについては、コピー数がこのアッセイの検出限界、すなわち、３．８１ｏｇ１０　ＲＮＡコピー／ｍｌ以下であった。

【０２７８】

【表８】

表１０：予防処置及びＲＳＶ曝露後のマウスの肺におけるウイルス負荷

処置群	RT-PCRによるウイルス負荷 (log10 RNA コピー/ml)	新規データ
非感染	陰性	
PBS	5.14 ± 0.09	4.25
抗RSV rpAb 18 (50mg/kg)	ND	
抗RSV rpAb 18 (5mg/kg)	4.61 ± 0.22	3.64
抗RSV rpAb 9 (50mg/kg) 小型F 多	ND	
抗RSV rpAb 9 (5mg/kg) 小型F 少	4.74 ± 0.38	3.82
抗RSV rpAb 17 (50mg/kg) 大型F 多	4.41 ± 0.14	3.04
抗RSV rpAb 17 (5mg/kg) 大型F 少	4.69 ± 0.05	3.90

【０２７９】

続いて、異なる定量ＲＴ－ＰＣＲ設定を用いて試料を分析した（ｋ－１節に記載される）。表１１ａには、同量の本発明の種々の抗体クローン（表９に記載される）及びクローン８１０単独からなる４つの異なる抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂによる実験データが、同じ実験の非感染対照動物及びプラセボ（ＰＢＳ）処置動物のデータと比較して提示される。各処置群には５匹のマウスが含まれ、試料は、このモデルにおいてウイルス複製がほぼピークとなる感染後５日目に採取した。表１１ａに示されるとおり、ｒｐＡｂの組み合わせによりウイルス負荷は、少なくとも２５ｍｇ／体重１ｋｇで予防的に投与されるときの大きさだけ効果的に低減された。コピー数は、平均±標準偏差として表される。

【０２８０】

【表９】

表１１ａ：予防処置及びＲＳＶ曝露後のマウスの肺におけるウイルス負荷

処置群（用量）	RT-PCRによるウイルス負荷 (log10 RSV RNA コピー/RNA 総量 ng)
非感染	陰性
PBS	4.11±0.12
抗RSV rpAb 18 (25mg/kg)	2.74±0.16
抗RSV rpAb 18 (5mg/kg)	3.40±0.09
抗RSV rpAb 9 (25mg/kg)	2.95±0.19
抗RSV rpAb 9 (5mg/kg)	3.56±0.31
抗RSV rpAb 17 (25mg/kg)	2.81±0.29
抗RSV rpAb 17 (5mg/kg)	3.39±0.12
抗RSV rpAb 13 (25mg/kg)	3.02±0.33
抗RSV rpAb 13 (5mg/kg)	3.34±0.26
クローン810 (25mg/kg)	3.03±0.16
クローン810 (5mg/kg)	3.37±0.22

【０２８１】
表１１ｂには、同量の本発明の種々の抗体クローン（表９に記載される）及びクローン８２４単独からなる３つの異なる抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂによる第２の試験データが、同じ実験の非感染対照動物、プラセボ（ＰＢＳ）処置動物及びパリビズマブ（Synagis）処置動物によるデータと比較して提示される。各処置群には５匹のマウスが含まれ、試料は感染後５日目に採取した。コピー数は、平均±標準偏差として表される。
【０２８２】
表１１ｃには、同量の本発明の種々の抗体クローン（表９に記載される）からなる抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３による第３の試験データが、同じ実験の非感染対照動物、プラセボ（ＰＢＳ）処置動物及びパリビズマブ（Synagis）処置動物のデータと比較して提示される。最後の３群を除く各処置群には５匹のマウスが含まれ、試料は感染後５日目に採取した。１５、５及び１．５ｍｇ／体重１ｋｇの抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３で処置した群の各々からマウスを１匹取り除いた。これは、それらのマウスが抗体を一度も注入されなかったことが判明したためである。コピー数は、平均±標準偏差として表される。
【０２８３】
３つの試験全てにおいて、抗体処置群におけるＲＳＶ　ＲＮＡコピー数は、プラセボ処置対照と比較して統計的に有意な低下がある（ｐ＜０．０５；等分散ｔ検定）。第２の試験では、本発明の抗体で処置した群におけるウイルス負荷は、対応する用量でのSynagis処置群におけるウイルス負荷と比べて有意に低い（表１１ｂ）。第３の試験では、ウイルス負荷は、あらゆる被検用量において、Synagis処置群と比べて抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３で処置した群で有意に低い（表１１ｃ）。
【０２８４】
【表１０】

表１１ｂ：予防処置及びＲＳＶ曝露後のマウスの肺におけるウイルス負荷

処置群(用量)	RT-PCRによるウイルス負荷 (log10 RSV RNA コピー/RNA 総量 ng)
非感染	陰性
PBS	4.22±0.20
Synagis (15mg/kg)	3.68±0.25
Synagis (3mg/kg)	3.83±0.12
抗RSV rpAb 28 (15mg/kg)	2.96±0.19
抗RSV rpAb 28 (3mg/kg)	3.32±0.23
抗RSV rpAb 33 (15mg/kg)	2.95±0.30
抗RSV rpAb 33 (3mg/kg)	3.66±0.07
抗RSV rpAb 56 (15mg/kg)	2.66±0.18
抗RSV rpAb 56 (3mg/kg)	3.25±0.38
クローン824 (15mg/kg)	2.51±0.28
クローン824 (3mg/kg)	3.09±0.18

【０２８５】

【表１１】

表１１ｃ：予防処置及びＲＳＶ曝露後のマウスの肺におけるウイルス負荷。アスタリスクは、その群に動物が４匹しか含まれなかったことを示す。

処置群(用量)	RT-PCRによるウイルス負荷 (log10 RSV RNAコピー/RNA総量ng)
非感染	陰性
PBS	4.13±0.17
Synagis (45mg/kg)	3.56±0.22
Synagis (15mg/kg)	3.60±0.27
Synagis (5mg/kg)	3.77±0.14
Synagis (1.5mg/kg)	3.86±0.12
抗RSV rpAb 33 (45mg/kg)	2.38±0.18
抗RSV rpAb 33 (15mg/kg)*	2.70±0.18
抗RSV rpAb 33 (5mg/kg)*	3.15±0.24
抗RSV rpAb 33 (1.5mg/kg)*	3.53±0.12

【０２８６】

最後に、表１１ｄには、ｒｐＡＢ　３３を構成する同量の種々の抗体クローン（表９に記載される）からなる抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３による長期試験のデータが、同じ実験の非感染対照動物及びプラセボ（ＰＢＳ）処置動物のデータと比較して提示される。各処置群には５匹のマウスが含まれ、試料は感染後５日目、２７日目及び６９日目に採取した。コピー数は、平均±標準偏差として表される。感染後６９日目のコピー数は非常に少なかったため、そのコピー数は肺組織１ｍｌ当たりで計算した。このアッセイの検出限界は、約２ｌｏｇ１０　ＲＮＡコピー／肺組織ホモジネート１ｍｌである。

【０２８７】

３つの時点全てにおいて、抗体処置群におけるＲＳＶ　ＲＮＡコピー数は、プラセボ処置対照と比較して統計的に有意な低下がある（ｐ＜０．０１；等分散ｔ検定）（表１１ｄ）。

【０２８８】

【表１２】

表１１ｄ：予防処置及びＲＳＶ曝露後のマウスの肺におけるウイルス負荷。各処置群には一時点につき５匹の動物が含まれた。

処置群(用量)	RT-PCRによるウイルス負荷 (log10 RSV RNAコピー/肺ホモジネート1ml)		
	5日目	27日目	69日目
非感染	陰性	陰性	陰性
PBS	9.36±0.15	4.52±0.22	4.05±0.18
抗RSV rpAb 33 (45mg/kg)	7.51±0.22	3.22±0.22	2.68±0.41

【０２８９】

ＲＳＶ感染マウスの肺試料中のサイトカイン及びケモカインレベル

マウス予防処置パイロット試験の肺試料を市販の多重免疫測定により分析し、実施例１のｋ－１節に記載されるとおり、ＲＳＶ感染後及びｒｐＡｂ　１８（表９）による抗体予防処置後の種々のサイトカイン及びケモカインのレベルを測定した。ＢＡＬＢ／ｃマウスについての基準データを得るため、非感染動物及び未処置動物の試料もまた分析した。全ての試料は、感染後５日目に採取した。データは、平均±標準偏差として表される。

【０２９０】

分析（表１２）から、インターフェロン（ＩＦＮ）－γ、インターロイキン（ＩＬ）－１β、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－８（ＫＣ／ＧＲＯα）、ＩＬ－１０、マクロファージ炎症性タンパク質（ＭＩＰ）－１α、正常なＴ細胞が活性化すると調節され、発現して分

泌されるもの（ＲＡＮＴＥＳ、ＣＣＬ５）及び腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－αを含む、ＲＳＶ感染及びその後の炎症反応の重要なマーカーとして示されている、ヒト及びマウスの双方における様々なサイトカイン及びケモカインのレベルが、プラセボ処置動物の肺においては上昇し、一方、約５０ｍｇ／ｋｇのｒｐＡｂで処置した動物の肺では、非感染対照動物とほぼ同程度のレベルであったことが分かる。他の抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂの組み合わせによっても同様の結果が得られた。マウスはＩＬ－８については明確な相同体を有しないが、ヒトＧＲＯα（ＩＬ－８と同様の機能）についてはＫＣと呼ばれる機能相同体を有することに留意しなければならない。

【０２９１】

抗体予防処置の炎症反応及び用量反応効果の動態については、まだ調査していない。

【０２９２】

【表１３】

表１２：ＲＳＶ感染マウスの肺組織におけるサイトカイン及びケモカインのレベル

組織試料中のレベル (pg/ml)	非感染対照マウス	プラセボ処置マウス	抗 RSV rpAb 処置マウス
IL-1β	270±71	570±100	310±140
IL-4	7.7±4.7	26±4.6	14±8.5
IL-6	6.4±2.6	22±12	8.2±3.8
IL-10	120±17	320±58	170±41
IFN-γ	20±7.6	420±88	81±72
KC/GROα (IL-8)	51±38	290±83	94±99
MIP-1α (CCL3)	39±16	940±170	160±110
RANTES (CCL5)	60±28	380±32	140±66
TNF-α	18±6.1	95±10	38±25

【０２９３】

ＲＳＶ感染マウスにおける肺の病理及び浸潤細胞に対する抗体予防処置の効果

長期試験からの肺組織の病理組織試料を炎症の徴候について検査し、実施例１のｋ－１節に記載される体系に従いスコア化した。各処置群には５匹のマウスが含まれ、試料は感染後５日目、２７日目及び６９日目に採取した。１匹のマウスは、抗体が注入されていないことが判明したため、感染後５日目に抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３による処置群から取り除き、殺処分した。データは、平均±標準偏差として表される。ＲＳＶ感染後５日で、プラセボ処置マウスにおいては非感染対照マウスと比較したとき肺の病理学値が有意に上昇した（ｐ＜０．００５；異分散ｔ検定；表１３）。炎症の徴候は時間の経過に伴い減少したが、非感染対照マウスと比較すると、感染後６９日目にも依然として顕著であった（ｐ＜０．０００１）。肺の病理的所見は、感染後５日目に細気管支周囲及び血管周囲のリンパ球集積及び肺胞炎を特徴とし、感染後２７日目及び６９日目には少量の血管周囲及び細気管支周囲のリンパ球集積を特徴とした。対照的に、抗体処置マウスの肺にはリンパ球集積はほとんど、又は全くなく、その肺は非感染対照マウスのものと同様であった。プラセボ処置マウスにおける肺の病理学値もまた、抗体処置マウスと比べて有意に高かった（５日目ｐ＜０．０２、２７日目＜０．０３及び６９日目＜０．０００１）。

【０２９４】

【表１４】

表１３：予防処置及びＲＳＶ曝露後のマウス肺の病理学スコア。アスタリスクは、その群に動物が４匹しか含まれなかったことを示す。

処置群（用量）	肺の病理学スコア（重症度×有病率）		
	5日目	27日目	69日目
非感染	0	0.4±0.5	0
PBS	10.8±4.3	2.8±1.1	2.6±0.5
抗RSV rpAb 33 (45mg/kg)	3±0.8*	0.6±0.9	0.2±0.4

【０２９５】

感染後２８日及び７０日におけるＲＳＶ感染マウスの肺における血管周囲及び細気管支周囲のリンパ球集積は、ＢＡＬにおけるリンパ球数の増加と相関した。表１４に示されるとおり、対照の非感染マウスと比較してプラセボ処置マウスのＢＡＬにおいては炎症細胞数の有意な増加が、感染後５日目、２７日目及び６９日目に（それぞれ、ｐ＜０．００２；ｐ＜０．０３；ｐ＜０．０３）認められた。抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３で処置したマウスの肺の炎症反応は、全ての時点においてプラセボ処置マウスの炎症反応より有意に小さかった（それぞれ、５日目ｐ＜０．００３；２７日目ｐ＜０．０３；６９日目ｐ＜０．０２）。群は上記の肺病理学値に関するものと同じであり、データは、平均±標準偏差として表される。

【０２９６】

【表１５】

表１４：予防処置及びＲＳＶ曝露後のＢＡＬ中の白血球数。アスタリスクは、その群に動物が４匹しか含まれなかったことを示す。

処置群（用量）	ＢＡＬ細胞数（×10^5）		
	5日目	27日目	69日目
非感染	1.1±0.2	1.4±0.3	1.0±0.1
PBS	7.2±2.0	3.0±1.0	1.8±0.5
抗RSV rpAb 33 (45mg/kg)	1.8±0.5*	1.5±0.3	0.9±0.1

【０２９７】

マウスにおけるヒトｒｐＡｂの薬物動態

本発明の精製抗体の組み合わせの薬物動態特性を、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおいて実施例１のｌ節に記載されるとおり測定した。同量の本発明の種々の抗体クローンからなる２種の異なる抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３及び抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　５６（表９を参照）を調べた。各処置群は、１５匹のマウスからなった。血清試料及び肺ホモジネート中のヒトＩｇＧ計測レベルが、特定の時点において存在する抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂのレベルに対応する。

【０２９８】

図８は、１５ｍｇ／ｋｇの抗体用量での抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３及び抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　５６の血清薬物動態特性を示す。これらのデータを用いて様々なパラメータを決定した。これは表１５に要約される。２種の異なる抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ組成物は、半減期（$T_{1/2}$）が１１日で、同様の薬物動態特性を有する。こうした知見を、３７．５ｍｇ／ｋｇの用量を用いて検証した。

【０２９９】
【表１６】

表１５．マウスで得られた血清薬物動態データ

	C_{max} (mg/ml)	T_{max} (時間)	AUC(0-694)*	$T_{1/2}$ (日)
抗 RSV rpAb 33	15.4	25	51	11.1
抗 RSV rpAb 56	17.2	25	52	11.0

＊　時間＝０時間と時間＝６９４時間との間の曲線下面積

【０３００】
感染中のＲＳＶの一次標的は肺組織であるため、この組織における抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂの存在は、有効性にとって極めて重要である。抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３及び抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　５６（表９による）の肺組織に対する分布を測定するため、抗体処置後１日目（２５時間）、６日目、及び２９日目の肺ホモジネートにおいてＩｇＧ１レベルを計測した。全ての計測時点において、肺組織中の抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　３３及び抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ　５６のレベルは、抗体処置後１日目のＩｇＧ１濃度の最高平均値である約０．００６ｍｇ／ｍｌとほぼ同じであることが分かった。６日目及び２９日目、レベルは低下した。しかしながら、抗体処置後２９日目にもＩｇＧ１は依然として肺組織で計測可能であった。こうした知見は、抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ組成物３３及び抗ＲＳＶ　ｒｐＡｂ組成物５６が、処置直後に肺組織中に存在するばかりでなく、抗体は少なくとも処置後２９日目までは検出可能なレベルで存在し得ることを示している。

【図１】

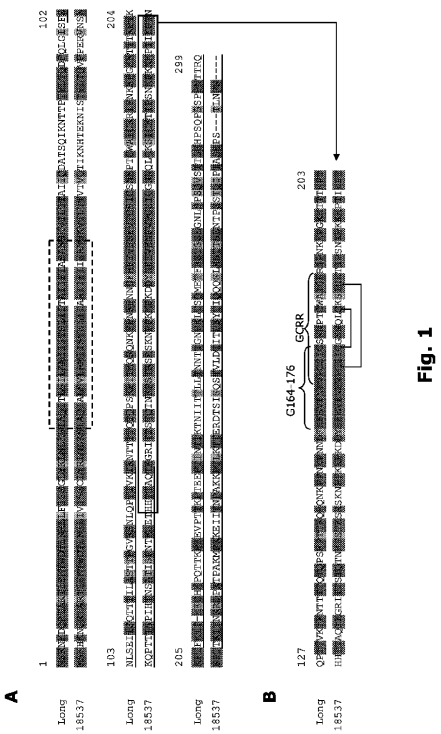

Fig. 1

【図２】

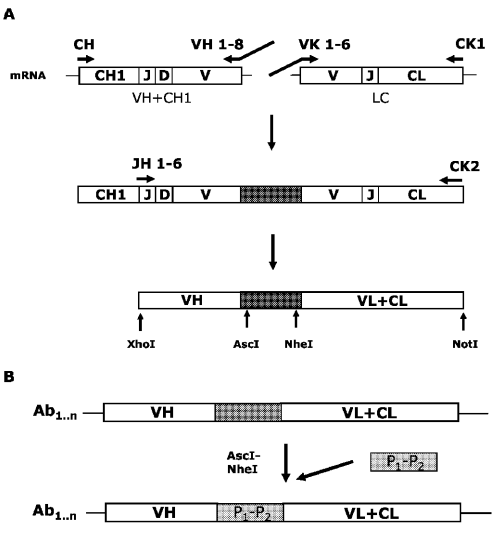

Fig. 2

【図３】

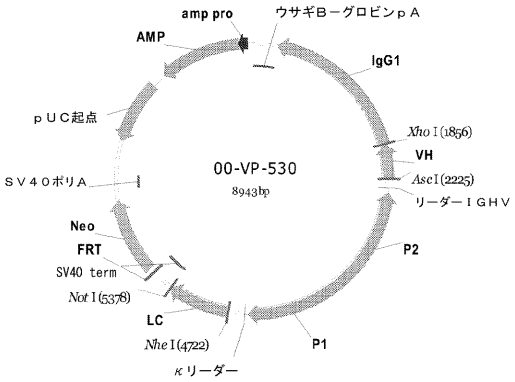

Fig. 3

【図４】

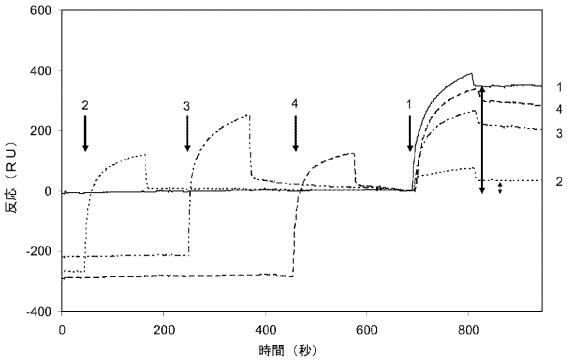

Fig. 4

【図５Ａ】

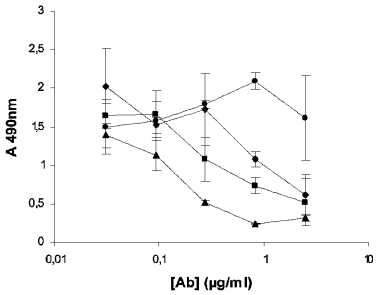

Fig. 5 A

【図５Ｂ】

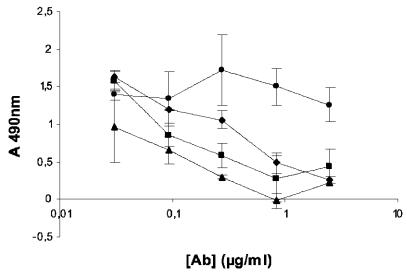

Fig. 5 B

【図６】

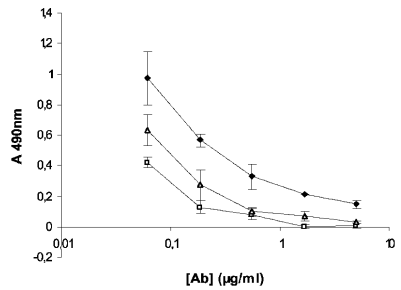

Fig. 6

【図７】

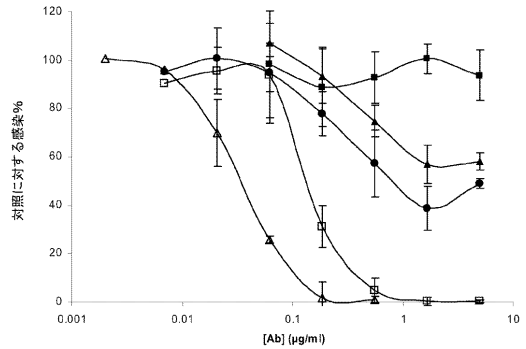

Fig. 7

【図８】

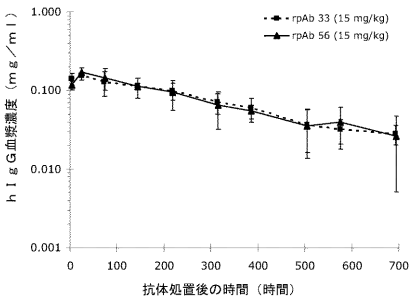

Fig. 8

【手続補正書】
【提出日】平成21年11月10日(2009.11.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
2010534057000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2008/050053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/10 A61K39/42 A61P31/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, SCISEARCH, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MCGILL A ET AL: "Analysis of the binding of monoclonal and polyclonal antibodies to the glycoproteins of antigenic variants of human respiratory syncytial virus by surface plasmon resonance" JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 297, no. 1-2, February 2005 (2005-02), pages 143-152, XP004793114 ISSN: 0022-1759 page 145 pages 149-150; table 5 -/--	1,10-13

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 August 2008	09/09/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Domingues, Helena

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2008/050053

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RESPIGAM PRESCRIPTION INFORMATION:[Online] May 2000 (2000-05), XP002444042 Retrieved from the Internet: URL:http://www.medimmune.com/pdf/products/respigam_pi.pdf> [retrieved on 2007-07-25] the whole document	1,10-13, 19-24
X	SASTRE PATRICIA ET AL: "Comparison of affinity chromatography and adsorption to vaccinia virus recombinant infected cells for depletion of antibodies directed against respiratory syncytial virus glycoproteins present in a human immunoglobulin preparation" JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY, vol. 76, no. 2, June 2005 (2005-06), pages 248-255, XP002444395 ISSN: 0146-6615 page 250 page 253	1,10-13, 19-24
X	MEJFAS ASUNCION ET AL: "Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: Time versus potency" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 49, no. 11, November 2005 (2005-11), pages 4700-4707, XP002444035 ISSN: 0066-4804 the whole document	1,10-13, 19-24
Y	EP 1 516 929 A (SYMPHOGEN AS [DK]) 23 March 2005 (2005-03-23) page 13; example 11	1-36
Y	WO 2004/061104 A (SYMPHOGEN AS [DK]; HAURUM JOHN S [DK]; WIBERG FINN C [DK]; COLJEE VINC) 22 July 2004 (2004-07-22) the whole document	1-36
Y	BREGENHOLT SOREN ET AL: "Recombinant human polyclonal antibodies: A new class of therapeutic antibodies against viral infections" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL, NL, vol. 12, no. 16, 2006, pages 2007-2015, XP008080864 ISSN: 1381-6128 the whole document	1-36
X,P	WO 2007/101441 A (SYMPHOGEN AS [DK]; LANTTO JOHAN [SE]; STEINAA LUCILLA [DK]; KOEFOED KL) 13 September 2007 (2007-09-13) the whole document	1-36

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DK2008/050053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1516929 A	23-03-2005	AT 388228 T	15-03-2008
		AU 2004286019 A1	12-05-2005
		BR PI0414282 A	21-11-2006
		CA 2539576 A1	12-05-2005
		DK 1670912 T3	23-06-2008
		WO 2005042774 A2	12-05-2005
		EP 1670912 A2	21-06-2006
		ES 2302542 T3	16-07-2008
		HR 20080197 T3	31-05-2008
		IS 8415 A	12-04-2006
		JP 2007505611 T	15-03-2007
		KR 20060092218 A	22-08-2006
WO 2004061104 A	22-07-2004	AT 338816 T	15-09-2006
		AU 2004203727 A1	22-07-2004
		BR 0406678 A	20-12-2005
		CA 2512647 A1	22-07-2004
		DE 602004002275 T2	06-09-2007
		EP 1583830 A2	12-10-2005
		ES 2273202 T3	01-05-2007
		HK 1078896 A1	26-01-2007
		JP 2006515520 T	01-06-2006
		KR 20050101538 A	24-10-2005
		MX PA05006724 A	08-09-2005
		NZ 541458 A	28-04-2006
WO 2007101441 A	13-09-2007	AU 2007222798 A1	13-09-2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	***5/10***	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｎ	5/00	１０１	
Ａ６１Ｋ	***39/395***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｐ	***31/14***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｙ	
Ｃ１２Ｐ	*21/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		
			Ｃ１２Ｐ	21/08		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100156100
弁理士 西野 満
(74)代理人 100157956
弁理士 稲井 史生
(72)発明者 ヨハン・ラント
スウェーデン、エス－２２７ ３６ルンド、ブリッガレガータン４番
(72)発明者 ヘンリエッテ・シェーニング・ニールセン
デンマーク、デーコー－３５００ヴェアレーセ、ラウネフースパーケン３４番

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 BA51 BA61 CA04 DA02 EA02 EA03 EA04 GA11 HA01
4B064 AG26 AG27 CA10 CA19 CC24 DA01
4B065 AA90X AA90Y AA95X AB01 AC15 BA02 CA24 CA25 CA44
4C085 AA13 AA14 AA16 AA34 BA57 BB11 BB36 BB41 BB44 CC08
CC22 DD62 DD88 EE03
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 CA01 DA75 DA76 DA86 EA29 FA74