(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-510594
(P2025-510594A)
(43)公表日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28		4B064
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13		4B065
C07K 16/46	*(2006.01)*	C07K	16/46		4C076
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4C084
C12N 1/15	*(2006.01)*	C12N	1/15		4C085

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全173頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-553845(P2024-553845)
(86)(22)出願日　令和5年3月15日(2023.3.15)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月5日(2024.11.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/064478
(87)国際公開番号　WO2023/178208
(87)国際公開日　令和5年9月21日(2023.9.21)
(31)優先権主張番号　63/320,646
(32)優先日　令和4年3月16日(2022.3.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　519434846
ストキューブ アンド シーオー．， インコーポレイテッド
大韓民国 ソウル ０６１６４ カンナム‐ク サムスング‐ロ ９６ ギル １２ サムスング‐ドング ジュングソエク ビルディング ７ フロアー
(74)代理人　100097456
弁理士　石川 徹
(72)発明者　ステファン エス． ヨー
アメリカ合衆国 ヴァージニア州 ２０１２０ セントレヴィレ ジュレ スター ドライブ ５２３３

Fターム（参考）　4B064　AG27 CA02 CA05 CA06 CA08 CA10 CA19 CC24
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＢＴＮ１Ａ１結合タンパク質及びその使用方法

(57)【要約】
本明細書に提供されるのは、BTN1A1に免疫特異的に結合する抗原結合断片を有する分子、例えば、抗BTN1A1抗体である。これらの分子には、BTN1A1に免疫特異的に結合する抗原結合断片を有するものが含まれる。これらの分子を作製及び使用する方法も提供され、これには、これらの分子を、BTN1A1媒介疾患又状態の診断及び治療のために、試料、例えば、患者の体液又は組織中のBTN1A1の存在を検出する際に使用する方法も含まれる。
【選択図】図１

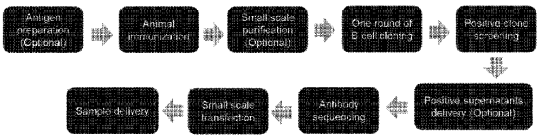


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
(a)
(i)配列番号19のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号20のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域;
(ii)配列番号66のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号68のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域;もしくは
(iii)配列番号67のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号69のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域;
を含む抗体によって認識されるBTN1A1のエピトープに結合するか、又は
(b)
(i)配列番号19のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号20のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域;
(ii)配列番号66のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号68のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域;もしくは
(iii)配列番号67のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号69のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域
を含む抗体とBTN1A1への結合を競合する、
抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２】
前記抗体又はその抗原結合断片が、
(a)表1に示される抗体STC43H11-1のVL相補性決定領域1(CDR1)、VL CDR2、及びVL CDR3を含む軽鎖可変領域(VL);並びに/もしくは表2に示される抗体STC43H11-1のVH相補性決定領域1(CDR1)、VH CDR2、及びVH CDR3を含む重鎖可変領域(VH);
(b)配列番号19のアミノ酸配列を有するVLの、それぞれ、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3のアミノ酸配列を有するVL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;並びに/もしくは配列番号20のアミノ酸配列を有するVHの、それぞれ、VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3のアミノ酸配列を有するVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH;
(c)表3に示される抗体STC43G3-1のVL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;並びに/もしくは表4に示される抗体STC43G3-1のVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH;
(d)配列番号66のアミノ酸配列を有するVLの、それぞれ、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3のアミノ酸配列を有するVL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;並びに/もしくは配列番号68のアミノ酸配列を有するVHの、それぞれ、VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3のアミノ酸配列を有するVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH;
(e)表5に示される抗体STC85F1-1のVL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;並びに/もしくは表6に示される抗体STC85F1-1のVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH;又は
(f)配列番号67のアミノ酸配列を有するVLの、それぞれ、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3のアミノ酸配列を有するVL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;並びに/もしくは配列番号69のアミノ酸配列を有するVHの、それぞれ、VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3のアミノ酸配列を有するVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH
:を含む、BTN1A1に結合する抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３】
(a)前記VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列がKabat付番システムによるものであるか;
(b)該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミ

ノ酸配列がChothia付番システムによるものであるか;
(c)該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列がABM付番システムによるものであるか;
(d)該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列が接触付番システムによるものであるか;又は
(e)該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列がIMGT付番システムによるものである、
請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４】
前記抗体又はその抗原結合断片が、
(a)表7に示される抗体STC43H11-1のいずれか1つのVLフレームワーク1(FR1)、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4をさらに含むVL;並びに/もしくは表8に示される抗体STC43H11-1のいずれか1つのVHフレームワーク1(FR1)、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4をさらに含むVH;
(b)表7に示される抗体STC43G3-1のいずれか1つのVLフレームワーク1(FR1)、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4をさらに含むVL;並びに/もしくは表8に示される抗体STC43G3-1のいずれか1つのVHフレームワーク1(FR1)、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4をさらに含むVH;又は
(c)表7に示される抗体STC85F1-1のいずれか1つのVLフレームワーク1(FR1)、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4をさらに含むVL;並びに/もしくは表8に示される抗体STC85F1-1のいずれか1つのVHフレームワーク1(FR1)、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4をさらに含むVH
:を含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５】
(a)前記VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号5、6、及び7のアミノ酸配列を含み、かつ前記VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号8、9、及び10のアミノ酸配列を含むか;
(b)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号74、75、及び76のアミノ酸配列を含み、かつ該VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号71、72、及び73のアミノ酸配列を含むか;
(c)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号80、81、及び82のアミノ酸配列を含み、かつ該VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号77、78、及び79のアミノ酸配列を含むか;又は
(d)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号86、87、及び88のアミノ酸配列を含み、かつ該VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、それぞれ、配列番号83、84、及び85のアミノ酸配列を含む、
請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号19との少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項７】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号19のアミノ酸配列を含むVLを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項８】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号20との少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項９】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号20のアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項１０】

前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号19との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL及び配列番号20との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１１】

前記抗体又はその抗原結合断片が、

(a)配列番号19のアミノ酸配列を含むVL;及び

(b)配列番号20のアミノ酸配列を含むVH

:を含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１２】

(a)前記VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含み、かつ前記VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号44、45、及び46のアミノ酸配列を含むか;

(b)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号94、95、及び96のアミノ酸配列を含み、かつ該VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号91、92、及び93のアミノ酸配列を含むか;

(c)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号100、101、及び102のアミノ酸配列を含み、かつ該VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号97、98、及び99のアミノ酸配列を含むか;又は

(d)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号106、107、及び108のアミノ酸配列を含み、かつ該VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、それぞれ、配列番号103、104、及び105のアミノ酸配列を含む、

請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１３】

前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号66との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１４】

前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号66のアミノ酸配列を含むVLを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１５】

前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号68との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１６】

前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号68のアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１７】

前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号66との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL及び配列番号68との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１８】

前記抗体又はその抗原結合断片が、

(a)配列番号66のアミノ酸配列を含むVL;及び

(b)配列番号68のアミノ酸配列を含むVH

:を含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項１９】

(a)前記VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号41、42、及び43のアミノ酸配列を含み、かつ前記VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号47、48、及び49のアミノ酸配列を含むか;

(b)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号114、115、及び116のアミノ酸配列を含み、かつ該VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号111、112、及び113のアミノ酸配列を含むか;

(c)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号120、121、及び122のアミノ酸配列を含み、かつ該VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、配列番号117、118、及び119のアミノ酸配列を含むか;又は
(d)該VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3が、それぞれ、配列番号126、127、及び128のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3が、それぞれ、それぞれ、配列番号123、124、及び125のアミノ酸配列を含む、
請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２０】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号67との少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２１】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号67のアミノ酸配列を含むVLを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２２】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号69との少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２３】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号69のアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２４】
前記抗体又はその抗原結合断片が配列番号67との少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL及び配列番号69との少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２５】
前記抗体又はその抗原結合断片が、
(a)配列番号67のアミノ酸配列を含むVL;及び
(b)配列番号69のアミノ酸配列を含むVH
:を含む、請求項2記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２６】
前記抗体又はその抗原結合断片がヒトBTN1A1に結合する、請求項1～25のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２７】
前記抗体又はその抗原結合断片がマウスBTN1A1に結合する、請求項1～25のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２８】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内の残基361～375の少なくとも1つに結合する、請求項1～27のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２９】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内の残基365～372の少なくとも1つに結合する、請求項1～27のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３０】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内の残基366～372の少なくとも1つに結合する、請求項1～27のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３１】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、I372、及びG373からなる群から選択される少なくとも1つの残基に結合する、請求項1～27のいずれか一項記載の抗体又

はその抗原結合断片。
【請求項３２】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のG365に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３３】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のD366に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３４】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のT368に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３５】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のD369に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３６】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のW370に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３７】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のA371に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３８】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のI372に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項３９】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のG373に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４０】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のD366、D369、及びI372に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４１】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のG365、T368、D369、A371、及びI372に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４２】
BTN1A1に結合したとき、前記抗体又は抗原結合断片が配列番号1のアミノ酸配列内のD366、T368、D369、W370、A371、I372、及びG373に結合する、請求項31記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４３】
前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項1～42のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４４】
前記抗体がヒト化、ヒト、又はキメラ抗体である、請求項1～43のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４５】
前記ヒト化抗体が脱免疫化抗体又は合成ヒト抗体である、請求項44記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４６】
前記抗体又はその抗原結合断片が、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、scFv、dsFv、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、又は抗体断片から形成される多重特異性抗体である、請求項1～45のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４７】

前記抗体又はその抗原結合断片が作用剤にコンジュゲートされている、請求項1～46のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４８】

前記作用剤が、放射性同位体、金属キレーター、酵素、蛍光化合物、生物発光化合物、及び化学発光化合物からなる群から選択される、請求項47記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項４９】

請求項1～48のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片及び医薬として許容し得る担体を含む組成物。

【請求項５０】

請求項1～48のいずれか一項記載の抗体のVH、VL、又はVHとVLの両方をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項５１】

請求項1～48のいずれか一項記載の抗体の重鎖、軽鎖、又は重鎖と軽鎖の両方をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項５２】

前記ポリヌクレオチドがプロモーターに機能的に連結されている、請求項50又は51記載のポリヌクレオチド。

【請求項５３】

請求項50～52のいずれか一項記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項５４】

請求項50～52のいずれか一項記載のポリヌクレオチドを含む細胞。

【請求項５５】

請求項53記載のベクターを含む細胞。

【請求項５６】

請求項1～48のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片を産生する単離された細胞。

【請求項５７】

請求項1～48のいずれか一項記載の抗体又はその抗原結合断片を含むキット。

【請求項５８】

BTN1A1のエピトープに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を作製する方法であって、請求項54～56のいずれか一項記載の細胞を培養して、該抗体又はその抗原結合断片を発現させることを含む、前記方法。

【請求項５９】

BTN1A1のエピトープに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を作製する方法であって、請求項50～52のいずれか一項記載のポリヌクレオチドを発現させることを含む、前記方法。

【請求項６０】

試料中のBTN1A1を検出する方法であって、該試料を請求項1～48のいずれか一項記載の抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片と接触させること、及び該試料に結合した該抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片の存在を検出することを含み、ここで、該試料に結合した抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片の量のバックグラウンドを上回る検出が該試料中のBTN1A1の存在を示す、前記方法。

【請求項６１】

前記試料中の検出されたBTN1A1の量を定量することをさらに含む、請求項60記載の方法。

【請求項６２】

前記抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片がシグナルを産生する検出可能な薬剤とコンジュゲートされ、かつ前記検出することが前記試料からの該シグナルを検出することを含む、請求項60又は61記載の方法。

【請求項６３】
前記抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片が前記試料中の抗BTN1A1抗体又は抗原結合断片に特異的に結合する二次結合分子と接触させられ、かつ前記検出することが該試料からの該二次結合分子を検出することを含む、請求項60又は61記載の方法。
【請求項６４】
前記試料が細胞含有試料である、請求項60～63のいずれか一項記載の方法。
【請求項６５】
前記試料中の細胞が前記抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片と接触させられる前にインサイチュで固定される、請求項64記載の方法。
【請求項６６】
前記試料がホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織試料である、請求項64又は65記載の方法。
【請求項６７】
前記試料が癌組織であり;任意にここで、該癌が、皮膚癌、膵癌、乳癌、食道癌、及び子宮内膜癌から選択される、請求項60～66のいずれか一項記載の方法。
【請求項６８】
前記試料が体液試料であり;任意にここで、該体液試料が、血液、血清、又は血漿である、請求項60～66のいずれか一項記載の方法。
【請求項６９】
前記試料が対象から得られ、かつ前記方法が、該試料中のBTN1A1の量の閾値を超えて検出されたときに、該対象をBTN1A1媒介疾患もしくは状態を有するか又はそれを発症するリスクに曝されていると診断することをさらに含む、請求項60～68のいずれか一項記載の方法。
【請求項７０】
前記BTN1A1媒介疾患又は状態が癌である、請求項69記載の方法。
【請求項７１】
前記対象が哺乳動物である、請求項69又は70記載の方法。
【請求項７２】
前記対象がヒトである、請求項69～71のいずれか一項記載の方法。
【請求項７３】
請求項60～72のいずれか一項記載の方法を実施するためのキット。
【請求項７４】
対象をBTN1A1標的化物質で治療する方法であって、該対象由来の試料中のBTN1A1を検出する工程を含む、前記方法。
【請求項７５】
前記試料中のBTN1A1を検出する工程が請求項60～72のいずれか一項記載の方法を含む、請求項74記載の方法。
【請求項７６】
前記標的化物質がBTN1A1に結合する拮抗性ポリペプチドである、請求項74又は75記載の方法。
【請求項７７】
前記標的化物質がBTN1A1に結合する作動性ポリペプチドである、請求項74又は75記載の方法。
【請求項７８】
前記BTN1A1に結合するポリペプチドが抗体又はその抗原結合断片である、請求項76又は77記載の方法。
【請求項７９】
前記標的化物質がBTN1A1を阻害する小分子化合物である、請求項74又は75記載の方法。
【請求項８０】

前記対象がBTN1A1によって媒介される疾患又は状態を有する、請求項74～79のいずれか一項記載の方法。
【請求項８１】
前記方法がBTN1A1を発現する疾患細胞の集団を消失させる、請求項74～80のいずれか一項記載の方法。
【請求項８２】
前記対象が癌を有する、請求項74～81のいずれか一項記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
(関連出願の相互参照)
本出願は、その内容が引用により完全に本明細書中に組み込まれる、2022年3月16日に出願された米国特許出願第63/320,646号に対する優先権の恩典を主張する。
【０００２】
(電子的に提出された配列表の参照)
本出願は、その内容全体が引用により完全に本明細書中に組み込まれる、本出願とともにXMLファイル形式で提出されているコンピュータで読み取り可能な配列表を含む。本出願とともに提出された配列表のXMLファイルは、「13532-025-228_SEQLIST.xml」という表題であり、2023年3月15日に作成され、かつサイズが156,059バイトである。
【背景技術】
【０００３】
(1.分野)
本発明は、全体として、癌免疫学及び分子生物学の分野に関する。本明細書に提供されるのは、抗BTN1A1抗体又はBTN1A1に免疫特異的に結合する抗原結合断片を有する他の分子、及びその使用である。
【発明の概要】
【０００４】
(2.概要)
本開示は、BTN1A1(例えば、ヒトBTN1A1、配列番号1)に結合するタンパク質を提供し、これには、BTN1A1に結合する抗体などの結合タンパク質が含まれる。抗体を含む、そのような結合タンパク質は、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1断片、及び/又はBTN1A1エピトープに結合することができる。抗体を含む、そのような結合タンパク質は、アゴニストである(例えば、BTN1A1リガンド様シグナル伝達を誘導する)ことができる。いくつかの実施態様において、結合タンパク質は、BTN1A1との相互作用をBTN1A1リガンドと競合しない(例えば、非ブロッキング抗体)。
【０００５】
また本明細書に提供されるのは、そのような抗体をコードする配列を含むポリヌクレオチド及びベクター、そのようなポリヌクレオチド又はベクターを含む細胞(例えば、宿主細胞)、並びにそのような抗体を含む組成物、試薬、及びキットである。別の態様において、本明細書に提供されるのは、試料由来のBTN1A1の検出方法、治療のための対象を評価する方法、診断方法、及びそのような抗BTN1A1抗体の他の使用である。
【０００６】
いくつかの実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗BTN1A1抗体)は、6つの相補性決定領域(CDR)又は6つ未満のCDRを含む。他の実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗BTN1A1抗体)は、重鎖可変領域(VH) CDR1、VH CDR2、VH CDR3、軽鎖可変領域(VL) CDR1、VL CDR2、及び/又はVL CDR3から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、又は6つのCDRを含む。ある実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗BTN1A1抗体)は、本明細書に記載されるSTC43H11-1と表されたモノクローナル抗体又はそのヒト化変異体のVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CD

R2、及び/又はVL CDR3から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、又は6つのCDRを含む。いくつかの実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗BTN1A1抗体)は、ヒト免疫グロブリンアミノ酸配列又はその変異体のVH FR1、VH FR2、VH FR3、VH FR4、VL FR1、VL FR2、VL FR3、及び/又はVL FR4を含む、スキャフォールド領域又はフレームワーク領域(FR)をさらに含む。

【０００７】

一態様において、本明細書に提供されるのは、(a)配列番号19のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号20のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む抗体によって認識されるBTN1A1のエピトープに結合するか;又は(b)BTN1A1への結合を配列番号19のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号20のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む抗体と競合する抗体又はその抗原結合断片である。

【０００８】

一態様において、本明細書に提供されるのは、(a)配列番号66のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号68のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む抗体によって認識されるBTN1A1のエピトープに結合するか;又は(b)BTN1A1への結合を配列番号66のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号68のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む抗体と競合する抗体又はその抗原結合断片である。

【０００９】

一態様において、本明細書に提供されるのは、(a)配列番号67のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号69のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む抗体によって認識されるBTN1A1のエピトープに結合するか;又は(b)BTN1A1への結合を配列番号67のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域及び配列番号69のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む抗体と競合する抗体又はその抗原結合断片である。

【００１０】

一態様において、本明細書に提供されるのは、BTN1A1に結合する抗体又はその抗原結合断片であり、ここで、該抗体又はその抗原結合断片は、(a)表1に示される抗体STC43H11-1のVL相補性決定領域1(CDR1)、VL CDR2、及びVL CDR3を含む軽鎖可変領域(VL);並びに/又は表2に示される抗体STC43H11-1のVH相補性決定領域1(CDR1)、VH CDR2、及びVH CDR3を含む重鎖可変領域(VH);(b)配列番号19のアミノ酸配列を有するVLの、それぞれ、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3のアミノ酸配列を有するVL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;並びに/又は配列番号20のアミノ酸配列を有するVHの、それぞれ、VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3のアミノ酸配列を有するVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH:を含む。

【００１１】

一態様において、本明細書に提供されるのは、BTN1A1に結合する抗体又はその抗原結合断片であり、ここで、該抗体又はその抗原結合断片は、(a)表3に示される抗体STC43G3-1のVL相補性決定領域1(CDR1)、VL CDR2、及びVL CDR3を含む軽鎖可変領域(VL);並びに/又は表4に示される抗体STC43G3-1のVH相補性決定領域1(CDR1)、VH CDR2、及びVH CDR3を含む重鎖可変領域(VH);(b)配列番号66のアミノ酸配列を有するVLの、それぞれ、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3のアミノ酸配列を有するVL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;並びに/又は配列番号68のアミノ酸配列を有するVHの、それぞれ、VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3のアミノ酸配列を有するVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH:を含む。

【００１２】

一態様において、本明細書に提供されるのは、BTN1A1に結合する抗体又はその抗原結合断片であり、ここで、該抗体又はその抗原結合断片は、(a)表5に示される抗体STC85F1-1のVL相補性決定領域1(CDR1)、VL CDR2、及びVL CDR3を含む軽鎖可変領域(VL);並びに/又は表6に示される抗体STC85F1-1のVH相補性決定領域1(CDR1)、VH CDR2、及びVH CDR3を含む重鎖可変領域(VH);(b)配列番号67のアミノ酸配列を有するVLの、それぞれ、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3のアミノ酸配列を有するVL C

DR1、VL CDR2、及びVL CDR3を含むVL;並びに/又は配列番号69のアミノ酸配列を有するVHの、それぞれ、VH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3のアミノ酸配列を有するVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3を含むVH:を含む。

【００１３】

いくつかの実施態様において、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列は、Kabat付番システムによるものである。いくつかの実施態様において、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列は、Chothia付番システムによるものである。いくつかの実施態様において、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列は、ABM付番システムによるものである。いくつかの実施態様において、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列は、Contact付番システムによるものである。いくつかの実施態様において、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3アミノ酸配列は、IMGT付番システムによるものである。

【００１４】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、(a)表7に示される抗体STC43H11-1のいずれか1つのVLフレームワーク1(FR1)、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4をさらに含む軽鎖可変領域(VL);並びに/又は(b)表8に示される抗体STC43H11-1のいずれか1つのVHフレームワーク1(FR1)、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4をさらに含む重鎖可変領域(VH):を含む。

【００１５】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、(a)表7に示される抗体STC43G3-1のいずれか1つのVLフレームワーク1(FR1)、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4をさらに含む軽鎖可変領域(VL);並びに/又は(b)表8に示される抗体STC43G3-1のいずれか1つのVHフレームワーク1(FR1)、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4をさらに含む重鎖可変領域(VH):を含む。

【００１６】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、(a)表7に示される抗体STC85F1-1のいずれか1つのVLフレームワーク1(FR1)、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4をさらに含む軽鎖可変領域(VL);並びに/又は(b)表8に示される抗体STC85F1-1のいずれか1つのVHフレームワーク1(FR1)、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4をさらに含む重鎖可変領域(VH):を含む。

【００１７】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号5、6、及び7のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、配列番号8、9、及び10のアミノ酸配列を含む。

【００１８】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号74、75、及び76のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、配列番号71、72、及び73のアミノ酸配列を含む。

【００１９】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号80、81、及び82のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、配列番号77、78、及び79のアミノ酸配列を含む。

【００２０】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号86、87、及び88のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、それぞれ、配列番号83、84、及び85のアミノ酸配列を含む。

【００２１】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号19との少なく

とも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号19のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【００２２】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号20との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号20のアミノ酸配列を含むVHを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号19との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL及び配列番号20との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む。

【００２３】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、(a)配列番号19のアミノ酸配列を含むVL;及び(b)配列番号20のアミノ酸配列を含むVH:を含む。

【００２４】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、配列番号44、45、及び46のアミノ酸配列を含む。

【００２５】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号94、95、及び96のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、配列番号91、92、及び93のアミノ酸配列を含む。

【００２６】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号100、101、及び102のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、配列番号97、98、及び99のアミノ酸配列を含む。

【００２７】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号106、107、及び108のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、それぞれ、配列番号103、104、及び105のアミノ酸配列を含む。

【００２８】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号66との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号66のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【００２９】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号68との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号68のアミノ酸配列を含むVHを含む。

【００３０】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号66との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL及び配列番号68との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、(a)配列番号66のアミノ酸配列を含むVL;及び(b)配列番号68のアミノ酸配列を含むVH:を含む。

【００３１】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号41、42、及び43のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、配列番号47、48、及び49のアミノ酸配列を含む。

【００３２】

いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号114、115、及び116のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及

びVH CDR3は、それぞれ、配列番号111、112、及び113のアミノ酸配列を含む。
【００３３】
いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号120、121、及び122のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、配列番号117、118、及び119のアミノ酸配列を含む。
【００３４】
いくつかの実施態様において、VL CDR1、VL CDR2、及びVL CDR3は、それぞれ、配列番号126、127、及び128のアミノ酸配列を含み、かつVH CDR1、VH CDR2、及びVH CDR3は、それぞれ、それぞれ、配列番号123、124、及び125のアミノ酸配列を含む。
【００３５】
いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号67との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号67のアミノ酸配列を含むVLを含む。
【００３６】
いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号69との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号69のアミノ酸配列を含むVHを含む。
【００３７】
いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号67との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL及び配列番号69との少なくとも95％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHを含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、(a)配列番号67のアミノ酸配列を含むVL;及び(b)配列番号69のアミノ酸配列を含むVH:を含む。
【００３８】
いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、ヒトBTN1A1に結合する。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、マウスBTN1A1に結合する。
【００３９】
いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内の残基361～375の少なくとも1つに結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内の残基365～372の少なくとも1つに結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内の残基366～372の少なくとも1つに結合する。
【００４０】
いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、I372、及びG373からなる群から選択される少なくとも1つの残基に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のG365に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のD366に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のT368に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のD369に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のW370に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のA371に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のI372に結合する。いくつかの実施態様において、B

TN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のG373に結合する。

【００４１】

いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のD366、D369、及びI372に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、T368、D369、A371、及びI372に結合する。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するとき、抗体又は抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列内のD366、T368、D369、W370、A371、I372、及びG373に結合する。

【００４２】

いくつかの実施態様において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様において、抗体は、ヒト化、ヒト、又はキメラ抗体である。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、脱免疫化抗体又は合成ヒト抗体である。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、scFv、dsFv、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、又は抗体断片から形成される多重特異性抗体である。

【００４３】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、作用剤にコンジュゲートされている。いくつかの実施態様において、作用剤は、放射性同位体、金属キレーター、酵素、蛍光化合物、生物発光化合物、及び化学発光化合物からなる群から選択される。

【００４４】

一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される抗体又はその抗原結合断片及び医薬として許容し得る担体を含む組成物である。

【００４５】

一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される抗体のVH、VL、又はVHとVLの両方をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドである。

【００４６】

一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される抗体の重鎖、軽鎖、又は重鎖と軽鎖の両方をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドである。いくつかの実施態様において、ポリヌクレオチドは、プロモーターに機能的に連結されている。

【００４７】

一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供されるポリヌクレオチドを含むベクターである。

【００４８】

一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供されるポリヌクレオチドを含む細胞である。一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供されるベクターを含む細胞である。一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される抗体又はその抗原結合断片を産生する単離された細胞である。

【００４９】

一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される抗体又はその抗原結合断片を含むキットである。

【００５０】

一態様において、本明細書に提供されるのは、BTN1A1のエピトープに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を作製する方法であって、本明細書に提供される細胞を培養して、抗体又はその抗原結合断片を発現させることを含む、方法である。一態様において、本明細書に提供されるのは、BTN1A1のエピトープに特異的に結合する抗体又はその抗原結合断片を作製する方法であって、本明細書に提供されるポリヌクレオチドを発現させることを含む、方法である。

【００５１】

一態様において、本明細書に提供されるのは、試料中のBTN1A1を検出する方法であって、該試料を本明細書に提供される抗BTN1A1抗体又は抗原結合断片と接触させること、及び該試料に結合した該抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片の存在を検出することを含み、ここで、該試料に結合した抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片の量のバックグラウンドを上回る検出が該試料中のBTN1A1の存在を示す、方法である。いくつかの実施態様において、本方法は、試料中の検出されたBTN1A1の量を定量することをさらに含む。

【００５２】

いくつかの実施態様において、抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片は、シグナルを産生する検出可能な薬剤とコンジュゲートされ、かつ検出することは、試料からの該シグナルを検出することを含む。いくつかの実施態様において、抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片は、試料中の抗BTN1A1抗体又は抗原結合断片に特異的に結合する二次結合分子と接触させられ、かつ検出することは、該試料からの該二次結合分子を検出することを含む。

【００５３】

いくつかの実施態様において、試料は、細胞含有試料である。いくつかの実施態様において、試料中の細胞は、抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片と接触させられる前にインサイチュで固定される。いくつかの実施態様において、試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織試料である。いくつかの実施態様において、試料は、癌組織であり;任意にここで、癌は、皮膚癌、膵癌、乳癌、食道癌、及び子宮内膜癌から選択される。いくつかの実施態様において、試料は、体液試料であり;任意にここで、体液試料は、血液、血清、又は血漿である。

【００５４】

いくつかの実施態様において、試料は、対象から得られ、かつ本方法は、該試料中のBTN1A1の量の閾値を超えて検出されたときに、該対象をBTN1A1媒介疾患もしくは状態を有するか又はそれを発症するリスクに曝されていると診断することを含む。いくつかの実施態様において、BTN1A1媒介疾患又は状態は、癌である。

【００５５】

いくつかの実施態様において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施態様において、対象は、ヒトである。

【００５６】

一態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される方法のいずれか1つを実施するためのキットである。

【００５７】

一態様において、本明細書に提供されるのは、対象をBTN1A1標的化物質で治療する方法であって、該対象由来の試料中のBTN1A1を検出する工程を含む、方法である。いくつかの実施態様において、試料中のBTN1A1を検出する工程は、本明細書に提供される方法のいずれか1つを含む。いくつかの実施態様において、標的化物質は、BTN1A1に結合する拮抗性ポリペプチドである。いくつかの実施態様において、標的化物質は、BTN1A1に結合する作動性ポリペプチドである。いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合するポリペプチドは、抗体又はその抗原結合断片である。いくつかの実施態様において、標的化物質は、BTN1A1を阻害する小分子化合物である。いくつかの実施態様において、対象は、BTN1A1によって媒介される疾患又は状態を有する。いくつかの実施態様において、本方法は、BTN1A1を発現する疾患細胞の集団を消失させる。いくつかの実施態様において、対象は、癌を有する。

【図面の簡単な説明】

【００５８】

(3.図面の簡単な説明)

【図１】図1は、抗BTN1A1抗体を作製するための全般的なワークフローを示している。

【００５９】

【図２】図2は、ヒトBTN1A1(配列番号3)及びマウスBTN1A1(配列番号4)のICDドメイン、並びにBTN1A1 ICD中の動物を免疫するために使用されるペプチド(配列番号23のペプチド4)のアラインメントを示している。
【００６０】
【図３】図3A～3Cは、ELISAによる、それぞれ、BTN1A1ペプチド4、hBTN1A1-ICD、及び変性hBTN1A1-ICDに対する免疫ウサギから採取された希釈血清試料の結合を示している。
【００６１】
【図４】図4A～4Cは、ELISAによる、それぞれ、ペプチド4、hBTN1A1-ICD、及び変性hBTN1A1-ICDに対する異なるハイブリドーマクローンによって産生された抗体のスクリーニングを示している。
【００６２】
【図５】図5A及び5Bは、ELISAによる、それぞれ、ペプチド4又はhBTN1A1-ICDに対する精製された抗体STC43H11-1の結合を示している。
【００６３】
【図６】図6A～6Cは、STC43H11-1のシークエンシング及びアイソタイピング特徴解析を示している。
【００６４】
【図７】図7A～7Fは、(1μg/ml)の濃度のSTC43H11-1を用いたウェスタンブロッティングによるHEK293T細胞によって発現されたBTN1A1タンパク質の検出を示している。細胞によって発現されたFlagペプチド及びβ-アクチンのウェスタンブロッティング検出も対照として示されている。
【００６５】
【図８】図8は、免疫組織化学アッセイでSTC43H11-1又は対照IgG(上のパネル)により染色されたHEK293T細胞によって発現されたBTN1A1タンパク質の検出を示している。BTN1A1を発現しないHEK293T細胞を陰性対照(左のカラム)として含めた。
【００６６】
【図９】図9A～9Cは、STC43H11-1又は抗PD-L1抗体を用いた様々な組織試料(組織学的に正常(HN)、膀胱、NSCLC、卵巣、結腸、膵臓)の免疫染色を示している。
【００６７】
【図１０】図10A～10Eは、2μg/mL(図10C)、5μg/mL(図10D)、及び10μg/mL(図10D)の濃度のSTC43H11-1を用いた組織マイクロアレイ(「TMA」)の免疫染色を示している。2μg/mLの濃度のウサギIgGによる染色を用いる陰性対照を含めた(図10A)。
【００６８】
【図１１】図11は、BTN1A1を発現するホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)細胞での免疫組織化学によるBTN1A1タンパク質の検出を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。
【００６９】
【図１２】図12は、組織試料(LC-642b TMA)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N(PD-L1)抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。
【００７０】
【図１３】図13は、組織試料(LC-642b: 6F)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。
【００７１】
【図１４】図14は、組織試料(LC-642b: 6G)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及び

E1L3N抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。

【００７２】

【図１５】図15は、組織試料(HN TMA: E6)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【００７３】

【図１６】図16は、組織試料(HN TMA: B3)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【００７４】

【図１７】図17は、免疫組織化学アッセイでSTC43H11-1を用いた複数の皮膚腫瘍組織、膵癌組織、及び乳癌組織の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【００７５】

【図１８】図18は、免疫組織化学アッセイでSTC43H11-1を用いた食道癌組織及び子宮内膜癌組織の免疫染色を示している。

【００７６】

【図１９】図19A～19Dは、免疫組織化学アッセイでmBTN1A1を発現する(下のパネル)又はmBTN1A1を発現しない(上のパネル)マウス4T1乳癌細胞の免疫染色を示している。STC43H11-1を、2μg/mL(図19B)、5μg/mL(図19C)、又は10μg/mL(図19D)の濃度で免疫染色に使用した。ウサギIgGを陰性対照として10μg/mLの濃度で免疫染色に使用した(図19A)。

【００７７】

【図２０】図20は、瞬間凍結させたマウス乳腺脂肪体での免疫組織化学によるBTN1A1タンパク質の検出を示している。マウスは、mBTN1A1が非相同(ヘテロ)であるか又はBTN1A1ノックアウト(KO)であるかのいずれかであった。STC43H11-1を10μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【００７８】

【図２１】図21は、STC43H11-1と表14に示される特定の位置に突然変異したアラニン(又はグリシン)残基を含有するペプチド4の変異体の間の相互作用の段階を示すセンサーグラムを示している。

【００７９】

【図２２】図22は、STC43H11-1とアラニン突然変異を含有するペプチド4の突然変異体の間の相互作用を示すセンサーグラムを示している。STC43H11-1は、ペプチド4並びにペプチド4の突然変異体ペプチド#6及び10に結合することが分かった。

【００８０】

【図２３】図23は、STC43H11-1とペプチド4又はペプチド4の様々な突然変異型変異体の間の相互作用を示すセンサーグラムを示している。

【００８１】

【図２４】図24は、STC43H11-1とペプチド4のアミノ酸配列に相同であるアミノ酸配列を含有するペプチドの間の相互作用を示すセンサーグラムを示している。

【００８２】

【図２５】図25は、(1μg/ml)の濃度のSTC43H11-1を用いたウェスタンブロットによるHEK293T細胞によって発現されたペプチド4の突然変異型変異体の検出を示している。細胞によって発現されたFlagペプチド及びβ-アクチンのウェスタンブロッティング検出も対照として示されている。

【００８３】

【図２６】図26は、図25に示されるウェスタンブロッティングアッセイによって測定さ

れたSTC43H11-1とペプチド4の突然変異型変異体の間の相対的結合の定量されたパーセンテージを示している。

【００８４】

【図２７】図27は、マウスBTN1A1(配列番号131)、ヒトBTN1A1(配列番号132)、及びウサギBTN1A1(配列番号133)のECDドメインのアラインメントを示している。

【００８５】

【図２８】図28は、どちらもN末端シグナルペプチド

【化１】

METGLRWLLLVAVLKGVQC (配列番号:129)

を有する、STC43G3-1(配列番号134)とSTC85F1-1(配列番号136)の間の重鎖のアラインメントを示している。

【００８６】

【図２９】図29は、どちらもN末端シグナルペプチド

【化２】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAIC (配列番号:130)

を有する、STC43G3-1(配列番号135)とSTC85F1-1(配列番号137)の間の軽鎖のアラインメントを示している。

【００８７】

【図３０】図30A及び30Bは、ELISAによる、複数の精製された抗体のECD1又はhBTN1A1-Hisへの結合を示している。

【００８８】

【図３１】図31A及び31Bは、ELISAによる、精製されたSTC43G3-1及びSTC85F1-1の、それぞれ、BTN1A1のモノマー形態(変性hBTN1A1-His及びhBTN1A1-His)、並びにECD1ペプチドへの結合を示している。

【００８９】

【図３２Ａ】図32Aは、STC43G3-1抗体を用いた免疫組織化学によるHEK293T細胞上に発現されたBTN1A1タンパク質の検出を示している。BTN1A1を過剰発現するHEK293T細胞(下の列)がBTN1A1を過剰発現しないHEK293T細胞(上の列)と比較されている。

【００９０】

【図３２Ｂ】図32Bは、図32Aの拡大画像を示している。STC43G3-1抗体は、HEK293T細胞の膜上でBTN1A1の強い膜染色を示している。

【００９１】

【図３３Ａ】図33Aは、STC85F1-1抗体を用いた免疫組織化学によるHEK293T細胞上に発現されたBTN1A1タンパク質の検出を示している。BTN1A1を過剰発現しないHEK293T細胞(上の列)と比較されたBTN1A1を過剰発現するHEK293T細胞(下の列)。

【００９２】

【図３３Ｂ】図33Bは、図33Aの拡大画像を示している。STC85F1-1抗体は、HEK293T細胞の膜上でBTN1A1の強い膜染色を示している。

【００９３】

【図３４】図34は、ヒトBTN1A1アミノ酸配列(配列番号1)のマップを示している。

【発明を実施するための形態】

【００９４】

(4.詳細な説明)

B7ファミリーの共刺激分子は、免疫細胞の活性化及び阻害を推進することができる。関連ファミリーの分子－ブリロフィリン－も、B7ファミリーメンバーと同様の免疫調節

機能を有する。ブチロフィリン、サブファミリー1、メンバーA1(「BTN1A1」)は、I型膜糖タンパク質かつ乳脂肪球皮膜の主要成分であり、B7ファミリーとの構造的類似性を有する。BTN1A1は、乳中の脂肪滴の形成を調節する主要なタンパク質であることが知られている(Oggらの文献、PNAS, 101(27):10084-10089(2004))。BTN1A1は、T細胞を含む免疫細胞でも発現される。組換えBTN1A1による処理は、T細胞活性化を阻害し、EAEの動物モデルを防御することが見出された(Stefferlらの文献、J. Immunol. 165(5):2859-65(2000))。

【００９５】

BTN1A1は、癌細胞でも特異的かつ高度に発現される。癌細胞のBTN1A1を用いて、癌の診断だけでなく、癌治療の有効性の評価を助けることもできる。

【００９６】

本明細書に提供されるのは、BTN1A1に免疫特異的に結合する抗BTN1A1抗体及び他の分子、並びに癌診断の提供、癌治療の評価、又は免疫細胞の活性の調節、及び癌の治療におけるその使用方法である。

【００９７】

(4.1　一般的な技術)

本明細書に記載又は言及される技術又は手順には、当業者によって一般的に十分に理解されており、かつ/又は従来の方法を用いて一般に利用されているものが含まれ、これには、例えば、Sambrookらの文献、分子クローニング:実験室マニュアル(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)(第3版、2001);分子生物学の最新プロトコル(Current Protocols in Molecular Biology)(Ausubelら編、2003);治療用モノクローナル抗体:ベンチから臨床まで(Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic)(An編、2009);モノクローナル抗体:方法及びプロトコル(Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols)(Albitar編、2010);並びに抗体エンジニアリング(Antibody Engineering)、第1巻及び第2巻(Kontermann及びDubel編、第2版2010)に記載されている広く利用されている方法などがある。

【００９８】

(4.2　専門用語)

別途記載されない限り、本明細書で使用される技術的及び科学的用語は全て、当業者によって一般に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書を解釈するために、以下の用語の説明が適用され、適切な場合はいつでも、単数形で使用される用語は、複数形も含み、逆も同じである。特許、出願、公開出願、及び他の刊行物は全て、その全体が引用により組み込まれる。記載される用語のいずれかの説明が引用により本明細書中に組み込まれるいずれかの文書と矛盾する場合、以下に記載される説明が優先されるものとする。

【００９９】

本明細書で使用される場合、及び別途規定されない限り、「ブチロフィリン、サブファミリー1、メンバーA1」又は「BTN1A1」という用語は、哺乳動物、例えば、霊長類(例えば、ヒト、カニクイザル(cyno))、イヌ、並びに齧歯類(例えば、マウス及びラット)を含む、任意の脊椎動物源由来のBTN1A1を指す。別途規定されない限り、BTN1A1は、様々なBTN1A1アイソフォーム、そのSNP変異体を含む関連BTN1A1ポリペプチド、並びに限定されないが、リン酸化BTN1A1、グリコシル化BTN1A1、及びユビキチン化BTN1A1を含む、BTN1A1の様々な修飾形態も含まれる。本明細書で使用される場合、グリコシル化BTN1A1は、N55、N215、及び/又はN449グリコシル化を有するBTN1A1を含む。

【０１００】

ヒトBTN1A1(BC096314.1 GI: 64654887)の例示的なアミノ酸配列を以下に提供する:

【化３】

MAVFPSSGLPRCLLTLILLQLPKLDSAPFDVIGPPEPILAVVGEDAKLPCRLSPNASAEHL
ELRWFRKKVSPAVLVHRDGREQEAEQMPEYRGRATLVQDGIAKGRVALRIRGVRVSD
DGEYTCFFREDGSYEEALVHLKVAALGSDPHISMQVQENGEICLECTSVGWYPEPQVQ
WRTSKGEKFPSTSESRNPDEEGLFTVAASVIIRDTSAKNVSCYIQNLLLGQEKKVEISIPAS
SLPRLTPWIVAVAVILMVLGLLTIGSIFFTWRLYNERPRERRNEFSSKERLLEELKWKKA
TLHAVDVTLDPDTAHPHLFLYEDSKSVRLEDSRQKLPEKTERFDSWPCVLGRETFTSGR
HYWEVEVGDRTDWAIGVCRENVMKKGFDPMTPENGFWAVELYGNGYWALTPLRTPL
PLAGPPRRVGIFLDYESGDISFYNMNDGSDIYTFSNVTFSGPLRPFFCLWSSGKKPLTICPI
ADGPERVTVIANAQDLSKEIPLSPMGEDSAPRDADTLHSKLIPTQPSQGAP (配列番号
:1)

【０１０１】

ヒトBTN1A1(BC096314.1 GI: 64654887)の例示的なコード核酸配列を以下に提供する:

【化４】

ATGGCAGTTTTCCCAAGCTCCGGTCTCCCCAGATGTCTGCTCACCCTCATTCTCCTCC
AGCTGCCCAAACTGGATTCAGCTCCCTTTGACGTGATTGGACCCCCGGAGCCCATCC
TGGCCGTTGTGGGTGAGGACGCCAAGCTGCCCTGTCGCCTGTCTCCGAACGCGAGCG
CCGAGCACTTGGAGCTACGCTGGTTCCGAAAGAAGGTTTCGCCGGCCGTGCTGGTGC
ATAGGGACGGGCGCGAGCAGGAAGCCGAGCAGATGCCCGAGTACCGCGGGCGGGC
GACGCTGGTCCAGGACGGCATCGCCAAGGGGCGCGTGGCCTTGAGGATCCGTGGCG
TCAGAGTCTCTGACGACGGGGAGTACACGTGCTTTTTCAGGGAGGATGGAAGCTAC
GAAGAAGCCCTGGTGCATCTGAAGGTGGCTGCTCTGGGCTCTGACCCTCACATCAGT
ATGCAAGTTCAAGAGAATGGAGAAATCTGTCTGGAGTGCACCTCAGTGGGATGGTA
CCCAGAGCCCCAGGTGCAGTGGAGAACTTCCAAGGGAGAGAAGTTTCCATCTACAT
CAGAGTCCAGGAATCCTGATGAAGAAGGTTTGTTCACTGTGGCTGCTTCAGTGATCA
TCAGAGACACTTCTGCGAAAAATGTGTCCTGCTACATCCAGAATCTCCTTCTTGGCC
AGGAGAAGAAAGTAGAAATATCCATACCAGCTTCCTCCCTCCCAAGGCTGACTCCCT
GGATAGTGGCTGTGGCTGTCATCCTGATGGTTCTAGGACTTCTCACCATTGGGTCCA
TATTTTTCACTTGGAGACTATACAACGAAAGACCCAGAGAGAGGAGGAATGAATTC
AGCTCTAAAGAGAGACTCCTGGAAGAACTCAAATGGAAAAAGGCTACCTTGCATGC
AGTTGATGTGACTCTGGACCCAGACACAGCTCATCCCCACCTCTTTCTTTATGAGGA
TTCAAAATCTGTTCGACTGGAAGATTCACGTCAGAAACTGCCTGAGAAAACAGAGA
GATTTGACTCCTGGCCCTGTGTGTTGGGCCGTGAGACCTTCACCTCAGGAAGGCATT
ACTGGGAGGTGGAGGTGGGAGACAGGACTGACTGGGCAATCGGCGTGTGTAGGGA
GAATGTGATGAAGAAAGGATTTGACCCCATGACTCCTGAGAATGGGTTCTGGGCTGT
AGAGTTGTATGGAAATGGGTACTGGGCCCTCACTCCTCTCCGGACCCCTCTCCCATT
GGCAGGGCCCCCACGCCGGGTTGGGATTTTCCTAGACTATGAATCAGGAGACATCTC
CTTCTACAACATGAATGATGGATCTGATATCTATACTTTCTCCAATGTCACTTTCTCT
GGCCCCCTCCGGCCCTTCTTTTGCCTATGGTCTAGCGGTAAAAAGCCCCTGACCATC
TGCCCAATTGCTGATGGGCCTGAGAGGGTCACAGTCATTGCTAATGCCCAGGACCTT
TCTAAGGAGATCCCATTGTCCCCCATGGGGGGAGGACTCTGCCCCTAGGGATGCAGA
CACTCTCCATTCTAAGCTAATCCCTACCCAACCCAGCCAAGGGGCACCTTAA (配列番号:2)

【０１０２】

シグナルペプチドは、生細胞内のタンパク質分泌及び移行を制御し得る短いアミノ酸配列である。いくつかの実施態様において、シグナルペプチドは、抗体配列に、例えば、抗体の重鎖(例えば、VH)又は軽鎖(例えば、VL)に融合させることができる。いくつかの実施態様において、シグナルペプチドは、抗体配列のN末端に融合している。いくつかの実施態様において、シグナルペプチドは、本明細書に記載される抗体VH配列のN末端に融合している。いくつかの実施態様において、シグナルペプチドは、本明細書に記載される抗体VL配列のN末端に融合している。いくつかの実施態様において、シグナルペプチドは、抗体VH領域のN末端に融合している。具体的な実施態様において、シグナルペプチ

ドは、
【化５】

METGLRWLLLVAVLKGVQC (配列番号:129)

という配列を有し、本明細書に記載される抗体VH配列のN末端に融合している。具体的な実施態様において、シグナルペプチドは、
【化６】

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAIC (配列番号:130)

という配列を有し、本明細書に記載される抗体VL配列に融合している。
【０１０３】
BTN1A1ポリペプチド「細胞内ドメイン」又は「ICD」は、膜貫通及び細胞外ドメインを本質的に含まないBTN1A1ポリペプチドの形態を指す。例えば、BTN1A1ポリペプチドICDは、1%未満のそのような膜貫通及び/又は細胞外ドメインを有していてもよく、また、0.5%未満のそのようなドメインを有することができる。図2は、それぞれ、ヒト及びマウスに由来するBTN1A1 ICDアミノ酸配列の2つの例のアラインメントを示している。ICDドメインに
【化７】

EVEVGDRTDWAIGVC (配列番号:23)

という配列を有するペプチド(ペプチド4)を、抗BTN1A1抗体、例えば、STC43H11-1を産生するための免疫原として使用した。
【０１０４】
BTN1A1ポリペプチド「細胞外ドメイン」又は「ECD」は、膜貫通及び細胞内ドメインを本質的に含まないBTN1A1ポリペプチドの形態を指す。例えば、BTN1A1ポリペプチド細胞外ドメインは、1%未満のそのような膜貫通及び/又は細胞内ドメインを有していてもよく、また、0.5%未満のそのようなドメインを有することができる。BTN1A1 ECD中の2つの領域(本明細書において「ECD1」及び「ECD2」と呼ばれることもある)を動物の免疫のために選んだ。図27は、マウス、ヒト、及びウサギ間のECDアミノ酸配列のアラインメントを示している。ECDドメイン(ECD1)に
【化８】

RKKVSPAVLVHRDGREQEAE (配列番号:70)

という配列を有するペプチドを、抗BTN1A1抗体、例えば、STC43G3-1及びSTC85F1-1を産生するための免疫原として使用した。
【０１０５】
「関連BTN1A1ポリペプチド」には、アレル変異体(例えば、SNP変異体);スプライス変異体;断片;誘導体;置換、欠失、及び挿入変異体;融合ポリペプチド;並びに種間ホモログが含まれ、これらは、BTN1A1活性を保持することができる。当業者が理解しているように、本明細書に提供される抗BTN1A1抗体は、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチド断片、BTN1A1抗原、及び/又はBTN1A1エピトープに結合することができる。「エピトープ」は、より大きいBTN1A1抗原の一部であってもよく、これは、より大きいBTN1A1ポリペプチド断片の一部であってもよく、これはさらに、より大きいBTN1A1ポリペプチドの一部であってもよい。BTN1A1は、ネイティブ形態又は変性形態で存在していてもよい。本明細書に記載されるBTN1A1ポリペプチドは、種々の源から、例えば、ヒト組織型からもしくは別の源から単離されてもよく、又は組換えもしくは合成

法によって調製されてもよい。BTN1A1ポリペプチドのオルソログも当技術分野で周知である。

【０１０６】

本開示のBTN1A1に結合する抗体などの結合タンパク質に適用される場合の「BTN1A1活性」、「BTN1A1シグナル伝達」、及び「BTN1A1リガンド様シグナル伝達」という用語は、結合タンパク質(例えば、抗体)がBTN1A1リガンドの結合によって誘導される生物学的な効果を模倣又は調節し、そうでなければ、例えば、インビボ又はインビトロで、BTN1A1リガンドがBTN1A1に結合する結果として生じるであろう生物学的応答を誘導することを意味する。抗BTN1A1抗体、例えば、BTN1A1(例えば、ヒトBTN1A1)に結合する抗体又はその断片の結合特異性を評価する際、抗体は、生物学的応答が野生型BTN1A1リガンド標準の活性の5％以上、例えば、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、100％、125％、150％、175％、又は200％以上である場合、該応答を誘導するとみなされる。一実施態様において、抗BTN1A1抗体又はBTN1A1リガンドは、(例えば、プラスチック表面又はビーズ上に)固定される。ある実施態様において、抗体は、以下の特性を有し:(1)ヒトもしくはカニクイザルPBMCアッセイ(例えば、実施例4.2.1及び4.2.2を参照);又は(2)ヒト全血試料アッセイ(例えば、実施例4.2.1を参照)において、100nM以下、例えば、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、5nM、2nM、1nM、0.5nM、0.2nM、又は0.1nMのEC_{50}で、BTN1A1リガンド標準の5％以上の効力レベルを示す。

【０１０７】

「結合タンパク質」という用語は、ヒト、マウス、及び/又はカニクイザルBTN1A1を含むBTN1A1に結合する部分(例えば、1以上の結合領域、例えば、CDR)、並びに任意に、結合部分がBTN1A1ポリペプチド、断片、又はエピトープへの結合タンパク質の結合を促進する立体構造を取るのを可能にするスキャフォールド又はフレームワーク部分(例えば、1以上のスキャフォールド又はフレームワーク領域)を含むタンパク質を指す。そのような結合タンパク質の例としては、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、組換え抗体、単鎖抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、Fab断片、$F(ab')_2$断片、IgD抗体、IgE抗体、IgM抗体、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体、又はIgG4抗体などの抗体、及びこれらの断片が挙げられる。結合タンパク質は、例えば、CDR又はCDR誘導体が移植された、別のタンパク質スキャフォールド又は人工スキャフォールドを含むことができる。そのようなスキャフォールドとしては、例えば、結合タンパク質の三次元構造を安定化するために導入された突然変異を含む抗体由来スキャフォールド、及び例えば、生体適合性ポリマーを含む完全合成スキャフォールドが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Korndorferらの文献、2003、Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics 53(1):121-29;及びRoqueらの文献、2004, Biotechnol. Prog. 20:639-54を参照されたい。さらに、ペプチド抗体ミメティック(「PAM」)、及びフィブロネクチン成分をスキャフォールドとして利用する抗体ミメティックに基づくスキャフォールドを使用することができる。本開示との関連において、結合タンパク質は、例えば、解離定数(K_D)が≦10^{-7}Mである場合、BTN1A1に特異的に結合する又は選択的に結合すると言われる。いくつかの実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、約10^{-7}M～約10^{-12}MのK_DでBTN1A1に特異的に結合することができる。ある実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、K_Dが≦10^{-8}Mであるか又はK_Dが≦10^{-9}Mである場合、高い親和性でBTN1A1に特異的に結合することができる。

【０１０８】

一実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、Biacore(登録商標)によって測定したとき、1×10^{-9}M～10×10^{-9}MのK_Dで精製ヒトBTN1A1に特異的に結合することができる。別の実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、KinExA(商標)(Sapidyne, Boise, ID)によって測定したとき、0.1×10^{-9}M～1×10^{-9}MのK_Dで精製ヒトBTN1A1に特異的に結合することができる。また別の実施態様において、結合

タンパク質(例えば、抗体)は、0.1×10^{-9}M～10×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるヒトBTN1A1に特異的に結合する。ある実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、0.1×10^{-9}M～1×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるヒトBTN1A1に特異的に結合する。いくつかの実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、1×10^{-9}M～10×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるヒトBTN1A1に特異的に結合する。ある実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、約0.1×10^{-9}M、約0.5×10^{-9}M、約1×10^{-9}M、約5×10^{-9}M、約10×10^{-9}M、又はその任意の範囲もしくは間隔のK$_D$で、細胞上に発現されるヒトBTN1A1に特異的に結合する。さらに別の実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、0.1×10^{-9}M～10×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるカニクイザルBTN1A1に特異的に結合することができる。ある実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、0.1×10^{-9}M～1×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるカニクイザルBTN1A1に特異的に結合する。いくつかの実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、1×10^{-9}M～10×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるカニクイザルBTN1A1に特異的に結合する。ある実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、約0.1×10^{-9}M、約0.5×10^{-9}M、約1×10^{-9}M、約5×10^{-9}M、約10×10^{-9}M、又はその任意の範囲もしくは間隔のK$_D$で、細胞上に発現されるカニクイザルBTN1A1に特異的に結合する。さらに別の実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、0.1×10^{-9}M～10×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるマウスBTN1A1に特異的に結合することができる。ある実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、0.1×10^{-9}M～1×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるマウスBTN1A1に特異的に結合する。いくつかの実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、1×10^{-9}M～10×10^{-9}MのK$_D$で、細胞上に発現されるマウスBTN1A1に特異的に結合する。ある実施態様において、結合タンパク質(例えば、抗体)は、約0.1×10^{-9}M、約0.5×10^{-9}M、約1×10^{-9}M、約5×10^{-9}M、約10×10^{-9}M、又はその任意の範囲もしくは間隔のK$_D$で、細胞上に発現されるマウスBTN1A1に特異的に結合する。

【０１０９】

「抗体」、「免疫グロブリン」、又は「Ig」という用語は、本明細書において互換的に使用され、かつ最も広い意味で使用されており、具体的には、例えば、下記のような、個々の抗BTN1A1モノクローナル抗体(アゴニスト、アンタゴニスト、中和抗体、全長又は無傷モノクローナル抗体を含む)、多エピトープ又は単一エピトープ特異性を有する抗BTN1A1抗体組成物、ポリクローナル又は一価抗体、多価抗体、少なくとも2つの無傷抗体から形成される多重特異性抗体(例えば、所望の生物活性を示す限り、二重特異性抗体)、単鎖抗BTN1A1抗体、及び抗BTN1A1抗体の断片を包含する。抗体は、ヒトのもの、ヒト化されたもの、キメラのもの、及び/又は親和性成熟したもの、並びに他の種、例えば、マウス及びウサギなどに由来する抗体であることができる。「抗体」という用語は、特異的な分子抗原に結合することができ、かつ2つの同一のポリペプチド鎖対(ここで、各々の対は、1つの重鎖(約50～70kDa)及び1つの軽鎖(約25kDa)を有し、各々の鎖の各々のアミノ末端部分は、約100～約130又はそれより多くのアミノ酸の可変領域を含み、かつ各々の鎖の各々のカルボキシ末端部分は定常領域を含む)から構成される、ポリペプチドの免疫グロブリンクラス内のB細胞のポリペプチド産物を含むことが意図される。例えば、抗体エンジニアリング(Antibody Engineering)(Borrebaeck編、第2版、1995);及びKubyの文献、免疫学(Immunology)(第3版、1997)を参照されたい。具体的な実施態様において、特異的な分子抗原は、本明細書に提供される抗体、例えば、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1断片、又はBTN1A1エピトープによって結合されることができる。抗体には、限定されないが、合成抗体、組換え産生抗体、ラクダ化抗体、イントラボディ、抗イディオタイプ(抗Id)抗体、及び上記のいずれかの機能的断片(例えば、BTN1A1結合断片などの抗原結合断片)も含まれ、機能的断片とは、該断片が由来した抗体の結合活性の一部又は全てを保持する抗体重鎖又は軽鎖ポリペプチドの部分を指す。機能的断片(例えば、BTN1A1結合断片などの抗原結合断片)の非限定的な例としては、単鎖Fv(scFv)(例えば、単一特異性、二重特異性など)、Fab断片、F(ab')断片、F(ab)$_2$

断片、F(ab')$_2$断片、ジスルフィド結合Fv(dsFv)、Fd断片、Fv断片、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及びミニボディが挙げられる。特に、本明細書に提供される抗体は、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、例えば、BTN1A1抗原に結合する抗原結合部位を含有する抗原結合ドメイン又は分子(例えば、抗BTN1A1抗体の1以上のCDR)を含む。そのような抗体断片は、例えば、Harlow及びLaneの文献、抗体:実験室マニュアル(Antibodies: A Laboratory Manual)(1989);分子生物学及びバイオテクノロジー:包括的卓上参考書(Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference)(Myers編、1995); Hustonらの文献、1993, Cell Biophysics 22:189-224; Pluckthun及びSkerraの文献、1989, Meth. Enzymol. 178:497-515;並びにDayの文献、先端免疫化学(Advanced Immunochemistry)(第2版、1990)に見出すことができる。本明細書に提供される抗体は、免疫グロブリン分子の任意のクラス(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、及びIgA)又は任意のサブクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2)のものであることができる。抗BTN1A1抗体は、作動性抗体又は拮抗性抗体であり得る。本明細書に提供されるのは、BTN1A1シグナル伝達を誘導する抗体を含む、BTN1A1に対する作動性抗体である。

【０１１０】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体の集団から得られた抗体を指し、例えば、該集団を含む個々の抗体は、微量に存在し得る可能性のある天然の突然変異を除いて同一であり、かつ各々のモノクローナル抗体は、通常、抗原上の単一のエピトープを認識する。具体的な実施態様において、本明細書で使用される「モノクローナル抗体」は、単一のハイブリドーマ又は他の細胞によって産生される抗体であり、ここで、該抗体は、例えば、ELISA又は当技術分野で公知の他の抗原結合もしくは競合結合アッセイによって決定したとき、BTN1A1エピトープにのみ結合する。「モノクローナル」という用語は、任意の特定の抗体作製方法に限定されない。例えば、本開示において有用なモノクローナル抗体は、Kohlerらの文献、1975, Nature 256:495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって調製することができ、又は組換えDNA法を用いて、細菌細胞又は真核動物細胞又は植物細胞で作製することができる(例えば、米国特許第4,816,567号を参照)。「モノクローナル抗体」は、例えば、Clacksonらの文献、1991, Nature 352:624-28及びMarksらの文献、1991, J. Mol. Biol. 222:581-97に記載されている技法を用いて、ファージ抗体ライブラリから単離することもできる。クローン細胞株及びそれにより発現されたモノクローナル抗体の他の調製方法は、当技術分野で周知である。例えば、分子生物学のショートプロトコル(Short Protocols in Molecular Biology)(Ausubelら編、第5版、2002)を参照されたい。モノクローナル抗体を産生する例示的な方法は、本明細書中の実施例に提供されている。

【０１１１】

本明細書で使用される「ポリクローナル抗体」は、多くのエピトープを有するタンパク質に対する免疫原性応答で生成された抗体集団を指し、したがって、タンパク質内の同じ又は異なるエピトープに対する種々の異なる抗体を含む。ポリクローナル抗体を産生する方法は、当技術分野で公知である(例えば、分子生物学のショートプロトコル(Short Protocols in Molecular Biology)(Ausubelら編、第5版、2002)を参照)。

【０１１２】

ペプチド又はポリペプチドとの関連において、本明細書で使用される「断片」という用語は、全長未満のアミノ酸配列を含むペプチド又はポリペプチドを指す。そのような断片は、例えば、アミノ末端での切断、カルボキシ末端での切断、及び/又はアミノ酸配列由来の残基の内部欠失から生じ得る。断片は、例えば、選択的RNAスプライシングから又はインビボプロテアーゼ活性から生じ得る。ある実施態様において、BTN1A1断片又は抗BTN1A1抗体断片は、BTN1A1ポリペプチド又は抗BTN1A1抗体のアミノ酸配列の少なくとも5個の連続するアミノ酸残基、少なくとも10個の連続するアミノ酸残基、少な

くとも15個の連続するアミノ酸残基、少なくとも20個の連続するアミノ酸残基、少なくとも25個の連続するアミノ酸残基、少なくとも30個の連続するアミノ酸残基、少なくとも40個の連続するアミノ酸残基、少なくとも50個の連続するアミノ酸残基、少なくとも60の連続するアミノ残基、少なくとも70個の連続するアミノ酸残基、少なくとも80個の連続するアミノ酸残基、少なくとも90個の連続するアミノ酸残基、少なくとも連続する100個のアミノ酸残基、少なくとも125個の連続するアミノ酸残基、少なくとも150個の連続するアミノ酸残基、少なくとも175個の連続するアミノ酸残基、少なくとも200個の連続するアミノ酸残基、少なくとも250個、少なくとも300個、少なくとも350個、少なくとも400個、少なくとも450個、少なくとも500個、少なくとも550個、少なくとも600個、少なくとも650個、少なくとも700個、少なくとも750個、少なくとも800個、少なくとも850個、少なくとも900個、又は少なくとも950個の連続するアミノ酸残基のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。具体的な実施態様において、BTN1A1ポリペプチド又は抗BTN1A1抗体の断片は、該ポリペプチド又は抗体の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、又はそれより多くの機能を保持する。

【０１１３】

「抗原」は、抗体が選択的に結合することができる所定の抗原である。標的抗原は、ポリペプチド、炭水化物、核酸、脂質、ハプテン、又は他の天然もしくは合成化合物であり得る。いくつかの実施態様において、標的抗原は、ポリペプチドである。

【０１１４】

「抗原結合断片」、「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」という用語、及び類似の用語は、抗原と相互作用し、かつ結合物質に、抗原に対するその特異性及び親和性を付与するアミノ酸残基を含む抗体の部分(例えば、CDR)を指す。

【０１１５】

「エピトープ」は、単一の抗体分子が結合する抗原分子の表面の部位、例えば、抗体の1以上の抗原結合領域に結合することができ、かつ動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)において抗原性又は免疫原性活性を有する、すなわち、免疫応答を誘発することができる、BTN1A1ポリペプチド又はBTN1A1ポリペプチド断片などの抗原の表面の限局された領域である。免疫原性活性を有するエピトープとは、動物において抗体応答を誘発するポリペプチドの部分である。抗原性活性を有するエピトープとは、例えば、免疫アッセイによるものを含む、当技術分野で周知の任意の方法によって決定される、抗体が結合するポリペプチドの部分である。抗原性エピトープは、必ずしも免疫原性である必要はない。エピトープは、多くの場合、アミノ酸又は糖側鎖などの分子の化学的に活性のある表面群からなり、特定の三次元構造特徴及び特定の電荷特徴を有する。抗体エピトープは、線状エピトープ又は立体構造エピトープであり得る。線状エピトープは、タンパク質中のアミノ酸の連続配列によって形成される。立体構造エピトープは、タンパク質配列中では不連続であるが、タンパク質のその三次元構造へのフォールディングによって一緒になるアミノ酸から形成される。誘導されるエピトープは、例えば、別のタンパク質又はリガンドの活性化又は結合の後、タンパク質の三次元構造が変化した立体構造となるときに形成される。ある実施態様において、BTN1A1エピトープは、BTN1A1ポリペプチドの三次元表面特徴である。他の実施態様において、BTN1A1エピトープは、BTN1A1ポリペプチドの線状特徴である。通常、抗原は、いくつかの又は多くの異なるエピトープを有し、かつ多くの異なる抗体と反応し得る。

【０１１６】

抗体は、2つの抗体が三次元空間内の同一、重複、又は隣接エピトープを認識する場合、「エピトープ」、参照抗体と「本質的に同じエピトープ」、又は参照抗体と「同じエピトープ」に結合する。2つの抗体が三次元空間内の同一、重複、又は隣接エピトープに結合するかどうかを決定するための最も広く使用される迅速な方法は、例えば、標識抗原又は標識抗体のいずれかを用いて、いくつかの異なるフォーマットで構成することができる競合アッセイである。いくつかのアッセイにおいて、抗原は、96-ウェルプレートに固定されるか、又は細胞表面に発現され、標識抗体の結合を遮断する非標識抗体の能力は、放

射性、蛍光、又は酵素標識を用いて測定される。

【０１１７】

「エピトープマッピング」は、その標的抗原上の抗体の結合部位、すなわち、エピトープを特定するプロセスである。「エピトープビニング」は、抗体をそれが認識するエピトープに基づいて分類するプロセスである。より特に、エピトープビニングは、異なる抗体のエピトープ認識特性を識別し、抗体をそのエピトープ認識特性に基づいてクラスタリングする計算プロセスと組み合わせた競合アッセイを使用し、かつ異なる結合特異性を有する抗体を同定するための方法及びシステムを含む。

【０１１８】

「結合する」又は「結合すること」という用語は、例えば、複合体を形成することを含む、分子間の相互作用を指す。相互作用は、例えば、水素結合、イオン結合、疎水性相互作用、及び/又はファンデルワールス相互作用を含む、非共有結合的相互作用であることができる。複合体は、共有結合的もしくは非共有結合的な結合、相互作用、又は力によって結合した2以上の分子の結合も含むことができる。抗体上の単一の抗原結合部位とBTN1A1などの標的分子の単一のエピトープの間の全体的な非共有結合的相互作用の強さは、そのエピトープに対する抗体又は機能的断片の親和性である。抗体と一価抗原の解離速度(k_{off})と会合速度(k_{on})の比(k_{off}/k_{on})は、親和性と逆相関する解離定数K_Dである。K_D値が低ければ低いほど、抗体の親和性はますます高くなる。K_Dの値は、抗体と抗原の複合体の違いによって異なり、k_{on}とk_{off}の両方に依存する。本明細書に提供される抗体の解離定数K_Dは、本明細書に提供される任意の方法又は当業者に周知の任意の他の方法を用いて決定することができる。1つの結合部位における親和性は、抗体と抗原の相互作用の真の強さを必ずしも反映するものではない。多価BTN1A1などの、複数の反復抗原決定基を含有する複合抗原が複数の結合部位を含有する抗体と接触すると、1つの部位における抗体と抗原との相互作用は、第二の部位における反応の確率を高める。多価抗体と抗原の間のそのような複数の相互作用の強さは、結合力と呼ばれる。抗体の結合力は、その個々の結合部位の親和性よりも良好なその結合能力の尺度であることができる。例えば、高結合力は、五量体IgM抗体に時々見られるような低親和性を補うことができ、この五量体IgM抗体は、IgGよりも低い親和性を有することができるが、その多価性から生じるIgMの高い結合力によって、抗原に効果的に結合することができる。

【０１１９】

「BTN1A1に特異的に結合する抗体」、「BTN1A1エピトープに特異的に結合する抗体」という用語、及び類似の用語も、本明細書において互換的に使用されており、かつBTN1A1ポリペプチド、例えば、BTN1A1抗原又は断片又はエピトープ(例えば、ヒトBTN1A1、例えば、ヒトBTN1A1ポリペプチド、抗原、又はエピトープ)に特異的に結合する抗体を指す。BTN1A1(例えば、ヒトBTN1A1)に特異的に結合する抗体は、BTN1A1の細胞外ドメイン又は細胞外ドメインに由来するペプチドに結合することができる。BTN1A1抗原(例えば、ヒトBTN1A1)に特異的に結合する抗体は、関連抗原(例えば、カニクイザルBTN1A1)と交差反応することができる。ある実施態様において、BTN1A1抗原に特異的に結合する抗体は、他の抗原と交差反応しない。BTN1A1抗原に特異的に結合する抗体は、例えば、免疫アッセイ、Biacore(登録商標)、又は当業者に公知の他の技法によって同定することができる。抗体は、放射免疫アッセイ(RIA)及び酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)などの実験的技法を用いて決定したときに、それが任意の交差反応性抗原に対してよりも高い親和性でBTN1A1抗原に結合する場合、BTN1A1抗原に特異的に結合する。通常、特異的又は選択的反応は、バックグラウンドシグナル又はノイズの少なくとも2倍であり、バックグラウンドの10倍を上回る場合もある。例えば、抗体特異性に関する考察については、基礎免疫学(Fundamental Immunology) 332-36(Paul編、第2版、1989)を参照されたい。「目的の抗原(例えば、BTN1A1などの標的抗原)に結合する」抗体は、抗原を発現する細胞又は組織を標的とする際に治療剤として有用であり、かつ他のタンパク質と顕著には交差反応しないような十分な親和性で抗原に結合する抗体である。そのような実施態様において、抗体の「非標的」タンパク質への結合の

程度は、例えば、蛍光活性化細胞選別(FACS)解析又はRIAによって決定したとき、抗体のその特定の標的タンパク質への結合の約10%未満である。抗体の標的分子への結合に関して、「特異的結合」、特定のポリペプチドもしくは特定のポリペプチド標的上のエピトープ「に特異的に結合する」、又は特定のポリペプチドもしくは特定のポリペプチド標的上のエピトープ「に特異的である」という用語は、非特異的相互作用と測定可能な程度に異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、通常、結合活性を有さない類似の構造の分子である対照分子の結合と比較した分子の結合を決定することにより測定することができる。例えば、特異的結合は、標的と類似する対照分子、例えば、過剰の非標識標的との競合によって決定することができる。この場合、標識された標的のプローブへの結合が過剰の非標識標的によって競合的に阻害される場合に、特異的結合が示される。「抗BTN1A1抗体」又は「BTN1A1に結合する抗体」という用語には、抗体が、例えば、BTN1A1を標的とする際に診断剤として有用であるような十分に高い親和性でBTN1A1に結合することができる抗体が含まれる。本明細書で使用される「特異的結合」、特定のポリペプチドもしくは特定のポリペプチド標的上のエピトープ「に特異的に結合する」、又は特定のポリペプチドもしくは特定のポリペプチド標的上のエピトープ「に特異的である」という用語は、分子が、任意の他のポリペプチド又はポリペプチドエピトープに実質的に結合することなく、特定のポリペプチド又は特定のポリペプチド上のエピトープに結合する場合の結合を指す。ある実施態様において、BTN1A1に結合する抗体は、10nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM、又は0.1nM以下の解離定数(K_D)を有する。ある実施態様において、抗BTN1A1抗体は、異なる種由来のBTN1A1の間(例えば、ヒトBTN1A1とカニクイザルBTN1A1の間)で保存されているBTN1A1のエピトープに結合する。

【０１２０】

抗BTN1A1抗体(例えば、BTN1A1に結合し、標的上の同じエピトープ又は結合部位を競合するアゴニスト抗体及び結合タンパク質)との関連において使用される場合の「競合する」という用語は、試験下のその抗体(又は結合断片)が参照分子(例えば、参照リガンド又は参照抗原結合タンパク質、例えば、参照抗体)の共通抗原(例えば、BTN1A1又はその断片)への特異的結合を妨害又は阻害するアッセイによって決定される競合を意味する。多くのタイプの競合結合アッセイを用いて、試験抗体がBTN1A1(例えば、ヒトBTN1A1)への結合を参照抗体と競合するかどうかを決定することができる。利用することができるアッセイの例としては、固相直接又は間接RIA、固相直接又は間接酵素免疫アッセイ(EIA)、サンドイッチ競合アッセイ(例えば、Stahliらの文献、1983, Methods in Enzymology 9:242-53を参照)、固相直接ビオチン-アビジンEIA(例えば、Kirklandらの文献、1986, J. Immunol. 137:3614-19を参照)、固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ(例えば、Harlow及びLaneの文献、抗体、実験室マニュアル(Antibodies, A Laboratory Manual)(1988)を参照)、I-125標識を用いる固相直接標識RIA(例えば、Morelらの文献、1988, Mol. Immunol. 25:7-15を参照)、並びに直接標識RIA(Moldenhauerらの文献、1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82)が挙げられる。通常、そのようなアッセイは、固体表面に結合した精製抗原(例えば、BTN1A1、例えば、ヒトBTN1A1)、又は非標識試験抗原結合タンパク質(例えば、試験抗BTN1A1抗体)もしくは標識参照抗原結合タンパク質(例えば、参照抗BTN1A1抗体)のいずれかを担持する細胞の使用を伴う。競合阻害は、試験抗原結合タンパク質の存在下で固体表面又は細胞に結合した標識の量を決定することにより測定することができる。通常、試験抗原結合タンパク質は、過剰に存在する。競合アッセイによって特定される抗体(競合抗体)には、参照抗体と同じエピトープに結合する抗体及び/又は抗体の立体障害が起こるために参照によって結合されるエピトープに十分に近接した隣接エピトープに結合する抗体が含まれる。競合結合を決定する方法に関するさらなる詳細は、本明細書に記載されている。通常、競合する抗体タンパク質が過剰に存在する場合、それは、参照抗体の共通抗原への特異的結合を少なくとも30%、例えば、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、又は75%阻害する。場合により、結合は、少なくとも80%、85%、

90%、95%、96%、97%、98%、99%、又はそれを上回って阻害される。

【0121】

「単離された」抗体は、細胞もしくは組織源由来の細胞物質もしくは他の混入タンパク質及び/又は抗体が由来する他の混入成分を実質的に含まないか、或いは化学合成された場合、化学前駆物質又は他の化学物質を実質的に含まない。「細胞物質を実質的に含まない」という言い回しは、抗体が単離又は組換え産生される細胞の細胞成分から分離される抗体の調製物を含む。したがって、細胞物質を実質的に含まない抗体には、(乾燥重量で)約30%、25%、20%、15%、10%、5%、又は1%未満の異種タンパク質(本明細書において、「混入タンパク質」とも呼ばれる)を有する抗体の調製物が含まれる。ある実施態様において、抗体が組換え産生される場合、それは、培養培地を実質的に含まず、例えば、培養培地は、タンパク質調製物の容量の約20%、15%、10%、5%、又は1%未満に相当する。ある実施態様において、抗体が化学合成によって産生される場合、それは、化学前駆物質又は他の化学物質を実質的に含まず、例えば、それは、タンパク質の合成に関与する化学前駆物質又は他の化学物質から分離される。したがって、そのような抗体の調製物は、(乾燥重量で)約30%、25%、20%、15%、10%、5%、又は1%未満の目的の抗体以外の化学前駆物質又は化合物を有する。混入成分としては、限定されないが、抗体の治療的使用を妨げる物質を挙げることもでき、また、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性又は非タンパク質性溶質を挙げることができる。ある実施態様において、抗体は、(1)ローリー法(Lowryらの文献、1951, J. Bio. Chem. 193: 265-75)によって測定したとき、抗体の重量で95%超、例えば、96%、97%、98%、もしくは99%まで、(2)スピニングカップシーケネーターの使用により、少なくとも15残基のN-末端もしくは内部アミノ酸配列を得るのに十分な程度まで、又は(3)クマシーブルーもしくは銀染色を用いる還元もしくは非還元条件下のSDS-PAGEによって均一になるまで精製される。抗体の天然環境の少なくとも1つの成分が存在しないので、単離された抗体には、組換え細胞内のインサイチュの抗体が含まれる。しかしながら、通常、単離された抗体は、少なくとも1つの精製工程によって調製される。具体的な実施態様において、本明細書に提供される抗体は、単離されている。

【0122】

4鎖抗体ユニットは、2つの同一の軽(L)鎖と2つの同一の重(H)鎖から構成されるヘテロ四量体糖タンパク質である。IgGの場合、4鎖ユニットは、通常、約150,000ダルトンである。各々のL鎖は、1つの共有結合的ジスルフィド結合によってH鎖に連結されているが、2つのH鎖は、H鎖アイソタイプに応じた1以上のジスルフィド結合によって互いに連結されている。各々のH鎖及びL鎖は、規則的な間隔の鎖内のジスルフィド架橋も有する。各々のH鎖は、N-末端に可変ドメイン(VH)を有し、次いで、α及びγ鎖の各々については3つの定常ドメイン(CH)、μ及びεアイソタイプについては4つのCHドメインを有する。各々のL鎖は、N-末端に可変ドメイン(VL)を有し、次いで、そのもう一方の末端に定常ドメイン(CL)を有する。VLはVHと整列し、CLは、重鎖の第一の定常ドメイン(CH1)と整列する。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインの接触面を形成すると考えられている。VHとVLが対形成して一体化すると、単一の抗原結合部位が形成される。異なるクラスの抗体の構造及び特性については、例えば、基礎及び臨床免疫学(Basic and Clinical Immunology) 71(Stitesら編、第8版、1994)を参照されたい。

【0123】

抗体に関して使用される場合の「重鎖」という用語は、アミノ末端部分が約120～130個又はそれより多くのアミノ酸の可変領域を含み、かつカルボキシ末端部分が定常領域を含む、約50～70kDaのポリペプチド鎖を指す。定常領域は、重鎖定常領域のアミノ酸配列に基づいて、アルファ(α)、デルタ(δ)、イプシロン(ε)、ガンマ(γ)、及びミュー(μ)と呼ばれる5つの異なるタイプ(例えば、アイソタイプ)のうちの1つであることができる。異なる重鎖はサイズが異なり:α、δ、及びγは、約450個のアミノ酸を含有し、一方、μ及びεは、約550個のアミノ酸を含有する。軽鎖と組み合わさると、これらの

異なるタイプの重鎖は、IgGの4つのサブクラス、すなわち、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4を含め、それぞれ、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMという5つの周知のクラス(例えば、アイソタイプ)の抗体を生じる。重鎖は、ヒト重鎖であることができる。

【０１２４】

抗体に関して使用される場合の「軽鎖」という用語は、アミノ末端部分が約１００～約１１０個又はそれより多くのアミノ酸の可変領域を含み、かつカルボキシ末端部分が定常領域を含む、約25kDaのポリペプチド鎖を指す。軽鎖のおおよその長さは、２１１～２１７アミノ酸である。定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ(κ)又はラムダ(λ)と呼ばれる2つの異なるタイプがある。軽鎖アミノ酸配列は、当技術分野で周知である。軽鎖は、ヒト軽鎖であることができる。

【０１２５】

「可変領域」、「可変ドメイン」、「V領域」、又は「Vドメイン」という用語は、通常、軽鎖又は重鎖のアミノ末端に位置し、重鎖では約１２０～１３０アミノ酸の長さ、軽鎖では約１００～１１０アミノ酸の長さを有し、各々の特定の抗体のその特定の抗原に対する結合及び特異性に関して使用される、抗体の軽鎖又は重鎖の部分を指す。重鎖の可変領域は、「VH」と呼ばれることもある。軽鎖の可変領域は、「VL」と呼ばれることもある。「可変」という用語は、可変領域の特定のセグメントが配列に関して抗体間で大きく異なるという事実を指す。V領域は、抗原結合を媒介し、特定の抗体のその特定の抗原に対する特異性を規定する。しかしながら、可変性は、可変領域の１１０アミノ酸の範囲にわたって均一に分布しているわけではない。それどころか、V領域は、各々約9～12アミノ酸長である「超可変領域」と呼ばれる可変性がより大きい(例えば、極端に可変性がある)より短い領域によって隔てられた約１５～３０アミノ酸のフレームワーク領域(FR)と呼ばれる可変性がより小さい(例えば、比較的変化しない)ストレッチからなる。重鎖及び軽鎖の可変領域は各々、3つの超可変領域によって接続された、主にβシート形状を取る4つのFRを含み、この超可変領域は、βシート構造を接続し、場合によっては、その一部を形成する、ループを形成する。各々の鎖中の超可変領域は、FRによって互いに近接して保持され、他の鎖由来の超可変領域とともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する(例えば、Kabatらの文献、免疫学的に興味深いタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)(第5版、1991)を参照)。定常領域は、抗体を抗原に結合させるのに直接は関与しないが、抗体の抗体依存性細胞傷害性(ADCC)及び補体依存性細胞傷害性(CDC)への関与などの様々なエフェクター機能を示す。可変領域は、異なる抗体間で配列が大きく異なる。具体的な実施態様において、可変領域は、ヒト可変領域である。

【０１２６】

「Kabatと同様の可変領域残基付番」又は「Kabatと同様のアミノ酸位置付番」という用語、及びこれらの変化形は、Kabatらの文献(上記)における抗体の編集物の重鎖可変領域又は軽鎖可変領域について使用されている付番システムを指す。この付番システムを使用すると、実際の線状アミノ酸配列は、可変ドメインのFRもしくはCDRの短縮又は可変ドメインのFRもしくはCDRへの挿入に対応するより少ないアミノ酸又は追加のアミノ酸を含有し得る。例えば、重鎖可変ドメインは、残基52の後ろの単一のアミノ酸挿入(Kabatによれば、残基52a)並びに残基82の後ろの3つの挿入された残基(例えば、Kabatによれば、残基82a、82b、及び82cなど)を含み得る。残基のKabat付番は、相同な領域における抗体の配列と「標準的な」Kabat付番配列とのアラインメントにより、所与の抗体について決定することができる。Kabat付番システムは、通常、可変ドメイン(およそ軽鎖の残基1～107及び重鎖の残基1～113)中の残基を指すときに使用される(例えば、Kabatらの文献、上記)。「EU付番システム」又は「EUインデックス」は、通常、免疫グロブリン重鎖定常領域中の残基を指すときに使用される(例えば、Kabatらの文献(上記)に報告されているEUインデックス)。「Kabatと同様のEUインデックス」は、ヒトIgG1 EU抗体の残基付番を指す。他の付番システムは、例えば、AbM、Chothia、接触、IMGT、及びAHonによって記載されており、かつ本明細書に包含されている。

【０１２７】
「CDR」は、免疫グロブリン(Igもしくは抗体) VH β-シートフレームワークの非フレームワーク領域内の3つの超可変領域(H1、H2、もしくはH3)のうちの1つ、又は抗体VL β-シートフレームワークの非フレームワーク領域内の3つの超可変領域(L1、L2、もしくはL3)のうちの1つを指す。したがって、CDRは、フレームワーク領域配列内に散在する可変領域配列である。CDR領域は、当業者に周知であり、例えば、抗体可変(V)ドメイン内の最も超可変性の領域としてKabatによって定義されている(Kabatらの文献、1997, J. Biol. Chem. 252:6609-16; Kabatの文献、1978, Adv. Prot. Chem. 32:1-75)。CDR領域配列はまた、保存されたβ-シートフレームワークの一部ではなく、したがって、様々な立体構造を取ることができる残基としてChothiaによって構造的に定義されている(Chothia及びLeskの文献、1987, J. Mol. Biol. 196:901-17)。どちらの専門用語も、当技術分野で十分に認識されている。CDR領域配列は、AbM、接触、及びIMGTによっても定義されている。標準的な抗体可変領域内のCDRの位置は、多くの構造の比較によって決定されている(Al-Lazikaniらの文献、1997, J. Mol. Biol. 273:927-48; Moreaらの文献、2000, Methods 20:267-79)。超可変領域内の残基の数は、異なる抗体によって様々に異なるので、標準的な位置に対する追加の残基は、従来、標準的な可変領域付番方式で残基番号の隣にa、b、cなどを付けて付番されている(Al-Lazikaniらの文献、上記)。そのような命名法も同様に、当業者に周知である。

【０１２８】
本明細書で使用される場合の「超可変領域」、「HVR」、又は「HV」という用語は、配列が超可変であり、かつ/又は構造的に定義されたループを形成する抗体可変領域の領域を指す。通常、抗体は、VHに3つ(H1、H2、H3)及びVLに3つ(L1、L2、L3)の6つの超可変領域を含む。いくつかの超可変領域の描写が使用されており、かつ本明細書に包含されている。Kabat相補性決定領域(CDR)は、配列可変性に基づいており、かつ最も一般的に使用されている(例えば、Kabatらの文献、上記を参照)。Chothiaは、その代わりに、構造的ループの位置に言及している(例えば、Chothia及びLeskの文献、1987, J. Mol. Biol. 196:901-17を参照)。Kabat付番慣例を用いて付番される場合のChothia CDR-H1ループの末端は、ループの長さに応じてH32～H34の間で変動する(これは、Kabat付番方式ではH35AとH35Bに挿入を置くからであり; 35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終わり; 35Aしか存在しない場合、ループは33で終わり; 35Aと35Bの両方が存在する場合、ループは34で終わる)。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループの折衷物に相当し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用される(例えば、抗体エンジニアリング(Antibody Engineering)、第2巻(Kontermann及びDubel編、第2版、2010)を参照)。「接触」超可変領域は、利用可能な複合体結晶構造の解析に基づくものである。これらの超可変領域又はCDRの各々に由来する残基は、以下に記載されている。

【０１２９】
最近、ImMunoGeneTics(IMGT) Information System(登録商標)という汎用付番システムが開発され、広く採用されている(Lafrancらの文献、2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77)。IMGTは、ヒト及び他の脊椎動物の免疫グロブリン(IG)、T細胞受容体(TCR)、及び主要組織適合性複合体(MHC)に特化した総合情報システムである。本明細書において、CDRは、軽鎖又は重鎖内のアミノ酸配列と位置の両方に関して言及されている。免疫グロブリン可変ドメインの構造内のCDRの「位置」は種間で保存されており、かつループと呼ばれる構造に存在するので、構造的特徴に従って可変ドメイン配列を整列させる付番システムを使用することにより、CDR及びフレームワーク残基が容易に特定される。この情報は、ある種の免疫グロブリン由来のCDR残基の、典型的には、ヒト抗体由来のアクセプターフレームワークへの移植及び置換において使用することができる。さらなる付番システム(AHon)がHonegger及びPluckthun(2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70)によって開発されている。例えば、Kabatの付番システム及びIMGTの独特な付番システムを含む、付番システム間の対応は、当業者に周知である(例えば

、Kabatの文献、上記; Chothia及びLeskの文献、上記; Martinの文献、上記; Lefrancらの文献、上記を参照)。いくつかの実施態様において、CDRは、IMGT付番システムによって定義されている通りである。他の実施態様において、CDRは、Kabat付番システムによって定義されている通りである。ある実施態様において、CDRは、AbM付番システムによって定義されている通りである。他の実施態様において、CDRは、Chothiaシステムによって定義されている通りである。また他の実施態様において、CDRは、接触付番システムによって定義されている通りである。

【表１】

	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	接触
V_H CDR1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V_H CDR2	56-65	50-65	50-58	53-55	47-58
V_H CDR3	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101
V_L CDR1	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36
V_L CDR2	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55
V_L CDR3	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96

超可変領域は、以下のような「拡張された超可変領域」：VLの24～36又は24～34(L1)、46～56又は50～56(L2)、及び89～97又は89～96(L3)、並びにVHの26～35又は26～35A(H1)、50～65又は49～65(H2)、及び93～102、94～102又は95～102(H3)を含み得る。本明細書で使用される場合、「HVR」及び「CDR」という用語は、互換的に使用される。

【０１３０】

「定常領域」又は「定常ドメイン」という用語は、抗体と抗原との結合に直接は関与しないが、Fc受容体との相互作用などの様々なエフェクター機能を示す、軽鎖及び重鎖のカルボキシ末端部分を指す。この用語は、抗原結合部位を含有する免疫グロブリンのもう一方の部分である可変領域と比べて、より保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分を指す。定常領域は、重鎖のCH1、CH2、及びCH3領域、並びに軽鎖のCL領域を含有し得る。

【０１３１】

「フレームワーク」又は「FR」という用語は、CDRに隣接する可変領域残基を指す。FR残基は、例えば、キメラ、ヒト化、ヒト、ドメイン抗体、ダイアボディ、線状抗体、及び二重特異性抗体中に存在する。FR残基は、超可変領域残基又はCDR残基以外の可変ドメイン残基である。

【０１３２】

本明細書における「Fc領域」という用語は、例えば、ネイティブ配列Fc領域、組換えFc領域、及び変異体Fc領域を含む、免疫グロブリン重鎖のC-末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界は変動し得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は、多くの場合、位置Cys226のアミノ酸残基から又はPro230から、そのカルボキシル末端にまで及ぶと定義される。Fc領域のC-末端リジン(EU付番システムによれば、残基447)は、例えば、抗体の産生もしくは精製中に、又は抗体の重鎖をコードする核酸を組換えによって操作することにより除去することができる。したがって、無傷抗体の組成物は、全てのK447残基が除去された抗体集団、K447残基が除去されていない抗体集団、及びK447残基がある抗体とK447残基がない抗体の混合物を有する抗体集団を含み得る。

【０１３３】

「機能的Fc領域」は、ネイティブ配列Fc領域の「エフェクター機能」を保有する。例示的な「エフェクター機能」には、C1q結合; CDC; Fc受容体結合; ADCC;食作用;細胞

表面受容体(例えば、B細胞受容体)の下方調節などが含まれる。そのようなエフェクター機能は、通常、Fc領域が結合領域又は結合ドメイン(例えば、抗体可変領域又はドメイン)と組み合わされることを必要とし、開示されているような様々なアッセイを用いて評価することができる。

【０１３４】

「ネイティブ配列Fc領域」は、天然に見られ、かつヒトによって操作、修飾、及び/又は改変されていない(例えば、単離、精製、選択されていない、可変領域配列などの他の配列を含まない、又は該配列と組み合わされていない)、Fc領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。ネイティブ配列ヒトFc領域には、ネイティブ配列ヒトIgG1 Fc領域(非A及びAアロタイプ);ネイティブ配列ヒトIgG2 Fc領域;ネイティブ配列ヒトIgG3 Fc領域;並びにネイティブ配列ヒトIgG4 Fc領域、並びにこれらの天然の変異体が含まれる。

【０１３５】

「変異体Fc領域」は、少なくとも1つのアミノ酸修飾(例えば、置換、付加、又は欠失)によって、ネイティブ配列Fc領域のアミノ酸配列と異なるアミノ酸配列を含む。ある実施態様において、変異体Fc領域は、ネイティブ配列Fc領域又は親ポリペプチドのFc領域と比較して、少なくとも1つのアミノ酸置換、例えば、約1～約10個のアミノ酸置換、又は約1～約5個のアミノ酸置換をネイティブ配列Fc領域中又は親ポリペプチドのFc領域中に有する。本明細書における変異体Fc領域は、ネイティブ配列Fc領域及び/又は親ポリペプチドのFc領域との少なくとも約80％の相同性、又はそれらとの少なくとも約90％の相同性、例えば、それらとの少なくとも約95％の相同性を保有することができる。

【０１３６】

BTN1A1又は抗BTN1A1抗体との関連において使用される場合の「変異体」という用語は、ネイティブな又は未修飾の配列と比較して、1以上(例えば、約1～約25個、約1～約20個、約1～約15個、約1～約10個、又は約1～約5個など)のアミノ酸配列置換、欠失、及び/又は付加を含むペプチド又はポリペプチドを指すことができる。例えば、BTN1A1変異体は、ネイティブなBTN1A1のアミノ酸配列に対する1以上(例えば、約1～約25個、約1～約20個、約1～約15個、約1～約10個、又は約1～約5個など)の変化によって生じることができる。また例として、抗BTN1A1抗体の変異体は、ネイティブな又は以前に修飾されていない抗BTN1A1抗体のアミノ酸配列に対する1以上(例えば、約1～約25個、約1～約20個、約1～約15個、約1～約10個、又は約1～約5個など)の変化によって生じることができる。変異体は、アレル変異体もしくはスプライス変異体などの、天然に存在するものであってもよく、又は人為的に構築されたものであってもよい。ポリペプチド変異体は、該変異体をコードする対応する核酸分子から調製されてもよい。具体的な実施態様において、BTN1A1変異体又は抗BTN1A1抗体変異体は、それぞれ、BTN1A1又は抗BTN1A1抗体の機能的活性を少なくとも保持する。具体的な実施態様において、抗BTN1A1抗体変異体は、BTN1A1に結合し、かつ/又はBTN1A1活性に対して拮抗性である。具体的な実施態様において、抗BTN1A1抗体変異体は、BTN1A1に結合し、かつ/又はBTN1A1活性に対して作動性である。ある実施態様において、変異体は、BTN1A1又は抗BTN1A1抗体のVHもしくはVL領域もしくはサブ領域、例えば、1以上のCDRをコードする核酸分子の単一ヌクレオチド多型(SNP)変異体によってコードされる。

【０１３７】

「無傷」抗体は、抗原結合部位並びにCL並びに少なくとも重鎖定常領域CH1、CH2、及びCH3を含む抗体である。定常領域には、ヒト定常領域又はそのアミノ酸配列変異体が含まれ得る。ある実施態様において、無傷抗体は、1以上のエフェクター機能を有する。

【０１３８】

「抗体断片」は、無傷抗体の一部、例えば、無傷抗体の抗原結合又は可変領域を含む。抗体断片の例としては、限定するものではないが、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、及びFv断片;ダイアボディ及びジ-ダイアボディ(例えば、Holligerらの文献、1993, Proc. Natl.

Acad. Sci. 90:6444-48; Luらの文献、2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudsonらの文献、2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161号;並びに米国特許第5,837,242号及び第6,492,123号を参照);単鎖抗体分子(例えば、米国特許第4,946,778号;第5,260,203号;第5,482,858号;及び第5,476,786号を参照);二重可変ドメイン抗体(例えば、米国特許第7,612,181号を参照);単一可変ドメイン抗体(sdAb)(例えば、Woolvenらの文献、1999, Immunogenetics 50: 98-101;並びにStreltsovらの文献、2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49を参照);並びに抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。

【０１３９】

診断用抗体の「機能的断片」、「結合断片」、又は「抗原結合断片」は、無傷抗体に起因する生物学的機能の一部又は全てではないにしても、少なくとも1つを示し、この機能は、少なくとも標的抗原(例えば、BTN1A1結合断片又はBTN1A1に結合する断片)への結合を含む。

【０１４０】

本明細書で使用される「融合タンパク質」という用語は、抗体のアミノ酸配列及び異種ポリペプチド又はタンパク質(例えば、通常は抗体の一部ではないポリペプチド又はタンパク質(例えば、非抗BTN1A1抗原結合抗体))のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。BTN1A1又は抗BTN1A1抗体との関連において使用される場合の「融合」という用語は、ペプチドもしくはポリペプチド、又はその断片、変異体、及び/もしくは誘導体と異種ペプチド又はポリペプチドとの結合を指す。ある実施態様において、融合タンパク質は、BTN1A1又は抗BTN1A1抗体の生物活性を保持する。ある実施態様において、融合タンパク質は、BTN1A1抗体のVH領域、VL領域、VH CDR(1つ、2つ、もしくは3つのVH CDR)、及び/又はVL CDR(1つ、2つ、もしくは3つのVL CDR)を含み、その場合、該融合タンパク質は、BTN1A1エピトープ、BTN1A1断片、及び/又はBTN1A1ポリペプチドに結合する。

【０１４１】

生体物質、例えば、核酸分子、ポリペプチド、宿主細胞などとの関連において使用される場合の「ネイティブ」という用語は、天然に見出され、かつ人間によって操作、修飾、及び/又は改変(例えば、単離、精製、選択)されていないものを指す。

【０１４２】

本明細書に提供される抗体は、重鎖及び/又は軽鎖の一部が、特定の種に由来し又は特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一又は相同である一方、鎖の残りの部分が、別の種に由来し又は別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一又は相同である「キメラ」抗体、並びに所望の生物活性を示す限り、そのような抗体の断片を含むことができる(米国特許第4,816,567号;及びMorrisonらの文献、1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55を参照)。

【０１４３】

非ヒト(例えば、マウス)抗体の「ヒト化」形態は、ネイティブなCDR残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有する、マウス、ラット、ウサギ、又は非ヒト霊長類などの非ヒト種の対応するCDR(例えば、ドナー抗体)由来の残基に置き換えられているヒト免疫グロブリン(例えば、レシピエント抗体)を含むキメラ抗体である。場合によっては、ヒト免疫グロブリンの1以上のFR領域残基が対応する非ヒト残基に置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見られない残基を含むことができる。これらの修飾は、抗体性能をさらに精緻化するために行われる。ヒト化抗体の重鎖又は軽鎖は、少なくとも1つ又は複数の可変領域の実質的に全てを含むことができ、該可変領域では、CDRの全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのCDRに対応し、FRの全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のFRである。ある実施態様において、ヒト化抗体は、免疫グロブリン定常領域(Fc)の少なくとも一部、通常、ヒト免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部を含む。さらなる詳細については、Jonesらの文献、1986, Nature 321:522-25; Riechmannらの文献、1988, Nature 332:323-

29; Prestaの文献、1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carterらの文献、1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89;米国特許第6,800,738号;第6,719,971号;第6,639,055号;第6,407,213号;及び第6,054,297号を参照されたい。

【０１４４】

「ヒト抗体」は、ヒトによって産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を保有するもの及び/又は本明細書に開示されるヒト抗体作製技法のいずれかを用いて作製されたものである。ヒト抗体のこの定義は、具体的には、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリー(Hoogenboom及びWinterの文献、1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marksらの文献、1991, J. Mol. Biol. 222:581)並びに酵母ディスプレイライブラリー(Chaoらの文献、2006, Nature Protocols 1: 755-68)を含む、当技術分野で公知の様々な技法を用いて産生することができる。Coleらの文献、モノクローナル抗体及び癌療法(Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy)、77(1985); Boernerらの文献、1991, J. Immunol. 147(1):86-95;並びにvan Dijk及びvan de Winkelの文献、2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74に記載されている方法もヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。ヒト抗体は、抗原刺激に応答してそのような抗体を産生するように修飾されているが、その内在性遺伝子座が無効化されているトランスジェニック動物、例えば、マウスに抗原を投与することにより調製することができる(例えば、Jakobovitsの文献、1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Bruggemann及びTaussingの文献、1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58;並びにXENOMOUSE(商標)技術に関する米国特許第6,075,181号及び第6,150,584号を参照)。例えば、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術によって作製されるヒト抗体に関するLiらの文献、2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62も参照されたい。

【０１４５】

「親和性成熟」抗体は、1以上の変化(例えば、改変、付加、及び/又は欠失を含む、アミノ酸配列のバリエーション)を保有しない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性の向上をもたらすこれらの変化をその1以上のHVR中に有する抗体である。親和性成熟抗体は、標的抗原に対するナノモル濃度又はさらにはピコモル濃度の親和性を有することができる。親和性成熟抗体は、当技術分野で公知の手順によって産生される。総説については、Hudson及びSouriauの文献、2003, Nature Medicine 9:129-34; Hoogenboomの文献、2005, Nature Biotechnol. 23:1105-16; Quiroz及びSinclairの文献、2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51を参照されたい。

【０１４６】

「ブロッキング」抗体又は「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原の生物活性を阻害し又は低下させる抗体である。例えば、ブロッキング抗体又はアンタゴニスト抗体は、抗原の生物活性を実質的に又は完全に阻害することができる。

【０１４７】

「アゴニスト抗体」は、応答を誘発する抗体、例えば、目的のポリペプチドの機能的活性のうちの少なくとも1つを模倣する抗体である。アゴニスト抗体には、リガンド模倣物となる抗体が含まれ、例えば、ここで、リガンドは、細胞表面受容体に結合し、結合は、細胞内の細胞シグナル伝達経路を介して細胞シグナル伝達又は活性を誘導し、かつここで、該抗体は、同様の細胞シグナル伝達又は活性化を誘導する。BTN1A1の「アゴニスト」は、例えば、BTN1A1を発現する細胞で、BTN1A1の生物活性のうちの1つ又は複数を活性化し又は別の形で増大させることができる分子を指す。いくつかの実施態様において、BTN1A1のアゴニスト(例えば、本明細書に記載される作動性抗体)は、例えば、BTN1A1タンパク質を発現する細胞の活性化及び/又は細胞シグナル伝達経路を活性化し又は別の形で増大させることにより作用し、それにより、アゴニストの非存在下でのBTN1A1媒介生物活性と比べて、細胞のBTN1A1媒介生物活性を増大させることができる。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、BTN1A1シグナル伝達を誘導する抗体を含む、作動性抗BTN1A1抗体である。

【０１４８】
「結合親和性」は、通常、分子(例えば、結合タンパク質、例えば、抗体)の単一の結合部位とその結合パートナー(例えば、抗原)の間の非共有結合的相互作用の合計の強度を指す。本明細書で使用される場合、別途指示されない限り、「結合親和性」は、結合対のメンバー(例えば、抗体と抗原)の間の1:1相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。結合分子Xのその結合パートナーYに対する親和性は、通常、解離定数(K_D)によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載される方法を含む、当技術分野で公知の一般的な方法によって測定することができる。低親和性抗体は、通常、抗原にゆっくりと結合し、速やかに解離する傾向があるのに対し、高親和性抗体は、通常、抗原により速く結合し、より長く結合した状態に留まる傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法が当技術分野で公知であり、これらのいずれかを本開示の目的のために使用することができる。具体的で実例的な実施態様には、以下のものが含まれる。一実施態様において、「K_D」又は「K_D値」は、当技術分野で公知のアッセイによって、例えば、結合アッセイによって測定することができる。K_Dは、例えば、目的のFab型の抗体及びその抗原を用いて実施されるRIAで測定することができる(Chenらの文献、1999, J. Mol Biol 293:865-81)。K_D又はK_D値は、例えば、Biacore(登録商標)TM-2000もしくはBiacore(登録商標)TM-3000を用いるBiacore(登録商標)による表面プラズモン共鳴アッセイを使用することによるか、又は例えば、Octet(登録商標) QK384システムを用いるバイオレイヤー干渉法によって測定することもできる。「結合速度」又は「会合の速度」又は「会合速度」又は「k_{on}」は、例えば、Biacore(登録商標)TM-2000もしくはBiacore(登録商標)TM-3000、又はOctet(登録商標) QK384システムを用いる上記の同じ表面プラズモン共鳴又はバイオレイヤー干渉法で決定することもできる。

【０１４９】
本明細書で使用される場合の「阻害」又は「阻害する」という用語は、部分的(例えば、1%、2%、5%、10%、20%、25%、50%、75%、90%、95%、99%)又は完全(すなわち、100%)阻害を指す。

【０１５０】
本明細書で使用される場合の「減弱させる」、「減弱」、又は「減弱した」という用語は、特性、活性、効果、又は価値の部分的(例えば、1%、2%、5%、10%、20%、25%、50%、75%、90%、95%、99%)又は完全(すなわち、100%)低下を指す。

【０１５１】
「抗体エフェクター機能」は、抗体のFc領域(例えば、ネイティブ配列Fc領域又はアミノ酸配列変異体Fc領域)に起因する生物活性を指し、抗体アイソタイプによって異なる。抗体エフェクター機能の例としては: C1q結合; CDC; Fc受容体結合; ADCC;食作用;細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体)の下方調節;及びB細胞活性化が挙げられる。

【０１５２】
「T細胞エフェクター機能」は、限定されないが、細胞傷害性T細胞、Tヘルパー細胞、及びメモリーT細胞を含む、様々なタイプのT細胞に起因する生物活性を指す。T細胞エフェクター機能の例としては、T細胞増殖の増大、サイトカインの分泌、細胞毒素の放出、膜会合分子の発現、標的細胞の殺傷、マクロファージの活性化、及びB細胞の活性化:が挙げられる。

【０１５３】
「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性」又は「ADCC」は、特定の細胞傷害性細胞(例えば、ナチュラルキラー(NK)細胞、好中球、及びマクロファージ)上に存在するFc受容体(FcR)に結合した分泌された免疫グロブリンによって、これらの細胞傷害性エフェクター細胞が抗原担持標的細胞に特異的に結合し、その後、該標的細胞を細胞毒素で殺傷することが可能になる細胞傷害性の形態を指す。抗体は、細胞傷害性細胞を「武装させ」、そのような殺傷に絶対的に必要とされる。ADCCを媒介する主要な細胞であるNK細胞がFcγRIIIのみを発現するのに対し、単球は、FcγRI、FcγRII、及びFcγRIIIを発現する。造血細胞上でのFcR発現が知られている(例えば、Ravetch及びKinetの文献、1991, A

nnu. Rev. Immunol. 9:457-92を参照)。目的の分子のADCC活性を評価するために、インビトロADCCアッセイ(例えば、米国特許第5,500,362号及び第5,821,337号を参照)を実施することができる。そのようなアッセイのための有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核細胞(PBMC)及びナチュラルキラー(NK)細胞が挙げられる。その代わりに又はそれに加えて、目的の分子のADCC活性を、インビボで、例えば、動物モデルで評価することができる(例えば、Clynesらの文献、1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:652-56を参照)。ADCC活性がほとんど又は全くない抗体を使用のために選択することができる。

【0154】

「抗体依存性細胞食作用」又は「ADCP」は、特定の貪食細胞(例えば、好中球、単球、及びマクロファージ)上に存在するFc受容体(FcR)に結合した免疫グロブリンによって、これらの貪食細胞が抗原担持標的細胞に特異的に結合し、その後、該標的細胞を細胞毒素で殺傷することが可能になる場合の単球又はマクロファージ媒介性食作用による標的細胞の破壊を指す。目的の分子のADCP活性を評価するために、インビトロADCPアッセイ(例えば、Bracherらの文献、2007, J. Immunol. Methods 323:160-71を参照)を実施することができる。そのようなアッセイのための有用な貪食細胞としては、末梢血単核細胞(PBMC)、PBMC由来の純化された単球、又は単核型に分化したU937細胞が挙げられる。その代わりに又はそれに加えて、目的の分子のADCP活性を、インビボで、例えば、動物モデルで評価することができる(例えば、Wallaceらの文献、2001, J. Immunol. Methods 248:167-82を参照)。ADCP活性がほとんど又は全くない抗体を使用のために選択することができる。

【0155】

「Fc受容体」又は「FcR」は、抗体のFc領域に結合する受容体を言い表したものである。例示的なFcRは、ネイティブ配列ヒトFcRである。さらに、例示的なFcRは、IgG抗体に結合するもの(例えば、ガンマ受容体)であり、FcγRI、FcγRII、及びFcγRIIIサブクラスの受容体を、これらの受容体のアレル変異体及び選択的スプライシング形態を含めて含む。FcγRII受容体には、FcγRIIA(「活性化受容体」)及びFcγRIIB(「抑制受容体」)が含まれ、これらは、主にその細胞質ドメインが異なる類似のアミノ酸配列を有する(例えば、例えば、Daeronの文献、1997, Annu. Rev. Immunol. 15:203-34を参照)。様々なFcRが公知である(例えば、Ravetch及びKinetの文献、1991, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92; Capelらの文献、1994, Immunomethods 4:25-34; 並びにde Haasらの文献、1995, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41を参照)。他のFcRは、将来同定されることになるものを含め、本明細書における「FcR」という用語によって包含される。この用語は、母親IgGの胎児への移動に関与する新生児受容体であるFcRnも含む(例えば、例えば、Guyerらの文献、1976, J. Immunol. 117:587-93; 及びKimらの文献、1994, Eu. J. Immunol. 24:2429-34を参照)。FcRへの結合が向上又は減少した抗体変異体が記載されている(例えば、WO 2000/42072号;米国特許第7,183,387号;第7,332,581号;及び第7.335,742号; Shieldsらの文献、2001, J. Biol. Chem. 9(2):6591-604を参照)。

【0156】

「補体依存性細胞傷害性」又は「CDC」は、補体の存在下での標的細胞の溶解を指す。古典的補体経路の活性化は、補体系の第一の成分(C1q)がそのコグネートな抗原に結合している(適当なサブクラスの)抗体に結合することにより開始される。補体活性化を評価するために、CDCアッセイ(例えば、例えば、Gazzano-Santoroらの文献、1996, J. Immunol. Methods 202:163を参照)を実施することができる。改変されたFc領域アミノ酸配列を有するポリペプチド変異体(変異体Fc領域を有するポリペプチド)及び増大又は減少したC1q結合能を有するポリペプチド変異体が記載されている(例えば、例えば、米国特許第6,194,551号; WO 1999/51642号; Idusogieらの文献、2000, J. Immunol. 164: 4178-84を参照)。CDC活性がほとんど又は全くない抗体を使用のために選択することができる。

【０１５７】
「同一性」という用語は、2以上のポリペプチド分子又は2以上の核酸分子の配列を整列させ、比較することにより決定される、該配列間の関係性を指す。参照ポリペプチド配列に関する「パーセント(％)アミノ酸配列同一性」は、配列を整列させ、必要であれば、最大のパーセント配列同一性を達成するためにギャップを導入した後、配列同一性の部分としていかなる保存的置換も考慮に入れずに、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定するためのアラインメントは、例えば、公的に利用可能なコンピュータソフトウェア、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、又はMEGALIGN(DNAStar社)ソフトウェアを用いて、当業者の能力の範囲内にある様々な方法で達成することができる。当業者は、比較されている配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。
【０１５８】
アミノ酸残基/位置の「修飾」は、出発アミノ酸配列と比較したときの一次アミノ酸配列の変化を指し、ここで、該変化は、該アミノ酸残基/位置を含む配列の改変によって生じる。例えば、典型的な修飾には、別のアミノ酸との残基の置換(例えば、保存的もしくは非保存的置換)、該残基/位置に近接した1以上(例えば、通常、5、4、もしくは3個未満)のアミノ酸の挿入、及び/又は該残基/位置の欠失が含まれる。
【０１５９】
ポリペプチドとの関連において、本明細書で使用される「類似体」という用語は、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、もしくは抗BTN1A1抗体と類似したもしくは同一の機能を保有するが、必ずしもBTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、もしくは抗BTN1A1抗体の類似したもしくは同一のアミノ酸配列を含むものではなく、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、もしくは抗BTN1A1抗体の類似したもしくは同一の構造を保有するものでもないポリペプチドを指す。類似したアミノ酸配列を有するポリペプチドは、以下のもの:(a)本明細書に提供されるBTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又は抗BTN1A1抗体のアミノ酸配列と少なくとも30％、少なくとも35％、少なくとも40％、少なくとも45％、少なくとも50％、少なくとも55％、少なくとも60％、少なくとも65％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、又は少なくとも99％同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチド;(b)少なくとも5アミノ酸残基、少なくとも10アミノ酸残基、少なくとも15アミノ酸残基、少なくとも20アミノ酸残基、少なくとも25アミノ酸残基、少なくとも40アミノ酸残基、少なくとも50アミノ酸残基、少なくとも60アミノ残基、少なくとも70アミノ酸残基、少なくとも80アミノ酸残基、少なくとも90アミノ酸残基、少なくとも100アミノ酸残基、少なくとも125アミノ酸残基、又は少なくとも150アミノ酸残基の本明細書に記載されるBTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又は抗BTN1A1抗体(又はそのVHもしくはVL領域)をコードするヌクレオチド配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチド(例えば、Sambrookらの文献、分子クローニング:実験マニュアル(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)(2001);及びManiatisらの文献、分子クローニング:実験マニュアル(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)(1982)を参照);或いは(c)本明細書に記載されるBTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又は抗BTN1A1抗体(又はそのVHもしくはVL領域)をコードするヌクレオチド配列と少なくとも30％、少なくとも35％、少なくとも40％、少なくとも45％、少なくとも50％、少なくとも55％、少なくとも60％、少なくとも65％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、又は少なくとも99％同一であるヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドうちの少なくとも1つを満たすポリペプチドを指す。本明細書に提供されるBTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又

は抗BTN1A1抗体と類似した構造を有するポリペプチドは、本明細書に提供されるBTN1A1ポリペプチド、BTN1A1の断片、又はBTN1A1抗体の類似した二次、三次、又は四次構造を有するポリペプチドを指す。ポリペプチドの構造は、限定されないが、X線結晶学、核磁気共鳴、及び結晶学的電子顕微鏡法を含む、当業者に公知の方法によって決定することができる。

【０１６０】

ポリペプチドとの関連において、本明細書で使用される「誘導体」という用語は、アミノ酸残基の置換、欠失、又は付加の導入によって改変されている、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又はBTN1A1ポリペプチドに結合する抗体のアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。本明細書で使用される「誘導体」という用語はまた、例えば、任意のタイプの分子のポリペプチドへの共有結合によって化学的に修飾されている、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又はBTN1A1ポリペプチドに結合する抗体を指す。例えば、限定するものではないが、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又はBTN1A1抗体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/遮断基による誘導体化、タンパク質分解的切断、化学的切断、細胞リガンド又は他のタンパク質への結合などの増大又は減少によって化学的に修飾されていてもよい。誘導体は、結合している分子のタイプ又は位置のどちらかが天然に存在するペプチドもしくはポリペプチド又は出発ペプチドもしくはポリペプチドと異なるように修飾される。誘導体は、ペプチド又はポリペプチド上に天然に存在する1以上の化学基の欠失をさらに含む。さらに、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又はBTN1A1抗体の誘導体は、1以上の非古典的アミノ酸を含有していてもよい。ポリペプチド誘導体は、本明細書に提供されるBTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチドの断片、又はBTN1A1抗体と類似した又は同一の機能を保有する。

【０１６１】

本明細書で使用される「宿主」という用語は、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)を指す。

【０１６２】

本明細書で使用される「宿主細胞」という用語は、核酸分子でトランスフェクトされ得る特定の対象細胞及びそのような細胞の子孫又は潜在的な子孫を指す。そのような細胞の子孫は、後続の世代で生じ得る突然変異もしくは環境的影響又は宿主細胞ゲノムへの核酸分子の組込みのために、核酸分子でトランスフェクトされた親細胞と同一でなくてもよい。

【０１６３】

「ベクター」という用語は、核酸配列を宿主細胞に導入するために、例えば、本明細書に記載される抗BTN1A1抗体をコードする核酸配列を含む核酸配列を担持又は包含するために使用される物質を指す。使用のために適用可能なベクターとしては、例えば、発現ベクター、プラスミド、ファージベクター、ウイルスベクター、エピソーム、及び人工染色体が挙げられ、これらは、宿主細胞の染色体への安定な組込みのために作動可能な選択配列又はマーカーを含むことができる。さらに、ベクターは、1以上の選択可能マーカー遺伝子及び適切な発現制御配列を含むことができる。含めることができる選択可能マーカー遺伝子は、例えば、抗生物質もしくは毒素に対する抵抗性を提供し、独立栄養欠損を相補し、又は培養培地中にない重要な栄養を供給する。発現制御配列は、当技術分野で周知である構成的及び誘導性プロモーター、転写エンハンサー、転写ターミネーターなどを含むことができる。2以上の核酸分子(例えば、抗体の重鎖と軽鎖の両方又は抗体のVHとVLの両方)が共発現されることになる場合、両方の核酸分子を、例えば、単一の発現ベクター又は別々の発現ベクターに挿入することができる。単一ベクター発現のために、コード核酸を、1つの共通の発現制御配列に機能的に連結するか、又は異なる発現制御配列、例えば、1つの誘導性プロモーターと1つの構成的プロモーターに連結することができる。核酸分子の宿主細胞への導入は、当技術分野で周知の方法を用いて確認することができる。そのような方法としては、例えば、核酸解析、例えば、mRNAのノーザンブロット

もしくはポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅、又は遺伝子産物の発現についての免疫ブロッティング、又は導入された核酸配列もしくはその対応する遺伝子産物の発現を試験する他の好適な解析方法が挙げられる。核酸分子は、所望の産物(例えば、本明細書に記載される抗BTN1A1抗体)を産生するのに十分な量で発現されることが当業者によって理解され、また、発現レベルを当技術分野で周知の方法を用いて最適化して、十分な発現を得ることができることがさらに理解される。

【０１６４】

「単離された核酸」は、他のゲノムDNA配列、並びにネイティブ配列に自然に付随するタンパク質又は複合体、例えば、リボソーム及びポリメラーゼから実質的に分離されている核酸、例えば、RNA、DNA、又は混合核酸である。「単離された」核酸分子は、核酸分子の天然の源に存在する他の核酸分子から分離されている核酸分子である。さらに、「単離された」核酸分子、例えば、cDNA分子は、他の細胞物質、又は組換え技法によって産生される場合は、培養培地を実質的に含まないものであるか、又は化学合成される場合は、化学前駆物質もしくは他の化学物質を実質的に含まないものであることができる。具体的な実施態様において、本明細書に記載される抗体をコードする1以上の核酸分子は単離又は精製されている。この用語は、その天然の環境から取り出された核酸配列を含み、組換え又はクローニングされたDNA単離体及び化学合成された類似体又は異種システムによって生合成された類似体を含む。実質的に純粋な分子には、該分子の単離された形態が含まれ得る。

【０１６５】

本明細書で互換的に使用される「ポリヌクレオチド」又は「核酸」は、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、これには、DNA及びRNAが含まれる。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチドもしくは塩基、及び/又はこれらの類似体、或いはDNAもしくはRNAポリメラーゼによるか又は合成反応によってポリマーに組み込むことができる任意の基質であることができる。ポリヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド、例えば、メチル化ヌクレオチド及びその類似体を含み得る。本明細書で使用される「オリゴヌクレオチド」は、通常、長さが約200ヌクレオチド未満であるが、必ずしもそうとは限らない、短く、通常は一本鎖の合成ポリヌクレオチドを指す。「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、互いに排他的ではない。ポリヌクレオチドに関する上記の説明は、オリゴヌクレオチドにも同等かつ完全に適用可能である。本開示の抗BTN1A1抗体を産生する細胞には、親ハイブリドーマ細胞、並びに該抗体をコードする核酸が導入されている細菌及び真核生物宿主細胞が含まれ得る。好適な宿主細胞は、以下に開示されている。

【０１６６】

別途指定されない限り、本明細書に開示される任意の一本鎖ポリヌクレオチド配列の左側の末端は5'末端であり;二本鎖ポリヌクレオチド配列の左側の方向は5'方向と呼ばれる。新生RNA転写物の5'から3'への付加の方向は転写方向と呼ばれ; RNA転写物の5'末端に対して5'側にあるRNA転写物と同じ配列を有するDNA鎖上の配列領域は「上流配列」と呼ばれ; RNA転写物の3'末端に対して3'側にあるRNA転写物と同じ配列を有するDNA鎖上の配列領域は「下流配列」と呼ばれる。

【０１６７】

「核酸をコードする」という用語又はその文法的同等語は、それが核酸分子に関して使用されるとき、そのネイティブな状態の核酸分子、又は当業者に周知の方法によって操作される場合、後にポリペプチド及び/又はその断片に翻訳されるmRNAを産生するように転写されることができる核酸分子を指す。アンチセンス鎖は、そのような核酸分子の相補体であり、コード配列は、それから推定することができる。

【０１６８】

「組換え抗体」という用語は、組換え手段によって調製、発現、作出、又は単離される抗体を指す。組換え抗体は、宿主細胞内にトランスフェクトされた組換え発現ベクターを用いて発現される抗体、組換えコンビナトリアル抗体ライブラリーから単離される抗体、

ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニック及び/もしくはトランスクロモソーマルである動物(例えば、マウスもしくはウシ)から単離される抗体(例えば、Taylorらの文献、1992, Nucl. Acids Res. 20:6287-95を参照)、又は免疫グロブリン遺伝子配列の他のDNA配列へのスプライシングを伴う任意の他の手段によって調製、発現、作出、もしくは単離される抗体であることができる。そのような組換え抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来するものを含む、可変及び定常領域を有することができる(Kabatらの文献、上記を参照)。ある実施態様において、しかしながら、そのような組換え抗体は、インビトロ突然変異誘発(又はヒトIg配列についてトランスジェニックな動物を使用する場合は、インビボ体細胞突然変異誘発)を受けることがあり、そのため、該組換え抗体のVH及びVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VH及びVL配列に由来し、かつこれらに関連するが、インビボのヒト抗体生殖系列レパートリーに天然には存在しない可能性がある配列である。

【０１６９】

「検出可能なプローブ」という用語は、検出可能なシグナルを提供する組成物を指す。この用語は、限定するものではないが、その活性を介して検出可能なシグナルを提供する任意の蛍光団、発色団、放射性標識、酵素、抗体、又は抗体断片などを含む。

【０１７０】

「検出可能な薬剤」という用語は、試料又は対象中の所望の分子、例えば、本明細書に記載される抗BTN1A1抗体の存在(existence)又は存在(presence)を確認するために使用することができる物質を指す。検出可能な薬剤は、可視化されることができる物質又はそうでなければ、(例えば、定量によって)決定及び/もしくは測定されることができる物質であることができる。

【０１７１】

「診断剤」という用語は、疾患、障害、又は疾病の診断を助ける、対象に投与される物質を指す。そのような物質を用いて、疾患誘発過程の局在を明らかにし、それを正確に示し、及び/又はそれを規定することができる。ある実施態様において、診断剤は、対象に投与するか又は対象由来の試料に接触させたときにBTN1A1媒介疾患の診断を助ける、本明細書に記載される抗BTN1A1抗体にコンジュゲートされている物質を含む。

【０１７２】

「組成物」という用語は、任意に、指定された量の、指定された成分(例えば、本明細書に提供される抗体)を含有する製品を包含することが意図される。

【０１７３】

本明細書で使用される「担体」には、利用される投薬量及び濃度でそれに曝露されている細胞又は哺乳動物にとって無毒である医薬として許容し得る担体、賦形剤、又は安定化剤が含まれる。多くの場合、生理的に許容し得る担体は、水性pH緩衝溶液である。生理的に許容し得る担体の例としては、緩衝剤、例えば、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸;アスコルビン酸を含む抗酸化剤;低分子量(例えば、約10アミノ酸残基未満)のポリペプチド;タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン;親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン;アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、もしくはリジン;単糖、二糖、及びグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物;キレート化剤、例えば、EDTA;糖アルコール、例えば、マンニトールもしくはソルビトール;塩形成対イオン、例えば、ナトリウム;並びに/又は非イオン性界面活性剤、例えば、TWEEN(商標)、ポリエチレングリコール(PEG)、及びPLURONICS(商標)が挙げられる。「担体」という用語は、希釈剤、アジュバント(例えば、フロイントのアジュバント(完全もしくは不完全))、賦形剤、又はビヒクルを指すこともできる。医薬担体を含む、そのような担体は、滅菌液、例えば、水及び油であることができ、油には、石油、動物、植物、又は合成起源のもの、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などが含まれる。水は、組成物(例えば、医薬組成物)が静脈内に投与されるときの例示的な担体である。食塩水溶液並びに水性デキストロース及びグリセロール溶液を、特に、注射用溶液のための液体担体として利用することもでき

る。好適な賦形剤(例えば、医薬賦形剤)としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。組成物は、望ましい場合、微量の湿潤剤もしくは乳化剤、又はpH緩衝化剤を含有することもできる。組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤などの形態を取ることができる。経口組成物は、製剤を含め、標準的な担体、例えば、医薬等級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどを含むことができる。好適な医薬担体の例は、Remington及びGennaroの文献、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第18版、1990)に記載されている。医薬化合物を含む組成物は、抗BTN1A1抗体を、例えば、単離又は精製された形態で、好適な量の担体と一緒に含有し得る。

【0174】

本明細書で使用される「医薬として許容し得る」という用語は、動物、より具体的にはヒトでの使用について、連邦政府もしくは州政府の規制当局に承認されているか、又は米国薬局方、欧州薬局方、もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

【0175】

「賦形剤」という用語は、希釈剤、ビヒクル、防腐剤、結合剤、又は安定化剤として一般的に使用される不活性物質を指し、タンパク質(例えば、血清アルブミンなど)、アミノ酸(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、グリシン、ヒスチジンなど)、脂肪酸及びリン脂質(例えば、アルキルスルホネート、カプリレートなど)、界面活性剤(例えば、SDS、ポリソルベート、非イオン性界面活性剤など)、糖類(例えば、スクロース、マルトース、トレハロースなど)、並びにポリオール(例えば、マンニトール、ソルビトールなど)を含むが、これらに限定されない。その全体が引用により本明細書中に組み込まれる、Remington及びGennaroの文献、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第18版、1990)も参照されたい。

【0176】

「対象」及び「患者」という用語は、互換的に使用することができる。本明細書で使用される場合、ある実施態様において、対象は、哺乳動物、例えば、非霊長類(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラットなど)又は霊長類(例えば、サル及びヒト)である。具体的な実施態様において、対象は、ヒトである。

【0177】

「投与する」又は「投与」とは、体外に存在している状態の物質(例えば、本明細書に記載される抗BTN1A1抗体)を、患者に、例えば、粘膜、皮内、静脈内、筋肉内送達、及び/又は本明細書に記載されるもしくは当技術分野で公知の任意の他の物理的送達方法によって注射するか又は別の方法で物理的に送達する行為を指す。

【0178】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、所望の転帰をもたらすのに十分である本明細書に提供される抗体又は医薬組成物の量を指す。

【0179】

「約(about)」又は「約(approximately)」という用語は、所与の値又は範囲の20%以内、15%以内、10%以内、9%以内、8%以内、7%以内、6%以内、5%以内、4%以内、3%以内、2%以内、もしくは1%以内、又はそれ未満を意味する。

【0180】

「実質的に全て」は、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%を指す。

【0181】

「実質的に類似した」又は「実質的に同じ」という語句は、当業者であれば、2つの値

の違いを、該値(例えば、K_D値)によって測定される生物学的特徴との関連において、生物学的及び/又は統計学的にほとんど又は全く有意ではないと考えるほど十分に高い2つの数値(例えば、本開示の抗体と関連する一方の数値と参照抗体と関連するもう一方の数値)間の類似度を意味する。例えば、該2つの値の違いは、参照抗体についての値の関数として、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、約10%未満、又は約5%未満であり得る。

【0182】

本明細書で使用される「実質的に増大した」、「実質的に低下した」、又は「実質的に異なる」という語句は、当業者であれば、2つの値の違いを、該値によって測定される生物学的特徴との関連において、統計学的に有意であると考えるほど十分に高い2つの数値(例えば、本開示の抗体と関連する一方の数値と参照抗体と関連するもう一方の数値)間の相違度を意味する。例えば、該2つの値の違いは、参照抗体についての値の関数として、約10%超、約20%超、約30%超、約40%超、又は約50%超であり得る。

【0183】

(4.3 組成物及びその作製方法)

本明細書に提供されるのは、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチド断片、BTN1A1ペプチド、又はBTN1A1エピトープに結合する抗体である。

【0184】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒト及び/又はカニクイザルBTN1A1に結合する。一実施態様において、BTN1A1抗体は、ヒトBTN1A1に結合する。一実施態様において、BTN1A1抗体は、カニクイザルBTN1A1に結合する。一実施態様において、BTN1A1抗体は、ヒトBTN1A1とカニクイザルBTN1A1の両方に結合する。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、齧歯類BTN1A1に結合する。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトBTN1A1と齧歯類BTN1A1の両方に結合する。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒト、カニクイザル、及び齧歯類BTN1A1に結合する。

【0185】

いくつかの実施態様において、抗BTN1A1抗体は、BTN1A1の細胞内ドメイン(ICD)に結合する。

【0186】

いくつかの実施態様において、抗BTN1A1抗体は、BTN1A1の細胞外ドメインに結合する。いくつかの実施態様において、抗BTN1A1抗体は、BTN1A1のECD1(アミノ酸残基67～86)として特定される細胞外ドメインの領域に結合する。いくつかの実施態様において、抗BTN1A1抗体は、BTN1A1のECD2(アミノ酸残基179～197)として特定される細胞外ドメインの領域に結合する。

【0187】

また提供されるのは、本明細書に提供される抗BTN1A1抗体がBTN1A1ポリペプチドに結合するのを競合的に遮断する抗体である。

【0188】

また提供されるのは、BTN1A1ポリペプチドへの結合を本明細書に提供される抗BTN1A1抗体と競合する抗体である。

【0189】

本明細書に提供される抗BTN1A1抗体は、例えば、診断剤又は検出可能な薬剤にコンジュゲートするか又は組換えによって融合することもできる。さらに提供されるのは、抗BTN1A1抗体を含む組成物である。

【0190】

また本明細書に提供されるのは、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチド断片、BTN1A1ペプチド、又はBTN1A1エピトープに結合する抗BTN1A1抗体の免疫グロブリン重鎖、軽鎖、VH領域、VL領域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/又はVL CDR3をコードする単離された核酸分子である。

【０１９１】
さらに提供されるのは、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチド断片、BTN1A1ペプチド、又はBTN1A1エピトープに結合する抗BTN1A1抗体をコードする核酸分子を含むベクター及び宿主細胞である。また提供されるのは、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチド断片、BTN1A1ペプチド、又はBTN1A1エピトープに結合する抗体を作製する方法である。
【０１９２】
(4.3.1　抗BTN1A1抗体)
一実施態様において、本開示は、本明細書において診断剤としての使用を見出し得る抗BTN1A1抗体を提供する。例示的な抗体としては、ポリクローナル、モノクローナル、ヒト化、ヒト、二重特異性、及びヘテロコンジュゲート抗体、並びに親和性又は他の特性が改善されたこれらの変異体が挙げられる。
【０１９３】
いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチド断片、BTN1A1ペプチド、又はBTN1A1エピトープを含む、BTN1A1に結合する抗体である。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒト及び/又はカニクイザルBTN1A1に結合する。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、齧歯類BTN1A1(例えば、マウスBTN1A1)に結合する。一実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトBTN1A1に結合する。別の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、カニクイザルBTN1A1に結合する。別の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトBTN1A1及びカニクイザルBTN1A1に結合する。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトBTN1A1と齧歯類BTN1A1(例えば、マウスBTN1A1)の両方に結合する。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、カニクイザルBTN1A1と齧歯類BTN1A1(例えば、マウスBTN1A1)の両方に結合する。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトBTN1A1に結合し、カニクイザルBTN1A1に結合し、かつ齧歯類BTN1A1(例えば、マウスBTN1A1)に結合する。他の実施態様において、抗BTN1A1抗体は、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチド断片、BTN1A1ペプチド、又はBTN1A1エピトープを含む、BTN1A1に結合する(例えば、ヒト定常領域を含む)ヒト化抗体である。
【０１９４】
ある実施態様において、抗BTN1A1抗体は、本明細書に提供されるマウスモノクローナル抗体のいずれか1つのVH領域、VL領域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/又はVL CDR3、例えば、表1～6に示されるアミノ酸配列を含む。したがって、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される単離された抗体又はその機能性断片は、表1～6に示される抗体STC43H11-1、STC43G3-1、又はSTC85F1-1由来の1つ、2つ、及び/もしくは3つの重鎖CDR並びに/又は1つ、2つ、及び/もしくは3つの軽鎖CDRを含む。
表1.抗BTN1A1抗体STC43H11-1のVL CDR配列
【表２】

	領域定義	CDR1	CDR2	CDR3
カッパ軽鎖	Chothia	QASQSVYNNNRCS (配列番号:74)	HTSTLDS (配列番号:75)	LGNYDCSRADCAA (配列番号:76)
	IMGT	QSVYNN (配列番号:80)	HTS (配列番号:81)	LGNYDCSRADCAA (配列番号:82)
	Kabat	QASQSVYNNNRCS (配列番号:5)	HTSTLDS (配列番号:6)	LGNYDCSRADCAA (配列番号:7)
	接触	YNNNRCSWF (配列番号:86)	RLIYHTSTLD (配列番号:87)	LGNYDCSRADCA (配列番号:88)

表2.抗BTN1A1抗体STC43H11-1のVH CDR配列
【表３】

	領域定義	CDR1	CDR2	CDR3
重鎖	Chothia	GIDLSSY (配列番号:71)	GTGGG (配列番号:72)	SNL (配列番号:73)
	IMGT	GIDLSSYA (配列番号:77)	SIGTGGGT (配列番号:78)	ATSNL (配列番号:79)
	Kabat	SYAMG (配列番号:8)	SIGTGGGTGYASWAKG (配列番号:9)	SNL (配列番号:10)
	接触	SSYAMG (配列番号:83)	WIGSIGTGGGTG (配列番号:84)	ATSN (配列番号:85)

【０１９５】
いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表1及び2で特定される6つのCDR、例えば、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3を含むか又は該CDRからなる。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、6つ未満のCDRを含むことができる。いくつかの実施態様において、抗体は、表1及び2で特定されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。いくつかの実施態様において、抗体は、本明細書に記載されるモノクローナルのVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/又はVL CDR3からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、表1及び2で特定されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3のいずれか1つの1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。
【０１９６】
いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表2に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDRを含む。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表1に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む。また他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表2に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び表1に記載されている1以上のVL CDRを含む。
【０１９７】
いくつかの実施態様において、抗体は、Kabat付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表2に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号5のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表1に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。
【０１９８】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号5のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０１９９】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２００】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号5のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２０１】

また本明細書に提供されるのは、表1及び2に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号8)及びVL CDR1(配列番号5)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)及びVL CDR1(配列番号5)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)及びVL CDR2(配列番号6)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号10)及びVL CDR1(配列番号5)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号10)及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号10)及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、及びVL CDR1(配列番号5)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR1(配列番号5)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR1(配列番号5)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号1

0)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR1(配列番号5)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR2(配列番号9)、VL CDR1(配列番号5)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号8)、VL CDR1(配列番号5)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号9)、VL CDR1(配列番号5)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号10)、VL CDR1(配列番号5)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号7)を含む。別の実施態様において、抗体は、表1及び2に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２０２】

いくつかの実施態様において、抗体は、Chothia付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表2に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号74のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様にお

いて、抗体は、配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表1に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２０３】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号74のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２０４】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２０５】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号74のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２０６】

また本明細書に提供されるのは、表1及び2に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号71)及びVL CDR1(配列番号74)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)及びVL CDR1(配列番号74)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)及びVL CDR2(配列番号6)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号73)及びVL CDR1(配列番号74)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号73)及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号73)及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、及びVL CDR1(配列番号74)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR1(配列番号74)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR1(配列番号74)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH

CDR2(配列番号72)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR1(配列番号74)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR2(配列番号6)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR2(配列番号72)、VL CDR1(配列番号74)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号71)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号72)、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号73)、VL CDR1(配列番号74)、VL CDR2(配列番号6)、及びVL CDR3(配列番号76)を含む。別の実施態様において、抗体は、表1及び2に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２０７】

いくつかの実施態様において、抗体は、IMGT付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施

態様において、抗体は、配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表2に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号80のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号81のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号82のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表1に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２０８】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号80のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号81のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号82のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２０９】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２１０】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号80のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号81のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号82のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２１１】

また本明細書に提供されるのは、表1及び2に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号77)及びVL CDR1(配列番号80)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)及びVL CDR2(配列番号81)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)及びVL CDR1(配列番号80)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)及びVL CDR2(配列番号81)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号79)及びVL CDR1(配列番号80)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号79)及びVL CDR2(配列番号81)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号79)及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、及びVL CDR1(配列番号80)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR1(配列番号80)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR1(配列番号80)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR3(配列番号82)を

含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR1(配列番号80)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、及びVL CDR2(配列番号81)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VH CDR3(配列番号79)、VL CDR1(配列番号80)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号77)、VL CDR1(配列番号80)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号78)、VL CDR1(配列番号80)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番

号79)、VL CDR1(配列番号80)、VL CDR2(配列番号81)、及びVL CDR3(配列番号82)を含む。別の実施態様において、抗体は、表1及び2に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２１２】

いくつかの実施態様において、抗体は、接触付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、接触付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表2に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号86のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表1に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２１３】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号86のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２１４】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２１５】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号86のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２１６】

また本明細書に提供されるのは、表1及び2に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号83)及びVL CDR1(配列番号86)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)及びVL CDR2(配列番号87)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)及びVL CDR1(配列番号86)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)及びVL CDR2(配列番号87)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号85)及びVL CDR1(配列番号86)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号85)及びVL CDR2(配列番号87)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号85)及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、及びVL CDR1(配列番号86)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、

及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR1(配列番号86)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR1(配列番号86)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR1(配列番号86)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR2(配列番号87)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR2(配列番号84)、VL CDR1(配列

番号86)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号83)、VL CDR1(配列番号86)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号84)、VL CDR1(配列番号86)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号85)、VL CDR1(配列番号86)、VL CDR2(配列番号87)、及びVL CDR3(配列番号88)を含む。別の実施態様において、抗体は、表1及び2に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

表3.抗BTN1A1抗体STC43G3-1のVL CDR配列

【表４】

	領域定義	CDR1	CDR2	CDR3
カッパ軽鎖	Chothia	QSSQSVYNNNNLS (配列番号:94)	RASKLPS (配列番号:95)	AGGYSGDINV (配列番号:96)
	IMGT	QSVYNN (配列番号:100)	RAS (配列番号:101)	AGGYSGDINV (配列番号:102)
	Kabat	QSSQSVYNNNNLS (配列番号:38)	RASKLPS (配列番号:39)	AGGYSGDINV (配列番号:40)
	接触	YNNNNLSWF (配列番号:106)	LLIYRASKLP (配列番号:107)	AGGYSGDIN (配列番号:108)

表4.抗BTN1A1抗体STC43G3-1のVH CDR配列

【表５】

	領域定義	CDR1	CDR2	CDR3
重鎖	Chothia	GIDLSRY (配列番号:91)	GTTGN (配列番号:92	SVVSPSNSSF (配列番号:93)
	IMGT	GIDLSRYG (配列番号:97)	IGTTGNT (配列番号:98)	ARSVVSPSNSSF (配列番号:99)
	Kabat	RYGVN (配列番号:44)	YIGTTGNTYYASW VNG (配列番号:45)_	SVVSPSNSSF (配列番号:46)
	接触	SRYGVN (配列番号:103)	WIGYIGTTGNTY (配列番号:104)	ARSVVSPSNSS (配列番号:105)

【０２１７】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表3及び4で特定される6つのCDR、例えば、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3を含むか又は該CDRからなる。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、6つ未満のCDRを含むことができる。いくつかの実施態様において、抗体は、表3及び4で特定されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。いくつかの実施態様において、抗体は、本明細書に記載されるモノクローナルのVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL

CDR1、VL CDR2、及び/又はVL CDR3からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、表3及び4で特定されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3のいずれか1つの1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。

【０２１８】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表4に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDRを含む。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表3に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む。また他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表4に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び表3に記載されている1以上のVL CDRを含む。

【０２１９】

いくつかの実施態様において、抗体は、接触付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、Kabat付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表4に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号38のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表3に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２２０】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号38のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２２１】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２２２】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号38のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２２３】

また本明細書に提供されるのは、表3及び4に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号44)及びVL CDR1(配列番号38)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)及びVL CDR2(配列番号39)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)及びVL CDR1(配列番号38)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、

VH CDR2(配列番号45)及びVL CDR2(配列番号39)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号46)及びVL CDR1(配列番号38)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号46)及びVL CDR2(配列番号39)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号46)及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、及びVL CDR1(配列番号38)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR1(配列番号38)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR1(配列番号38)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR1(配列番号38)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。他

の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR2(配列番号39)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR2(配列番号45)、VL CDR1(配列番号38)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号44)、VL CDR1(配列番号38)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号45)、VL CDR1(配列番号38)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号46)、VL CDR1(配列番号38)、VL CDR2(配列番号39)、及びVL CDR3(配列番号40)を含む。別の実施態様において、抗体は、表3及び4に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２２４】

いくつかの実施態様において、抗体は、Chothia付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表4に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号94のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表3に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２２５】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号94のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２２６】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２２７】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号94のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２２８】
また本明細書に提供されるのは、表3及び4に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号91)及びVL CDR1(配列番号94)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)及びVL CDR2(配列番号95)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)及びVL CDR1(配列番号94)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)及びVL CDR2(配列番号95)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号93)及びVL CDR1(配列番号94)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号93)及びVL CDR2(配列番号95)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号93)及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、及びVL CDR1(配列番号94)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR1(配列番号94)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR1(配列番号94)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR1(配列番号94)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、V

H CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR2(配列番号95)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR2(配列番号92)、VL CDR1(配列番号94)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号91)、VL CDR1(配列番号94)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号92)、VL CDR1(配列番号94)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号93)、VL CDR1(配列番号94)、VL CDR2(配列番号95)、及びVL CDR3(配列番号96)を含む。別の実施態様において、抗体は、表3及び4に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【0229】

いくつかの実施態様において、抗体は、IMGT付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表4に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号100のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表3に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【0230】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号100のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２３１】
いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。
【０２３２】
他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号100のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。
【０２３３】
また本明細書に提供されるのは、表3及び4に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号97)及びVL CDR1(配列番号100)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)及びVL CDR2(配列番号101)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98及びVL CDR1(配列番号100)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98及びVL CDR2(配列番号101)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号99)及びVL CDR1(配列番号100)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号99)及びVL CDR2(配列番号101)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号99)及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、及びVL CDR1(配列番号100)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR1(配列番号100)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR1(配列番号100)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR1(配列番号100)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号

98、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR2(配列番号101)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR2(配列番号98、VL CDR1(配列番号100)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号97)、VL CDR1(配列番号100)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号98、VL CDR1(配列番号100)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号99)、VL CDR1(配列番号100)、VL CDR2(配列番号101)、及びVL CDR3(配列番号102)を含む。別の実施態様において、抗体は、表3及び4に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２３４】

いくつかの実施態様において、抗体は、接触付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表4に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号106のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの

実施態様において、抗体は、表3に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２３５】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号106のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２３６】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号106のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２３７】

また本明細書に提供されるのは、表3及び4に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号103)及びVL CDR1(配列番号106)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)及びVL CDR2(配列番号107)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)及びVL CDR1(配列番号106)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)及びVL CDR2(配列番号107)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号105)及びVL CDR1(配列番号106)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号105)及びVL CDR2(配列番号107)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号105)及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、及びVL CDR1(配列番号106)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR1(配列番号106)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR1(配列番号106)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR3(配列番

号108)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR1(配列番号106)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR2(配列番号107)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR2(配列番号104)、VL CDR1(配列番号106)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号103)、VL CDR1(配列番号106)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号104)、VL CDR1(配列番号106)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号105)、VL CDR1(配列番号106)、VL CDR2(配列番号107)、及びVL CDR3(配列番号108)を含む。別の実施態様において、抗体は、表3及び4に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

表5.抗BTN1A1抗体STC85F1-1のVL CDR配列

【表６】

	領域定義	CDR1	CDR2	CDR3
カッパ軽鎖	Chothia	QSSQSVYNNKNLS (配列番号:114)	RASTLPS (配列番号:115)	AGGYSGDINV (配列番号:116)
	IMGT	QSVYNNKN (配列番号:120)	RSA (配列番号:121)	AGGYSGDINV (配列番号:122)
	Kabat	QSSQSVYNNKNL (配列番号:41)	RASTLPS (配列番号:42)	AGGYSGDINV (配列番号:43
	接触	YNNKNLSWF (配列番号:126)	LLIYRASTLP (配列番号:127)	AGGYSGDIN (配列番号:128)

表6.抗BTN1A1抗体STC85F1-1のVH CDR配列

【表７】

	領域定義	CDR1	CDR2	CDR3
重鎖	Chothia	GIDLSRY (配列番号:111)	GTTSN (配列番号:112)	SVVSPSNSSF (配列番号:113)
	IMGT	GIDLSRYG (配列番号:117)	IGTTSNT (配列番号:118)	ARSVVSPSNSSF (配列番号:119)
	Kabat	RYGVN (配列番号:47)	YIGTTSNTYYASW AKG (配列番号:48)	SVVSPSNSSF (配列番号:49)
	接触	SRYGVN (配列番号:123)	WIGYIGTTSNTY (配列番号:124)	ARSVVSPSNSS (配列番号:125)

【０２３８】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表5及び6で特定される6つのCDR、例えば、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3を含むか又は該CDRからなる。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、6つ未満のCDRを含むことができる。いくつかの実施態様において、抗体は、表5及び6で特定されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。いくつかの実施態様において、抗体は、本明細書に記載されるモノクローナルのVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/又はVL CDR3からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、表5及び6で特定されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3のいずれか1つの1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。

【０２３９】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表6に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDRを含む。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表5に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む。また他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表6に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び表5に記載されている1以上のVL CDRを含む。

【０２４０】
いくつかの実施態様において、抗体は、Kabat付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表6に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号41のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表5に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２４１】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号41のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２４２】
いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２４３】
他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号41のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２４４】
また本明細書に提供されるのは、表5及び6に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号47)及びVL CDR1(配列番号41)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)及びVL CDR2(配列番号42)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)及びVL CDR1(配列番号41)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)及びVL CDR2(配列番号42)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号49)及びVL CDR1(配列番号41)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号49)及びVL CDR2(配列番号42)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号49)及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、及びVL CDR1(配列番号41)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、及びVL CDR1(配列番号41)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、V

H CDR3(配列番号49)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、及びVL CDR1(配列番号41)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、及びVL CDR1(配列番号41)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR3(配列番号43)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、及びVL CDR2(配列番号42)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR3(配列番号43)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR2(配列番号48)、VL CDR1(配列番号41)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VH CDR3(配列番号49)、VL C

DR1(配列番号41)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号47)、VL CDR1(配列番号41)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号48)、VL CDR1(配列番号41)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号49)、VL CDR1(配列番号41)、VL CDR2(配列番号42)、及びVL CDR3(配列番号43)を含む。別の実施態様において、抗体は、表5及び6に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２４５】

いくつかの実施態様において、抗体は、Chothia付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表6に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号114のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表5に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２４６】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号114のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２４７】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２４８】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号114のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２４９】

また本明細書に提供されるのは、表5及び6に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号111)及びVL CDR1(配列番号114)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)及びVL CDR2(配列番号115)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)及びVL CDR1(配列番号114)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)及びVL CDR2(配列番号115)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号113)及びVL CDR1(配列番号114)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号113)及びVL CDR2(配列番号115)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号113)及

びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、及びVL CDR1(配列番号114)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR1(配列番号114)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR1(配列番号114)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR1(配列番号114)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113

)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR2(配列番号115)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR2(配列番号112)、VL CDR1(配列番号114)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号111)、VL CDR1(配列番号114)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号112)、VL CDR1(配列番号114)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号113)、VL CDR1(配列番号114)、VL CDR2(配列番号115)、及びVL CDR3(配列番号116)を含む。別の実施態様において、抗体は、表5及び6に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２５０】

いくつかの実施態様において、抗体は、IMGT付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表6に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号120のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表5に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２５１】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号120のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２５２】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２５３】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号120のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２５４】

また本明細書に提供されるのは、表5及び6に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ

、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号117)及びVL CDR1(配列番号120)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)及びVL CDR2(配列番号121)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)及びVL CDR1(配列番号120)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)及びVL CDR2(配列番号121)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号119)及びVL CDR1(配列番号120)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号119)及びVL CDR2(配列番号121)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号119)及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、及びVL CDR1(配列番号120)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR1(配列番号120)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR1(配列番号120)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR1(配列番号120)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR3(配列番号119)、VL

CDR1(配列番号120)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR2(配列番号121)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR2(配列番号118)、VL CDR1(配列番号120)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号117)、VL CDR1(配列番号120)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号118)、VL CDR1(配列番号120)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号119)、VL CDR1(配列番号120)、VL CDR2(配列番号121)、及びVL CDR3(配列番号122)を含む。別の実施態様において、抗体は、表5及び6に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２５５】

いくつかの実施態様において、抗体は、接触付番システムによるVH CDR1、VH CDR1、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3を含む。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表6に示されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVH CDR1及び/又はVH CDR2及び/又はVH CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号126のいずれか1つのアミノ酸配列を有するVL CDR1を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号127のアミノ酸配列を有するVL CDR2を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号128のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表5に示されるVL CDR1、VL CDR2、VL CDR3アミノ酸配列のいずれか1つから独立に選択されるVL CDR1及び/又はVL CDR2及び/又はVL CDR3を含む。

【０２５６】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに(1)配列番号126のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号127のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び

(3)配列番号128のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２５７】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域を含む。

【０２５８】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号126のアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号127のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号128のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０２５９】

また本明細書に提供されるのは、表5及び6に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む抗体である。特に、本明細書に提供されるのは、VH CDR1(配列番号123)及びVL CDR1(配列番号126)を含む抗体である。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)及びVL CDR2(配列番号127)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)及びVL CDR1(配列番号126)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)及びVL CDR2(配列番号127)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号125)及びVL CDR1(配列番号126)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号125)及びVL CDR2(配列番号127)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号125)及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、及びVL CDR1(配列番号126)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR1(配列番号126)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR1(配列番号126)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配

列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR1(配列番号126)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR2(配列番号127)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR2(配列番号124)、VL CDR1(配列番号126)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、VH CDR1(配列番号123)、VL CDR1(配列番号126)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。一実施態様において、抗体は、VH CDR2(配列番号124)、VL CDR1(配列番号126)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。他の実施態様において、抗体は、VH CDR3(配列番号125)、VL CDR1(配列番号126)、VL CDR2(配列番号127)、及びVL CDR3(配列番号128)を含む。別の実施態様において、抗体は、表5及び6に記載されているVH CDR及びVL CDRのその任意の組合せを含む。

【０２６０】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表1～6で特定される6つのCDR、例えば、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3を含むか又は該CDRからなる。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、6つ未満のCDRを含むことができる。いくつかの実施態様において、抗体は、表1～6で特定されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。いくつかの実施態様において、抗体は、本明細書に記載されるモノクローナルのVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CD

R1、VL CDR2、及び/又はVL CDR3からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。したがって、いくつかの実施態様において、抗体は、表1～6で特定されるVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/もしくはVL CDR3のいずれか1つの1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのCDRを含むか又は該CDRからなる。

【０２６１】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表2、4、及び6に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDRを含む。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表1、3、及び5に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVL CDRを含む。また他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表2に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び表1に記載されている1以上のVL CDRを含む。また他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表4に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び表3に記載されている1以上のVL CDRを含む。また他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表6に記載されている1以上(例えば、1つ、2つ、又は3つ)のVH CDR及び表5に記載されている1以上のVL CDRを含む。

【０２６２】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される単離された抗体又はその機能性断片は、表7及び8に示される抗体STC43H11-1、STC43G3-1、又はSTC85F1-1由来の1つ、2つ、3つ、及び/もしくは4つの重鎖FR並びに/又は1つ、2つ、3つ、及び/もしくは4つの軽鎖FRをさらに含む。

表7．VL FRアミノ酸配列

【表８】

抗体	VL FR1 (配列番号:)	VL FR2 (配列番号:)	VL FR3 (配列番号:)	VL FR4 (配列番号:)
STC43H11-1	QVLTQTASP VSAAVGGTV TINC(配列番号:11)	WFQQKPGQPPK RLIY(配列番号:12)	GVPSRFKGSGSGT QFTLTISDVQCDD AATYYC (配列番号:13)	FGGGTEVVVK (配列番号:14)
STC43G3-1	DPVMTQTPS STSAAVGGT VTINC (配列番号:50)	WFQQKPGQPPK LLIY (配列番号:51)	GVPPRFSGSGSGT QFTLTISSVQCDD AATYFC (配列番号:52)	FGGGTEVVVK (配列番号:53)
STC85F1-1	DPVMTQTPS STSAAVGGT VTINC (配列番号:54)	WFQQKPGQPPK LLIY (配列番号:55)	GVPSRFKGSGSGT QFTLTISDLECDD AATYYC (配列番号:56)	FGGGTEVVVK (配列番号:57)

表8．VH FRアミノ酸配列

【表９】

抗体	VH FR1 (配列番号:)	VH FR2 (配列番号:)	VH FR3 (配列番号:)	VH FR4 (配列番号:)
STC43H11-1	QSLEESGGRL VTPGGSLTLT CTVSGIDLS (配列番号 :15)	WVRQAPGEGLE WIG (配列番号:16)	RFTISKTSTTVDL KMTSLTASDTAT YFCAT (配列番号:17)	WGPGTLVTVSS (配列番号:18)
STC43G3-1	QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTVSGIDLS (配列番号 :58)	WVRQAPGKGLE WIG (配列番号:59)	RFTISKTSTTVEL KMTSLTAADTAT YFCAR (配列番号:60)	WGQGTLVTVSS (配列番号:61)
STC85F1-1	QSLEESGGRL VTPGGSLTLT CTVSGIDLS (配列番号 :62)	WVRQAPGKGLE WIG (配列番号:63)	RFTISKTSSTTVDL KMTSLTTEDTAT YFCAR (配列番号:64)	WGQGTLVTVSS (配列番号:65)

【０２６３】

ある実施態様において、本明細書に提供される単離された抗体又はその機能性断片は、表8に示されるSTC43H11-1、STC43G3-1、又はSTC85F1-1由来の1つ、2つ、3つ、及び/又は4つの重鎖FRをさらに含む。いくつかの実施態様において、抗体重鎖FRは、抗体 STC43H11-1、STC43G3-1、又はSTC85F1-1由来のものである。

【０２６４】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される単離された抗体又はその機能性断片は、表7に示されるSTC43H11-1、STC43G3-1、又はSTC85F1-1由来の1つ、2つ、3つ、及び/又は4つの軽鎖FRをさらに含む。いくつかの実施態様において、抗体軽鎖FRは、抗体 STC43H11-1、STC43G3-1、又はSTC85F1-1由来のものである。

【０２６５】

ある実施態様において、本明細書に記載される抗体又はその断片は、(1)配列番号15のアミノ酸配列を有するVH FR1;(2)配列番号16のアミノ酸配列を有するVH FR2;(3)配列番号17のアミノ酸配列を有するVH FR3;及び/又は(4)配列番号18のアミノ酸配列を有するVH FR4:を含むVH領域を含む。

【０２６６】

したがって、一実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号15のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号16のアミノ酸配列を有するVH FR2を含むVH領域を含む。一実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号17のアミノ酸配列を有するVH FR3を含むVH領域を含む。一実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号18のアミノ酸配列を有するVH FR3を含むVH領域を含む。

【０２６７】

ある実施態様において、本明細書に記載される抗体又はその断片は、(1)配列番号11のアミノ酸配列を有するVL FR1;(2)配列番号12のアミノ酸配列を有するVL FR2;(3)配列番号13のアミノ酸配列を有するVL FR3;及び/又は(4)配列番号14のアミノ酸配列を有するVL FR4:を含むVL領域を含む。

【０２６８】

したがって、いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号11のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号12のアミノ酸配列を有するVL FR2を含むVL領域を含む。一実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号13のアミノ酸配列を有するVL FR3を含むVL領域を含む。他の実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号14のアミノ酸配列を有するVL FR4を含むVL領域を含む。

【０２６９】

ある実施態様において、本明細書に記載される抗体又はその断片は、VH領域及びVL領域を含み、ここで、該VH領域は、(1)配列番号15のアミノ酸配列を有するVH FR1;(2)配列番号16のアミノ酸配列を有するVH FR2;(3)配列番号17のアミノ酸配列を有するVH FR3;及び/又は(4)配列番号18のアミノ酸配列を有するVH FR4:を含み;かつここで、該VL領域は、(1)配列番号11のアミノ酸配列を有するVL FR1;(2)配列番号12のアミノ酸配列を有するVL FR2;(3)配列番号13のアミノ酸配列を有するVL FR3;及び/又は(4)配列番号14のアミノ酸配列を有するVL FR4:を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、上で言及されたVH FR1、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4の4つ全てを含むVH領域を含む。他の実施態様において、抗体は、上で言及されたVL FR1、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4の4つ全てを含むVL領域を含む。また他の実施態様において、抗体は、上で言及されたVH FR1、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4の4つ全てを含むVH領域、並びに上で言及されたVL FR1、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4の4つ全てを含むVL領域を含む。

【０２７０】

いくつかの実施態様において、記載されている抗体又はその断片は、(1)配列番号58のアミノ酸配列を有するVH FR1;(2)配列番号59のアミノ酸配列を有するVH FR2;(3)配列番号60のアミノ酸配列を有するVH FR3;及び/又は(4)配列番号61のアミノ酸配列を有するVH FR4:を含むVH領域を含む。

【０２７１】

いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号58のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号59のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号60のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号61のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。

【０２７２】

ある実施態様において、本明細書に記載される抗体又はその断片は、(1)配列番号50のアミノ酸配列を有するVL FR1;(2)配列番号51のアミノ酸配列を有するVL FR2;(3)配列番号52のアミノ酸配列を有するVL FR3;及び/又は(4)配列番号53のアミノ酸配列を有するVL FR4:を含むVL領域を含む。

【０２７３】

ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号50のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号51のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号52のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号53のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。

【０２７４】

ある実施態様において、本明細書に記載される抗体又はその断片は、VH領域及びVL領域を含み、ここで、該VH領域は、(1)配列番号58のアミノ酸配列を有するVH FR1;(2)配列番号59のアミノ酸配列を有するVH FR2;(3)配列番号60のアミノ酸配列を有するVH FR3;及び/又は(4)配列番号61のアミノ酸配列を有するVH FR4:を含み;かつここで、該VL領域は、(1)配列番号50のアミノ酸配列を有するVL FR1;(2)配列番号51のアミノ酸配列を有するVL FR2;(3)配列番号52のアミノ酸配列を有するVL FR3;及び/又は(4)

配列番号53のアミノ酸配列を有するVL FR4:を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、上で言及されたVH FR1、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4の4つ全てを含むVH領域を含む。他の実施態様において、抗体は、上で言及されたVL FR1、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4の4つ全てを含むVL領域を含む。また他の実施態様において、抗体は、上で言及されたVH FR1、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4の4つ全てを含むVH領域、並びに上で言及されたVL FR1、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4の4つ全てを含むVL領域を含む。

【０２７５】

いくつかの実施態様において、記載されている抗体又はその断片は、(1)配列番号62のアミノ酸配列を有するVH FR1;(2)配列番号63のアミノ酸配列を有するVH FR2;(3)配列番号64のアミノ酸配列を有するVH FR3;及び/又は(4)配列番号65のアミノ酸配列を有するVH FR4:を含むVH領域を含む。

【０２７６】

いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号62のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号63のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号64のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号65のアミノ酸配列を有するVH FR1を含むVH領域を含む。

【０２７７】

ある実施態様において、本明細書に記載される抗体又はその断片は、(1)配列番号54のアミノ酸配列を有するVL FR1;(2)配列番号55のアミノ酸配列を有するVL FR2;(3)配列番号56のアミノ酸配列を有するVL FR3;及び/又は(4)配列番号57のアミノ酸配列を有するVL FR4:を含むVL領域を含む。

【０２７８】

ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号54のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号55のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号56のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。ある実施態様において、ヒト化抗体は、配列番号57のアミノ酸配列を有するVL FR1を含むVL領域を含む。

【０２７９】

ある実施態様において、本明細書に記載される抗体又はその断片は、VH領域及びVL領域を含み、ここで、該VH領域は、(1)配列番号62のアミノ酸配列を有するVH FR1;(2)配列番号63のアミノ酸配列を有するVH FR2;(3)配列番号64のアミノ酸配列を有するVH FR3;及び/又は(4)配列番号65のアミノ酸配列を有するVH FR4:を含み;かつここで、該VL領域は、(1)配列番号54のアミノ酸配列を有するVL FR1;(2)配列番号55のアミノ酸配列を有するVL FR2;(3)配列番号56のアミノ酸配列を有するVL FR3;及び/又は(4)配列番号57のアミノ酸配列を有するVL FR4:を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、上で言及されたVH FR1、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4の4つ全てを含むVH領域を含む。他の実施態様において、抗体は、上で言及されたVL FR1、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4の4つ全てを含むVL領域を含む。また他の実施態様において、抗体は、上で言及されたVH FR1、VH FR2、VH FR3、及びVH FR4の4つ全てを含むVH領域、並びに上で言及されたVL FR1、VL FR2、VL FR3、及びVL FR4の4つ全てを含むVL領域を含む。

【０２８０】

いくつかの実施態様において、抗体は、表7及び8に記載されているVH FR(配列番号15～18及び58～65)とVL FR(配列番号11～14及び50～57)のその任意の組合せを含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表8に記載されているVH FR(配列番号15～18)と表7に記載されているVL FR(配列番号11～14)のその任意の組合せを含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表8に記載されているVH FR(配列番号58～61)と表7

に記載されているVL FR(配列番号50～53)のその任意の組合せを含む。いくつかの実施態様において、抗体は、表8に記載されているVH FR(配列番号62～65)と表7に記載されているVL FR(配列番号54～57)のその任意の組合せを含む。

【０２８１】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、VH領域又はVHドメインを含む。他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、VL領域又はVLドメインを含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(i)VHドメインもしくはVH領域;及び/又は(ii)VLドメインもしくはVL領域の組合せを有する。BTN1A1抗体STCH11-1、STC43G3-1、及びSTC85F1-1のVL領域及びVH領域の例示的なアミノ酸配列は、表9及び10に示されている。

表9．VLドメインアミノ酸及びコードする核酸配列

【表１０】

抗体	VL (配列番号:)
STC43H11-1 VL	QVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNNRCSWFQQKPGQPPKRLIYHTSTLDSGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGNYDCSRADCAAFGGGTEVVVK (配列番号:19)
シグナルペプチドなしのSTC43G3-1 VL	DPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNNNLSWFQQKPGQPPKLLIYRASKLPSGVPPRFSGSGSGTQFTLTISSVQCDDAATYFCAGGYSGDINVFGGGTEVVVK (配列番号:66)
シグナルペプチドありのSTC43G3-1 VL	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNNNLSWFQQKPGQPPKLLIYRASKLPSGVPPRFSGSGSGTQFTLTISSVQCDDAATYFCAGGYSGDINVFGGGTEVVVK (配列番号:135)
シグナルペプチドなしのSTC85F1-1 VL	DPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNKNLSWFQQKPGQPPKLLIYRASTLPSGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGYSGDINVFGGGTEVVVK (配列番号:67)
シグナルペプチドありのSTC85F1-1 VL	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNKNLSWFQQKPGQPPKLLIYRASTLPSGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGYSGDINVFGGGTEVVVK (配列番号:137)

表10．VHドメインアミノ酸配列

【表１１】

抗体	VH(配列番号:)
STC43H11-1 VH	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQAPGEGLEWIGSI GTGGGTGYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSLTASDTATYFCATSNLW GPGTLVTVSS(配列番号:20)
シグナルペプチドなしの STC43G3-1 VH	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSRYGVNWVRQAPGKGLEWIGYI GTTGNTYYASWVNGRFTISKTSTTVELKMTSLTAADTATYFCARSVVSP SNSSFWGQGTLVTVSS(配列番号:68)
シグナルペプチドありの STC43G3-1 VH	METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSR YGVNWVRQAPGKGLEWIGYIGTTGNTYYASWVNGRFTISKTSTTVELK MTSLTAADTATYFCARSVVSPSNSSFWGQGTLVTVSS(配列番号:134)
シグナルペプチドなしの STC85F1-1 VH	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSRYGVNWVRQAPGKGLEWIGY IGTTSNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARSVVS PSNSSFWGQGTLVTVSS(配列番号:69)
シグナルペプチドありの STC85F1-1 VH	METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSR YGVNWVRQAPGKGLEWIGYIGTTSNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDL KMTSLTTEDTATYFCARSVVSPSNSSFWGQGTLVTVSS(配列番号:136)

【０２８２】

また他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(i)表10に示される配列番号20、68、134、69、及び136からなる群から選択されるVHドメインもしくはVH領域;並びに/又は(ii)表9に示される配列番号19、66、135、67、及び137からなる群から選択されるVLドメインもしくはVL領域の組合せを有する。

【０２８３】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供

される抗体は、配列番号20との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。

【０２８４】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。

【０２８５】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２８６】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２８７】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２８８】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２８９】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号8のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号9のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号10のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９０】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９１】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９２】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９３】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９４】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号71のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号72のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号73のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９５】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９６】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９７】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９８】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０２９９】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号77のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号78のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号79のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３００】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３０１】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３０２】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0303】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0304】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号83のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号84のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号85のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0305】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。

【0306】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配

列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0307】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0308】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0309】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0310】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号44のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号45のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号46のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0311】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配

列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３１２】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３１３】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３１４】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３１５】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号91のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号92のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号93のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３１６】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配

列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３１７】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３１８】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３１９】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３２０】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号97のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号98のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号99のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【０３２１】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1

)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0322】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0323】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0324】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0325】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号103のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号104のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号105のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0326】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示

されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに表9に示されるVL領域を含む。

【0327】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0328】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0329】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0330】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0331】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番

号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号47のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号48のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号49のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0332】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0333】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0334】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0335】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0336】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列

番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号111のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号112のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号113のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0337】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0338】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0339】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0340】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、((1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0341】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列

番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号117のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号118のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号119のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0342】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号19のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0343】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号66のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0344】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号135のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0345】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含むVH領域;並びに配列番号67のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0346】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列

番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、(1)配列番号123のアミノ酸配列を有するVH CDR1;(2)配列番号124のアミノ酸配列を有するVH CDR2;及び(3)配列番号125のアミノ酸配列を有するVH CDR3:を含むVH領域;並びに配列番号137のアミノ酸配列を有するVL領域を含む。

【0347】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるVH;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるものからなるVH;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるVH;並びに(1)配列番号80からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号81のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号82のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるVH;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0348】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0349】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0350】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からな

る群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0351】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0352】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号5からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0353】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0354】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0355】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有

するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0356】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0357】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号74からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号75のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号76のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0358】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号80からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号81のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号82のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに((1)配列番号80からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号81のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号82のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0359】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号80からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号81のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号82のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号80からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号81のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号82のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領

域を含む。

【０３６０】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３４との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３４のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０３６１】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６９との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６９のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０３６２】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３６との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに((１)配列番号８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８１のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８２のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０３６３】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号２０との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０３６４】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６８との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ Ｃ

DR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに((1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0365】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0366】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0367】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0368】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号86からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号87のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号88のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０３６９】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６８との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに((１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０３７０】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３４との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３４のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０３７１】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６９との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６９のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０３７２】
ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３６との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号８７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号８８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０３７３】
他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表１０に示されるＶＨ;並びに(１)配列番号３８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号３９のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号４０のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表１０に示されるものからなるＶＨ;並びに(１)配列番号９４からなる群から選択されるア

ミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるVH;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるVH;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0374】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0375】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0376】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0377】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38から

なる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０３７８】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号38からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号39のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号40のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０３７９】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０３８０】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０３８１】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【０３８２】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%

、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0383】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号94からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号95のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号96のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0384】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0385】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0386】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ

酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0387】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0388】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号100からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号101のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号102のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0389】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0390】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0391】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有

するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0392】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0393】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号107のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号108のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0394】

他の実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるVH;並びに(1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるものからなるVH;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるVH;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、表10に示されるVH;並びに(1)配列番号126からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号127のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号128のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0395】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸

配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに((1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0396】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0397】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに((1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0398】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含むVL領域を含む。

【0399】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに((1)配列番号41からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号42のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号43のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0400】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0401】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0402】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0403】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0404】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に

提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号114からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号115のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号116のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0405】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0406】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0407】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0408】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号120からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号121のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号122のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0409】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも

約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２１のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２２のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２１のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２２のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０４１０】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号２０との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号２０のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０４１１】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６８との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０４１２】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３４との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号１３４のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。

【０４１３】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６９との少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、又は少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ１;(２)配列番号１２７のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ２;及び(３)配列番号１２８のアミノ酸配列を有するＶＬ ＣＤＲ３:を含むＶＬ領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号６９のアミノ酸配列を有するＶＨ領域;並びに(１)配列番号１２６

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号127のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号128のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0414】

ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号126からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号127のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号128のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号136のアミノ酸配列を有するVH領域;並びに(1)配列番号126からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1;(2)配列番号127のアミノ酸配列を有するVL CDR2;及び(3)配列番号128のアミノ酸配列を有するVL CDR3:を含むVL領域を含む。

【0415】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。

【0416】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なく

とも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号68との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号134との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号69との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号136との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。

【０４１７】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号135との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号20との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号135との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号68との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号135との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号134との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号135との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号69との少なくとも約75％、少なくとも約80％、少なくとも約85％、少なくとも約90％、少なくとも約95％、少なくとも約97％、又は少なくとも約99％の配列同一性を有するアミノ酸配

列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。

【0418】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。

【0419】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の

配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び配列番号136との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。

【０４２０】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号19との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び表10に示されるVHを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び表10に示されるVHを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号135との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び表10に示されるVHを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び表10に示されるVHを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号67との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び表10に示されるVHを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号137との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域;及び表10に示されるVHを含む。

【０４２１】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;及び表9に示されるVLを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号68との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;及び表9に示されるV

Lを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号134との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;及び表9に示されるVLを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号69との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;及び表9に示されるVLを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号20との少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域;及び表9に示されるVLを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号19との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域及び配列番号136との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、BTN1A1のVL及びVHアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号19のVLアミノ酸配列及び配列番号20のVHアミノ酸配列を含む。

【0422】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号66との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域及び配列番号68との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、BTN1A1のVL及びVHアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号66のVHアミノ酸配列及び配列番号68のVLアミノ酸配列を含む。

【0423】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号135との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域及び配列番号134との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、BTN1A1のVL及びVHアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号135のVHアミノ酸配列及び配列番号134のVLアミノ酸配列を含む。

【0424】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号67との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域及び配列番号69との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、BTN1A1のVL及びVHアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号67のVHアミノ酸配列及び配列番号69のVLアミノ酸配列を含む。

【0425】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、配列番号137との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVL領域及び配列番号136との少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するVH領域を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、BTN1A1のVL及びVHアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号137のVHアミノ酸配列及び配列番号136のVLアミノ酸配列を含む。

【0426】

また本明細書に提供されるのは、BTN1A1ポリペプチド、BTN1A1ポリペプチド断片、BTN1A1ペプチド、又はBTN1A1エピトープに結合する抗BTN1A1抗体の免疫グロブリン重鎖、軽鎖、VH領域、VL領域、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、及び/又はVL CDR3をコードする単離された核酸分子である。BTN1A1抗

体ＳＴＣＨ１１-１、ＳＴＣ４３Ｇ３-１、及びＳＴＣ８５Ｆ１-１ＶＬ領域及びＶＨ領域の例示的な核酸配列は、表１１及び１２に示されている。

表１１．ＶＬコード核酸配列

【表１２】

抗体	ヌクレオチド配列
STC43H11-1 VL	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCGGCTGTTGGAG GCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATAA CAACCGCTGTTCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CGCCTGATCTATCATACATCGACTCTAGATTCTGGGGTCCCATCGCG GTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGC GACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAATT ATGATTGTAGTCGTGCTGATTGTGCTGCTTTCGGCGGAGGGACCGA GGTGGTGGTCAAA (配列番号:21)
シグナルペプチドなしのSTC43G3-1 VL	GACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGG GAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAA TAATAACAACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGTCAGCCTCCC AAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCAAACTGCCATCTGGGGTCCCAC CGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCAT CAGCAGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTTCTGTGCCGGC GGTTATAGTGGTGATATTAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGG TGGTCAAA (配列番号:90)

抗体	ヌクレオチド配列
シグナルペプチドありのSTC43G3-1 VL	ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCATATGTGACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAATAACAACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGTCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCAAACTGCCATCTGGGGTCCCACCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTTCTGTGCCGGCGGTTATAGTGGTGATATTAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA (配列番号:138)
シグナルペプチドなしのSTC85F1-1 VL	GACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACAAAAACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGTCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGCCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCCGGCGGTTATAGTGGTGATATTAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA (配列番号:110)
シグナルペプチドありのSTC85F1-1 VL	ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCATATGTGACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACAAAAACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGTCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGCCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCCGGCGGTTATAGTGGTGATATTAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA (配列番号:139)

表12．VHコード核酸配列

【表１３】

抗体	ヌクレオチド配列
STC43H11-1 VH	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTAACGCCTGGAGGAT CCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTAT GCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGA TCGGAAGCATTGGTACTGGTGGTGGCACAGGCTACGCGAGCTGGGC AAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTG AAAATGACCAGTCTGACAGCTTCAGACACGGCCACCTATTTCTGTGC CACCAGTAACTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:22)
シグナルペプチドなしの STC43G3-1 VH	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACAC CCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGATAT GGAGTGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGA TCGGATATATTGGTACTACTGGTAATACATACTACGCGAGCTGGGTG AATGGTCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGAGCTGAA AATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCA GAAGTGTTGTTAGTCCTAGTAATAGTAGTTTCTGGGGCCAAGGCACC CTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:89)
シグナルペプチドありの STC43G3-1 VH	ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGC CTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTC AGTAGATATGGAGTGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAATGGATCGGATATATTGGTACTACTGGTAATACATACTACGCG AGCTGGGTGAATGGTCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGT GGAGCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTAT TTCTGTGCCAGAAGTGTTGTTAGTCCTAGTAATAGTAGTTTCTGGGG CCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:140)
シグナルペプチドなしの STC85F1-1 VH	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGAT CCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGATAT GGAGTGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGA TCGGATATATTGGTACTACTTCTAACACATACTACGCGAGCTGGGCG AAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCT GAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGT GCCAGAAGTGTTGTTAGTCCTAGTAATAGTAGTTTCTGGGGCCAAGG CACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:109)

抗体	ヌクレオチド配列
シグナルペプチドありのSTC85F1-1 VH	ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGATATGGAGTGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATATATTGGTACTACTTCTAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAAGTGTTGTTAGTCCTAGTAATAGTAGTTTCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:141)

【０４２７】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ＢＴＮ１Ａ１のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号２０のＶＨアミノ酸配列及び配列番号１９のＶＬアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号６８のＶＨアミノ酸配列及び配列番号６６のＶＬアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号１３４のＶＨアミノ酸配列及び配列番号１３５のＶＬアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号６９のＶＨアミノ酸配列及び配列番号６７のＶＬアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様において、抗体は、配列番号１３６のＶＨアミノ酸配列及び配列番号１３７のＶＬアミノ酸配列を含む。

【０４２８】

また別の態様において、例示された抗体又は機能性断片のうちの１つとＢＴＮ１Ａ１への結合を競合する抗体が提供される。そのような抗体は、本明細書に例示された抗体のうちの１つと同じエピトープ、すなわち、重複エピトープに結合することもできる。例示された抗体と競合するか又は該エピトープに結合する抗体及び断片は、類似の機能特性を示すと考えられる。例示された抗原結合タンパク質及び断片には、表１～６、９、及び１０のものを含む、本明細書に提供されるＶＨ及びＶＬ領域、並びにＣＤＲを有するものが含まれる。したがって、具体的な例として、提供される抗体には、(a)表１～６に記載された抗体について記載されたＣＤＲのうちの１、２、３、４、５、もしくは６つ全て;(b)表８及び９に記載された抗体について記載されたＶＨ及びＶＬ領域から選択されるＶＨ及びＶＬ;又は(c)表８及び９に記載された抗体について指定されたＶＨ及びＶＬを含む２つの軽鎖及び２つの重鎖:を含む抗体と競合するものが含まれる。いくつかの実施態様において、抗体は、ＳＴＣ４３Ｈ１１-１、ＳＴＣ４３Ｇ３-１、又はＳＴＣ８５Ｆ１-１である。

【０４２９】

別の態様において、本明細書に提供される抗体又はその抗原結合断片は、ヒトＢＴＮ１Ａ１、カニクイザル又はマウスＢＴＮ１Ａ１の、エピトープを含む、領域に結合する。例えば、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトＢＴＮ１Ａ１のアミノ酸残基３６１～３７５を含むヒトＢＴＮ１Ａ１(配列番号１)の領域に結合する。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトＢＴＮ１Ａ１のアミノ酸残基６７～８６を含むヒトＢＴＮ１Ａ１(配列番号１)の領域に結合する。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトＢＴＮ１Ａ１のアミノ酸残基１７９～１９７を含むヒトＢＴＮ１Ａ１(配列番号１)の領域に結合する。

【０４３０】

さらに別の態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒトＢＴＮ１Ａ１の特定のエピトープに結合する。

【０４３１】

ある実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内の残基361～375(配列番号23)のうちの少なくとも1つに結合する。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内の残基365～372(配列番号33)のうちの少なくとも1つに結合する。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内の残基366～372(配列番号34)のうちの少なくとも1つに結合する。

【0432】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内の残基67～86(配列番号70)のうちの少なくとも1つに結合する。

【0433】

特定の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、及びI372からなる群から選択される少なくとも1つの残基に結合する。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のD366、D369、及びI372からなる群から選択される少なくとも1つの残基に結合する。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、T368、D369、A371、及びI372からなる群から選択される少なくとも1つの残基に結合する。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のD366、T368、D369、W370、A371、I372、及びG373からなる群から選択される少なくとも1つの残基に結合する。

【0434】

いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、及びI372からなる群から選択される2以上の残基に結合する。

【0435】

他の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、及びI372からなる群から選択される3以上の残基に結合する。

【0436】

ある実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、及びI372からなる群から選択される4以上の残基に結合する。

【0437】

一実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、及びI372からなる群から選択される5以上の残基に結合する。

【0438】

別の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、及びI372からなる群から選択される6以上の残基に結合する。

【0439】

また別の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365、D366、T368、D369、W370、A371、及びI372からなる群から選択される7つ全ての残基に結合する。

【0440】

別の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のG365に結合する。別の実施態様において、抗体又はその抗

原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のD366に結合する。特定の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のT368に結合する。1つの特定の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のD369に結合する。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のW370に結合する。他の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のA371に結合する。別の実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、BTN1A1に結合するとき、配列番号1のアミノ酸配列内のI372に結合する。上で言及されたアミノ酸BTN1A1結合部位の2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、又はそれより多くの任意の組合せも企図される。

【0441】

(4.3.1.1 ポリクローナル抗体)

本開示の抗体は、ポリクローナル抗体を含み得る。ポリクローナル抗体を調製する方法は当業者に公知である。ポリクローナル抗体は、例えば、免疫剤及び望ましい場合、アジュバントの1回以上の注射によって哺乳動物で惹起することができる。通常、免疫剤及び/又はアジュバントは、複数回の皮下又は腹腔内注射によって哺乳動物に注射される。免疫剤には、BTN1A1ポリペプチド又はその融合タンパク質が含まれ得る。免疫剤を、免疫されている哺乳動物で免疫原性があることが知られているタンパク質にコンジュゲートするか、又は該タンパク質及び1以上のアジュバントで哺乳動物を免疫することが有用である場合がある。そのような免疫原性タンパク質の例としては、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシチログロブリン、及び大豆トリプシンインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。利用し得るアジュバントの例としては、Ribi、CpG、ポリ1C、フロイントの完全アジュバント、及びMPL-TDMアジュバント(モノホスホリル脂質A、合成トレハロースジコリノミコレート)が挙げられる。免疫プロトコルは、過度の実験を行うことなく、当業者によって選択され得る。その後、哺乳動物から採血し、血清をBTN1A1抗体力価についてアッセイすることができる。望ましい場合、抗体力価が上昇するか又はプラトーに達するまで、哺乳動物に追加免疫することができる。それに加えて又はその代わりに、リンパ球を、融合及び下記のようなハイブリドーマからのモノクローナル抗体の調製のために免疫動物から得てもよい。

【0442】

(4.3.1.2 モノクローナル抗体)

本開示の抗体は、その代わりに、モノクローナル抗体を含み得る。モノクローナル抗体は、Kohlerらの文献、1975, Nature 256:495-97によって最初に記載されたハイブリドーマ法を用いて作製されてもよく、又は組換えDNA法(例えば、米国特許第4,816,567号を参照)によって作製されてもよい。

【0443】

ハイブリドーマ法では、マウス又は他の適切な宿主動物、例えば、ハムスターを上記のように免疫して、免疫に使用されたタンパク質に特異的に結合する抗体を産生する又は産生することができるリンパ球を誘発する。或いは、リンパ球をインビトロで免疫してもよい。免疫後、リンパ球を単離し、その後、好適な融合剤、例えば、ポリエチレングリコールを用いて骨髄腫細胞株と融合させて、ハイブリドーマ細胞を形成させる(Godingの文献、モノクローナル抗体:原理及び実践(Monoclonal Antibodies: Principles and Practice)、59-103(1986))。

【0444】

このように調製されたハイブリドーマ細胞を、ある実施態様においては、融合していない親骨髄腫細胞(融合パートナーとも呼ばれる)の成長又は生存を阻害する1以上の物質を含有する、好適な培養培地中に播種し、その中で成長させる。例えば、親骨髄腫細胞がヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT又はHPRT)という酵素を欠く場合、ハイブリドーマ用の選択的培養培地は、通常、HGPRT欠損細胞の成長を

妨げる、ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジンを含む(HAT培地)。

【０４４５】

例示的な融合パートナー骨髄腫細胞は、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による安定した高レベルの抗体産生を支持し、かつ融合していない親細胞に不利な選択をする選択培地に感受性がある細胞である。例示的な骨髄腫細胞株は、マウス骨髄腫株、例えば、SP-2及び派生物、例えば、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(American Type Culture Collection)(Manassas, VA)から入手可能なX63-Ag8-653細胞、並びにソーク研究所細胞配布センター(Salk Institute Cell Distribution Center)(San Diego, CA)から入手可能なMOPC-21及びMPC-11マウス腫瘍から派生したものである。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髄腫及びマウス-ヒト異種骨髄腫細胞株も記載されている(Kozborの文献、1984, Immunol. 133:3001-05;並びにBrodeurらの文献、モノクローナル抗体産生技法及び応用(Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications)、51-63(1987))。

【０４４６】

ハイブリドーマ細胞が成長している培養培地は、抗原に対するモノクローナル抗体の産生についてアッセイされる。ハイブリドーマ細胞によって産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降によるか、又はRIAもしくはELISAなどの、インビトロ結合アッセイによって決定される。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えば、Munsonらの文献、1980, Anal. Biochem. 107:220-39に記載されているスキャッチャード解析によって決定することができる。

【０４４７】

ひとたび所望の特異性、親和性、及び/又は活性の抗体を産生するハイブリドーマ細胞が同定されれば、クローンを限界希釈法によってサブクローニングし、標準的な方法によって成長させることができる(Godingの文献、上記)。この目的のための好適な培養培地としては、例えば、DMEM又はRPMI-1640培地が挙げられる。さらに、ハイブリドーマ細胞は、例えば、該細胞のマウスへのi.p.注射によって、動物内の腹水腫瘍としてインビボで成長させることができる。

【０４４８】

サブクローンによって分泌されるモノクローナル抗体は、例えば、親和性クロマトグラフィー(例えば、プロテインAもしくはプロテインG-セファロースを使用するもの)又はイオン交換クロマトグラフィー、ハイドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析などの従来の抗体精製手順によって、培養培地、腹水液、又は血清から好適に分離される。

【０４４９】

モノクローナル抗体をコードするDNAは、従来の手順を用いて(例えば、マウス抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することにより)、容易に単離され、シークエンシングされる。ハイブリドーマ細胞は、そのようなDNAの供給源としての役割を果たすことができる。ひとたび単離されれば、DNAを発現ベクター中に入れることができ、これをその後、トランスフェクトされなければ抗体タンパク質を産生することはない、大腸菌(E.coli)細胞、サルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、又は骨髄腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトして、組換え宿主細胞内でのモノクローナル抗体の合成を得る。抗体をコードするDNAの細菌内での組換え発現に関する総説としては、Skerraらの文献、1993, Curr. Opinion in Immunol. 5:256-62及びPluckthunの文献、1992, Immunol. Revs. 130:151-88が挙げられる。

【０４５０】

いくつかの実施態様において、BTN1A1エピトープに結合する抗体は、(1)ストリンジェントな条件下(例えば、フィルターに結合したDNAへの、6×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(SSC)中、約45℃でのハイブリダイゼーションと、その後の、0.2×SSC/0.1%SDS中、約50～65℃での1回以上の洗浄)、極めてストリンジェントな条件下(例え

ば、フィルターに結合した核酸への、6×SSC中、約45℃でのハイブリダイゼーションと、その後の、0.1×SSC/0.2%SDS中、約68℃での1回以上の洗浄)、又は当業者に公知である他のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、本明細書に記載されるVH及び/又はVLドメインのうちのいずれか1つをコードするヌクレオチド配列の相補体にハイブリダイズするヌクレオチド配列によってコードされるVHドメインのアミノ酸配列及び/又はVLドメインのアミノ酸配列を含む。例えば、分子生物学の最新プロトコル(Current Protocols in Molecular Biology)、第I巻、6.3.1～6.3.6及び2.10.3(Ausubelら編、1989)を参照されたい。

【0451】

いくつかの実施態様において、BTN1A1エピトープに結合する抗体は、ストリンジェントな条件下(例えば、フィルターに結合したDNAへの、6×SSC中、約45℃でのハイブリダイゼーションと、その後の、0.2×SSC/0.1%SDS中、約50～65℃での1回以上の洗浄)、極めてストリンジェントな条件下(例えば、フィルターに結合した核酸への、6×SSC中、約45℃でのハイブリダイゼーションと、その後の、0.1×SSC/0.2%SDS中、約68℃での1回以上の洗浄)、又は当業者に公知である他のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、表1～6に示されたVH CDR及び/又はVL CDRのうちのいずれか1つをコードするヌクレオチド配列の相補体にハイブリダイズするヌクレオチド配列によってコードされるVH CDRのアミノ酸配列又はVL CDRのアミノ酸配列を含む(例えば、Ausubelらの文献、上記を参照)。

【0452】

さらなる実施態様において、モノクローナル抗体又は抗体断片を、例えば、抗体ファージディスプレイ:方法及びプロトコル(Antibody Phage Display: Methods and Protocols)(O'Brien及びAitken編、2002)に記載されている技法を用いて作製される抗体ファージライブラリーから単離することができる。原則として、合成抗体クローンを、ファージ外被タンパク質に融合した抗体可変領域(Fv)の様々な断片を提示するファージを含有するファージライブラリーをスクリーニングすることにより選択する。そのようなファージライブラリーを所望の抗原に対してスクリーニングする。所望の抗原に結合することができるFv断片を発現するクローンを抗原に吸着させ、それにより、ライブラリー中の非結合クローンから分離する。その後、結合クローンを抗原から溶出させ、さらなる抗原吸着/溶出のサイクルによってさらに濃縮することができる。

【0453】

可変ドメインを、例えば、Winterらの文献、1994, Ann. Rev. Immunol. 12:433-55に記載されているように、VHとVLが短い柔軟なペプチドを介して共有結合的に連結されている単鎖Fv(scFv)断片としてか、又はVHとVLが各々、定常ドメインに融合され、非共有結合的に相互作用しているFab断片としてかのいずれかで、ファージ上に機能的に提示させることができる。

【0454】

VH及びVL遺伝子のレパートリーをPCRによって別々にクローニングし、ファージライブラリー中でランダムに組み換えることができ、これをその後、Winterらの文献(上記)に記載されているように、抗原結合クローンについて探索することができる。免疫された源由来のライブラリーは、ハイブリドーマを構築する必要なしに、免疫原に対する高親和性抗体を提供する。或いは、ナイーブレパートリーをクローニングして、Griffithsらの文献、1993, EMBO J 12:725-34によって記載されているように、いかなる免疫も行わずに、幅広い非自己抗原及び同じく自己抗原に対するヒト抗体の単一の供給源を提供することができる。最後に、ナイーブライブラリーは、例えば、Hoogenboom及びWinterの文献、1992, J. Mol. Biol. 227:381-88によって記載されているように、幹細胞由来の再配列されていないV-遺伝子セグメントをクローニングし、可変性の高いCDR3領域をコードするために及びインビトロで再配列を達成するためにランダムな配列を含有するPCRプライマーを使用することにより、合成的に作製することもできる。

【0455】

ライブラリーのスクリーニングは、当技術分野で公知の様々な技法によって達成することができる。例えば、BTN1A1(例えば、BTN1A1ポリペプチド、断片、又はエピトープ)は、吸着プレートのウェルをコーティングするために使用するか、吸着プレートに固定されるもしくは細胞選別で使用される宿主細胞上で発現させるか、ストレプトアビジンコーティングされたビーズによる捕捉のためにビオチンにコンジュゲートするか、又はディスプレイライブラリーをパニングするための任意の他の方法で使用することができる。遅い解離反応速度(例えば、良好な結合親和性)を有する抗体の選択は、Bassらの文献、1990, Proteins, 8: 309-314及びWO 92/09690号に記載されているような長い洗浄及び一価ファージディスプレイの使用によって、並びにMarksらの文献、1992, Biotechnol. 10:779-83に記載されているような抗原の低コーティング密度の使用によって促進することができる。

【０４５６】

抗BTN1A1抗体は、目的のファージクローンについて選択するための好適な抗原スクリーニング手順を設計し、その後、目的のファージクローン由来の、VH及び/もしくはVL配列(例えば、Fv配列)、又はVH及びVL配列由来の様々なCDR配列、並びにKabatらの文献(上記)に記載されている好適な定常領域(例えば、Fc)配列を用いて、全長抗BTN1A1抗体クローンを構築することにより得ることができる。

【０４５７】

別の実施態様において、抗BTN1A1抗体は、Bowersらの文献、2011, Proc Natl Acad Sci USA. 108:20455-60に記載されているような方法、例えば、SHM-XHL(商標)プラットフォーム(AnaptysBio, San Diego, CA)を使用することにより作製される。簡潔に説明すると、このアプローチでは、IgGの完全ヒトライブラリーを出発ライブラリーとして哺乳動物細胞株(例えば、HEK293)で構築する。標的ペプチド又はエピトープに結合する免疫グロブリンを提示する哺乳動物細胞を(例えば、FACS選別により)選択し、その後、活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)誘発性体細胞超突然変異をインビトロで再現して、最初に選択された抗体プールの多様性を拡大する。哺乳動物細胞表面ディスプレイをインビトロ体細胞超突然変異とカップリングさせることによる数ラウンドの親和性成熟の後、高親和性で高特異性の抗BTN1A1抗体が作製される。抗体ライブラリー及び/又は抗体親和性成熟を生じさせるために使用することができるさらなる方法は、例えば、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第8,685,897号及び第8,603,930号、並びに米国公開第2014/0170705号、第2014/0094392号、第2012/0028301号、第2011/0183855号、及び第2009/0075378号に開示されている。

【０４５８】

(4.3.1.3 抗体断片)

本開示は、BTN1A1に結合する抗体及び抗体断片を提供する。ある状況においては、全抗体よりもむしろ抗体断片を使用する利点がある。断片のサイズがより小さいことにより、迅速なクリアランスが可能になり、細胞、組織、又は器官への接近の改善がもたらされ得る。特定の抗体断片に関する総説については、Hudsonらの文献、2003, Nature Med. 9:129-34を参照されたい。

【０４５９】

抗体断片の産生のための様々な技法が開発されている。従来、これらの断片は、無傷抗体のタンパク質分解的消化によって得られた(例えば、Morimotoらの文献、1992, J. Biochem. Biophys. Methods 24:107-17;及びBrennanらの文献、1985, Science 229:81-83を参照)。しかしながら、これらの断片は、現在、組換え宿主細胞によって直接産生させることができる。Fab、Fv、及びscFv抗体断片を全て、大腸菌又は酵母細胞で発現させ、そこから分泌させ、それにより、大量のこれらの断片の簡易産生を可能にすることができる。抗体断片は、上で論じられた抗体ファージライブラリーから単離することができる。或いは、Fab'-SH断片を大腸菌から直接回収し、化学的にカップリングさせて、$F(ab')_2$断片を形成させることができる(Carterらの文献、1992, Bio/Tec

hnology 10:163-67)。別のアプローチに従って、F(ab')$_2$断片を組換え宿主細胞培養物から直接単離することができる。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含むインビボ半減期が延長されたFab及びF(ab')$_2$断片が、例えば、米国特許第5,869,046号に記載されている。抗体断片の産生のための他の技法は、当業者に明白であろう。ある実施態様において、抗体は、単鎖Fv断片(scFv)である(例えば、WO 93/16185号;米国特許第5,571,894号;及び第5,587,458号を参照)。Fv及びscFvは、定常領域を欠く無傷の結合部位を有し;そのため、これらは、インビボ使用時の非特異的結合の低下に好適である可能性がある。scFv融合タンパク質は、scFvのアミノ末端又はカルボキシ末端のどちらかでのエフェクタータンパク質の融合を生じるように構築することができる(例えば、Borrebaeck編、上記を参照)。抗体断片は、例えば、上で引用されている参考文献に記載されているような、「線状抗体」であることもできる。そのような線状抗体は、単一特異性又は多重特異性、例えば、二重特異性であり得る。

【０４６０】

より小さい抗体由来結合構造は、単一可変ドメイン抗体(sdAb)とも呼ばれる独立した可変ドメイン(Vドメイン)である。ラクダ科動物及び軟骨魚類といった特定の種類の生物は、その免疫系の一部として、Fc相当ドメイン構造の上に取り付けられた高親和性単一V様ドメインを保有する(Woolvenらの文献、1999, Immunogenetics 50: 98-101;及びStreltsovらの文献、2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49)。V様ドメイン(ラクダ科動物ではVhH、サメではV-NARと呼ばれる)は、通常、長い表面ループを提示し、これにより、標的抗原の空洞への貫通が可能になる。これらはまた、疎水性表面パッチを遮蔽することにより、孤立したVHドメインを安定化する。

【０４６１】

これらのVhH及びV-NARドメインは、sdAbを人為的に作製するために使用されている。ヒトVドメイン変異体は、ファージライブラリーからの選択並びに安定で高結合性のVL及びVH由来ドメインを結果として生じさせている他のアプローチを用いて設計されている。

【０４６２】

本明細書に提供される抗体には、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、例えば、BTN1A1エピトープに結合する抗原結合部位を含有する分子が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に提供される免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の任意のクラス(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、及びIgA)又は任意のサブクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2)のものであることができる。

【０４６３】

抗体の変異体及び誘導体には、BTN1A1エピトープに結合する能力を保持する抗体機能性断片が含まれる。例示的な機能性断片としては、Fab断片(例えば、抗原結合ドメインを含有し、かつジスルフィド結合によって架橋された軽鎖と重鎖の一部とを含む抗体断片);Fab'(例えば、ヒンジ領域を介してFabと重鎖のさらなる部分とを含む単一の抗原結合ドメインを含有する抗体断片);F(ab')$_2$(例えば、重鎖のヒンジ領域で鎖間ジスルフィド結合によって接続された2つのFab'分子;このFab'分子は、同じ又は異なるエピトープに対するものであり得る);二重特異性Fab(例えば、その各々が異なるエピトープに対するものであり得る2つの抗原結合ドメインを有するFab分子);可変領域を含む単鎖、別名、scFv(例えば、10～25個のアミノ酸の鎖によって連結された抗体の単一の軽鎖及び重鎖の可変抗原結合決定領域);ジスルフィド結合Fv、又はdsFv(例えば、ジスルフィド結合によって連結された抗体の単一の軽鎖及び重鎖の可変抗原結合決定領域);ラクダ化VH(例えば、VH接触面のいくつかのアミノ酸が天然のラクダ抗体の重鎖に見られるものである抗体の単一の重鎖の可変抗原結合決定領域);二重特異性scFv(例えば、その各々が異なるエピトープに対するものであり得る2つの抗原結合ドメインを有するscFv又はdsFv分子);ダイアボディ(例えば、第一のscFvのVHドメインが第二のscFvのVLドメインと会合し、第一のscFvのVLドメインが第二のscFvのVHドメインと会合したときに形成され

る二量体化scFv;このダイアボディの2つの抗原結合領域は、同じ又は異なるエピトープに対するものであり得る);並びにトリアボディ(例えば、ダイアボディと同様の様式で形成されるが、3つの抗原結合ドメインが単一の複合体中に作り出される三量体化scFv;この3つの抗原結合ドメインは、同じ又は異なるエピトープに対するものであり得る)が挙げられる。

【０４６４】

(4.3.1.4　ヒト化抗体)

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、ヒト及び/又はカニクイザルBTN1A1を含むBTN1A1に結合するヒト化抗体であることができる。例えば、本開示のヒト化抗体は、表1～6に示される1以上のCDRを含み得る。非ヒト抗体をヒト化するための様々な方法が当技術分野で公知である。例えば、ヒト化抗体は、非ヒトである源からそれに導入された1以上のアミノ酸残基を有することができる。これらの非ヒトアミノ酸残基は、しばしば、「移入」残基と呼ばれ、これは、通常、「移入」可変ドメインから取得される。ヒト化は、例えば、Jonesらの文献、1986, Nature 321:522-25; Riechmannらの文献、1988, Nature 332:323-27;及びVerhoeyenらの文献、1988, Science 239:1534-36)の方法に従って、超可変領域配列をヒト抗体の対応する配列に置換することにより実施することができる。

【０４６５】

場合によっては、ヒト化抗体は、親非ヒト抗体(例えば、齧歯類)の6つのCDRのアミノ酸配列がヒト抗体フレームワーク上に移植されるCDR移植によって構築される。例えば、Padlanらは、CDR中の残基の約3分の1しか実際に抗原と接触していないことを明らかにし、これらを「特異性決定残基」、すなわち、SDRと命名した(Padlanらの文献、1995, FASEB J. 9:133-39)。SDR移植の技法では、SDR残基のみをヒト抗体フレームワーク上に移植する(例えば、Kashmiriらの文献、2005, Methods 36:25-34を参照)。

【０４６６】

ヒト化抗体を作製する際に使用されることになる、軽鎖と重鎖の両方のヒト可変ドメインの選択は、抗原性を低下させるために重要であり得る。例えば、いわゆる「最良適合」法に従って、非ヒト(例えば、齧歯類)抗体の可変ドメインの配列を既知のヒト可変ドメイン配列のライブラリー全体に対してスクリーニングする。齧歯類の配列に最も近いヒト配列をヒト化抗体用のヒトフレームワークとして選択することができる(Simsらの文献、1993, J. Immunol. 151:2296-308;及びChothiaらの文献、1987, J. Mol. Biol. 196:901-17)。別の方法では、軽鎖又は重鎖の特定のサブグループの全てのヒト抗体のコンセンサス配列に由来する特定のフレームワークを使用する。同じフレームワークをいくつかの異なるヒト化抗体に使用することができる(Carterらの文献、1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89;及びPrestaらの文献、1993, J. Immunol. 151:2623-32)。場合によっては、フレームワークは、最も豊富なヒトサブクラスであるV_L6サブグループI(V_L6I)及びV_HサブグループIII(V_HIII)のコンセンサス配列に由来する。別の方法では、ヒト生殖系列遺伝子をフレームワーク領域の供給源として使用する。

【０４６７】

超ヒト化と呼ばれる、CDRの比較に基づく別のパラダイムでは、FRの相同性は重要ではない。この方法は、非ヒト配列と機能的ヒト生殖系列遺伝子レパートリーとの比較からなる。その後、マウス配列と同じ又は密接に関連する標準構造をコードする遺伝子を選択する。次に、非ヒト抗体と標準構造を共有する遺伝子の中で、CDR内での相同性が最も高いものをFRドナーとして選ぶ。最後に、非ヒトCDRをこれらのFR上に移植する(例えば、Tanらの文献、2002, J. Immunol. 169:1119-25を参照)。

【０４６８】

抗体は、抗原に対するその親和性及び他の有利な生物学的特性を保持したままでヒト化されることがさらに一般的に望ましい。この目標を達成するために、1つの方法に従って、ヒト化抗体を、親配列及びヒト化配列の三次元モデルを用いる親配列及び様々な概念的

ヒト化産物の解析のプロセスによって調製する。三次元の免疫グロブリンモデルは、一般に利用可能であり、当業者にはよく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列の可能性のある三次元立体構造を図示及び提示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらには、例えば、WAM(Whitelegg及びReesの文献、2000, Protein Eng. 13: 819-824)、Modeller(Sali及びBlundellの文献、1993, J. Mol. Biol. 234: 779-815)、並びにSwiss PDB Viewer(Guex及びPeitschの文献、1997, Electrophoresis 18: 2714-2723)が含まれる。これらの提示の検討により、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の考えられる役割の解析、例えば、候補免疫グロブリンがその抗原に結合する能力に影響を及ぼす残基の解析が可能となる。このようにして、標的抗原に対する親和性の増大などの、所望の抗体特性が達成されるように、FR残基をレシピエント配列及び移入配列から選択し、組み合わせることができる。一般に、超可変領域残基は、抗原結合に影響を及ぼすことに直接的にかつ最も実質的に関与している。

【０４６９】

抗体のヒト化のための別の方法は、ヒトストリング含有量(HSC)と呼ばれる抗体のヒト性(humanness)の測定基準に基づくものである。この方法は、マウス配列をヒト生殖系列遺伝子のレパートリーと比較し、その差異をHSCとしてスコア化する。その後、標的配列を、全体的な同一性尺度を用いるのではなく、そのHSCを最大化することによりヒト化して、複数の多様なヒト化変異体を作製する(Lazarらの文献、2007, Mol. Immunol. 44:1986-98)。

【０４７０】

上記の方法に加えて、実験的な方法を用いて、ヒト化抗体を作製し、選択することができる。これらの方法には、ヒト化変異体の大きなライブラリーの作製及び濃縮技術又はハイスループットスクリーニング法を用いた最良クローンの選択に基づくものが含まれる。抗体変異体は、ファージ、リボソーム、及び酵母ディスプレイライブラリーから、並びに細菌コロニースクリーニングによって単離することができる(例えば、Hoogenboomの文献、2005, Nat. Biotechnol. 23:1105-16; Dufnerらの文献、2006, Trends Biotechnol. 24:523-29; Feldhausらの文献、2003, Nat. Biotechnol. 21:163-70;及びSchlapschyらの文献、2004, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60を参照)。

【０４７１】

FRライブラリーアプローチでは、一群の残基変異体をFR中の特定の位置に導入し、その後、ライブラリーをスクリーニングして、移植されたCDRを最も良好に支持するFRを選択する。置換されることになる残基には、CDR構造に寄与する可能性があるものとして特定された「バーニア(Vernier)」残基の一部もしくは全て(例えば、Foote及びWinterの文献、1992, J. Mol. Biol. 224:487-99を参照)、又はBacaら(1997, J. Biol. Chem. 272:10678-84)によって特定されたより限定された標的残基のセット由来のものが含まれ得る。

【０４７２】

FRシャッフリングでは、選択された残基変異体のコンビナトリアルライブラリーを作出する代わりに、FR全体を非ヒトCDRと組み合わせる(例えば、Dall'Acquaらの文献、2005, Methods 36:43-60を参照)。ライブラリーは、結合について、まずVLをヒト化し、次いで、VHをヒト化する2段階プロセスでスクリーニングすることができる。或いは、1段階FRシャッフリングプロセスを使用することができる。そのようなプロセスは、得られた抗体が、発現の増強、親和性の増大、及び熱安定性を含む、生化学的及び物理化学的特性の改善を示したので、2段階スクリーニングよりも効率的であることが示されている(例えば、Damschroderらの文献、2007, Mol. Immunol. 44:3049-60を参照)。

【０４７３】

「ヒューマニアリング(humaneering)」法は、必須の最小特異性決定基(MSD)の実験的同定に基づくものであり、かつ非ヒト断片のヒトFRのライブラリーへの順次置換及び結合の評価に基づくものである。これは、非ヒトVH鎖及びVL鎖のCDR3の領域から始

めて、非ヒト抗体の他の領域を、VHとVLの両方のCDR1及びCDR2を含む、ヒトFRへと徐々に置き換える。この方法は、通常、エピトープ保持及び明確に異なるヒトVセグメントCDRを有する複数のサブクラス由来の抗体の同定をもたらす。ヒューマニアリングは、ヒト生殖系列遺伝子抗体と91～96%相同である抗体の単離を可能にする(例えば、Alfenitoの文献、ケンブリッジ・ヘルステック・インスティテュートの第3回年次PEGS、タンパク質工学サミット2007(Cambridge Healthtech Institute's Third Annual PEGS, The Protein Engineering Summit, 2007)を参照)。

【0474】

「ヒトエンジニアリング」法は、ヒトにおける低下した免疫原性を有し、それにもかかわらず、もとの非ヒト抗体の望ましい結合特性を保持する修飾抗体を産生するように抗体のアミノ酸配列を特異的に変化させることにより、非ヒト抗体又は抗体断片、例えば、マウス又はキメラ抗体又は抗体断片を改変することを含む。通常、この技法は、非ヒト(例えば、マウス)抗体のアミノ酸残基を、「低リスク」、「中リスク」、又は「高リスク」残基として分類することを含む。この分類は、(例えば、ヒトにおける免疫原性のために)特定の置換を行うことの予測される利益を、該置換が結果として得られる抗体のフォールディングに影響を及ぼすリスクとの対比で評価する包括的なリスク/報酬計算を用いて行われる。非ヒト(例えば、マウス)抗体配列の所与の位置(例えば、低又は中リスク)で置換されることになる特定のヒトアミノ酸残基は、非ヒト抗体の可変領域由来のアミノ酸配列を特異的又はコンセンサスヒト抗体配列の対応する領域と整列させることにより選択することができる。非ヒト配列中の低又は中リスク位置のアミノ酸残基を、アラインメントに従って、ヒト抗体配列中の対応する残基の代わりに用いることができる。ヒト人工タンパク質を作製する技法は、Studnickaらの文献、1994, Protein Engineering 7:805-14;米国特許第5,766,886号;第5,770,196号;第5,821,123号;及び第5,869,619号;並びにPCT公開WO 93/11794号により詳細に記載されている。

【0475】

(4.3.1.5 ヒト抗体)

ヒト抗BTN1A1抗体は、ヒト由来ファージディスプレイライブラリーから選択されるFvクローン可変ドメイン配列を既知のヒト定常ドメイン配列と組み合わせることにより構築することができる。或いは、本開示のヒトモノクローナル抗BTN1A1抗体は、ハイブリドーマ法によって作製することができる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髄腫及びマウス-ヒト異種骨髄腫細胞株は、例えば、Kozborの文献、1984, J. Immunol. 133:3001-05; Brodeurらの文献、モノクローナル抗体産生技法及び応用(Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications) 51-63(1987);並びにBoernerらの文献、1991, J. Immunol. 147:86-95によって記載されている。

【0476】

免疫したときに、内在性免疫グロブリン産生の非存在下で、ヒト抗体の完全なレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物(例えば、マウス)を作製することも可能である。ヒト抗体レパートリーを発現するトランスジェニックマウスは、多種多様な潜在的薬物標的に対する高親和性ヒト配列モノクローナル抗体を作製するために使用されている(例えば、Jakobovits, A.の文献、1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Bruggemann及びTaussingの文献、1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58;米国特許第6,075,181号及び第6,150,584号;並びにLonbergらの文献、2005, Nature Biotechnol. 23:1117-25を参照)。

【0477】

或いは、ヒト抗体は、標的抗原に対する抗体を産生するヒトBリンパ球の不死化によって調製することができる(例えば、そのようなBリンパは、個体から回収されるものであってもよく、又はインビトロで免疫されたものであってもよい)(例えば、Coleらの文献、モノクローナル抗体及び癌療法(Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy) (1985); Boernerらの文献、1991, J. Immunol. 147(1):86-95;並びに米国特許第

5,750,373号を参照)。

【０４７８】

遺伝子シャッフリングを用いて、非ヒト、例えば、齧歯類の抗体からヒト抗体を得ることもでき、その場合、ヒト抗体は、出発非ヒト抗体と同様の親和性及び特異性を有する。「エピトープインプリンティング」又は「誘導選択」とも呼ばれるこの方法に従って、本明細書に記載されるファージディスプレイ法によって得られる非ヒト抗体断片の重鎖可変領域又は軽鎖可変領域のいずれかをヒトVドメイン遺伝子のレパートリーと置き換えて、非ヒト鎖/ヒト鎖のscFv又はFabキメラの集団を作出する。抗原による選択によって、非ヒト鎖/ヒト鎖のキメラscFv又はFabの単離がもたらされ、その場合、該ヒト鎖は、一次ファージディスプレイクローン中の対応する非ヒト鎖を除去するときに破壊された抗原結合部位を回復する(例えば、エピトープがヒト鎖パートナーの選択を誘導する(刷り込む))。残りの非ヒト鎖を置き換えるために、このプロセスを反復すると、ヒト抗体が得られる(例えば、PCT WO 93/06213号;及びOsbournらの文献、2005, Methods 36:61-68を参照)。CDR移植による非ヒト抗体の従来のヒト化とは異なり、この技法では、非ヒト起源のFR残基もCDR残基も有さない、完全ヒト抗体が得られる。細胞表面抗原に対するマウス抗体をヒト化するための誘導選択の例としては、卵巣癌細胞上に存在する葉酸結合タンパク質(例えば、Figiniらの文献、1998, Cancer Res. 58:991-96)及び肝細胞癌上で高度に発現されるCD147(例えば、Baoらの文献、2005, Cancer Biol. Ther. 4:1374-80を参照)が挙げられる。

【０４７９】

誘導選択アプローチの潜在的な欠点は、一方の抗体鎖を、もう一方を一定に保ちながらシャッフルすると、エピトープドリフトが生じる可能性があることである。非ヒト抗体によって認識されるエピトープを維持するために、CDR保持を適用することができる(例えば、Klimkaらの文献、2000, Br. J. Cancer. 83:252-60;及びBeiboerらの文献、2000, J. Mol. Biol. 296:833-49を参照)。この方法では、非ヒトVH CDR3が一般的に保持されるが、それは、このCDRが抗原結合部位の中心にあり得、かつ抗原認識のための最も重要な抗体領域であり得るからである。しかしながら、場合によっては、非ヒト抗体のVH CDR3及びVL CDR3、並びにVH CDR2、VL CDR2、及びVL CDR1が保持され得る。

【０４８０】

(4.3.1.6 二重特異性抗体)

二重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる抗原に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。ある実施態様において、二重特異性抗体は、ヒト又はヒト化抗体である。ある実施態様において、結合特異性のうちの一方は、BTN1A1に対するものであり、もう一方は、任意の他の抗原に対するものである。いくつかの実施態様において、結合特異性のうちの一方は、BTN1A1に対するものであり、もう一方はBTN1A1を発現する細胞上に発現される別の表面抗原に対するものである。ある実施態様において、二重特異性抗体は、BTN1A1の2つの異なるエピトープに結合することができる。二重特異性抗体は、全長抗体又は抗体断片(例えば、$F(ab')_2$二重特異性抗体)として調製することができる。

【０４８１】

二重特異性抗体を作製するための方法は当技術分野で公知であり、例えば、2つの重鎖が異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の共発現によるものなどがある(例えば、Milstein及びCuelloの文献、1983, Nature 305:537-40を参照)。二重特異性抗体の作製のさらなる詳細については、例えば、二重特異性抗体(Bispecific Antibodies)(Kontermann編、2011)を参照されたい。

【０４８２】

(4.3.1.7 多価抗体)

多価抗体は、抗体が結合する抗原を発現する細胞によって二価抗体よりも速く内在化(及び/又は異化)され得る。本開示の抗体は、3以上の抗原結合部位を有する(IgMクラス

のもの以外である)多価抗体(例えば、四価抗体)であることができ、これは、抗体のポリペプチド鎖をコードする核酸の組換え発現によって容易に産生することができる。多価抗体は、二量体化ドメイン及び3以上の抗原結合部位を含むことができる。ある実施態様において、二量体化ドメインは、Fc領域もしくはヒンジ領域を含む(又はこれらからなる)。このシナリオでは、抗体は、Fc領域及び該Fc領域のアミノ末端にある3以上の抗原結合部位を含むことになる。ある実施態様において、多価抗体は、3つ～約8つの抗原結合部位を含む(又はこれらからなる)。1つのそのような実施態様において、多価抗体は、4つの抗原結合部位を含む(又はこれらからなる)。多価抗体は、少なくとも1つのポリペプチド鎖(例えば、2つのポリペプチド鎖)を含み、ここで、該ポリペプチド鎖は、2以上の可変ドメインを含む。例えば、ポリペプチド鎖は、VD1-$(X1)_n$-VD2-$(X2)_n$-Fcを含むことができ、ここで、VD1は、第一の可変ドメインであり、VD2は、第二の可変ドメインであり、Fcは、Fc領域の1つのポリペプチド鎖であり、X1及びX2は、アミノ酸又はポリペプチドを表し、nは0又は1である。例えば、ポリペプチド鎖は、VH-CH1-柔軟なリンカー-VH-CH1-Fc領域の鎖;又はVH-CH1-VH-CH1-Fc領域の鎖:を含むことができる。本明細書における多価抗体は、少なくとも2つ(例えば、4つ)の軽鎖可変ドメインポリペプチドをさらに含むことができる。本明細書における多価抗体は、例えば、約2つ～約8つの軽鎖可変ドメインポリペプチドを含むことができる。ここで想定される軽鎖可変ドメインポリペプチドは、軽鎖可変ドメインを含み、かつ任意に、CLドメインをさらに含む。

【０４８３】

(4.3.1.8 Fcエンジニアリング)

本明細書に提供される抗BTN1A1抗体をFcエンジニアリングによって修飾することが望ましい場合がある。ある実施態様において、抗体のFc領域に対する修飾は、抗体のエフェクター機能の減少又は消失をもたらす。ある実施態様において、エフェクター機能は、ADCC、ADCP、及び/又はCDCである。いくつかの実施態様において、エフェクター機能は、ADCCである。他の実施態様において、エフェクター機能は、ADCPである。他の実施態様において、エフェクター機能は、CDCである。一実施態様において、エフェクター機能は、ADCC及びADCPである。一実施態様において、エフェクター機能は、ADCC及びCDCである。一実施態様において、エフェクター機能は、ADCP及びCDCである。一実施態様において、エフェクター機能は、ADCC、ADCP、及びCDCである。これは、抗体のFc領域に1以上のアミノ酸置換を導入することにより達成することができる。例えば、位置233～236のIgG2残基並びに位置327、330、及び331のIgG4残基を用いたヒトIgG1への置換は、ADCC及びCDCを大きく低下させることが示された(例えば、Armourらの文献、1999, Eur. J. Immunol. 29(8):2613-24;及びShieldsらの文献、2001, J. Biol. Chem. 276(9): 6591-604を参照)。他のFc変異体は、本明細書の別所に提供されている。

【０４８４】

抗体の血清半減期を延長させるために、例えば、米国特許第5,739,277号に記載されているように、サルベージ受容体結合エピトープを抗体(特に、抗体断片)に組み込むことができる。「サルベージ受容体結合エピトープ」という用語は、IgG分子のインビボ血清半減期を延長させるのに関与するIgG分子(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4)のFc領域のエピトープを指す。

【０４８５】

(4.3.1.9 代替的な結合物質)

本開示は、本明細書に開示される抗BTN1A1抗体と同じエピトープに特異的に結合する非免疫グロブリン結合物質を包含する。いくつかの実施態様において、非免疫グロブリン結合物質は、競合結合アッセイにおいて本開示の抗BTN1A1抗体を置換するか又はそれによって置換される物質として同定される。これらの代替的な結合物質には、例えば、当技術分野で公知の人工タンパク質スキャフォールドのいずれかが含まれ得る。そのようなスキャフォールドは、表1～6に示される1以上のCDRを含み得る。そのようなスキャ

フォールドとしては、例えば、リガンド結合部位を形成する4つの超可変ループを支える強固なβ-バレルを特徴とするタンパク質構造である、リポカリンスキャフォールドを基にした、アンチカリンが挙げられる。新規の結合特異性は、機能的提示及び誘導選択と組み合わせた、ループ領域における標的ランダム突然変異誘発によって人為的に作製することができる(例えば、Skerraの文献、2008, FEBS J. 275:2677-83を参照)。他の好適なスキャフォールドとしては、例えば、ヒトフィブロネクチンIIIの10番目の細胞外ドメインを基にしたアドネクチン又はモノボディ(例えば、Koide及びKoideの文献、2007, Methods Mol. Biol. 352: 95-109を参照);ブドウ球菌プロテインAのZドメインを基にしたアフィボディ(例えば、Nygrenらの文献、2008, FEBS J. 275:2668-76を参照);アンキリンリピートタンパク質を基にしたDARPin(例えば、Stumppらの文献、2008, Drug. Discov. Today 13:695-701を参照);ヒトFynタンパク質キナーゼのSH3ドメインを基にしたフィノマー(例えば、Grabulovskiらの文献、2007, J. Biol. Chem. 282:3196-204を参照);スルフォロバス・アシドラリウス(Sulfolobus acidolarius)由来のSac7dを基にしたアフィチン(例えば、Krehenbrinkらの文献、2008, J. Mol. Biol. 383:1058-68を参照);ヒトy-B-クリスタリンを基にしたアフィリン(例えば、Ebersbachらの文献、2007, J. Mol. Biol. 372:172-85を参照);膜受容体タンパク質のAドメインを基にしたアビマー(例えば、Silvermanらの文献、2005, Biotechnol. 23:1556-61を参照);システインリッチノッチンペプチド(例えば、Kolmarの文献、2008, FEBS J. 275:2684-90を参照);並びに人工クニッツ型インヒビター(例えば、Nixon及びWoodの文献、2006, Curr. Opin. Drug. Discov. Dev. 9:261-68を参照)を挙げることができる。総説については、例えば、Gebauer及びSkerraの文献、2009, Curr. Opin. Chem. Biol. 13:245-55を参照されたい。

【０４８６】

(4.3.2　抗体変異体)

いくつかの実施態様において、BTN1A1に結合する抗体又は本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列修飾が想定される。例えば、結合親和性及び/又は限定されないが、特異性、熱安定性、発現レベル、エフェクター機能、グリコシル化、低下した免疫原性、もしくは溶解性を含む、抗体の他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。したがって、本明細書に提供される抗BTN1A1抗体に加えて、抗BTN1A1抗体変異体を調製することができることが想定される。例えば、抗BTN1A1抗体変異体は、コードするDNAに適切なヌクレオチド変化を導入することによって、及び/又は所望の抗体もしくはポリペプチドの合成によって調製することができる。アミノ酸変化が、グリコシル化部位の数もしく又は位置を変化させたり、又は膜アンカリング特性を改変したりするなど、抗BTN1A1抗体の翻訳後プロセスを改変し得ることを認識している当業者。

【０４８７】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、例えば、該抗体への任意のタイプの分子の共有結合的結合によって化学的に修飾される。抗体誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/遮断基による誘導体化、化学的切断、タンパク質分解的切断、細胞リガンド又は他のタンパク質への結合などによって化学的に修飾されている抗体が含まれ得る。さらに、抗体は、1以上の非典型的アミノ酸を含有し得る。

【０４８８】

変異は、ネイティブ配列抗体又はポリペプチドと比較したときにアミノ酸配列の変化をもたらす抗体又はポリペプチドをコードする1以上のコドンの置換、欠失、又は挿入であり得る。アミノ酸置換は、ロイシンとセリンとの置換などの、あるアミノ酸を類似の構造的及び/又は化学的特性を有する別のアミノ酸と置き換える結果として生じるもの、例えば、保存的アミノ酸置換であることができる。挿入又は欠失は、任意に、約1～5アミノ酸の範囲のものであってもよい。ある実施態様において、置換、欠失、又は挿入は、もとの分子に対する25未満のアミノ酸置換、20未満のアミノ酸置換、15未満のアミノ酸置換、10未満のアミノ酸置換、5未満のアミノ酸置換、4未満のアミノ酸置換、3未満のア

ミノ酸置換、又は2未満のアミノ酸置換を含む。具体的な実施態様において、置換は、1以上の予測された非必須アミノ酸残基において行われる保存的アミノ酸置換である。許容される変異は、配列中でアミノ酸の挿入、欠失、又は置換を系統的に行い、結果として得られる変異体を全長又は成熟ネイティブ配列によって示される活性について試験することにより決定することができる。

【０４８９】

アミノ酸配列挿入物としては、長さが1残基から100以上の残基を含有するポリペプチドまでの範囲に及ぶアミノ及び/又はカルボキシル末端融合体、並びに単一又は複数のアミノ酸残基の配列内挿入物が挙げられる。末端挿入物の例としては、N-末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入変異体としては、抗体のN-末端又はC-末端と、抗体の血清半減期を延長させる酵素(例えば、抗体指向性酵素プロドラッグ療法用)又はポリペプチドとの融合体が挙げられる。

【０４９０】

抗体の生物学的特性の実質的な修飾は、(a)例えば、シート状もしくはらせん状立体構造としての、置換領域内のポリペプチド骨格の構造、(b)標的部位における分子の電荷もしくは疎水性、又は(c)側鎖の嵩の維持に対するその効果が顕著に異なる置換を選択することにより達成される。或いは、保存的な(例えば、類似の特性及び/又は側鎖を有するアミノ酸グループ内での)置換は、該特性を維持するか、又はそれを顕著には変化させないように行うことができる。アミノ酸は、その側鎖の特性の類似性に従ってグループ分けすることができる(例えば、Lehningerの文献、Biochemistry 73-75(第2版、1975)を参照):(1)非極性: Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M);(2)非荷電極性: Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q);(3)酸性: Asp(D)、Glu(E);及び(4)塩基性: Lys(K)、Arg(R)、His(H)。

【０４９１】

或いは、天然に存在する残基を、共通の側鎖特性に基づいてグループに分けることもできる:(1)疎水性:ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile;(2)中性親水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;(3)酸性: Asp、Glu;(4)塩基性: His、Lys、Arg;(5)鎖の配向に影響を及ぼす残基: Gly、Pro;及び(6)芳香族: Trp、Tyr、Phe。

【０４９２】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのメンバーを別のクラスと交換することを伴う。そのような置換された残基を、保存的置換部位に、又は残りの(非保存的)部位に導入することもできる。したがって、一実施態様において、BTN1A1エピトープに結合する抗体又はその断片は、本明細書に提供されるマウスモノクローナル抗体のアミノ酸配列と少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を含む。一実施態様において、BTN1A1エピトープに結合する抗体又はその断片は、表1～10に示されるアミノ酸配列と少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を含む。また別の実施態様において、BTN1A1エピトープに結合する抗体又はその断片は、表2、4、及び6に示されるVH CDRアミノ酸配列並びに/又は表1、3、及び5に示されるVL CDRアミノ酸配列と少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%同一であるVH CDR及び/又はVL CDRアミノ酸配列を含む。変異は、当技術分野で公知の方法、例えば、オリゴヌクレオチド媒介(部位指向性)突然変異誘発、アラニンスキャニング、及びPCR突然変異誘発を用いて起こすことができる。部位特異的突然変異誘発(例えば、Carterの文献、1986, Biochem J. 237:1-7;及びZo

llerらの文献、1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500を参照)、カセット突然変異誘発(例えば、Wellsらの文献、1985, Gene 34:315-23を参照)、又は他の公知の技法をクローニングされたDNAに対して行って、抗BTN1A1抗体変異体DNAを産生することができる。

【０４９３】

抗BTN1A1抗体の適切な立体構造の維持に関与していない任意のシステイン残基を、例えば、アラニン又はセリンなどの別のアミノ酸と置換して、分子の酸化安定性を向上させること及び異常な架橋を妨げることもできる。逆に、システイン結合を抗BTN1A1抗体に付加して、その安定性を向上させることができる(例えば、抗体がFv断片などの抗体断片である場合)。

【０４９４】

いくつかの実施態様において、本開示の抗BTN1A1抗体分子は、「脱免疫」抗体である。「脱免疫」抗BTN1A1抗体は、それぞれのもとの非脱免疫抗体と比較して、そのアミノ酸配列中に抗体の免疫原性の低下をもたらす1以上の改変を有する、ヒト化又はキメラ抗BTN1A1抗体に由来する抗体である。そのような抗体突然変異体を作製するための手順の1つは、抗体分子のT細胞エピトープの同定及び除去を含む。最初の工程で、抗体分子の免疫原性を、いくつかの方法によって、例えば、当技術分野で公知であるような、T細胞エピトープのインビトロ決定又はそのようなエピトープのインシリコ予測によって決定することができる。ひとたびT細胞エピトープ機能のための決定的に重要な残基が同定されてしまえば、免疫原性を除去し、かつ抗体活性を保持するように突然変異を起こすことができる。総説については、例えば、Jonesらの文献、2009, Methods in Molecular Biology 525:405-423を参照されたい。

【０４９５】

(4.3.2.1 インビトロ親和性成熟)

いくつかの実施態様において、親抗体と比較して、親和性、安定性、又は発現レベルなどの特性が改善された抗体変異体をインビトロ親和性成熟によって調製することができる。天然のプロトタイプと同様に、インビトロ親和性成熟は、突然変異及び選択の原理に基づく。抗体のライブラリーは、生物(例えば、ファージ、細菌、酵母、もしくは哺乳動物細胞)の表面にあるか、又はそれらがコードするmRNAもしくはDNAと(例えば、共有結合的にもしくは非共有結合的に)関連しているかのいずれかのFab、scFv、又はVドメイン断片として提示される。提示された抗体の親和性選択により、抗体をコードする遺伝情報を保有する生物又は複合体の単離が可能になる。ファージディスプレイなどのディスプレイ法を用いた2又は3ラウンドの突然変異及び選択により、通常、低ナノモル濃度の範囲の親和性を有する抗体断片が得られる。親和性成熟抗体は、標的抗原に対してナノモル濃度又はさらにはピコモル濃度の親和性を有することができる。

【０４９６】

ファージディスプレイは、抗体の提示及び選択のための広く普及している方法である。抗体を、バクテリオファージ外被タンパク質との融合体として、Fd又はM13バクテリオファージの表面に提示させる。選択は、ファージに提示された抗体がその標的に結合するのを可能にする抗原への曝露を伴い、このプロセスは「パニング」と呼ばれる。抗原に結合したファージを回収し、細菌に感染させて、さらなるラウンドの選択のためのファージを産生させる。総説については、例えば、Hoogenboomの文献、2002, Methods. Mol. Biol. 178:1-37;並びにBradbury及びMarksの文献、2004, J. Immunol. Methods 290:29-49を参照されたい。

【０４９７】

酵母ディスプレイ系(例えば、Boderらの文献、1997, Nat. Biotech. 15:553-57;及びChaoらの文献、2006, Nat. Protocols 1:755-68を参照)では、抗体を、重鎖と軽鎖が柔軟なリンカーによって接続されている単鎖可変融合体(scFv)として提示させることができる。scFvを、Aga1pとのジスルフィド結合を介して酵母細胞壁に付着している酵母凝集素タンパク質Aga2pの接着サブユニットに融合させる。Aga2pを介するタン

パク質の提示により、該タンパク質が細胞表面から離れて突き出され、酵母細胞壁上での他の分子との潜在的な相互作用が最小限に抑えられる。磁気分離及びフローサイトメトリーを用いて、ライブラリーをスクリーニングし、親和性又は安定性が向上した抗体について選択する。目的の可溶性抗原への結合は、ビオチン化された抗原及び蛍光団にコンジュゲートされたストレプトアビジンなどの二次試薬による酵母の標識によって決定される。抗体の表面発現の変動は、scFvに隣接する血球凝集素又はc-Mycエピトープタグのいずれかの免疫蛍光標識によって測定することができる。発現は、提示されたタンパク質の安定性と相関することが示されており、したがって、抗体を安定性及び親和性の向上について選択することができる(例えば、Shustaらの文献、1999, J. Mol. Biol. 292:949-56を参照)。酵母ディスプレイのさらなる利点は、提示されたタンパク質が真核酵母細胞の小胞体でフォールディングされて、小胞体シャペロン及び品質管理機構を利用することである。ひとたび成熟が完了すると、抗体親和性を、酵母の表面に提示されたままで好都合に「漸増させる」ことができ、各々のクローンの発現及び精製の必要性がなくなる。酵母表面ディスプレイの理論的な限界は、他のディスプレイ法よりも機能的ライブラリーのサイズが小さくなる可能性があることであるが;最近のアプローチは、酵母細胞の接合システムを用いて、10^{14}のサイズであると推定される組合せの多様性を生み出してる(例えば、特許公開第2003/0186374号;及びBlaiseらの文献、2004, Gene 342:211-18を参照)。

【０４９８】

リボソームディスプレイでは、抗体-リボソーム-mRNA(ARM)複合体が無細胞系での選択のために作製される。抗体の特定のライブラリーをコードするDNAライブラリーを、終止コドンを欠くスペーサー配列と遺伝的に融合させる。このスペーサー配列は、翻訳されたときに、ペプチジルtRNAにまだ付着していて、リボソームトンネルを占めており、これにより、目的のタンパク質がリボソームから突き出てフォールディングすることが可能になる。結果として生じるmRNA、リボソーム、及びタンパク質の複合体は、表面に結合したリガンドに結合することができ、該リガンドによる親和性捕捉によって、抗体とそれをコードするmRNAの同時単離が可能になる。その後、リボソームに結合したmRNAを逆転写させてcDNAに戻し、これをその後、突然変異誘発に供して、次のラウンドの選択で使用することができる(例えば、Fukudaらの文献、2006, Nucleic Acids Res. 34:e127を参照)。mRNAディスプレイでは、ピューロマイシンをアダプター分子として用いて、抗体とmRNAの共有結合が確立される(Wilsonらの文献、2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:3750-55)。

【０４９９】

これらの方法は完全にインビトロで行われるので、それらは他の選択技術に優る2つの主な利点を提供する。第一に、ライブラリーの多様性は、細菌細胞の形質転換効率によってではなく、試験管内に存在するリボソーム及び異なるmRNA分子の数のみによって制限される。第二に、どの多様化工程の後にもライブラリーを形質転換する必要がないので、ランダムな突然変異を、各々の選択回の後に、例えば、非プルーフリーディングポリメラーゼによって容易に導入することができる。

【０５００】

哺乳動物細胞ディスプレイ系(例えば、Bowersらの文献、2011, Proc Natl Acad Sci USA. 108:20455-60を参照)では、IgGの完全ヒトライブラリーを、予め組み換えられたD(J)領域に結合させた生殖系列配列のV遺伝子セグメントに基づいて構築する。重鎖及び軽鎖の全長V領域をヒト重鎖及び軽鎖定常領域とアセンブルし、哺乳動物細胞株(例えば、HEK293)にトランスフェクトする。トランスフェクトされたライブラリーを拡大し、ストレプトアビジン(SA)カップリング磁気ビーズに対する数ラウンドの陰性選択と、その後のビオチン化された標的タンパク質、ペプチド断片、又はエピトープでコーティングされたSAカップリング磁気ビーズに対する1ラウンドの陽性選択に供した。陽性選択された細胞を拡大し、その後、FACSのラウンドによって選別して、標的タンパク質、ペプチド断片、又はエピトープに特異的に結合する抗体を提示する単一細胞クローン

を単離する。これらの単一細胞クローン由来の重鎖と軽鎖の対を、さらなる成熟のために、AIDとともに、再トランスフェクトする。AID誘発性体細胞超突然変異とカップリングさせた数ラウンドの哺乳動物細胞ディスプレイは、高特異性の高親和性抗体を生成させる。

【０５０１】

多様性は、標的化された様式で又はランダム導入によって、抗体ライブラリーのCDR又は全V遺伝子に導入することができる。前者のアプローチは、高レベル又は低レベルの突然変異誘発によって抗体のCDRの全てを順次標的とするか、或いは体細胞超突然変異の孤立したホットスポット(例えば、Hoらの文献、2005, J. Biol. Chem. 280:607-17を参照)又は実験的根拠もしくは構造的理由から親和性に影響を及ぼすことが疑われる残基を標的とすることを含む。具体的な実施態様において、体細胞超突然変異は、例えば、SHM-XEL(商標)プラットフォーム(AnaptysBio, San Diego, CA)を用いるAID誘発性体細胞超突然変異によって行われる。ランダム突然変異は、大腸菌突然変異誘発株、DNAポリメラーゼによるエラーを起こしやすい複製(例えば、Hawkinsらの文献、1992, J. Mol. Biol. 226: 889-896を参照)、又はRNAレプリカーゼを用いて、全V遺伝子にわたって導入することができる。多様性は、DNAシャッフリング又は類似の技法による天然に多様性のある領域の置換によって導入することもできる(例えば、Luらの文献、2003, J. Biol. Chem. 278:43496-507; 米国特許第5,565,332号及び第6,989,250号を参照)。代替的な技法は、フレームワーク領域残基に伸長している超可変ループを標的とするか(例えば、Bondらの文献、2005, J. Mol. Biol. 348:699-709を参照)、CDRにおけるループの欠失及び挿入を利用するか、又はハイブリダイゼーションに基づく多様化を使用する(例えば、米国特許公開第2004/0005709号を参照)。CDRの多様性を生成させるさらなる方法は、米国特許第7,985,840号に開示されている。抗体ライブラリー及び/又は抗体親和性成熟を生成させるために使用することができるさらなる方法は、例えば、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第8,685,897号及び第8,603,930号、並びに米国公開第2014/0170705号、第2014/0094392号、第2012/0028301号、第2011/0183855号、及び第2009/0075378号に開示されている。

【０５０２】

ライブラリーのスクリーニングは、当技術分野で公知の様々な技法によって達成することができる。例えば、BTN1A1を、固体支持体、カラム、ピン、もしくはセルロース/ポリ(フッ化ビニリデン)膜/他のフィルター上に固定化するか、吸着プレートに固定されるもしくは細胞選別で使用される宿主細胞上で発現させるか、又はストレプトアビジンコーティングされたビーズによる捕捉のためにビオチンにコンジュゲートするか、又はディスプレイライブラリーをパニングするための任意の他の方法で使用することができる。

【０５０３】

インビトロ親和性成熟法の総説については、例えば、例えば、Hoogenboomの文献、2005, Nature Biotechnology 23:1105-16; Quiroz及びSinclairの文献、2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51;並びにこれらの中の参考文献を参照されたい。

【０５０４】

(4.3.2.2 抗BTN1A1抗体の修飾)

抗BTN1A1抗体の共有結合的修飾は、本開示の範囲内に含まれる。共有結合的修飾は、抗BTN1A1抗体の標的アミノ酸残基を、抗BTN1A1抗体の選択された側鎖又はN-末端もしくはC-末端残基と反応することができる有機誘導体化剤と反応させることを含む。他の修飾には、グルタミニル残基及びアスパラギニル残基の、それぞれ、対応するグルタミル残基及びアスパルチル残基への脱アミド化、プロリン及びリジンのヒドロキシル化、セリル残基又はトレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リジン、アルギニン、及びヒスチジン側鎖のα-アミノ基のメチル化(例えば、Creightonの文献、タンパク質:構造及び分子特性(Proteins: Structure and Molecular Properties) 79-86(1983)

を参照)、N-末端アミンのアセチル化、並びに任意のC-末端カルボキシル基のアミド化が含まれる。

【０５０５】

本開示の範囲内に含まれる抗BTN1A1抗体の他のタイプの共有結合的修飾には、抗体又はポリペプチドのネイティブなグリコシル化パターンを改変すること(例えば、Beckらの文献、2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501;及びWalshの文献、2010, Drug Discov. Today 15:773-80を参照)、並びに抗体を、例えば、米国特許第4,640,835号;第4,496,689号;第4,301,144号;第4,670,417号;第4,791,192号;又は第4,179,337号に示されている様式で、種々の非タンパク質性ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール、又はポリオキシアルキレンのうちの1つに連結することが含まれる。

【０５０６】

本開示の抗BTN1A1抗体を修飾して、別の異種ポリペプチド又はアミノ酸配列、例えば、エピトープタグ(例えば、Terpeの文献、2003, Appl. Microbiol. Biotechnol. 60:523-33を参照)又はIgG分子のFc領域(例えば、Aruffoの文献、抗体融合タンパク質(Antibody Fusion Proteins) 221-42(Chamow及びAshkenazi編、1999)を参照)に融合した抗BTN1A1抗体を含むキメラ分子を形成させることもできる。

【０５０７】

また本明細書に提供されるのは、BTN1A1抗原に結合する本明細書に提供される抗体と異種ポリペプチドとを含む融合タンパク質である。いくつかの実施態様において、抗体を融合させる異種ポリペプチドは、細胞表面に発現したBTN1A1を有する細胞に該抗体を標的化するのに有用である。

【０５０８】

また本明細書に提供されるのは、BTN1A1抗原に結合する抗体のパネルである。具体的な実施態様において、抗体のパネルは、異なる会合速度、異なる解離速度、BTN1A1抗原に対する異なる親和性、及び/又はBTN1A1抗原に対する異なる特異性を有する。いくつかの実施態様において、パネルは、約10、約25、約50、約75、約100、約125、約150、約175、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、もしくは約1000個の抗体、又はそれより多くの抗体を含むか、或いは該抗体からなる。抗体のパネルは、例えば、ELISAなどのアッセイのために、例えば、96-ウェル又は384-ウェルプレートで使用することができる。

【０５０９】

(4.3.3　抗BTN1A1抗体の調製)

抗BTN1A1抗体は、抗BTN1A1抗体をコードする核酸を含有するベクターで形質転換又はトランスフェクトされた細胞を培養することにより産生することができる。本開示の抗体のポリペプチド成分をコードするポリヌクレオチド配列は、標準的な組換え技法を用いて得ることができる。所望のポリヌクレオチド配列をハイブリドーマ細胞などの抗体産生細胞から単離し、シークエンシングすることができる。或いは、ポリヌクレオチドを、ヌクレオチド合成装置又はPCR法を用いて合成することができる。ひとたび得られれば、ポリペプチドをコードする配列を、宿主細胞内で異種ポリヌクレオチドを複製及び発現することができる組換えベクター中に挿入する。入手可能であり、かつ当技術分野で公知である多くのベクターを本開示の目的のために使用することができる。適切なベクターの選択は、主に、ベクター中に挿入されることになる核酸のサイズ及びベクターで形質転換されることになる特定の宿主細胞に依存する。本開示の抗体を発現させるのに好適な宿主細胞としては、原核生物、例えば、グラム陰性又はグラム陽性生物を含む、古細菌(Archaebacteria)及び真正細菌(Eubacteria)、真核微生物、例えば、糸状菌又は酵母、無脊椎動物細胞、例えば、昆虫細胞又は植物細胞、並びに脊椎動物細胞、例えば、哺乳動物宿主細胞株が挙げられる。宿主細胞を上記の発現ベクターで形質転換し、プロモーターを誘導するか、形質転換体を選択するか、又は所望の配列をコードする遺伝子を増幅するため

に適宜修飾された従来の栄養培地中で培養する。宿主細胞によって産生された抗体は、当技術分野で公知の標準的なタンパク質精製法を用いて精製される。

【０５１０】

ベクターの構築、発現、及び精製を含む、抗体生産方法は、Pluckthunらの文献、抗体エンジニアリング:大腸菌における抗体産生: PCRから発酵まで(Antibody Engineering: Producing antibodies in Escherichia coli: From PCR to fermentation)203-252(McCaffertyら編、1996); Kwong及びRaderの文献、Fab抗体断片の大腸菌発現及び精製(E. coli expression and purification of Fab antibody fragments)、タンパク質科学の最新プロトコル(Current Protocols in Protein Science)(2009)所収; Tachibana及びTakekoshiの文献、大腸菌における抗体Fab断片の産生(Production of Antibody Fab Fragments in Escherischia coli)、抗体発現及び産生(Antibody Expression and Production)(Al-Rubeai編、2011)所収;並びに治療用モノクローナル抗体:ベンチから臨床まで(Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic)(An編、2009)にさらに記載されている。

【０５１１】

当然ながら、当技術分野で周知である代替的な方法を利用して、抗BTN1A1抗体を調製し得ることが想定される。例えば、適切なアミノ酸配列又はその部分を、固相法を用いた直接ペプチド合成によって産生することができる(例えば、Stewartらの文献、固相ペプチド合成(Solid-Phase Peptide Synthesis)(1969);及びMerrifieldの文献、1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54を参照)。インビトロのタンパク質合成は、手作業の技法を用いて又は自動化によって行うことができる。抗BTN1A1抗体の様々な部分を別々に化学合成し、化学的又は酵素的な方法を用いて組み合わせて、所望の抗BTN1A1抗体を産生することができる。或いは、抗体を、例えば、米国特許第5,545,807号及び第5,827,690号に開示されているように、抗体を発現するよう改変されたトランスジェニック動物の細胞又は体液、例えば、乳から精製することができる。

【０５１２】

(4.3.4　免疫コンジュゲート)

本開示は、合成リンカーによって1以上の非抗体物質に共有結合された本開示の抗BTN1A1抗体のいずれか1つを含むコンジュゲートも提供する。

【０５１３】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される抗体は、診断用又は検出可能な分子にコンジュゲートされるか又は組換え融合される。コンジュゲートされた又は組換え融合された抗体は、例えば、BTN1A1媒介疾患の発生、発症、進行、及び/又は重症度をモニタリング又は予後予測するのに有用であり得る。

【０５１４】

そのような診断及び検出は、例えば、抗体を検出可能な物質にカップリングさせることにより達成することができ、該検出可能な物質には、様々な酵素、例えば、限定されないが、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β-ガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼ;補欠分子族、例えば、限定されないが、ストレプトアビジン/ビオチン又はアビジン/ビオチン;蛍光物質、例えば、限定されないが、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、又はフィコエリスリン;発光物質、例えば、限定されないが、ルミノール;生体発光物質、例えば、限定されないが、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びイクオリン;化学発光物質、例えば、限定されないが、アクリジニウム系化合物又はHALOTAG;放射性物質、例えば、限定されないが、ヨウ素(^{131}I、^{125}I、^{123}I、及び^{121}I)、炭素(^{14}C)、硫黄(^{35}S)、トリチウム(^{3}H)、インジウム(^{115}In、^{113}In、^{112}In、及び^{111}In)、テクネチウム(^{99}Tc)、タリウム(^{201}Ti)、ガリウム(^{68}Ga及び^{67}Ga)、パラジウム(^{103}Pd)、モリブデン(^{99}Mo)、キセノン(^{133}Xe)、フッ素(^{18}F)、^{153}Sm、^{177}Lu、^{159}Gd、^{149}Pm、^{140}La、^{175}Yb、^{166}Ho、^{90}Y、^{47}Sc、^{186}Re、^{188}Re、^{142}Pr、^{105}Rh、^{97}Ru、^{68}Ge、^{57}Co、^{65}Zn、^{85}Sr、

^{32}P、^{153}Gd、^{169}Yb、^{51}Cr、^{54}Mn、^{75}Se、^{113}Sn、又は^{117}Sn;様々な陽電子放射断層撮影法を用いる陽電子放射金属;並びに非放射性常磁性金属イオンが含まれるが、これらに限定されない。

【０５１５】

また本明細書に提供されるのは、融合タンパク質を作製するために、異種タンパク質もしくはポリペプチド(又はこれらの断片、例えば、約10、約20、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、又は約100アミノ酸のポリペプチド)に組換え融合されているか又は化学的にコンジュゲートされている(共有結合的もしくは非共有結合的コンジュゲーション)抗体、及びその使用である。特に、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される抗体の抗原結合断片(例えば、Fab断片、Fc断片、Fv断片、F(ab)$_2$断片、VHドメイン、VH CDR、VLドメイン、又はVL CDR)と異種タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドとを含む融合タンパク質である。一実施態様において、抗体を融合させる異種タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドは、該抗体を、特定の細胞型、例えば、BTN1A1を発現する細胞に標的化するのに有用である。例えば、特定の細胞型によって発現される細胞表面受容体に結合する抗体を、本明細書に提供される修飾抗体に融合させるか又はコンジュゲートすることができる。

【０５１６】

さらに、本明細書に提供される抗体を、マーカー又は「タグ」配列、例えば、ペプチドに融合させて、精製を容易にすることができる。具体的な実施態様において、マーカー又はタグアミノ酸配列は、その多くが市販されている、ヘキサ-ヒスチジンペプチド、例えば、特に、pQEベクター(例えば、QIAGEN社を参照)中に提供されているタグである。例えば、Gentzらの文献、1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824に記載されているように、ヘキサ-ヒスチジンは、融合タンパク質の好都合な精製をもたらす。精製に有用な他のペプチドタグとしては、インフルエンザ血球凝集素タンパク質に由来するエピトープに相当する血球凝集素(「HA」)タグ(Wilsonらの文献、1984, Cell 37:767-78)、及び「FLAG」タグが挙げられるが、これらに限定されない。

【０５１７】

部分(ポリペプチドを含む)を抗体に融合させる又はコンジュゲートする方法は、公知である(例えば、Arnonらの文献、癌療法における薬物の免疫標的化用のモノクローナル抗体(Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy)、モノクローナル抗体及び癌療法(Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy) 243-56(Reisfeldら編、1985)所収; Hellstromらの文献、薬物送達用の抗体(Antibodies for Drug Delivery)、制御薬物送達(Controlled Drug Delivery) 623-53(Robinsonら編、第2版、1987)所収; Thorpeの文献、癌療法における細胞毒性剤の抗体担体:総説(Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review)、モノクローナル抗体:生物学的及び臨床的応用(Monoclonal Antibodies: Biological and Clinical Applications) 475-506 (Pincheraら編、1985)所収;癌療法における放射性標識抗体の治療的使用の解析、結果、及び将来的展望(Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy)、癌の検出及び治療用のモノクローナル抗体(Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy) 303-16(Baldwinら編、1985)所収; Thorpeらの文献、1982, Immunol. Rev. 62:119-58; 米国特許第5,336,603号;第5,622,929号;第5,359,046号;第5,349,053号;第5,447,851号;第5,723,125号;第5,783,181号;第5,908,626号;第5,844,095号;及び第5,112,946号; EP 307,434号; EP 367,166号; EP 394,827号; PCT公開WO 91/06570号、WO 96/04388号、WO 96/22024号、WO 97/34631号、及びWO 99/04813号; Ashkenaziらの文献、1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 10535-39; Traunecker らの文献、1988, Nature, 331:84-86; Zhengらの文献、1995, J. Immunol. 154:5590-600;並びにVilらの文献、1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-41を参照)。

【０５１８】
融合タンパク質は、例えば、遺伝子シャッフリング、モチーフシャッフリング、エキソンシャッフリング、及び/又はコドンシャッフリング(「DNAシャッフリング」と総称される)の技法によって作製することができる。DNAシャッフリングを利用して、例えば、より高い親和性及びより低い解離速度を有する抗体を含む、本明細書に提供される抗BTN1A1抗体の活性を変化させることができる(例えば、米国特許第5,605,793号;第5,811,238号;第5,830,721号;第5,834,252号;及び第5,837,458号; Pattenらの文献、1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayamaの文献、1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hanssonらの文献、1999, J. Mol. Biol. 287:265-76;並びにLorenzo及びBlascoの文献、1998, Biotechniques 24(2):308-13を参照)。抗体、又はコードされた抗体を、組換えの前に、エラーを起こしやすいPCR、ランダムなヌクレオチド挿入、又は他の方法によるランダムな突然変異誘発に供することにより改変することができる。本明細書に提供される抗体をコードするポリヌクレオチドを、1以上の異種分子の1以上の成分、モチーフ、セクション、部分、ドメイン、断片などと組み換えることができる。

【０５１９】
本明細書に提供される抗体を第二の抗体にコンジュゲートして、例えば、米国特許第4,676,980号に記載されているような抗体ヘテロコンジュゲートを形成させることもできる。

【０５２０】
本明細書に提供されるBTN1A1に結合する抗体は、免疫アッセイ又は標的抗原の精製に特に有用である固体支持体に付着させることもできる。そのような固体支持体としては、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、又はポリプロピレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０５２１】
リンカーは、細胞内でのコンジュゲートされた薬剤の放出を容易にする「切断可能なリンカー」であってもよいが、非切断性リンカーも本明細書において想定される。本開示のコンジュゲートで使用するためのリンカーとしては、限定するものではないが、酸不安定性リンカー(例えば、ヒドラゾンリンカー)、ジスルフィド含有リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー(例えば、アミノ酸、例えば、バリン及び/もしくはシトルリンを含むペプチドリンカー、例えば、シトルリン-バリンもしくはフェニルアラニン-リジン)、光不安定性リンカー、ジメチルリンカー(例えば、Chariらの文献、1992, Cancer Research 52:127-131;米国特許第5,208,020号を参照)、チオエーテルリンカー、又は多剤輸送体を介する耐性を回避するように設計された親水性リンカー(例えば、Kovtunらの文献、2010, Cancer Res. 70:2528-2537を参照)が挙げられる。

【０５２２】
抗体と薬剤のコンジュゲートは、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えば、BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、スルホ-EMCS、スルホ-GMBS、スルホ-KMUS、スルホ-MBS、スルホ-SIAB、スルホ-SMCC、スルホ-SMPB、及びSVSB(スクシニミジル-(4-ビニルスルホン)ベンゾエート)を用いて作製することができる。本開示は、抗体と薬剤のコンジュゲートが当技術分野で開示されている任意の好適な方法(例えば、バイオコンジュゲート技法(Bioconjugate Techniques)(Hermanson編、第2版、2008)を参照)を用いて調製され得ることをさらに想定している。

【０５２３】
抗体及び薬剤の従来のコンジュゲーション戦略は、Lys残基のε-アミノ基又はCys残基のチオール基が関与するランダムコンジュゲーション化学に基づいており、これは、不均一なコンジュゲートを結果として生じる。最近開発された技法によって、抗体への部位特異的コンジュゲーションが可能になり、均一なローディングがもたらされ、抗原結合又は薬物動態が改変されたコンジュゲート亜集団が回避される。これらには、反応性チオー

ル基を提供し、かつ免疫グロブリンのフォールディング及びアセンブリを妨害することも抗原結合を改変することもない重鎖及び軽鎖上の位置でのシステイン置換を含む「チオマブ(thiomab)」の人為的作製が含まれる(例えば、Junutulaらの文献、2008, J. Immunol. Meth. 332: 41-52;及びJunutulaらの文献、2008, Nature Biotechnol. 26:925-32を参照)。別の方法では、終止コドンUGAを終結からセレノシステイン挿入へとコードし直すことにより、セレノシステインが抗体配列中に共翻訳的に挿入され、他の天然アミノ酸の存在下でのセレノシステインの求核性セレノール基における部位特異的な共有結合的コンジュゲーションが可能になる(例えば、Hoferらの文献、2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:12451-56;及びHoferらの文献、2009, Biochemistry 48(50):12047-57を参照)。

【0524】

(4.4 抗体及び組成物を使用する方法)

(4.4.1 BTN1A1を検出するためのIHC法)

ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織での免疫組織化学(IHC)は、目的の標的タンパク質を発現する細胞を同定し、潜在的な毒性を予測することによる研究開発治療キャンペーンにおける極めて重要な工程である。堅牢なIHCアッセイは、最適な特異性及び感度で標的を確実に認識する好適な一次抗体に依存する。FFPE組織は、多くの場合、立体構造が改変された過剰に固定されたタンパク質を提示し、これにより、非IHCアッセイで検証された抗体の再利用が極めて不確実になる。組織の調製及び保存プロセスにおいて、ホルマリンなどの架橋剤が使用される場合、ホルマリン固定によって、エピトープが遮蔽され、免疫反応性が減少する可能性がある(Arnoldらの文献、Biotech Histochem 71:224-230(1996)を参照)。ホルマリン固定は、固定時間の増加によって、ホルムアルデヒド基のタンパク質への結合が平衡点まで持続する時間依存的なプロセスである(Foxらの文献、J Histochem Cytochem 33:845-853(1985)を参照)。研究により、ホルマリン固定は、特に長時間に及ぶ場合、抗原性の減少をもたらすことが示されており(Battifora及びKopinskiの文献、J Histochem Cytochem 34:1095-1100(1986)を参照)、これにより、ホルマリン固定組織の診断用IHCへの使用が制限される(Ramos-Varaの文献、Vet Pathol 42:405-426(2005)、Websterらの文献、J Histochem Cytochem. 57(8): 753-761(2009)を参照)。新しいIHC抗体の作製は、好適な試薬が市販されていない場合、多くの候補を関連する対照に対してスクリーニングすることを必要とする。

【0525】

一態様において、本明細書に提供されるのは、ホルマリン固定パラフィン包埋(「FFPE」)試料中のBTN1A1を検出する方法である。

【0526】

いくつかの実施態様において、本開示の方法によって検出されるBTN1A1には、細胞によって天然に発現されているか又はポリペプチドをコードする遺伝子もしくはcDNAでトランスフェクトされた細胞上で発現させることができる、任意のBTN1A1変異体、アイソフォーム、及び種ホモログが含まれる。特記されていない場合、好ましくは、BTN1A1は、ヒトBTN1A1である。

【0527】

いくつかの実施態様において、本開示の方法で使用される試料は、体液又は組織から収集された細胞を含む。いくつかの実施態様において、試料は、生物に見られる任意の組織を含み得る。いくつかの実施態様において、生物は、脊椎動物又は非脊椎動物の生物を含む。いくつかの実施態様において、脊椎動物は、ヒト又は非ヒト霊長類を含む。いくつかの実施態様において、サルは、カニクイザル(カニクイザル(Macaca fascicularis))、アカゲザル(cynomolgus monkey)(アカゲザル(Macaca mulatta))、マーモセット(コモンマーモセット(Callithrix jacchus))、チンパンジー(Chimpanzee)(チンパンジー(Pan troglodytes))、ボノボ(Bonobo)(ボノボ(Pan paniscus))、ボルネオオランウータン(Bornean orangutan)(ボルネオオランウータン(Pongo pygmaeus))、ス

マトラオランウータン(sumatran orangutan)(スマトラオランウータン(Pongo abelii))、タパヌリオランウータン(Tapanuli orangutan)(タパヌリオランウータン(Pongo tapanuliensis))、又は任意の他の既知の霊長類種を含む。いくつかの実施態様において、組織は、腫瘍組織を含む。いくつかの実施態様において、腫瘍組織は、良性腫瘍を含む。別の実施態様において、腫瘍組織は、前悪性腫瘍を含む。他の実施態様において、腫瘍組織は、悪性腫瘍を含む。本開示によって包含される例示的な腫瘍組織の非包括的リストには、肉腫、癌腫、腺癌、リンパ腫、乳房腫瘍、乳腺腫瘍、前立腺腫瘍、頭頸部腫瘍、脳腫瘍、下垂体腫瘍、膠芽腫、髄芽細胞腫、非定型奇形腫様/横紋筋様腫瘍、膀胱腫瘍、膵臓腫瘍、島腫瘍、肝臓腫瘍、卵巣腫瘍、結腸直腸腫瘍、肺腫瘍、気管支腫瘍、気管気管支腫瘍、皮膚腫瘍、リンパ系腫瘍、及び消化管腫瘍が含まれる。

【０５２８】

さらなる実施態様において、組織は、脳組織を含み得る。脳組織は、脳の線条体領域、視床領域、中脳領域、又は延髄領域をさらに含み得る。

【０５２９】

いくつかの実施態様において、本開示の方法で使用される試料は、対象から得られる。いくつかの実施態様において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施態様において、哺乳動物は、ヒト又は非霊長類ヒトである。他の実施態様において、哺乳動物は、カニクイザルである。試料は、当技術分野で公知の任意の方法によって収集することができる。当業者は、収集手順が試料のタイプ及び意図される分析によって異なることを理解しているであろう。例えば、血液試料は、真空管システムで静脈内経路によって収集することができる。脳組織は、頭皮を切開し、頭蓋骨に穴を開け、針を脳に挿入して、脳組織を得ることにより収集することができる。

【０５３０】

本開示のいくつかの実施態様において、組織又は細胞試料を固定又は包埋することができる。例えば、再現性がありかつ現実味のある方法で細胞及び組織を保存するために、固定剤が必要とされる場合がある。固定剤は、細胞及び組織を安定化し、それにより、それらを処理及び染色技法の厳しさから保護することもできる。例えば、組織ブロック、切片、又は塗抹標本を含む試料は、固定液に浸漬するか、又は塗抹標本の場合、乾燥させることができる。

【０５３１】

組織標本を固定及び包埋する多くの方法が公知であり、例えば、ホルマリン固定と後続のパラフィン包埋(FFPE)がある。任意の好適な固定剤を使用することができる。例としては、エタノール、酢酸、ピクリン酸、2-プロパノール、3,3'-ジアミノベンジジンテトラヒドロクロリド二水和物、アセトイン(モノマーの混合物)及びダイマー、アクロレイン、クロトンアルデヒド(シス＋トランス)、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、グリオキサル、二クロム酸カリウム、過マンガン酸カリウム、四酸化オスミウム、パラホルムアルデヒド、塩化第二水銀、トリレン-2,4-ジイソシアネート、トリクロロ酢酸、タングステン酸が挙げられる。他の例としては、ホルマリン(水性ホルムアルデヒド)及び中性緩衝ホルマリン、グルタルアルデヒド、カルボジイミド、イミデート、ベンゾエキノン、オスミン酸、並びに四酸化オスミウムが挙げられる。新鮮な生検標本、細胞学的調製物(触診調製物及び血液塗抹を含む)、凍結切片、及びIHC解析用の組織を、エタノール、酢酸、メタノール、及び/又はアセトン試料を含む有機溶媒中で固定することができる。

【０５３２】

本開示のいくつかの実施態様において、本方法は、非特異的相互作用を低下させながら、試料中の標的分子の反応性又は接近可能性を増大させるための前処理工程を含む。このプロセスは、抗原賦活化と呼ばれ、これは、標的賦活化、エピトープ賦活化、標的アンマスキング、又は抗原アンマスキングとしても知られる。例えば、Shiらの文献、J Histochem Cytochem, 45(3): 327(1997)を参照されたい。

【０５３３】

(4.4.2　治療方法)

一態様において、本明細書に提供されるのは、対象をBTN1A1標的化物質で治療する方法であって、該対象由来の試料中のBTN1A1を検出する工程を含む、方法である。いくつかの実施態様において、対象をBTN1A1標的化物質で治療する方法はまず、BTN1A1を検出することを含む。本明細書に開示される方法のいずれかを、BTN1A1を検出する方法で使用することができる。

【０５３４】

いくつかの実施態様において、BTN1A1標的化物質は、当技術分野で公知の任意のBTN1A1標的化物質を含む。本明細書で使用される場合、「標的化物質」は、目的の標的と相互作用することができる任意の分子を指す。したがって、いくつかの実施態様において、標的化物質は、キメラ抗原受容体(CAR) T細胞又はT細胞再指向性抗体を含む。他の実施態様において、標的化物質は、抗体又はその抗原結合断片を含む。いくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合断片は、抗BTN1A1抗体又はその抗原結合断片を含み得る。さらなる実施態様において、抗体は、二重特異性又は多重特異性抗体を含み得る。二重特異性又は多重特異性抗体は、抗BTN1A1二重特異性又は多重特異性抗体を含み得る。他の実施態様において、標的化物質は、BTN1A1に結合することができる小分子を含み得る。他の実施態様において、標的化物質は、BTN1A1ポリペプチドを含み得る。

【０５３５】

いくつかの実施態様において、目的の標的は、可溶性ポリペプチドである。他の実施態様において、目的の標的は、受容体を含む膜結合ポリペプチドである。いくつかの実施態様において、受容体は、BTN1A1を含む。

【０５３６】

いくつかの実施態様において、本治療方法の対象は、疾患、障害、疾病、又は症候群を有する。いくつかの実施態様において、疾患、障害、疾病、又は症候群は、当技術分野で公知の任意のヒト疾患、障害、疾病、又は症候群であり得る。いくつかの実施態様において、本開示の標的化物質を用いて、BTN1A1によって媒介される疾患を治療することもできる。いくつかの実施態様において、本開示の標的化物質は、BTN1A1を発現する疾患細胞を消失させることもできる。

【０５３７】

いくつかの実施態様において、本治療方法の対象は、癌又は腫瘍を有する。他の実施態様において、癌は、肛門癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、子宮頸癌、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄増殖性新生物、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、卵管癌、胆嚢癌、胃(gastric)(胃(stomach))癌、頭頸部癌、肝臓癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、白血病、肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膵癌、黒色腫、メルケル細胞癌(皮膚癌)、中皮腫、悪性副鼻腔及び鼻腔癌(頭頸部癌)、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌(頭頸部癌)、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、皮膚癌、小腸癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、膣内癌、並びに外陰癌を含み得る。

【０５３８】

さらなる実施態様において、乳癌の例としては、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、上皮内腺管癌、及び非浸潤性小葉癌が挙げられるが、これらに限定されない。呼吸器癌の例としては、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、気管支腺腫、及び胸膜肺芽腫が挙げられるが、これらに限定されない。脳腫瘍の例としては、脳幹及び視床下部神経膠腫、小脳及び大脳星細胞腫、髄芽細胞腫、上衣細胞腫、並びに神経外胚葉及び松果体腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。男性器腫瘍としては、前立腺癌及び精巣癌が挙げられるが、これらに限定されない。女性器腫瘍としては、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌、膣内癌、外陰癌、及び子宮腫瘍(hysteroma)が挙げられるが、これらに限定されない。消化管腫瘍としては、肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、胆嚢癌、胃癌、膵癌、直腸癌、小腸癌、及び唾液腺癌が挙げられるが、これらに限定されない。尿道腫瘍としては、膀胱癌、陰茎癌、腎臓癌、腎盂癌、尿管癌、及び尿道癌が挙げられるが、これらに限定されない。眼癌としては、眼内黒色腫及び網膜芽腫が挙げられるが、これらに限定されない。肝臓癌の例としては、肝細胞癌(ファイブロラメラ変異を有する又はファイブロラメラ変異を有さない肝細

胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)、及び複合肝細胞胆管癌が挙げられるが、これらに限定されない。皮膚癌としては、扁平細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞癌、及び非黒色腫皮膚癌が挙げられるが、これらに限定されない。頭頸部癌としては、喉頭/下咽頭/鼻咽頭/口咽頭癌、並びに口唇癌及び口腔癌が挙げられるが、これらに限定されない。リンパ腫としては、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキン病、及び中枢神経系リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。肉腫としては、軟部組織肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、及び横紋筋肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【０５３９】

いくつかの実施態様において、癌は、血液癌を含み得る。血液癌は、血液又は骨髄の癌である。いくつかの実施態様において、本開示の血液(又は血行性)癌は、白血病(急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、及び赤白血病)、慢性白血病(慢性骨髄球性白血病、慢性顆粒球性白血病、慢性骨髄性白血病、及び慢性リンパ球性白血病)、真性赤血球増加症、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(無痛及び高悪性度型)、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重鎖病、骨髄異形成症候群、有毛細胞白血病、B細胞リンパ腫、形質細胞白血病、骨髄異形成、二次性白血病;骨髄増殖性症候群(MPS)、又はバーキットリンパ腫(風土性バーキットリンパ腫もしくは散発性バーキットリンパ腫)、悪性形質細胞新生物、BCMA+高悪性度リンパ腫、ケーラー病、及び骨髄腫症、形質細胞白血病;形質細胞腫、B細胞前リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、濾胞性リンパ腫(濾胞性非ホジキンリンパ腫型を含む)、辺縁帯リンパ腫(粘膜関連リンパ組織: MALT 1 MALTリンパ腫、単球様B細胞リンパ腫、有毛リンパ球を伴う脾臓リンパ腫)、マントル細胞リンパ腫;大細胞リンパ腫(びまん性大細胞、びまん性混合細胞、免疫芽球性リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫肺B細胞)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、前駆体B-リンパ芽球性リンパ腫;亜急性骨髄性白血病、骨髄性肉腫、緑色腫、顆粒球性肉腫、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病)、或いは他のB細胞白血病又はリンパ腫を含み得る。

【０５４０】

いくつかの実施態様において、本開示の対象は、形質細胞障害、例えば、重鎖病、原発性又は免疫細胞関連アミロイド症、及び意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)を有する。

【０５４１】

いくつかの実施態様において、本治療方法の対象は、疾患又は障害を有する。いくつかの実施態様において、疾患又は障害は、後天性免疫不全症候群(AIDS)、脳疾患、急性弛緩性脊髄炎(AFM)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、関節炎、骨疾患、炎症性疾患、変形性関節症(OA)、関節リウマチ(RA)、喘息、血液障害、脳疾患、認知症、糖尿病、腸疾患、肝疾患、腎障害、肺疾患、皮膚疾患、消化管疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、高血圧、又は心血管障害を含み得る。他の実施態様において、疾患又は疾病は、胸部、呼吸器、脳、生殖器、消化管、尿道、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、及び副甲状腺の疾患又は障害を含み得る。

【０５４２】

いくつかの実施態様において、本治療方法の対象は、免疫学的障害、及び特に、自己免疫障害を有する。いくつかの実施態様において、自己免疫障害としては、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グラーブ病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、急速進行性糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(SLE)、I型糖尿病、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、グラーブ病、原発性胆汁性肝硬変、ウェゲナー肉芽腫症、結核、及び移植片対宿主病、免疫媒介性血小板減少症、溶血性貧血、水疱性類天疱瘡、重症筋無力症、グレーブス病、アジソン病、落葉状天疱瘡、乾癬、乾癬性関節炎、並びに強

直性脊椎炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【０５４３】

いくつかの実施態様において、本治療方法の対象は、炎症性疾患を有する。いくつかの実施態様において、炎症性疾患は、関節リウマチ、乾癬、アレルギー、喘息、クローン病などの自己免疫疾患、IBD、線維筋痛症、肥満細胞症、セリアック病、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される。さらに、本方法は、糖尿病、特に、1型糖尿病を治療するために有用であり得る。

【０５４４】

(4.5　医薬組成物)

一態様において、本開示は、本開示の少なくとも1つの抗BTN1A1抗体を含む医薬組成物をさらに提供する。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、1)抗BTN1A1抗体及び2)医薬として許容し得る担体を含む。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、BTN1A1によって媒介される疾患又は疾病のインビボ診断のために、対象に投与される。

【０５４５】

抗体を含む医薬組成物は、所望の純度を有する抗体を、任意の生理的に許容し得る担体、賦形剤、又は安定化剤(例えば、Remingtonの文献、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第18版、1980)を参照)と混合することにより、水性溶液の形態又は凍結乾燥もしくは他の乾燥形態で保存用に調製される。

【０５４６】

本開示の抗体は、標的細胞/組織への送達のための任意の好適な形態で、例えば、マイクロカプセルもしくはマクロエマルジョンとして(Remingtonの文献、上記; Parkらの文献、2005, Molecules 10:146-61; Malikらの文献、2007, Curr. Drug. Deliv. 4:141-51)、持続放出製剤として(Putney及びBurkeの文献、1998, Nature Biotechnol. 16:153-57)、又はリポソーム中に(Macleanらの文献、1997, Int. J. Oncol. 11:325-32; Kontermannの文献、2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8:39-45)、製剤化することができる。

【０５４７】

本明細書に提供される抗体は、例えば、コアセルベーション法によるか又は界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル及びポリ-(メタクリル酸メチル)マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系(例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、及びナノカプセル)中、又はマクロエマルジョン中に封入することもできる。そのような技法は、例えば、Remingtonの文献(上記)に開示されている。

【０５４８】

様々な組成物及び送達系が公知であり、かつ本明細書に記載されるBTN1A1に結合する抗体とともに使用することができ、これには、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルへの封入、抗体を発現することができる組換え細胞、受容体媒介性エンドサイトーシス(例えば、Wu及びWuの文献、1987, J. Biol. Chem. 262:4429-32を参照)、レトロウイルスもしくは他のベクターの部分としての核酸の構築などが含まれるが、これらに限定されない。別の実施態様において、組成物を制御放出又は持続放出系で送達することができる。一実施態様において、ポンプを用いて、制御又は持続放出を達成することができる(例えば、Langerの文献、上記; Seftonの文献、1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40; Buchwaldらの文献、1980, Surgery 88:507-16;及びSaudekらの文献、1989, N. Engl. J. Med. 321:569-74を参照)。別の実施態様において、ポリマー材料を用いて、予防剤もしくは治療剤(例えば、本明細書に記載されるBTN1A1に結合する抗体)又は本発明の組成物の制御又は持続放出を達成することができる(例えば、制御放出の医学的応用(Medical Applications of Controlled Release)(Langer及びWise編、1974);薬物バイオアベイラビリティーの制御、医薬品設計、及び性能(Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance)(Smolen

及びBall編、1984); Ranger及びPeppasの文献、1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126; Levyらの文献、1985, Science 228:190-92; Duringらの文献、1989, Ann. Neurol. 25:351-56; Howardらの文献、1989, J. Neurosurg. 71:105-12;米国特許第5,679,377号;第5,916,597号;第5,912,015号;第5,989,463号;及び第5,128,326号; PCT公開WO 99/15154号及びWO 99/20253号を参照)。持続放出製剤で使用されるポリマーの例としては、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチレン-コ-酢酸ビニル)、ポリ(メタクリル酸)、ポリグリコリド(PLG)、ポリ無水物、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリアクリルアミド、ポリ(エチレングリコール)、ポリラクチド(PLA)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)、及びポリオルトエステルが挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、持続放出製剤で使用されるポリマーは、不活性で、浸出性不純物を含まず、保存時に安定で、滅菌性で、かつ生体分解性である。

【０５４９】

また別の実施態様において、制御又は持続放出系を、特定の標的組織、例えば、鼻孔又は肺の近くに配置することができ、したがって、全身用量のごく一部しか必要としない(例えば、Goodsonの文献、制御放出の医学的応用(Medical Applications of Controlled Release)、第2巻、115-38(1984)を参照)。制御放出系は、例えば、Langerの文献、1990, Science 249:1527-33によって論じられている。当業者に公知の任意の技法を用いて、本明細書に記載されるBTN1A1に結合する1以上の抗体を含む持続放出製剤を産生することができる(例えば、米国特許第号4,526,938号、PCT公開WO 91/05548号及びWO 96/20698号、Ningらの文献、1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-89; Songらの文献、1995, PDA J. of Pharma. Sci. & Tech. 50:372-97; Cleekらの文献、1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-54;並びにLamらの文献、1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-60を参照)。

【０５５０】

(4.6　キット)

また本明細書に提供されるのは、好適なパッケージング材料に包装された、本明細書に提供される抗体(例えば、抗BTN1A1抗体)、又はその組成物(例えば、医薬組成物)を含むキットである。キットは、任意に、構成要素の説明又は構成要素のインビトロ、インビボ、もしくはエクスビボでの使用のための指示を含むラベル又はパッケージングインサートをその中に含む。

【０５５１】

「パッケージング材料」という用語は、キットの構成要素を収容する物理的構造を指す。パッケージング材料は、構成要素を滅菌状態に維持することができ、そのような目的のために一般に使用される材料(例えば、紙、コルゲートファイバー、ガラス、プラスチック、ホイル、アンプル、バイアル、チューブなど)で作ることができる。

【０５５２】

本明細書に提供されるキットは、ラベル又はインサートを含むことができる。ラベル又はインサートには、構成要素、キット、もしくは梱包材(例えば、箱)から独立した又はこれらに貼り付けられた、或いは例えば、キットの構成要素を含有するアンプル、チューブ、又はバイアルに貼り付けられた、「印刷物」、例えば、紙又は厚紙が含まれる。ラベル又はインサートには、コンピュータ可読媒体、例えば、ディスク(例えば、ハードディスク、カード、メモリディスク)、光ディスク、例えば、CD-ROM/RAMもしくはDVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁気テープ、又は電気記憶媒体、例えば、RAM及びROM、或いはこれらのハイブリッド、例えば、磁気/光学記憶媒体、FLASH媒体、又はメモリ型カードがさらに含まれ得る。ラベル又はインサートには、製造業者情報、ロット番号、製造業者所在地、及び日付を特定する情報が含まれ得る。

【０５５３】

本明細書に提供されるキットは、他の構成要素をさらに含むことができる。キットの各々の構成要素は、個々の容器内に入れることができ、様々な容器は全て、単一のパッケージ内にあることができる。キットは、低温保存用に設計することもできる。キットは、本明細書に提供される抗体、又は本明細書に提供される抗体をコードする核酸を含有する細胞を含有するようにさらに設計することができる。キット中の細胞は、使用可能な状態になるまで、適切な保存条件下で維持することができる。

【０５５４】

別途定義されない限り、本明細書で使用される技術的及び科学的用語は全て、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと同様又は同等の方法及び材料を本発明の実施又は試験において使用することができるが、好適な方法及び材料が本明細書に記載されている。

【０５５５】

本明細書に引用される特許出願、刊行物、特許、並びに他の参考文献、GenBank引用、及びATCC引用は全て、その全体が引用により組み込まれる。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先される。

【０５５６】

本明細書で使用される場合、単数形の「a」、「and」、及び「the」は、文脈上、明確に他のものが示されない限り、複数の指示物を含む。したがって、例えば、「ペプチド配列(a peptide sequence)」に対する言及は、複数のそのような配列などを含む。

【０５５７】

本明細書で使用される場合、数値は、本文書の全体を通じて、範囲形式で提示されることが多い。範囲形式の使用は、単に便宜上かつ簡潔にするためのものであり、文脈上、明確に他のものが示されない限り、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではない。したがって、範囲の使用は、文脈上、明確に他のものが示されない限り、全ての可能な部分範囲、その範囲内の全ての個々の数値、並びにそのような範囲内の整数及び範囲内の値もしくは整数の分数を含む全ての数値又は数値範囲を明示的に含む。この構造は、本特許文書の全体を通じて、範囲の広さに関わらず、全ての文脈において適用される。したがって、例えば、90～100%の範囲に対する言及は、91～99%、92～98%、93～95%、91～98%、91～97%、91～96%、91～95%、91～94%、91～93%などを含む。90～100%の範囲に対する言及は、91%、92%、93%、94%、95%、95%、97%など、及び91.1%、91.2%、91.3%、91.4%、91.5%など、92.1%、92.2%、92.3%、92.4%、92.5%なども含む。

【０５５８】

さらに、1～3、3～5、5～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～110、110～120、120～130、130～140、140～150、150～160、160～170、170～180、180～190、190～200、200～225、225～250の範囲に対する言及は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20などを含む。さらなる例において、25～250、250～500、500～1,000、1,000～2,500、2,500～5,000、5,000～25,000、25,000～50,000の範囲に対する言及は、任意の数値又はそのような値内のもしくはそのような値を包含する範囲、例えば、25、26、27、28、29…250、251、252、253、254…500、501、502、503、504…などを含む。

【０５５９】

また本明細書で使用される場合、一連の範囲は、本文書の全体を通じて開示される。一連の範囲の使用は、別の範囲を提供するために、上方範囲と下方範囲の組合せを含む。この構造は、本特許文書の全体を通じて、範囲の広さに関わらず、全ての文脈において適用される。したがって、例えば、5～10、10～20、20～30、30～40、40～50、50～75、75～100、100～150などの一連の範囲に対する言及は、5～20、5～30、5～40、5～50、5～75、5～100、5～150、及び10～30、10～40、10～50、10～75、10～100、10～150、及び20～40、20～50、20～75、20～100、20～150な

どの範囲を含む。

【０５６０】

簡潔にするために、特定の略語が本明細書で使用される。1つの例は、アミノ酸残基を表す1文字略語である。アミノ酸並びにその対応する3文字及び1文字略語は以下の通りである:

【表１４】

アラニン	Ala	(A)
アルギニン	Arg	(R)
アスパラギン	Asn	(N)
アスパラギン酸	Asp	(D)
システイン	Cys	(C)
グルタミン酸	Glu	(E)
グルタミン	Gln	(Q)
グリシン	Gly	(G)
ヒスチジン	His	(H)
イソロイシン	Ile	(I)
ロイシン	Leu	(L)
リジン	Lys	(K)
メチオニン	Met	(M)
フェニルアラニン	Phe	(F)
プロリン	Pro	(P)
セリン	Ser	(S)
トレオニン	Thr	(T)
トリプトファン	Trp	(W)
チロシン	Tyr	(Y)
バリン	Val	(V)

【０５６１】

本発明は、全体として、多くの実施態様を説明するために肯定的な言語を用いて本明細書に開示されている。本発明は、特定の主題、例えば、物質又は材料、方法の工程及び条件、プロトコル、手順、アッセイ又は分析が完全に又は部分的に除外されている実施態様も具体的に含む。したがって、本発明が本発明に含まれないものに関して本明細書中に一般的に表現されていない場合でも、本発明に明示的に含まれない態様は、それでも、本明細書に開示されている。

【０５６２】

本発明の多くの実施態様が記載されている。それにもかかわらず、様々な修正が本発明の精神及び範囲から逸脱することなく行われ得ることことが理解されるであろう。したがって、以下の実施例は、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を説明するが、それを限定するものではないことが意図される。

【実施例】

【０５６３】

(5.実施例)

この節(すなわち、第5節)における実施例は、実例として提供されるものであり、限定として提供されるものではない。

【０５６４】

(5.1　実施例1:抗BTN1A1抗体の作製)

(5.1.1　抗BTN1A1抗体の作製)

BTN1A1 mAbを、標準的な技法を用いて(例えば、BTN1A1エピトープを含むポリペプチドを免疫原としてラットに注射することにより(Aurrand-Lionsらの文献、Immunity, 5(5):391-405(1996))、BTN1A1ポリペプチドに対して作製した。本明細書に記載される抗BTN1A1抗体を産生する手順は、図1に示されている一般的なワークフローによるものであり、かつ表13A～13Eにまとめられているプロトコルによるものである。

表13A.免疫原の調製

【表１５】

工程	価格($)	TAT(週)	提供品	QC標準
フェーズI:免疫原(SC2032-PF)の調製				
ペプチド合成 EVEVGDRTDWAIGVC (ペプチド4) (配列番号:23)	250	3-4	2mg 遊離ペプチド	MS&HPLC
担体タンパク質とのコンジュゲーション	161	1	/	/
ペプチド合成 RKKVSPAVLVHRDGREQEAE (ECD1ペプチド) (配列番号:70)				

表13B.動物の免疫

【表１６】

フェーズ II: 動物免疫 (SC2033-PF)				
オプション1: Phoenixプロトコルによる動物免疫(ウサギ4匹/ペプチド、4回の注射を使用)(無認可施設*)	3750	4	4回目の免疫後の抗血清報告	間接 ELISA
オプション2:従来のプロトコルによる動物免疫(ウサギ2匹/ペプチド、3回の注射を使用、合計6匹のウサギ)(無認可施設*)	3168	4-6	3回目の免疫後の抗血清報告	間接 ELISA
＊AAALAC及びOLAW認可施設の価格設定については、V.プロジェクト手順のフェーズIIをご覧ください				
3回目の免疫後の試験試料(従来のプロトコルに限る)				
オプション1: 4匹のウサギについての抗原ペプチドによる小規模な抗原親和性精製(陰性対照としての0.1mgの全ウサギIgG)(SC2039-PF)	964	2	3回目の免疫後の0.1mgの精製抗体/ウサギ	間接 ELISA
オプション2: 6匹のウサギについての抗血清に対する硫酸アンモニウム沈殿(陰性対照としての0.1mgの全ウサギIgG)(SC2033-PF)	486	1	3回目の免疫後の1mgのAS認可された全タンパク質/ウサギ	間接 ELISA

表13C．B細胞のクローニング及びスクリーニング

【表１７】

フェーズ III: B 細胞クローニング及びスクリーニング (SC2034-PF)				
オプション1: 1ラウンドのB細胞クローニング及び報告のみ	13000	2-3	報告のみ	間接 ELISA
オプション2: 1ラウンドのB細胞クローニング及び上清	16000	4-5	1 ml 上清/クローン、最大20クローン	間接 ELISA
1ラウンドのクローニング用の1つの追加の材料を用いたスクリーニング(任意)	804/ 材料	/	/	/

表13D.抗体シークエンシング及び小規模トランスフェクション

【表１８】

フェーズ IV: 抗体シークエンシング及び小規模トランスフェクション				
抗体シークエンシング (SC2040-PF)	4800	1-2	最大5つの陽性クローンのシークエンシング報告	シークエンシング及びアラインメント報告
小規模な組換え上清調製 (SC2038-PF)	1100	2	最大5つのクローン由来の5ml上清/クローン	間接 ELISA
小規模な組換え抗体精製 (SC2039-PF)(任意)	1200	2	最大5つのクローン由来の 0.1mg 組換え抗体/クローン	間接 ELISA
追加の提供品				
オプション1:追加の抗体配列及び上清供給 (>10 クローン) (SC2040-PF+ SC2038-PF)	1125/クローン	3-4	1つのクローンのシークエンシング報告 最大5つのクローン由来の 5ml 上清/クローン	間接 ELISA
オプション2:追加の抗体配列及び小規模な精製抗体供給 (>10 クローン) (SC2040-PF+ SC2038-PF+SC2039-PF)	1366/クローン	6	1つのクローンのシークエンシング報告 0.1mg 組換え抗体/クローン	間接 ELISA

表13E.組換え抗体産生及び大規模ポリクローナル抗体精製

【表１９】

フェーズ V: 組換え抗体産生 (SC2038-PF+SC2039-PF) (任意)				
rAb 産生	1670/クローン	4-6	3~5 mg rAb/クローン	間接 ELISA
フェーズ VI: 大規模なポリクローナル抗体精製 (SC2038-PF+SC2039-PF)(任意)				
ポリクローナル抗体精製 (ウサギ4匹)	321/ウサギ	3-4	精製ポリクローナル抗体	間接 ELISA

【０５６５】

特に、BTN1A1ペプチド(配列番号23のペプチド4)をBTN1A1 ICD(図2参照)から選択し、調製した。ペプチド4をKLH担体タンパク質(キーホールリンペットヘモシアニン、Pierce)にカップリングさせ、ニュージーランドウサギを免疫するために使用した。免疫後、血液試料を、それぞれ、4回目、5回目、6回目、及び7回目の免疫後のウサギ(#R06820、#R6821、#R06822、#R06823)から採取した。血清試料を連続希釈(1:1,000～1:512,000)に供し、BTN1A1ペプチド4、BTN1A1 ICD、又は変性BTN1A1 ICDとの結合について、ELISAによりスクリーニングした。定量された結果を図3A～3C

にプロットした。

【０５６６】

さらに、BTN1A1ペプチド(配列番号70のECD1ペプチド)をヒトBTN1A1配列(配列番号1)から選択し、調製した。ECD1ペプチドをKLH担体タンパク質(キーホールリンペットヘモシアニン、Pierce)にカップリングさせ、ニュージーランドウサギを免疫するために使用した。免疫後、血液試料を、それぞれ、4回目、5回目、6回目、及び7回目の免疫後のウサギ(#R10608、#R10609、#R10610、及び#R10611)から採取した。血清試料を連続希釈(1:1,000～1:512,000)に供し、BTN1A1 ECD1又は変性BTN1A1 ECDとの結合についてスクリーニングした。

【０５６７】

抗BTN1A1抗体を産生するハイブリドーマクローンを、当技術分野で公知の方法を用いて作製した。クローンを、BTN1A1ペプチド4、hBTN1A1 ICD、及び変性hBTN1A1 ICDとの結合について、ELISAによりスクリーニングした。定量された結果を表14にまとめ、図4A～4Cでプロットした。クローン43H11を選択した。

表14．ELISAによるBTN1A1抗体クローンの選択

【表２０】

	ペプチド4		ICD		変性 ICD	
	GenScript	STCube	GenScript	STCube	GenScript	STCube
10A4	0.449	0.098	0.139	0.077	0.613	0.042
17G2	0.979	0.588	0.093	0.198	0.848	0.042
19B10	0.472	0.687	0.813	0.969	1.861	0.053
25A11	1.466	1.023	0.386	0.926	1.728	0.054
30C5	0.654	0.665	0.759	0.801	1.783	1.368
31D4	0.154	0.084	0.116	0.074	0.466	0.043
39D11	0.195	0.299	0.17	0.245	0.8	0.043
43H11	0.609	0.945	1.601	1.98	2.267	0.111
50D2	0.696	0.645	0.775	0.579	1.752	0.047
65D6	0.328	0.306	0.124	0.278	0.696	0.042
73D4	1.161	0.601	0.852	0.706	1.591	0.061
83G8	0.85	0.412	0.292	0.382	1.024	0.047
86D4	0.466	0.253	0.85	0.989	1.64	0.068
86F3	0.418	0.152	0.17	0.127	0.621	0.043
86H2	0.684	0.418	0.269	0.419	1.122	0.048
87A8	0.363	0.236	0.833	0.744	1.607	0.058
88F8	0.484	0.268	0.306	0.218	0.938	0.042
89G12	0.204	0.143	0.336	0.207	0.892	0.045
90D10	1.399	0.678	1.325	1.54	2.186	0.081
92A7	1.362	0.729	0.313	1.886	1.336	0.064
97H1	2.104	0.449	0.179	1.263	1.257	0.044
99G11	0.992	0.231	0.388	0.429	1.507	0.041
陰性	0.074	0.048	0.063	0.04	0.062	0.041
陽性	2.39	3.314	0.821	3.245	2.439	0.253

【０５６８】

抗BTN1A1抗体を産生するさらなるハイブリドーマクローンを、当技術分野で公知の類似の方法を用いて作製した。クローンを、BTN1A1 ECD1、hBTN1A1-His、及びKLHのみとの結合について、ELISAによりスクリーニングした。定量された結果を図30A及び30Bにまとめた。クローン43G3-1及び85F1-1を選択した。

【０５６９】
(5.1.2　抗体 STC43H11-1の特徴解析)
クローン# 43H11によって産生された抗体(STC43H11-1)を精製し、さらなる特徴解析に供した。まず、BTN1A1に対するSTC43H11-1の特異的結合を、ペプチド4、hBTN1A1 ICD、及び変性hBTN1A1 ICDを用いて、ELISAにより評価した。定量された結果を表15、16にまとめ、図6A～6Bにプロットした。
表15.ペプチド4、hBTN1A1 ICD、又は変性hBTN1A1 ICDとSTC43H11-1の間の相互作用
【表２１】

クローン番号	BTN1A1 ペプチド		hBTN1A1 ICD		変性hBTN1A1 ICD	
	ストック溶液	10X希釈	ストック溶液	10X希釈	ストック溶液	10X希釈
STC43H11-1	2.875	2.834	2.927	2.959	2.866	2.897

表16.ペプチド4又はhBTN1A1 ICDと精製したSTC43H11-1の間の相互作用
【表２２】

抗体 (ug/mL)	対ペプチド4			対 hBTN1A1-ICD		
1	2.169	2.18	2.165	2.159	2.14	2.151
0.5	2.196	2.177	2.154	2.078	2.069	2.117
0.25	2.13	2.11	2.124	2.004	2.009	2.029
0.125	2.013	1.98	1.959	1.903	1.915	1.938
0.063	1.752	1.724	1.726	1.762	1.725	1.789
0.031	1.408	1.401	1.405	1.479	1.487	1.491
0.016	0.994	1.017	0.996	1.15	1.124	1.149
0.008	0.672	0.684	0.683	0.823	0.789	0.808
0.004	0.424	0.428	0.416	0.543	0.519	0.54
0	0.042	0.042	0.043	0.041	0.043	0.046

【０５７０】
次に、STC43H11-1抗体をシークエンシング及びアイソタイピング解析に供した。特に、全RNAを、RNA-easy単離試薬キット(Vazyme、カタログ番号R701-01-AA)を用いて、B細胞から単離した。その後、全RNAを、PrimeScript(商標) 第1鎖cDNA合成キットの技術マニュアルに従ってアイソタイプ特異的アンチセンスプライマー又は汎用プライマーのいずれかを用いて、cDNAに逆転写した。重鎖及び軽鎖の抗体断片を、GenScriptの標準的な操作手順(SOP)に従って特異的プライマーを用いて増幅させた。増幅した抗体断片を標準的なクローニングベクターに別々にクローニングした。コロニーPCRを実施して、正確なサイズの挿入物を有するクローンについてスクリーニングした。コンセンサス配列が得られた。抗体分子は、IgG重鎖及びカッパ軽鎖を有していた(図6A～6Cを参照)。
【０５７１】
(5.1.3　抗体STC43G3-1及びSTC85F1-1の特徴解析)
クローン# 43G3-1によって産生された抗体(STC43G3-1)及び# 85F1-1によって産生された抗体(STC85F1-1)を精製し、さらなる特徴解析に供した。まず、BTN1A1に対するSTC43G3-1及びSTC85F1-1の特異的結合を、変性ヒトBTN1A1-His、ヒトBT

N1A1-His、及びECD1ペプチドを用いて、ELISAにより評価した。定量された結果を図31A～31Bにプロットした。

【０５７２】

次に、STC43G3-1及びSTC85F1-1抗体をシークエンシング及びアイソタイピング解析に供した。特に、全RNAを、RNA-easy単離試薬キット(Vazyme、カタログ番号R701-01-AA)を用いて、B細胞から単離した。その後、全RNAを、PrimeScript(商標) 第1鎖cDNA合成キットの技術マニュアルに従ってアイソタイプ特異的アンチセンスプライマー又は汎用プライマーのいずれかを用いて、cDNAに逆転写した。重鎖及び軽鎖の抗体断片を、GenScriptの標準的な操作手順(SOP)に従って特異的プライマーを用いて増幅させた。増幅した抗体断片を標準的なクローニングベクターに別々にクローニングした。コロニーPCRを実施して、正確なサイズの挿入物を有するクローンについてスクリーニングした。コンセンサス配列が得られた。抗体分子は、IgG重鎖及びカッパ軽鎖を有していた(図28及び29を参照)。

【０５７３】

(5.1.4 BTN1A1を検出するための免疫組織化学法)

IHCプロトコルは、以下の工程を含んでいた: 1)スライドをスライドウォーマーで60℃で60分間焼くことにより、該スライドを調製する(スライドは、本明細書に記載される組織を含有する); 2)Dakoシステムを低pH賦活バッファーとともに用いて、抗原賦活を行う; 3)スライドをVector Labs Bloxallペルオキシダーゼブロッキング溶液中で10分間インキュベートし、その後、1×Dakoバッファー中で5分間洗浄する; 4)スライドを2.5%ウマ血清中で20分間インキュベートする; 5)一次抗体を所望の濃度(例えば、ウサギIgG－5μg/mL、STC43H11-1、STC43G3-1、又はSTC85F1-1－5μg/mL、GenScript培養添加物50μL)まで2.5%ウマ血清に希釈し、その後、スライドを、希釈した一次抗体中で60分間インキュベートし;スライドを1×Dakoバッファー中で5分間洗浄する; 5)スライドをVector Labs Amplifier抗体中で15分間インキュベートし、その後、スライドを1×Dakoバッファー中で5分間洗浄する; 6)スライドをVector Labs抗ヤギIgG HRPコンジュゲート二次抗体中で30分間インキュベートし、その後、スライドを1×Dakoバッファー中で2回洗浄する; 7)Vector Labsキットから等量のものを組み合わせることにより、発色溶液を調製し、その後、スライドを発色溶液中で6分間インキュベートし、所望の色が現れたら停止させ;スライドを1×Dakoバッファー中で2回洗浄する; 8)スライドを脱イオン水ですすぎ、ヘマトキシリン中に2分間インキュベートし、水で5分間2回すすぎ、1×Dakoバッファー中に30秒間浸し、その後、スライドを水ですすぐ;及び9)スライドをエタノール勾配からキシレンに通す;スライドを標本化し、一晩乾燥させる。抗体STC43H11-1、STC43G3-1、及びSTC85F1-1を様々な免疫組織化学的又は免疫細胞化学的アッセイで免疫染色に使用し、その結果を図8～図20並びに図32及び33に示した。様々な免疫組織化学的又は免疫細胞化学的アッセイでの免疫染色を実施するプロトコルは、本明細書に記載されている。

【０５７４】

図8は、免疫組織化学アッセイでSTC43H11-1又は対照IgG(上のパネル)により染色されたHEK293T細胞によって発現されたBTN1A1タンパク質の検出を示している。BTN1A1を発現しないHEK293T細胞を陰性対照(左の列)として含めた。

【０５７５】

図9A～9Cは、STC43H11-1又は抗PD-L1抗体を用いた様々な組織試料(組織学的に正常(HN)、膀胱、NSCLC、卵巣、結腸、膵臓)の免疫染色を示している。

【０５７６】

図10A～10Eは、2μg/mL(図10C)、5μg/mL(図10D)、及び10μg/mL(図10D)の濃度のSTC43H11-1を用いた組織マイクロアレイ(「TMA」)の免疫染色を示している。2μg/mLの濃度のウサギIgGによる染色を用いる陰性対照を含めた(図10A)。

【０５７７】

図11は、BTN1A1を発現するホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)細胞での免疫組

織化学によるBTN1A1タンパク質の検出を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【０５７８】

図12は、組織試料(LC-642b TMA)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N(PD-L1)抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【０５７９】

図13は、組織試料(LC-642b: 6F)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【０５８０】

図14は、組織試料(LC-642b: 6G)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。

【０５８１】

図15は、組織試料(HN TMA: E6)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【０５８２】

図16は、組織試料(HN TMA: B3)に対する免疫組織化学アッセイで、それぞれ、IgG(陰性対照)、ウサギポリクローナル抗体R4-17(対照)、STC43H11-1、及びE1L3N抗体を用いた組織試料の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【０５８３】

図17は、免疫組織化学アッセイでSTC43H11-1を用いた複数の皮膚腫瘍組織、膵癌組織、及び乳癌組織の免疫染色を示している。STC43H11-1を2μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【０５８４】

図18は、免疫組織化学アッセイでSTC43H11-1を用いた食道癌組織及び子宮内膜癌組織の免疫染色を示している。

【０５８５】

図19A～19Dは、免疫組織化学アッセイでmBTN1A1を発現する(下のパネル)又はmBTN1A1を発現しない(上のパネル)マウス4T1乳癌細胞の免疫染色を示している。STC43H11-1を、2μg/mL(図19B)、5μg/mL(図19C)、又は10μg/mL(図19D)の濃度で免疫染色に使用した。ウサギIgGを陰性対照として10μg/mLの濃度で免疫染色に使用した(図19A)。

【０５８６】

図20は、瞬間凍結させたマウス乳腺脂肪体での免疫組織化学によるBTN1A1タンパク質の検出を示している。マウスは、mBTN1A1が非相同(ヘテロ)であるか又はBTN1A1ノックアウト(KO)であるかのいずれかであった。STC43H11-1を10μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。

【０５８７】

図32A及び32Bは、免疫組織化学アッセイでBTN1A1を発現する293T細胞(下のパネル)又はBTN1A1を発現しない293T細胞(上のパネル)の免疫染色を示している。STC43G3-1を#μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。ウサギIgGを陰性対照として10μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。これらのデータは、STC43G3-1がBTN1A1に結合することを示している。

【０５８８】
図33A及び33Bは、免疫組織化学アッセイでBTN1A1を発現する293T細胞(下のパネル)又はBTN1A1を発現しない293T細胞(上のパネル)の免疫染色を示している。STC85F1-1を#μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。ウサギIgGを陰性対照として10μg/mLの濃度で免疫染色に使用した。これらのデータは、STC85F1-1がBTN1A1に結合することを示している。
【０５８９】
(5.1.5　エピトープマッピング)
アラニン突然変異をペプチド4に導入することにより、STC43H11-1によって認識されるBTN1A1エピトープを決定した。表17は、アッセイ条件をまとめたものであり、表18は、ペプチド4に導入されたアラニン(又はグリシン)突然変異の位置をまとめたものである。
表17.エピトープマッピングアッセイ条件
【表２３】

条件	
アッセイバッファー	PBS + 1 mg/ml BSA
バイオセンサー	プロテインAバイオセンサ
Abタンパク質捕捉	Abタンパク質 (STC43H11-1) 3 ug/ml
会合	BTN1A1-Pep4 ala 突然変異体 タンパク質 (100 nM)
アッセイ条件	1. ベースライン: 60s 2. ローディング 1:700s(Abタンパク質) 3. 洗浄　: 300s 4. 会合　　: 300s 5. 解離　　: 900s 振盪速度　: 800 rpm

表18.ペプチド4中のアラニン突然変異の位置

【表２４】

アラニン突然変異	対応する配列	
BTN1A1ペプチド４ (太い下線:エピトープ)	EVEVGDR**TD**W**AI**GVC	配列番号:23
突然変異体５(G365A)	EVEV**A**DRTDWAIGVC	配列番号:24
突然変異体６(D366A)	EVEVG**A**RTDWAIGVC	配列番号:25
突然変異体７(R367A)	EVEVGD**A**TDWAIGVC	配列番号:26
突然変異体８(T368A)	EVEVGDR**A**DWAIGVC	配列番号:27
突然変異体９(D369A)	EVEVGDRT**A**WAIGVC	配列番号:28
突然変異体10(W370A)	EVEVGDRTD**A**AIGVC	配列番号:29
突然変異体11(A371G)	EVEVGDRTDW**G**IGVC	配列番号:30
突然変異体12(I372A)	EVEVGDRTDWA**A**GVC	配列番号:31
TRIM11ペプチド	EVEVGDRT**S**WA**L**GVC	配列番号:32

【０５９０】

図２１は、ＳＴＣ４３Ｈ１１-１:ペプチド４突然変異体結合アッセイの結果を示しており、ここで、ＳＴＣ４３Ｈ１１-１は突然変異体を捕捉し、会合と解離を測定した。図２２及び２３は、ＳＴＣ４３Ｈ１１-１がペプチド４並びに変異体ペプチド６及び１０に結合したことを示している。示されているように、Ｇ３６５、Ｔ３６８、Ｄ３６９、Ａ３７１、及びＩ３７２の各々における突然変異(ペプチド４突然変異体#５、８、９、１１、１２)は、ＳＴＣ４３Ｈ１１-１に対するペプチド４変異体の結合を有意に低下させ、このエピトープがペプチド４中にG_{365}--$T_{368}D_{369}$-$A_{371}I_{372}$を含むことを示した。

【０５９１】

別のアッセイにおいて、位置Ｄ３６６、Ｄ３６９、Ｗ３７０、及びＩ３７２における突然変異(Ｐｅｐ ４突然変異体#６、９、１０、１２)は、ＳＴＣ４３Ｈ１１-１に対するペプチド４変異体の結合を有意に低下させ、このエピトープがペプチド４中にD_{366}--D_{369}Ｗ３７０-Ｉ３７２を含むことを示した。

表１９

【表２５】

ペプチド	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	変化倍数
BTN1A1-pep4- WT	1.92E+05	1.62E-05	8.44E-11	1
BTN1A1-pep4-突然変異体 5	8.48E+04	1.46E-04	1.72E-09	20
BTN1A1-pep4-突然変異体 6	6.09E+04	8.20E-04	1.35E-08	**160**
BTN1A1-pep4-突然変異体 7	4.53E+05	1.53E-04	3.39E-10	4
BTN1A1-pep4-突然変異体 8	4.64E+05	8.22E-04	1.77E-09	21
BTN1A1-pep4-突然変異体 9	2.58E+05	1.01E-02	3.91E-08	**463**
BTN1A1-pep4-突然変異体10	2.15E+05	1.06E-03	4.95E-09	**59**
BTN1A1-pep4-突然変異体11	3.06E+05	4.25E-04	1.39E-09	16
BTN1A1-pep4-突然変異体12	7.36E+04	7.78E-04	1.06E-08	**126**
TRIM11 pep	1.62E+05	1.00E-01	6.21E-07	**7,358**

【０５９２】

別のアッセイにおいて、HEK293T細胞によって発現された突然変異型ペプチド4変異体に対するSTC43H11-1の結合を、ウェスタンブロッティングを用いて評価した。図25に示されているように、D366、T368、D369、W370、A371、I372、及びG373における突然変異は各々、STC43H11-1に対するペプチド4変異体の結合を有意に低下させた。以下のように相対結合(%)を計算することにより、ウェスタンブロッティングの結果を定量した。これを表20にまとめ、図26にプロットする。

【数１】

$$相対結合\,(\%) = \frac{STC43H11-1\text{の調整容量}\,(Int)}{抗\,Flag\text{ の調整容量}\,(Int)}\ x\ 100$$

【０５９３】

これらの結果は、STC43H11-1のエピトープがペプチド4中にD_{366} - $T_{368}D_{369}W_{370}A_{371}I_{372}G_{373}$を含むことを示している。

表20

【表２６】

突然変異体	Flag	STC43H11-1	正規化したもの	% 結合
	調整容量 (Int)	調整容量 (Int)	倍数	相対定量値
WT	8,417,612.78	4,021,571.00	0.477756711	100
E361A	5,845,971.63	1,347,687.00	0.230532593	48.253136
V362A	5,946,538.07	7,027,958.80	1.181857195	247.37637
E363A	8,095,168.76	2,614,950.00	0.323026002	67.613075
V364A	3,740,534.25	479,549.60	0.128203505	26.834475
G365A	5,461,070.90	2,263,576.80	0.414493209	86.758218
D366A	5,577,699.72	-227,887.00	-0.04085681	-8.551802
R367A	6,174,076.55	1,478,171.20	0.239415755	50.112484
T368A	7,549,447.82	374,347.40	0.049586064	10.378936
D369A	6,409,927.52	5,466.20	0.000852771	0.1784948
W370A	5,607,022.91	220,896.40	0.039396379	8.2461174
A371G	3,472,263.19	156,127.00	0.044964045	9.4114943
I372A	6,599,785.74	4,009.60	0.000607535	0.1271641
G373A	1,849,754.42	19,865.00	0.010739263	2.2478519
V374A	2,834,780.89	672,000.40	0.2370555	49.618455
C375A	3,629,511.99	4,798,028.60	1.321948685	276.69913
TRIM	7,497,998.53	-7,614.40	-0.00101552	-0.212561

【０５９４】

次に、BTN1A1結合に対するSTC43H11-1の特異性を示すために、セリン/トレオニン-タンパク質キナーゼICK(CILK)アイソフォーム2 NP_001362326.1由来の

【化９】

AQPVHGRTDWASKYA (配列番号:35)

、L-乳酸デヒドロゲナーゼB鎖(LDHB)アイソフォームX1 XP_006719137由来の

【化１０】

VIKLKGYTNWAIGLS (配列番号:36)

並びにMAM及びLDL-受容体クラスAドメイン含有タンパク質1(MALRD1)アイソフォームX1 XP_011517755.1由来の

【化１１】

TQDSEDDLDWAIGSR (配列番号:37)

を含む、ペプチド4に対する相同配列を含有するペプチドを、STC43H11-1を用いる結合アッセイで使用した。図24に示されているように、STC43H11-1は、ペプチド4に特異的に結合したが、CILK1、MALRD1、又はLDHBを含む、任意の他の被験タンパク質には特異的に結合しなかった。

【図面】

【図１】

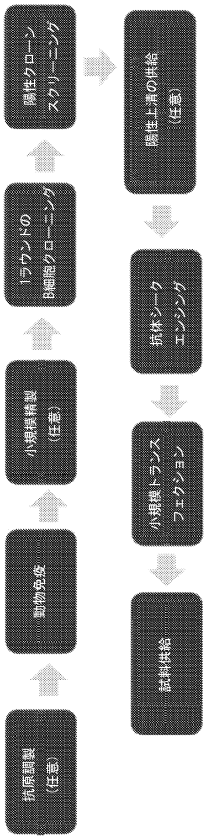


図 1

【図２】

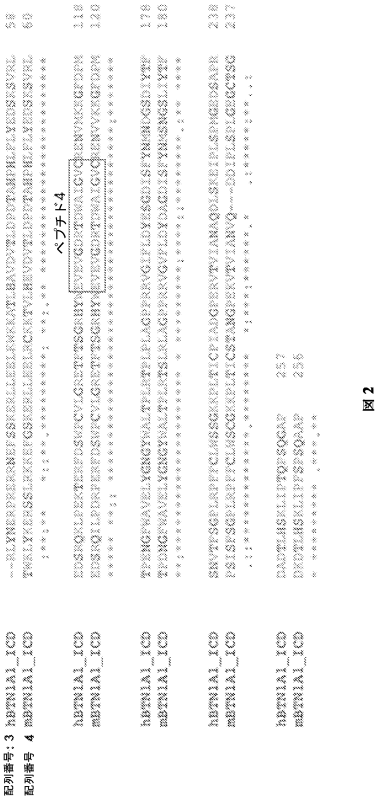


図 2

【図３】

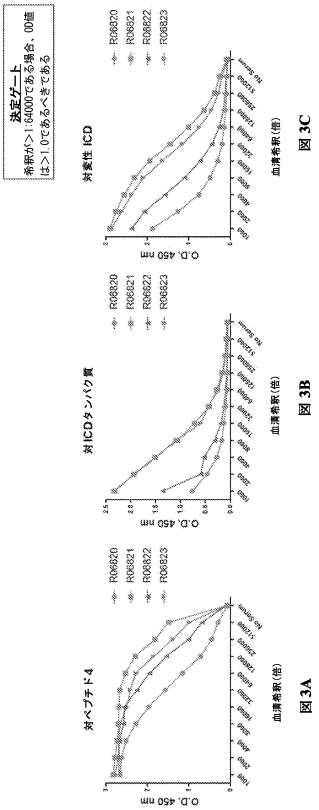


図 3A
図 3B
図 3C

【図４Ａ】

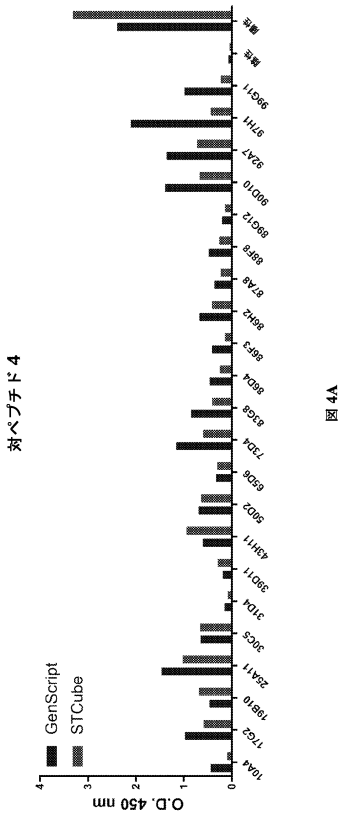


図 4A

【図４Ｂ】

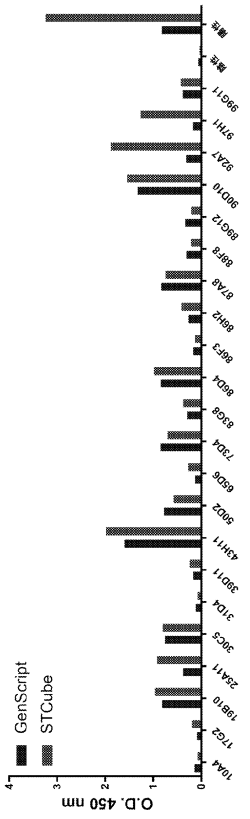


図 4B

【図４Ｃ】

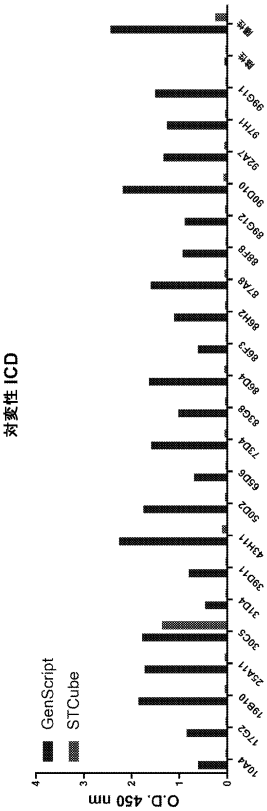


図 4C

【図５】

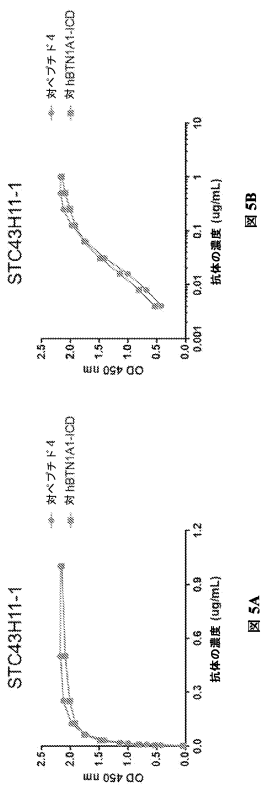


図 5A

図 5B

【図６Ａ－Ｂ】

プロジェクト仕様

配列	亜型	トランスフェクトされた配列	>99%配列同一性を有するクローン
V_H	IgG	1	1
V_L	カッパ	1	1

図 6A

V(D)J接合部のIMGT解析

配列	V遺伝子及びアレル	機能性	V領域同一性 %(nt)	J遺伝子及びアレル	D遺伝子及びアレル	N1接合部	接合フレーム
V_H	Oxcun IGHV1S44*01	生産的	92.9% (261/281 nt)	Oxcun IGHJ4*01	Oxcun IGHD5-1*01	CATSNL W	インフレーム
V_L	Oxcun IGKV1S46*01	生産的	90.6% (269/297 nt)	Oxcun IGKJ1-2*01	-	CLGNYD CSRADC AAF	インフレーム

図 6B

【図６Ｃ】

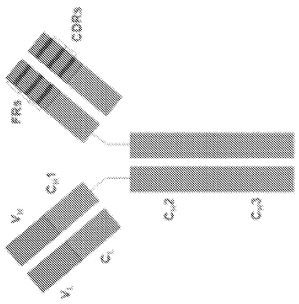


図 6C

【図７Ａ－Ｃ】

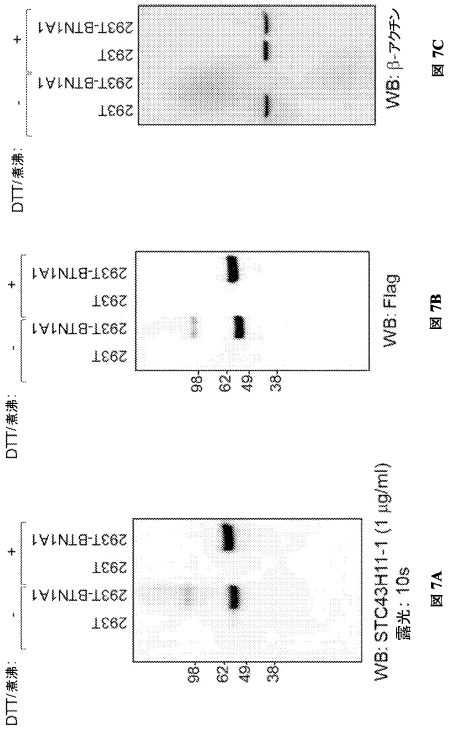


図 7C　図 7B　図 7A

【図７Ｄ－Ｆ】

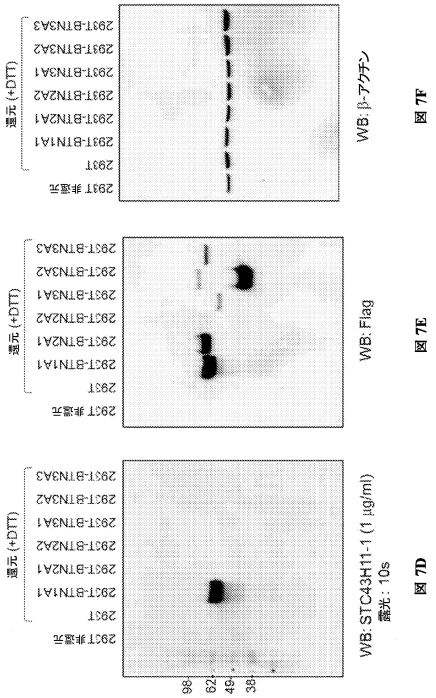


図 7D　図 7E　図 7F

【図８】

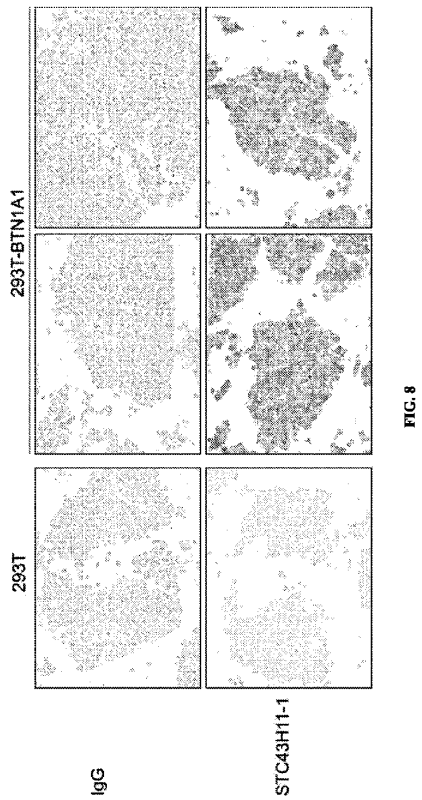
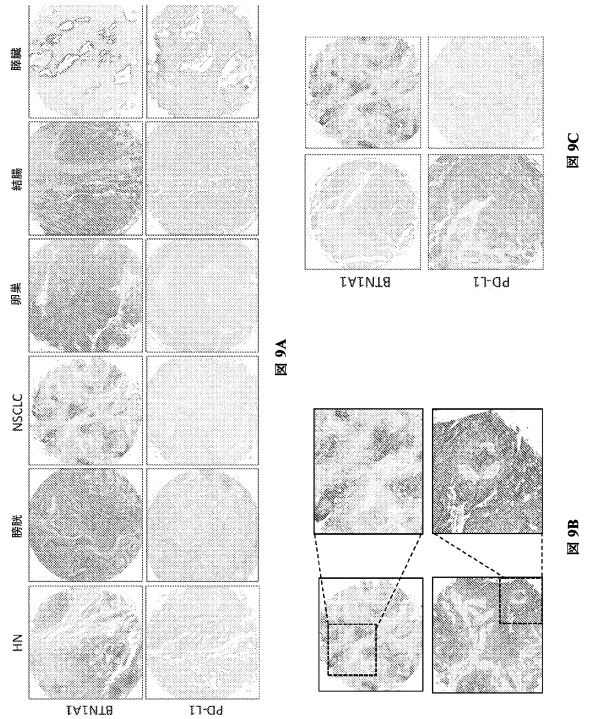
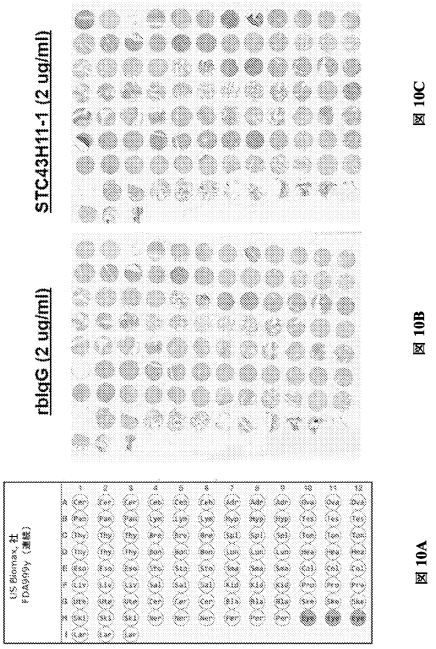


FIG. 8

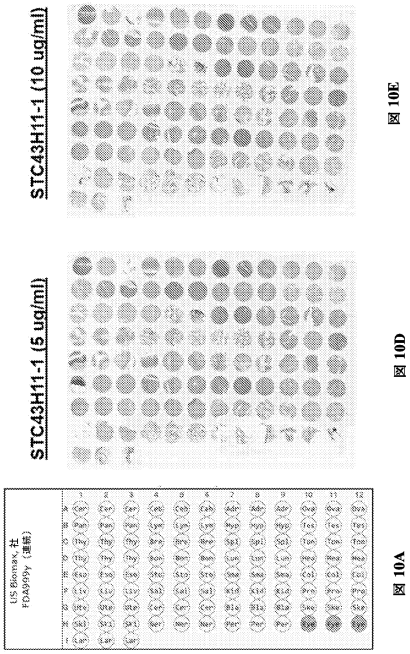
【図９】



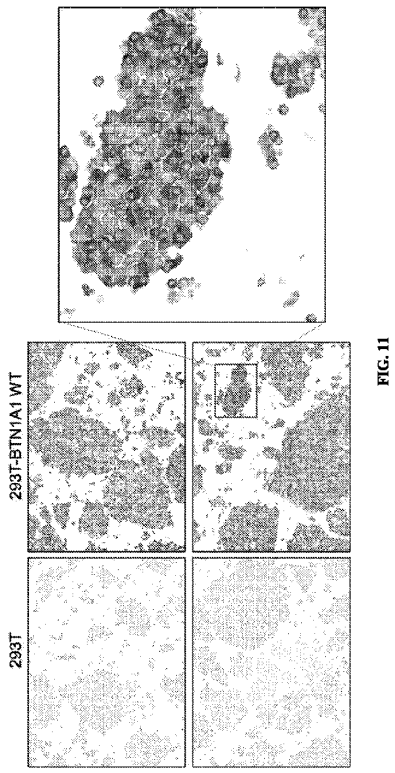
【図１０Ａ－Ｃ】



【図１０ＡＤＥ】



【図１１】



【図１２】

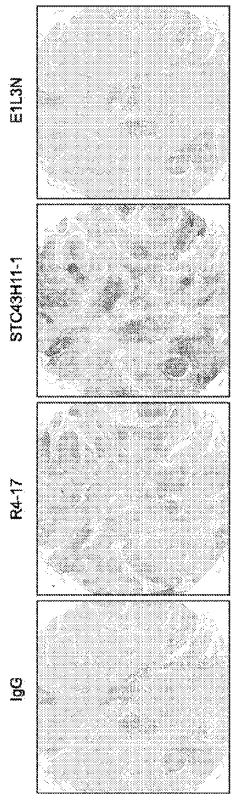


FIG. 12

【図１３】

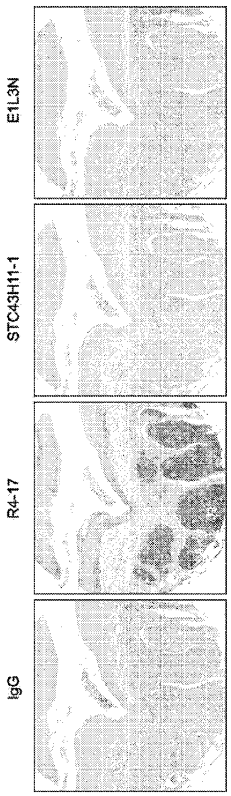


FIG. 13

【図１４】

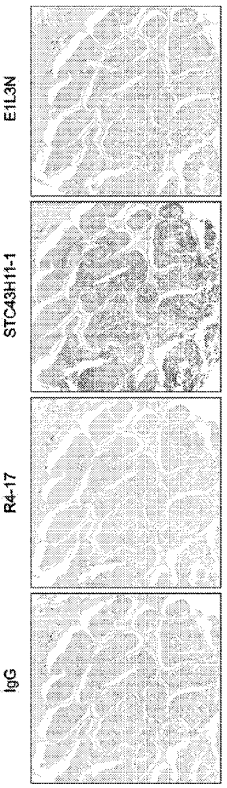


FIG. 14

【図１５】

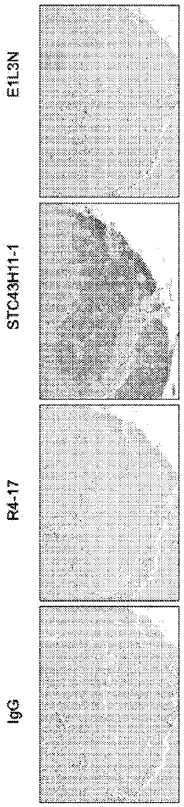


FIG. 15

【図１６】

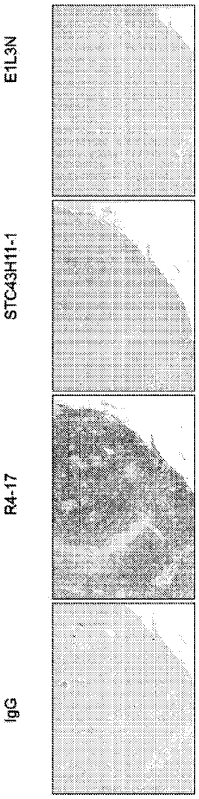


FIG. 16

【図１７】

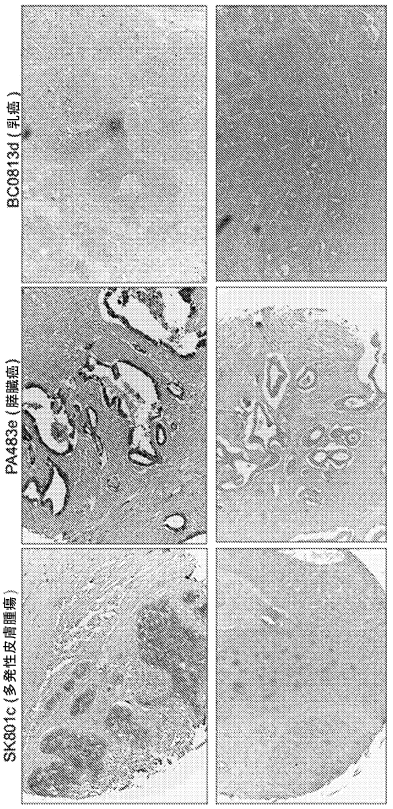


図 17

【図１８】

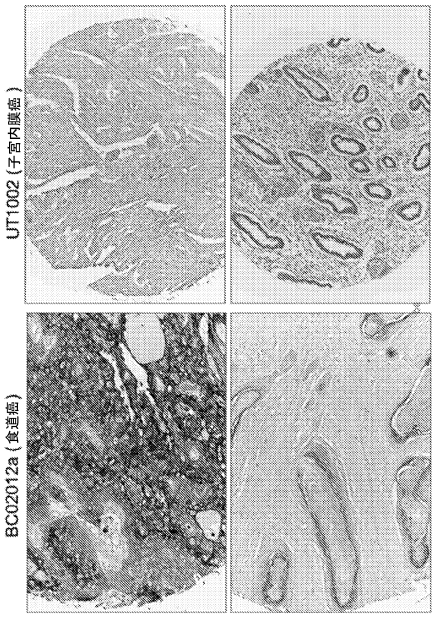


図 18

【図１９Ａ】

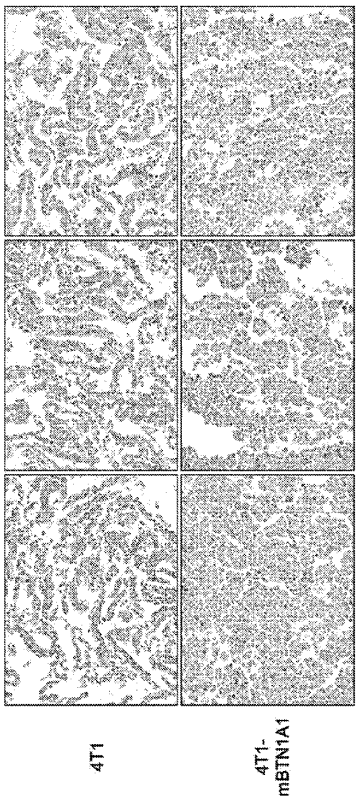


FIG. 19A

【図１９Ｂ】

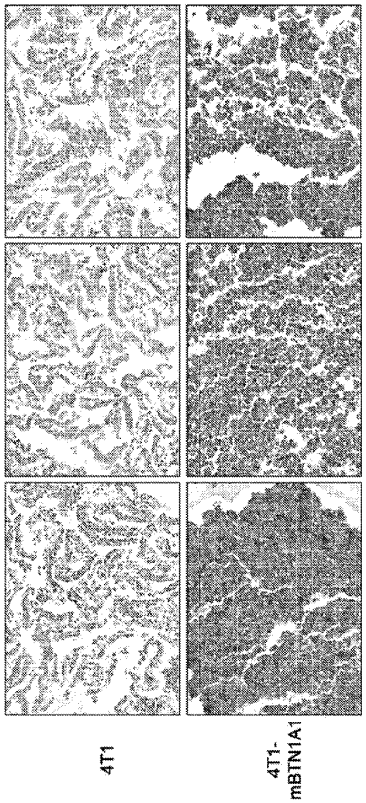


FIG. 19B

【図１９Ｃ】

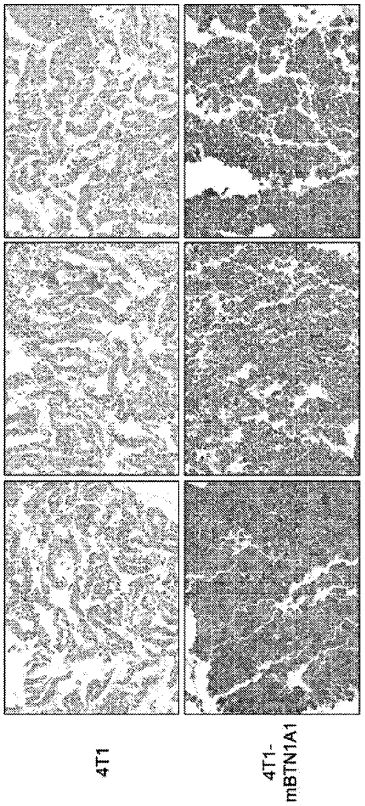


FIG. 19C

【図１９Ｄ】

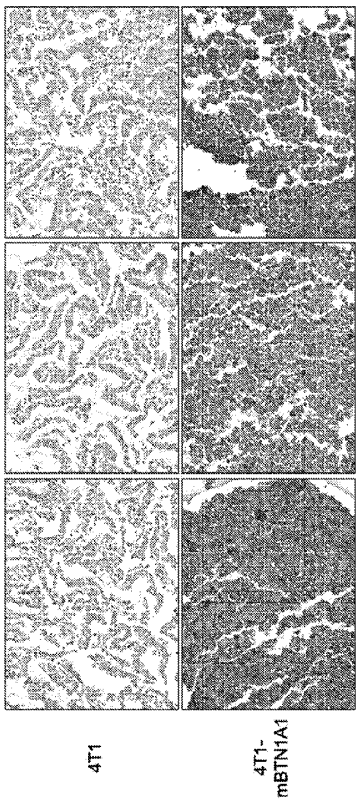


FIG. 19D

【図２０】

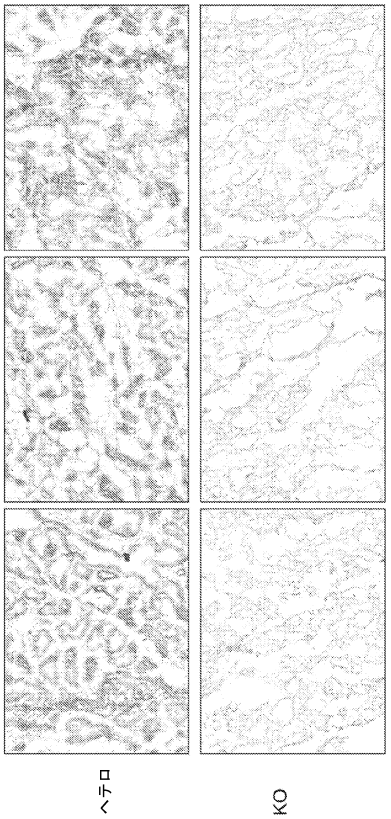


図 20

【図２１】

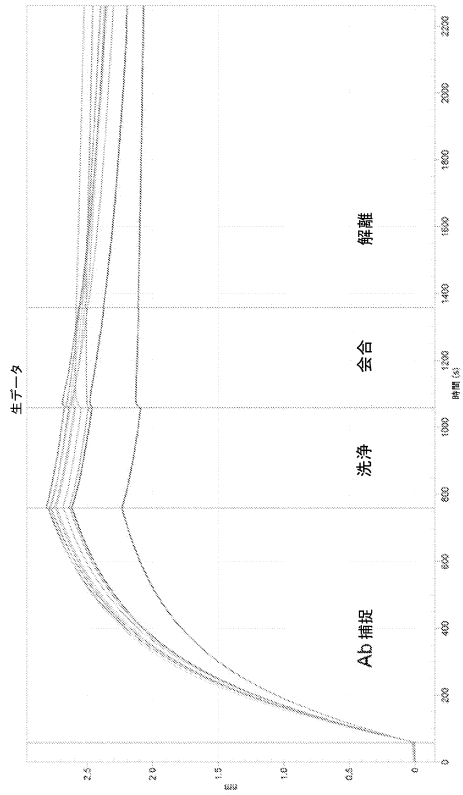


図 21

【図２２】

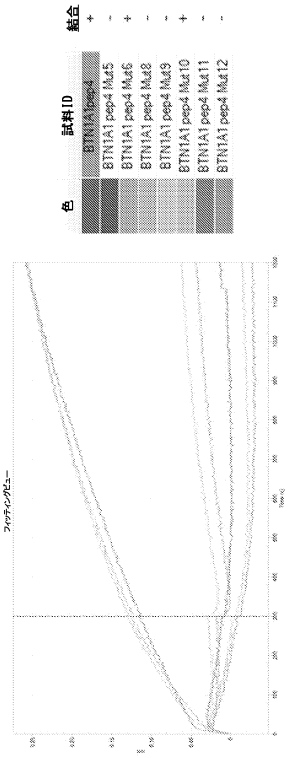


図 22

【図２３－１】

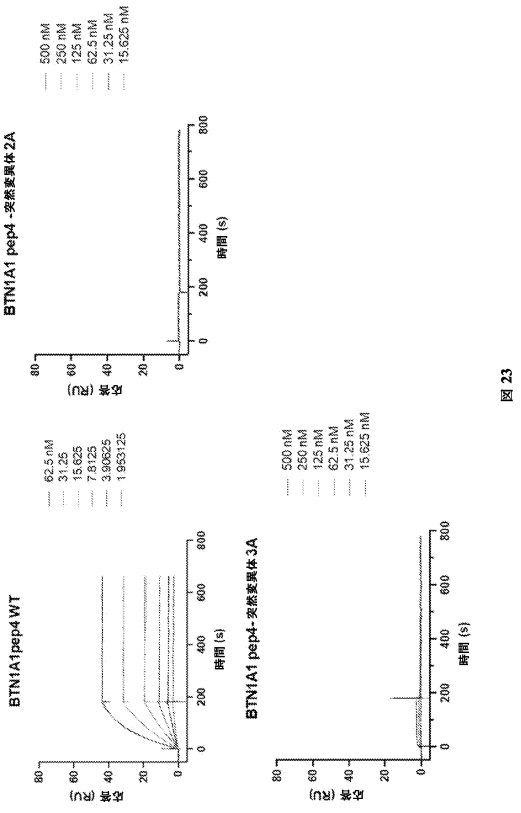


図 23

【図２３－２】

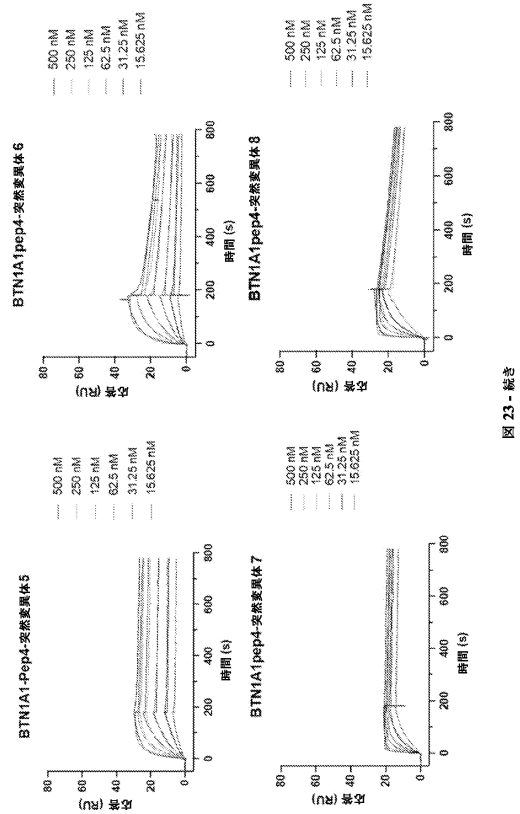


図 23 - 続き

【図２３－３】

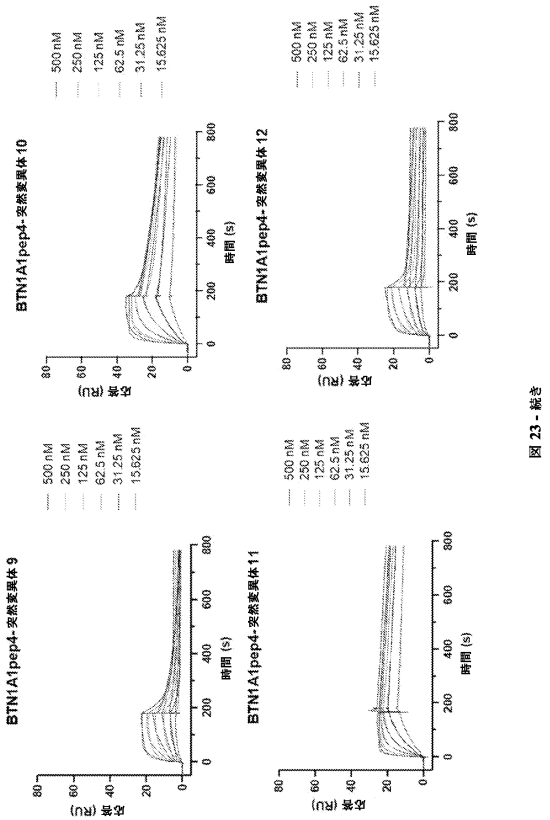


図 23 - 続き

【図２４－１】

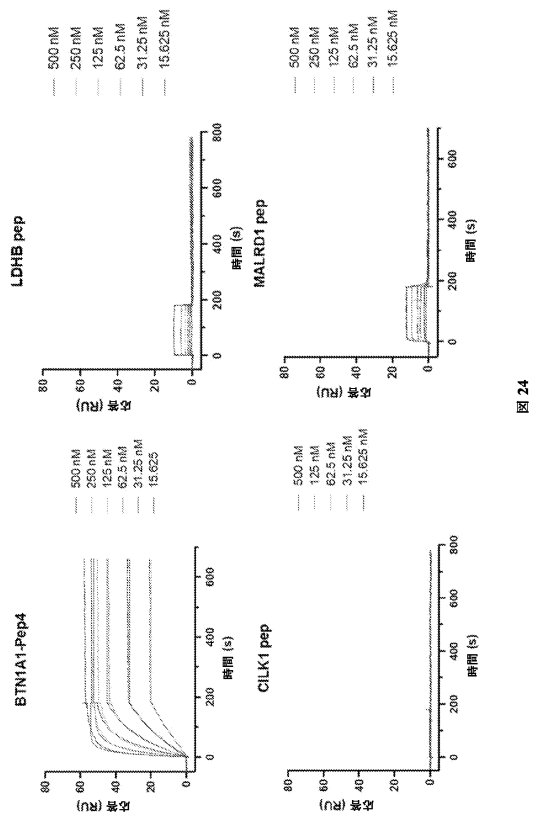


図 24

【図２４－２】

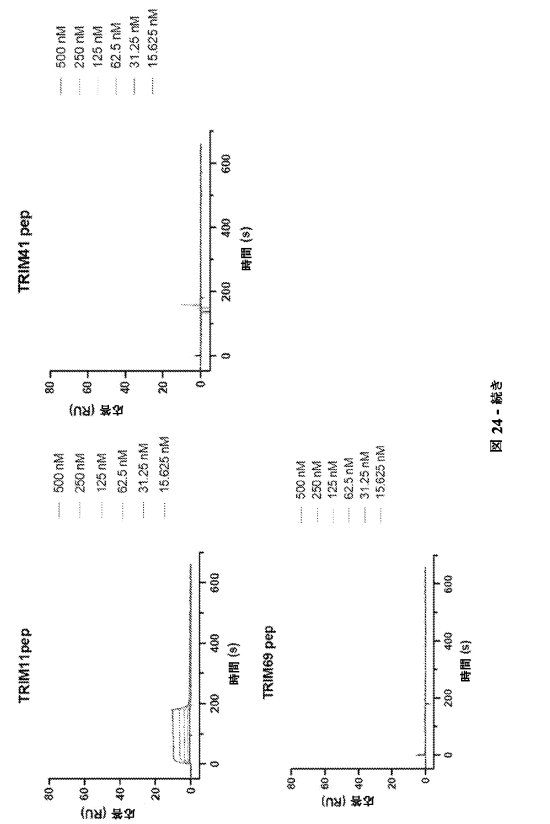


図 24 - 続き

【図２４－３】

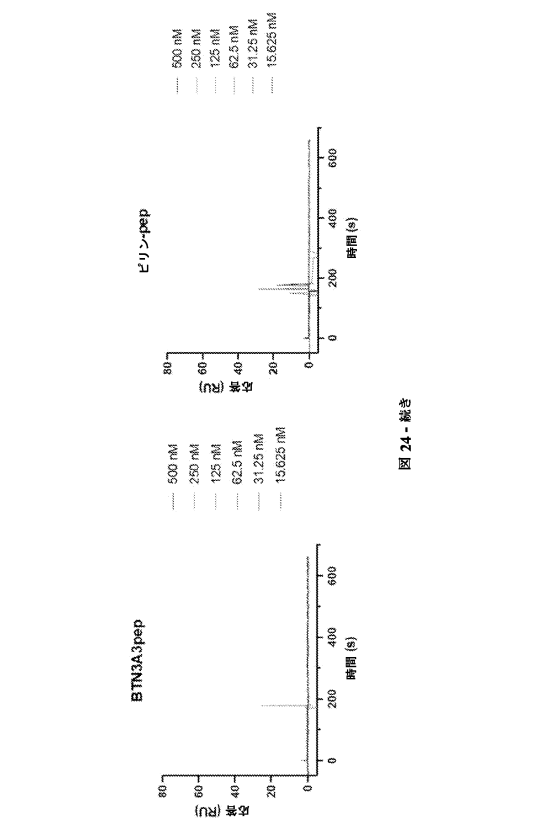


図 24 - 続き

【図２５】

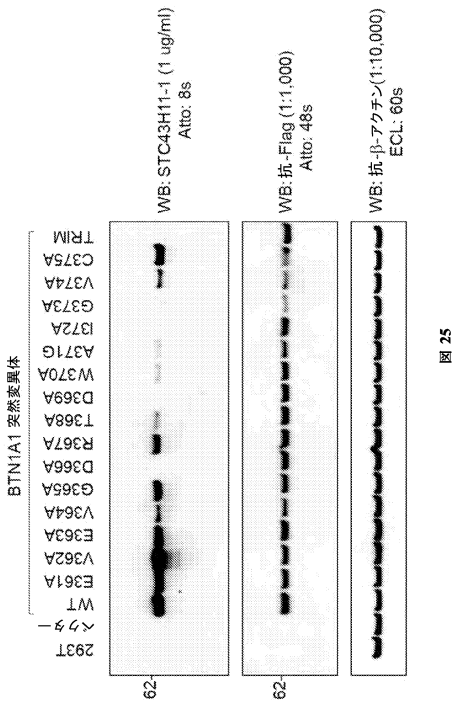


図 25

【図２６】

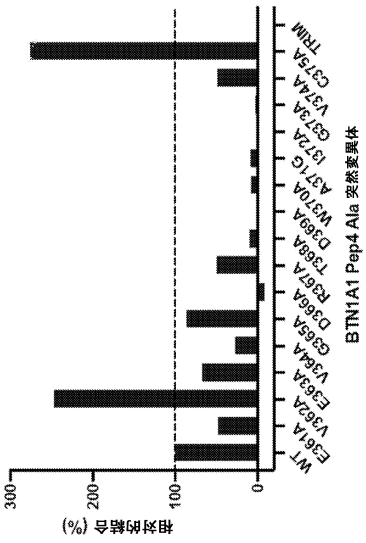


図 26

【図２７】

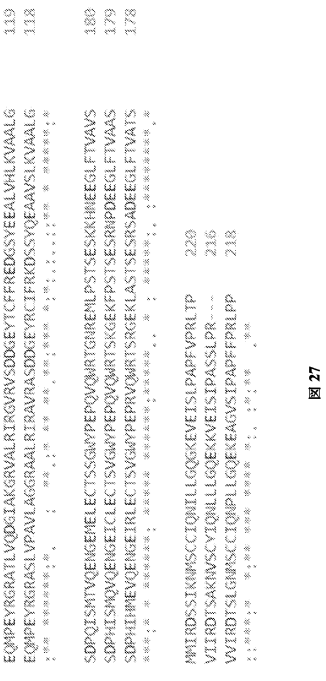


図 27

【図２８】

FIG. 28

【図２９】

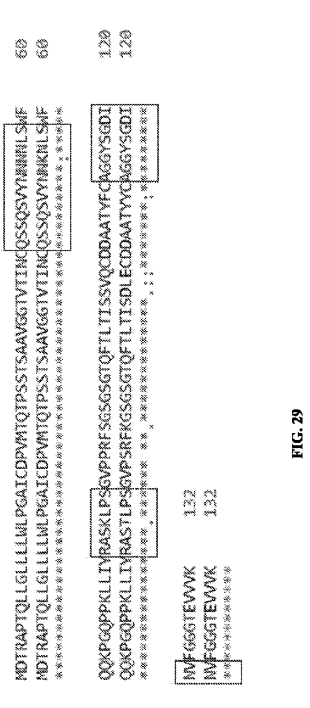


FIG. 29

【図３０Ａ】

	クローン	ECD1ペプチド	hBTN1A1-His	KLHのみ
1	33B6	3.135	3.328	0.046
2	36E4	3.463	3.493	0.048
3	38E12	1.021	1.26	0.047
4	39B4	1.412	0.339	0.049
5	39C4	1.304	0.334	0.049
6	39D5	1.265	1.521	0.208
7	39D6	0.597	0.401	0.048
8	39E11	1.952	0.34	0.045
9	39H3	1.239	0.937	0.048
10	40D6	3.062	0.715	0.047
11	42G8	2.603	2.619	0.044
12	43A2	1.875	2.39	0.048
13	43G3	2.656	2.1	0.052
14	45C10	2.15	2.125	0.045
15	46A3	1.959	1.363	0.051
16	46B11	2.574	2.568	0.046
17	46H2	2.12	2.657	0.046
18	47B10	3.175	3.378	0.05
19	47E8	1.207	0.815	0.043
20	48B11	1.836	1.254	0.056
21	48C17	2.737	0.744	0.045
22	48G1	0.976	0.716	0.046
23	49D12	1.511	1.249	0.046
24	52A3	3.267	3.458	0.05
25	53E8	1.657	1.535	0.048
26	54A8	1.398	1.211	0.046
27	54F9	0.83	0.916	0.051
28	55H5	2.384	2.954	0.046
29	56A12	1.656	2.364	0.044
30	56B1	3.186	2.846	0.049
31	57B12	1.591	2.158	0.044
32	59D8	1.81	0.318	0.048
33	59H12	1.439	2.012	0.045
34	60A5	2	0.39	0.045
35	60B10	2.436	1.834	0.046
36	60G11	2.757	3.106	0.048
37	62F4	0.444	0.123	0.049
38	63B2	0.807	1.564	0.053
39	64C7	2.698	2.626	0.046
40	65F4	1.188	0.048	0.048
41	66A12	0.606	0.526	0.045
42	66F10	0.67	0.596	0.049
43	67E11	1.387	0.373	0.064
44	67H1	0.805	1.324	0.054
45	69C8	3.05	3.151	0.047
46	69H11	0.069	0.064	0.044
47	70H11	0.633	0.99	0.046
48	72E7	1.773	1.453	0.048
49	73B2	1.912	1.988	0.053
50	74H4	2.576	0.945	0.046
51	75B11	0.365	0.062	0.046
52	76G6	0.488	0.431	0.041
53	77E7	0.813	0.451	0.045
54	77H5	0.487	0.446	0.044
55	79H7	0.659	0.642	0.048
56	80A6	2.776	0.92	0.044
57	80G3	1.751	1.475	0.045
58	81F6	3.181	2.251	0.048
59	82A6	0.981	1.033	0.044
60	82D4	2.681	2.797	0.046
61	82G7	3.105	3.316	0.046
62	83C11	0.662	0.793	0.047
63	84B1	0.776	1.344	0.044
64	85F1	3.177	2.814	0.051
65	85F3	2.268	1.84	0.047
66	85G4	3.035	0.976	0.046
67	87B5	2.845	1.779	0.042
68	87B8	1.716	1.553	0.043
69	870	1.836	1.757	0.047
70	87E7	1.703	0.452	0.044
71	88H7	1.278	1.963	0.044
72	89H2	0.807	0.081	0.046

図 30A

【図３０Ｂ】

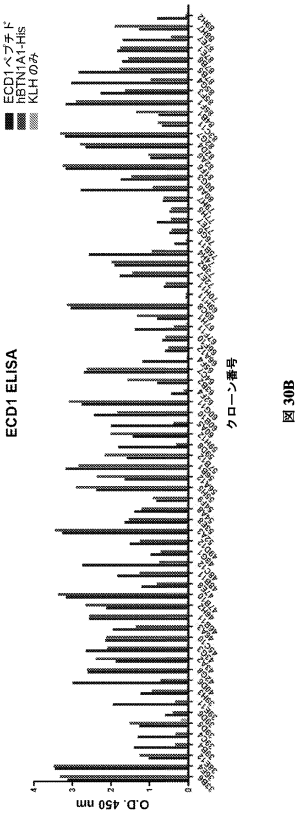


図 30B

【図３１Ａ】

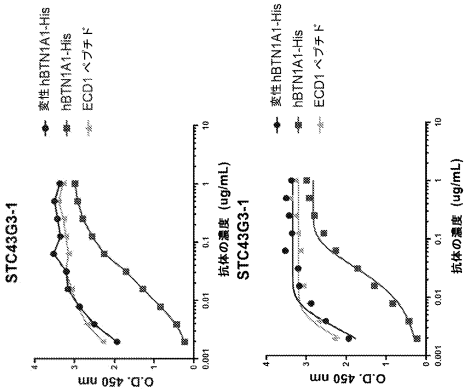


図 31A

【図３１Ｂ】

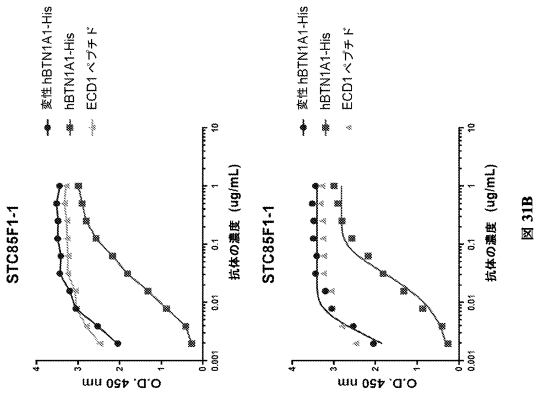


図 31B

【図３２Ａ】

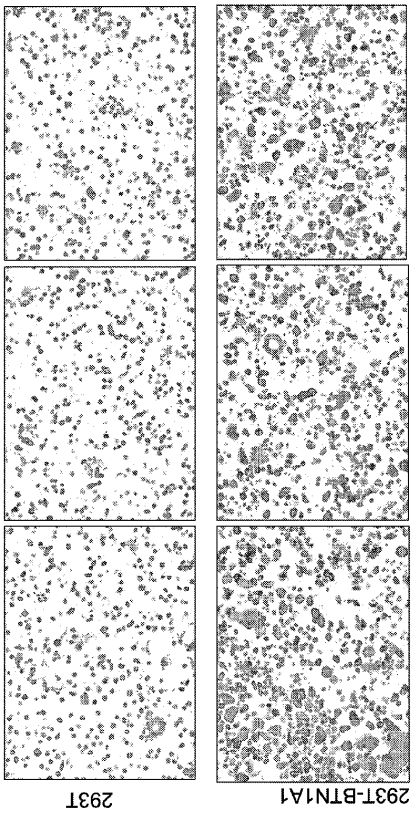


FIG. 32A

【図３２Ｂ】

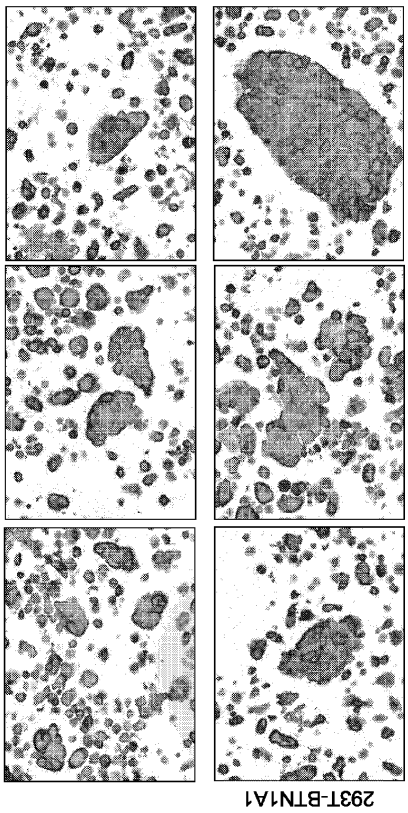


FIG. 32B

【図３３Ａ】

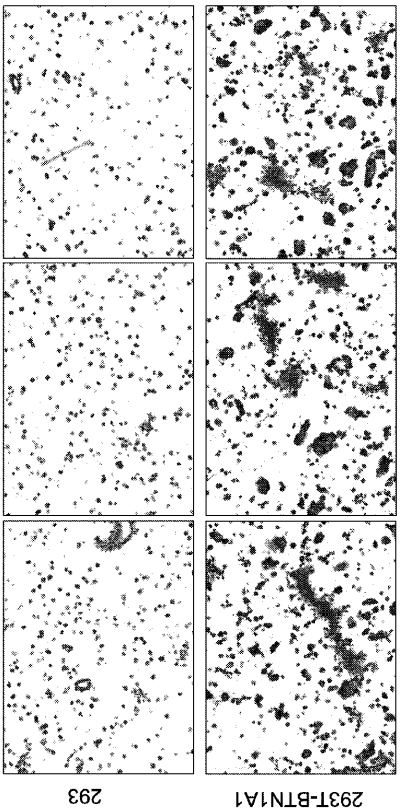


FIG. 33A

【図３３Ｂ】

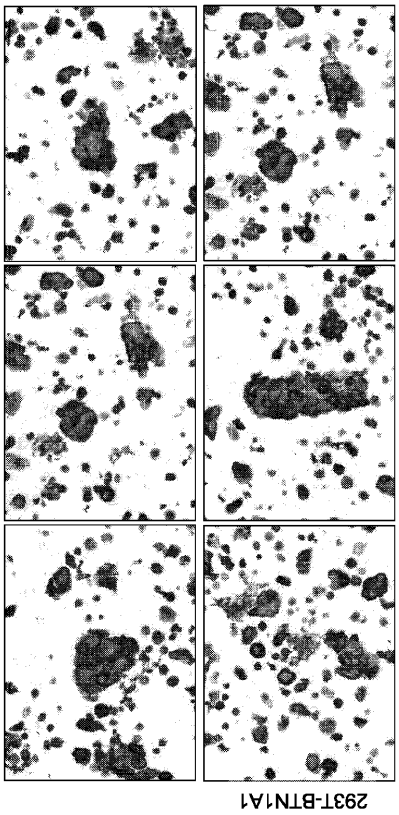


FIG. 33B

【図３４】

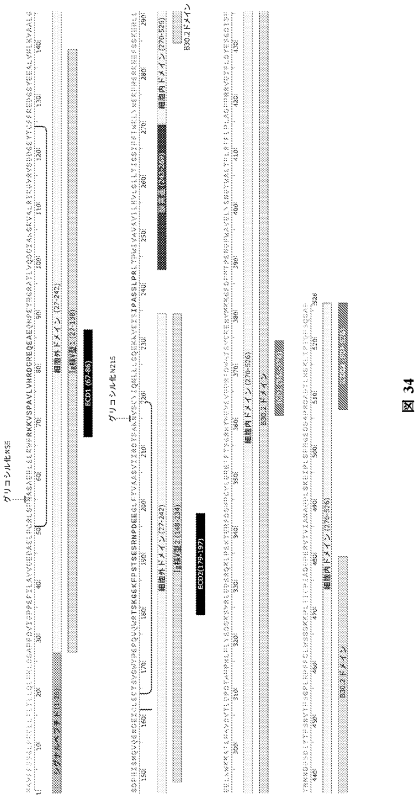


図 34

【配列表】
2025510594000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/64478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. C07K 16/28; A61K 39/395; G01N 33/68 (2023.01)
ADD.
CPC - INV. C07K 16/28; A61K 39/3955; G01N 33/68
ADD.

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)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0105403 A1 (STCUBE AND CO. INC.) 11 April 2019; paragraphs [0007], [0009], [0024], [0060], [0062], [0122]	74
—		—
A		1-11, 26/1-11, 27/1-11
A	WO 2021/133723 A2 (GENENTECH INC.) 01 July 2021; paragraphs [005], [0434]	1-11, 26/1-11, 27/1-11
A	WO 2020/260722 A1 (GEN2 NEUROSCIENCE LIMITED) 30 December 2020; Page 14, line 16; Claim 9	1-11, 26/1-11, 27/1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent 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
26 July 2023 (26.07.2023)	AUG 28 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/64478

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☐ forming part of the international application as filed.
   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/64478

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 28-73, 75-82
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***-Please See Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Groups I+, Claims 1-27, 74, and SEQ ID NOs: 19-20 (light chain and heavy chain variable region sequences, respectively), Kabat numbering system (amino acid sequence numbering system type), SEQ ID NOs: 11, 12, 13, 14 (VL FR1-4 sequences, respectively), SEQ ID NOs: 15, 16, 17, 18 (VH FR1-4 sequence, respectively), SEQ ID NOs: 5, 6, 7 (VL CDR1-3 sequences, respectively), SEQ ID NOs: 8, 9, 10 (VH CDR1-3 sequences, respectively).

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/64478

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-27, 74, and SEQ ID NOs: 19-20 (light chain and heavy chain variable region sequences, respectively), Kabat numbering system (amino acid sequence numbering system type), SEQ ID NOs: 11, 12, 13, 14 (VL FR1-4 sequences, respectively), SEQ ID NOs: 15, 16, 17, 18 (VH FR1-4 sequence, respectively), SEQ ID NOs: 5, 6, 7 (VL CDR1-3 sequences, respectively), SEQ ID NOs: 8, 9, 10 (VH CDR1-3 sequences, respectively) are directed towards BTN1A1 antibodies and methods associated therewith.

The BTN1A1 antibodies and methods of Claims 1-5 (each in-part), 6-11, 26/1-11, 27/1-11, 74 are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 19-20 (first exemplary light chain and heavy chain variable region sequences, respectively), Kabat numbering system (first exemplary amino acid sequence numbering system type), SEQ ID NOs: 11, 12, 13, 14 (first exemplary VL FR1-4 sequences, respectively), SEQ ID NOs: 15, 16, 17, 18 (first exemplary VH FR1-4 sequence, respectively), SEQ ID NOs: 5, 6, 7 (first exemplary VL CDR1-3 sequences, respectively), SEQ ID NOs: 8, 9, 10 (first exemplary VH CDR1-3 sequences, respectively). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of each of the genera found in claims 1-5 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional light chain and heavy chain variable region sequences, amino acid sequence numbering system type(s), VL and VH FR1-4 sequences, VL and VH CDR1-3 sequences to be searched. Additional light chain and heavy chain variable region sequences, amino acid sequence numbering system type(s), VL and VH FR1-4 sequences, VL and VH CDR1-3 sequences will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected light chain and heavy chain variable region sequences, amino acid sequence numbering system type(s), VL and VH FR1-4 sequences, VL and VH CDR1-3 sequences. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. Exemplary elections would be SEQ ID NOs: 66, 68 (light chain and heavy chain variable region sequences, respectively), Kabat numbering system (amino acid sequence numbering system type), SEQ ID NOs: 50, 51, 52, 53 (VL FR1-4 sequences, respectively), SEQ ID NOs: 58, 59, 60, 61 (VH FR1-4 sequence, respectively), SEQ ID NOs: 38, 39, 40 (VL CDR1-3 sequences, respectively), SEQ ID NOs: 44, 45, 46 (VH CDR1-3 sequences, respectively).

Groups I+ share the technical features including: an antibody or antigen-binding fragment thereof that a. binds to an epitope of BTN1A1 recognized by an antibody comprising a light chain variable region and a heavy chain variable region; or b. competes for the binding to BTN1A1 with an antibody comprising a light chain variable region and a heavy chain variable region; an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to BTN1A1, wherein the antibody or antigen-binding fragment thereof comprises: a light chain variable region or VL comprising VL complementarity determining region 1 or CDR1, VL CDR2, and VL CDR3; and/or a heavy chain variable region or VH comprising VH CDR1, VH CDR2, and VH CDR3; a method of treating a subject with a BTN1A1 targeting agent, comprising a step of detecting BTN1A1 in a sample from the subject. These shared technical features are previously disclosed by US 2019/0105403 A1 to STCUBE and CO., INC., et al. (hereinafter "Stcube").

Stcube discloses an antibody or antigen-binding fragment thereof that a. binds to an epitope of BTN1A1 recognized by an antibody comprising a light chain variable region and a heavy chain variable region; or b. competes for the binding to BTN1A1 with an antibody comprising a light chain variable region and a heavy chain variable region (an isolated antibody that binds to an epitope of BTN1A1 recognized by an antibody comprising a light chain variable region and a heavy chain variable region; abstract; paragraphs [0007], [0009], [0060], [0062]); an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds to BTN1A1, wherein the antibody or antigen-binding fragment thereof comprises: a light chain variable region or VL comprising VL complementarity determining region 1 or CDR1, VL CDR2, and VL CDR3; and/or a heavy chain variable region or VH comprising VH CDR1, VH CDR2, and VH CDR3 (an isolated antibody that binds to BTN1A1, wherein the antibody comprises a VL comprising CDRs 1-3; and a VH comprising CDR 1-3; ; abstract; paragraphs [0007], [0009], [0020], [0060], [0062], [0074]); a method of treating a subject with a BTN1A1 targeting agent, comprising a step of detecting BTN1A1 in a sample from the subject (method of treating a subject with a BTN1A1 antibody, comprising contacting the BTN1A1-containing sample with an antibody that selectively binds to BTN1A1, which would intrinsically detect BTN1A1 in the sample; abstract; paragraphs [0007], [0009], [0024], [0122]).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions are found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Stcube reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19		4H045
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21		
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	T	
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	39/395	L	
A61K 47/68 (2017.01)		A61P	35/00		
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	47/68		
G01N 33/53 (2006.01)		A61K	45/00		
G01N 33/577 (2006.01)		G01N	33/53	D	
G01N 33/574 (2006.01)		G01N	33/577	B	
		G01N	33/53	Y	
		G01N	33/574	D	

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

Fターム（参考）

DA01 DA05 DA13 DA14

4B065 AA01X AA01Y AA57X AA57Y AA72X AA72Y AA83X AA83Y AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46

4C076 AA95 CC27 CC41 EE59 FF70

4C084 AA17 NA13 NA14 ZB26

4C085 AA14 AA21 BB01 BB41 BB43 BB44 DD61 EE01

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA52 BA70 BA71 CA40 DA76 EA20 EA50 EA51 FA72 FA74