

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6896057号
(P6896057)

(45) 発行日 令和3年6月30日 (2021.6.30)

(24) 登録日 令和3年6月10日 (2021.6.10)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 K 16/44 (2006.01)	C O 7 K 16/44 Z N A
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 7
請求項の数 19 (全 140 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2019-501456 (P2019-501456)	(73) 特許権者	514266932
(86) (22) 出願日	平成29年7月11日 (2017.7.11)		カイト ファーマ インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2019-525751 (P2019-525751A)		K i t e P h a r m a, I n c
(43) 公表日	令和1年9月12日 (2019.9.12)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 90
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/041534		404 サンタモニカ ブロードウェイ
(87) 国際公開番号	W02018/013563		2400
(87) 国際公開日	平成30年1月18日 (2018.1.18)	(74) 代理人	110000796
審査請求日	平成31年3月8日 (2019.3.8)		特許業務法人三枝国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	62/361,420	(72) 発明者	ウィルツィアス ジェド
(32) 優先日	平成28年7月12日 (2016.7.12)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 90
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		404 サンタモニカ コロラド アベニ
(31) 優先権主張番号	62/415,786		ュー 2225
(32) 優先日	平成28年11月1日 (2016.11.1)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗原結合分子及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 配列番号7のアミノ酸配列を含むVH CDR1領域、
 (b) 配列番号8のアミノ酸配列を含むVH CDR2領域、
 (c) 配列番号9のアミノ酸配列を含むVH CDR3領域、
 (d) 配列番号13のアミノ酸配列を含むVL CDR1領域、
 (e) 配列番号14のアミノ酸配列を含むVL CDR2領域、及び
 (f) 配列番号15のアミノ酸配列を含むVL CDR3領域、
 を含む抗原結合分子を含む、CAR T細胞を刺激するための組成物。

【請求項2】

抗原結合分子が、抗体、scFv、Fab、Fab'、Fv、F(ab')₂、dAb、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、IgE抗体、IgD抗体、IgM抗体、IgG1抗体、ヒンジ領域中に少なくとも1つの変異を有するIgG1抗体、IgG2抗体、ヒンジ領域中に少なくとも1つの変異を有するIgG2抗体、IgG3抗体、ヒンジ領域中に少なくとも1つの変異を有するIgG3抗体、IgG4抗体、ヒンジ領域中に少なくとも1つの変異を有するIgG4抗体、少なくとも1つの非自然発生アミノ酸を含む抗体及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

抗原結合分子が、ヒト化抗体である、請求項1又は2に記載の組成物。

10

20

【請求項 4】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 5 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90 % 同一である重鎖可変領域 (VH) アミノ酸配列、及び

(b) 配列番号 11 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90 % 同一である軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列

を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む VH、及び

(b) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む VL、

を含む、請求項 4 に記載の組成物。

10

【請求項 6】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 6 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖、及び

(b) 配列番号 12 のアミノ酸配列に対して少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、又は少なくとも 99 % 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 7】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び

(b) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む軽鎖

の少なくとも 1 つを含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び

(b) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む、請求項 6 に記載の組成物。

30

【請求項 9】

(a) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む VH CDR1 領域、

(b) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む VH CDR2 領域、

(c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む VH CDR3 領域、

(d) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む VL CDR1 領域、

(e) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む VL CDR2 領域、及び

(f) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む VL CDR3 領域、

を含む、抗原結合分子を含む、CAR T細胞を刺激するための組成物。

40

【請求項 10】

抗原結合分子が、抗体、scFv、Fab、Fab'、Fv、F(ab')₂、dAb、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、IgE抗体、IgD抗体、IgM抗体、IgG1抗体、ヒンジ領域中に少なくとも 1 つの変異を有する IgG1抗体、IgG2抗体、ヒンジ領域中に少なくとも 1 つの変異を有する IgG2抗体、IgG3抗体、ヒンジ領域中に少なくとも 1 つの変異を有する IgG3抗体、IgG4抗体、ヒンジ領域中に少なくとも 1 つの変異を有する IgG4抗体、少なくとも 1 つの非自然発生アミノ酸を含む抗体及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

50

【請求項 1 1】

抗原結合分子がヒト化抗体である、請求項 9 又は 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 9 0 % 同一である重鎖可変領域 (VH) アミノ酸配列、及び

(b) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも約 9 0 % 同一である軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む VH、及び

(b) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む VL、

を含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖、及び

(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び

(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖

の少なくとも 1 つを含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

抗原結合分子が、

(a) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び

(b) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

抗原結合分子が検出可能な標識を更に含む、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記検出可能な標識が蛍光標識、フォトクロミック化合物、タンパク性蛍光標識、磁気標識、放射標識及びハプテンからなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

抗原結合分子が、 A t t o 色素、A l e x a f l u o r 色素、量子ドット、ヒドロキシクマリン、アミノクマリン、メトキシクマリン、C a s c a d e B l u e、P a c i f i c B l u e、P a c i f i c O r a n g e、L u c i f e r Y e l l o w、NB D、R-フィコエリトリン (PE)、PE-Cy 5 コンジュゲート、PE-Cy 7 コンジュゲート、Red 613、PerCP、TruRed、FluorX、フルオレセイン、BODIPY-FL、Cy 2、Cy 3、Cy 3 B、Cy 3. 5、Cy 5、Cy 5. 5、Cy 7、TRITC、X-ローダミン、リサミンローダミン B、Texas Red、アロフィコシアニン (APC)、APC-Cy 7 コンジュゲート、Indo-1、Fluo

10

20

30

40

50

ー3、Fluo-4、DCFH、DHR、SNARF、GFP (Y66H変異)、GFP (Y66F変異)、EBFP、EBFP2、アズライト、GFPuv、T-Sapphi re、Cerulean、mCFP、mTurquoise2、ECFP、Cypet、GFP (Y66W変異)、mKeima-Red、TagCFP、AmCyan1、mTFP1、GFP (S65A変異)、Midorishi Cyan、Wild Type GFP、GFP (S65C変異)、TurboGFP、TagGFP、GFP (S65L変異)、Emerald、GFP (S65T変異)、EGFP、Azami Green、ZsGreen1、TagYFP、EYFP、Topaz、Venus、mCitrine、YPet、TurboYFP、ZsYellow1、Kusabira Orange、mOrange、アロフィコシアニン (APC)、mKO、TurboRFP、tdTomato、TagRFP、DsRedモノマー、DsRed2 (「RFP」)、mStrawberry、TurboFP602、AsRed2、mRFP1、J-Red、R-フィコエリトリン (RPE)、B-フィコエリトリン (BPE)、mCherry、HcRed1、Katusha、P3、ペリジニクロロフィル (PerCP)、mKate (TagFP635)、TurboFP635、mPlum及びmRaspberryからなる群から選択される蛍光標識を含む、請求項18に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔関連出願の相互参照〕

20

本願は、2016年7月12日付で出願された米国仮特許出願第62/361,420号及び2016年11月1日付で出願された米国仮特許出願第62/415,786号の優先権を主張し、各々の全体が引用することにより本明細書の一部をなす。

【0002】

〔配列表〕

本願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出された配列表を含み、その全体が引用することにより本明細書の一部をなす。2017年7月10日付けで作製された上記ASCIIコピーの名前はK1033_03_SL.txtであり、571539バイトのサイズである。

【0003】

30

本開示は、配列GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、これらの配列を含む分子並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体等の抗原結合分子、かかる抗原結合分子をコードするポリヌクレオチド、並びに抗原結合分子のヒト化形態に関する。抗原結合分子を使用する方法も開示する。

【背景技術】

【0004】

抗体を含む抗原結合分子は免疫療法、並びにバイオセンサー、アフィニティークロマトグラフィー及びイムノアッセイ等の固相ベースの用途に使用される。これらの抗体及び抗原結合分子は、それらの標的を特異的に結合する能力のために有用性を得る。

40

【0005】

バイオテクノロジー及び生物療法用途に用いられる場合にペプチドベースであることが多いリンカー配列は、様々な科学的に関連した用途に役立つ可能性がある。例えば、リンカーは単に、より大きな分子に対して所望の構造特性及び／又は機能特性を与えるためにスペーサー部分として使用することができる。別の例では、リンカーは、より大きな分子に対して構造特性又は機能特性を殆ど又は全く与えることができないが、単により大きな分子を独自に特定する特徴的な特徴部 (例えば、「マーカー」又は「バイオマーカー」又は「タグ」) として使用することができる。更に別の例では、リンカーは、リンカー配列を含むより大きな分子に対する抗体の結合部位として働くことができる認識可能な特徴部

50

を与えるために使用することができる。

【0006】

リンカー配列がより大きな分子の特徴的な、検出可能な又は識別可能な特徴部として使用される場合、より大きな分子中に存在する他の配列を除くリンカー配列を特異的に結合する抗体である抗体が検出剤として働くことができる。かかる抗体は、或る特定の条件下で検出可能な部分で標識することができる。かかる抗体の付加的な用途としては、リンカーを含む分子の精製及び単離、特定の状況における分子の特性化、リンカーを含む及び／又は提示する分子の集団の濃度の富化、並びに治療用途も挙げられる。

【0007】

1993年に、Whitlow et al.がアミノ酸配列GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)を含む合成リンカーペプチドを開示している(非特許文献1)。開示のペプチドはscFvの構成成分として研究され、これまでのリンカーペプチドにおいて同定されたタンパク質分解部位を除去するように設計された。Whitlow et al.は、この新たに設計された合成リンカーペプチドが、その配列がベースとする以前のリンカーペプチドと比較した場合にin vitroでタンパク質分解に対してより安定しており、更には同じ以前のリンカーと比較して少ない凝集を示すと結論付けた。Whitlow et al.は、それらの第二世代リンカーペプチドに対する任意の抗原結合分子は開示していない。

10

【0008】

配列GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499)及び／又はKPGSG (配列番号500)、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を特異的に結合する抗体を含む抗原結合分子が本明細書に開示される。抗原結合分子のヒト化形態も提供される。その適用及び使用も開示される。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Whitlow et al., (1993) Prot. Eng. 6(8):989-95

【発明の概要】

【0010】

GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499)及びKPGSG (配列番号500)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子に特異的に結合する単離抗原結合分子が提供される。様々な実施の形態では、抗原結合分子は、抗体、scFv、Fab、Fab'、Fv、F(ab')₂、dAb、非ヒト抗体(例えば、ウサギ)、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、IgE抗体、IgD抗体、IgM抗体、IgG1抗体、ヒンジ領域中に少なくとも1つの変異を有するIgG1抗体、IgG2抗体、ヒンジ領域中に少なくとも1つの変異を有するIgG2抗体、IgG3抗体、ヒンジ領域中に少なくとも1つの変異を有するIgG1抗体、IgG4抗体、ヒンジ領域中に少なくとも1つの変異を有するIgG4抗体、少なくとも1つの非自然発生アミノ酸を含む抗体及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される。特定の実施の形態では、抗原結合分子は、抗体を含む。

30

40

【0011】

様々な実施の形態では、抗原結合分子は、重鎖(HC)を含み、幾つかの実施の形態では、HCは、配列番号5及び配列番号17からなる群から選択される重鎖可変領域(VH)配列を含む。他の実施の形態では、可変領域(VH)は、(a)CDR1、(b)CDR2及び(c)CDR3の1つ以上を含む。幾つかの実施の形態では、抗原結合分子は、配列番号7及び配列番号19からなる群から選択される重鎖CDR1を含み、他の実施の形態では、抗原結合分子は、配列番号8及び配列番号20からなる群から選択される重鎖

50

C D R 2を含み、更なる他の実施の形態では、抗原結合分子は、配列番号 9 及び配列番号 21 からなる群から選択される重鎖 C D R 3を含む。様々な実施の形態では、抗原結合分子は、重鎖 C D R 1、重鎖 C D R 2 及び重鎖 C D R 3を含み、各 C D R が図 6 及び図 8 に示されるアミノ酸配列を含み、更なる実施の形態では、抗原結合分子は、本明細書、例えば添付の配列表並びに図 6 及び図 8 で提供される抗原結合分子の V H に対して少なくとも約 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 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 % 又は約 100 % 同一の V H アミノ酸配列を含む。

【0012】

様々な実施の形態では、抗原結合分子は、軽鎖 (L C) を含み、幾つかの実施の形態では、抗原結合分子は、L C は、配列番号 11 及び配列番号 23 からなる群から選択される軽鎖可変領域 (V L) 配列を含む。他の実施の形態では、可変領域 (V L) は、(a) C D R 1、(b) C D R 2 及び (c) C D R 3 の 1 つ以上を含む。幾つかの実施の形態では、抗原結合分子は、配列番号 13 及び配列番号 25 からなる群から選択される軽鎖 C D R 1 を含み、他の実施の形態では、抗原結合分子は、配列番号 14 及び配列番号 26 からなる群から選択される軽鎖 C D R 2 を含み、更なる他の実施の形態では、抗原結合分子は、配列番号 15 及び配列番号 27 からなる群から選択される軽鎖 C D R 3 を含み。様々な実施の形態では、抗原結合分子は、軽鎖 C D R 1、軽鎖 C D R 2 及び軽鎖 C D R 3 を含み、各 C D R が図 6 及び図 8 に示されるアミノ酸配列を含み、更なる実施の形態では、抗原結合分子は、本明細書、例えば添付の配列表並びに図 6 及び図 8 で提供される抗原結合分子の V L に対して少なくとも約 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 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 % 又は約 100 % 同一の V L アミノ酸配列を含む。

【0013】

特定の実施の形態では、抗原結合分子は、(a) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む V H ; 及び (b) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V L を含む。更に特定の実施の形態では、抗原結合分子は、(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1 領域; (b) 配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 領域; (c) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 領域; (d) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 領域; (e) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 領域; 及び (f) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 領域を含む。

【0014】

特定の実施の形態では、抗原結合分子は、(a) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V H ; 及び (b) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む V L を含む。更に特定の実施の形態では、抗原結合分子は、(a) 配列番号 19 のアミノ酸配列を含む V H C D R 1 領域; (b) 配列番号 20 のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 領域; (c) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 領域; (d) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 領域; (e) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 領域; 及び (f) 配列番号 27 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 領域を含む。

【0015】

幾つかの実施の形態では、本明細書で提供される抗原結合分子は、蛍光標識、フォトクロミック化合物、タンパク性蛍光標識、磁気標識、放射標識及びハプテンからなる群から選択することができる検出可能な標識を更に含む。特定の実施の形態では、検出可能な標識は、蛍光標識であり、A t t o 色素、A l e x a f l u o r 色素、量子ドット、ヒドロキシクマリン、アミノクマリン、メトキシクマリン、C a s c a d e B l u e、P a c i f i c B l u e、P a c i f i c O r a n g e、L u c i f e r Y e l l o w、N B D、R-フィコエリトリン (P E)、P E-C y 5 コンジュゲート、P E-C y 7 コンジュゲート、R e d 613、P e r C P、T r u R e d、F l u o r X、フルオレセイン、B O D I P Y-F L、C y 2、C y 3、C y 3 B、C y 3. 5、C y 5、C y 5.

5、Cy7、TRITC、X-ローダミン、リサミンローダミンB、Texas Red、アロフィコシアニン (APC)、APC-Cy7 コンジュゲート、Indo-1、Fluo-3、Fluo-4、DCFH、DHR、SNARF、GFP (Y66H変異)、GFP (Y66F変異)、EBFP、EBFP2、アズライト、GFPuv、T-Sapphire、Cerulean、mCFP、mTurquoise2、ECFP、Cypet、GFP (Y66W変異)、mKeima-Red、TagCFP、AmCyan1、mTFP1、GFP (S65A変異)、Midorishi Cyan、Wild Type GFP、GFP (S65C変異)、TurboGFP、TagGFP、GFP (S65L変異)、Emerald、GFP (S65T変異)、EGFP、Azami Green、ZsGreen1、TagYFP、EYFP、Topaz、Venus、mCitrine、YPet、TurboYFP、ZsYellow1、Kusabira Orange、mOrange、アロフィコシアニン (APC)、mKO、TurboRFP、tdTomato、TagRFP、DsRedモノマー、DsRed2 (「RFP」)、mStrawberry、TurboFP602、AsRed2、mRFP1、J-Red、R-フィコエリトリン (RPE)、B-フィコエリトリン (BPE)、mCherry、HcRed1、Katusha、P3、ペリジニクロロフィル (PerCP)、mKate (TagFP635)、TurboFP635、mPlum及びmRaspberryからなる群から選択される。

10

【0016】

抗原結合分子を含む組成物、抗原結合分子の重鎖をコードするポリヌクレオチド及び抗原結合分子の軽鎖をコードするポリヌクレオチドも提供される。ポリヌクレオチドを含むベクター及びかかるベクターを含む細胞が本開示の付加的な態様を形成する。様々な実施の形態において、細胞はCHO細胞、Sp2/O細胞、ウサギ細胞、他の哺乳動物細胞、酵母細胞、又は大腸菌 (E. coli) 細胞等の細菌細胞からなる群から選択することができる。細胞を好適な条件下でインキュベートすることを含み得る、本明細書に開示される抗原結合分子を作製する方法も提供される。

20

【0017】

別の態様では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む治療用分子を提示する予め選択される数の細胞を含む用量の薬剤を被験体に投与する方法が提供される。1つの実施の形態では、上記方法は、(a) GSTSGSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む治療用分子を発現することが知られている又は疑われる、既知の数の細胞を含む集団を含む既知の容量のサンプルを準備することと、(b) 選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞の集団を含むサンプルのアリコートを準備することと、(c) 選択されるアミノ酸配列を特異的に結合し、検出可能な標識を含む抗原結合分子を準備することと、(d) (b) のアリコートと (c) の抗原結合分子とを、サンプル中に存在する細胞及び該抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させることと、(e) アリコート中の (d) の結合複合体に存在する細胞の割合 (fraction) を決定することと、(f) (e) において決定された細胞の割合に基づいて、サンプル中の選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞の濃度を決定することと、(g) 選択される数の細胞を含むサンプルの容量を決定することと、(h) (g) において決定された容量のサンプルを被験体に投与することを含む。

30

40

【0018】

幾つかの実施の形態では、(a) 治療用分子がCARであり、(b) 細胞がCD8+T細胞、CD4+T細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞及びNK-T細胞からなる群から選択される免疫細胞である。特定の実施の形態では、CARは、CD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7

50

、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖)、CD79B (B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3-ゼータ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、誘導性T細胞共刺激分子 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含む。幾つかの実施の形態では、免疫細胞は、*in vitro*又は*in vivo*に配置されていてもよく、血液、摘出組織、*ex vivo*で成長させた組織及び細胞培養培地の1つの中にあってもよいT細胞である。T細胞は自己T細胞又は同種異系T細胞であり得る。幾つかの実施の形態では、上記用量は被験体の1キログラム当たり0.5 $\times 10^6$ 個の細胞、被験体の1キログラム当たり1.0 $\times 10^6$ 個の細胞、被験体の1キログラム当たり2.0 $\times 10^6$ 個の細胞、被験体の1キログラム当たり3.0 $\times 10^6$ 個の細胞、被験体の1キログラム当たり4.0 $\times 10^6$ 個の細胞又は被験体の1キログラム当たり5.0 $\times 10^6$ 個の細胞を含む。特定の実施の形態では、上記用量は、1kg当たり1.0 $\times 10^6$ 個の細胞を含む。他の実施の形態では、検出可能な標識は、蛍光標識、フォトクロミック化合物、タンパク性蛍光標識、磁気標識、放射標識及びハプテンからなる群から選択される。検出可能な標識が蛍光標識である場合、蛍光標識は、Atto色素、Alexafluor色素、量子ドット、ヒドロキシクマリン、アミノクマリン、メトキシクマリン、Cascade Blue、Pacific Blue、Pacific Orange、Lucifer Yellow、NBD、R-フィコエリトリン (PE)、PE-Cy5コンジュゲート、PE-Cy7コンジュゲート、Red 613、PerCP、TruRed、FluorX、フルオレセイン、BODIPY-FL、Cy2、Cy3、Cy3B、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7、TRITC、X-ローダミン、リサミンローダミンB、Texas Red、アロフィコシアニン (APC)、APC-Cy7コンジュゲート、Indo-1、Fluo-3、Fluo-4、DCFH、DHR、SNARF、GFP (Y66H変異)、GFP (Y66F変異)、EBFP、EBFP2、アズライト、GFPuv、T-Sapphire、Cerulean、mCFP、mTurquoise2、ECFP、CyPet、GFP (Y66W変異)、m

10

20

30

40

50

Keima-Red、TagCFP、AmCyan1、mTFP1、GFP (S65A変異)、Midorishi Cyan、Wild Type GFP、GFP (S65C変異)、TurboGFP、TagGFP、GFP (S65L変異)、Emerald、GFP (S65T変異)、EGFP、Azami Green、ZsGreen1、TagYFP、EYFP、Topaz、Venus、mCitrine、YPet、TurboYFP、ZsYellow1、Kusabira Orange、mOrange、アロフィコシアニン (APC)、mKO、TurboRFP、tdTomato、TagRFP、DsRedモノマー、DsRed2 (「RFP」)、mStrawberry、TurboFP602、AsRed2、mRFP1、J-Red、R-フィコエリトリン (RPE)、B-フィコエリトリン (BPE)、mCherry、HcRed1、Katusha、P3、ペリジニクロロフィル (PerCP)、mKate (TagFP635)、TurboFP635、mPlum及びmRaspberryからなる群から選択することができる。また更なる実施の形態では、抗原結合分子はヒト化抗原結合分子である。

10

【0019】

別の態様では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を発現する免疫細胞を活性化する方法が提供される。1つの実施の形態では、上記方法は、(a) GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を発現することが知られている又は疑われる免疫細胞を含むサンプルを準備することと、(b) 抗原結合分子とサンプルとを、該抗原結合分子及び選択されるアミノ酸配列を含む2つの分子を含み、該選択されるアミノ酸配列を含む分子が2つの異なる免疫細胞上に配置される結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させることとを含む。

20

【0020】

幾つかの実施の形態では、免疫細胞は、CD8+T細胞、CD4+T細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞及びNK-T細胞からなる群から選択される。特定の実施の形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子は、CARである。更なる実施の形態では、CARは、CD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8α、CD8β、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖)、CD79B (B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELPLG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3-ゼータ)、CD258 (

30

40

50

LIGHT)、CD268(BAFFR)、CD270(TNFSF14)、CD272(BTLA)、CD276(B7-H3)、CD279(PD-1)、CD314(NKG2D)、CD319(SLAMF7)、CD335(NK-p46)、CD336(NK-p44)、CD337(NK-p30)、CD352(SLAMF6)、CD353(SLAMF8)、CD355(CRTAM)、CD357(TNFRSF18)、誘導性T細胞共刺激分子(ICOS)、LFA-1(CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80(KLRF1)、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS(GrpL)、SLP-76(LCP2)、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含む。幾つかの実施の形態では、免疫細胞は、*in vitro*又は*in vivo*に配置されていてもよく、血液、摘出組織、*ex vivo*で成長させた組織及び細胞培養培地の1つの中にあってもよいT細胞である。T細胞は自己T細胞又は同種異系T細胞であり得る。また更なる実施の形態では、抗原結合分子はヒト化抗原結合分子である。

【0021】

別の態様では、サンプル中のGSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)、SGSGKPGSGEG(配列番号2)、GKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及びKPGSG(配列番号500)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞の数を決定する方法が提供される。1つの実施の形態では、上記方法は、(a)GSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)、SGSGKPGSGEG(配列番号2)、GKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及びKPGSG(配列番号500)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示することが知られている又は疑われる細胞を含むサンプルを準備することと、(b)(a)のサンプルと、選択されるアミノ酸配列を特異的に結合し、検出可能な標識を含む抗原結合分子とを、サンプル中に存在する細胞及び該抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させることと、(c)サンプル中の(b)の結合複合体に存在する細胞の数を決定することを含む。

【0022】

幾つかの実施の形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)、SGSGKPGSGEG(配列番号2)及びGKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及びKPGSG(配列番号500)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子は、CARである。特定の実施の形態では、CARは、CD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a(ITGAL)、CD11b(ITGAM)、CD11c(ITGAX)、CD11d(ITGAD)、CD18(ITGB2)、CD19(B4)、CD27(TNFRSF7)、CD28、CD29(ITGB1)、CD30(TNFRSF8)、CD40(TNFRSF5)、CD48(SLAMF2)、CD49a(ITGA1)、CD49d(ITGA4)、CD49f(ITGA6)、CD66a(CEACAM1)、CD66b(CEACAM8)、CD66c(CEACAM6)、CD66d(CEACAM3)、CD66e(CEACAM5)、CD69(CLEC2)、CD79A(B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖)、CD79B(B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖)、CD84(SLAMF5)、CD96(Tactile)、CD100(SEMA4D)、CD103(ITGAE)、CD134(OX40)、CD137(4-1BB)、CD150(SLAMF1)、CD158A(KIR2DL1)、CD158B1(KIR2DL2)、CD158B2(KIR2DL3)、CD158C(KIR3DP1)、CD158D(KIRDL4)、CD158F1(KIR2DL5A)、CD158F2(KIR2DL5B)、CD158K(KIR3DL2)、CD160(BY55)、CD162(SELPLG)、CD226(DNAM1)、CD229(SLAMF3)

10

20

30

40

50

、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3-ゼータ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、誘導性T細胞共刺激分子 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含む。他の実施の形態では、細胞はCD8+T細胞、CD4+T細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞及びNK-T細胞からなる群から選択される免疫細胞である。幾つかの実施の形態では、細胞は、*in vitro*又は*in vivo*に配置されていてもよく、血液、摘出組織、*ex vivo*で成長させた組織及び細胞培養培地の1つの中にあってもよいT細胞である。T細胞は自己T細胞又は同種異系T細胞であり得る。また更なる実施の形態では、抗原結合分子はヒト化抗原結合分子である。

【0023】

別の態様では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を単離する方法が提供される。分子は、選択されるアミノ酸をN末端、C末端、ドメイン間、ループ中、又は構造を分断しても若しくは分断しなくてもよい分子中の任意の場所に含むことができる。1つの実施の形態では、上記方法は、(a) GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を含むことが知られている又は疑われるサンプルを準備することと、(b) 選択されるアミノ酸配列を特異的に結合し、任意に検出可能な標識を含む抗原結合分子を準備することと、(c) サンプルと抗原結合分子とを、選択されるアミノ酸配列を含む分子及び該抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させることと、(d) 結合複合体の一部ではないあらゆる分子を形成される結合複合体から分離することと、(e) 形成される結合複合体を(1) 選択されるアミノ酸配列を含む分子及び(2) 抗原結合分子に分離することを含む。

【0024】

幾つかの実施の形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子はCARである。特定の実施の形態では、CARは、CD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖)、CD79B (B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖)、

CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELP LG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3-ゼータ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、誘導性T細胞共刺激分子 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKP80 (KLRF1)、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含む。他の実施の形態では、抗原結合分子は、アガロースビーズ、磁性ビーズ、プラスチックウェルプレート、ガラスウェルプレート、セラミックウェルプレート及び細胞培養バッグからなる群から選択される表面上に配置される。他の実施の形態では、検出可能な標識は、蛍光標識、フォトクロミック化合物、タンパク性蛍光標識、磁気標識、放射標識及びハプテンからなる群から選択される。検出可能な標識が蛍光標識である場合、蛍光標識は、Atto色素、Alexafluor色素、量子ドット、ヒドロキシクマリン、アミノクマリン、メトキシクマリン、Cascade Blue、Pacific Blue、Pacific Orange、Lucifer Yellow、NBD、R-フィコエリトリン (PE)、PE-Cy5コンジュゲート、PE-Cy7コンジュゲート、Red 613、PerCP、TruRed、FluorX、フルオレセイン、BODIPY-FL、Cy2、Cy3、Cy3B、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7、TRITC、X-ローダミン、リサミンローダミンB、Texas Red、アロフィコシアニン (APC)、APC-Cy7コンジュゲート、Indo-1、Fluo-3、Fluo-4、DCFH、DHR、SNARF、GFP (Y66H変異)、GFP (Y66F変異)、EBFP、EBFP2、アズライト、GFPuv、T-Sapphire、Cerulean、mCFP、mTurquoise2、ECFP、CyPet、GFP (Y66W変異)、mKeima-Red、TagCFP、AmCyan1、mTFP1、GFP (S65A変異)、Midorishi Cyan、Wild Type GFP、GFP (S65C変異)、TurboGFP、TagGFP、GFP (S65L変異)、Emerald、GFP (S65T変異)、EGFP、Azami Green、ZsGreen1、TagYFP、EYFP、Topaz、Venus、mCitrine、YPet、TurboYFP、ZsYellow1、Kusabira Orange、mOrange、アロフィコシアニン (APC)、mKO、TurboRFP、tdTomato、TagRFP、DsRedモノマー、DsRed2 (「RFP」)、mStrawberry、TurboFP602、AsRed2、mRFP1、J-Red、R-フィコエリトリン (RPE)、B-フィコエリトリン (BPE)、mCherry、HcRed1、Katusha、P3、ペリジニクロロフィル (PerCP)、mKate (TagFP635)、TurboFP635、mPlum及びmRaspberryからなる群から選択することができる。また更なる実施の形態では、抗原結合分子はヒト化抗原結合分子である。

【0025】

10

20

30

40

50

更なる態様では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子の有無を決定する方法が提供される。実施の形態では、上記方法は、（a）GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を含むことが知られている又は疑われるサンプルを準備することと、（b）検出可能な標識を更に含む、選択されるアミノ酸配列を特異的に結合する抗原結合分子を準備することと、（c）サンプルと抗原結合分子とを、結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させることと、（d）結合複合体の一部ではないあらゆる分子を形成される結合複合体から分離することと、（e）結合複合体の有無を検出することを含む。

10

【0026】

実施の形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子はCARである。更に別の実施の形態では、CARは、CD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a（ITGAL）、CD11b（ITGAM）、CD11c（ITGAX）、CD11d（ITGAD）、CD18（ITGB2）、CD19（B4）、CD27（TNFRSF7）、CD28、CD29（ITGB1）、CD30（TNFRSF8）、CD40（TNFRSF5）、CD48（SLAMF2）、CD49a（ITGA1）、CD49d（ITGA4）、CD49f（ITGA6）、CD66a（CEACAM1）、CD66b（CEACAM8）、CD66c（CEACAM6）、CD66d（CEACAM3）、CD66e（CEACAM5）、CD69（CLEC2）、CD79A（B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖）、CD79B（B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖）、CD84（SLAMF5）、CD96（Tactile）、CD100（SEMA4D）、CD103（ITGAE）、CD134（OX40）、CD137（4-1BB）、CD150（SLAMF1）、CD158A（KIR2DL1）、CD158B1（KIR2DL2）、CD158B2（KIR2DL3）、CD158C（KIR3DP1）、CD158D（KIRDL4）、CD158F1（KIR2DL5A）、CD158F2（KIR2DL5B）、CD158K（KIR3DL2）、CD160（BY55）、CD162（SELP LG）、CD226（DNAM1）、CD229（SLAMF3）、CD244（SLAMF4）、CD247（CD3-ゼータ）、CD258（LIGHT）、CD268（BAFFR）、CD270（TNFSF14）、CD272（BTLA）、CD276（B7-H3）、CD279（PD-1）、CD314（NKG2D）、CD319（SLAMF7）、CD335（NK-p46）、CD336（NK-p44）、CD337（NK-p30）、CD352（SLAMF6）、CD353（SLAMF8）、CD355（CRTAM）、CD357（TNFRSF18）、誘導性T細胞共刺激分子（ICOS）、LFA-1（CD11a/CD18）、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80（KLRP1）、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS（GrpL）、SLP-76（LCP2）、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含む。他の実施の形態では、抗原結合分子は、アガロースビーズ、磁性ビーズ、プラスチックウェルプレート、ガラスウェルプレート、セラミックウェルプレート及び細胞培養バッグからなる群から選択される表面上に配置される。他の実施の形態では、検出可能な標識は、蛍光標識、フォトクロミック化合物、タンパク性蛍光標識、磁気標識、放射標識及びハプテンからなる群か

20

30

40

50

ら選択される。検出可能な標識が蛍光標識である場合、蛍光標識は、Atto色素、Alexafluor色素、量子ドット、ヒドロキシクマリン、アミノクマリン、メトキシクマリン、Cascade Blue、Pacific Blue、Pacific Orange、Lucifer Yellow、NBD、R-フィコエリトリン (PE)、PE-Cy5コンジュゲート、PE-Cy7コンジュゲート、Red 613、PerCP、TruRed、FluorX、フルオレセイン、BODIPY-FL、Cy2、Cy3、Cy3B、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7、TRITC、X-ローダミン、リサミンローダミンB、Texas Red、アロフィコシアニン (APC)、APC-Cy7コンジュゲート、Indo-1、Fluo-3、Fluo-4、DCFH、DHR、SNARF、GFP (Y66H変異)、GFP (Y66F変異)、EBFP、EBFP 2、アズライト、GFPuv、T-Sapphire、Cerulean、mCFP、mTurquoise2、ECFP、Cypet、GFP (Y66W変異)、mKeima-Red、TagCFP、AmCyan1、mTFP1、GFP (S65A変異)、Mildorishi Cyan、Wild Type GFP、GFP (S65C変異)、TurboGFP、TagGFP、GFP (S65L変異)、Emerald、GFP (S65T変異)、EGFP、Azami Green、ZsGreen1、TagYFP、EYFP、Topaz、Venus、mCitrine、YPet、TurboYFP、ZsYellow1、Kusabira Orange、mOrange、アロフィコシアニン (APC)、mKO、TurboRFP、tdTomato、TagRFP、DsRedモノマー、DsRed2 (「RFP」)、mStrawberry、TurboFP602、AsRed2、mRFP1、J-Red、R-フィコエリトリン (RPE)、B-フィコエリトリン (BPE)、mCherry、HcRed1、Katusha、P3、ペリジニクロロフィル (PerCP)、mKate (TagFP635)、TurboFP635、mPlum及びmRaspberryからなる群から選択することができる。また更なる実施の形態では、抗原結合分子はヒト化抗原結合分子である。

【0027】

GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞の濃度を増大する方法が更に提供される。幾つかの実施の形態では、上記方法は、(a) GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を含むことが知られている又は疑われる細胞を含むサンプルを準備することと、(b) 選択されるアミノ酸配列を特異的に結合し、任意に検出可能な標識を含む抗原結合分子を準備することと、(c) サンプルと抗原結合分子とを、選択されるアミノ酸配列を含む分子及び該抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させることと、(d) 結合複合体の一部ではない任意の構成成分を除去することと、(e) 工程(a)～(d)を所望の回数繰り返すこととを含む。

【0028】

実施の形態では、(a) GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子はCARであり、(b) 細胞は、CD8+T細胞、CD4+T細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞及びNK-T細胞からなる群から選択される免疫細胞である。更なる実施の形態では、CARは、CD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8α、CD8β、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD4

10

20

30

40

50

0 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖)、CD79B (B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELP LG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3-ゼータ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、誘導性T細胞共刺激分子 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含む。幾つかの実施の形態では、細胞は、*in vitro*又は*in vivo*に配置されていてもよく、血液、摘出組織、*ex vivo*で成長させた組織及び細胞培養培地の1つの中にあってもよいT細胞である。T細胞は自己T細胞又は同種異系T細胞であり得る。また更なる実施の形態では、抗原結合分子はヒト化抗原結合分子である。

【0029】

また更なる態様では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞 (例えば、免疫細胞) の集団を枯渇させる方法が提供される。実施の形態では、上記方法は、(a) GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を発現することが知られている又は疑われる、枯渇させるべき免疫細胞の集団を準備することと、(b) 免疫細胞と、(a) 選択されるアミノ酸配列を含む分子及び(b) 該選択されるアミノ酸配列を含まない該免疫細胞の表面上に提示される活性化分子に特異的に結合する抗原結合分子とを、該選択されるアミノ酸配列を含む分子、該活性化分子及び該抗原結合分子を含む三元結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させることとを含む。

【0030】

特定の実施の形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子はCARである。更なる実施の形態では、CARは、CD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a (ITGAL)、CD11b (ITGAM)、CD11c (ITGAX)、CD11

d (ITGAD)、CD18 (ITGB2)、CD19 (B4)、CD27 (TNFRSF7)、CD28、CD29 (ITGB1)、CD30 (TNFRSF8)、CD40 (TNFRSF5)、CD48 (SLAMF2)、CD49a (ITGA1)、CD49d (ITGA4)、CD49f (ITGA6)、CD66a (CEACAM1)、CD66b (CEACAM8)、CD66c (CEACAM6)、CD66d (CEACAM3)、CD66e (CEACAM5)、CD69 (CLEC2)、CD79A (B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖)、CD79B (B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖)、CD84 (SLAMF5)、CD96 (Tactile)、CD100 (SEMA4D)、CD103 (ITGAE)、CD134 (OX40)、CD137 (4-1BB)、CD150 (SLAMF1)、CD158A (KIR2DL1)、CD158B1 (KIR2DL2)、CD158B2 (KIR2DL3)、CD158C (KIR3DP1)、CD158D (KIRDL4)、CD158F1 (KIR2DL5A)、CD158F2 (KIR2DL5B)、CD158K (KIR3DL2)、CD160 (BY55)、CD162 (SELP LG)、CD226 (DNAM1)、CD229 (SLAMF3)、CD244 (SLAMF4)、CD247 (CD3-ゼータ)、CD258 (LIGHT)、CD268 (BAFFR)、CD270 (TNFSF14)、CD272 (BTLA)、CD276 (B7-H3)、CD279 (PD-1)、CD314 (NKG2D)、CD319 (SLAMF7)、CD335 (NK-p46)、CD336 (NK-p44)、CD337 (NK-p30)、CD352 (SLAMF6)、CD353 (SLAMF8)、CD355 (CRTAM)、CD357 (TNFRSF18)、誘導性T細胞共刺激分子 (ICOS)、LFA-1 (CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80 (KLRF1)、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含む。幾つかの実施の形態では、免疫細胞は、*in vitro*又は*in vivo*に配置されていてもよく、血液、摘出組織、*ex vivo*で成長させた組織及び細胞培養培地の1つの中にあってもよいT細胞である。T細胞は自己T細胞又は同種異系T細胞であり得る。また更なる実施の形態では、抗原結合分子はヒト化抗原結合分子である。

【0031】

一態様では、本発明はGSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞の集団の*in vivo*分布をモニタリングする方法を提供する。幾つかの実施の形態では、細胞の集団はCAR細胞である。幾つかの実施の形態では、本発明は、抗原結合分子を準備することと、陽電子放出断層撮影 (PET) スキャンを行うこととを含む、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1)、GSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及びKPGSG (配列番号500) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞の集団の*in vivo*分布をモニタリングする方法を提供する。幾つかの実施の形態では、抗原結合分子を準備することで、CAR T細胞を*in vivo*で刺激する又は枯渇させる。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】図1Aは、配列番号1のリンカー配列を含むscFv配列のリボン図であり、図1Bは、配列番号1のリンカー配列を含むscFv配列の空間充填図である。リンカーを灰色で示す。

【図2】配列番号1のリンカー配列を含むキメラ抗原受容体 (CAR) を提示する細胞を

用いて行ったフローサイトメトリー実験の結果を示す一連のプロットである。結果は、2つの異なるクローン（クローン8、左；及びクローン16、右）から生成した1 ng、10 ng又は100 ngの抗体を用いて得たものであり、3つ全ての量で発現されるCARに対する抗体の特異的結合を示す。

【図3】配列番号1のリンカー配列を含む5つの異なるCARを提示する細胞を用いて行ったフローサイトメトリー実験の結果を示す一連のプロットであり、発現されるCARに対する抗体の特異的結合を示す。

【図4】CARを提示する細胞を用いて行った免疫組織化学（IHC）研究の結果を示す一連の写真である。上の図は、CARを提示する細胞への、配列番号1のリンカー配列を含むCARに対する抗体クローン8の特異的結合を示し、下の図は、CARを提示する細胞への、配列番号1のリンカー配列を含むCARに対する抗体クローン16の特異的結合を示す。

10

【図5】抗体クローン8及びクローン16に対して行ったエピトープマッピングELISA実験の結果を示すヒストグラムである。結果から、全ての抗体が完全長18mer（配列番号1）に結合するが、クローン8は10mer部分配列GSGKPGSGEG（配列番号2）に特異的に結合し、クローン16は8mer部分配列GKPGSGEG（配列番号3）に特異的に結合することが実証される。図には配列番号1、配列番号485～配列番号488、配列番号1及び配列番号489～配列番号491がそれぞれ出現順に開示される。

【図6】クローン8及びクローン16によって分泌される抗体の重鎖（HC）及び軽鎖（LC）のCDR1、CDR2及びCDR3領域を示す一連の表である。重鎖及び軽鎖CDRは、各抗体についてKabat（それぞれ出現順に配列番号492、配列番号8、配列番号9、配列番号493、配列番号20、配列番号21、配列番号13～配列番号15及び配列番号25～配列番号27）、Chothia（それぞれ出現順に配列番号7～配列番号9、配列番号19～配列番号21、配列番号13～配列番号15及び配列番号25～配列番号27）及びIMGT（それぞれ出現順に配列番号494、配列番号8、配列番号9、配列番号495、配列番号20、配列番号21、配列番号13～配列番号15及び配列番号25～配列番号27）ナンバリングシステムを用いて示す。

20

【図7】18mer配列GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、並びにクローン8の抗体が結合するこの配列上のエピトープ（GSGKPGSGEG；配列番号2及びSGKPGSGEG；配列番号499）及びクローン16の抗体が結合するこの配列上のエピトープ（GKPGSGEG；配列番号3及びKPGSG；配列番号500）を示す表である。

30

【図8】本明細書で提供される抗原結合分子のヒト化形態を示す一連の表である。

【図9】ELISAによるエピトープマッピングから本明細書に開示される抗原結合分子が結合することが見出された配列番号1の領域を示す棒グラフである。このアッセイにより、これまでの実験で特定された領域に焦点を合わせたより狭い範囲のペプチド配列を用いることでリンカー抗体エピトープが図5に示されるELISAから更に狭められる。

【図10】本明細書に開示される抗原結合分子を用いて負及び正にゲーティングされたCAR-T細胞を示す蛍光活性化細胞選別（FACS）プロットの結果を示す図である。

40

【図11】OKT3抗体及び本明細書に開示される抗リンカー抗体を用いたCAR-T細胞の*in vitro*刺激の結果を示す一連の棒グラフである。OKT3は所与の集団中の全てのT細胞を活性化するが、抗リンカーMAbは、CAR+集団対CAR-集団の比率の勾配を用いることによって示されるように、CAR-T細胞の集団を優先的に活性化することで経時的に富化する。

【図12】図12A及び図12Bは、CAR-T陽性細胞の*in vitro*刺激の影響を示す一連の棒グラフ及びプロットである。図面から、このOKT3抗体は全てのT細胞を刺激するが、本明細書に開示される抗原結合分子はCAR-T陽性細胞のみを選択的に刺激することが示される。

【図13】抗リンカークローン8 MAbによる刺激の前及び後のCAR-T細胞を予め

50

注射した雌性NSGマウスのFDG-PETイメージングを示す図である。

【図14】図14A及び図14Bは、ペプチドGSTSGSGKPGSGEGSTKGを含むCAR構築物と共にインキュベートしたダイアボディ(diabody)が細胞死の増大をもたらすことを示す図である。図14Aに示されるように、ダイアボディ濃度が増大するにつれ、特定のペプチドを含有するCAR構築物の3回の反復試験の平均においてより大きな蛍光強度中央値が見られる。対照CAR又はモックを形質導入した細胞をダイアボディと共にインキュベートした場合、細胞毒性色素蛍光の量の有意な増大は見られない。図14Bでは、ダイアボディ濃度の増大に応じたCAR+T細胞のパーセンテージを測定する。

【発明を実施するための形態】

10

【0033】

本開示は、配列GSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG(配列番号2)、GKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及び／又はKPGSG(配列番号500)を含む部分を特異的に結合する、抗体を含む抗原結合分子、並びに抗原結合分子のヒト化形態、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む分子、かかる分子を提示する細胞、分子をコードするポリヌクレオチド、並びにポリヌクレオチドを含むベクターに関する。ポリヌクレオチド及びベクターを含む*in vitro*細胞も開示される。

【0034】

20

開示の抗原結合分子を使用する方法が提供される。本明細書に記載される抗原結合分子、ポリヌクレオチド、ベクター、*in vitro*細胞及び方法は様々な用途で、例えばGSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG(配列番号2)、GKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及び／又はKPGSG(配列番号500)を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞の存在を検出する試薬として、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む分子、分子並びにかかる分子を提示する細胞の量の定量化、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞のスクリーニング、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞の精製、並びに配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に焦点を合わせたバイオマーカー研究に使用することができる。治療的使用、例えば配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞の生物学的活性を変調する(増強又は抑制する)用途、並びに配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む治療剤、並びにかかる分子を提示する細胞に関した投与量決定試験も提供される。

30

【0035】

本明細書に開示される抗原結合分子(抗体)は、ウサギ起源のB細胞を用いて生成したハイブリドーマから生成したが、当業者に知られている標準方法及び本明細書に記載される方法を用いて容易にヒト化することができる。開示の抗原結合分子の代表的なヒト化形態が本明細書で提供される。

40

【0036】

I. 定義

本開示がより容易に理解され得るように、特定の用語を最初に定義する。本出願で 사용되는ように、本明細書において別段の明らかな提供がなされる場合以外は、以下の用語は各々、下記に述べられる意味を有するものとする。追加の定義は、本出願全体を通して定められる。本明細書で提供される標題は、本開示の様々な態様を限定するものではなく、全体として本明細書を参照することによって理解され得る。

【0037】

50

本明細書において「含む、含んでいる」の言葉と共に態様が記載される時はいかなる場合でも、「からなる」及び／又は「から本質的になる」の用語で記載される別の類似する態様も提供されることが理解される。

【0038】

本明細書で使用される単位、接頭辞及び記号は、それらの国際単位系 (S I : Systeme International de Unites) の容認される形態で提示される。数値範囲は、その範囲を規定する数字を含む。

【0039】

別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、この開示が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。例えば、Juo, "The Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology", 2nd ed., (2001), CRC Press, "The Dictionary of Cell & Molecular Biology", 5th ed., (2013), Academic Press、及び"The Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology", Cammack et al. eds., 2nd ed, (2006), Oxford University Pressは、この開示で使用される多くの用語の一般的な辞書を当業者に提供する。

【0040】

本明細書で使用される場合、20個の通常の(例えば、天然に存在する)アミノ酸及びそれらの略号は慣例的な用法に従う。例えば、Immunology - A Synthesis (2nd Edition, Golub and Gren, Eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991)) (いかなる目的についても引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい。20個の通常のアミノ酸の立体異性体(例えば、D-アミノ酸)、アルファ、アルファ-二置換アミノ酸等の非天然アミノ酸、N-アルキルアミノ酸、乳酸、及び他の特殊(unconventional)アミノ酸も本発明のポリペプチドの好適な成分であり得る。特殊アミノ酸の例としては、4-ヒドロキシプロリン、ガンマーカルボキシグルタミン酸、イプシロン-N, N, N-トリメチルリシン、e-N-アセチルリシン、O-ホスホセリン、N-アセチルセリン、N-ホルミルメチオニン、3-メチルヒスチジン、5-ヒドロキシリシン、シグマ-N-メチルアルギニン、並びに他の同様のアミノ酸及びイミノ酸(例えば、4-ヒドロキシプロリン)が挙げられる。本明細書で使用されるポリペプチドの表記においては、標準的用法及び慣行に従い、左手方向がアミノ末端方向であり、右手方向がカルボキシ末端方向である。

【0041】

本明細書で使用される場合、数量を特定していない用語(the terms "a" and "an")は標準的な慣習に従って使用され、文脈上他の指示がない限り、1つ以上を意味する。

【0042】

本明細書で使用される場合、「約」の用語は、当業者によって決定される特定の値又は組成に対する許容可能な誤差範囲に含まれる値又は組成を指し、その値又は組成がどのように測定され又は決定されるのか、すなわち測定システムの制限に部分的に依存する。例えば、「約」又は「を本質的に含む、を本質的に含んでいる(comprising essentially of)」は、当該技術分野における1回の実施当たりの1以上の標準偏差の範囲内を意味し得る。「約」又は「を本質的に含む、を本質的に含んでいる」は、最大10%(すなわち±10%)の範囲を意味し得る。例えば、約5mgは、4.5mg~5.5mgの間の任意の数値を含み得る。さらに、特に生物学的なシステム又はプロセスに関して、上記用語は、或る値の最大10倍又は最大5倍を意味する場合がある。特定の値又は組成が本開示で提供される場合、別段の指示がない限り、「約」又は「を本質的に含む、を本質的に含んでいる」の意味は、その特定の値又は組成に対する許容可能な誤差の範囲に含まれるとされる。

【0043】

本明細書に記載されるように、任意の濃度範囲、パーセンテージの範囲、比率範囲、又は整数の範囲は、別段の指示がない限り、述べられる範囲に含まれる任意の整数、また適切な場合には、その分数(或る整数の10分の1、及び100分の1等)の値を含むもの

と理解される。

【0044】

本明細書で使用される場合、「及び／又は」の用語は、2つの指定される特徴又は成分の各々ともう一方を含む、又はもう一方を含まない具体的な開示として理解される。したがって、本明細書において「A及び／又はB」等の句で使用される「及び／又は」の用語は、「A及びB」；「A又はB」；「A」（単独）；及び「B」（単独）を含むことが意図される。同様に、「A、B、及び／又はC」等の句において使用される「及び／又は」の用語は、A、B及びC；A、B又はC；A又はC；A又はB；B又はC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；並びにC（単独）の態様の各々を包含することが意図される。

10

【0045】

本明細書で使用される場合、選択肢（例えば「又は」）の使用は、選択肢の1つ、それらの両方、又はそれらの組み合わせのいずれかを意味すると理解されるべきである。

【0046】

本明細書で使用される場合、「同種異系」の用語は、一個体に由来する任意の材料を指し、該材料はその後、同種の別の個体に導入される（例えば同種異系T細胞移植）。

【0047】

本明細書で使用される場合、「抗体」（Ab）の用語は、限定されず、抗原に特異的に結合する糖タンパク質免疫グロブリンを含む。一般に、抗体は、ジスルフィド結合によって相互に連結された少なくとも2本の重（HC）鎖及び2本の軽（LC）鎖、又はそれらの抗原結合分子を含み得る。各HC鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではVHと略記する）及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、3つの定常ドメイン、すなわちCH1、CH2及びCH3を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではVLと略記する）及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1つの定常ドメイン、すなわちCLを含む。VH領域及びVL領域は、フレームワーク領域（FR）と称されるより保存される領域が介在する、相補性決定領域（CDR）と称される超可変性の領域に更に細分され得る。VH及びVLはそれぞれ、アミノ末端からカルボキシ末端にFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及びFR4の順で並ぶ、3つのCDR及び4つのFRを含む。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。Abの定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えばエフェクター細胞）及び古典的補体系の第1成分（C1q）を含む、宿主の組織又は因子に対する免疫グロブリンの結合を媒介し得る。

20

30

【0048】

「抗体」の用語は、別段の指示がない限り、特異的結合について無傷抗体と競合する無傷免疫グロブリン又はその抗原結合部分も包含する。抗原結合部分は組み換えDNA法、又は無傷抗体の酵素的若しくは化学的切断によって作製することができる。抗原結合部分としては、特にFab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ドメイン抗体（dAb）、相補性決定領域（CDR）を含むフラグメント、一本鎖抗体（scFv）、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ（triabodies）、テトラボディ（tetraabodies）、及びポリペプチドに特異的抗原結合をもたらすのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部を含有するポリペプチドが挙げられる。

40

【0049】

「抗体」の用語は、自然発生及び非自然発生（組み換えにより生成された）抗体の両方、ヒト及び非ヒト抗体、単一特異的抗体、多重特異的抗体（二重特異的抗体を含む）、免疫グロブリン、合成抗体、2本の重鎖分子及び2本の軽鎖分子を含む四量体抗体、抗体軽鎖単量体、抗体重鎖単量体、抗体軽鎖二量体、抗体重鎖二量体、抗体軽鎖-抗体重鎖対、イントラボディ（intrabodies）（例えば、Stocks, (2004) Drug Discovery Today 9(22):960-66を参照されたい）、抗体融合体（この用語は抗体-薬物コンジュゲートを包含し、本明細書では「抗体コンジュゲート」と称されることがある）、ヘテロコンジュゲート抗体、単一ドメイン抗体、一価抗体、一本鎖抗体又は一本鎖Fv（scFv）、ラクダ化抗体、アフィボディ（affibodies）、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント

50

、ジスルフィド連結 Fv (s d F v)、抗イディオタイプ (抗 I d) 抗体 (例えば、抗 I d 抗体を含む)、ミニボディ、ドメイン抗体、合成抗体 (本明細書では「抗体模倣物」と称されることがある)、並びにその抗原結合フラグメントを含む。或る特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体はポリクローナル抗体集団を指す。

【0050】

非ヒト抗体は、G S T S G S G K P G S G E G S T K G (配列番号 1) 及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G (配列番号 2)、G K P G S G E G (配列番号 3)、S G K P G S G E (配列番号 499) 及び／又は K P G S G (配列番号 500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を特異的に結合する抗体に関して本明細書に開示されるように、組み換え法を用いてヒト化し、ヒトにおけるその免疫原性を低減することができる。ヒト化抗体の例が本明細書で提供される。明示的に示された場合を除き、文脈上他の指定がない限り、「抗体」の用語は、上述の免疫グロブリンのいずれかの抗原結合分子の抗原結合フラグメントも含み、一価及び二価フラグメント又は部分、並びに一本鎖抗体 (すなわち、s c F v) を含む。

10

【0051】

様々な実施形態において、抗体は、G S T S G S G K P G S G E G S T K G (配列番号 1) 及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G (配列番号 2)、G K P G S G E G (配列番号 3)、S G K P G S G E (配列番号 499) 及び／又は K P G S G (配列番号 500)、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を特異的に結合する。幾つかの実施形態では、抗体は配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 499 及び／又は配列番号 500 を含む C A R (又はその構成成分)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する。配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 499 及び／又は配列番号 500 を提示する細胞は、T 細胞等の免疫細胞であってもよいが、その必要はない。

20

【0052】

本明細書で使用される場合、「抗原」の用語は、免疫応答を誘発する、又は抗体若しくは他の抗原結合分子によって結合されることが可能な任意の分子を意味する。免疫応答は、抗体産生若しくは特定の免疫適格細胞 (immunologically-competent cells) の活性化のいずれか、又はそれらの両方を含み得る。当業者は、実質的に全てのタンパク質又はペプチドを含む任意の高分子 (配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 499 及び／又は配列番号 500、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を含む) が抗原としての役割を果たし得ることを容易に理解する。一般的には、抗原は内因性に発現され得て、すなわちゲノム DNA によって発現され得るか、又は組み換えによって発現され得るか、又は化学合成され得る。特定の一実施形態では、抗原は、G S T S G S G K P G S G E G S T K G (配列番号 1) 及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G (配列番号 2)、G K P G S G E G (配列番号 3)、S G K P G S G E (配列番号 499) 及び／又は K P G S G (配列番号 500)、これらの配列を含む分子の全て又は一部を含み、キーホールリンペットヘモシニアン (K L H) 等のアジュバントに任意にコンジュゲートされる。

30

【0053】

本明細書で使用される場合、「抗原結合分子」の用語は、抗原又は標的タンパク質に結合する部分、及び任意に抗原結合部分が抗原への抗原結合分子の結合を促進する立体配座をとるのを可能にするスキヤフォールド又はフレームワーク部分を含むタンパク質を意味する。代表的なタイプの抗原結合分子の例としては、s c F v、ヒト、マウス又はウサギ抗体；ヒト化抗体；キメラ抗体；組み換え抗体；一本鎖抗体；ダイアボディ；トリアボディ；テトラボディ；F a b フラグメント；F (a b ') 2 フラグメント；I g D 抗体；I g E 抗体；I g M 抗体；I g G 1 抗体；I g G 2 抗体；I g G 3 抗体；又は I g G 4 抗体、及びそれらのフラグメントが挙げられる。

40

【0054】

抗原結合分子は、例えばグラフトされた相補性決定領域 (C D R) 又は C D R 誘導体を

50

含む代替タンパク質スキュフォールド又は人工スキュフォールドを含み得る。かかるスキュフォールドとしては、例えば抗原結合分子の3次元構造を安定化するために導入される突然変異を含む抗体由来のスキュフォールド、及び例えば生体適合性ポリマーを含む完全合成スキュ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 et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 53(1):121-129 (2003)、Roque et al., Biotechnol. Prog. 20:639-654 (2004)を参照されたい。加えて、ペプチド抗体模倣物（「PAM」）、及び様々な構成成分（例えば、フィブロネクチン）をスキュフォールドとして利用する抗体模倣物をベースとしたスキュフォールドを使用することができる。抗原結合分子は、例えば自然発生免疫グロブリンの構造を有し得る。

【0055】

10

抗原結合分子は、1つ以上の結合部位を有し得る。2つ以上の結合部位が存在する場合、結合部位は互いに同一であっても、又は異なってもよい。例えば、自然発生ヒト免疫グロブリンは通例、2つの同一の結合部位を有するが、「二重特異的」又は「二官能性」抗体は2つの異なる結合部位を有し、2つの異なる抗原（例えば配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、並びに細胞表面活性化分子）を特異的に結合することが可能である。

【0056】

様々な実施形態において、抗原結合分子は、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を特異的に結合する本明細書に開示され、図6及び図8に示される相補性決定領域（CDR）の1つ以上を含む抗体又はそのフラグメントである。更なる実施形態では、抗原結合分子は配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含むCARに結合し、T細胞等の免疫細胞上で発現されることができる。

20

【0057】

「自己」の用語は、後に再導入されることになっているのと同じ個体に由来する任意の材料を指す。例えば、本明細書に記載される操作された自己細胞療法（eACT（商標））の方法は、患者からのリンパ球の収集を含み、該リンパ球は、その後、構築物、例えばCAR構築物を発現するように操作した後、同じ患者に戻される（administered back）。

30

【0058】

本明細書で使用される場合、「結合親和性」の用語は、分子（例えば、抗体等の抗原結合分子）の単一の結合部位と、その結合パートナー（例えば抗原）との間の非共有結合的な相互作用の合計の強さを意味する。別段の指示がない限り、本明細書で使用される「結合親和性」は、結合ペアのメンバー（例えば抗体及び抗原）間の1:1の相互作用を反映する、固有の結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性は、一般的には、解離定数（ K_D ）によって表され得る。親和性は、限定されないが、平衡解離定数（ K_D ）及び平衡会合定数（ K_A ）を含む、当該技術分野で知られている多くの方法で測定され得る及び／又は表され得る。 K_D は k_{off}/k_{on} の商から計算されるが、 K_A は k_{on}/k_{off} の商から計算される。 k_{on} は、例えば抗原に対する抗体の会合速度定数を指し、 k_{off} は、例えば抗原に対する抗体の解離を指す。 k_{on} 及び k_{off} は、BIAcore（商標）又はKinExA又は表面プラズモン共鳴等の当業者に知られている標準的な技法によって決定され得る。

40

【0059】

本明細書で使用される場合、「相補性決定領域」又は「CDR」の用語は、抗原結合特異性及び親和性に寄与するアミノ酸配列を意味する。フレームワーク領域は、抗原結合分子と抗原との間の結合を促進するCDRの適当な立体配座の維持に役立ち得る。重鎖及び軽鎖の可変領域の各々に3つのCDRが存在し、これらは可変領域の各々についてCDR

50

1、C D R 2 及び C D R 3 と指定される。C D R の厳密な境界は、種々のシステムに従い異なって定義されている。

【0060】

C D R の多くの定義、すなわち、K a b a t ナンバリング、C h o t h i a ナンバリング、A b M ナンバリング、又は接触 (contact) ナンバリングが一般に使用されている。A b M 定義は、Oxford Molecular 社の A b M 抗体モデリングソフトウェアによって使用される K a b a t 及び C h o t h i a のシステムの折衷案である。

【0061】

Kabatによって記載されるシステム (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991)) は、抗体の任意の可変領域に適用可能な残基ナンバリングシステムを提供し、3つのC D Rを定義する正確な残基境界も提供する。

【0062】

Chothia及び共同研究者ら (Chothia and Lesk, (1987) J. Mol. Biol., 196:901-917及びChothia et al., (1989) Nature, 342: 877-883) は、K a b a t のC D R内の或る特定の一部 (sub-portions) が、アミノ酸配列のレベルで大きな多様性を有するにもかかわらず、ほぼ同一のペプチド骨格立体配座をとることを見出した。C h o t h i a のC D Rは、K a b a t のC D Rと重なり合う境界を有する。K a b a t のC D Rと重なり合うC D Rを定義する他の境界が、Padlan et al. ((1995) FASEB J., 9:133-139)、及びMacCallum et al. ((1996) J. Mol. Biol., 262(5):732-745)によって記載されている。更に他のC D R境界の定義は、記載のシステムの1つに厳密に従わない可能性もあるが、特定の残基若しくは残基の群、又は更にはC D R全体が抗原結合に大きな影響を与えないという予測又は実験的発見を考慮して短縮又は延長され得るが、それでもK a b a t のC D Rと重なり合う。本明細書で用いられる方法では、これらのシステムのいずれかに従って定義されるC D Rを利用することができるが、例示的な実施形態ではC h o t h i aにより定義されるC D Rを用いる。

【0063】

表Aに、各ナンバリングシステムを用いてC D Rを定義する。接触の定義は、利用可能な複合体結晶構造の分析に基づく。

【0064】

【数1】

表A

ループ	K a b a t	A b M	C h o t h i a	接触
L 1	L 2 4 -- L 3 4	L 2 4 -- L 3 4	L 2 4 -- L 3 4	L 3 0 -- L 3 6
L 2	L 5 0 -- L 5 6	L 5 0 -- L 5 6	L 5 0 -- L 5 6	L 4 6 -- L 5 5
L 3	L 8 9 -- L 9 7	L 8 9 -- L 9 7	L 8 9 -- L 9 7	L 8 9 -- L 9 6
H 1	H 3 1 -- H 3 5 B	H 2 6 -- H 3 5 B	H 2 6 -- H 3 2.. 3 4	H 3 0 -- H 3 5 B
H 1	H 3 1 -- H 3 5	H 2 6 -- H 3 5	H 2 6 -- H 3 2	H 3 0 -- H 3 5
H 2	H 5 0 -- H 6 5	H 5 0 -- H 5 8	H 5 2 -- H 5 6	H 4 7 -- H 5 8
H 3	H 9 5 -- H 1 0 2	H 9 5 -- H 1 0 2	H 9 5 -- H 1 0 2	H 9 3 -- H 1 0 1

【0065】

「K a b a t ナンバリング」の用語及び類似の用語は、当該技術分野において認められ、抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域、又はその抗原結合分子中のアミノ酸残基をナンバリングするシステムを指す。特定の態様では、K a b a t ナンバリングシステムに従って、抗体のC D Rを特定することができる (例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., NIH Publication 91-3242, Bethesda MD 1991を参照されたい)。K a b a t ナンバリングシステムを使用すると、抗体重鎖分子内のC D

Rは、典型的には、35に続いて任意に1つ又は2つの追加のアミノ酸（Kabatナンバリングスキームでは35A及び35Bと呼ばれる）を含み得るアミノ酸31位～35位（CDR1）、アミノ酸50位～65位（CDR2）、及びアミノ酸95位～102位（CDR3）に存在する。Kabatナンバリングシステムを使用すると、抗体軽鎖分子内のCDRは、典型的には、アミノ酸24位～34位（CDR1）、アミノ酸50位～56位（CDR2）、及びアミノ酸89位～97位（CDR3）に存在する。特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体のCDRは、Kabatナンバリングスキームに従って記載することができるが、表Aを用いて他のナンバリングシステムにて容易に構築させることができる。

【0066】

特定の態様では、抗体のCDRは、免疫グロブリンの構造ループの位置を指す、Chothiaナンバリングスキームに従って特定され得る（例えば、Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917、Al-Lazikani B et al., (1997) J Mol Biol 273: 927-948、Chothia C et al., (1992) J Mol Biol 227: 799-817、Tramontano A et al., (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82、及び米国特許第7,709,226号を参照されたい）。典型的には、Kabatナンバリング規定を使用する場合、ChothiaのCDR-H1ループは重鎖のアミノ酸26～32、33又は34に存在し、ChothiaのCDR-H2ループは重鎖のアミノ酸52～56に存在し、ChothiaのCDR-H3ループは重鎖のアミノ酸95～102に存在するのに対し、ChothiaのCDR-L1ループは軽鎖のアミノ酸24～34に存在し、ChothiaのCDR-L2ループは軽鎖のアミノ酸50～56に存在し、ChothiaのCDR-L3ループは軽鎖のアミノ酸89～97に存在する。ChothiaのCDR-HIループの末端は、Kabatナンバリング規定を使用して番号を付与した場合には、ループの長さに応じてH32～H34の間で変動する（これは、KabatナンバリングスキームがH35A及びH35Bに挿入を置くため、すなわち35Aも35Bも存在しない場合には32でループが終了し、35Aのみが存在する場合には33でループが終了し、35Aと35Bの両方が存在する場合には34でループが終了するからである）。表Aを参照されたい。具体的な実施形態では、本明細書に記載される抗体のCDRは、図6及び図8に示されるように、Chothiaナンバリングスキームに従って特定された。

【0067】

本明細書で使用される「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当該技術分野において定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸を含む。特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体又は抗原結合分子（又はそのフラグメント）のCDR（複数の場合がある）内又はフレームワーク領域（複数の場合がある）内の1以上のアミノ酸残基を、類似する側鎖を有するアミノ酸残基で置換することができる。

【0068】

本開示に包含される保存的アミノ酸置換は、通例は生物系における合成ではなく、化学ペプチド合成によって組み込まれる非自然発生アミノ酸残基を含み得る。これらはペプチド模倣体及び他の逆転型又は反転型のアミノ酸部分を含む。自然発生残基は、共通の側鎖特性に基づいて以下のクラスに分けることができる：

疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile、

中性親水性（neutral hydrophilic）：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln、

酸性：Asp、Glu、

塩基性：H i s、L y s、A r g、
鎖の配向に影響を与える残基：G l y、P r o、及び、
芳香族：T r p、T y r、P h e。

【0069】

非保存的置換は、これらのクラスの1つのメンバーを別のクラスのメンバーと交換することを含み得る。このような置換された残基は、例えば非ヒト抗体と相同であるヒト抗体の領域、又は分子の非相同領域に導入することができる。例示的な保存的アミノ酸置換を下記表Bに示す。

【0070】

【数2】

10

表B

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
A l a	V a l、L e u、I l e	V a l
A r g	L y s、G l n、A s n	L y s
A s n	G l n	G l n
A s p	G l u	G l u
C y s	S e r、A l a	S e r
G l n	A s n	A s n
G l u	A s p	A s p
G l y	P r o、A l a	A l a
H i s	A s n、G l n、L y s、A r g	A r g
I l e	L e u、V a l、M e t、A l a、P h e、ノルロイシン	L e u
L e u	ノルロイシン、I l e、V a l、M e t、A l a、P h e	I l e
L y s	A r g、1, 4ジアミノ酪酸、G l n、A s n	A r g
M e t	L e u、P h e、I l e	L e u
P h e	L e u、V a l、I l e、A l a、T y r	L e u
P r o	A l a	G l y
S e r	T h r、A l a、C y s	T h r
T h r	S e r	S e r
T r p	T y r、P h e	T y r
T y r	T r p、P h e、T h r、S e r	P h e
V a l	I l e、M e t、L e u、P h e、A l a、ノルロイシン	L e u

20

30

40

【0071】

本明細書で使用される場合、「定常領域」及び「定常ドメイン」の用語は同義であり、当該技術分野で一般的な意味を有する。定常領域は、抗原への抗体の結合に直接関与しないが、F c受容体との相互作用等の様々なエフェクター機能を示すことができる抗体部分、例えば軽鎖及び／又は重鎖のカルボキシル末端部分である。免疫グロブリン分子の定常領域は概して、免疫グロブリン可変ドメインと比べてより保存されたアミノ酸配列を有する。

【0072】

本明細書で使用される場合、「交差競合する (cross competes)」の用語は、抗原と第

50

1の抗原結合分子又はその結合フラグメントとの相互作用が、抗原と相互作用する参照抗原結合分子又はその結合フラグメントの能力を遮断する、制限する、阻害する又はそうでなければ低減する状況を意味する。交差競合は、完全なものであってもよく、例えば、抗原に対する結合分子の結合が、参照結合分子の抗原を結合する能力を完全に遮断するか、又は交差競合は、部分的であってもよく、例えば、抗原に対する結合分子の結合が、参照結合分子の抗原を結合する能力を減少させる。特定の実施形態では、参照抗原結合分子と交差競合する抗原結合分子は、参照抗原結合分子と同じ、又はそれと重複するエピトープを結合する。他の実施形態では、参照抗原結合分子と交差競合する抗原結合分子は、参照抗原結合分子とは異なるエピトープを結合する。多くの種類の競合結合アッセイ、例えば、固相直接又は間接ラジオイムノアッセイ (R I A) ; 固相直接又は間接酵素免疫定量法 (E I A) ; サンドイッチ競合アッセイ (Stahli et al., (1983) Method Enzymol 9:242-53) ; 固相直接ビオチン-アビジン E I A (Kirkland et al., (1986) J. Immunol. 137:3614-19) ; 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 (Harlow and Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press) ; I¹²⁵ 標識を使用する固相直接標識 R I A (Morel et al., (1988) Molec Immunol 25:7-15) ; 固相直接ビオチン-アビジン E I A (Cheung, et al., (1990) Virology 176:546-52) ; 及び直接標識 R I A (Moldenhauer et al., (1990) Scand J Immunol 32:77-82) を使用して、或る一つの抗原結合分子が他方と競合するかどうかを判断することができる。

【0073】

「誘導体」の用語は、アミノ酸 (又は核酸) の挿入、欠失又は置換以外の化学修飾を含む分子を指す。或る特定の実施形態では、誘導体はポリマー、脂質、又は他の有機若しくは無機部分との化学結合を含むが、これらに限定されない共有結合修飾を含む。或る特定の実施形態では、化学修飾された抗原結合分子 (誘導体) は、化学修飾されていない抗原結合分子よりも長い循環半減期を有し得る。幾つかの実施形態では、誘導体抗原結合分子はポリエチレングリコール、ポリオキシエチレングリコール又はポリプロピレングリコールを含むが、これらに限定されない1つ以上の水溶性ポリマーの付着を含むように共有結合修飾される。

【0074】

本明細書で使用される場合、「ダイアボディ」又はd A Bの用語は、2つのポリペプチド鎖を含む二価抗体を意味し、各ポリペプチド鎖が、同じ鎖上の2つのドメイン間での対合を可能にするには短過ぎ、それにより各ドメインを別のポリペプチド鎖上の相補的なドメインと対合させるリンカーによって接合されるV H及びV Lドメインを含む (例えば、Holliger et al., (1993) Proc Natl Acad Sci U.S.A. 90:6444-48、Poljak et al., (1994) Structure 2: 1121-23、及びPerisic et al., (1994) Structure 2(12): 1217-26を参照されたい)。ダイアボディの2つのポリペプチド鎖が同一である場合、それらの対合により生じるダイアボディは2つの同一の抗原結合部位を有する。異なる配列を有するポリペプチド鎖は、2つの異なる抗原結合部位を有するダイアボディを作製するために使用することができる。同様に、トリアボディ及びテトラボディは、それぞれ3つ及び4つのポリペプチド鎖を含み、それぞれ同じであっても又は異なってもよい3つ及び4つの抗原結合部位を形成する抗体である。

【0075】

本明細書で使用される場合、「エピトープ」は、当該技術分野における用語であり、抗体が特異的に結合することができる抗原の局在化領域を指す。エピトープは、例えばポリペプチドの隣接するアミノ酸 (直鎖の又は隣接するエピトープ) であってもよく、又はエピトープは、例えば、ポリペプチド (複数の場合がある) の2以上の隣接しない領域に共に由来するもの (配座、非直鎖、不連続、又は隣接しないエピトープ) であってもよい。或る特定の実施形態では、抗体が結合するエピトープは、例えば、NMR分光法、X線回折結晶学研究、E L I S Aアッセイ、質量分析と結合された水素/重水素交換 (例えば液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレー質量分析)、アレイに基づくオリゴペプチド走査アッセイ、及び/又は突然変異誘発マッピング (例えば部位特異的変異誘発マッピング

）によって特定され得る。X線結晶学研究のため、結晶化は、当該技術分野の既知の方法（例えば、Giege R. et al., (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350、McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23、Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274、McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303）のいずれかを使用して遂行され得る。抗体：抗原の結晶は、良く知られているX線回折技術を使用して研究され得て、X-P L O R (Yale University, 1992、Molecular Simulations, Inc.によって配布；例えば、Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.,を参照されたい)、及びB U S T E R (Bricogne, (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60、Bricogne, (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter, Roverti et al., (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323)等のコンピューターソフトウェアを使用してリファインされ得る。突然変異誘発マッピング研究は、当業者に知られている任意の方法を使用して遂行され得る。例えば、アラニンスクランニング突然変異誘発技術を含む、突然変異誘発技術の説明について、Champe M et al., (1995) J Biol Chem 270: 1388-94、及びCunningham & Wells, (1989) Science 244: 1081-85を参照されたい。

10

【0076】

本明細書で使用される場合、「F a bフラグメント」の用語はV L、V H、C L及びC Hドメインを有する一価フラグメントを意味する。「F (a b')₂フラグメント」は、ヒンジ領域のジスルフィド架橋によって連結された2つのF a bフラグメントを有する二価フラグメントである。「F vフラグメント」は抗体の単一アームのV H及びV Lドメインを有し、「d A bフラグメント」はV Hドメイン、V Lドメイン、又はV H若しくはV Lドメインの抗原結合フラグメントを有する。

20

【0077】

本明細書で使用される場合、「免疫特異的に結合する」、「免疫特異的に認識する」、「特異的に結合する」及び「特異的に認識する」の用語は類似の用語であり、抗原結合分子との関連で区別なく使用され、所与の分子が抗原（例えば、エピトープ又は免疫複合体）に優先的に結合することを意味し、かかる結合は当業者によって理解される。例えば、抗原に特異的に結合する抗原結合分子は、例えばイムノアッセイ、B I A c o r e（商標）、K i n E x A 3000測定器（アイダホ州ボイスのSapidyne Instruments）又は当該技術分野で知られている他のアッセイによって特定されるように、他のペプチド又はポリペプチドに結合し得るが、その親和性はより低い。具体的な実施形態では、抗原に特異的に結合する分子は、分子が別の抗原に結合する場合の K_A と比べて少なくとも2 log、2.5 log、3 log、4 log以上の K_A で抗原に結合する。

30

【0078】

別の実施形態では、抗原（例えば、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞）に特異的に結合する分子は、約 1×10^{-7} Mの解離定数（ K_d ）で結合する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、 K_d が約 1×10^{-9} M～約 5×10^{-9} Mである場合、抗原（例えば配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞）を「高い親和性」で特異的に結合する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、 K_d が約 1×10^{-10} M～約 5×10^{-10} Mである場合、抗原（例えば配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞）を「非常に高い親和性」で特異的に結合する。

40

【0079】

更に別の実施形態では、抗原（例えば配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、これらの配列を含む分子、かかる分子を提示する細胞）に特異的に結合する分子は、同様の結合条件下で他のタンパク質と交差反応しない。別

50

の具体的な実施形態では、抗原（例えば配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞）に特異的に結合する分子は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を含まない他のタンパク質と交差反応しない。具体的な実施形態では、別の無関係な抗原に対するよりも高い親和性で配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に結合する抗体又はそのフラグメントが本明細書で提供される。或る特定の実施形態では、例えばラジオイムノアッセイ、表面プラズモン共鳴又は動力学的排除アッセイ (kinetic exclusion assay) によって測定されるように、別の無関係な抗原に対するよりも20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%以上の親和性で配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、これらの配列を含む分子、並びにこの配列を含む分子のような分子を提示する細胞、並びにかかる分子を提示する細胞に結合する抗原結合分子（例えば、抗体）又はそのフラグメントが本明細書で提供される。具体的な実施形態では、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含まない無関係なタンパク質と比較した、本明細書に記載される配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を特異的に結合する抗原結合分子、抗体又はその抗原結合フラグメントの結合の程度は、例えばラジオイムノアッセイによって測定されるように、10%、15%又は20%未満のリンカーフラグメントタンパク質に対する抗体の結合である。

【0080】

本明細書で使用される「重鎖」の用語は、抗体に関して使用される場合、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の異なる種類、IgGのサブクラス、例えばIgG₁、IgG₂、IgG₃及びIgG₄を含む、IgA、IgD、IgE、IgG及びIgMのクラスの抗体をそれぞれ生じさせる、例えばアルファ(α)、デルタ(δ)、イプシロン(ε)、ガンマ(γ)及びミュー(μ)を指す場合がある。

【0081】

本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン」の用語は、限定されないが、IgA、分泌型IgA、IgG及びIgMを含む、一般的に知られているアイソタイプのいずれかに由来する免疫分子を意味する。IgGサブクラスもまた、当業者によく知られており、限定されないが、ヒトIgG1、IgG2、IgG3及びIgG4を含む。本明細書に記載される分子の多くが免疫グロブリンである。本明細書で使用される場合、「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス又はサブクラス（例えば、IgM又はIgG1）を意味する。

【0082】

免疫グロブリンは、通常は各対が1つの「軽」鎖（約25kDa）及び1つの「重」鎖（約50kDa～70kDa）を有する2つの同一のポリペプチド鎖の対から構成される四量体分子である。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識に主に関与する約100個～130個以上のアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を画定する。ヒト軽鎖はカップー及びラムダ軽鎖に分類される。重鎖はミュー、デルタ、ガンマ、アルファ又はイプシロンに分類され、それぞれ抗体のアイソタイプをIgM、IgD、IgG、IgA又はIgEと画定する。軽鎖及び重鎖において、可変領域及び定常領域は約12個以上のアミノ酸の「J」領域によって接合され、重鎖は約10個以上のアミノ酸の「D」領域も含む。概して、Berzofsky & Berkower, in Fundamental Immunology (Paul, (ed), Lippincott Williams & Wilkins (2012); その章及び巻の全体が全ての目的で引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい。各軽鎖／重鎖対の可変領域は、無傷免疫グロブリンが2つの主要結合部位を有するように抗体結合部位を形成する。

【0083】

自然発生免疫グロブリン鎖は、相補性決定領域又は「CDR」とも呼ばれる3つの超可変領域によって接合される比較的保存されたフレームワーク領域（FR）の同じ全体構造を示す。N末端からC末端に向かって、軽鎖及び重鎖はどちらもドメインFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4を含む。各ドメインへのアミノ酸の割当ては、Kabat（例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991)を参照されたい）又はChothia（本明細書で使用されるChothia；例えば、Chothia & Lesk (1987), J. Mol. Biol. 196:901-917, Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883 or Honegger & Pluckthun (2001), J Mol Biol 309:657-670を参照されたい）の定義に従って行うことができる。Kabat、Chothia及びAbm (Oxford Molecular) のナンバリングシステムは、本明細書でより詳しく記載される。

10

【0084】

本明細書で使用される場合、「in vitro細胞」の用語は、ex vivoで培養される任意の細胞を指す。in vitro細胞は、T細胞若しくは樹状細胞等のヒト細胞を含んでいてもよく、又はCHO、SP2/0、ウサギ及び他の非ヒト細胞を含んでいてもよい。

【0085】

本明細書で使用される「軽鎖」の用語は、抗体に関して使用される場合、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、任意の異なる種類、例えばカッパー（κ）又はラムダ（λ）を指す場合がある。軽鎖アミノ酸配列は当該技術分野で知られている。具体的な実施形態では、軽鎖はヒト軽鎖である。

20

【0086】

「中和する、中和すること」の用語は、リガンド（例えば配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む部分）に結合し、そのリガンドの生物学的効果を妨げる又は減少させる抗原結合分子、scFv、抗体又はそのフラグメントを指す。幾つかの実施形態では、抗原結合分子、scFv、抗体又はそのフラグメントは、リガンド上の結合部位を直接遮断する、或いは間接的な手段（リガンドの構造の又はエネルギーの変更等）によってリガンドの結合能を変更する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子、scFv、抗体又はそのフラグメントは、結合されるタンパク質が生体機能を実施するのを妨げる。

30

【0087】

本明細書で使用される場合、「患者」の用語は、癌等の異常な生理的状态の治療を受けているか、又は障害と正式に診断された任意のヒト、正式に認識された障害を有しないヒト、治療を受けているヒト、障害を発症するリスクがあるヒト等を意味する。「被験体」及び「患者」の用語は、本明細書では区別なく使用され、ヒト及び非ヒト動物被験体の両方を含む。

【0088】

本明細書で使用される「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」の用語は、本明細書では区別なく使用され、ペプチド結合によって共有結合的に連結されたアミノ酸残基で構成される化合物を意味する。ポリペプチド、タンパク質又はペプチドは、少なくとも2個のアミノ酸を含まなければならないが、タンパク質又はペプチドのアミノ酸配列を構成し得るアミノ酸の最大数に制限はない。本明細書で使用される場合、上記用語は、ペプチド、オリゴペプチド及びオリゴマーとも一般的に称される短い鎖と、一般的にはタンパク質と称される、より長い鎖との両方を指す。「ポリペプチド」としては例えば、特に、生物学的に活性なフラグメント、実質的に相同性のポリペプチド、オリゴペプチド、ホモダイマー、ヘテロダイマー、ポリペプチドの変異体、修飾ポリペプチド、誘導体、類縁体、融合タンパク質が挙げられる。「ポリペプチド」の用語は、天然ペプチド、組み換えペプチド、合成ペプチド又はそれらの組合せを含む。

40

【0089】

50

幾つかの態様では、ポリペプチド及び／又はタンパク質は、抗原結合分子の1個以上のアミノ酸の欠失、付加及び／又は置換を有する。有用なポリペプチドフラグメントは、限定されないが、1個以上のCDR領域、重鎖及び／又は軽鎖の可変ドメイン、抗体鎖の他の部分の一部等を含む、抗原結合分子の免疫学的に機能性のフラグメントを含み得る。抗原結合分子の1つ以上のアミノ酸と置き換えることができる部分としては、例えばD形態又はL形態のアミノ酸、(図6及び図8に提示されるこれらの配列、並びにそれらの列挙される配列番号と比較して)抗原結合分子の同じ位置に通常見られるアミノ酸とは異なるアミノ酸、欠失、非自然発生アミノ酸、及びアミノ酸の化学類縁体が挙げられる。

【0090】

ペプチド類縁体は、鋳型ペプチドと似た特性を有する非ペプチド薬として製薬業界で一般に使用され、本開示の一態様を形成する。これらのタイプの非ペプチド化合物は、「ペプチド模倣体("peptide mimetics" or "peptidomimetics")」と称される。例えば、Fauciere, (1986) Adv. Drug Res. (Testa, ed.) 15:29-69、Veber & Freidinger, (1985) TINS, p.392、及びEvans et al., (1987) J. Med. Chem, 30:1229-39 (いかなる目的についても引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい。

【0091】

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を含むポリペプチド、ペプチド、タンパク質及び類似分子は、これらの用語によって具体的に包含される。

【0092】

本明細書で使用される場合、「パーセント同一性」の用語は、比較される分子中のアミノ酸又はヌクレオチド間で同一の残基のパーセントを意味する。これらの算出については、アラインメントにおけるギャップ(存在する場合は、特定の数理モデル又はコンピュータープログラム(すなわち、「アルゴリズム」))によってアドレス指定されなければならない。アラインメントさせた核酸又はポリペプチドの同一性を算出するために使用することができる方法としては、Computational Molecular Biology, (Lesk, ed.), (1988) New York: Oxford University Press、Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, ed.), 1993, New York: Academic Press、Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin and Griffin, eds.), 1994, New Jersey: Humana Press、von Heinje, (1987) Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press、Sequence Analysis Primer, (Gribskov and Devereux, eds.), 1991, New York: M. Stockton Press、及びCarillo et al., (1988) J. Applied Math. 48:1073に記載されるものが挙げられる。

【0093】

パーセント同一性の算出においては、配列間の最も大きな一致を与える方法で比較される配列をアラインメントさせる。パーセント同一性を特定するために使用されるコンピュータープログラムは、例えばMOE (Chemical Computing Group) 又はDNASTAR (ウィスコンシン州マディソンのウィスコンシン大学)であり得る。コンピューターアルゴリズムであるGAPを使用して、パーセント配列同一性が特定される2つのポリペプチド又はポリヌクレオチドをアラインメントさせることができる。配列を、それらの各アミノ酸又はヌクレオチドの最適なマッチング(アルゴリズムによって特定される、「一致スパン(matched span)」)についてアラインメントさせる。ギャップ開始ペナルティ(gap opening penalty) (平均対角(average diagonal)の3倍として算出され、ここで「平均対角」は使用される比較マトリクスの対角の平均である;「対角」は、特定の比較マトリクスにより各々の完全なアミノ酸の一致に対して割り当てられるスコア又は数である)及びギャップ伸長ペナルティ(通常は、ギャップ開始ペナルティの1/10倍である)、並びにPAM 250又はBLOSUM 62等の比較マトリクスがアルゴリズムと併せて用いられる。或る特定の実施形態では、上記アルゴリズムによって、標準的な比較マトリクス(例えば、Dayhoff et al., (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 for the PAM 250 comparison matrix、Henikoff et al., (1992) Proc. Natl.

Acad. Sci. U.S.A. 89: 10915-10919 for the BLOSUM 62 comparison matrixを参照されたい) も使用される。

【0094】

2つのアミノ酸配列をアラインメントさせる或る特定のアラインメントスキームは、2つの配列の短い領域のみのマッチングをもたらすことができ、このアラインメントされた小さな領域は、2つの完全長配列間に有意な関連性が存在しないにもかかわらず、非常に高い配列同一性を有し得る。したがって、選択されるアラインメント方法(例えば、GAPプログラム)は標的ポリペプチドの少なくとも50個の連続アミノ酸にわたるアラインメントをもたらすように必要に応じて調整され得る。

【0095】

本明細書で使用される場合、「一本鎖抗体」及び「一本鎖可変フラグメント(s c F v)」の用語は区別なく使用され、V L及びV H領域が連続タンパク質鎖を形成するようにリンカーによって接合され、タンパク質鎖がそれ自体に折り重なり、一価抗原結合部位を形成するようにリンカーが十分に長い抗原結合分子を意味する(例えば、Bird et al., (1988) Science 242:423-26及びHuston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-83 (1988)を参照されたい)。F M C 6 3 (Nicholson et al., (1997) Mol. Immunol. 34:(16-17) 1157-65) が s c F v の具体例であり、C D 1 9 に特異的である。

【0096】

治療剤(例えば配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500を含む部分、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞)の「治療的有効量」、「有効用量」、「有効量」又は「治療的に有効な投薬量」は、単独で又は別の治療剤と組み合わせて使用された場合に、疾患の発症から被験体を保護する、又は疾患症状の重症度の減少、疾患症状のない期間の頻度及び持続期間の増加、若しくは疾患の罹患に起因する機能障害若しくは身体障害の予防によって明示される疾患の退縮を促進する、任意の量である。治療剤の疾患の退縮を促進する能力は、熟練した専門家に知られている様々な方法を使用して、例えば、臨床試験中のヒト被験体において、ヒトにおける効能を予測する動物モデル系において、又は i n v i t r o アッセイにおいて薬剤の活性をアッセイすることによって評価され得る。

【0097】

「形質導入」及び「形質導入した」の用語は、外来性DNAがウイルスベクターによって細胞へと導入されるプロセスを指す(Hartl and Jones (1997) Genetics: Principles and Analysis, 4th ed, Jones & Bartlettを参照されたい)。幾つかの実施形態では、ベクターはレトロウイルスベクター、DNAベクター、RNAベクター、アデノウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタインバーウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レンチウイルスベクター又はそれらの任意の組合せである。

【0098】

本明細書で使用される場合、「可変領域」又は「可変ドメイン」の用語は区別なく使用され、抗体の一部、一般的には、軽鎖又は重鎖の一部、典型的には抗体のアミノ末端を意味し、重鎖中の約100個～130個のアミノ酸及び軽鎖中の約90個～115個のアミノ酸を含み、それらは、抗体間で配列が広範囲に異なり、特定の抗原に対する特定の抗体の結合及び特異性において使用される。配列における可変性は、相補性決定領域(CDR)と称される領域に濃縮されるのに対し、可変ドメイン中のより高度に保存された領域はフレームワーク領域(FR)と称される。軽鎖及び重鎖のCDRは、抗体の抗原との相互作用及び特異性を主として担うものである。

【0099】

或る特定の実施形態では、抗原結合分子の可変領域はヒト可変領域である。更なる実施形態では、可変領域は、齧歯類、ヒト又はマウスのCDR、及びヒトのフレームワーク領域(FR)を含む。更なる実施形態では、可変領域は霊長類(例えば非ヒト霊長類)の可変領域である。また更なる実施形態では、可変領域はウサギ可変領域である。他の実施形

10

20

30

40

50

態では、可変領域は、ヒト C D R 及び非ヒト（例えばウサギ、マウス、ラット又は非ヒト霊長類）フレームワーク領域（F R）を含む。他の実施形態では、可変領域は非ヒト（例えばウサギ、マウス、ラット又は非ヒト霊長類）C D R 及びヒトフレームワーク領域（F R）を含む。

【0100】

「V H」、「V H ドメイン」及び「V H 鎖」の用語は区別なく使用され、抗原結合分子、抗体又はその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域を意味する。

【0101】

「V L」、「V L ドメイン」及び「V L 鎖」の用語は区別なく使用され、抗原結合分子、抗体又はその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域を意味する。

10

【0102】

本発明の様々な態様が以下の小節に更に詳細に記載される。

【0103】

I I. 抗原結合分子及びそれをコードするポリヌクレオチド

本開示は、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又は K P G S G（配列番号500）、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞を特異的に結合する、抗体を含む抗原結合分子、及び／又は本明細書に記載される1つ以上の抗原結合分子（すなわち、図6及び図8に記載され、及び／又は添付の配列表に開示されるものの1つ以上）と交差競合する抗原結合分子に関する。抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドも提供され、本開示の一態様を形成する。

20

【0104】

本発明のコードされる抗体又は抗原結合分子は、一本鎖又は二本鎖であり得る。幾つかの実施形態では、抗体又は抗原結合分子は一本鎖である。或る特定の実施形態では、抗原結合分子は s c F v、F a b、F a b'、F v、F（a b'）₂、d A b 及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される。特定の一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は s c F v を含む。

【0105】

或る特定の実施形態では、抗体等の抗原結合分子は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域がリンカーによって接続された一本鎖（s c F v）を含む。幾つかの実施形態では、V H がリンカーの N 末端に位置し、V L がリンカーの C 末端に位置する。他の実施形態では、V L がリンカーの N 末端に位置し、V H がリンカーの C 末端に位置する。幾つかの実施形態では、リンカーは少なくとも約5個、少なくとも約8個、少なくとも約10個、少なくとも約13個、少なくとも約15個、少なくとも約18個、少なくとも約20個、少なくとも約25個、少なくとも約30個、少なくとも約35個、少なくとも約40個、少なくとも約45個、少なくとも約50個、少なくとも約60個、少なくとも約70個、少なくとも約80個、少なくとも約90個又は少なくとも約100個のアミノ酸を含む。幾つかの実施形態では、リンカーは約8個のアミノ酸～約18個のアミノ酸（例えば、10個のアミノ酸）を含む。

30

40

【0106】

幾つかの実施形態では、本発明の抗原結合分子は、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又は K P G S G（配列番号500）、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する。或る特定の実施形態では、本開示の抗原結合分子は配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、並びにこれらの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞を 1×10^{-6} M 未満、 1×10^{-7} M 未満、 1×10^{-8} M 未満又は 1×10^{-9} M 未満の K_D で特異的に結合する。特定の一実施形態では、抗原結合分子は配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配

50

列番号500、並びにこれらの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞に 1×10^{-7} M未満の K_D で特異的に結合する。別の実施形態では、抗原結合分子は配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、並びにこれらの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞を 1×10^{-8} M未満の K_D で特異的に結合する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子はs c F v F M C 6 3、並びにこの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞を約 1×10^{-7} M、約 2×10^{-7} M、約 3×10^{-7} M、約 4×10^{-7} M、約 5×10^{-7} M、約 6×10^{-7} M、約 7×10^{-7} M、約 8×10^{-7} M、約 9×10^{-7} M、約 1×10^{-8} M、約 2×10^{-8} M、約 3×10^{-8} M、約 4×10^{-8} M、約 5×10^{-8} M、約 6×10^{-8} M、約 7×10^{-8} M、約 8×10^{-8} M、約 9×10^{-8} M、約 1×10^{-9} M、約 2×10^{-9} M、約 3×10^{-9} M、約 4×10^{-9} M、約 5×10^{-9} M、約 6×10^{-9} M、約 7×10^{-9} M、約 8×10^{-9} M、約 9×10^{-9} M、約 1×10^{-10} M又は約 5×10^{-10} Mの K_D で結合する。 K_D は、本明細書に記載されるように標準的な方法論を用いて算出することができる。

【0107】

具体的な実施形態では、本開示の抗原結合分子は、クローン8又はクローン16として本明細書で同定される抗体であり、各々が提示及び標識される以下の重鎖及び軽鎖アミノ酸、コード配列、可変配列及びCDR配列を含む：

クローン8 V H D N Aコード配列

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTCACTCGGTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTACCATCAGTAACCTTGCAATAATCT
GGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATATATCGGAGACATTGATGGTCGTGGTGACATATACTGTGCCACCTGG
GCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGACCACACTGGATCTGAGATTACACAGCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTACTTCTGTGCCGTAGATGGTGATGGTAGTGGTTGGGGTGACTTTAACTTTTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCG
TCTCCTCA (配列番号4)

クローン8 V H A A (C D Rは下線)

METGLRWLLLVAVLKGVCQSVESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFTISNLAI IWVRQAPGKLEYIGDIDGRGDIYCATW
AKGRFTISKSTSTTLDLRFTSPTTEDTATYFCAVDGDSGWGDFNFWPGTLTVTVSS (配列番号5)

クローン8 H C A A (C D Rは下線)

METGLRWLLLVAVLKGVCQSVESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFTISNLAI IWVRQAPGKLEYIGDIDGRGDIYCATW
AKGRFTISKSTSTTLDLRFTSPTTEDTATYFCAVDGDSGWGDFNFWPGTLTVTVSSGPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVT
LGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPVSRQSSGLYSLSVSVTSSSQPVTCNVAPATNTKVDKTVAPSTCSKPT
CPPPELLGGPSVFI FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQDDPEVQFTWYINNEQVTRARPLREQQFNSTIRVSTLPI
AHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTI SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAE
DNYKTTPAVLDSGYSFLYKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK (配列番号6)

クローン8 V H C D R 1 A A

GFTISNL (配列番号7)

クローン8 V H C D R 2 A A

DIDGRGDIYCATWAK (配列番号8)

クローン8 V H C D R 3 A A

DGDGSWGDFNF (配列番号9)

クローン8 V L D N Aコード配列

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGAC
CCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGCACTG
CATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCAACAGGGTTGGAGTACTGTGAATGTTGATAATGTTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAGA (配
列番号10)

クローン8 V L A A (C D Rは下線)

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAVDMTQTPASVEVAVGGTVS I K C Q A S Q S I S T A L A W Y Q Q K P G Q P P K L I Y R A S T L A S G V

SSRFKSGSGTQFTLTISGVECDAAATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR (配列番号 1 1)

クローン 8 L C A A (C D R は下線)

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVS I K C Q A S Q S I S T A L A W Y Q Q K P G Q P P K L L I Y R A S T L A S G V
SSRFKSGSGTQFTLTISGVECDAAATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVRDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVA
NKYFPDVTVTWEVDGTTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC (配
列番号 1 2)

クローン 8 V L C D R 1 A A

QASQSISTALA (配列番号 1 3)

クローン 8 V L C D R 2 A A

RASTLAS (配列番号 1 4)

クローン 8 V L C D R 3 A A

QQGWSTVNVDNV (配列番号 1 5)

クローン 1 6 V H D N A コード配列

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTCTAGTCTGCTGGAGGAGTCCGGGGG
TCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATCCGACATCAGTAGCTACCACATGGGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATTGTTAGTAGTGGTAGCGCATACTACGCGACCTGG
GCAAAAGGCCGATTACCATCTCCAGGACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACTCGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAAATCAATATAGTGTTATGGCTTTAGCTTCTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCTCT
CA (配列番号 1 6)

クローン 1 6 V H A A (C D R は下線)

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEIYIGIIVSSGSAYYATW
AKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDSATYFCARNQYSGYGFSFWPGTLVTSS (配列番号 1 7)

クローン 1 6 H C A A (C D R は下線)

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEIYIGIIVSSGSAYYATW
AKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDSATYFCARNQYSGYGFSFWPGTLVTSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLG
CLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPVSRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAPATNTKVDKTVAPSTCSKPTCP
PPELLGGPSVFI FPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDDEPVQFTWYINNEQVRTARPLREQFNSTIRVVSTLPIAH
QDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWENKGAEDN
YKTTTAVLDSGYSFLYSLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK (配列番号 1 8)

クローン 1 6 V H C D R 1 A A

GSDISSY (配列番号 1 9)

クローン 1 6 V H C D R 2 A A

IIVSSGSAYYATWAK (配列番号 2 0)

クローン 1 6 V H C D R 3 A A

NQYSGYGFSF (配列番号 2 1)

クローン 1 6 V L D N A コード配列

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCCGTCGTGCTGAC
CCAGACTCCATCCCCAGTGTCTACAGCTGTAGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGTCCAGTCACAGTGTTTATTATG
GCGACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCAATCTGGCATCT
GGTGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGATGATGATGGTGAGACTGCTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA
(配列番号 2 2)

クローン 1 6 V L A A (C D R は下線)

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAVVLTPSPVSTAVGGTVTINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNLAS
GVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDGETAFFGGGTEVVVK (配列番号 2 3)

クローン 1 6 L C A A (C D R は下線)

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAVVLTPSPVSTAVGGTVTINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNLAS
GVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDGETAFFGGGTEVVVKDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCV
ANKYFPDVTVTWEVDGTTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC (配
列番号 2 4)

10

20

30

40

50

クローン 1 6 V L C D R 1 A A
QSSHVYVYGDWLA (配列番号 2 5)
クローン 1 6 V L C D R 2 A A
RASNLAS (配列番号 2 6)
クローン 1 6 V L C D R 3 A A
LGGYDDDGETA (配列番号 2 7)

【0108】

一実施形態では、本開示の抗原結合分子は抗体及びその抗原結合フラグメントである。一実施形態では、本開示の抗体は、図 6 及び図 8 に記載される少なくとも 1 つの C D R を含む。別の態様では、本開示は、本明細書に記載され、当該技術分野で知られているよう

10

【0109】

ヒト化抗体は本明細書に記載され、既知の技法によって作製することができる。一実施形態では、ヒト化モノクローナル抗体は、マウス又はウサギ抗体の可変ドメイン（又はその抗原結合部位の全て若しくは一部）と、ヒト抗体に由来する定常ドメインとを含む。代替的には、ヒト化抗体フラグメントは、マウス又はウサギモノクローナル抗体の抗原結合部位と、ヒト抗体に由来する可変ドメインフラグメント（抗原結合部位を欠く）とを含み得る。操作されたモノクローナル抗体を作製する手順としては、Riechmann et al., (1988) Nature 332:323、Liu et al., (1987) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84:3439、Larrick et al., (1989) Bio/Technology 7:934、及び Winter et al., (1993) TIPS 14:139 に記載されるものが挙げられる。一実施形態では、キメラ抗体は C D R グラフト化抗体である。抗体をヒト化する技法は、例えば米国特許第 5, 8 6 9, 6 1 9 号、同第 5, 2 2 5, 5 3 9 号、同第 5, 8 2 1, 3 3 7 号、同第 5, 8 5 9, 2 0 5 号、同第 6, 8 8 1, 5 5 7 号、Padlan et al., (1995) FASEB J. 9:133-39、Tamura et al., (2000) J. Immunol. 164:1432-41、Zhang et al., (2005) Mol. Immunol. 42(12):1445-1451、Hwang et al., Methods. (2005) 36(1):35-42、Dall'Acqua et al., (2005) Methods 36(1):43-60、及び Clark, (2000) Immunology Today 21(8):397-402 に論考されている。

20

【0110】

本発明の抗原結合分子は、完全ヒトモノクローナル抗体であってもよい。完全ヒトモノクローナル抗体は、当業者が精通している様々な技法によって生成することができる。かかる方法としては、ヒト末梢血細胞（例えば、B リンパ球を含有する）のエプスタインバーウイルス（E B V）形質転換、ヒト B 細胞の *i n v i t r o* 免疫化、挿入されたヒト免疫グロブリン遺伝子を保有する免疫化トランスジェニックマウスに由来する脾臓細胞の融合、ヒト免疫グロブリン V 領域ファージライブラリーからの単離、又は当該技術分野で知られており、本明細書の本開示に基づく他の手順が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0111】

非ヒト動物においてヒトモノクローナル抗体を生成する手順が開発されている。例えば、1 つ以上の内在性免疫グロブリン遺伝子を様々な手段によって不活性化したマウスが作製された。ヒト免疫グロブリン遺伝子をマウスに導入し、不活性化マウス遺伝子を置き換えた。この技法では、ヒト重鎖及び軽鎖遺伝子座の要素を、内在性重鎖及び軽鎖遺伝子座の標的破壊を含有する胚性幹細胞系に由来するマウスの株に導入する (Bruggemann et al., (1997) Curr. Opin. Biotechnol. 8:455-58 も参照されたい)。

40

【0112】

ヒト抗体又は部分ヒト抗体の作製のためのトランスジェニック動物を作製及び使用する技法の例は、米国特許第 5, 8 1 4, 3 1 8 号、同第 5, 5 6 9, 8 2 5 号及び同第 5, 5 4 5, 8 0 6 号; Davis et al., Antibody Engineering: Methods and Protocols, (Lo, ed) Humana Press, NJ, 191-200 (2003); Kellermann et al., (2002) Curr Opin Biot echnol. 13:593-97; Russel et al., (2000) Infect Immun. 68:1820-26; Gallo et al.,

50

(2000) Eur J. Immun. 30:534-40; Davis et al., (1999) Cancer Metastasis Rev. 18: 421-25; Green, (1999) J Immunol Methods 231:11-23; Jakobovits, (1998) Advanced Drug Delivery Reviews 31:33-42; Green et al., (1998) J Exp Med. 188:483-95; Jakobovits, (1998) Exp. Opin. Invest. Drugs. 7:607-14; Tsuda et al., (1997) Genomics, 42:413-21; Mendez et al., (1997) Nat. Genet. 15:146-56; Jakobovits, (1994) Curr Biol. 4:761-63; Arbones et al., (1994) Immunity 1:247-60; Green et al., (1994) Nat. Genet. 7:13-21; Jakobovits et al., (1993) Nature 362:255-58; Jakobovits et al., (1993) Proc Natl Acad Sci USA 90:2551-55; Chen et al., (1993) Intl Immunol 5:647-656; Choi et al., (1993) Nature Genetics 4:117-23; Fishwild et al., (1996) Nature Biotechnology 14:845-51; Lonberg et al., (1994) Nature 368: 856-59; Lonberg, (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49-101; Neuberger, (1996) Nature Biotech 14:826; Taylor et al., (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-95; Taylor et al., (1994) Intl Immunol 6:579-91; Tomizuka et al., (1997) Nature Genetics 16:133-43; Tomizuka et al., (2000) Proc Nat Acad Sci USA 97:722-27; Tuailon et al., (1993) Proc Nat Acad Sci USA 90:3720-24; Tuailon et al., (1994) J Immunol 152:2912-20.; Lonberg et al., (1994) Nature 368:856; Taylor et al., (1994) Intl Immunol 6:579; 米国特許第 5, 877, 397 号; Bruggemann et al., (1997) Curr. Opin. Biotechnol. 8:455-58; Jakobovits et al., (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:525-35に記載されている。

10

【0113】

20

本発明の抗原結合分子を得るための付加的な方法は、この目的で確立されているファージディスプレイを用いたものである。例えば、Winter et al., (1994) Ann. Rev. Immunol. 12:433-55、Burton et al., (1994) Adv. Immunol 57:191-280を参照されたい。ヒト又はマウス免疫グロブリン可変領域の遺伝子のコンビナトリアルライブラリーをファージベクターにおいて作成し、これをスクリーニングして、s c F v F M C 6 3、並びにこの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞を結合する I g フラグメント (F a b、F v、s F v 又はその多量体) を選択することができる。例えば米国特許第 5, 223, 409 号、Huse et al., (1989) Science 246:1275-81、Sastry et al., (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5728-32、Alting-Mees et al., (1990) Strategies in Molecular Biology 3:1-9、Kang et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4363-66、Hoo

30

【0114】

簡潔に述べると、mRNA を B 細胞集団から単離し、λ Immunozap (商標) (H) 及び λ Immunozap (商標) (L)、並びに同様のベクターにおいて重鎖及び軽鎖免疫グロブリン cDNA 発現ライブラリーを作成するために使用する。これらのベクターを個別にスクリーニングするか、又は同時発現させて F a b フラグメント又は抗体を形成することができる。陽性プラークを続いて E. コリからのモノクローナル抗体フラグメントの高レベルの発現を可能にする非溶解性プラスミドへと変換することができる。

40

【0115】

一実施形態では、ハイブリドーマにおいて、対象のモノクローナル抗体を発現する遺伝子の可変領域を、ヌクレオチドプライマーを用いて増幅する。これらのプライマーは、当業者が合成するか、又は商業的供給源 (特に V_H、V_L、C_H 及び C_L 領域のプライマーを含むマウス及びヒト可変領域のプライマーも販売している) から購入することができる

50

。これらのプライマーを用いて重鎖又は軽鎖可変領域を増幅することができ、これを次いでベクターに挿入することができる。次いで、これらのベクターを発現のためにE. コリ、酵母又は哺乳動物ベースの系に導入することができる。V_H及びV_Lドメインの融合体を含有する多量の一本鎖タンパク質を、これらの方法を用いて作製することができる。

【0116】

上記の免疫化及び他の技法のいずれかを用いて本明細書で提供される抗原結合分子を産生する細胞が得られた後、本明細書に記載されるような標準的な手順に従い、DNA又はmRNAをそれから単離し、増幅することによって特定の抗体遺伝子をクローニングすることができる。それにより産生される抗体をシーケンシングすることができ、同定されたCDR及びCDRをコードするDNAを、本発明による他の抗体を生成するために先に記載したように操作することができる。

10

【0117】

抗体等の幾つかのタンパク質が様々な翻訳後修飾を受ける可能性があることが当業者には理解される。これらの修飾のタイプ及び程度は多くの場合、タンパク質を発現させるために使用される宿主細胞株、及び培養条件によって決まる。かかる修飾はグリコシル化、メチオニン酸化、ジケトピペリジン (diketopiperazine) 形成、アスパラギン酸塩異性化及びアスパラギン脱アミド化の変化を含み得る。よく見られる修飾は、カルボキシペプチダーゼの作用によるカルボキシ末端塩基性残基 (リシン又はアルギニン等) の喪失である (例えば、Harris, (1995) J Chromatog 705:129-34に記載される)。

【0118】

マウスモノクローナル抗体を作製する代替的方法是、ハイブリドーマ細胞を同系マウス、例えばモノクローナル抗体を含有する腹水の形成を促進するために処理された (例えば、プリスタンで刺激された) マウスの腹腔腔に注射することである。モノクローナル抗体を、確立されている様々な技法によって単離し、精製することができる。かかる単離法として、プロテインAセファロースを用いたアフィニティークロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーが挙げられる (例えば、Baines and Thorpe, (1992) in Methods in Molecular Biology, 10:79-104 (The Humana Press) を参照されたい)。モノクローナル抗体は、抗体の特定の性質 (例えば、重鎖又は軽鎖のアイソタイプ、結合特異性等) に基づいて選択された適切なリガンドを用いるアフィニティークロマトグラフィーによって精製することができる。固体支持体に固定化される好適なリガンドの例としては、プロテインA、プロテインG、抗定常領域 (軽鎖又は重鎖) 抗体及び抗イディオタイプ抗体が挙げられる。

20

30

【0119】

開示の抗原結合分子はウサギの系において産生させたが、ヒト、部分ヒト又はヒト化抗体が多く用途、特にヒト被験体への抗体の投与を伴う用途に好適な場合があり、他のタイプの抗原結合分子が或る特定の用途に好適である。かかる抗体は本明細書に記載されるように作製することができ、本開示の一態様を形成する。

【0120】

本開示は、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGEG (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子を提供する。本明細書に開示される抗原結合分子と交差競合する抗原結合分子が本開示の別の態様を形成する。

40

【0121】

或る特定の実施形態では、抗原結合分子は配列番号5、配列番号11、配列番号17及び配列番号23からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む参照抗体と交差競合する。或る特定の実施形態では、抗原結合分子は、配列番号13又は配列番号19のアミノ酸配列を含むVH CDR1を含む参照抗体と交差競合する。或る特定の実施形態では、抗原結合分子は、配列番号14又は配列番号20のアミノ酸配列を含むVH CDR2を含む

50

参照抗体と交差競合する。或る特定の実施形態では、抗原結合分子は、配列番号 15 又は配列番号 21 のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 を含む参照抗体と交差競合する。

【0122】

他の実施形態では、抗原結合分子は、配列番号 13 又は配列番号 25 のアミノ酸配列を含む V L C D R 1 を含む参照抗体と交差競合する。或る特定の実施形態では、抗原結合分子は、配列番号 14 又は配列番号 26 のアミノ酸配列を含む V L C D R 2 を含む参照抗体と交差競合する。或る特定の実施形態では、抗原結合分子は、配列番号 15 又は配列番号 27 のアミノ酸配列を含む V L C D R 3 を含む参照抗体と交差競合する。

【0123】

幾つかの実施形態では、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 499 及び／又は配列番号 500 を特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示される参照抗体と同じ又は重複するエピトープ（例えば、図 6 及び図 8 に提示される配列を含むもの）を結合する。或る特定の実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、参照抗体と同じ又は重複するエピトープを結合する。

【0124】

I I a. クローン 8

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号 1）及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G（配列番号 2）、G K P G S G E G（配列番号 3）、S G K P G S G E（配列番号 499）及び／又は K P G S G（配列番号 500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列 G F T I S N L（配列番号 7）を含む、それからなる、又はそれから本質的になる V H C D R 1 を含む。

【0125】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号 1）及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G（配列番号 2）、G K P G S G E G（配列番号 3）、S G K P G S G E（配列番号 499）及び／又は K P G S G（配列番号 500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列 D I D G R G D I Y C A T W A K（配列番号 8）を含む、それからなる、又はそれから本質的になる V H C D R 2 を含む。

【0126】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号 1）及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G（配列番号 2）、G K P G S G E G（配列番号 3）、S G K P G S G E（配列番号 499）及び／又は K P G S G（配列番号 500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列 D G D G S G W G D F N F（配列番号 9）を含む、それからなる、又はそれから本質的になる V H C D R 3 を含む。

【0127】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号 1）及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G（配列番号 2）、G K P G S G E G（配列番号 3）、S G K P G S G E（配列番号 499）及び／又は K P G S G（配列番号 500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、（a）アミノ酸配列 G F T I S N L（配列番号 7）を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になる V H C D R 1、及び／又は（b）アミノ酸配列 D I D G R G D I Y C A T W A K（配列番号 8）を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になる V H C D R 2、及び／又は（c）アミノ酸配列 D G D G S G W G D F N F（配列番号 9）を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になる V H C D R 3 を含む重鎖 V H を含む。

【0128】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号 1）及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G（配列番号 2）、G K P G S G E G（配列番号 3

10

20

30

40

50

)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、図6及び図8に提示されるVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3配列のアミノ酸配列を含むVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含む。

【0129】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、図6及び図8のアミノ酸配列 (例えば、(配列番号5)) を含む重鎖可変領域配列を含む。

10

【0130】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、本明細書に記載されるVHフレームワーク領域 (FR) を含む。具体的な実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、図6及び図8に提示される配列に記載される又はそれから誘導可能なVH FR (例えば、図6又は図8の1つの配列中のFRの1つ、2つ、3つ又は4つ) を含む。

20

【0131】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、本明細書に開示される重鎖配列 (例えば、図6の配列番号6) を含む。一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は配列番号5のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0132】

様々な実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号5の重鎖可変領域配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%同一である。

30

【0133】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列QASQSI STALA (配列番号13) を含む、それからなる、又はそれから本質的になるVL CDR1を含む。

40

【0134】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列RASTLAS (配列番号14) を含む、それからなる、又はそれから本質的になるVL CDR2を含む。

【0135】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3

50

)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列QQGWSTVNV DNV (配列番号15) を含む、それからなる、又はそれから本質的になるVL CDR3を含む。

【0136】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、(a) アミノ酸配列QASQSISTALA (配列番号13) を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になるVL CDR1、及び／又は(b) アミノ酸配列RASTLAS (配列番号14) を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になるVL CDR2、及び／又は(c) アミノ酸配列QQGWSTVNV DNV (配列番号15) を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になるVL CDR3を含む軽鎖VLを含む。

10

【0137】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、図6及び図8に提示されるVL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3配列のアミノ酸配列を含むVL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3を含む。

20

【0138】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、図6又は図8のアミノ酸配列 (例えば、配列番号11) を含む軽鎖可変領域配列を含む。

30

【0139】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、本明細書に記載されるVLフレームワーク領域 (FR) を含む。具体的な実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、図6及び図8に提示される配列に記載される又はそれから誘導可能なVL FR (例えば、図6又は図8の1つの配列中のFRの1つ、2つ、3つ又は4つ) を含む。

【0140】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、本明細書に開示される軽鎖配列 (例えば、図6又は図8の配列番号12) を含む。一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0141】

様々な実施形態において、軽鎖可変領域は、配列番号11の軽鎖可変領域配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

50

９８％又は９９％同一である。

【０１４２】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号１）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号２）、GKPGSGEG（配列番号３）、SGKPGSGE（配列番号４９９）及び／又はKPGSG（配列番号５００）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示されるVH CDR配列のいずれか１つ、２つ及び／又は３つを含む。或る特定の実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示される任意のVH CDR１、VH CDR２及びVH CDR３のアミノ酸配列をそれぞれ有するVH CDR１、VH CDR２及びVH CDR３を含む。幾つかの実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示されるVL CDR配列のいずれか１つ、２つ及び／又は３つを含む。或る特定の実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示される任意のVL CDR１、VL CDR２及びVL CDR３のアミノ酸配列をそれぞれ有するVL CDR１、VL CDR２及びVL CDR３を含む。

10

【０１４３】

一実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号１）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号２）、GKPGSGEG（配列番号３）、SGKPGSGE（配列番号４９９）及び／又はKPGSG（配列番号５００）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、（ａ）配列番号７のアミノ酸配列を含むVH CDR１領域、（ｂ）配列番号８のアミノ酸配列を含むVH CDR２領域、（ｃ）配列番号９のアミノ酸配列を含むVH CDR３領域、（ｄ）配列番号１３のアミノ酸配列を含むVL CDR１領域、（ｅ）配列番号１４のアミノ酸配列を含むVL CDR２領域、及び（ｆ）配列番号１５のアミノ酸配列を含むVL CDR３領域を含む。

20

【０１４４】

一実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号１）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号２）、GKPGSGEG（配列番号３）、SGKPGSGE（配列番号４９９）及び／又はKPGSG（配列番号５００）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞（配列番号１）、この配列を含む分子、並びにこの配列を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、（ａ）VH CDR１領域、（ｂ）VH CDR２領域、（ｃ）VH CDR３領域、（ｄ）VL CDR１領域、（ｅ）VL CDR２領域及び（ｆ）VL CDR３領域を含み、ここでVH及びVL CDRは図６及び図８に示される。

30

【０１４５】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号１）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号２）、GKPGSGEG（配列番号３）、SGKPGSGE（配列番号４９９）及び／又はKPGSG（配列番号５００）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、本明細書に（例えば、図６及び図８に）開示される重鎖可変領域配列及び本明細書に（例えば、図６及び図８に）開示される軽鎖可変領域配列を含む。

40

【０１４６】

一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び（ｂ）配列番号１１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列は図６に提示される。

【０１４７】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号１）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号２）、GKPGSGEG（配列番号３）、SGKPGSGE（配列番号４９９）及び／又はKPGSG（配列番号５００）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、本明細書に（例えば、図６及び図８に）開示される重鎖配列及び本明細書に（

50

例えば、図 6 及び図 8 に) 開示される軽鎖配列を含む。

【0148】

一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、(a) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び (b) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0149】

一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、(a) 配列番号 6 のアミノ酸配列に対して 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 又は 99% 同一のアミノ酸配列を含む重鎖、及び (b) 配列番号 12 のアミノ酸配列に対して 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 又は 99% 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

【0150】

IIb. クローン 16

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号 1) 及びその部分配列、特に GSGKPGSGEG (配列番号 2)、GKPGSGEG (配列番号 3)、SGKPGSGE (配列番号 499) 及び/又は KPGSG (配列番号 500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列 GSDISSY (配列番号 19) を含む、それからなる、又はそれから本質的になる VH CDR1 を含む。

【0151】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号 1) 及びその部分配列、特に GSGKPGSGEG (配列番号 2)、GKPGSGEG (配列番号 3)、SGKPGSGE (配列番号 499) 及び/又は KPGSG (配列番号 500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列 IIVSSGSAYYATWAK (配列番号 20) を含む、それからなる、又はそれから本質的になる VH CDR2 を含む。

20

【0152】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号 1) 及びその部分配列、特に GSGKPGSGEG (配列番号 2)、GKPGSGEG (配列番号 3)、SGKPGSGE (配列番号 499) 及び/又は KPGSG (配列番号 500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列 NQYSGYGFSS (配列番号 21) を含む、それからなる、又はそれから本質的になる VH CDR3 を含む。

30

【0153】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号 1) 及びその部分配列、特に GSGKPGSGEG (配列番号 2)、GKPGSGEG (配列番号 3)、SGKPGSGE (配列番号 499) 及び/又は KPGSG (配列番号 500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、(a) アミノ酸配列 GSDISSY (配列番号 19) を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になる VH CDR1、及び/又は (b) アミノ酸配列 IIVSSGSAYYATWAK (配列番号 20) を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になる VH CDR2、及び/又は (c) アミノ酸配列 NQYSGYGFSS (配列番号 21) を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になる VH CDR3 を含む重鎖 VH を含む。

40

【0154】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号 1) 及びその部分配列、特に GSGKPGSGEG (配列番号 2)、GKPGSGEG (配列番号 3)、SGKPGSGE (配列番号 499) 及び/又は KPGSG (配列番号 500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、図 6 及び図 8 に提示される VH CDR1、VH CDR2 及び VH CDR3 配列のアミノ酸配列を含む VH CDR1、VH CDR2 及び VH CDR3 を含む

50

。

【0155】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、図6又は図8のアミノ酸配列（例えば、配列番号17）を含む重鎖可変領域配列を含む。

【0156】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、本明細書に記載されるVHフレームワーク領域（FR）を含む。具体的な実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、図6に提示される配列に記載される又はそれから誘導可能なVH FR（例えば、図6又は図8の1つの配列（例えば、配列番号17）中のFRの1つ、2つ、3つ又は4つ）を含む。

【0157】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、本明細書に開示される重鎖配列（例えば、図6の配列番号18）を含む。一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は配列番号17のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0158】

様々な実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号17の重鎖可変領域配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%同一である。

【0159】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列Q S S H S V Y Y G D W L A（配列番号25）を含む、それからなる、又はそれから本質的になるV L C D R 1を含む。

【0160】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列R A S N L A S（配列番号26）を含む、それからなる、又はそれから本質的になるV L C D R 2を含む。

【0161】

幾つかの実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、アミノ酸配列L G G Y D D D G E T A（配列番号27）を含む、それからなる、又はそれから本質的になるV L C D R 3を含む。

【0162】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、（a）アミノ酸配列QSSHVVYGDWLA（配列番号25）を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になるVL CDR1、及び／又は（b）アミノ酸配列RASNLAS（配列番号26）を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になるVL CDR2、及び／又は（c）アミノ酸配列LGGYDDDGETA（配列番号27）を含む、それからなる、若しくはそれから本質的になるVL CDR3を含む軽鎖VLを含む。

10

【0163】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、図6又は図8に提示されるVL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3配列のアミノ酸配列を含むVL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3を含む。

【0164】

20

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、図6又図8のアミノ酸配列（例えば、配列番号23）を含む軽鎖可変領域配列を含む。

【0165】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、本明細書に記載されるVLフレームワーク領域（FR）を含む。具体的な実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、図6及び図8に提示される配列に記載される又はそれから誘導可能なVL FR（例えば、図6又は図8の1つの配列中のFRの1つ、2つ、3つ又は4つ）を含む。

30

【0166】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子又は抗体は、本明細書に開示される軽鎖配列（例えば、図6又は図8の配列番号24）を含む。一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は配列番号23のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

40

【0167】

様々な実施形態において、軽鎖可変領域は、配列番号23の軽鎖可変領域配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%同一である。

【0168】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3

50

)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示されるVH CDR配列のいずれか1つ、2つ及び／又は3つを含む。或る特定の実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示される任意のVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するVH CDR1、VH CDR2及びVH CDR3を含む。幾つかの実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示されるVL CDR配列のいずれか1つ、2つ及び／又は3つを含む。或る特定の実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、本明細書に開示される任意のVL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3のアミノ酸配列をそれぞれ有するVL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3を含む。

10

【0169】

一実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、(a) 配列番号19のアミノ酸配列を含むVH CDR1領域、(b) 配列番号20のアミノ酸配列を含むVH CDR2領域、(c) 配列番号21のアミノ酸配列を含むVH CDR3領域、(d) 配列番号25のアミノ酸配列を含むVL CDR1領域、(e) 配列番号26のアミノ酸配列を含むVL CDR2領域、及び(f) 配列番号27のアミノ酸配列を含むVL CDR3領域を含む。

20

【0170】

一実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞 (配列番号1)、この配列を含む分子、並びにこの配列を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、(a) VH CDR1領域、(b) VH CDR2領域、(c) VH CDR3領域、(d) VL CDR1領域、(e) VL CDR2領域及び(f) VL CDR3領域を含み、ここでVH及びVL CDRは図6及び図8に示される。

30

【0171】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、本明細書に (例えば、図6及び図8に) 開示される重鎖可変領域配列及び本明細書に (例えば、図6及び図8に) 開示される軽鎖可変領域配列を含む。

【0172】

一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、(a) 配列番号17のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び(b) 配列番号23のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列は図6に提示される。

40

【0173】

幾つかの実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、この配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子は、本明細書に (例えば、図6及び図8に) 開示される重鎖配列及び本明細書に (例えば、図6及び図8に) 開示される軽鎖配列を含む。

【0174】

一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、(a) 配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖、及び(b) 配列番号24のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

50

【0175】

一実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、(a) 配列番号18のアミノ酸配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%同一のアミノ酸配列を含む重鎖、及び(b) 配列番号24のアミノ酸配列に対して80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0176】

III 抗体及び抗原結合分子をコードするポリヌクレオチド

本発明は、GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体及び抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドにも関する。

10

【0177】

幾つかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号5及び配列番号17からなる群から選択される重鎖可変領域アミノ酸配列に対して少なくとも約75%、少なくとも約85%、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96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%又は100%同一の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む抗原結合分子をコードする。

【0178】

幾つかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号11及び配列番号23からなる群から選択される軽鎖可変領域アミノ酸配列に対して少なくとも約75%、少なくとも約85%、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96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%又は100%同一の軽鎖可変アミノ酸配列を含む抗原結合分子をコードする。

20

【0179】

或る特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号4及び配列番号16からなる群から選択される重鎖コード配列を含む。別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号10及び配列番号22からなる群から選択される軽鎖コード配列を含む。

【0180】

当業者に理解されるように、開示のポリヌクレオチド配列の変異が遺伝コードの縮重により可能である。このため、開示のポリヌクレオチド配列のかかる変異体は、本開示の一態様を形成する。

30

【0181】

IV. ベクター、細胞及び医薬組成物

或る特定の態様では、本発明のポリヌクレオチドを含むベクターが本明細書で提供される。幾つかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載されるようなGSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号1) 及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG (配列番号2)、GKPGSGEG (配列番号3)、SGKPGSGE (配列番号499) 及び／又はKPGSG (配列番号500)、並びにこれらの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含むベクター又はベクターのセットに関する。

40

【0182】

当該技術分野で知られている任意のベクターが本発明の抗体及び抗原結合分子の発現に好適であり得る。幾つかの実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。幾つかの実施形態では、ベクターはレトロウイルスベクター、DNAベクター、マウス白血病ウイルスベクター、SFGベクター、プラスミド、RNAベクター、アデノウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタインバーウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)、レンチウイルスベクター又はそれらの任意の組合せである。

50

【0183】

他の態様では、本発明のポリヌクレオチド又はベクターを含む細胞が本明細書で提供される。幾つかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載されるような抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む細胞、*in vitro*細胞に関する。幾つかの実施形態では、本発明は、本明細書に開示されるようなGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にSGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又はその抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む細胞、例えば*in vitro*細胞に関する。

10

【0184】

任意の細胞を、本発明の抗体及び抗原結合分子の全て又はフラグメントをコードするポリヌクレオチド及びベクターの宿主細胞として使用することができる。幾つかの実施形態では、宿主細胞は原核細胞、真菌細胞、酵母細胞、又は哺乳動物細胞等のより高等な真核細胞であってもよい。好適な原核細胞として、限定されずに、グラム陰性又はグラム陽性の生物等の真正細菌、例えばエシェリヒア（*Escherichia*）、例えばE. コリ等の腸内細菌科（*Enterobacteriaceae*）；B. サチリス（*subtilis*）及びB. リケニフォルミス（*licheniformis*）等の桿菌；P. アエルギノーザ（*aeruginosa*）等のシュードモナス；及びストレプトマイセス（*Streptomyces*）等が挙げられる。幾つかの実施形態では、宿主細胞はヒト細胞等の哺乳動物細胞である。幾つかの実施形態では、宿主細胞はCHO細胞であり、他の実施形態では、宿主細胞はSP2/0又は他のマウス細胞である。本発明の宿主細胞は、当該技術分野で知られている任意の供給源によって得ることができる。

20

【0185】

本発明の他の態様は、本明細書に記載されるポリヌクレオチドを含む組成物、本明細書に記載されるベクター、抗体、本明細書に記載される抗原結合分子、及び／又は本明細書に記載される*in vitro*細胞に関する。幾つかの実施形態では、組成物は薬学的に許容可能な担体、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、防腐剤及び／又はアジュバントを含む。幾つかの実施形態では、組成物は賦形剤を含む。

【0186】

一実施形態では、組成物はGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、並びにこれらの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗体又は抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドを含む。別の実施形態では、組成物は配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、並びにこれらの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する抗原結合分子を含む。別の実施形態では、組成物は、本明細書に開示される抗体をコードするポリヌクレオチド又はポリヌクレオチドによってコードされるその抗原結合分子を含む*in vitro*細胞を含む。

30

【0187】

幾つかの実施形態では、組成物は、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にSGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）、並びにこれらの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する2つ以上の異なる抗体又は抗原結合分子を含む。幾つかの実施形態では、組成物は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499及び／又は配列番号500、並びにこれらの配列を含む分子及びかかる分子を提示する細胞に特異的に結合する2つ以上の抗体又は抗原結合分子を含み、ここで抗体又は抗原結合分子は2つ以上のエピトープを結合する。幾つかの実施形態では、抗体又は抗原結合分子は、そのエピトープへの結合について互いに競合しない。幾つかの実施形態では、本明細書で提供される抗体又は抗原結合分子の2つ以上を医薬組成物中で組み合わせる。かかる組成物は、ヒトを含む被験体への投

40

50

与に好適であるのが好ましい。

【0188】

V. 例示的な方法

以下のセクションでは、本明細書に開示される抗原結合分子を使用する様々な例示的な方法を記載する。本明細書に開示される任意の抗原結合分子及びそのフラグメント（図面及び添付の配列表に提示されるものを含む）を開示の方法に使用することができる。

【0189】

開示の方法の一部でT細胞を用いることができる。かかるT細胞を当該技術分野で知られている任意の供給源によって得ることができる。例えばT細胞は、*in vitro*で造血幹細胞集団から分化されてもよく、又はT細胞は被験体から得られてもよい。T細胞は、例えば末梢血単核細胞（PBMC）、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位に由来する組織、腹水、胸水、脾臓組織及び腫瘍から得られてもよい。加えて、T細胞は、当該技術分野において利用可能な1つ以上のT細胞株に由来し得る。また、T細胞は、FICOLL（商標）分離及び／又はアフエーシス等の当業者に知られている数多くの技術を使用して被験体から収集された血液単位から得られてもよい。T細胞療法のためにT細胞を単離する付加的な方法は、米国特許出願公開第2013/0287748号（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）に開示されている。

【0190】

様々な実施形態において、抗原結合分子は、アミノ酸配列GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、又はアミノ酸配列GSGKPGSGEG（配列番号2）若しくはSGKPGSGE（配列番号499）を含む部分配列を含む分子、これらの配列を含む分子及びかかる配列を提示する細胞に特異的に結合する。更なる実施形態では、抗原結合分子は、（a）軽鎖CDR1、（b）軽鎖CDR2、（c）軽鎖CDR3、（d）重鎖CDR1、（e）重鎖CDR2及び（f）重鎖CDR3の1つ以上を含む。付加的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号9若しくは配列番号21の重鎖CDR3、又は配列番号15若しくは配列番号27の軽鎖CDR3、又は重鎖及び軽鎖の両方を含む。他の実施形態では、抗原結合分子は、配列番号7若しくは配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号8若しくは配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、又は配列番号13若しくは配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、又は配列番号14若しくは配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2を含む。様々な実施形態において、抗原結合分子は重鎖CDR1、重鎖CDR2、重鎖CDR3、軽鎖CDR1、軽鎖CDR2及び軽鎖CDR3を含み、各CDRは図6に示されるアミノ酸配列を含む。

【0191】

様々な実施形態において、抗原結合分子は重鎖（HC）を含み、HCは配列番号5を含む重鎖可変領域（VH）配列を含み得る。様々な実施形態において、重鎖は重鎖CDR1、重鎖CDR2及び重鎖CDR3を含み、各CDRは図6及び図8に示されるアミノ酸配列を含む。さらに、幾つかの実施形態では、本明細書に開示される請求項の抗原結合分子（例えば、配列番号5を含む可変領域（VH）配列を含む抗原結合分子）のVHに対して少なくとも約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96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%又は約100%同一のVHアミノ酸配列を含む抗原結合分子を用いることができる。

【0192】

様々な実施形態において、抗原結合分子は軽鎖（LC）を含み、LCは配列番号11を含む軽鎖可変領域（VL）配列を含み得る。様々な実施形態において、軽鎖は軽鎖CDR1、軽鎖CDR2及び軽鎖CDR3を含み、各CDRは図6及び図8に示されるアミノ酸配列を含む。さらに、幾つかの実施形態では、本明細書に開示される請求項の抗原結合分子（例えば、配列番号11を含む可変領域（VL）配列を含む抗原結合分子）のVHに対して少なくとも約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96%、少なくとも約97

%、少なくとも約98%、少なくとも約99%又は約100%同一のVLアミノ酸配列を含む抗原結合分子を用いることができる。

【0193】

様々な実施形態において、抗原結合分子は、アミノ酸配列GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、又はアミノ酸配列GKPGSGEG（配列番号3）若しくはKPGSG（配列番号500）を含む部分配列を含む分子に特異的に結合することができる。開示の方法の更なる実施形態では、抗原結合分子は、（a）軽鎖CDR1、（b）軽鎖CDR2、（c）軽鎖CDR3、（d）重鎖CDR1、（e）重鎖CDR2及び（f）重鎖CDR3の1つ以上を含む。開示の方法の付加的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号21の重鎖CDR3若しくは配列番号27の軽鎖CDR3、又は重鎖及び軽鎖の両方を含む。開示の方法の他の実施形態では、抗原結合分子は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、又は配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、又は配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、又は配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2を含む。

10

【0194】

様々な実施形態において、抗原結合分子は重鎖CDR1、重鎖CDR2、重鎖CDR3、軽鎖CDR1、軽鎖CDR2及び軽鎖CDR3を含み、各CDRは図6及び図8に示されるアミノ酸配列を含む。

【0195】

開示の方法の様々な実施形態において、抗原結合分子は重鎖（HC）を含み、HCは配列番号17を含む重鎖可変領域（VH）配列を含み得る。図面を参照すると、開示の方法の様々な実施形態において、重鎖は重鎖CDR1、重鎖CDR2及び重鎖CDR3を含み、各CDRは図6に示されるアミノ酸配列を含む。さらに、開示の方法の実施形態では、本明細書に開示される請求項の抗原結合分子（例えば、配列番号17を含む可変領域（VH）配列を含む抗原結合分子）のVHに対して少なくとも約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96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%又は約100%同一のVHアミノ酸配列を含む抗原結合分子を用いることができる。

20

【0196】

開示の方法の様々な実施形態において、抗原結合分子は軽鎖（LC）を含み、LCは配列番号23を含む軽鎖可変領域（LH）配列を含み得る。図面を参照すると、開示の方法の様々な実施形態において、軽鎖は軽鎖CDR1、軽鎖CDR2及び軽鎖CDR3を含み、各CDRは図6及び図8に示されるアミノ酸配列を含む。さらに、開示の方法の実施形態では、本明細書に開示される請求項の抗原結合分子（例えば、配列番号23を含む可変領域（VL）配列を含む抗原結合分子）のVHに対して少なくとも約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96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%又は約100%同一のVLアミノ酸配列を含む抗原結合分子を用いることができる。

30

【0197】

開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号27のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

40

【0198】

開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、及び配列番号15のアミノ酸配列を含む軽鎖CD

50

R 3を含む。

【0199】

ここで、開示の方法に用いることができる抗原結合分子の上記の説明に鑑みて、代表的な方法をより詳細に論考する。

【0200】

V a. 或る用量の薬剤を被験体に投与する方法

一態様では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）、G S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及びK P G S G（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む治療用分子を提示する予め選択される数の細胞を含む用量の薬剤を被験体に投与する方法が提供される。

10

【0201】

具体的な実施形態では、用量は被験体の1キログラム当たり 0.5×10^6 個の細胞、被験体の1キログラム当たり 1.0×10^6 個の細胞、被験体の1キログラム当たり 2.0×10^6 個の細胞、被験体の1キログラム当たり 3.0×10^6 個の細胞、被験体の1キログラム当たり 4.0×10^6 個の細胞又は被験体の1キログラム当たり 5.0×10^6 個の細胞を含むが、任意の用量を用いた方法を用いることができる。被験体の1キログラム当たり 1.0×10^6 個の細胞が好ましい用量である。

【0202】

本明細書に提示される定義と一致して、様々な実施形態において、被験体はヒト又は非ヒト被験体である。被験体がヒトである場合、被験体は例えば、癌等の異常な生理的状態の治療を受けているか、又は障害と正式に診断された任意のヒト、正式に認識された障害を有しないヒト、治療を受けているヒト、障害を発症するリスクがあるヒト、障害の有無について研究されているヒト等であり得る。

20

【0203】

初めに、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む治療用分子を発現することが知られている又は疑われる、既知の数の細胞を含む集団を含むサンプルを準備する。

30

【0204】

一実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）を含み、別の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG S G K P G S G E G（配列番号2）を含み、別の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG K P G S G E G（配列番号3）を含み、別の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はS G K P G S G E（配列番号499）を含み、別の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はK P G S G（配列番号500）を含む。

【0205】

本明細書に提示される定義と一致して、様々な実施形態において、被験体はヒト又は非ヒト被験体である。被験体がヒトである場合、被験体は例えば、癌等の異常な生理的状態の治療を受けているか、又は障害と正式に診断された任意のヒト、正式に認識された障害を有しないヒト、治療を受けているヒト、障害を発症するリスクがあるヒト、障害の有無について研究されているヒト等であり得る。

40

【0206】

初めに、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子を提示することが知られている又は疑われる、既知の数の細胞を含む集団を含む既知の容量のサンプルを準備する。細胞の数は任意の既知の方法を用いて決定することができる。好ましい実施形態では、サンプル中の細胞をセルソーター（例えば、FACS）等の自動化装置を用いて計数することによって集団を決定するが、従来の非自動化細胞計数法を用いることもできる。

50

【0207】

この方法の細胞は任意のタイプの細胞を含むことができ、免疫細胞（例えばBリンパ球、単球、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、内皮細胞、星状細胞、線維芽細胞及び乏突起膠細胞）が好ましい。T細胞（細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞及びTreg細胞を含む）が特に好ましい。具体的な実施形態では、細胞は、本明細書に記載されるように、また当該技術分野で知られている方法によって得ることができるT細胞である。任意のタイプの細胞を方法に用いることができ、細胞はヒト細胞又は非ヒト細胞（原核細胞及び真核細胞の両方を含む）であり得る。例示的な細胞としては、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞及びNK-T細胞等の免疫細胞が挙げられるが、これらに限定されない。T細胞は自己、同種異系若しくは異種であってもよく、又は*in vivo* T細胞若しくは*in vitro* T細胞であってもよく、CD4+T細胞若しくはCD8+T細胞であってもよい。付加的な実施形態では、細胞はCARを提示するT細胞である。さらに、細胞を血液、組織、又は被験体から得られる任意の他のサンプル、細胞培養培地、*ex vivo*で成長させた組織等のような細胞を生存形態に維持することが可能な任意の環境に配置する又はそれから単離することができる。勾配精製、細胞培養選択及び／又は細胞選別が細胞を得る際に有用であり得る。

10

【0208】

細胞によって発現される治療用分子は、それが投与される被験体に治療効果をもたらすことが知られる又は考えられる任意の分子を含み得る。このため、治療用分子は、任意の構造又は設計のペプチド又はポリペプチドであってもよい。選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む治療用分子の一部が、少なくとも部分的に細胞外に、すなわち本開示の抗原結合分子等の細胞外相互作用パートナーによって認識され得る程度まで発現又は配置されるのが好ましい。

20

【0209】

具体的な実施形態では、治療用分子はCARである。治療用分子がCARである場合、治療用分子はCD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8α、CD8β、CD11a（ITGAL）、CD11b（ITGAM）、CD11c（ITGAX）、CD11d（ITGAD）、CD18（ITGB2）、CD19（B4）、CD27（TNFRSF7）、CD28、CD29（ITGB1）、CD30（TNFRSF8）、CD40（TNFRSF5）、CD48（SLAMF2）、CD49a（ITGA1）、CD49d（ITGA4）、CD49f（ITGA6）、CD66a（CEACAM1）、CD66b（CEACAM8）、CD66c（CEACAM6）、CD66d（CEACAM3）、CD66e（CEACAM5）、CD69（CLEC2）、CD79A（B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖）、CD79B（B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖）、CD84（SLAMF5）、CD96（Tactile）、CD100（SEMA4D）、CD103（ITGAE）、CD134（OX40）、CD137（4-1BB）、CD150（SLAMF1）、CD158A（KIR2DL1）、CD158B1（KIR2DL2）、CD158B2（KIR2DL3）、CD158C（KIR3DP1）、CD158D（KIRDL4）、CD158F1（KIR2DL5A）、CD158F2（KIR2DL5B）、CD158K（KIR3DL2）、CD160（BY55）、CD162（SELP LG）、CD226（DNAM1）、CD229（SLAMF3）、CD244（SLAMF4）、CD247（CD3-ゼータ）、CD258（LIGHT）、CD268（BAFFR）、CD270（TNFSF14）、CD272（BTLA）、CD276（B7-H3）、CD279（PD-1）、CD314（NKG2D）、CD319（SLAMF7）、CD335（NK-p46）、CD336（NK-p44）、CD337（NK-p30）、CD352（SLAMF6）、CD353（SLAMF8）、CD355（CRTAM）、CD357（TNFRSF18）、誘導性T細胞共刺激分子（ICOS）、LFA-1（CD11a/CD18）、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80（KLRF1）、IL-2Rβ

30

40

50

ータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS (GrpL)、SLP-76 (LCP2)、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含み得る。

【0210】

続いて、選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞の集団を含むサンプルのアリコートを準備する。アリコートは、任意の簡便な手段を用いて、例えばセルソーターによって、単にサンプルから物質をピペティングして取り出すことによって得ることができる。

10

【0211】

さらに、選択されるアミノ酸配列を特異的に結合し、検出可能な標識を含む抗原結合分子を準備する。抗原結合分子は本明細書、例えば図面、配列表又は本開示に開示される抗原結合分子であるのが好ましい。任意の検出可能な標識をこの方法に用いることができ、好適な標識は所望の基準のセットを用いて選択することができる。検出可能な標識のタイプの例としては、Atto色素、Alexafluor色素、量子ドット、ヒドロキシクマリン、アミノクマリン、メトキシクマリン、Cascade Blue、Pacific Blue、Pacific Orange、Lucifer yellow、NBD、R-フィコエリトリン (PE)、PE-Cy5コンジュゲート、PE-Cy7コンジュゲート、Red 613、PerCP、TruRed、FluorX、フルオレセイン、BODIPY-FL、Cy2、Cy3、Cy3B、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7、TRITC、X-ローダミン、リサミンローダミンB、Texas Red、アロフィコシアニン (APC)、APC-Cy7コンジュゲート、Indo-1、Fluo-3、Fluo-4、DCFH、DHR、SNARF、GFP (Y66H変異)、GFP (Y66F変異)、EBFP、EBFP2、アズライト、GFPuv、T-Sapphire、Cerulean、mCFP、mTurquoise2、ECFP、CyPet、GFP (Y66W変異)、mKeima-Red、TagCFP、AmCyan1、mTFP1、GFP (S65A変異)、Midoriishi Cyan、Wild Type GFP、GFP (S65C変異)、TurboGFP、TagGFP、GFP (S65L変異)、Emerald、GFP (S65T変異)、EGFP、Azami Green、ZsGreen1、TagYFP、EYFP、Topaz、Venus、mCitrine、YPet、TurboYFP、ZsYellow1、Kusabira Orange、mOrange、アロフィコシアニン (APC)、mKO、TurboRFP、tdTomato、TagRFP、DsRedモノマー、DsRed2 (「RFP」)、mStrawberry、TurboFP602、AsRed2、mRFP1、J-Red、R-フィコエリトリン (RPE)、B-フィコエリトリン (BPE)、mCherry、HcRed1、Katusha、P3、ベリジニクロロフィル (PerCP)、mKate (TagFP635)、TurboFP635、mPlum及びmRaspberryからなる群から選択され得る蛍光色素が挙げられる。他のタイプの検出可能な標識

20

30

としては、Johnson, Molecular Probes Handbook: A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Techniques, 11th Edition, Life Technologies, (2010) (引用することにより明示的に本明細書の一部をなす) に記載される光学色素、放射標識 (例えば³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³⁵S、⁶⁴Cu、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I等の同位体マーカー)、フォトクロミック化合物、磁気標識 (例えば、DYNABEADS) 等が挙げられる。タンパク質を標識化する戦略は当該技術分野で知られており、開示の方法に用いることができる。

40

【0212】

標識を分子中の任意の位置で抗原結合分子と会合させることができるが、そのような結合活性の変更が所望されない限りにおいて分子の結合特性が変更されないような位置 (又

50

は複数の標識が用いられる場合に複数の位置)で標識を分子と会合させるのが好ましい。選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を特異的に結合する任意の抗原結合分子を用いることができる。好適な抗原結合分子及びその構成成分の例は本明細書、例えば添付の配列表、並びに図6及び図8に提示される。開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号27のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。開示の方法の他の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号15のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

10

【0213】

抗原結合分子を任意の表面上に配置しても、又は表面上に全く配置しなくてもよい。例えば、抗原結合分子がバッファー中に存在していても、バッファー-抗原結合分子をサンプルと接触させてもよい。代替的には、抗原結合分子を表面と会合させることができる。好適な表面としては、アガロースビーズ、DYNABEADS等の磁性ビーズ、又はウェルプレート等のプラスチック、ガラス若しくはセラミックプレート、細胞培養バッグ等のバッグ等が挙げられる。表面自体をカラム等の別の構造内に配置してもよい。

20

【0214】

続いて、サンプル中に存在する細胞及び抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下でサンプルのアリコートに抗原結合分子と接触させる。このため、この方法工程の結果は、検出可能な標識が会合した抗原結合分子が、選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む治療用分子を発現する細胞に結合した結合複合体の形成である。このため、結合複合体自体が検出可能である。結合複合体の形成を可能にする条件は様々な要因に依存するが、一般的にはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中のような生理的pH及びイオン強度の水性バッファーが結合複合体の形成に有利であり、開示の方法で好ましい。

【0215】

アリコート中の結合複合体中に存在する細胞の割合を決定する。この算出は、検出可能な標識を有する細胞の数と標識を有しない細胞の数とを比較することによって行うことができ、パーセンテージとして表すことができる。結合複合体中の細胞の数を決定することができる。結合複合体中に存在する細胞の数を決定するために用いられる具体的な方法は、選択される標識の性質に依存する。例えば、蛍光標識が選択される場合にはFACSを用いることができ、同位体標識が選択される場合には質量分析、NMR又は他の技法を用いることができ、磁気標識が選ばれる場合には磁気ベースの細胞選別を用いることができ、顕微鏡検査を用いることもできる。サンプル中の細胞の数は最初から既知であるため、結合複合体中に存在する細胞の割合を容易に決定することができる。

30

【0216】

続いて、選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子を発現する初期サンプル中の細胞の濃度を決定する。この決定は、結合複合体中に存在し、したがって検出可能な標識を有する治療用タンパク質を発現することが決定された細胞の割合に基づく。

40

【0217】

治療用タンパク質を提示する細胞の割合が既知であり、アリコートの容量が既知であるため、治療用分子を発現する、アリコートを取ったサンプル中の細胞の数のより大きなサンプルの容量との単純な比較が、治療用分子を有するサンプル中の細胞の割合(すなわち、より大きなサンプル中の治療用分子を有する細胞の濃度)を治療用分子/容量ベースでもたらす。

50

【0218】

選択される細胞の数を含むサンプルの容量を、サンプル中に存在する治療用分子を有する細胞の濃度に基づく外挿によって決定する。

【0219】

最後に、所望の数の細胞を含む容量のサンプルを被験体に投与する。投与は、サンプル中に存在し、サンプル中の細胞によって発現される治療用分子に基づく治療レジメンの一態様を構成し得る。

【0220】

投与は1回又は2回以上行うことができるが、この方法の利点は、予め選択される数の細胞（この細胞の数は既知の又は期待される効力に基づいて決定される）を含む用量を投与することによって、治療用分子を提示する細胞の不必要な投与を回避する、すなわち、被験体が所望の治療効果をもたらす正確な数の細胞を受け、これが過度に多い又は過度に少ない細胞でないことである。

【0221】

V b. 細胞を活性化する方法

免疫細胞を活性化する開示の方法をGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGEG（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択される配列を含む分子を提示する任意の免疫細胞に関連して用いることができる。開示の方法との関連で、かかる分子を提示するT細胞（細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞及びTreg細胞を含む）が好ましく、開示の方法を実証するために使用されるが、かかる分子を提示する他の免疫細胞（例えば腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、細胞毒性Tリンパ球、腫瘍浸潤リンパ球等のリンパ球、好中球、好塩基球、又はヘルパーT細胞、Treg細胞、樹状細胞、B細胞、造血幹細胞、マクロファージ、単球、ランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、内皮細胞、星状細胞、線維芽細胞、及び乏突起膠細胞、及びNK細胞）を開示の方法に用いることもできる。

【0222】

T細胞の活性化（この用語は「刺激」の用語と区別なく使用される）は、抗原-特異的T細胞受容体認識及びT細胞上の補助受容体により伝達されるシグナルに依存する。例えばCD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン及びCD3ゼータタンパク質のクラスタリングが、T細胞受容体（TCR）の他の構成成分と更に会合し、T細胞の活性化を誘導し、これを免疫応答性にする。このため、本明細書で使用される「活性化」又は「刺激」は、結合がシグナル伝達事象を媒介する、リガンド（同じ分子の別のコピーであってもよい、例えばCD3ゼータがCD3ゼータの別のコピーと会合する）との分子の結合によって誘導される一次応答を指す。

【0223】

一実施形態では、T細胞は、本明細書で提供される抗原結合分子により*in vitro*で活性化され、本開示の方法に従って活性化されたT細胞を続いて*ex vivo*で増殖させ、本明細書に開示されるものを含む様々な用途に使用することができる。

【0224】

別の実施形態では、活性化は本明細書で提供される抗原結合分子を用いて*in vivo*で行われ、本開示の方法に従って活性化されたT細胞について、活性化細胞が配置される生物において増殖が行われる。*in vivo*活性化は治療レジームの一部をなし、その例が本明細書に記載される。

【0225】

活性化の前に、T細胞等の免疫細胞を被験体（例えばヒト、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等の哺乳動物、又はそのトランスジェニック種；人工胸腺オルガノイド（ATO；例えば、引用することにより本明細書の一部をなす、Seet et al., Nature Methods 14(5):521 (2017)を参照されたい）等の人工系に由来する細胞を、開示の*in vivo*及び*in vitro*活性化方法に用いることもできる）から得る。T細胞を含む免疫細胞

胞はP B M C、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位に由来する組織、脾臓組織、腫瘍又はT細胞株を含む、本明細書に記載されるような多数の供給源から得ることができる。また、T細胞は、F I C O L L分離等の当業者に知られている数多くの技術を使用して被験体から収集された容量の血液から得られてもよい。勾配精製、細胞培養選択及び／又は細胞選別を用いることもできる。

【0226】

これに鑑みて、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）、G S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及びK P G S G（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示するT細胞等の免疫細胞を活性化する方法が提供される。

10

【0227】

初めに、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）、G S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及びK P G S G（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示することが知られている又は疑われる免疫細胞を含むサンプルを準備する。具体的実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG S G K P G S G E G（配列番号2）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG K P G S G E G（配列番号3）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はS G K P G S G E（配列番号499）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はK P G S G（配列番号500）である。

20

【0228】

具体的実施形態では、細胞は、本明細書に記載されるように、また当該技術分野で知られている方法によって得ることができるT細胞である。細胞はヒト細胞又は非ヒト細胞であり得る。T細胞は自己、同種異系又は異種であり得る。T細胞が開示の方法に用いられる場合、T細胞は*in vivo* T細胞又は*in vitro* T細胞であり得る。さらに、細胞を血液、組織、又は被験体から得られる任意の他のサンプル、細胞培養培地、*ex vivo*で成長させた組織、好適なバッファー等のような細胞を生存形態に維持することが可能な任意の環境に配置する又はそれから単離することができる。

【0229】

30

具体的実施形態では、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子はC A Rである。分子がC A Rである場合、分子はC D 2、C D 3デルタ、C D 3イプシロン、C D 3ガンマ、C D 4、C D 7、C D 8 α、C D 8 β、C D 11 a（I T G A L）、C D 11 b（I T G A M）、C D 11 c（I T G A X）、C D 11 d（I T G A D）、C D 18（I T G B 2）、C D 19（B 4）、C D 27（T N F R S F 7）、C D 28、C D 29（I T G B 1）、C D 30（T N F R S F 8）、C D 40（T N F R S F 5）、C D 48（S L A M F 2）、C D 49 a（I T G A 1）、C D 49 d（I T G A 4）、C D 49 f（I T G A 6）、C D 66 a（C E A C A M 1）、C D 66 b（C E A C A M 8）、C D 66 c（C E A C A M 6）、C D 66 d（C E A C A M 3）、C D 66 e（C E A C A M 5）、C D 69（C L E C 2）、C D 79 A（B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖）、C D 79 B（B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖）、C D 84（S L A M F 5）、C D 96（T a c t i l e）、C D 100（S E M A 4 D）、C D 103（I T G A E）、C D 134（O X 40）、C D 137（4-1 B B）、C D 150（S L A M F 1）、C D 158 A（K I R 2 D L 1）、C D 158 B 1（K I R 2 D L 2）、C D 158 B 2（K I R 2 D L 3）、C D 158 C（K I R 3 D P 1）、C D 158 D（K I R D L 4）、C D 158 F 1（K I R 2 D L 5 A）、C D 158 F 2（K I R 2 D L 5 B）、C D 158 K（K I R 3 D L 2）、C D 160（B Y 55）、C D 162（S E L P L G）、C D 226（D N A M 1）、C D 229（S L A M F 3）、C D 244（S L A M F 4）、C D 247（C D 3-ゼータ）、C D 258（L I G H T）、C D 268（B A F F R）、C D 270（T N

40

50

F S F 1 4)、C D 2 7 2 (B T L A)、C D 2 7 6 (B 7 - H 3)、C D 2 7 9 (P D - 1)、C D 3 1 4 (N K G 2 D)、C D 3 1 9 (S L A M F 7)、C D 3 3 5 (N K - p 4 6)、C D 3 3 6 (N K - p 4 4)、C D 3 3 7 (N K - p 3 0)、C D 3 5 2 (S L A M F 6)、C D 3 5 3 (S L A M F 8)、C D 3 5 5 (C R T A M)、C D 3 5 7 (T N F R S F 1 8)、誘導性T細胞共刺激分子(I C O S)、L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、N K G 2 C、D A P - 1 0、I C A M - 1、N K p 8 0 (K L R F 1)、I L - 2 R ベータ、I L - 2 R ガンマ、I L - 7 R アルファ、L F A - 1、S L A M F 9、L A T、G A D S (G r p L)、S L P - 7 6 (L C P 2)、P A G 1 / C B P、C D 8 3 リガンド、F c ガンマ受容体、M H C クラス 1 分子、M H C クラス 2 分子、T N F 受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化 NK 細胞受容体、T o l l 様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含み得る。

10

【0230】

次いで、抗原結合分子とサンプルとを、抗原結合分子及び選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む2つの分子を含み、選択されるアミノ酸配列を含む分子が2つの異なる免疫細胞上に配置される結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。結合事象は両方の免疫細胞を互いにより接近させる効果を有し、複数の細胞が複数の結合事象後に互いにクラスター化する。

【0231】

20

抗原結合分子は本明細書、例えば図面、配列表又は本開示の本セクションに開示される抗原結合分子(又はそのフラグメント)であるのが好ましい。選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を特異的に結合する任意の抗原結合分子を用いることができる。好適な抗原結合分子の複数の例、例えば図6及び図8に示されるC D R の1つ以上を有するものが本明細書で提示される。結合複合体の各免疫細胞上に存在する選択される配列を含む分子は同じであってもよく、又は抗原結合分子によって特異的に認識される限りにおいて異なってもよい。

【0232】

開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖C D R 1、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖C D R 2、配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖C D R 3、配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖C D R 1、配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖C D R 2及び配列番号27のアミノ酸配列を含む軽鎖C D R 3を含む。開示の方法の他の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖C D R 1、配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖C D R 2、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖C D R 3、配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖C D R 1、配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖C D R 2及び配列番号15のアミノ酸配列を含む軽鎖C D R 3を含む。

30

【0233】

抗原結合分子を任意の表面上に配置しても、又は表面上に全く配置しなくてもよい。例えば、i n v i v o 用途では、抗原結合分子がバッファー中に存在していてもよく、抗原結合分子を被験体の身体に注射することによって接触を達成することができ、その際に、抗原結合分子がG S T S G S G K P G S G E G S T K G (配列番号1)、G S G K P G S G E G (配列番号2)、G K P G S G E G (配列番号3)、S G K P G S G E (配列番号499)及びK P G S G (配列番号500)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞と接触する場合に活性化が生じる。

40

【0234】

所望のレベルの活性化を達成する抗原結合分子の正確な量は、実験的に決定することができ、様々な被験体に特異的な基準に依存する。i n v i v o 活性化については、抗原結合分子の量は、例えば25 µ g / k g / 日、20 µ g / k g / 日、15 µ g / k g / 日、10 µ g / k g / 日又は5 µ g / k g / 日であり得る。抗原結合分子は被験体に所望の

50

日数、例えば5日間、4日間、3日間、2日間又は1日間投与することができる。他の活性化抗体を、どのくらいの抗原結合分子を被験体に投与するかを決定する際の指針として使用することができる。例えば、抗CD3活性化抗体OKT3を用いた臨床経験が開示の方法を行う際の実例となり、有益であり得る。

【0235】

特定の治療レジームを所与の被験体に合わせることができ、投与量及び条件が通常は臨床医によって考慮される様々な要因に依存し得ることが当業者には認識される。in vivo 活性化についての抗原結合分子の好適な用量を決定する際に考慮することができる例としては、被験体の健康全般及び強さ、被験体の体重、選択される配列を有する分子を提示する細胞の所望の全体的な活性化の程度、効力及びin vivo 効力が挙げられる。

10

【0236】

in vitro 活性化では、抗原結合分子がバッファー中に存在していても、バッファー-抗原結合分子をサンプルと接触させてもよい。代替的には、幾つかの実施形態では、抗原結合分子を表面と会合させることができる。好適な表面としては、アガロースビーズ、DYNABEADS等の磁性ビーズ、又はウェルプレート等のプラスチック、ガラス若しくはセラミックプレート、細胞培養バッグ等のバッグ等が挙げられる。表面自体をカラム等の別の構造内に配置してもよい。

【0237】

結合複合体の形成を可能にする条件は様々な要因に依存するが、一般的にはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中のような生理的pH及びイオン強度の水性バッファーが結合複合体の形成に有利であり、開示の方法で好ましい。

20

【0238】

実際には、抗原結合分子の結合が選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子(1つの分子が2つの異なる免疫細胞の各々にある)に特異的に結合する場合、2つの細胞が互いに接近して引き寄せられる。この接近、すなわちクラスタリングは、免疫細胞を活性化する効果を有する。

【0239】

Vc. 対象の分子を提示する細胞の数を決定する方法

30

対象の分子を発現するサンプル中に存在する細胞の数を決定することが望ましい場合がある状況が見られる。例えば、対象の分子を発現する被験体から得られるサンプル中に存在する免疫細胞の数を決定することが望ましい場合がある。また、トランスフェクションの効率のレベルの尺度として使用することができる、トランスフェクトされ、対象の分子を発現する細胞の数を決定することが望ましい場合がある。開示の方法をこれらの用途、及び対象の分子を発現するサンプル中に存在する細胞の数を決定することが望ましい他の用途に用いることができる。

【0240】

このため、GSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)、GSGKPGSGEG(配列番号2)、GKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及び／又はKPGSG(配列番号500)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、サンプル中の分子を提示する細胞の数を決定する方法が提供される。

40

【0241】

一実施形態では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)、GSGKPGSGEG(配列番号2)、GKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及びKPGSG(配列番号500)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む対象の分子を発現することが知られている又は疑われる細胞を含むサンプルを準備する。

【0242】

具体的な実施形態では、選択されるアミノ酸配列はGSTSGSGKPGSGEGST

50

K G（配列番号 1）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は G S G K P G S G E G（配列番号 2）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は G K P G S G E G（配列番号 3）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は S G K P G S G E（配列番号 499）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は K P G S G（配列番号 500）である。

【0243】

細胞は任意のタイプとすることができ、ヒト又は非ヒト（例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター等）であり得る。好ましい実施形態では、細胞は免疫細胞である。この方法の免疫細胞は、任意のタイプの免疫細胞（例えば B リンパ球、単球、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、内皮細胞、星状細胞、線維芽細胞及び乏突起膠細胞）であり得る。T 細胞（細胞傷害性 T 細胞、ヘルパー T 細胞及び T r e g 細胞を含む）が特に好ましい。具体的な実施形態では、細胞は、本明細書に記載されるように、また当該技術分野で知られている方法によって得ることができる T 細胞である。任意のタイプの免疫細胞を開示の方法の本実施形態に用いることができる。例示的な細胞としては、T 細胞、腫瘍浸潤リンパ球（T I L）、NK 細胞、T C R 発現細胞、樹状細胞及び N K - T 細胞等の免疫細胞が挙げられるが、これらに限定されない。T 細胞は自己、同種異系又は異種であり得る。T 細胞は C D 4 + T 細胞又は C D 8 + T 細胞であり得る。T 細胞が開示の方法に用いられる場合、T 細胞は *i n v i v o* T 細胞又は *i n v i t r o* T 細胞であり得る。さらに、細胞を血液、組織、又は被験体から得られる任意の他のサンプル、細胞培養培地、*e x v i v o* で成長させた組織、好適なバッファー等のような細胞を生存形態に維持することが可能な任意の環境に配置する又はそれから単離することができる。

【0244】

具体的な実施形態では、対象の分子は C A R である。分子が C A R である場合、分子は C D 2、C D 3 デルタ、C D 3 イプシロン、C D 3 ガンマ、C D 4、C D 7、C D 8 α、C D 8 β、C D 11 a（I T G A L）、C D 11 b（I T G A M）、C D 11 c（I T G A X）、C D 11 d（I T G A D）、C D 18（I T G B 2）、C D 19（B 4）、C D 27（T N F R S F 7）、C D 28、C D 29（I T G B 1）、C D 30（T N F R S F 8）、C D 40（T N F R S F 5）、C D 48（S L A M F 2）、C D 49 a（I T G A 1）、C D 49 d（I T G A 4）、C D 49 f（I T G A 6）、C D 66 a（C E A C A M 1）、C D 66 b（C E A C A M 8）、C D 66 c（C E A C A M 6）、C D 66 d（C E A C A M 3）、C D 66 e（C E A C A M 5）、C D 69（C L E C 2）、C D 79 A（B 細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖）、C D 79 B（B 細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖）、C D 84（S L A M F 5）、C D 96（T a c t i l e）、C D 100（S E M A 4 D）、C D 103（I T G A E）、C D 134（O X 40）、C D 137（4 - 1 B B）、C D 150（S L A M F 1）、C D 158 A（K I R 2 D L 1）、C D 158 B 1（K I R 2 D L 2）、C D 158 B 2（K I R 2 D L 3）、C D 158 C（K I R 3 D P 1）、C D 158 D（K I R D L 4）、C D 158 F 1（K I R 2 D L 5 A）、C D 158 F 2（K I R 2 D L 5 B）、C D 158 K（K I R 3 D L 2）、C D 160（B Y 55）、C D 162（S E L P L G）、C D 226（D N A M 1）、C D 229（S L A M F 3）、C D 244（S L A M F 4）、C D 247（C D 3 - ゼータ）、C D 258（L I G H T）、C D 268（B A F F R）、C D 270（T N F S F 14）、C D 272（B T L A）、C D 276（B 7 - H 3）、C D 279（P D - 1）、C D 314（N K G 2 D）、C D 319（S L A M F 7）、C D 335（N K - p 46）、C D 336（N K - p 44）、C D 337（N K - p 30）、C D 352（S L A M F 6）、C D 353（S L A M F 8）、C D 355（C R T A M）、C D 357（T N F R S F 18）、誘導性 T 細胞共刺激分子（I C O S）、L F A - 1（C D 11 a / C D 18）、N K G 2 C、D A P - 10、I C A M - 1、N K p 80（K L R F 1）、I L - 2 R ベータ、I L - 2 R ガンマ、I L - 7 R アルファ、L F A - 1、S L A M F 9、L A T、G A D S（G r p L）、S L P - 76（L C P 2）、P A G 1 / C B P、C D 83 リガンド、F c ガンマ受容体、M H C クラス 1 分子、M H C クラス 2 分子、T N F 受容体タンパク質、免疫グロ

ブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、T o l 1 様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含み得る。

【0245】

次いで、サンプルを、対象の分子を特異的に結合し、検出可能な標識を含む抗原結合分子と、サンプル中に存在する細胞及び抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。抗原結合分子は本明細書、例えば図面、配列表又は本開示の本セクションに開示される抗原結合分子（又はそのフラグメント）であるのが好ましい。選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を特異的に結合する任意の抗原結合分子を開示の方法に用いることができる。好適な抗原結合分子の複数の例、例えば図6及び図8に示されるCDRの1つ以上を有するものが本明細書で提示される。

【0246】

任意の検出可能な標識をこの方法に用いることができ、好適な標識は所望の基準のセットを用いて選択することができる。検出可能な標識のタイプの例としては、A t t o 色素、A l e x a f l u o r 色素、量子ドット、ヒドロキシクマリン、アミノクマリン、メトキシクマリン、C a s c a d e B l u e、P a c i f i c B l u e、P a c i f i c O r a n g e、L u c i f e r y e l l o w、N B D、R-フィコエリトリン（P E）、P E-C y 5 コンジュゲート、P E-C y 7 コンジュゲート、R e d 6 1 3、P e r C P、T r u R e d、F l u o r X、フルオレセイン、B O D I P Y-F L、C y 2、C y 3、C y 3 B、C y 3. 5、C y 5、C y 5. 5、C y 7、T R I T C、X-ローダミン、リサミンローダミンB、T e x a s R e d、アロフィコシアニン（A P C）、A P C-C y 7 コンジュゲート、I n d o-1、F l u o-3、F l u o-4、D C F H、D H R、S N A R F、G F P（Y 6 6 H変異）、G F P（Y 6 6 F変異）、E B F P、E B F P 2、アズライト、G F P u v、T-S a p p h i r e、C e r u l e a n、m C F P、m T u r q u o i s e 2、E C F P、C y P e t、G F P（Y 6 6 W変異）、m K e i m a-R e d、T a g C F P、A m C y a n 1、m T F P 1、G F P（S 6 5 A変異）、M i d o r i i s h i C y a n、W i l d T y p e G F P、G F P（S 6 5 C変異）、T u r b o G F P、T a g G F P、G F P（S 6 5 L変異）、E m e r a l d、G F P（S 6 5 T変異）、E G F P、A z a m i G r e e n、Z s G r e e n 1、T a g Y F P、E Y F P、T o p a z、V e n u s、m C i t r i n e、Y P e t、T u r b o Y F P、Z s Y e l l o w 1、K u s a b i r a O r a n g e、m O r a n g e、アロフィコシアニン（A P C）、m K O、T u r b o R F P、t d T o m a t o、T a g R F P、D s R e d モノマー、D s R e d 2（「R F P」）、m S t r a w b e r r y、T u r b o F P 6 0 2、A s R e d 2、m R F P 1、J-R e d、R-フィコエリトリン（R P E）、B-フィコエリトリン（B P E）、m C h e r r y、H c R e d 1、K a t u s h a、P 3、ペリジニクロロフィル（P e r C P）、m K a t e（T a g F P 6 3 5）、T u r b o F P 6 3 5、m P l u m及びm R a s p b e r r yからなる群から選択され得る蛍光色素が挙げられる。他のタイプの検出可能な標識としては、Johnson, Molecular Probes Handbook: A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Techniques, 11th Edition, Life Technologies, (2010)（引用することにより明示的に本明細書の一部をなす）に記載される光学色素、放射標識（例えば³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³⁵S、⁶⁴Cu、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I等の同位体マーカ）、フォトクロミック化合物、磁気標識（例えば、D Y N A B E A D S）等が挙げられる。タンパク質を標識化する戦略は当該技術分野で知られており、開示の方法に用いることができる。

【0247】

標識を分子中の任意の位置で抗原結合分子と会合させることができるが、（そのような結合活性の変更が所望されない限りにおいて）分子の結合特性が変更されないような位置（又は複数の標識が用いられる場合に複数の位置）で標識を分子と会合させるのが好まし

10

20

30

40

50

い。選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む対象の分子を特異的に結合する任意の抗原結合分子又はそのフラグメントを開示の方法に用いることができる。

【0248】

開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号27のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。開示の方法の他の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号15のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

10

【0249】

抗原結合分子を任意の表面上に配置しても、又は表面上に全く配置しなくてもよい。例えば、抗原結合分子がバッファー中に存在していても、バッファー抗原結合分子をサンプルと接触させてもよい。代替的には、抗原結合分子を表面と会合させることができる。好適な表面としては、アガロースビーズ、DYNABEADS等の磁性ビーズ、又はウェルプレート等のプラスチック、ガラス若しくはセラミックプレート、細胞培養バッグ等のバッグ等が挙げられる。表面自体をカラム等の別の構造内に配置してもよい。

20

【0250】

結合複合体の形成を可能にする条件は様々な要因に依存するが、一般的にはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中のような生理的pH及びイオン強度の水性バッファーが結合複合体の形成に有利であり、開示の方法で好ましい。

【0251】

続いて、サンプルにおいて結合複合体中に存在する細胞の数を決定する。結合複合体中に存在する細胞の数を決定するために用いられる具体的な方法は、選択される標識の性質に依存する。例えば、蛍光標識が選択される場合にはFACSを用いることができ、同位体標識が選択される場合には質量分析、NMR又は他の技法を用いることができ、磁気標識が選ばれる場合には磁気ベースの細胞選別を用いることができ、顕微鏡検査を用いることもできる。これらの検出方法の結果は細胞の数の形とすることができ、又は結果は結果に基づく細胞の数の算出を可能にする形とすることができる。

30

【0252】

Vd. 分子を単離する方法

異なる分子、特に生物学的に関連した分子の集団を互いに分離する能力を有することは極めて有用である。本明細書で提供される抗原結合分子を使用することで、かかる分離を達成し、様々なバイオテクノロジー、生物薬剤学及び治療の用途に用いることができる。

【0253】

本開示の一態様では、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を単離する方法が提供される。

40

【0254】

一実施形態では、この方法はGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を含むことが知られている又は疑われるサンプルを準備することを含む。

【0255】

具体的な実施形態では、選択されるアミノ酸配列はGSTSGSGKPGSGEGST

50

K G（配列番号 1）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は G S G K P G S G E G（配列番号 2）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は G K P G S G E G（配列番号 3）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は S G K P G S G E（配列番号 499）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は K P G S G（配列番号 500）である。

【0256】

具体的な実施形態では、対象の分子は C A R である。分子が C A R である場合、分子は C D 2、C D 3 デルタ、C D 3 イプシロン、C D 3 ガンマ、C D 4、C D 7、C D 8 α、C D 8 β、C D 11 a（I T G A L）、C D 11 b（I T G A M）、C D 11 c（I T G A X）、C D 11 d（I T G A D）、C D 18（I T G B 2）、C D 19（B 4）、C D 27（T N F R S F 7）、C D 28、C D 29（I T G B 1）、C D 30（T N F R S F 8）、C D 40（T N F R S F 5）、C D 48（S L A M F 2）、C D 49 a（I T G A 1）、C D 49 d（I T G A 4）、C D 49 f（I T G A 6）、C D 66 a（C E A C A M 1）、C D 66 b（C E A C A M 8）、C D 66 c（C E A C A M 6）、C D 66 d（C E A C A M 3）、C D 66 e（C E A C A M 5）、C D 69（C L E C 2）、C D 79 A（B 細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖）、C D 79 B（B 細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖）、C D 84（S L A M F 5）、C D 96（T a c t i l e）、C D 100（S E M A 4 D）、C D 103（I T G A E）、C D 134（O X 40）、C D 137（4-1 B B）、C D 150（S L A M F 1）、C D 158 A（K I R 2 D L 1）、C D 158 B 1（K I R 2 D L 2）、C D 158 B 2（K I R 2 D L 3）、C D 158 C（K I R 3 D P 1）、C D 158 D（K I R D L 4）、C D 158 F 1（K I R 2 D L 5 A）、C D 158 F 2（K I R 2 D L 5 B）、C D 158 K（K I R 3 D L 2）、C D 160（B Y 55）、C D 162（S E L P L G）、C D 226（D N A M 1）、C D 229（S L A M F 3）、C D 244（S L A M F 4）、C D 247（C D 3-ゼータ）、C D 258（L I G H T）、C D 268（B A F F R）、C D 270（T N F S F 14）、C D 272（B T L A）、C D 276（B 7-H 3）、C D 279（P D-1）、C D 314（N K G 2 D）、C D 319（S L A M F 7）、C D 335（N K-p 46）、C D 336（N K-p 44）、C D 337（N K-p 30）、C D 352（S L A M F 6）、C D 353（S L A M F 8）、C D 355（C R T A M）、C D 357（T N F R S F 18）、誘導性 T 細胞共刺激分子（I C O S）、L F A-1（C D 11 a/C D 18）、N K G 2 C、D A P-10、I C A M-1、N K p 80（K L R F 1）、I L-2 R ベータ、I L-2 R ガンマ、I L-7 R アルファ、L F A-1、S L A M F 9、L A T、G A D S（G r p L）、S L P-76（L C P 2）、P A G 1/C B P、C D 83 リガンド、F c ガンマ受容体、M H C クラス 1 分子、M H C クラス 2 分子、T N F 受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化 N K 細胞受容体、T o l l 様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含み得る。

【0257】

選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号 1、配列番号 2 又は配列番号 3）を特異的に結合し、任意に検出可能な標識を含む抗原結合分子を準備する。検出可能な標識を用いることが決定される場合、本明細書に記載されるような任意の検出可能な標識をこの方法に用いることができ、好適な標識は所望の基準のセットを用いて選択することができる。検出可能な標識のタイプの例としては、蛍光標識（例えばフルオレセイン、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオシン、エリトロシン、クマリン、メチル-クマリン、ピレン、M a l a c h i t e g r e e n、スチルベン、L u c i f e r Y e l l o w、C a s c a d e B l u e、T e x a s R e d、I A E D A N S、E D A N S、B O D I P Y F L、L C R e d 640、C y 5、C y 5.5、L C R e d 705、O r e g o n g r e e n、A l e x a-Fluor 色素（A l e x a F l u o r 350、A l e x a F l u o r 430、A l e x a F l u o r 488、A l e x a F l u o r 546、A l e x a F l u o r 568、A l e x a F l u o r 5

10

20

30

40

50

94、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680)、Cascade Blue、Cascade Yellow及びR-フィコエリトリン(PE)(Molecular Probes)、FITC、ローダミン及びTexas Red(Pierce)、Cy5、Cy5.5、Cy7(Amersham Life Science))が挙げられる。フルオロフォアを含む好適な光学色素が、Johnson, Molecular Probes Handbook: A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Techniques, 11th Edition, Life Technologies, (2010)(引用することにより明示的に本明細書の一部をなす)に記載されている。放射標識(例えば³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³⁵S、⁶⁴Cu、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I等の同位体マーカー)、フォトクロミック化合物、Halo-tag、Attot色素、Tracy色素、タンパク性蛍光標識(例えば、タンパク性蛍光標識としては、ウミシイタケ(Renilla)、ウミエラ(Ptilosarcus)又はオワンクラゲ(Aequorea)種のGFPを含む緑色蛍光タンパク質(Chalfie et al., (1994) Science 263:802-805)、EGFP(Clontech Labs., Inc.; Genbankアクセッション番号U55762)、青色蛍光タンパク質(BFP, Quantum Biotechnologies, Inc.; Stauber, (1998) Biotechniques 24:462-471; Heim et al., (1996) Curr. Biol. 6: 178-182)、高感度黄色蛍光タンパク質(Clontech Labs., Inc.)、ルシフェラーゼ(Ichiki et al., (1993) J. Immunol. 150:5408-5417)も挙げられるが、これらに限定されない)、磁気標識(例えば、DYNA BEADS)等を用いることもできる。タンパク質を標識化する戦略が当該技術分野で知られており、開示の方法に用いることができる。

10

20

【0258】

標識を分子中の任意の位置で抗原結合分子と会合させることができるが、(そのような結合活性の変更が所望されない限りにおいて)分子の結合特性が変更されないような位置(又は複数の標識が用いられる場合に複数の位置)で標識を分子と会合させるのが好ましい。本明細書に開示されるもの、例えば図6及び図8に示されるCDRの1つ以上を有するもの等の選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を特異的に結合する任意の抗原結合分子又はそのフラグメントを用いることができる。

【0259】

開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号27のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。開示の方法の他の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号15のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

30

【0260】

抗原結合分子を任意の表面上に配置しても、又は表面上に全く配置しなくてもよい。例えば、抗原結合分子がバッファー中に存在していても、バッファー抗原結合分子をサンプルと接触させてもよい。代替的には、抗原結合分子を表面と会合させることができる。好適な表面としては、アガロースビーズ、DYNA BEADS等の磁性ビーズ、又はウェルプレート等のプラスチック、ガラス若しくはセラミックプレート、細胞培養バッグ等のバッグ等が挙げられる。表面自体をカラム等の別の構造内に配置してもよい。

40

【0261】

サンプルと抗原結合分子とを、選択されるアミノ酸配列を含む分子及び抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。結合複合体の形成を可能にする条件は様々な要因に依存するが、一般的にはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中のような生理的pH及びイオン強度の水性バッファーが結合複合体の形成に有利であり、開示の方

50

法で好ましい。結合複合体の構成部分が本明細書に記載されるように表面上に配置され得ることから、形成される結合複合体も表面上に配置することができる。

【0262】

この段階で、結合複合体が形成されていない可能性があり、又は選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子に結合した1つ以上の抗原結合分子を含む複数の結合複合体が形成されている可能性がある。選択されるアミノ酸配列を含む非結合分子及び／又は非結合抗原結合分子が、任意の形成される結合複合体の局所環境中に存在する可能性もある。

【0263】

次いで、結合複合体の一部ではない任意の分子を任意の形成される結合複合体から分離する。除去の方法は、結合複合体の構造及び／又は局所環境によって決まる。例えば、抗原結合分子がビーズ、プレート又はバッグ上に配置される場合、反応混合物の非結合構成成分を、形成される結合複合体を無傷で残す溶液を用いて洗い流すことができる。結合複合体がビーズ上に配置される場合、ビーズ自体をカラム又は他の構造の中に入れてもよく、同じアプローチを用いることができる。

10

【0264】

結合複合体の形成を誘導するために使用される溶液は、例えば非結合構成成分を除去する洗浄溶液として使用することができる。形成される結合複合体を破壊しない任意の好適なバッファー又は溶液を使用することができる。通例、高塩濃度、非生理的pHを有し、カオトロップ又は変性剤を含有するバッファーは、この方法工程を行う際に避けるのが好ましい。

20

【0265】

次いで、形成される結合複合体を、(a) 選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子、及び(b) 抗原結合分子に分離する。分離は、当業者に知られている標準的な方法論を用いて達成することができる。例えば、好適なpH及び組成の溶液で複合体を洗浄することができる。この目的で一般に用いられる溶液は、0.1MグリシンHCl (pH2.5~3.0) であり、この溶液を用いて分離を達成することができる。用いることができる他の溶液としては、100mMクエン酸 (pH3.0)、50mM~100mMトリエチルアミン又はトリエタノールアミン (pH11.5)；150mM水酸化アンモニウム (pH10.5)；0.1Mグリシン・NaOH (pH10.0)；5M塩化リチウム、3.5M塩化マグネシウム又はカリウム、3.0M塩化カリウム、2.5Mヨウ化ナトリウム又はカリウム、0.2M~3.0Mチオシアン酸ナトリウム、2.0M NaClを含む0.1M Tris-アセテート (pH7.7)；2M~6MグアニジンHCl、2M~8M尿素、1.0Mチオシアン酸アンモニウム、1%デオキシコール酸ナトリウム1%SDS；及び10%ジオキサン50%エチレングリコール (pH8~11.5) が挙げられる。

30

【0266】

分離に続いて、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を含む分子に最も対象が持たれる場合、これを収集することができる。代替的には、抗原結合分子に最も対象が持たれる場合、これを収集することができる。

40

【0267】

Ve. 分子の有無を決定する方法

本明細書に開示されるように、場合によっては、配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を単離することが望ましいことがある。他の場合では、単に配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子がサンプルに存在するか又は存在しないかを知ることが十分な情報である。例えば、発現のレベルに関わらず、かかる分子が発現されることを知ることが有益であり得る。他の場合では、かかる分子を除去するように設計された精製プロセス又は工程が効果的であったかを知ることが望

50

ましい場合がある。このため、配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子の有無の定性的決定が、複数の用途で有用であり得る。

【0268】

これに鑑みて、サンプル中のGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸を含む分子のサンプルにおける有無を決定する方法が提供される。

【0269】

一実施形態では、この方法はGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を含むことが知られている又は疑われるサンプルを準備することを含む。

10

【0270】

具体的な実施形態では、選択されるアミノ酸配列はGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はGSGKPGSGEG（配列番号2）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はGKPGSGEG（配列番号3）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はSGKPGSGE（配列番号499）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はKPGSG（配列番号500）である。

20

【0271】

具体的な実施形態では、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子はCARである。分子がCARである場合、分子はCD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a（ITGAL）、CD11b（ITGAM）、CD11c（ITGAX）、CD11d（ITGAD）、CD18（ITGB2）、CD19（B4）、CD27（TNFRSF7）、CD28、CD29（ITGB1）、CD30（TNFRSF8）、CD40（TNFRSF5）、CD48（SLAMF2）、CD49a（ITGA1）、CD49d（ITGA4）、CD49f（ITGA6）、CD66a（CEACAM1）、CD66b（CEACAM8）、CD66c（CEACAM6）、CD66d（CEACAM3）、CD66e（CEACAM5）、CD69（CLEC2）、CD79A（B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖）、CD79B（B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖）、CD84（SLAMF5）、CD96（Tactile）、CD100（SEMA4D）、CD103（ITGAE）、CD134（OX40）、CD137（4-1BB）、CD150（SLAMF1）、CD158A（KIR2DL1）、CD158B1（KIR2DL2）、CD158B2（KIR2DL3）、CD158C（KIR3DP1）、CD158D（KIRDL4）、CD158F1（KIR2DL5A）、CD158F2（KIR2DL5B）、CD158K（KIR3DL2）、CD160（BY55）、CD162（SELP LG）、CD226（DNAM1）、CD229（SLAMF3）、CD244（SLAMF4）、CD247（CD3-ゼータ）、CD258（LIGHT）、CD268（BAFFR）、CD270（TNFRSF14）、CD272（BTLA）、CD276（B7-H3）、CD279（PD-1）、CD314（NKG2D）、CD319（SLAMF7）、CD335（NK-p46）、CD336（NK-p44）、CD337（NK-p30）、CD352（SLAMF6）、CD353（SLAMF8）、CD355（CRTAM）、CD357（TNFRSF18）、誘導性T細胞共刺激分子（ICOS）、LFA-1（CD11a/CD18）、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKP80（KLRF1）、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS（GrpL）、SLP-76（LCP2）、PAG1/CBP、CD8

30

40

50

3 リガンド、Fc ガンマ受容体、MHC クラス1 分子、MHC クラス2 分子、TNF 受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK 細胞受容体、Toll 様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含み得る。

【0272】

選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を特異的に結合する、検出可能な標識を含む抗原結合分子を準備する。好適な標識は所望の基準のセットを用いて選択することができる。検出可能な標識のタイプの例としては、蛍光標識（例えばフルオレセイン、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオシン、エリトロシン、クマリン、メチルークマリン、ピレン、Malachite green、スチルベン、Lucifer Yellow、Cascade Blue、Texas Red、IAEDANS、EDANS、BODIPY FL、LC Red 640、Cy 5、Cy 5. 5、LC Red 705、Oregon green、Alexa-Fluor 色素（Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680）、Cascade Blue、Cascade Yellow及びR-フィコエリトリン（PE）（Molecular Probes）、FITC、ローダミン及びTexas Red（Pierce）、Cy5、Cy5. 5、Cy7（Amersham Life Science））が挙げられる。フルオロフォアを含む好適な光学色素が、Johnson, Molecular Probes Handbook: A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Techniques, 11th Edition, Life Technologies, (2010)（引用することにより明示的に本明細書の一部をなす）に記載されている。放射標識（例えば³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³⁵S、⁶⁴Cu、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I等の同位体マーカー）、フォトクロミック化合物、Halo-tag、Atto色素、Tracy色素、タンパク性蛍光標識（例えば、タンパク性蛍光標識としては、ウミシイタケ（Renilla）、ウミエラ（Ptilosarcus）又はオワンクラゲ（Aequorea）種のGFPを含む緑色蛍光タンパク質（Chalfie et al., (1994) Science 263:802-805）、EGFP（Clontech Labs., Inc.、Genbankアクセッション番号U55762）、青色蛍光タンパク質（BFP、Quantum Biotechnologies, Inc; Stauber, (1998) Biotechniques 24:462-471; Heim et al., (1996) Curr. Biol. 6: 178-182）、高感度黄色蛍光タンパク質（Clontech Labs., Inc.）、ルシフェラーゼ（Ichiki et al., (1993) J. Immunol. 150:5408-5417）も挙げられるが、これらに限定されない）、磁気標識（例えば、DYNABEADS）等を用いることもできる。タンパク質を標識化する戦略が当該技術分野で知られており、開示の方法に用いることができる。

【0273】

開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号27のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。開示の方法の他の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号15のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

【0274】

標識を分子中の任意の位置で抗原結合分子と会合させることができるが、（そのような結合活性の変更が所望されない限りにおいて）分子の結合特性が変更されないような位置（又は複数の標識が用いられる場合に複数の位置）で標識を分子と会合させるのが好まし

い。本明細書に開示されるもの、例えば図6及び図8に示されるCDRの1つ以上を有するもの等の、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子を特異的に結合する任意の抗原結合分子を用いることができる。

【0275】

続いて、サンプルと抗原結合分子とを、サンプル中に存在する細胞及び抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。抗原結合分子を任意の表面上に配置しても、又は表面上に全く配置しなくてもよい。例えば、抗原結合分子がバッファー中に存在していても、バッファー抗原結合分子をサンプルと接触させてもよい。代替的には、抗原結合分子を表面と会合させることができる。好適な表面としては、アガロース

10

【0276】

サンプルと抗原結合分子とを、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子及び抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。結合複合体の形成を可能にする条件は様々な要因に依存するが、一般的にはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中のような生理的pH及びイオン強度の水性バッファーが結合複合体の形成に有利であり、開示の方法で好ましい。結合複合体の構成部分が本明細書に記載されるように表面上に配置され得ることから、形成される結合複合体も表面上に配置することができる。

20

【0277】

この段階で、結合複合体が形成されていない可能性があり、又は選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を含む分子に結合した1つ以上の抗原結合分子（又は抗原結合分子に結合した選択されるアミノ酸配列を含む1つ以上の分子）を含む複数の結合複合体が形成されている可能性がある。選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を含む非結合分子及び／又は非結合抗原結合分子が、任意の形成される結合複合体の局所環境中に存在する可能性もある。

【0278】

30

次いで、結合複合体の一部ではない任意の分子を任意の形成される結合複合体から分離する。除去の方法は、結合複合体の構造及び／又は局所環境によって決まる。例えば、抗原結合分子がビーズ、プレート又はバッグ上に配置される場合、反応混合物の非結合構成成分を、形成される結合複合体を無傷で残す溶液を用いて洗い流すことができる。結合複合体がビーズ上に配置される場合、ビーズ自体をカラム又は他の構造の中に入れてもよく、同じアプローチを用いることができる。

【0279】

結合複合体の形成を誘導するために使用される溶液は、例えば非結合構成成分を除去する洗浄溶液として使用することができる。形成される結合複合体を破壊しない任意の好適なバッファー又は溶液を使用することもできる。通例、高塩濃度、非生理的pHを有し、カオトロップ又は変性剤を含有するバッファーは、この方法工程を行う際に避けるのが好ましい。

40

【0280】

最後に、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を含む分子及び抗原結合分子を含む結合複合体の有無を検出する。結合複合体の有無を検出するために用いられる具体的な方法は、選択される標識の性質に依存する。例えば、蛍光標識が選択される場合にはFACSを用いることができ、同位体標識が選択される場合には質量分析、NMR又は他の技法を用いることができ、磁気標識が選ばれる場合には磁気ベースの細胞選別を用いることができ、顕微鏡検査を用いることもできる。この方法の最終結果は、検出可能な標識を含む抗原結合分子の有無、ひいては

50

その結合パートナーである選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を含む分子の有無の定性的評価である。

【0281】

開示の方法の全てと同様に、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を含む分子を任意の環境に配置することができる。好ましい実施形態では、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を含む分子を細胞の表面上に発現させる。本実施形態では、細胞は任意のタイプとすることができ、ヒト又は非ヒト（例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター等）であり得る。好ましい実施形態では、細胞は免疫細胞である。この方法の免疫細胞は、任意のタイプの免疫細胞（例えばBリンパ球、単球、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、内皮細胞、星状細胞、線維芽細胞及び乏突起膠細胞）であり得る。T細胞（細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞及びTreg細胞を含む）が特に好ましい。具体的な実施形態では、細胞は、本明細書に記載されるように、また当該技術分野で知られている方法によって得ることができるT細胞である。任意のタイプの免疫細胞を開示の方法の本実施形態に用いることができ、細胞はヒト細胞又は非ヒト細胞であり得る。例示的な細胞としては、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞及びNK-T細胞等の免疫細胞が挙げられるが、これらに限定されない。T細胞は自己、同種異系又は異種であり得る。付加的な実施形態では、細胞はCARを提示するT細胞である。T細胞はCD4+T細胞又はCD8+T細胞であり得る。T細胞が開示の方法に用いられる場合、T細胞はin vivo T細胞又はin vitro T細胞であり得る。

10

20

【0282】

付加的な実施形態では、細胞を血液、組織、又は被験体から得られる任意の他のサンプル、細胞培養培地、ex vivoで成長させた組織、好適なバッファー等のような細胞を生存形態に維持することが可能な任意の環境に配置する又はそれから単離することができる。

【0283】

Vf. 分子の濃度を増大する方法

非常に多くの場合、対象の分子は所望より低いレベルでサンプル中に存在する。例えば、細胞に外来遺伝子をトランスフェクトする場合、外来遺伝子によってコードされるタンパク質（複数の場合もある）の発現レベルは低い。細胞から分泌される分子についても同じことが言える。かかる分子は少量で存在することが多い（しかし、分子が配列番号1、配列番号2又は配列番号3の開示のアミノ酸配列の1つを含む場合、依然として本明細書で提供される方法を用いて検出することができる）。低い発現レベルの問題に対する一解決策は、溶液中に遊離していても又は細胞の表面上に発現されていてもよい対象の分子の濃度を増大することである。細胞内で発現される対象の分子の濃度を高めることもできるが、初めに分子を放出させるために細胞を溶解させる必要がある。

30

【0284】

この問題に対処するために、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する細胞の濃度を増大する方法が提供される。

40

【0285】

一実施形態では、この方法はGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、GSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及びKPGSG（配列番号500）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を含むことが知られている又は疑われる細胞を含むサンプルを準備することを含む。

【0286】

具体的な実施形態では、選択されるアミノ酸配列はGSTSGSGKPGSGEGST

50

K G（配列番号 1）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は G S G K P G S G E G（配列番号 2）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は G K P G S G E G（配列番号 3）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は S G K P G S G E（配列番号 499）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列は K P G S G（配列番号 500）である。

【0287】

具体的な実施形態では、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 499 又は配列番号 500）を含む分子は C A R である。分子が C A R である場合、分子は C D 2、C D 3 デルタ、C D 3 イプシロン、C D 3 ガンマ、C D 4、C D 7、C D 8 α 、C D 8 β 、C D 11 a（I T G A L）、C D 11 b（I T G A M）、C D 11 c（I T G A X）、C D 11 d（I T G A D）、C D 18（I T G B 2）、C D 19（B 4）、C D 27（T N F R S F 7）、C D 28、C D 29（I T G B 1）、C D 30（T N F R S F 8）、C D 40（T N F R S F 5）、C D 48（S L A M F 2）、C D 49 a（I T G A 1）、C D 49 d（I T G A 4）、C D 49 f（I T G A 6）、C D 66 a（C E A C A M 1）、C D 66 b（C E A C A M 8）、C D 66 c（C E A C A M 6）、C D 66 d（C E A C A M 3）、C D 66 e（C E A C A M 5）、C D 69（C L E C 2）、C D 79 A（B 細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖）、C D 79 B（B 細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖）、C D 84（S L A M F 5）、C D 96（T a c t i l e）、C D 100（S E M A 4 D）、C D 103（I T G A E）、C D 134（O X 40）、C D 137（4-1 B B）、C D 150（S L A M F 1）、C D 158 A（K I R 2 D L 1）、C D 158 B 1（K I R 2 D L 2）、C D 158 B 2（K I R 2 D L 3）、C D 158 C（K I R 3 D P 1）、C D 158 D（K I R D L 4）、C D 158 F 1（K I R 2 D L 5 A）、C D 158 F 2（K I R 2 D L 5 B）、C D 158 K（K I R 3 D L 2）、C D 160（B Y 55）、C D 162（S E L P L G）、C D 226（D N A M 1）、C D 229（S L A M F 3）、C D 244（S L A M F 4）、C D 247（C D 3-ゼータ）、C D 258（L I G H T）、C D 268（B A F F R）、C D 270（T N F S F 14）、C D 272（B T L A）、C D 276（B 7-H 3）、C D 279（P D-1）、C D 314（N K G 2 D）、C D 319（S L A M F 7）、C D 335（N K-p 46）、C D 336（N K-p 44）、C D 337（N K-p 30）、C D 352（S L A M F 6）、C D 353（S L A M F 8）、C D 355（C R T A M）、C D 357（T N F R S F 18）、誘導性 T 細胞共刺激分子（I C O S）、L F A-1（C D 11 a / C D 18）、N K G 2 C、D A P-10、I C A M-1、N K p 80（K L R F 1）、I L-2 R ベータ、I L-2 R ガンマ、I L-7 R アルファ、L F A-1、S L A M F 9、L A T、G A D S（G r p L）、S L P-76（L C P 2）、P A G 1 / C B P、C D 83 リガンド、F c ガンマ受容体、M H C クラス 1 分子、M H C クラス 2 分子、T N F 受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化 N K 細胞受容体、T o l l 様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含み得る。

【0288】

選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 499 又は配列番号 500）を特異的に結合し、任意に検出可能な標識を含む抗原結合分子を準備する。検出可能な標識を用いることが好ましい場合、本明細書に記載されるような任意の検出可能な標識をこの方法に用いることができ、好適な標識は所望の基準のセットを用いて選択することができる。検出可能な標識のタイプの例としては、蛍光標識（例えばフルオレセイン、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオシン、エリトロシン、クマリン、メチルルークマリン、ピレン、M a l a c h i t e g r e e n、スチルベン、L u c i f e r Y e l l o w、C a s c a d e B l u e、T e x a s R e d、I A E D A N S、E D A N S、B O D I P Y F L、L C R e d 640、C y 5、C y 5.5、L C R e d 705、O r e g o n g r e e n、A l e x a-Fluor 色素（A l e x a F l u o r 350、A l e x a F l u o r 430、A l e x a

Fluor 488、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680)、Cascade Blue、Cascade Yellow及びR-フィコエリトリン (PE) (Molecular Probes)、FITC、ローダミン及びTexas Red (Pierce)、Cy5、Cy5.5、Cy7 (Amersham Life Science)) が挙げられる。フルオロフォアを含む好適な光学色素が、Johnson, Molecular Probes Handbook: A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Techniques, 11th Edition, Life Technologies, (2010) (引用することにより明示的に本明細書の一部をなす) に記載されている。放射標識 (例えば ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{64}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 等の同位体マーカー)、フォトクロミック化合物、Halo-tag、Atto色素、Tracy色素、タンパク性蛍光標識 (例えば、タンパク性蛍光標識としては、ウミシイタケ (Renilla)、ウミエラ (Ptilosarcus) 又はオワンクラゲ (Aequorea) 種の GFP を含む緑色蛍光タンパク質 (Chalfie et al., (1994) Science 263:802-805)、EGFP (Clon-tech Labs., Inc.、Genbank アクセション番号 U55762)、青色蛍光タンパク質 (BFP、Quantum Biotechnologies, Inc; Stauber, (1998) Biotechniques 24:462-471; Heim et al., (1996) Curr. Biol. 6: 178-182)、高感度黄色蛍光タンパク質 (Clontech Labs., Inc.)、ルシフェラーゼ (Ichiki et al., (1993) J. Immunol. 150:5408-5417) も挙げられるが、これらに限定されない)、磁気標識 (例えば、DYNABEADS) 等を用いることもできる。タンパク質を標識化する戦略が当該技術分野で知られており、開示の方法に用いることができる。

10

20

【0289】

標識を分子中の任意の位置で抗原結合分子と会合させることができるが、(そのような結合活性の変更が所望されない限りにおいて) 分子の結合特性が変更されないような位置 (又は複数の標識が用いられる場合に複数の位置) で標識を分子と会合させるのが好ましい。本明細書に開示されるもの、例えば図6及び図8に示されるCDRの1つ以上を有するもの等の、選択されるアミノ酸配列 (すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500) を含む分子を特異的に結合する任意の抗原結合分子 (又は抗原結合分子若しくはそのフラグメントに結合した選択されるアミノ酸配列を含む1つ以上の分子) を用いることができる。

30

【0290】

開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号21のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号27のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。開示の方法の他の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2及び配列番号15のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

40

【0291】

抗原結合分子を任意の表面上に配置しても、又は表面上に全く配置しなくてもよい。例えば、抗原結合分子がバッファー中に存在していても、バッファー抗原結合分子をサンプルと接触させてもよい。代替的には、抗原結合分子を表面と会合させることができる。好適な表面としては、アガロースビーズ、DYNABEADS等の磁性ビーズ、又はウェルプレート等のプラスチック、ガラス若しくはセラミックプレート、細胞培養バッグ等のバッグ等が挙げられる。表面自体をカラム等の別の構造内に配置してもよい。

【0292】

選択されるアミノ酸配列 (すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4

50

99又は配列番号500)を含む分子を発現する細胞は任意のタイプとすることができ、ヒト又は非ヒト(例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター等)であり得る。好ましい実施形態では、細胞は免疫細胞である。この方法の免疫細胞は、任意のタイプの免疫細胞(例えばBリンパ球、単球、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、内皮細胞、星状細胞、線維芽細胞及び乏突起膠細胞)であり得る。T細胞(細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞及びTreg細胞を含む)が特に好ましい。具体的な実施形態では、細胞は、本明細書に記載されるように、また当該技術分野で知られている方法によって得ることができるT細胞である。任意のタイプの免疫細胞を用いることができ、細胞はヒト細胞又は非ヒト細胞であり得る。例示的な細胞としては、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞及びNK-T細胞等の免疫細胞が挙げられるが、これらに限定されない。T細胞は自己、同種異系又は異種であり得る。付加的な実施形態では、細胞はCARを提示するT細胞である。T細胞はCD4+T細胞又はCD8+T細胞であり得る。T細胞が開示の方法に用いられる場合、T細胞はin vivo T細胞又はin vitro T細胞であり得る。さらに、細胞を血液、組織、又は被験体から得られる任意の他のサンプル、細胞培養培地、ex vivoで成長させた組織、好適なバッファー等のような細胞を生存形態に維持することが可能な任意の環境に配置する又はそれから単離することができる。

10

【0293】

細胞を含むサンプルと抗原結合分子とを、選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子及び抗原結合分子を含む結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。結合複合体の形成を可能にする条件は様々な要因に依存するが、一般的にはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中のような生理的pH及びイオン強度の水性バッファーが結合複合体の形成に有利であり、開示の方法で好ましい。結合複合体の構成部分が本明細書に記載されるように表面上に配置され得ることから、形成される結合複合体も表面上に配置することができる。

20

【0294】

この段階で、結合複合体が形成されていない可能性があり、又は選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子に結合した1つ以上の抗原結合分子を含む複数の結合複合体が形成されている可能性がある。選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む非結合分子及び/又は非結合抗原結合分子が、任意の形成される結合複合体の局所環境中に存在する可能性もある。

30

【0295】

次いで、結合複合体の一部ではない任意の分子又は細胞を任意の形成される結合複合体から分離する。除去の方法は、結合複合体の構造及び/又は局所環境によって決まる。例えば、抗原結合分子がビーズ、プレート又はバッグ上に配置される場合、反応混合物の非結合構成成分を、形成される結合複合体を無傷で残す溶液を用いて洗い流すことができる。結合複合体がビーズ上に配置される場合、ビーズ自体をカラム又は他の構造の中に入れてもよく、同じアプローチを用いることができる。

40

【0296】

結合複合体の形成を誘導するために使用される溶液は、例えば非結合構成成分を除去する洗浄溶液として使用することができる。形成される結合複合体を破壊しない任意の好適なバッファー又は溶液も使用することができる。通例、高塩濃度、非生理的pHを有し、カオトロップ又は変性剤を含有するバッファーは、この方法工程を行う際に避けるべきである。

【0297】

この方法段階で、選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子を提示する細胞の集団が存在する。検出可能な標識を用いた場合、標識の性質に応じて細胞の濃度を容易に決定することができる。選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列

50

番号４９９又は配列番号５００）を含む分子を発現しない細胞が存在しないことで、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４９９又は配列番号５００）を含む分子を提示する細胞の集団（又は濃度）がこの方法の実施前のレベルと比較して増大する。

【０２９８】

選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４９９又は配列番号５００）を含む分子の濃度が所望のレベルにない場合、上記の工程を所望の回数繰り返すことができる。この方法工程との関連で、所望の濃度の細胞が既に存在する場合に所望の回数はゼロであり得る。

【０２９９】

V g. 免疫細胞の集団を枯渇させる方法

被験体が免疫細胞により媒介される病態を有する場合、被験体への害を阻止するために病態を適時に制御することが相当に重要であり得る。例えば、被験体が自己免疫反応を有する場合、害を阻止するために免疫細胞の集団を枯渇させることによって免疫細胞媒介性応答を抑制することが望ましい場合がある。別の例では、免疫療法を受けている被験体が療法に過度に強く反応し、害のリスクがある可能性がある。被験体に投与された免疫細胞の集団を枯渇させることが、免疫療法に対する被験体の反応を軽減する効果的なアプローチである場合もある。被験体の免疫細胞媒介性応答を制御する方法の必要性に鑑みて、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号１）、G S G K P G S G E G（配列番号２）及びG K P G S G E G（配列番号３）、S G K P G S G E（配列番号４９９）、K P G S G（配列番号５００）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示する免疫細胞の集団を枯渇させる方法が提供される。本明細書で提供されるもの、例えば図６及び図８に示されるＣＤＲの１つ以上を有するもの等の、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号１）、より具体的には部分配列G S G K P G S G E G（配列番号２）、部分配列G K P G S G E G（配列番号３）、部分配列S G K P G S G E（配列番号４９９）又は部分配列K P G S G（配列番号５００）を特異的に認識する抗原結合分子を開示の方法に用いることができる。

【０３００】

開示の方法の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号１９のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号２１のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号２７のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。開示の方法の他の具体的な実施形態では、抗原結合分子は、配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１、配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２、配列番号９のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３、配列番号１３のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ２及び配列番号１５のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【０３０１】

一実施形態では、この方法はG S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号１）、G S G K P G S G E G（配列番号２）、G K P G S G E G（配列番号３）、S G K P G S G E（配列番号４９９）及びK P G S G（配列番号５００）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を提示することが知られている又は疑われる、枯渇させるべき免疫細胞の集団を準備することを含む。

【０３０２】

具体的な実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号１）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG S G K P G S G E G（配列番号２）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はG K P G S G E G（配列番号３）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はS G K P G S G E（配列番号４９９）であり、他の実施形態では、選択されるアミノ酸配列はK P G S G（配列番号５００）である。

【0303】

具体的な実施形態では、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子はCARである。分子がCARである場合、分子はCD2、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD3ガンマ、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a（ITGAL）、CD11b（ITGAM）、CD11c（ITGAX）、CD11d（ITGAD）、CD18（ITGB2）、CD19（B4）、CD27（TNFRSF7）、CD28、CD29（ITGB1）、CD30（TNFRSF8）、CD40（TNFRSF5）、CD48（SLAMF2）、CD49a（ITGA1）、CD49d（ITGA4）、CD49f（ITGA6）、CD66a（CEACAM1）、CD66b（CEACAM8）、CD66c（CEACAM6）、CD66d（CEACAM3）、CD66e（CEACAM5）、CD69（CLEC2）、CD79A（B細胞抗原受容体複合体関連アルファ鎖）、CD79B（B細胞抗原受容体複合体関連ベータ鎖）、CD84（SLAMF5）、CD96（Tactile）、CD100（SEMA4D）、CD103（ITGAE）、CD134（OX40）、CD137（4-1BB）、CD150（SLAMF1）、CD158A（KIR2DL1）、CD158B1（KIR2DL2）、CD158B2（KIR2DL3）、CD158C（KIR3DP1）、CD158D（KIRDL4）、CD158F1（KIR2DL5A）、CD158F2（KIR2DL5B）、CD158K（KIR3DL2）、CD160（BY55）、CD162（SELPLG）、CD226（DNAM1）、CD229（SLAMF3）、CD244（SLAMF4）、CD247（CD3-ゼータ）、CD258（LIGHT）、CD268（BAFFR）、CD270（TNFSF14）、CD272（BTLA）、CD276（B7-H3）、CD279（PD-1）、CD314（NKG2D）、CD319（SLAMF7）、CD335（NK-p46）、CD336（NK-p44）、CD337（NK-p30）、CD352（SLAMF6）、CD353（SLAMF8）、CD355（CRTAM）、CD357（TNFRSF18）、誘導性T細胞共刺激分子（ICOS）、LFA-1（CD11a/CD18）、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80（KLRF1）、IL-2Rベータ、IL-2Rガンマ、IL-7Rアルファ、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS（GrpL）、SLP-76（LCP2）、PAG1/CBP、CD83リガンド、Fcガンマ受容体、MHCクラス1分子、MHCクラス2分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、活性化NK細胞受容体、Toll様受容体及びそれらの組合せからなる群から選択される分子又はそのフラグメントを含み得る。

【0304】

幾つかの実施形態では、CAR等の分子を発現する細胞を死滅させることが有益であり得る。上記のように、幾つかの実施形態では、CAR T細胞等の治療用細胞が患者において治療に使用され、続いて枯渇させる必要がある場合がある。一実施形態では、本発明は、CARを発現する他のT細胞を死滅させるためにT細胞を使用することを含む、これらのT細胞を除去する方法を提供する。本明細書に開示されるもの（すなわち、抗リンカークロン8及び／又は16、並びにそのフラグメント）等の特定の抗原結合分子によって認識される特異的エピトープを含む分子を提示する細胞を、クロン8及び／又は16のフラグメントから構成されるもの（本明細書に記載される）等の特異的抗原結合scFvに連結されたヒトCD3結合scFvを含む二重特異的分子であるダイアボディを用いて死滅させることができる。或る特定の実施形態では、ダイアボディは、GSTSGSGKPGSGEGSTKKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）を含む分子を発現する細胞とヒトT細胞とに結合して免疫シナプスを形成し、細胞死を促進する。

【0305】

選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、2、3、499又は500）を含む分

10

20

30

40

50

子を提示する免疫細胞は任意のタイプとすることができ、ヒト又は非ヒト（例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター等）であり得る。この方法の免疫細胞は、任意のタイプの免疫細胞（例えばBリンパ球、単球、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、内皮細胞、星状細胞、線維芽細胞及び乏突起膠細胞）であり得る。T細胞（細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞及びTreg細胞を含む）が特に好ましい。具体的な実施形態では、細胞は、本明細書に記載されるように、また当該技術分野で知られている方法によって得ることができるT細胞である。任意のタイプの免疫細胞を開示の方法の本実施形態に用いることができ、細胞はヒト細胞又は非ヒト細胞であり得る。例示的な細胞としては、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞及びNK-T細胞等の免疫細胞が挙げられるが、これらに限定されない。T細胞は自己、同種異系又は異種であり得る。付加的な実施形態では、細胞はCARを提示するT細胞である。T細胞はCD4+T細胞又はCD8+T細胞であり得る。T細胞が開示の方法に用いられる場合、T細胞はin vivo T細胞又はin vitro T細胞であり得る。さらに、細胞を血液、組織、又は被験体から得られる任意の他のサンプル、細胞培養培地、ex vivoで成長させた組織、好適なバッファー等のような細胞を生存形態に維持することが可能な任意の環境に配置する又はそれから単離することができる。開示の方法を治療の状況に用いることができることから、好ましい実施形態では、免疫細胞の集団は被験体、より好ましくはヒト被験体内に配置される。

【0306】

続いて、免疫細胞と、（a）選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2又は配列番号3）を含む分子、及び（b）選択されるアミノ酸配列を含む分子を発現しない免疫細胞の表面上に発現される活性化分子に特異的に結合する抗原結合分子とを、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子、活性化分子及び抗原結合分子を含む三元結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。抗原結合分子を任意の表面上に配置しても、又は表面上に全く配置しなくてもよい。例えば、抗原結合分子（枯渇させるべき免疫細胞の集団を含んでいてもよく、バッファー中に存在していてもよい）、及びバッファー-抗原結合分子をサンプルと接触させてもよい。代替的には、抗原結合分子を表面と会合させることができる。好適な表面としては、アガロースビーズ、DYNABEADS等の磁性ビーズ、又はウェルプレート等のプラスチック、ガラス若しくはセラミックプレート、細胞培養バッグ等のバッグ等が挙げられる。表面自体をカラム等の別の構造内に配置してもよい。

【0307】

免疫細胞と抗原結合分子とを、選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子、抗原結合分子、及び選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子を発現しない免疫細胞の表面上に発現される活性化分子を含む三元結合複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。結合複合体の形成を可能にする条件は様々な要因に依存するが、一般的にはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中のような生理的pH及びイオン強度の水性バッファーが結合複合体の形成に有利であり、開示の方法で好ましい。結合複合体の構成部分が本明細書に記載されるように表面上に配置され得ることから、形成される結合複合体も表面上に配置することができる。

【0308】

好ましい実施形態では、抗原結合分子を被験体に直接投与することによって接触を行う。本実施形態では、被験体は枯渇させるべき細胞の集団を既に有しており、細胞は選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500）を含む分子を発現する。このため、これらの細胞及び活性化分子を提示する細胞は、抗原結合分子を被験体に投与する前に被験体中に存在する。ヒト血液、リンパ液及び組織の環境により三元結合複合体の形成が可能となる。抗原結合分子と選択されるアミノ酸配列（すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配

10

20

30

40

50

列番号500)を含む分子との結合は、選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子を提示するこれらの細胞(すなわち、枯渇させるべき細胞)を「タグ付けする」働きをする。この結合事象自体が枯渇をもたらしても又はもたらさなくてもよい。しかしながら、抗原結合分子が活性化分子を結合して三元結合複合体を形成する場合、この結合事象が両方の細胞(すなわち、選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子を発現する細胞及び活性化分子を発現する細胞)を接近させる。結合事象の生理学的結果は、選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子を発現する細胞の死滅である。このため、複数の結合事象が被験体全体で生じることで、選択されるアミノ酸配列(すなわち配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号499又は配列番号500)を含む分子を有する免疫細胞の集団が枯渇し、被験体に対する害のリスクが減少する。

10

【0309】

Vh. 分子を *in vivo* でモニタリングする方法

陽電子放出断層撮影(PET)イメージングが腫瘍学研究及び患者ケアによく用いられている。頭部、胸部、腹部及び骨盤の占拠性病変については、最もよく報告されているPETの用途の1つは、良性の症例と悪性の症例との区別におけるものである。特に、¹⁸F-フルオロデオキシグルコース(FDG)がこれらの用途の全てでグルコース取込みの分布のイメージングに使用されている。加えて、腫瘍の代謝及び成長の種々の態様をイメージングする他の放射性トレーサーの開発は、可能性の更なる局面をもたらす。これらのトレーサーとしては、アミノ酸組込みを測定するための¹¹C-メチオニン、ヌクレオチド組込み(細胞増殖の尺度)を測定するための¹⁸F-チミジン、及び組織低酸素を測定するための¹⁸F-フルオロミソニダゾールが挙げられる。

20

【0310】

本発明は、FDG取込みの特異性を増大するためのPET分析における抗原結合分子の使用を提供する。特に、本明細書で提供される方法を用いることで、CAR T細胞のモニタリング、検出、刺激、活性化又は枯渇に加えて、CAR細胞による処理後早期に変化を評定することができる。具体的には、本明細書で提供される方法は、全身スキャンへのPETの使用を容易にすることができる。癌を病期分類するこの技法を用いることで、身体

30

【0311】

幾つかの実施形態では、本発明は配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を検出する*in vivo*方法を提供する。例えば、特定の実施形態では、抗原結合分子は、生体被験体における配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子の有無を追跡又はモニタリングするために使用することができる。幾つかの実施形態では、生体被験体はヒトである。幾つかの実施形態では、配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む分子を生体被験体に与え、該分子の有無が本明細書で提供される抗原結合分子及び陽電子放出断層撮影(PET)スキャンを用いて決定される。

40

【0312】

幾つかの実施形態では、本明細書で提供される抗原結合分子は、CAR T細胞を*in vivo*で制御するために使用することができる。幾つかの実施形態では、本明細書で提供される抗原結合分子は、CAR T細胞を*in vivo*で活性化又は刺激するために使用することができる。幾つかの実施形態では、本明細書で提供される抗原結合分子は、CAR T細胞を*in vivo*で枯渇させるために使用することができる。幾つかの実施形態では、本明細書で提供される抗原結合分子は、CAR T細胞を*in vivo*でモニタリングするために使用することができる。具体的には、PETと組み合わせるこ

50

とで、本明細書で提供される抗原結合分子（例えば、抗リンカー抗体）を使用して、*in vivo*での選択されるアミノ酸配列（例えば、配列番号1、配列番号2、配列番号499又は配列番号500）を含む分子を発現する細胞の分布をモニタリング又は追跡することができる。

【0313】

参照による引用

本明細書で言及される全ての出版物、特許、及び特許出願は、個々の出版物、特許又は特許出願が各々、具体的かつ個別に引用することにより本明細書の一部をなすことが指示されるのと同じ程度に、引用することにより本明細書の一部をなす。しかしながら、本明細書における参照文献の引用は、かかる参照文献が本発明に対する先行技術の認識として解釈されるべきではない。引用することにより本明細書の一部をなす参照文献に提供される定義又は用語のいずれかが本明細書に提供される用語及び考察とは異なる場合は、本発明の用語及び定義を優先する。上記の明細書は、当業者が本発明を実施するのに十分であると考えられる。上記の記載及び下記の実施例は、本発明の或る特定の好ましい実施形態を詳述し、本発明者らにより企図される最良の形態を説明するものである。しかしながら、文書内で上記事項がどれほど詳述されていようと、多くの方法で本発明を実施することができ、本発明は添付の特許請求の範囲及びその任意の均等物に従って解釈されるべきであることを理解されたい。

【実施例】

【0314】

本発明は、以下の実施例によって更に説明されるが、更なる限定として解釈されるべきではない。本出願全体を通して引用される全ての参照文献の内容は、引用することにより明らかに本明細書の一部をなす。

【0315】

実施例1：抗原結合分子の生成

モノクローナル抗体を、免疫原としてキャリアタンパク質KLHにコンジュゲートした18merペプチドであるGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）を用いたウサギの免疫化により生成した。オポアルブミンにコンジュゲートした完全長リンカーペプチドであるGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）を用いたELISAによりポリクローナル血清をスクリーニングすることによって力価を決定した。フローサイトメトリーによりアッセイされるCAR⁺T細胞を用いて二次スクリーニングを行った（図2及び図3）。力価が得られた後、免疫化したウサギを屠殺し、標準的なハイブリドーマ生成及びサブクロニングの技法を用いてモノクローナル抗体を誘導した。ハイブリドーマサブクロンの最終スクリーニングを、フローサイトメトリーの付加的なラウンド及び増殖性CAR⁺T細胞又はCAR⁺T細胞に由来する固定細胞ペレットそれぞれの免疫組織化学（IHC）により達成した。選択された2つの最終サブクロンの配列を、ハイブリドーマサブクロンの標準的なサンガーシーケンシングにより決定した。

【0316】

実施例2：免疫組織化学（IHC）

候補抗体を、免疫組織化学において有用性についてスクリーニングした（IHC；図4）。IHC染色のための固定細胞ペレットを作製するために、約2e6個のCAR⁺T細胞を遠心分離し、PBSで洗浄した。細胞を、0.45%パラホルムアルデヒド（PFA）を含有するPBSに再懸濁し、振盪プラットホーム上において室温で2時間インキュベートした。インキュベーション後に細胞をPBSでもう一度洗浄し、5%BSAを含むPBSに再懸濁した。図4に示されるように、CAR形質導入細胞は本明細書で提供される例示的な抗リンカー抗体によって確実に認識された。

【0317】

実施例3：エピトープマッピング

抗体（すなわち、抗原結合分子）を、完全長ペプチドであるGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）、及びN末端又はC末端のいずれかが切断され、N末端のビ

10

20

30

40

50

オチン部分又はC末端のビオチン部分を有するリシン残基のいずれかを含有する変異体を用いたELISAによってエピトープマッピングした。抗体を、プロテインG (Pierce) で予めコーティングしたプレートを用いて96ウェルプレートフォーマットで捕捉した。プレートをPBSTバッファで6回洗浄し、続いて標的ペプチドとのインキュベーションを行った。更に6回のPBSTによる洗浄を行い、抗体をストレプトアビジン-HRPと共に更にインキュベートした。PBSTでの最終の6回の洗浄後に、シグナルを検出し、増強化学発光キット (ECL、GE Healthcare) 及びVarioskans Flashプレートリーダー (Thermo Fisher) によって定量化した。エピトープマッピング研究の結果を図5、図7及び図9に示す。

【0318】

10

実施例4：ウサギ抗体クローン8-4及びクローン16-6からのヒト化配列の生成

Chemical Computing Group (CCG) によって開発されたMolecular Operating Environment (MOE) ソフトウェアを用いて、ウサギ抗体クローン8-4及び16-6、並びに以下の2つのデータベースのそれぞれに由来する可変軽鎖VL及び可変重鎖VHの対の間でアラインメントを生成した：

(1) Abysisのヒトデータベース：IMGT-LiGMD Bに由来する約2000個の既知のヒトVL/VH配列対のデータベース；及び、

(2) ヒト生殖細胞系列データベース：生殖細胞系列配列のデータベース。

【0319】

ヒト化モデルは、最良の配列アラインメント (VL及びVHドメインの両方に対して最も高い同一性) を最小のギャップで示す。各々のヒトデータベースからの上位100個の抗体対をエクスポートし、kClustを用いてクラスター化した (Hauser, Mayer, & Soding, (2013) BMC Bioinformatics, 248)。2つの抗体8-4 (表1~8) 及び8-16 (表9~16) の各々についてのVL及びVH配列の表を下記に提示するが、2つのデータベースの各々からの配列は、90% (表1、表2、表5、表6、表9、表10、表13、表14) 及び95% (表3、表4、表7、表8、表11、表12、表15、表16) でクラスター化する。結果を本明細書及び図8に提示する。

20

【0320】

表1. 8-4 VHヒト化配列 90%でクラスター化したIMGT-LiGMD B (Abysis) (18個の配列)

30

表2. 8-4 VLヒト化配列 90%でクラスター化したIMGT-LiGMD B (Abysis) (39個の配列)

表3. 8-4 VHヒト化配列 95%でクラスター化したIMGT-LiGMD B (Abysis) (47個の配列)

表4. 8-4 LCヒト化配列 95%でクラスター化したIMGT-LiGMD B (Abysis) (99個の配列)

表5. 8-4 VHヒト化配列 90%でクラスター化した生殖細胞系列データベース (2個の配列)

表6. 8-4 VLヒト化配列 90%でクラスター化した生殖細胞系列データベース (5個の配列)

40

表7. 8-4 VHヒト化配列 95%でクラスター化した生殖細胞系列データベース (7個の配列)

表8. 8-4 VLヒト化配列 95%でクラスター化した生殖細胞系列データベース (12個の配列)

表9. 16-6 VHヒト化配列 90%でクラスター化したIMGT-LiGMD B (Abysis) (41個の配列)

表10. 16-6 VLヒト化配列 90%でクラスター化したIMGT-LiGMD B (Abysis) (21個の配列)

表11. 16-6 VHヒト化配列 95%でクラスター化したIMGT-LiGMD B (Abysis) (81個の配列)

50

表 1 2.	1 6 - 6	V L ヒト化配列	—	9 5 % でクラスター化した I M G T - L i g M D B (Abyxis) (6 4 個の配列)	
表 1 3.	1 6 - 6	V H ヒト化配列	—	9 0 % でクラスター化した生殖細胞系列データベース (3 個の配列)	
表 1 4.	1 6 - 6	V L ヒト化配列	—	9 0 % でクラスター化した生殖細胞系列データベース (1 個の配列)	
表 1 5.	1 6 - 6	V H ヒト化配列	—	9 5 % でクラスター化した生殖細胞系列データベース (1 0 個の配列)	
表 1 6.	1 6 - 6	V L ヒト化配列	—	9 5 % でクラスター化した生殖細胞系列データベース (7 個の配列)	10

【 0 3 2 1 】

表 1.	8 - 4	V H ヒト化配列	—	9 0 % でクラスター化した I M G T - L i g M D B (Abyxis) (1 8 個の配列)	
------	-------	-----------	---	--	--

【 表 1 - 1 】

>8_4_HC_humanized_866

VQLQESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRADDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 28)

>8_4_HC_humanized_673

QSVVESGGVVVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGPEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSSLYLQMNSLRATEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGT
MVTVSS (SEQ ID NO: 29)

>8_4_HC_humanized_631

QSVEESGGRLVTPGATVKISCKVSGFTISNLAIIWVQQAPGKGLEWMGDIDGRGDIY
CATWAQGRVTITADSSTAYMELNGLRYADTAVYYCATDGDGSGWGDFNFWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 30)

>8_4_HC_humanized_1002

QSLĒESGGGVVQPGKSLRLSCTASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLESVADIDGRGDIY
CATWATGRFAISRDNNSKLYLHMDNLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQG
TTVIVSS (SEQ ID NO: 31)

>8_4_HC_humanized_771

QSLEQSGGGLVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 32)

>8_4_HC_humanized_849

QSVEESGGDLVKPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWIRQAPGKGLEWLSIDIDGRGDIYC
ATWAKGRFTISRDNASLNLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 33)

10

20

30

【表 1 - 2】

>8_4_HC_humanized_706
VLLLESGGGLAQPGGTLRLSCSASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWARGRFIISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGIL
VTVSS (SEQ ID NO: 34)

>8_4_HC_humanized_703
VQLVESGGTLVQPGGSLRLSCSASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRITISRDNSTLSLQMSTLRTEDTAVYYCVRDGDGSGWGDFNFWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 35)

>8_4_HC_humanized_278
VQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCEASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVGDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDDSTLYLQVNSLKTEDSAVYYCTTDGDGSGWGDFNFWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 36) 10

>8_4_HC_humanized_800
QSVLESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTISNLAIWVRQPPGKGLEWIGDIDGRGDIYCA
TWAKSRLTISTSKNQFSLRLTSVTAADTAMYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQGT
SVSS (SEQ ID NO: 37)

>8_4_HC_humanized_809
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWLSIDIDGRGDIY
CATWARGRFAISNARNSTLYLQMNSLRDEDTAVYFCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 38)

>8_4_HC_humanized_273
VQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQASGKGLEWIGDIDGRGDIY
CATWAKGRFTVSRQNSVFLQMNSLETEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQG
TLTVSS (SEQ ID NO: 39) 20

>8_4_HC_humanized_716
QSVLESGGGWVQPGSLRLSCSASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNNSLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGV
LTVSS (SEQ ID NO: 40)

>8_4_HC_humanized_202
VQLQESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDMAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQG
TMVTVSS (SEQ ID NO: 41) 30

>8_4_HC_humanized_21
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKDRFTISRDNSTVYLQMNSLRTEDTAMYYCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 42)

>8_4_HC_humanized_173
QSVLESGGRLVTPGGSLRLSCTATGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVGDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDDNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 43)

>8_4_HC_humanized_23
QSVLESGGDLVQPGGSLRLSCEASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISKSKHTLFLQMNSLRVEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGT
TVTVSS (SEQ ID NO: 44) 40

>8_4_HC_humanized_879
QSVLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDSSTLYLQMNSLRVEDTALYYCAHDGDGSGWGDFNFWGRGT
QTVSS (SEQ ID NO: 45)

【 0 3 2 2 】

表 2. 8 - 4 V L ヒト化配列 — 90%でクラスター化した I M G T - L i g M
D B (Abyss) (39個の配列)

【表 2 - 1】

>8_4_LC_humanized_866

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKRLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTEVVR (SEQ
ID NO: 46)

>8_4_LC_humanized_340

DIQMTQSPFSLASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQGWSTVNVDNVFGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 47)

>8_4_LC_humanized_322

DIQLTQSPSFLSASVGDTVSITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKHLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 48)

10

>8_4_LC_humanized_305

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWFQQKPGKAPKSLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDSATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 49)

>8_4_LC_humanized_303

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVDIK (SEQ
ID NO: 50)

>8_4_LC_humanized_291

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGTDFSLTISLQPEDLATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 51)

20

>8_4_LC_humanized_217

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
VPDRFGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTEVVR
(SEQ ID NO: 52)

>8_4_LC_humanized_197

AYDMTQTPATLSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLLIYRASTLASG
IPARFGSGSGTDFTLTISLQEPEDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTEVVR (SEQ
ID NO: 53)

30

>8_4_LC_humanized_169

EIVLTQSPSFLSAFVGDRITITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGTEFTLTISGLQPEDFASYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 54)

>8_4_LC_humanized_17

DIQLTQSPSSLSAAVGDRVTIACQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLSSSLQPGDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVQMK
(SEQ ID NO: 55)

>8_4_LC_humanized_13

DIQMTQSPSSLSASVGDSVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTINGLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 56)

40

>8_4_LC_humanized_791

【表 2 - 2】

AYELTQTPLSSPVTLGQPASISCQASQSISTALAWLHQRPGQPPRLLIYRASTLASGV
PDRFSGSGAGTAFTLKISRVEVEDVGIYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 57)

>8_4_LC_humanized_673

AYDMTQTPASVEVSPGERATLSCQASQSISTALAWYQHKPGQAPRLLIYRASTLAS
GIPARFSGSGSGTEFTLTISSVQSDDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO: 58)

>8_4_LC_humanized_678

AYELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWFQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLLPTDFATYFCQQGWSTVNVDNVFGQGTQVEVK (SEQ
ID NO: 59)

>8_4_LC_humanized_631

AYDMTQTPASVEVSVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 60)

>8_4_LC_humanized_1002

AYELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VSSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 61)

>8_4_LC_humanized_775

AYELTQTPLSSPVTLGQPASISCQASQSISTALAWLQQRPGQPPRLLIYRASTLASGV
PDRFSGSGARTDFTLNISRVEAEDAGVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 62)

>8_4_LC_humanized_771

AYELTQSPATLSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLLIYRASTLASGI
PARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTRVEIK (SEQ
ID NO: 63)

>8_4_LC_humanized_188

DIQLTQSPSTLSASVGDRITITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PPRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVVR (SEQ
ID NO: 64)

>8_4_LC_humanized_717

ELVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPNLLIYRASTLASG
IPSRFSGSGSGTYFTLTINGLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVDIK (SEQ
ID NO: 65)

>8_4_LC_humanized_1048

SYELTQTTPSVSVSPGQTARITCQASQSISTALAWYQQKPGQAPKVLIYRASTLASGI
PERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKLTVL (SEQ
ID NO: 66)

>8_4_LC_humanized_849

AYELTQSPLSLSVTPGQPASISCQASQSISTALAWYLQKPGQPPQLLIYRASTLASGV
PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 67)

>8_4_LC_humanized_1016

DIELTQSPSSLSASIGDRVSITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATFYCQQGWSTVNVDNVFGGGTRVEIK (SEQ ID
NO: 68)

>8_4_LC_humanized_978

10

20

30

40

【表 2 - 3】

EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 69)

>8_4_LC_humanized_706

DIQMTQYPSSLSASVGDRVTIACQASQSISTALAWYQQKPGKPPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTDFTLTISCLQPEDVATYYCQQGWSTVNVDNVFQGQTRVEFK
(SEQ ID NO: 70)

>8_4_LC_humanized_278

ELVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWCQQKPGKSPTLLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGGTGFTLTISGLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIR (SEQ
ID NO: 71)

10

>8_4_LC_humanized_129

EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQHKPGKAPRLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTDFTLTISSLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEVK
(SEQ ID NO: 72)

>8_4_LC_humanized_1133

AYDMMTQPPSVSVSPGQTASITCQASQSISTALAWYQQKPGQSPVLVIYRASTLASG
IPERFGSNGSNTATLTISGTQAMDEADYYCQQGWSTVNVDNVFGTGTEVVVR
(SEQ ID NO: 73)

>8_4_LC_humanized_881

AYDMMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPNLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVQIK (SEQ
ID NO: 74)

20

>8_4_LC_humanized_882

AYDMMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 75)

>8_4_LC_humanized_273

ELVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTDFTLTISGLQSEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 76)

>8_4_LC_humanized_716

ELVMTQSPSSLSASEGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTEFTLTISGLQSEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTTVDVK
(SEQ ID NO: 77)

30

>8_4_LC_humanized_677

AYDMMTQSPSFLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTEFTLTISGLQSEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFQGQTRLEIK (SEQ
ID NO: 78)

>8_4_LC_humanized_192

AYDMMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTDFTLTISSLQAEDFTTYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEFK
(SEQ ID NO: 79)

40

>8_4_LC_humanized_802

AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGGTDFTLTISCLQSEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 80)

>8_4_LC_humanized_54

【表 2 - 4】

AYGMTQSPDSLAVSLGERASINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
VPDRFSGGGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 81)

>8_4_LC_humanized_173

AIQMTQSPFSLASVGDRTTITCQASQSISTALAWFQQKPGKAPKSLIYRASTLASG
VSSKFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTRLVVR
(SEQ ID NO: 82)

>8_4_LC_humanized_224

AYDMTQTPASVSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLLIYRASTLAS
GIPDRFRGSGSATDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
(SEQ ID NO: 83)

>8_4_LC_humanized_657

AYDMTQTPASVEVSVGDRTSITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLQPVDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTTVDAK
(SEQ ID NO: 84)

10

【0 3 2 3】

表 3. 8 - 4 V H ヒト化配列 — 95% でクラスター化した I M G T - L i g M
D B (Abysis) (47 個の配列)

【表 3 - 1】

20

>cl|CABBABABA|10|117>8_4_HC_humanized_866>8_4_HC_humanized_340
>8_4_HC_humanized_336>8_4_HC_humanized_332>8_4_HC_humanized_322
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQ
GTLTVSS (SEQ ID NO: 85)

>cl|KABBABABA|13|117>8_4_HC_humanized_315>8_4_HC_humanized_314
>8_4_HC_humanized_305>8_4_HC_humanized_303>8_4_HC_humanized_296
VQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQ
GTLTVSS (SEQ ID NO: 86)

>cl|TABBABABA|8|117>8_4_HC_humanized_217>8_4_HC_humanized_197
>8_4_HC_humanized_678>8_4_HC_humanized_978>8_4_HC_humanized_635
VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNASTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQG
TLTVSS (SEQ ID NO: 87)

30

>cl|WABBABABA|7|117>8_4_HC_humanized_169>8_4_HC_humanized_122
>8_4_HC_humanized_676>8_4_HC_humanized_893>8_4_HC_humanized_57
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 88)

>cl|ZABBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_17
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGRGLVWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNATLYLQMNNLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQG
TLTVSS (SEQ ID NO: 89)

40

>cl|CEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_791
QSVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWARGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDGDGSGWGDFNFWGRGT
HVTSS (SEQ ID NO: 90)

>cl|DEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_673

【表 3 - 2】

QSVVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGPEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSSLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGT
MVTVSS (SEQ ID NO: 91)
>cl|GEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_631
QSVEESGGRLVTPGATVKISCKVSGFTISNLAIIWVQQAPGKGLEWMGDIDGRGDIY
CATWAQGRVTITADSSTAYMELNGLRYADTAVYYCATDGDGSGWGDFNFWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 92)
>cl|HEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_1002
QSLEESGGGVVQPGKSLRLSCTASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLESVADIDGRGDIY
CATWATGRFAISRDN SKLYLHMDNLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQG
TTVIVSS (SEQ ID NO: 93)
>cl|KEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_775
QSLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQASGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYSCAVDGDGSGWGDFNFWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 94)
>cl|LEBBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_771>8_4_HC_humanized_772
QSLEQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 95)
>cl|NEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_188
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWASDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDSSTLYLQMNSLRTEDDTAVYYCAADGDGSGWGDFNFWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 96)
>cl|PEBBABABA|9|117>8_4_HC_humanized_186>8_4_HC_humanized_292
>8_4_HC_humanized_283>8_4_HC_humanized_204>8_4_HC_humanized_201
VQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 97)
>cl|QEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_717
QSVLESGGGWVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRDNASLYLEMKSLRAEDTAIYYCARDGDGSGWGDFNFWGQG
VLVTVSS (SEQ ID NO: 98)
>cl|REBBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_1048>8_4_HC_humanized_675
QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 99)
>cl|SEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_849
QSVEESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWLSIDIDGRGDIYC
ATWAKGRFTISRDNASLNLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 100)
>cl|TEBBABABA|3|117>8_4_HC_humanized_1016>8_4_HC_humanized_295
>8_4_HC_humanized_319
VQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 101)
>cl|XEBBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_868>8_4_HC_humanized_55
QQLQESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEYVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVKDGSGWGDFNFWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 102)
>cl|YEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_862

10

20

30

40

【表 3 - 3】

VRLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDI
 YCATWAKGRFTISRDNSTLHLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGK
 GTTVTVSS (SEQ ID NO: 103)
 >cl|ZEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_715
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
 TTVTVSS (SEQ ID NO: 104)
 >cl|BIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_706
 VLLLES GGGLAQPGGTLRLSCSASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWARGRFIISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGIL
 VTVSS (SEQ ID NO: 105)
 >cl|CIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_703
 VQLVESGGTLVQPGGSLRLSCSASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRITISRDNSTLSLQMSTLRTEDTAVYYCVRDGDGSGWGDFNFWGQGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 106)
 >cl|FIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_341
 VQLVQSGGSLVQPGRSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIY
 CATWAKGRFTTSRDNSTLYLQMNSLRADDTAVYFCAVDGDGSGWGDFNFWGQG
 TLTVTVSS (SEQ ID NO: 107)
 >cl|KIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_301
 VQLVESGGDLVQPGESLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LTVTVSS (SEQ ID NO: 108)
 >cl|QIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_278
 VQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCEASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVGIDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDDSTLYLQVNSLKTEDSAVYYCTTDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LTVTVSS (SEQ ID NO: 109)
 >cl|TIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_129
 MQLVESGGGLVQPGRSLRLSCVTSGFTISNLAIWVRQVPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LTVTVSS (SEQ ID NO: 110)
 >cl|XIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_800
 QSVLESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTISNLAIWVRQPPGKGLEWIGDIDGRGDIYCA
 TWAKSRLTISTSKNQFSLRLTSVTAADTAMYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQGT
 SVSS (SEQ ID NO: 111)
 >cl|YIBBABABA|7|117>8_4_HC_humanized_1133>8_4_HC_humanized_881
 >8_4_HC_humanized_677>8_4_HC_humanized_192>8_4_HC_humanized_65
 QSVEESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
 TTVTVSS (SEQ ID NO: 112)
 >cl|FOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_882
 QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQPPGKGLEWVGIDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRKSTVYLYLQMNSLKTEDTAVYYCTADGDGSGWGDFNFWGQG
 MLTVTVSS (SEQ ID NO: 113)
 >cl|GOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_660
 QSVEESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLECVSDIDGRGDIYC
 ATWAKGRFTISRDNSTLYLQMTSLRAEDTAVYYCALDGDGSGWGDFNFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 114)
 >cl|HOBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_1051>8_4_HC_humanized_1050

10

20

30

40

【表 3 - 4】

VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVGDIIDGRGDI
 YCATWAKGRFTISRKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTVDGDGSGWGDFNFWGQG
 TLVTVSS (SEQ ID NO: 115)

>cl|MOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_809
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWLSIDIDGRGDIY
 CATWARGRFAISNARNSLYLQMNSLRDEDTAVYFCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 116)

>cl|VOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_273
 VQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQASGKGLEWIGDIIDGRGDIY
 CATWAKGRFTVSRQNSVFLQMNSLETEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQG
 TLVTVSS (SEQ ID NO: 117)

>cl|WOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_716
 QSVLES GGGLVQPGGSLRLSCSASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNNSLYLQMNSLRPEDTALYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGV
 LVTVSS (SEQ ID NO: 118)

>cl|ZOBABABABA|1|117>8_4_HC_humanized_202
 VQLQESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDMAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQG
 TMVTVSS (SEQ ID NO: 119)

>cl|GUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_54
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTISNLAIIWVRQPPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNATLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDGSGWGDFNFWGQG
 TLVTVSS (SEQ ID NO: 120)

>cl|HUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_21
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKDRFTISRDNSTVYLQMNSLRTEDTAMYFCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 121)

>cl|KUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_788
 QSVLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNSTLFLQISSLRAEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGPGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 122)

>cl|MUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_762
 VKLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLGAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 123)

>cl|PUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_173
 QSVEESGGRLVTPGGSLRLSCTATGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVGDIIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDDNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 124)

>cl|RUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_224
 QSVEESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVGDIIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCATDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 125)

>cl|VUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_672
 QSVVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 126)

>cl|XUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_267

10

20

30

40

【表 3 - 5】

QSVEQSGGGLVQPGESLRLSCAGSGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNASLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGQGT
 LVTVSS (SEQ ID NO: 127)
 >cl|YUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_23
 QSVLES GGDLVQPGGSLRLSCEASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISKSKHTLFLQMHS LRVEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGQGT
 TVTVSS (SEQ ID NO: 128)
 >cl|ZUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_657
 QSVESGGRLVTPGGSLRLSCAASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDNSSLYLQMNSLR TEDSALYYCAIDGDGSGWGDFNFWGQGS
 LVTVSS (SEQ ID NO: 129)
 >cl|BACBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_879
 QSVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISNLAIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
 CATWAKGRFTISRDSSTLYLQMNNLRVEDTALYYCAHDGDGSGWGDFNFWGRGT
 QVTVSS (SEQ ID NO: 130)

10

【 0 3 2 4】

表 4. 8 - 4 LC ヒト化配列 ー ー 95% でクラスター化した I M G T - L i g M
 D B (Abysis) (99 個の配列)

【表 4 - 1】

20

>cl|CACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_866
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKRLIYRASTLASG
 VPSRFGSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 131)
 >cl|DACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_340
 DIQMTQSPFSLASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
 VPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGWSTVNVDNVFGGGTKLEIK (SEQ
 ID NO: 132)
 >cl|FACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_336
 DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
 PSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
 ID NO: 133)
 >cl|GACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_332
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLVYRASTLASG
 VPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 134)
 >cl|HACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_322
 DIQLTQSPSFLSASVGDTVSITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKHLIYRASTLASGV
 PSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 135)
 >cl|KACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_315
 DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
 PSRFGSGSGSGTGFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 136)
 >cl|LACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_314
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPNLLIYRASTLASG
 VPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 137)
 >cl|MACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_305

30

40

【表 4 - 2】

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWFQQKPGKAPKSLIYRASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 138)
>cl|NACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_303
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVDIK (SEQ
ID NO: 139)
>cl|PACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_296
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 140)
>cl|QACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_294
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 141)
>cl|RACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_291
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKGP KLLIYRASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFSLTISSLQPEDLATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 142)
>cl|SACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_284
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKSLIYRASTLASG
VPSKFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTRLEIK (SEQ
ID NO: 143)
>cl|TACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_217
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 144)
>cl|VACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_197
AYDMTQTPATLSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLLIYRASTLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTEVVVR (SEQ
ID NO: 145)
>cl|WACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_169
EIVLTQSPSFLSAFVGDRITITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISGLQPEDFASYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 146)
>cl|XACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_122
DVVMTQSPASLSASVGDRVTIICQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSRTDFTFITISLQPEDATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVDIK (SEQ
ID NO: 147)
>cl|YACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_44
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKRLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 148)
>cl|ZACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_17
DIQLTQSPSSLSAAVGDRVTIACQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLSSISLQPGDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKVQMK
(SEQ ID NO: 149)
>cl|BECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_13

10

20

30

40

【表 4 - 3】

DIQMTQSPSSLSASVGDSVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTINGLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 150)

>cl|CECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_791

AYELTQTPLSSPVTLGQPASISCQASQSISTALAWLHQRPGQPPRLLIYRASTLASGV
PDRFSGSGAGTAFTLKISRVEVEDVGIYYCQQGWSTVNVDNVFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 151)

>cl|DECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_673

AYDMTQTPASVEVSPGERATLSCQASQSISTALAWYQHKPGQAPRLLIYRASTLAS
GIPARFSGSGSGTEFTLTISVQSDDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO: 152)

10

>cl|FECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_678

AYELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWFQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISLPTDFATYFCQQGWSTVNVDNVFGQGTQVEVK (SEQ
ID NO: 153)

>cl|GECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_631

AYDMTQTPASVEVSVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLAS
GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 154)

>cl|HECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1002

AYELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VSSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 155)

20

>cl|KECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_775

AYELTQTPLSSPVTLGQPASISCQASQSISTALAWLQQRPGQPPRLLIYRASTLASGV
PDRFSGSGARTDFTLNISRVEAEDAGVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 156)

>cl|LECBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_771>8_4_LC_humanized_772

AYELTQSPATLSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLLIHRASTLASGI
PARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTRVEIK (SEQ
ID NO: 157)

>cl|MECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_676

AYDMTQSPATLSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLLIYRASTLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 158)

30

>cl|NECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_188

DIQLTQSPSTLSASVGDRITITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PPRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVVVR (SEQ
ID NO: 159)

>cl|PECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_186

DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVVVR
(SEQ ID NO: 160)

40

>cl|QECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_717

ELVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPNLLIYRASTLASG
IPSRFSGSGSGTYFTLTINGLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVDIK (SEQ
ID NO: 161)

>cl|RECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1048

【表 4 - 4】

SYELTQTPPSVSVSPGQTARITCQASQSISTALAWYQQKPGQAPKVLIIYRASTLASGI
PERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKLTVL (SEQ
ID NO: 162)

>cl|SECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_849
AYELTQSPSLSVTPGQPASISCQASQSISTALAWYLQKPGQPPQLLIYRASTLASGV
PDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEADVGVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 163)

>cl|TECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1016
DIELTQSPSSLSASIGDRVSITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATFYCQQGWSTVNVDNVFGGGTRVEIK (SEQ ID
NO: 164)

>cl|VECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_978
EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 165)

>cl|WECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_893
DIEMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKRLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYHCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 166)

>cl|XECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_868
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 167)

>cl|YECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_862
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 168)

>cl|ZECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_715
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKFLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 169)

>cl|BICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_706
DIQMTQYPSSLSASVGDRVTIACQASQSISTALAWYQQKPGKPPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQPEDVATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTRVEFK
(SEQ ID NO: 170)

>cl|CICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_703
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKAGQPPKLLIYRASTLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 171)

>cl|DICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_635
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 172)

>cl|FICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_341
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 173)

>cl|GICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_328

10

20

30

40

【表 4 - 5】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGRGTKVEIK (SEQ
ID NO: 174)
>cl|HICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_324
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGNAPKSLIYRASTLASG
VPSKFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 175)
>cl|KICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_301
DIQMTQSPDSLAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
VPDRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 176)
>cl|LICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_295
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTRLEIK (SEQ
ID NO: 177)
>cl|MICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_292
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPNLLIYRASTLASG
VPSRFGSVSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 178)
>cl|NICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_283
DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTRLEIK (SEQ
ID NO: 179)
>cl|PICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_282
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKLGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 180)
>cl|QICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_278
ELVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWCQQKPGKSPTLLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGTGFTLTISGLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIR (SEQ
ID NO: 181)
>cl|RICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_204
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 182)
>cl|SICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_201
DIRVTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTFITISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVDIK (SEQ
ID NO: 183)
>cl|TICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_129
EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQHKPGKAPRLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEVK
(SEQ ID NO: 184)
>cl|VICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_108
DVVMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLAS
GVPSRFGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 185)
>cl|WICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_57

10

20

30

40

【表 4 - 6】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKRLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTRLEIK (SEQ
ID NO: 186)
>cl|XICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_800
AYELTQTTPPSLSVTPGQPASISCQASQSISTALAWYLQKPGQPPQLLIYRASTLASGV
PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 187)
>cl|YICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1133
AYDMTTQPPSVSVSPGQTASITCQASQSISTALAWYQQKPGQSPVLVIYRASTLASG
IPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQQGWSTVNVDNVFGTGTEVVVR
(SEQ ID NO: 188)
>cl|ZICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_621
AYELTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 189)
>cl|COCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_881
AYDMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPNLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVQIK (SEQ
ID NO: 190)
>cl|DOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_55
AYDMTQTPASVEVSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLLIYRASTLAS
GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTEVVVR
(SEQ ID NO: 191)
>cl|FOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_882
AYDMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGFDFTFTISLQPEDSATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 192)
>cl|GOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_660
AYVMTQSPATLSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQRPGQAPRLLIYRASTLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 193)
>cl|HOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1051
SYELTQTTPPSVSVSPGQTARITCQASQSISTALAWYQQKPGQAPVLVIYRASTLASGI
PERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQQGWSTVNVDNVFGTGTKVTVL (SEQ
ID NO: 194)
>cl|KOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1050
SYELTQTTPPSVSVSPGQTARITCQASQSISTALAWYQQKPGQAPVLVIYRASTLASGI
PERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQQGWSTVNVDNVFGTGTKVTVL (SEQ
ID NO: 195)
>cl|LOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_860
DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 196)
>cl|MOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_809
DIQMTQSPSSVSASVRDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVDIK (SEQ
ID NO: 197)
>cl|NOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_346

10

20

30

40

【表 4 - 7】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFQGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 198)
>cl|POCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_345
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 199)
>cl|QOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_334
DIQMTQSPSFVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 200)
>cl|ROCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_319
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFQGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 201)
>cl|SOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_308
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 202)
>cl|TOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_281
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGQTKVDIK (SEQ
ID NO: 203)
>cl|VOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_273
ELVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQSEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFQGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 204)
>cl|WOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_716
ELVMTQSPSSLSASEGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQSEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGQTTVDVK
(SEQ ID NO: 205)
>cl|XOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_677
AYDMTQSPSFLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFQGQGTRLEIK (SEQ
ID NO: 206)
>cl|YOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_192
AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDFTTYCQQGWSTVNVDNVFQGQGTKVEFK
(SEQ ID NO: 207)
>cl|ZOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_202
DIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVVVR
(SEQ ID NO: 208)
>cl|BUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_802
AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQSEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 209)
>cl|CUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_347

10

20

30

40

【表 4 - 8】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKRLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 210)

>cl|DUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_339
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGV
PSRFGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 211)

>cl|FUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_168
DIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTISGLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 212)

>cl|GUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_54
AYGMTQSPDSLAVSLGERASINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
VPDRFSGGGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 213)

>cl|HUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_21
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKVLIIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVEVR (SEQ
ID NO: 214)

>cl|KUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_788
AYELTQTPPLSPVTLGQPASISCQASQSISTALAWLQQRPGQPPRLLIYRASTLASGV
PDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCQQGWSTVNVDNVFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 215)

>cl|LUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_675
AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKLEIK (SEQ
ID NO: 216)

>cl|MUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_762
AYELTQSPDSLAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 217)

>cl|NUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_818
AYDMTQTPSSVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLAS
GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 218)

>cl|PUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_173
AIQMTQSPFSLASVGDRVTITCQASQSISTALAWFQQKPGKAPKSIIYRASTLASG
VSSKFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTRLVVR
(SEQ ID NO: 219)

>cl|QUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_65
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 220)

>cl|RUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_224
AYDMTQTPASVSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLLIYRASTLAS
GIPDRFRGSGSATDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
(SEQ ID NO: 221)

>cl|SUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_230

10

20

30

40

【表 4－9】

AYDMTQTPASVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKVLIIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISTLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 222)

>cl|TUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_880

AYDMTQSPSSLSASVGDRVNITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO: 223)

>cl|VUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_672

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 224)

>cl|WUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_299

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 225)

>cl|XUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_267

AYDMTQSPSTLAASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQGWSTVNVDNVFGQGTKVEVK
(SEQ ID NO: 226)

>cl|YUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_23

AYELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTKVDIK (SEQ
ID NO: 227)

>cl|ZUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_657

AYDMTQTPASVEVSVGDRVSITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLQPVDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGPGTTVDAK
(SEQ ID NO: 228)

>cl|BADBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_879

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGWSTVNVDNVFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 229)

【0325】

表 5. 8－4 V H ヒト化配列 ー ー 90%でクラスター化した生殖細胞系列データ
ベース (2 個の配列)

【表 5】

>cl|CABBABABA|15|117>8_4_HC_humanized_356>8_4_HC_humanized_340

>8_4_HC_humanized_335>8_4_HC_humanized_303>8_4_HC_humanized_287

VQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRDNSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGPG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 230)

>cl|LABBABABA|85|117>8_4_HC_humanized_2049>8_4_HC_humanized_2033

>8_4_HC_humanized_1360>8_4_HC_humanized_1344>8_4_HC_humanized_777

VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGPGT
LTVTVSS (SEQ ID NO: 231)

【0326】

表 6. 8－4 V L ヒト化配列 ー ー 90%でクラスター化した生殖細胞系列データ
ベース (5 個の配列)

【表 6】

>cl|CACBABABA|76|110>8_4_LC_humanized_356>8_4_LC_humanized_340
 >8_4_LC_humanized_335>8_4_LC_humanized_303>8_4_LC_humanized_287
 AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 232)

>cl|LACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_2049>8_4_LC_humanized_2033
 AYDMTQSPDSLAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
 VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 233)

>cl|NACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_1360>8_4_LC_humanized_1344
 AYDMTQTPLSLSVTPGQPASISCQASQSISTALAWYLQKPGQPPQLLIYRASTLASG
 VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 234)

>cl|CECBABABA|5|110>8_4_LC_humanized_2207>8_4_LC_humanized_2206
 >8_4_LC_humanized_2197>8_4_LC_humanized_2208>8_4_LC_humanized_2192
 AYDMTQSPAFLSVTPGKVTITCQASQSISTALAWYQQKPDQAPKLLIKRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTFITISLEAEDAATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 235)

>cl|DICBABABA|15|110>8_4_LC_humanized_2263>8_4_LC_humanized_2262
 >8_4_LC_humanized_2258>8_4_LC_humanized_2257>8_4_LC_humanized_2256
 AYDMTQSPASLAVSPGQRATITCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
 VPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 236)

10

20

【0327】

表 7. 8-4 VH ヒト化配列 ー ー 95% でクラスター化した生殖細胞系列データ
 ベース (7 個の配列)

【表 7】

>cl|CABBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_356>8_4_HC_humanized_303
VQLVESRGVLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSTLHLQMNSLRAEDTAVYYCKKDGDGSGWGDFNFWGPGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 237)

>cl|DABBABABA|17|117>8_4_HC_humanized_340>8_4_HC_humanized_335
>8_4_HC_humanized_287>8_4_HC_humanized_282>8_4_HC_humanized_2207
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGPGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 238)

>cl|LABBABABA|37|117>8_4_HC_humanized_2049>8_4_HC_humanized_2033
>8_4_HC_humanized_1360>8_4_HC_humanized_1344>8_4_HC_humanized_777
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRDGDGSGWGDFNFWGPG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 239)

>cl|DEBBABABA|22|117>8_4_HC_humanized_2206>8_4_HC_humanized_988
>8_4_HC_humanized_987>8_4_HC_humanized_935>8_4_HC_humanized_934
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDGSGWGDFNFWGPGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 240)

>cl|FEBBABABA|16|117>8_4_HC_humanized_2197>8_4_HC_humanized_978
>8_4_HC_humanized_925>8_4_HC_humanized_660>8_4_HC_humanized_395
VQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDGSGWGDFNFWGPGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 241)

>cl|HIBBABABA|3|117>8_4_HC_humanized_2257>8_4_HC_humanized_349
>8_4_HC_humanized_296
VQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTISNLAIIWFRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIY
CATWAKGRFTISRKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRDGDGSGWGDFNFWGPGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 242)

>cl|LIBBABABA|3|117>8_4_HC_humanized_2254>8_4_HC_humanized_346
>8_4_HC_humanized_293
VQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDI
YCATWAKGRFTISRDNSSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKDGDGSGWGDFNFWGPG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 243)

10

20

30

【0328】

表 8. 8-4 VL ヒト化配列 ー ー 95% でクラスター化した生殖細胞系列データ
ベース (12 個の配列)

【表 8 - 1】

>cl|CACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_356
 AYDMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 244)

>cl|LACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_2049>8_4_LC_humanized_2033
 AYDMTQSPDSLAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
 VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 245)

>cl|NACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_1360>8_4_LC_humanized_1344
 AYDMTQTPLSLSVTPGQPASISCQASQSISTALAWYLQKPGQPPQLLIYRASTLASG
 VPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 246)

>cl|QACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_777
 AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR (SEQ
 ID NO: 247)

>cl|VACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_565
 AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKRLIYRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 248)

>cl|XACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_247>8_4_LC_humanized_231
 AYDMTQSPSFLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 249)

>cl|ZACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_141>8_4_LC_humanized_125
 AYDMTQSPSSFSASTGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQSEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 250)

10

20

【表 8 - 2】

>cl|CECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_2207
 AYDMTQSPAFLSVTPGEKVITCQASQSISTALAWYQQKPDQAPKLLIKRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTFITISLQAEADAATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 251)

>cl|GECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_988
 AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 252)

>cl|PECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_670
 AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 253)

>cl|ZECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_34
 AYDMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDFFATYYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 254)

>cl|DICBABABA|15|110>8_4_LC_humanized_2263>8_4_LC_humanized_2262
 >8_4_LC_humanized_2258>8_4_LC_humanized_2257>8_4_LC_humanized_2256
 AYDMTQSPASLAVSPGQRATITCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASG
 VPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYCQQGWSTVNVDNVFGGGTEVVVR
 (SEQ ID NO: 255)

30

40

【0 3 2 9】

表 9. 16-6 VH ヒト化配列 — 90% でクラスター化した IMG T-L i g

50

M D B (Abysis) (41個の配列)

【表9-1】

>cl|CABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_586
 VQLQESGGGVVQPGTSLRLSCVVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWLAIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTVSRKSTLFLKMNSLRADDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 256)

>cl|DABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_411>16_6_HC_humanized_213
 LQLQESGPRLVKPSETLSLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
 ATWAKSRLTISTSKNQFSLRLSSVTAADSAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 257)

>cl|FABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_372
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEAVAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDSSTLFLQLNSLRVEDSGIYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 258)

>cl|GABBABABA|7|115>16_6_HC_humanized_1996>16_6_HC_humanized_230
 >16_6_HC_humanized_2056>16_6_HC_humanized_672>16_6_HC_humanized_657
 QSLLEESGGRLVTPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 259)

>cl|HABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1907>16_6_HC_humanized_716
 QSLLESGGGWVQPGRLSLRLSCSASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNNSLYLQMNSLRPEDTALYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 260)

>cl|LABBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_1945>16_6_HC_humanized_1451
 >16_6_HC_humanized_65

10

20

【表 9 - 2】

QSLEESGGGLVKPGESLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDDSTVYLEMNSLKTEDTAVYYCATNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 261)
 >cl|NABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1004
 QSLLESGPRLVKPSETLSLTCSVSGSDISSYHMGWVRQPPGQGLEWIGIIIVSSGSAYY
 ATWARSRVSISTSQNQVSLKLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGILVT
 SS (SEQ ID NO: 262)
 >cl|PABBABABA|13|115>16_6_HC_humanized_1971>16_6_HC_humanized_305
 >16_6_HC_humanized_1877>16_6_HC_humanized_860>16_6_HC_humanized_283
 VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 263)
 >cl|QABBABABA|22|115>16_6_HC_humanized_802>16_6_HC_humanized_587
 >16_6_HC_humanized_1012>16_6_HC_humanized_988>16_6_HC_humanized_129
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 264)
 >cl|RABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_609
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTTSGSDISSYHMGWVRQVPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTSYLQMTSLTPEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 VSVSS (SEQ ID NO: 265)
 >cl|YABBABABA|4|115>16_6_HC_humanized_910>16_6_HC_humanized_218
 >16_6_HC_humanized_912>16_6_HC_humanized_917
 VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIIVSSGSAYY
 ATWAKSRVTISTSKNQSLKLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TTVTSS (SEQ ID NO: 266)
 >cl|GEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_136
 VQLQQSGPGLVKPTSETLPLTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWYIGIIIVSSGSAYY
 ATWAKNRVTISTSKNQFSLKLSSVTAADTALYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 267)
 >cl|KEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_109
 VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWYIGIIIVSSGSAYY
 ATWAKSRLTMSVDTSNYQLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TTVTSS (SEQ ID NO: 268)
 >cl|LEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_103
 VQLQQSGPGLVKPSGTLSTCDVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWIGIIIVSSGSAY
 YATWAKSRVTISKSKNQFSLRLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 269)
 >cl|NEBBABABA|6|115>16_6_HC_humanized_902>16_6_HC_humanized_1982
 >16_6_HC_humanized_734>16_6_HC_humanized_920>16_6_HC_humanized_149
 VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIIVSSGSAYY
 ATWAKSRVTISTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 270)
 >cl|PEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_851
 VQLVQSGGGVVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWMAIIIVSSGS
 AYYATWAKGRFTISRDNSTVSLQMSSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGRGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 271)
 >cl|SEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_926

10

20

30

40

【表 9 - 3】

VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQHSGKTLEWIGIIVSSGSAY
 YATWAESRVTISADTSKISLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTTVT
 VSS (SEQ ID NO: 272)
 >cl|VEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_904
 VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQSPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 YATWARSRVTISADTSKVSLELSPMTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTTVT
 VSS (SEQ ID NO: 273)
 >cl|WEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_903
 VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGTGLEWIGIIVSSGSAYY
 ATWAKSRVTISGDTSKFSLMLRSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTMTV
 VSS (SEQ ID NO: 274)
 >cl|YEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_946
 VQLVESGGGLIKPGGSLRLSCEVPGSDISSYHMGWVRQGPGRGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWARGRFTISRKSTVYLEMNALKTEDTGIYYCVTNQYSGYGFSFWGQGTMTV
 TVSS (SEQ ID NO: 275)
 >cl|ZEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_882
 QSLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRKSTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTANQYSGYGFSFWGQGML
 VTVSS (SEQ ID NO: 276)
 >cl|CIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2041
 QSLVQSGTEVRKPGASVKVSCASGSDISSYHMGWVRQAPGQGLEWMGIIIVSSGS
 AYYATWAQGRVTMSDTSTTVYMELSSLTSEDTAIYYCARNQYSGYGFSFWGPGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 277)
 >cl|KIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1944
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 YATWAKNRVTISTSKNQFSLRLNSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTTLVT
 VSS (SEQ ID NO: 278)
 >cl|LIBBABABA|4|115>16_6_HC_humanized_1895>16_6_HC_humanized_1992
 >16_6_HC_humanized_1995>16_6_HC_humanized_1949
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLVWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNATLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGTLV
 TVSS (SEQ ID NO: 279)
 >cl|SIBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_993>16_6_HC_humanized_994
 VQLVESGGGLIQGRPLRLSCSGSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDDSVVHLQMNSLRSEDTAIYYCTRNQYSGYGFSFWGQGTMT
 VTVSS (SEQ ID NO: 280)
 >cl|TIBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_956>16_6_HC_humanized_965
 VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQHPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 YATWAESRLTISADTSNIQLRLSSVTAADTAVYFCARNQYSGYGFSFWGQGTTLTV
 SS (SEQ ID NO: 281)
 >cl|WIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_278
 VQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCEASGSDISSYHMGWIRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDDSTLYLQVNSLKTEDSAVYYCTTNQYSGYGFSFWGQGTTLV
 TVSS (SEQ ID NO: 282)
 >cl|GOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1894
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFFSDYWLVT
 VSS (SEQ ID NO: 283)
 >cl|MOBBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_1917>16_6_HC_humanized_677
 >16_6_HC_humanized_267

10

20

30

40

【表 9 - 4】

QSLEESGGGVVQPGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAKRRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 284)
 >cl|POBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_2038
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFPTSGYYY
 MDVS (SEQ ID NO: 285)
 >cl|QOBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_23
 QSLLESGGDLVQPGGSLRLSCEASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDKSTLFLQMHSRLVEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGTT
 VTVSS (SEQ ID NO: 286)
 >cl|VOBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_1013
 VQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCEVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRNNNTLYLQMNSLTAEDTALYFCARNQYSGYGFSFWGKGTTV
 TVSS (SEQ ID NO: 287)
 >cl|YOBABABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_113
 LQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTSVSGSDISSYHMGWIRQHPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
 ATWAKSRITISTSKNQFSLKLTSTVTAADTALYYCARNQYSGYGFSFWGRGTLTVSS
 S (SEQ ID NO: 288)
 >cl|HUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_12
 VQLVQSGGGVVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGS
 AYYATWAQGRVTISRDNSTVHLQITSLKSEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 289)
 >cl|LUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_273
 VQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQASGKGLEWIGIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTVSRQNSVFLQMNSLETEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 290)
 >cl|NUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_879
 QSLEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDSSTLYLQMNNLRVEDTALYYCAHNQYSGYGFSFWGRGTQ
 VTVSS (SEQ ID NO: 291)
 >cl|TUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_1934
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFGIFDYWVT
 VSS (SEQ ID NO: 292)
 >cl|VUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_200
 VQLQESGPGLVKPSETLSLCTSVSGSDISSYHMGWIRQPAGKGLEWIGIIVSSGSAYY
 ATWARSRTMSMSKNHFSKLRSTVTAADTAVYFCARNQYSGYGFSFWGQGTLVT
 VSS (SEQ ID NO: 293)
 >cl|WUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_1977
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRKNNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFTCPYFDYW
 VSS (SEQ ID NO: 294)
 >cl|XUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_2027
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAY
 YATWAEGRFTISRDNSTLYLQMYSLRTEDTAVYYCARNQYSGYGFSFYFYGMGV
 WVSS (SEQ ID NO: 295)
 >cl|YUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_1958

10

20

30

40

【表 9 - 5】

VHLLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAEGRFTISRDNLSKLYLQMNSLRAEDSATYYCARNQYSGYGFSFFGPPYYY
 YYMS (SEQ ID NO: 296)
 >cl|BACBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1905
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTALYYCARNQYSGYGFSFVRGGYFYH
 MDS (SEQ ID NO: 297)

【0330】

表 10. 16-6 VL ヒト化配列 ー ー 90% でクラスター化した IMG T - L i 10
 g M DB (Abyss) (21 個の配列)

【表 10 - 1】

>cl|CACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_586
 IVLTQTPSSLSASVGDRITITCQSSHVSYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLAS
 GVPSRFSGSRSGTDFTFTISSLRPEDIATYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 298)
 >cl|DACBABABA|27|110>16_6_LC_humanized_411>16_6_LC_humanized_1004
 >16_6_LC_humanized_587>16_6_LC_humanized_305>16_6_LC_humanized_988
 IVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 299) 20
 >cl|FACBABABA|15|110>16_6_LC_humanized_372>16_6_LC_humanized_1877
 >16_6_LC_humanized_1012>16_6_LC_humanized_860>16_6_LC_humanized_283
 IQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKEIK
 (SEQ ID NO: 300)
 >cl|GACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1996
 VVLTQTPSPVSTAVGGTVTLSCQSSHVSYYGDWLAWYQQKPGQAPRLLIYRASNL
 ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCLGGYDDDGETAKGPGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 301)
 >cl|HACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1907>16_6_LC_humanized_716
 LVMTQSPSSLSASEGDRVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIHRASNLA 30
 SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQSEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTTVDVK
 (SEQ ID NO: 302)
 >cl|LACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1945>16_6_LC_humanized_1451
 VELTQPPSPVSAAPGQKVTISCQSSHVSYYGDWLAWYQQKPGTAPKLLIYRASNLA
 SGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCLGGYDDDGETAFGGGTRLTVL
 (SEQ ID NO: 303)
 >cl|PACBABABA|10|110>16_6_LC_humanized_1971>16_6_LC_humanized_2041
 >16_6_LC_humanized_2038>16_6_LC_humanized_2008>16_6_LC_humanized_1992
 VVLTQTPSPVSTAVGGTVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
 ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 304) 40
 >cl|QACBABABA|5|110>16_6_LC_humanized_802>16_6_LC_humanized_609
 >16_6_LC_humanized_851>16_6_LC_humanized_908>16_6_LC_humanized_108
 VVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
 ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 305)
 >cl|CECBABABA|7|110>16_6_LC_humanized_253>16_6_LC_humanized_103
 >16_6_LC_humanized_882>16_6_LC_humanized_1982>16_6_LC_humanized_734

【表 10 - 2】

IVLTQSPSSLSASVGDRVITITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDSATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 306)

>cl|KECBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_109>16_6_LC_humanized_334
IQLTQSPSFVSASVGDRITITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLAS
GVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 307)

>cl|RECBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_17>16_6_LC_humanized_21
IQLTQSPSSLSAAVGDRVITACQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLSISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVQMK
(SEQ ID NO: 308)

>cl|DICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_202
IRMTQSPSSLSASVGDRVITITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKVPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGGYDDDGETAFGPGTKVVVK
(SEQ ID NO: 309)

>cl|FICBABABA|14|110>16_6_LC_humanized_192>16_6_LC_humanized_956
>16_6_LC_humanized_230>16_6_LC_humanized_880>16_6_LC_humanized_2056
VVLTPSPSSLSASVGDRVITITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 310)

>cl|NICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1938>16_6_LC_humanized_762
VELTQSPDSLAVSLGERATINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNLA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 311)

>cl|WICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_278
LVLTPSPSSLSASVGDRVITITCQSSHSVYYGDWLAWCQQKPGKSPTLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTGFTLTISGLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVEIR
(SEQ ID NO: 312)

>cl|YICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_169
IVLTQSPSFLSAFVGDRITITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLAS
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQPEDFASYCLGGYDDDGETAFGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 313)

>cl|GOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1894
VVLTPSPVSTAVGDRVITITCQSSHSVYYGDWLAWYRQKPGKVPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYGLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 314)

>cl|LOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_657
VVLTPSPVSTSVGDRVSITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLQPVDFATYYCLGGYDDDGETAFGP GTTVDAK
(SEQ ID NO: 315)

>cl|YOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_113
IVLTQSPSSVSASVGDRVITITCQSSHSVYYGDWLAWYQLKPGKAPKLLINRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGP GTTVDIK
(SEQ ID NO: 316)

>cl|MUCBABABA|3|110>16_6_LC_humanized_2032>16_6_LC_humanized_200
>16_6_LC_humanized_1905
VVLTPSPVSTAVGGTGTINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVVVK
(SEQ ID NO: 317)

>cl|RUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1995

10

20

30

40

【表 10-3】

VVLTQTPSPVSTAVGGTVTINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPXKLLIYRASNL
 ASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCLGGYDDDGETAFGQGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 318)

【0331】

表 11. 16-6 VH ヒト化配列 — 95% でクラスター化した IMG T-L i
 g M D B (Abysis) (81 個の配列)

【表 11-1】

>cl|CABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_586
 VQLQESGGGVVQPGTSLRLSCVVSIGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWLAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTVSRKSTLFLKMNSLRADDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LTVSS (SEQ ID NO: 319) 10

>cl|DABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_411
 LQLQESGPRLVKPSETLSLTCTVSGSDISSYHMGWVRQSPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
 ATWAKSRLTMSTSKNQFSLRLSSVTAADSAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LTVSS (SEQ ID NO: 320)

>cl|FABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_372
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEAVAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDSSTLFLQLNSLRVEDSGIYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 LTVSS (SEQ ID NO: 321) 20

>cl|GABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1996
 QSLEESGGRLVTPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRVEDTARYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LTVSS (SEQ ID NO: 322)

>cl|HABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1907>16_6_HC_humanized_716
 QSLLESGGGWVQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNNSLYLQMNSLRPEDTALYYCAKNQYSGYGFSFWGQGV
 LTVSS (SEQ ID NO: 323)

>cl|LABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1945>16_6_HC_humanized_1451
 QSLEESGGGLVKPGESLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDDSTVYLEMNSLKTEDTAVYYCATNQYSGYGFSFWGQGT
 LTVSS (SEQ ID NO: 324) 30

>cl|NABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1004
 QSLLES GPRLVKPSETLSLTCSVSGSDISSYHMGWVRQPPGQGLEWIGIIVSSGSAYY
 ATWARSRVSISTSQNQVSLKLTSTVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGLTV
 SS (SEQ ID NO: 325)

>cl|PABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1971
 VQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWLAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSSLYLQLSSLRNEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGPGTLV
 TVSS (SEQ ID NO: 326)

>cl|QABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_802>16_6_HC_humanized_988
 VQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LTVSS (SEQ ID NO: 327) 40

>cl|RABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_609
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTTSGSDISSYHMGWVRQVPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTSYLQMTSLTPEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 VSVSS (SEQ ID NO: 328)

>cl|SABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_587

【表 1 1 - 2】

VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVVS GSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWLSIIVSSGSA
YYATWAKGRFTISRDNASLFLQMNSLRADDTALYFCARNQYSGYGFSFWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO: 329)

>cl|TABBABABA|6|115>16_6_HC_humanized_305>16_6_HC_humanized_283

>16_6_HC_humanized_334>16_6_HC_humanized_281>16_6_HC_humanized_339

VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 330)

>cl|VABBABABA|4|115>16_6_HC_humanized_1877>16_6_HC_humanized_860

>16_6_HC_humanized_204>16_6_HC_humanized_818

VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 331)

>cl|WABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1012

VQLQEWGGGVVQPGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGS
A YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 332)

>cl|YABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_910

VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
ATWAQSRVLSTSKS QLSKLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTTVT
SS (SEQ ID NO: 333)

>cl|CEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_253

VQLVESGGGLVQPGRSLRLSCATSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSA
YYATWAKGRFTISRDNASLYLQMSSLRAEDTALYYCAKNQYSGYGFSFWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 334)

>cl|DEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_218

VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
ATWAKSRVTISTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTTVT
SS (SEQ ID NO: 335)

>cl|FEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_213

LQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
ATWAKSRVTISTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASNQYSGYGFSFWGQGTLVT
SS (SEQ ID NO: 336)

>cl|GEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_136

VQLQQSGPGLVKTSETLPLTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
ATWAKNRVTISTSKNQFSLKLSSVTAADTALYYCARNQYSGYGFSFWGQGTLVT
SS (SEQ ID NO: 337)

>cl|HEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_129

MQLVESGGGLVQPGRSLRLSCVTSGSDISSYHMGWVRQVPGKGLEWVGIIVSSGSA
YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 338)

>cl|KEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_109

VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
ATWAKSRLTMSVDTSNYQLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTTVT
VSS (SEQ ID NO: 339)

>cl|LEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_103

VQLQQSGPGLVKPSGTLSTCDVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAY
YATWAKSRVTISKSKNQFSLRLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 340)

>cl|MEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_954

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 341)
 >cl|NEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_902
 VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWLRQPPGRGLEWIGHIIVSSGSAY
 YATWAKSRVTLSKSNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 342)
 >cl|PEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_851
 VQLVQSGGGVVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWMAIIIVSSGS
 AYYATWAKGRFTISRDNSTVSLQMSSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGRGTL
 TVSS (SEQ ID NO: 343)
 >cl|REBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_17
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGRGLVWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNATLYLQMNNLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 344)
 >cl|SEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_926
 VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQHSKLTLEWIGHIIVSSGSAY
 YATWAESRVTISADTSKISLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 345)
 >cl|TEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_908
 VQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWIRQAPGKGLEWLSIIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 346)
 >cl|VEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_904
 VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTNVSGSDISSYHMGWIRQSPGKGLEWIGHIIVSSGSAY
 YATWARSRVTISADTSKVSLELSPMTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 347)
 >cl|WEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_903
 VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGTGLEWIGHIIVSSGSAY
 ATWAKSRVTISGDTSKFSLMLRSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 348)
 >cl|XEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_108
 VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWIRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNASLFLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 349)
 >cl|YEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_946
 VQLVESGGGLIKPGGSLRLSCEVPGSDISSYHMGWVRQGPGRGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWARGRFTISRKSTVYLEMNALKTEDTGIYYCVTNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 350)
 >cl|ZEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_882
 QSLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRKSTVYLQMNSLKTEDTAVYYCTANQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 351)
 >cl|BIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_186
 VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLESVAIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 352)
 >cl|CIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2041

10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

QSLVQSGTEVRKPGASVKVSCKASGSDISSYHMGWVRQAPGQGLEWMGIIVSSGS
 AYYATWAQGRVTMSDTSTTVYMESSLTSEDTAIYYCARNQYSGYGFSFWGPGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 353)

>cl|DIBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_202

VQLQESGEGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMGLSLRAEDMAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 MVTVSS (SEQ ID NO: 354)

>cl|FIBBABABA|2|115 >16_6_HC_humanized_192 >16_6_HC_humanized_880

QHLEESGGGVVQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 355)

10

>cl|GIBBABABA|2|115 >16_6_HC_humanized_1982 >16_6_HC_humanized_734

QSLLESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 ATWAKSRVTMSTSKNHFSRLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VSS (SEQ ID NO: 356)

>cl|KIBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_1944

QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 YATWAKNRVTISTSKNQFSLRLNSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VSS (SEQ ID NO: 357)

>cl|LIBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_1895

QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLVWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNATLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGKGT
 TVSS (SEQ ID NO: 358)

20

>cl|MIBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_65

QSLEESGGGLVQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTALYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 359)

>cl|NIBBABABA|2|115 >16_6_HC_humanized_1938 >16_6_HC_humanized_762

VKLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLGAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 360)

>cl|QIBBABABA|2|115 >16_6_HC_humanized_2031 >16_6_HC_humanized_621

VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VTVLS (SEQ ID NO: 361)

30

>cl|SIBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_993

VQLVESGGGLIQPRPLRLSCSGSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDDSVVHLQMNSLKSEDVAVYYCTRQYSGYGFSFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 362)

>cl|TIBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_956

VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWFRQHPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 YATWAESRLTISEDTSNIQLRLTSVTAADTAVYFCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 363)

40

>cl|VIBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_920

VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQFPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 ATWAKSRFTISTSKNQFSLKVDSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 364)

>cl|WIBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_278

【表 1 1 - 5】

VQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCEASGSDISSYHMGWIRQAPGKGLEWVGIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDDSTLYLQVNSLKTEDSAVYYCTTNQYSGYGFSFWGQGLTV
 TVSS (SEQ ID NO: 365)
 >cl|YIBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_169>16_6_HC_humanized_168
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMDSLRAEDTAIYYCAKNQYSGYGFSFWGQGLTV
 TVSS (SEQ ID NO: 366)
 >cl|ZIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_994
 VQLVESGGGLIQPGRSLRLSCSGSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDDSVVYLQMNSLRSEDTAVYYCTRNNQYSGYGFSFWGQGTMT
 VTVSS (SEQ ID NO: 367)
 >cl|BOBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_975>16_6_HC_humanized_978
 VQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNASLYLEMNSLRAEDTALYFCARNQYSGYGFSFWGQGTMT
 VTVSS (SEQ ID NO: 368)
 >cl|DOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_230
 QSLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 369)
 >cl|GOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1894
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFFSDYWLVT
 VSS (SEQ ID NO: 370)
 >cl|HOBABABABA|2|115>16_6_HC_humanized_2056>16_6_HC_humanized_672
 QSLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGLTV
 TVSS (SEQ ID NO: 371)
 >cl|LOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_657
 QSLEESGGRLVTPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSSLYLQMNSLRTEDESALYYCALNQYSGYGFSFWGQGLSV
 TVSS (SEQ ID NO: 372)
 >cl|MOBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1917>16_6_HC_humanized_677
 QSLEESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAKRRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGLTV
 VTVSS (SEQ ID NO: 373)
 >cl|POBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2038
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFPTSGYYY
 MDVS (SEQ ID NO: 374)
 >cl|QOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_23
 QSLLESGGDLVQPGGSLRLSCEASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDKSTLFLQMHSRLVEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 VTVSS (SEQ ID NO: 375)
 >cl|ROBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_21
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEFVSIIVSSGSA
 YYATWAKDRFTISRDNSTVYLQMDSLRTEDTAMYFCARNQYSGYGFSFWGQGLTV
 VTVSS (SEQ ID NO: 376)
 >cl|SOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_469

10

20

30

40

【表 1 1 - 6】

VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTSLFLHMSSLRGEDTAIYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 377)
 >cl|TOBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_2008
 QSLEESGGRLVTPGTSRLSCAVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YATWAKGRFTISRDNSTVYLQMNSLRAEDTAVFYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 378)
 >cl|VOBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_1013
 VQLVQSGGGVVPGRSLRLSCEVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRNNLTLYLQMNSLTAEDTALYFCARNQYSGYGFSFWGKGTT
 TVSS (SEQ ID NO: 379)
 >cl|XOBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_149
 VQLVQSGPGLVKPSRTLSLTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSA
 YATWAQNRLTISTSKNQFSLKLASVTAADTAVYFCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VSS (SEQ ID NO: 380)
 >cl|YOBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_113
 LQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVSGSDISSYHMGWIRQHPGKGLEWIGIIVSSGSA
 ATWAKSRITISTSKNQFSLKLTSVTAADTALYYCARNQYSGYGFSFWGRGTLTV
 S (SEQ ID NO: 381)
 >cl|BUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_965
 VQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGSDISSYHMGWIRQHPGKGLEWIGIIVSSGSA
 YATWAKSRVTISADTSKISLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 382)
 >cl|CUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_912
 VQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSA
 ATWAKSRVLISTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 383)
 >cl|HUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_12
 VQLVQSGGGVVPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 AYYATWAQGRVTISRDNSTVHLQITSLKSEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 384)
 >cl|KUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_924
 VQLVESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGSDISSYHMGWFRQPPGKGLEWIGIIVSSGSA
 YATWAKSRVTISTSKNQVSLKLSPVTGADTAVYFCARNQYSGYGFSFWGQGT
 VSS (SEQ ID NO: 385)
 >cl|LUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_273
 VQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQASGKGLEWIGIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTVSRSQNSVFLQMNSLETEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 386)
 >cl|MUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_2032
 QSLEESGGRLVTPGGSLRLSCAGSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAEGRFTISRDNATLYLQMNSLRVEDTAVYYCATNQYSGYGFSFWGQGT
 TVSS (SEQ ID NO: 387)
 >cl|NUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_879
 QSLEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDSSTLYLQMNNLRVEDTALYYCAHNQYSGYGFSFWGRGT
 Q (SEQ ID NO: 388)
 >cl|PUBBABABA|1|115 >16_6_HC_humanized_267

10

20

30

40

【表 1 1 - 7】

QSLEQSGGGLVQPGESLRLSCAGSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNASLFLQMNSLRVEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGT
 LVTSS (SEQ ID NO: 389)
 >cl|QUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1992
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLVWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNATLYLQMNSLRVEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGTLV
 TVSS (SEQ ID NO: 390)
 >cl|RUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1995
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGFSFWGPGTLVT
 VSS (SEQ ID NO: 391)
 >cl|SUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_917
 VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 ATWARSRITSETSKNLSLKLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGQGTTVTS
 S (SEQ ID NO: 392)
 >cl|TUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1934
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNASLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFGIFDYWVT
 VSS (SEQ ID NO: 393)
 >cl|VUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_200
 VQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGSDISSYHMGWIRQAPGKGLEWIGIIVSSGSAY
 ATWARSRTMSMSKNHFSKLRSVTAADTAVYFCARNQYSGYGFSFWGQGTTLVT
 VSS (SEQ ID NO: 394)
 >cl|WUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1977
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFTCPYFDYW
 VSS (SEQ ID NO: 395)
 >cl|XUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2027
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAY
 YATWAEGRFTISRDNSTLYLQMYSLRTEDTAVYYCARNQYSGYGFSFYFYGMGV
 WVSS (SEQ ID NO: 396)
 >cl|YUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1958
 VHLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSA
 YYATWAEGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDSATYYCARNQYSGYGFSFFGPPYYY
 YYMS (SEQ ID NO: 397)
 >cl|ZUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1949
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNSTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVKNQYSGYGFSFWGPGTLVT
 VSS (SEQ ID NO: 398)
 >cl|BACBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1905
 QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAY
 YATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTALYYCARNQYSGYGFSFVRGGYFYH
 MDS (SEQ ID NO: 399)

10

20

30

40

【0 3 3 2】

表 1 2. 1 6 - 6 V L ヒト化配列 — 9 5 % でクラスター化した I M G T - L i
 g M D B (Abyss) (6 4 個の配列)

【表 1 2 - 1】

>cl|CACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_586

IVLTQTPSSLSASVGDRITITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLAS
GVPSRFSGSRSGTDFTFITISLRPEDIATYYCLGGYDDDGETAFGGGKVEIK (SEQ
ID NO: 400)

>cl|DACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_411

IVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPNLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSATDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTRVEIK
(SEQ ID NO: 401)

>cl|FACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_372

IQLTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKAGKAPTLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVDIK
(SEQ ID NO: 402)

>cl|GACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1996

VVLTQTPSPVSTAVGGTVTLSCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQAPRLLIYRASNL
ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCLGGYDDDGETAKGPGTEVVVK
(SEQ ID NO: 403)

>cl|HACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1907>16_6_LC_humanized_716

LVMTQSPSSLSASEGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGRAPKLLIHRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQSEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTTVDVK
(SEQ ID NO: 404)

>cl|LACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1945>16_6_LC_humanized_1451

VELTQPPSPVSAAPGQKVTISCQSSHSVYYGDWLAWYQQLPGTAPKLLIYRASNLA
SGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCLGGYDDDGETAFGGGTRLTVL
(SEQ ID NO: 405)

>cl|NACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1004>16_6_LC_humanized_283

IQLTQSPSSVSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFALTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO: 406)

>cl|PACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1971

VVLTQTPSPVSTAVGGTVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKSGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 407)

>cl|QACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_802

IRMTQSPSSFSASTGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQSEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 408)

>cl|RACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_609

IRLTQSPSFLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 409)

>cl|SACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_587

VVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWFQQKPGKAPNLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 410)

>cl|TACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_305

IQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWFQQKPGKAPKSLIYRASNLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDSATYYCLGGYDDDGETAFGGGKVEIK (SEQ
ID NO: 411)

>cl|VACBABABA|12|110>16_6_LC_humanized_1877>16_6_LC_humanized_860

>16_6_LC_humanized_213>16_6_LC_humanized_902>16_6_LC_humanized_334

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

IQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 412)
 >cl|WACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1012>16_6_LC_humanized_65
 IQLTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKLEIK (SEQ
 ID NO: 413)
 >cl|XACBABABA|6|110>16_6_LC_humanized_988>16_6_LC_humanized_910
 >16_6_LC_humanized_956>16_6_LC_humanized_2056>16_6_LC_humanized_672
 IVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTRLEIK (SEQ
 ID NO: 414)
 >cl|CECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_253
 IVLTQSPSAMSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWFQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDSATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVDIK
 (SEQ ID NO: 415)
 >cl|DECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_218
 IVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKVPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGYDDDGETAFGPGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 416)
 >cl|GECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_136
 VVMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
 ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFASYCLGGYDDDGETAFGPGTKVDIK
 (SEQ ID NO: 417)
 >cl|HECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_129
 IVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQHKPGKAPRLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEVK
 (SEQ ID NO: 418)
 >cl|KECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_109
 IQLTQSPSSVSASVGDTITITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLAS
 GVPSPRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 419)
 >cl|LECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_103
 IVLTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTEFTLSINSLQPDDSATYFCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 420)
 >cl|MECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_954
 IVLTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKAEIK
 (SEQ ID NO: 421)
 >cl|PECBABABA|3|110>16_6_LC_humanized_851>16_6_LC_humanized_908
 >16_6_LC_humanized_912
 VVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
 ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 422)
 >cl|RECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_17
 IQLTQSPSSLSAAVGDRVTIACQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLSSISLQPGDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTKVQMK
 (SEQ ID NO: 423)
 >cl|XECBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_108>16_6_LC_humanized_946

10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

IVLTQSPSSVSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 424)
>cl|ZECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_882
VVLTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDSATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 425)
>cl|BICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_186
IQLTQSPSTLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQPDDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVVK
(SEQ ID NO: 426)
>cl|CICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_2041
VVLTQTPSPVSTAVGGTVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQSEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 427)
>cl|DICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_202
IRMTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKVPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDVATYYCLGGYDDDGETAFGPGTKVVK
(SEQ ID NO: 428)
>cl|FICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_192
VVMTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQAEDFTTYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEFK
(SEQ ID NO: 429)
>cl|GICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1982>16_6_LC_humanized_734
VELTQSPSSVSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFSLTITSLQPEDSATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 430)
>cl|KICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1944>16_6_LC_humanized_1895
IELTQSPSTLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLAS
GVPSRFSGSGSGTEFSLTITSLQPDDFATYYCLGGYDDDGETAFGPGTKVDIK (SEQ
ID NO: 431)
>cl|NICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1938>16_6_LC_humanized_762
VELTQSPDSLAVSLGERATINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNLA
SGVPDRFSGSGSGTDFLTITSLQAEDVAVYYCLGGYDDDGETAFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 432)
>cl|QICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_2031>16_6_LC_humanized_621
VELTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 433)
>cl|SICBABABA|4|110>16_6_LC_humanized_993>16_6_LC_humanized_880
>16_6_LC_humanized_23>16_6_LC_humanized_917
VVLTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO: 434)
>cl|VICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_920
IVMTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 435)
>cl|WICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_278

10

20

30

40

【表 1 2 - 4】

LVLTSQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWCQQKPGKSPTLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTGFTLTISGLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGKTKVEIR
(SEQ ID NO: 436)

>cl|YICBABA|1|110>16_6_LC_humanized_169

IVLTQSPSFLSAFVGDRITITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLAS
GVPSRFSGSGSGTGTEFTLTISGLQPEDFASYCLGGYDDDGETAFGGGKTKLEIK (SEQ
ID NO: 437)

>cl|ZICBABA|1|110>16_6_LC_humanized_994

IVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKVPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTGDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGYDDDGETAFGGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 438)

>cl|BOCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_975

IVLTQSPSTQSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTGTEFTLTISLQPDVFATYYCLGGYDDDGETAFGGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 439)

>cl|DOCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_230

VVLTQTPSPVSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKVLIIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTGDFTLTISTLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 440)

>cl|GOCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_1894

VVLTQTPSPVSTAVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYRQKPGKVPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTGDFTLTISSLQPEDVATYYGLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 441)

>cl|LOCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_657

VVLTQTPSPVSTSVGDRVSITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTGDFTLTITSLQPVDFATYYCLGGYDDDGETAFGPGTTVDAK
(SEQ ID NO: 442)

>cl|MOCBABA|2|110>16_6_LC_humanized_1917>16_6_LC_humanized_677

VVLTQSPSFLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTGTEFTLTISLQ
PEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGQTRLEIK (SEQ ID NO: 443)

>cl|POCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_2038

VVLTQTPSPVSTAVGGRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTGTEFTLTISLQDKPFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 444)

>cl|ROCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_21

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKVLIIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTGDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGPGTKVEVK
(SEQ ID NO: 445)

>cl|SOCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_469

IVLTQSPSLLSASIGDRVTIPCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLAS
GVPSRFSGSGSGTGTEFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGKTKVDIK (SEQ
ID NO: 446)

>cl|TOCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_2008

VVLTQTPSPVSTAVGGRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTGDFTLTIGSLQPEDFAAYFCLGGYDDDGETAFGGGKTKVEIK
(SEQ ID NO: 447)

>cl|WOCBABA|1|110>16_6_LC_humanized_168

10

20

30

40

【表 1 2 - 5】

IVMTQSPSTLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGKLEIK
(SEQ ID NO: 448)
>cl|XOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_149
IVLTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKRLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQPEDIAATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 449)
>cl|YOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_113
IVLTQSPSSVSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQLKPGKAPKLLINRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGPQTVDIK
(SEQ ID NO: 450)
>cl|ZOCBABABA|4|110>16_6_LC_humanized_978>16_6_LC_humanized_965
>16_6_LC_humanized_924>16_6_LC_humanized_879
IVLTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGKLEIK
(SEQ ID NO: 451)
>cl|GUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_818
VVLTPSPSSVSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 452)
>cl|HUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_12
VVMTPSPSTVSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNL
ASGVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQADDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 453)
>cl|LUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_273
LVMTQSPSSLSASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQSEDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 454)
>cl|MUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_2032
VVLTPSPVSTAVGGTGPINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNLA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCLGGYDDDGETAFGGGKLEIK
(SEQ ID NO: 455)
>cl|PUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_267
VVLTPSPSTLAASVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQPDDFATYYCLGGYDDDGETAFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 456)
>cl|QUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1992
VVLTPSPVSTAVGDRVITTCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 457)
>cl|RUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1995
VVLTPSPVSTAVGGTVTINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPXKLLIYRASNL
ASGVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCLGGYDDDGETAFGQGTVEVVVK
(SEQ ID NO: 458)
>cl|TUCBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1934>16_6_LC_humanized_1977
VVLTPSPVSTAVGGTVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTFITISGLQPEDIAATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 459)
>cl|VUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_200

10

20

30

40

【表 1 2 - 6】

VVLTQTPSPVSTAVGERATINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNLA
SGVPDRFSGTSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 460)
>cl|XUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_2027
VVLTQTPSPVSTAVGGTVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKRLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYXLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 461)
>cl|YUCBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1958>16_6_LC_humanized_1949
VVLTQTPSPVSTAVGGTVTIPCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 462)
>cl|BADBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1905
VVLTQTPSPVSTAVGGTVTINCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGQPPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 463)

10

【0 3 3 3】

表 1 3. 1 6 - 6 V H ヒト化配列 — 9 0 % でクラスター化した生殖細胞系列データベース (3 個の配列)

【表 1 3】

20

>cl|CABBABABA|43|115>16_6_HC_humanized_775>16_6_HC_humanized_722
>16_6_HC_humanized_563>16_6_HC_humanized_139>16_6_HC_humanized_988
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGL
VTVSS (SEQ ID NO: 464)
>cl|DABBABABA|39|115>16_6_HC_humanized_724>16_6_HC_humanized_565
>16_6_HC_humanized_141>16_6_HC_humanized_990>16_6_HC_humanized_985
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
YYATWAKGRFTISRKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRQYSGYGFSFWGPGLTV
TVSS (SEQ ID NO: 465)
>cl|REBBABABA|18|115>16_6_HC_humanized_365>16_6_HC_humanized_364
>16_6_HC_humanized_363>16_6_HC_humanized_360>16_6_HC_humanized_359
VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAYY
ATWAKSRVTISTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGLTVTV
SS (SEQ ID NO: 466)

30

【0 3 3 4】

表 1 4. 1 6 - 6 V L ヒト化配列 — 9 0 % でクラスター化した生殖細胞系列データベース (1 個の配列)

【表 1 4】

>cl|CACBABABA|100|110>16_6_LC_humanized_775>16_6_LC_humanized_724
>16_6_LC_humanized_722>16_6_LC_humanized_565>16_6_LC_humanized_563
VVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 467)

40

【0 3 3 5】

表 1 5. 1 6 - 6 V H ヒト化配列 — 9 5 % でクラスター化した生殖細胞系列データベース (1 0 個の配列)

【表 1 5】

>cl|CABBABABA|13|115>16_6_HC_humanized_775>16_6_HC_humanized_722
 >16_6_HC_humanized_563>16_6_HC_humanized_139>16_6_HC_humanized_987
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEYYVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMGLSLRAEDMAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 468)

>cl|DABBABABA|12|115>16_6_HC_humanized_724>16_6_HC_humanized_565
 >16_6_HC_humanized_141>16_6_HC_humanized_989>16_6_HC_humanized_936
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGTLV
 TVSS (SEQ ID NO: 469)

>cl|MABBABABA|9|115>16_6_HC_humanized_990>16_6_HC_humanized_937
 >16_6_HC_humanized_672>16_6_HC_humanized_407>16_6_HC_humanized_248
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQASGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRNNQYSGYGFSFWGPGTLV
 TVSS (SEQ ID NO: 470)

>cl|NABBABABA|27|115>16_6_HC_humanized_988>16_6_HC_humanized_935
 >16_6_HC_humanized_670>16_6_HC_humanized_405>16_6_HC_humanized_246
 VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 471)

>cl|PABBABABA|9|115>16_6_HC_humanized_985>16_6_HC_humanized_932
 >16_6_HC_humanized_667>16_6_HC_humanized_402>16_6_HC_humanized_243
 VQLVESGGGLVQPGSLRLSCTASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRNNQYSGYGFSFWGPGTLV
 TVSS (SEQ ID NO: 472)

>cl|QABBABABA|9|115>16_6_HC_humanized_973>16_6_HC_humanized_920
 >16_6_HC_humanized_655>16_6_HC_humanized_390>16_6_HC_humanized_231
 VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTNQYSGYGFSFWGPGTLV
 TVSS (SEQ ID NO: 473)

>cl|REBBABABA|12|115>16_6_HC_humanized_365>16_6_HC_humanized_364
 >16_6_HC_humanized_363>16_6_HC_humanized_360>16_6_HC_humanized_312
 VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIIVSSGSAYY
 ATWAKSRVTISTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGTLVTV
 SS (SEQ ID NO: 474)

>cl|WEBBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_359>16_6_HC_humanized_306
 >16_6_HC_humanized_41
 LQLQESGSGLVKPSQTLSTCAVSGSDISSYHMGWIRQPPGKGLEWIGIIIVSSGSAYY
 ATWAKSRVTISRKSNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGTLVTV
 SS (SEQ ID NO: 475)

>cl|XEBBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_357>16_6_HC_humanized_304
 >16_6_HC_humanized_39
 VQLQESGPGLVKPPGTLSTCAVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWIGIIIVSSGSAY
 YATWAKSRVTISKSNQFSLKLSSVTAADTAVYCCARNQYSGYGFSFWGPGTLVTV
 VSS (SEQ ID NO: 476)

>cl|CIBBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_343>16_6_HC_humanized_290
 >16_6_HC_humanized_25
 VQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSA
 YYATWAKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGFSFWGPGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 477)

10

20

30

40

【0 3 3 6】

表 1 6. 1 6-6 V L ヒト化配列 — 9 5 % でクラスター化した生殖細胞系列データベース (7 個の配列)

50

【表 1 6】

>cl|CACBABABA|3|110>16_6_LC_humanized_775>16_6_LC_humanized_724
 >16_6_LC_humanized_722
 VVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQPEDATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 478)

>cl|GACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_565>16_6_LC_humanized_563
 VVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKRLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 479)

>cl|KACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_141>16_6_LC_humanized_139
 VVLTQSPSSFSASTGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQSEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 480)

>cl|MACBABABA|62|110>16_6_LC_humanized_990>16_6_LC_humanized_988
 >16_6_LC_humanized_985>16_6_LC_humanized_973>16_6_LC_humanized_937
 VVLTQSPSSVSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNL
 ASGVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 481)

>cl|WACBABABA|6|110>16_6_LC_humanized_672>16_6_LC_humanized_670
 >16_6_LC_humanized_667>16_6_LC_humanized_655>16_6_LC_humanized_671
 VVLTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKVPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQPEDVATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 482)

>cl|GECBABABA|6|110>16_6_LC_humanized_248>16_6_LC_humanized_246
 >16_6_LC_humanized_243>16_6_LC_humanized_231>16_6_LC_humanized_247
 VVLTQSPSFLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQPEDFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 483)

>cl|YICBABABA|19|110>16_6_LC_humanized_47>16_6_LC_humanized_46
 >16_6_LC_humanized_45>16_6_LC_humanized_42>16_6_LC_humanized_41
 VVLTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSHSVYYGDWLAWYQQKPGKAPKLLIYRASNLA
 SGVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQPDDEFATYYCLGGYDDDGETAFGGGTEVVVK
 (SEQ ID NO: 484)

10

20

30

【0 3 3 7】

実施例 5：高分子及び細胞の精製のための抗リンカー抗体の使用

本明細書に開示される抗原結合分子は、配列 G S T S G S G K P G S G E G S T K G (配列番号 1) 及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G (配列番号 2)、G K P G S G E G (配列番号 3)、S G K P G S G E (配列番号 4 9 9) 及び／又は K P G S G (配列番号 5 0 0)、これらの配列を含む分子、並びにかかる分子を提示する細胞、かかる抗原結合分子をコードするポリヌクレオチドに特異的に結合する抗体等の抗原結合分子、並びに抗原結合分子のヒト化形態である。このため、本明細書に開示される抗原結合分子(例えば、抗体)を用いて、本明細書に開示される抗原結合分子によって認識されるエピトープ(例えば、G S T S G S G K P G S G E G S T K G (配列番号 1) 及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G (配列番号 2)、G K P G S G E G (配列番号 3)、S G K P G S G E (配列番号 4 9 9) 及び／又は K P G S G (配列番号 5 0 0)) を提示する高分子等の分子、ポリマー、細胞、物質等を精製することができる。

40

【0 3 3 8】

一実施形態では、本明細書に開示される抗原結合分子(例えば、クローン 8 及び／又は 1 6、並びにそのフラグメント)をビーズに付着させるか、樹脂に付着又は会合させ、これをカラム又は他の構造内に配置することができる。次いで、G S T S G S G K P G S G E G S T K G (配列番号 1) 及びその部分配列、特に G S G K P G S G E G (配列番号 2)、G K P G S G E G (配列番号 3)、S G K P G S G E (配列番号 4 9 9) 及び／又は

50

K P G S G（配列番号500）の全て又はフラグメントを含む分子を含むサンプルを、抗原結合分子を付着させた又は抗原結合分子と会合させたビーズ、樹脂等と接触させることができる。これにより、抗原結合分子とG S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）の全て又はフラグメントを含む分子とを含む会合複合体又は結合複合体の形成が可能となる。次いで、ビーズ又は樹脂をG S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）の全て又はフラグメントを含む分子の安定性を維持するように選択されたpHを有するバッファー溶液（例えばP B S、H E P E S、M O P S、T r i s、トリシン等）等の好適な溶液で洗浄することができる。洗浄によりサンプルの不要な非結合構成成分を除去することができる。洗浄工程に続いて、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）の全て又はフラグメントを含む分子を、形成された任意の会合又は結合複合体を破壊するように選択される溶出バッファー及び条件を用いて抗原結合分子から溶出させることができる。好適な溶出バッファーの例としては、モル過剰のペプチドエピトープとのインキュベーション、0.1Mグリシン（pH2.5～3.0）、及び0.1Mクエン酸（pH3.0）、50mM～100mMトリエチルアミン又はトリエタノールアミン（pH11.5）、10mM T r i s中の3.5M～4.0M塩化マグネシウム（pH7.0）、2M～6Mグアニジン、及び2M～8M尿素、又は遊離ペプチドG S T S G S G K P G S G E G S T K G及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）を含有する、限定されないが、10mM T r i s、H E P E S若しくは1×P B Sを含むバッファー溶液（pH約7～8）が挙げられる。溶出工程中にG S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）の全て又はフラグメントを含む、対象の溶出した分子、細胞及び部分を収集し、続いてサンプルをS D S ポリアクリルアミドゲル上に流すことによって純度を確認することができる。

10

20

30

【0339】

別の実施形態では、抗原結合分子を、エピトープを提示する任意の分子実体を含む溶液中に配置し、分子、細胞等の混合集団から精製し、300mM～500mM塩化ナトリウムで洗浄するか、又はpHを低下させ、タンパク質については1M T r i s、若しくはリン酸塩緩衝液、若しくはG S T S G S G K P G S G E G S T K G及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）等の遊離ペプチドを含有するバッファーで中和することによってビーズ、樹脂又は遊離抗体から溶出させることができる。続いて、透析を用いて物質を所望のバッファー条件に戻すことができる。

40

【0340】

具体的な実施形態では、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号1）及びその部分配列、特にG S G K P G S G E G（配列番号2）、G K P G S G E G（配列番号3）、S G K P G S G E（配列番号499）及び／又はK P G S G（配列番号500）の全て又はフラグメントを含む分子を提示する細胞を、本明細書に開示される抗原結合分子と会合させた磁性ビーズ（例えば、D Y N A B E A D S）とインキュベートすることができる。インキュベーションは、生理的条件下等の結合／会合複合体のどちらの形成も可能にする条件下において、この目的で選択される培地（例えば、R P M I - 1 6 4 0）の存在下で行うのが好ましい。

【0341】

50

次いで、ビーズに結合した細胞（GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）を含む分子を提示する）を、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）を含む分子を提示しない細胞から分離する。一実施形態では、磁石の存在下において10% FBSを添加したRPMI-1640等の培地でビーズを洗浄することができる。

【0342】

次いで、選択された細胞、すなわちGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）を含む分子を提示する細胞をビーズから分離することができる。初めに、選択された細胞を培地中で成長させる。細胞を48時間成長させた後、磁性ビーズを溶液中の細胞から分離し、捨てることで、所望の分子を提示する細胞の純粋な集団を残すことができる。

10

【0343】

代替的な実施形態では、ビーズは磁性ではないが、本実施形態でも、上記の工程を行い、細胞の完全性を維持するだけでなく、ビーズに結合した細胞とビーズに結合していない細胞との分離を可能にするように適合させることができる。

20

【0344】

代替的な実施形態では、本明細書に開示される抗原結合分子（例えば、クローン8及び／又は16、並びにそのフラグメント）をHisタグ付き（すなわち、短いポリヒスチジン配列で標識された）とし、これにより樹脂上に固定化された Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Cu^{2+} 又は Zn^{2+} 等の遷移金属イオンを含む樹脂を用いた細胞の分離を容易にすることができる。次いで、抗原結合分子をGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）を含む分子を提示することが知られている又は疑われる細胞と共に、細胞及び抗原結合分子を含む複合体の形成に好適な条件下でインキュベートすることができる。インキュベーションに続いて、細胞をウェルプレート、カラム又は他の構造等の固体構造内に配置され得る樹脂と接触させる。次いで、抗原結合分子-細胞複合体を、結合複合体の形成時に用いられる任意の溶液に含まれる任意のイミダゾールよりも高濃度のイミダゾールで洗浄することによって互いに分離することができる。次いで、溶出した細胞を遠沈し、RPMI又は他の好適な培地中で洗浄した後、培地に再懸濁することができる。

30

【0345】

実施例6：CAR陽性T細胞の選別

PBMCを、Ficoll-Paque密度遠心分離を用い、製造業者の取扱説明書に従って健常ドナーのleukopak（Hemacare（商標））から単離した。PBMCを、R10培地+IL-2（300IU/ml、Proleukin（商標）、Prometheus（商標）Therapeutics and Diagnostics）中のOKT3（50ng/ml、Miltenyi Biotec（商標））を用いて刺激した。刺激の2日後に、これらの活性化初代ヒトT細胞のウイルス形質導入によりCAR T細胞を生成した。形質導入は、スクリーニングに用いられるCARの起源に応じてレトロウイルス（pMSVGベクター）又はレンチウイルス（pGARベクター）のいずれかを用いて行った。CAR構築物発現及びウイルス形質導入効率の確認は、フィコエリトリン（PE）又はフルオレセインイソチオシアネート（FITC）にコンジュゲートしたプロテインLを用いて決定した。

40

【0346】

培養したCAR T細胞を培養物から取り出し、PBSで洗浄し、PBS（pH7.4）、0.2%（w/v）ウシ血清アルブミン及び0.09%アジ化ナトリウムを含む染色

50

バッファー中で30分間、PEにコンジュゲートした抗リンカー抗体と共にインキュベートした。細胞を染色バッファー中で2回洗浄し、再懸濁し、BD Ariaセルソーターを用いて選別した。負及び正にゲーティングされた細胞を選別後に組成について分析した(図10)。

【0347】

実施例7：抗原結合分子を用いたCAR陽性T細胞の刺激／活性化

T細胞は多くの場合、マウス抗CD3抗体であるクローンOKT3等の抗CD3抗体を、抗CD28抗体と共に用いて、それらのT細胞受容体(TCR)により刺激することで、第2のシグナル又は共刺激シグナルを生じる。CAR T細胞は、同種抗原との相互作用時に、CD28等のそれらの細胞内CD3ゼータ及び共刺激ドメインにより両方のシグナルを生じることができる。

10

【0348】

したがって、特異的抗原結合分子(例えば、本明細書に開示されるもの：クローン8及び／又は16、並びにそのフラグメント等のGSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)及びその部分配列、特にSGSGKPGSGEG(配列番号2)、GKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及び／又はKPGSG(配列番号500)を含む分子を認識する抗体等の抗原結合分子)によって認識される特異的エピトープを含む分子を提示するCAR陽性T細胞を活性化する方法も提供される。この方法は、GSTSGSGKPGSGEGSTKG(配列番号1)及びその部分配列、特にSGSGKPGSGEG(配列番号2)、GKPGSGEG(配列番号3)、SGKPGSGE(配列番号499)及び／又はKPGSG(配列番号500)を含むキメラ抗原受容体(CAR)等の活性化ドメインを含有するT細胞上の対象のタンパク質を認識する任意の抗体に適合させることができる。活性化は、CARの細胞外構成成分又は同様の分子を特異的に認識するプレートに結合した、ビーズに結合した、ポリマーに結合した又は他の形態の抗体を用いて達成することができる。

20

【0349】

本実施例では、CAR+T細胞を本明細書で提供されるもの等の抗リンカー抗体によりin vitroで選択的に刺激することができることが示される。比較を目的として、T細胞をin vitroで活性化するために一般に用いられるOKT3抗体(例えば、Landegren et al., (1984) Eur. J. Immunol. 14(4):325-28を参照されたい)を、全てのT細胞を刺激するために使用することができる。T細胞を成長させるためのバッグ、フラスコ、プレート若しくは他の容器を刺激に使用してもよく、又は本明細書に記載されるようにウェルプレートを刺激に使用してもよい。

30

【0350】

一例では、CAR-T細胞を実施例4に記載のように選別し(図10)、混合してCAR陽性細胞のパーセンテージが一定の細胞の集団を形成した。次いで、これらの細胞をOpTmizer培地中において37℃で24時間にわたって選別から回復させた。12ウェル組織培養処理プレートを、1.5µg/mLのOKT3又は抗リンカー抗体のいずれかと共にHBSS中において37℃で2時間インキュベートし、HBSSで3回洗浄した。規定の集団の0.5e6個のT細胞を、IL-2を含む2mLのOpTmizer培地中において抗体で予めコーティングしたプレートに添加し、細胞を37℃で最大1週間インキュベートし、様々な時点でサンプリングした。

40

【0351】

サンプルをフローサイトメトリーによる分析に供し、CAR並びにCD25、CD69及び4-1BBを含む様々な活性化マーカーの存在を確認した。時間と共に、OKT3抗体が全てのT細胞を刺激し、CAR陽性細胞のパーセンテージが変化しないことが観察された。対照的に、抗リンカー抗体と共にインキュベートした場合、CAR陽性であるT細胞が刺激を受けて増殖し、集団に占めるパーセンテージがより大きくなった(図11)。加えて、T細胞の表面上のCD69及び4-1BBのレベルによって観察されるようにOKT3が全てのT細胞を刺激することが観察された。対照的に、抗リンカー抗体による刺

50

激はCAR陽性細胞を選択的に刺激した（図12A及び図12B）。

【0352】

このため、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）を含む分子を提示する細胞を*in vitro*で選択的に刺激することができる。

【0353】

実施例8：*in vivo*での抗原結合分子を用いたCAR陽性T細胞の刺激／活性化

本実施例では、CAR+T細胞を本明細書で提供される抗リンカー抗体により*in vivo*で選択的に刺激した。MM1S細胞を雌性NSGマウスに移植した。MM1S細胞を除去するために、ペプチドGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）を含むCAR-T細胞を6日目に注射した。13日目に、フルデオキシグルコース陽電子放出断層撮影（FDG-PET）実験を行い、ベースライン代謝を評定した。クローン8抗リンカー抗体を各マウスに注射し、FDG-PET実験を24時間後に繰り返した。図13に示されるように、抗体処理後のFDG-PETシグナルの増大は、後肢において最もよく観察され、抗リンカー注射に応答した*in vivo*でのCAR+T細胞の刺激が示された。

【0354】

実施例9：ダイアボディを用いた特異的ペプチドを含有する分子を発現する細胞の枯渇

本実施例では、CAR+T細胞を、クローン8及び16等の抗リンカー結合部分を含む抗リンカー／抗ヒトCD3ダイアボディにより*in vitro*で選択的に死滅させることができる。特異的エピトープGSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）を含有するCARを形質導入したT細胞（CAR1）、エピトープを含有しないCARを形質導入したT細胞（CAR2）、又は形質導入しないT細胞（モック）を、96ウェルU底プレートにおいてT細胞サプリメント、ペニシリン、ストレプトマイシン、グルタミン及びIL-2を含むOpTmizer培地中で成長させた。各ウェルは20000個のT細胞を含有していた。ダイアボディをCAR及びモックで形質導入したT細胞サンプルの各々に1.28pM~100nMの濃度で添加した。16時間後に、細胞をLive/Dead Violet（Molecular Probes）及び組み換えプロテインL／ストレプトアビジン-PEで染色し、ダイアボディの濃度に応じた死細胞の数及びCAR+T細胞のパ

ーセンテージを評定した。図14Aに示されるように、膜が破裂した細胞に結合する色素の量はCAR1サンプル中で増大し、対照CARの発現又はCARの非発現は色素蛍光の顕著な増大をもたらさない（それぞれCAR2及びモックを参照されたい）。このことは、CAR2 T細胞と比較したCAR1 T細胞のパーセンテージの減少によって更に観察することができる（図14B）。CAR1細胞はおおよそ40%陽性から開始するが、最高のダイアボディ濃度で全T細胞の約10%まで枯渇し、CAR2 T細胞は20%と一定のCAR+にとどまる。このため、GSTSGSGKPGSGEGSTKG（配列番号1）及びその部分配列、特にGSGKPGSGEG（配列番号2）、GKPGSGEG（配列番号3）、SGKPGSGE（配列番号499）及び／又はKPGSG（配列番号500）を含む分子を提示する細胞を、T細胞に特異的なダイアボディ及び特異的ペプチドにより*in vitro*で選択的に枯渇させることができる。

10

20

30

40

【図 1】

Figure 1A

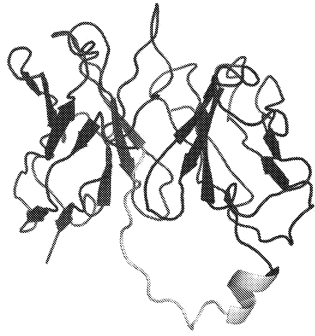
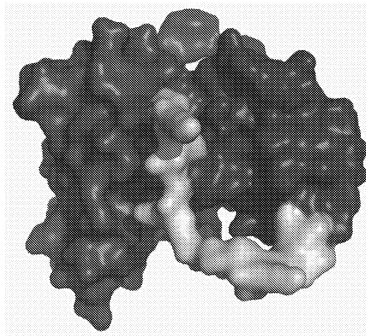


Figure 1B



【図 2】

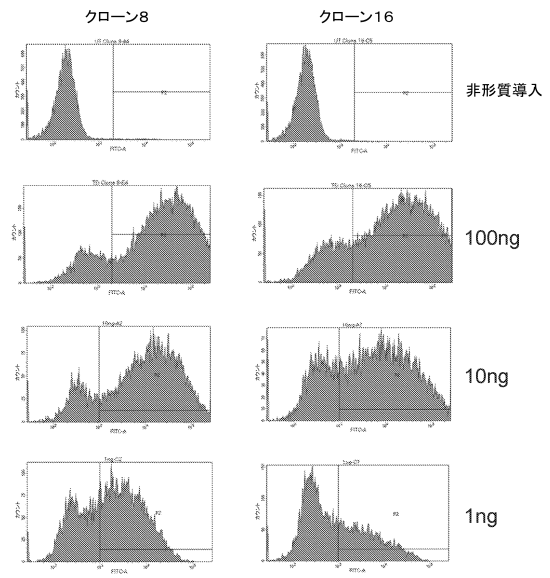


Figure 2

【図 3】

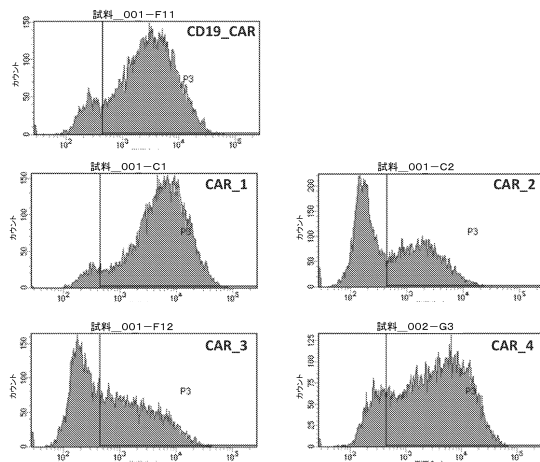


Figure 3

【図 4】

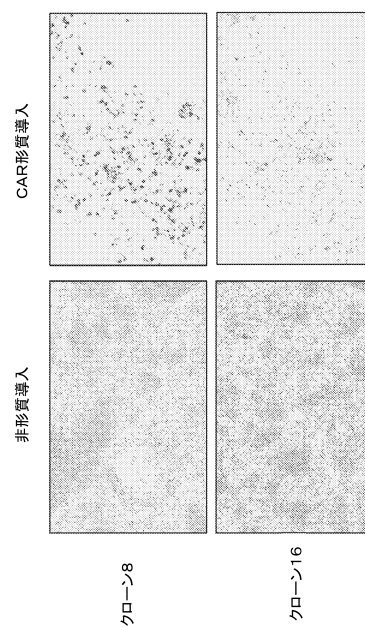


Figure 4

【図 5】

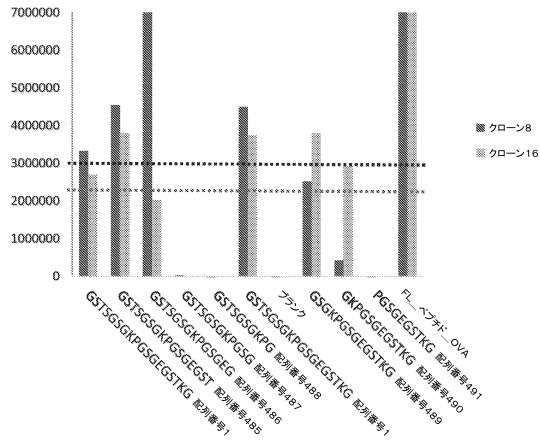


Figure 5

【図 6 - 1】

配列	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
8_HC	NLAII	492	DIDGRGDIYCATAWAK	8	DGDGSGWGDFNF	9
16_HC	SYHMG	493	IIVSSGSAYYATWAK	20	NQYSGYGF	21
8_LC	QASQSISTALA	13	RASTLAS	14	QQGWSTVNVN	15
16_LC	QSSHSVYGDWLA	25	RASNLAS	26	LGYYDDGETA	27

配列	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
8_HC	GFTISNL	7	DIDGRGDIYCATAWAK	8	DGDGSGWGDFNF	9
16_HC	GSDISSY	19	IIVSSGSAYYATWAK	20	NQYSGYGF	21
8_LC	QASQSISTALA	13	RASTLAS	14	QQGWSTVNVN	15
16_LC	QSSHSVYGDWLA	25	RASNLAS	26	LGYYDDGETA	27

配列	CDR1	配列番号	CDR2	配列番号	CDR3	配列番号
8_HC	GFTISNLAII	494	DIDGRGDIYCATAWAK	8	DGDGSGWGDFNF	9
16_HC	GSDISSYHMG	495	IIVSSGSAYYATWAK	20	NQYSGYGF	21
8_LC	QASQSISTALA	13	RASTLAS	14	QQGWSTVNVN	15
16_LC	QSSHSVYGDWLA	25	RASNLAS	26	LGYYDDGETA	27

Figure 6

【図 6 - 2】

クローン8	配列番号
VH DNA	4
VH AA (CDRは下線部)	5
HC AA (CDRは下線部)	6
VL DNA	10
VL AA (CDRは下線部)	11
LC AA (CDRは下線部)	12

Figure 6 (Cont.)

【図 6 - 3】

クローン16	配列番号
VH DNA	16
VH AA (CDRは下線部)	17
HC AA (CDRは下線部)	18
VL DNA	22
VL AA (CDRは下線部)	23
LC AA (CDRは下線部)	24

Figure 6 (Cont.)

【図 7】

リンカー配列内の抗体エピートープ	リンカー配列	クローン8エピートープ	クローン16エピートープ
	GSTSGSGKPGSGEGSTKGG	GSGKPGSGEG	GKPGSGEG
		配列番号2	配列番号3
		SGKPGSGE	KPGSG
	配列番号1	配列番号499	配列番号500

Figure 7

【図 8－1】

8－4 VHヒト化配列 ー 90%でクラスター化したIMGT－LigM DB (Abyxis) (18個の配列)

>8_4_HC_humanized_866
VQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNST
LYLQMNSLRADDTAVYYCARDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 28)
>8_4_HC_humanized_673
QSVVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGPWEVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSSL
YLQMNSLRTEDTAVYYCAKDGSGSGWGDFNFWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 29)
>8_4_HC_humanized_631
QSVEESGGRVTPGATVKISKVSGFTISNLAIIWVQAPKGLEWMGDIIDGRGDIYCATWAQGRVITADSSST
AYMELNGLRYADTAVYYCATDGGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 30)
>8_4_HC_humanized_1002
QSLEESGGGVVQPGKSLRLSCTASGFTISNLAIIWVRQAPKGLESVADIDGRGDIYCATWATGRFAISRDNKSLY
LHMDNLRAEDTAVYYCARDGSGSGWGDFNFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 31)
>8_4_HC_humanized_771
QSLEQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISKSKNTL
YLQMNSLRADDTAVYYCAVDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 32)
>8_4_HC_humanized_849
QSVEESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNASNL
LQMNSLRADDTAVYYCAVDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 33)
>8_4_HC_humanized_706
VLLLESGGGLAPGGTSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEWVSDIDGRGDIYCATWARGRFISRDNSTLY
LQMNSLRADDTAVYYCAKDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 34)
>8_4_HC_humanized_703
VQLVESGGLTVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEYVSDIDGRGDIYCATWAKGRITISRDNSTLSL
QMSTLRTEDTAVYYCVRDGGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 35)
>8_4_HC_humanized_278
VQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEWVGDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDDSTL
YLQVNSLKTEDSAVYYCTTDGGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 36)
>8_4_HC_humanized_800
QSVLESGLVQPKPSETLSLCTVSGFTISNLAIIWVRQPPKGLEWIGDIDGRGDIYCATWAKSLRTISTSKNQFSRL
LTSVTAADTAMYYCAVDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 37)
>8_4_HC_humanized_809
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEWLSIDIDGRGDIYCATWARGRFAISNARNSL
YLQMNSLRDEDTAVYYCARDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 38)

Figure 8

【図 8－2】

>8_4_HC_humanized_273
VQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQASGKGLEWIGDIDGRGDIYCATWAKGRFTVSRQNS
VFLQMNSLETEDTAVYYCARDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 39)
>8_4_HC_humanized_716
QSVLESGGGWVQGRSLRLSCASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNNS
LYLQMNSLRPEDTALYYCAKDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 40)
>8_4_HC_humanized_202
VQLQESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEYVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTLY
LQMNSLRADTMAVYYCAVDGSGSGWGDFNFWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 41)
>8_4_HC_humanized_21
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEFVSDIDGRGDIYCATWAKDRFTISRDNSTVY
LQMDSLRTEDTAMYYCARDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 42)
>8_4_HC_humanized_173
QSVEESGGRVTPGGSRLSCTATGFTISNLAIIWFRQAPKGLEWVGDIIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSSL
YLQMNSLKTEDTAVYYCARDGSGSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 43)
>8_4_HC_humanized_23
QSVLESGGDLVQPGGSLRLSCEASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISKSKHTLF
LQMHSLRVEDTAVYYCAKDGSGSGWGDFNFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 44)
>8_4_HC_humanized_879
QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISNLAIIWVRQAPKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDSSTLY
LQMNNLRVEDTALYYCAHDGSGSGWGDFNFWGRGTQTVTVSS (SEQ ID NO: 45)

Figure 8 (cont.)

【図 8－3】

8－4 VHヒト化配列 ー 90%でクラスター化したIMGT－LigM DB (Abyxis) (39個の配列)

>8_4_LC_humanized_866
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKRLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS
LQPEDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 46)
>8_4_LC_humanized_340
DIQMTQSPFSLASVGDRTVITCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 47)
>8_4_LC_humanized_322
DIQLTQSPFSLASVGDTSITCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKRLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 48)
>8_4_LC_humanized_305
DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 49)
>8_4_LC_humanized_303
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTFITIS
LQPEDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 50)
>8_4_LC_humanized_291
DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFSLTISL
QPEDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 51)
>8_4_LC_humanized_217
DIVMTQSPDLSAVSLGERATINLCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
LQAEADVAYYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 52)
>8_4_LC_humanized_197
AYDMTQTPATLSLSPGERATLSCQASQSIETALAWYQQKPGQAPRLIYRASTLASGIPARFSGSGSGTDFTLTIS
LEPEDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTVEVVR (SEQ ID NO: 53)
>8_4_LC_humanized_169
EIVLTQSPFSLAFVGDRTITCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLC
PEDFASYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 54)
>8_4_LC_humanized_17
DIQLTQSPSSLSAAGDRVTIACQASQSIETALAWYQQKPKGAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
QPGDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 55)
>8_4_LC_humanized_13
DIQMTQSPSSLSASVGDSTVITCQASQSIETALAWYQQKPKGAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIN
LQPEDFATYYCQGWSTVNVNDFGQGTKEIK (SEQ ID NO: 56)

Figure 8 (cont.)

【図 8－4】

```

>8_4_LC_humanized_791
AYELTQTPLSPVTLGGQPAISQASQSISTALAWLHQRPGQPPRLLIYRASTLASGVPDRFSGSGAGTAFTLKISR
VEVEDGIIYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 57)
>8_4_LC_humanized_673
AYDMTQTPASVEVSPGERATLSCQASQSISTALAWYQHKPGQAPRLLIYRASTLASGIPARFSGSGTEFTLTIS
VQSDDFAVYYCQGGWSTVNVNDNVFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 58)
>8_4_LC_humanized_678
AYELTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWFQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL
LPDFAFYCCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 59)
>8_4_LC_humanized_631
AYDMTQTPASVEVSVGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 60)
>8_4_LC_humanized_1002
AYELTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVSSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKLEIK (SEQ ID NO: 61)
>8_4_LC_humanized_775
AYELTQTPLSPVTLGGQPAISQASQSISTALAWLQRPQGQPPRLLIYRASTLASGVPDRFSGSGARTDFTLNISR
VEAEDAGVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKLEIK (SEQ ID NO: 62)
>8_4_LC_humanized_771
AYELTQSPATLSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQKPGQAPRLLIYRASTLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTRVEIK (SEQ ID NO: 63)
>8_4_LC_humanized_188
DIQLTQSPSTLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPPRFSGSGSGTEFTLTISLQ
PDDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGQTKVVVR (SEQ ID NO: 64)
>8_4_LC_humanized_717
ELVMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPNLLIYRASTLASGIPSRFSGSGSGTYFTLTING
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 65)
>8_4_LC_humanized_1048
SYELTQTPSSVSPGQATARITCQASQSISTALAWYQKPGQAPKLLIYRASTLASGIPERFSGSGSGTTVLTISGV
QAEDEADYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKLTVL (SEQ ID NO: 66)
>8_4_LC_humanized_849
AYELTQSPSLSLVTPGQPAISQASQSISTALAWLQKPGQPPQLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR
VEAEDGVVYYCQGGWSTVNVNDNVFGQTKVEIK (SEQ ID NO: 67)
>8_4_LC_humanized_1016
DIELTQSPSSLASIGDRVSITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFAFYCCQGGWSTVNVNDNVFGGQTRVEIK (SEQ ID NO: 68)

```

Figure 8 (cont.)

【図 8－5】

```

>8_4_LC_humanized_978
EIVLTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 69)
>8_4_LC_humanized_706
DIQMTQTPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDVATYYCQGGWSTVNVNDNVFGQGRVEFK (SEQ ID NO: 70)
>8_4_LC_humanized_278
ELVLTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWCQKPGKSPPTLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISL
QPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 71)
>8_4_LC_humanized_129
EIVMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPRLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPDDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 72)
>8_4_LC_humanized_1133
AYDMTTQPPSVSPGQTASITCQASQSISTALAWYQKPGQSPVLIIYRASTLASGIPERFSGSGSGNTATLTIS
GTQAMDEADYYCQGGWSTVNVNDNVFGGTGEVVR (SEQ ID NO: 73)
>8_4_LC_humanized_881
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPNLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVQIK (SEQ ID NO: 74)
>8_4_LC_humanized_882
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDSATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKLEIK (SEQ ID NO: 75)
>8_4_LC_humanized_273
ELVMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISG
LQSEDFAFYCCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 76)
>8_4_LC_humanized_716
ELVMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTEFTLTISG
LQSEDFAFYCCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVVK (SEQ ID NO: 77)
>8_4_LC_humanized_677
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTRLEIK (SEQ ID NO: 78)
>8_4_LC_humanized_192
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS
LQAEDEFTYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEFK (SEQ ID NO: 79)

```

Figure 8 (cont.)

【図 8－6】

```

>8_4_LC_humanized_802
AIRMTQSPSSFASTGDRVTITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISCL
QSEDFAFYCCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 80)
>8_4_LC_humanized_54
AYGMTQSPDLSAVSLGERASINCAQASQSISTALAWYQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS
SLQAFEDAVVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 81)
>8_4_LC_humanized_173
AIQMTQSPFSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWFQKPGKAPKSLIYRASTLASGVSKFSFGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGQGTRLVVR (SEQ ID NO: 82)
>8_4_LC_humanized_224
AYDMTQTPASVSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQKPGQAPRLLIYRASTLASGIPDRFRSGSATDFTLTIS
RLPEDFAVVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGQTEVVR (SEQ ID NO: 83)
>8_4_LC_humanized_657
AYDMTQTPASVEVSVGDRVSITCQASQSISTALAWYQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTIT
SLQVPDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGPGTTVDAK (SEQ ID NO: 84)

```

Figure 8 (cont.)

【図 8－7】

8－4 VHヒト化配列 ー 95%でクラスター化したIMGT－LigM DB (Abysis) (47個の配列)

```

>c|CABBAABABA|10|117>8_4_HC_humanized_866>8_4_HC_humanized_340
>8_4_HC_humanized_336>8_4_HC_humanized_332>8_4_HC_humanized_322
VQLVESGGGVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNLSRAEDTAVYYCAVDGDSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 85)
>c|KABBAABABA|13|117>8_4_HC_humanized_315>8_4_HC_humanized_314
>8_4_HC_humanized_305>8_4_HC_humanized_303>8_4_HC_humanized_296
VQLVQSGGGVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNST
LYLQMNLSRAEDTAVYYCAVDGDSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 86)
>c|TABBAABABA|8|117>8_4_HC_humanized_217>8_4_HC_humanized_197
>8_4_HC_humanized_678>8_4_HC_humanized_978>8_4_HC_humanized_635
VQLVESGGGLVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNLSRAEDTAVYYCARDGDSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 87)
>c|WABBAABABA|7|117>8_4_HC_humanized_169>8_4_HC_humanized_122
>8_4_HC_humanized_676>8_4_HC_humanized_893>8_4_HC_humanized_57
VQLVESGGGLVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNLSRAEDTAVYYCAKDGDSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 88)
>c|ZABBAABABA|1|117>8_4_HC_humanized_17
VQLVESGGGLVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGRGLVWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNAT
LYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGDSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 89)
>c|CEBBABABABA|1|117>8_4_HC_humanized_791
QSVLESGGGLVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNLSRAEDTAVYYCAKDGDSGWGDFNFWGRGTHVTYVSS (SEQ ID NO: 90)
>c|DEBBABABABA|1|117>8_4_HC_humanized_673
QSVVESGGVVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKPEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSSL
YLQMNLSRTEDTAVYYCAKDGDSGWGDFNFWGQGTMTVTSS (SEQ ID NO: 91)
>c|GEBBABABABA|1|117>8_4_HC_humanized_631
QSVESGGRVTPGATVKISCKVSGFTISNLAIIWVQAPGKGLEWVMGDIIDGRGDIYCATWAKGRVTTTADSS
AYMELNGLRYADTAVYYCATDGDGSGWDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 92)
>c|HEBBABABABA|1|117>8_4_HC_humanized_1002
QSLVESGGVVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKLESVADIDGRGDIYCATWATGRFAISRDNKSLY
LHMDNLSRAEDTAVYYCARDGDSGWGDFNFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 93)
>c|KEBBABABABA|1|117>8_4_HC_humanized_775
QSVLESGGGLVQPGKSLRSCAASGFTISNLAIIWVRQASGKLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNLSRAEDTAVYYCAVDGDSGWGDFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 94)

```

Figure 8 (cont.)

【図 8－8】

>c|LEBBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_771>8_4_HC_humanized_772
QSLEQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISKSKNTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 95)
>c|NEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_188
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWASDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDSSTL
YLQMNSLRTDDTAVYYCAADGGSGWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 96)
>c|PEBBABABA|9|117>8_4_HC_humanized_186>8_4_HC_humanized_292
>8_4_HC_humanized_283>8_4_HC_humanized_204>8_4_HC_humanized_201
VQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 97)
>c|QEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_717
QSVLESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNAS
LYLEMKSLRAEDTAIYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 98)
>c|REBBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_1048>8_4_HC_humanized_675
QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNASL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 99)
>c|SEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_849
QSVEESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNASLN
LQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 100)
>c|TEBBABABA|3|117>8_4_HC_humanized_1016>8_4_HC_humanized_295
>8_4_HC_humanized_319
VQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 101)
>c|XEBBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_868>8_4_HC_humanized_55
QQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCVKDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 102)
>c|YEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_862
VRLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
HLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 103)
>c|ZEBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_715
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRKNL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 104)
>c|BIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_706
VLLSESGGLAQPGGTLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWARGFIISRDNSTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCAKDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 105)

Figure 8 (cont.)

【図 8－9】

>c|CIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_703
VQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRITISRDNSTSL
QMSTLRGTEDTAVYYCVRDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 106)
>c|FIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_341
VQLVQSGGSLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNST
LYLQMNSLRADDTAVYYCAVDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 107)
>c|KIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_301
VQLVESGGDLVQPGESLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 108)
>c|QIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_278
VQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDDSTL
YLQVNSLKTEDSAVYYCTTDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 109)
>c|TIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_129
MQLVESGGGLVQPGSLRLSCVTSSTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLRPEDTAVYYCAKDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 110)
>c|XIBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_800
QSVLESGLVKPSETLSLTCTVSGFTISNLAIIWVRQPPGKGLEWIGDIDGRGDIYCATWAKSRLTISTSKNQFSLR
LTSVTAADTAMYYCAVDGDSGSWGFNFWGQGLTVSVSS (SEQ ID NO: 111)
>c|YIBBABABA|7|117>8_4_HC_humanized_1133>8_4_HC_humanized_881
>8_4_HC_humanized_677>8_4_HC_humanized_192>8_4_HC_humanized_65
QSVEESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 112)
>c|FOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_882
QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQPPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRKSTV
YLQMNSLRKTEDTAVYYCTADGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 113)
>c|GOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_660
QSVEESGGGLQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTLYL
QMSTLRAEDTAVYYCALDGGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 114)
>c|HOBABABABA|2|117>8_4_HC_humanized_1051>8_4_HC_humanized_1050
VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRKNL
YLQMNSLKTEDTAVYYCTVDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 115)
>c|MOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_809
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWARGFAISNARNSL
YLQMNSLRDEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 116)

Figure 8 (cont.)

【図 8－10】

>c|VOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_273
VQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQASGKGLEWIGDIDGRGDIYCATWAKGRFTVSRSQNS
VFLQMNSLETEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 117)
>c|WOBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_716
QSVEESGGWVQPGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNNS
LYLQMNSLRPEDTALYYCAKDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 118)
>c|ZOBABABABA|1|117>8_4_HC_humanized_202
VQLQESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTLY
LQMGSLRAEDMAVYYCAVDGDSGSWGFNFWGQGLTMVTVSS (SEQ ID NO: 119)
>c|GUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_54
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTISNLAIIWVRQPPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNATL
YLQMNSLRAEDTAVYYCAVDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 120)
>c|HUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_21
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKDRFTISRDNSTVY
LQMDSLRTEDTAMYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 121)
>c|KUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_788
QSVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
FLQISSLRAEDTAVYYCAKDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 122)
>c|MUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_762
VKLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLGAEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 123)
>c|PUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_173
QSVEESGGRVLTPGGSLRLSCTATGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDDNSL
YLQMNSLKTEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 124)
>c|RUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_224
QSVEESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRKNL
YLQMNSLKTEDTAVYYCATDGDGSGWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 125)
>c|VUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_672
QSVVESGGGLQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCALDGGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 126)
>c|XUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_267
QSVEQSGGGLVQPGESLRLSCASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVADIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNAS
LFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 127)

Figure 8 (cont.)

【図 8－11】

>c|YUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_23
QSVLESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISKSKHTFL
LQMHSRLVEDTAVYYCAKDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 128)
>c|ZUBBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_657
QSVEESGGRVLTPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSSLY
LQMNSLRTEDSALYYCAIDGDSGSWGFNFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 129)
>c|BACBABABA|1|117>8_4_HC_humanized_879
QSVEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSDIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDSSTLY
LQMNNLRVEDTALYYCAHDGDSGSWGFNFWGRGTQTVTVSS (SEQ ID NO: 130)

Figure 8 (cont.)

【図 8－1 2】

8－4 VHヒト化配列 ― 95%でクラスター化したIMGT―LigM DB
(Abyssis) (99個の配列)

```
>c|CACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_866
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQSIStALAWYQQKPGKAPKRLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGTEfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 131)
>c|DACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_340
DIQMTQSPfSLsASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyFcQqGwStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 132)
>c|FACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_336
DIQLTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISSL
QPEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 133)
>c|GACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_332
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 134)
>c|HACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_322
DIQLTQSPfSLsASvGdTvItCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISSL
QPEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 135)
>c|KACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_315
DIQLTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGTGfTLTISSL
QPEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 136)
>c|LACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_314
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 137)
>c|MACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_305
DIQLTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISSL
QPEDsATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 138)
>c|NACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_303
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTfTISS
LQpEDiATyYcQqGwStVnVdNfVgPgTKvDiK (SEQ ID NO: 139)
>c|PACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_296
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsTfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 140)
>c|QACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_294
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 141)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－1 3】

```
>c|RACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_291
DIQLTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfSLTISSL
QPEDLATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 142)
>c|SACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_284
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsKfSGSGSGTEfTLTISSL
QPDDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTRLEiK (SEQ ID NO: 143)
>c|TACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_217
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINcQASQSIStALAWYqQKPGQPpKLIYRAStLASGVPDRfSGSGSGDfTLTISS
LQAEdVAVyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 144)
>c|VACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_197
AYDMTQTpATLSpGERATLSQASQSIStALAWYqQKPGQAPRLIYRAStLASGIPARfSGSGSGDfTLTISS
LEPFdFAYyYcQqGwStVnVdNfVgGgTEVvVR (SEQ ID NO: 145)
>c|WACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_169
EIVLTQSPfSLsAFvGDRITITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGTEfTLtISLqQ
PEDfAsYyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 146)
>c|XACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_122
DVVMTQSPASLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSRTDfTfTISS
LQpEDiATyYcQqGwStVnVdNfVgPgTKvDiK (SEQ ID NO: 147)
>c|YACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_44
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGTEfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 148)
>c|ZACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_17
DIQLTQSPSSLSAAvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLtISSL
QPGDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvQMk (SEQ ID NO: 149)
>c|BCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_13
DIQMTQSPSSLSASvGDSvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGTEfTLTING
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 150)
>c|CECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_791
AYELTQTpLSspVTLGQpASIScQASQSIStALAWLHQRPgQPRLIYRAStLASGVPDRfSGSGAGTAfTLKISR
VEVEDvGIYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 151)
>c|DECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_673
AYDMTQTpASVEvSPGERATLSQASQSIStALAWYqQKPGQAPRLIYRAStLASGIPARfSGSGSGTEfTLTISS
VQSDdFAVYyCqQgWStVnVdNfVgPgTKvDiK (SEQ ID NO: 152)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－1 4】

```
>c|FECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_678
AYELTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWfQqKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISSL
LPtDFATyFcQqGwStVnVdNfVgGgTQvEiK (SEQ ID NO: 153)
>c|GECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_631
AYDMTQTpASVEvSGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLtIS
SLQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 154)
>c|HECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1002
AYELTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVsRfSGSGSGDfTLTISSL
QPEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 155)
>c|KECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_775
AYELTQTpLSspVTLGQpASIScQASQSIStALAWLQQRpGQPPRLIYRAStLASGVPDRfSGSGGARTDfTLNISR
VEAEdAGvYyCqQgWStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 156)
>c|LECBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_771>8_4_LC_humanized_772
AYELTQSPATLSLSPGERATLSQASQSIStALAWYqQKPGQAPRLIHRASStLASGIPARfSGSGSGDfTLTISSL
EPEDfAVYyCqQgWStVnVdNfVgGgTRvEiK (SEQ ID NO: 157)
>c|MECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_676
AYDMTQSPATLSLSPGERATLSQASQSIStALAWYqQKPGQAPRLIYRAStLASGIPARfSGSGSGDfTLTISS
LEPFdFAYyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 158)
>c|NECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_188
DIQLTQSPSTLSASvGDRITITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPPRfSGSGSGTEfTLTISSLQ
PDDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTVvVR (SEQ ID NO: 159)
>c|PECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_186
DIQLTQSPSTLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGTEfTLTISSL
QPDDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvVR (SEQ ID NO: 160)
>c|QECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_717
ELVMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPNLIYRAStLASGIPsRfSGSGSGYfTLTING
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvDiK (SEQ ID NO: 161)
>c|RECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1048
SYELTQTpPSvSVSPGQTARITCQASQSIStALAWYqQKPGQAPKVIYRAStLASGIPERfSGSGSGTtVTLTISGV
QAEDEAdYyCqQgWStVnVdNfVgGgTKLTVL (SEQ ID NO: 162)
>c|SECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_849
AYELTQSPSLSVTPGQpASIScQASQSIStALAWYlQKPGQpQLLIYRAStLASGVPDRfSGSGSGDfTLKISR
VEAEdGVYyCqQgWStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 163)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－1 5】

```
>c|TECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1016
DIELTQSPSSLSASIGDRvSITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISSLQ
PEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTRvEiK (SEQ ID NO: 164)
>c|VECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_978
EIVLTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLtISNL
QpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 165)
>c|WECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_893
DIEMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIQRASStLASGVPsRfSGSGSGTEfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 166)
>c|XECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_868
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINcQASQSIStALAWYqQKPGQPpKLIYRAStLASGVPDRfSGSGSGDfTLTISS
LQAEdVAVyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 167)
>c|YECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_862
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 168)
>c|ZECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_715
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 169)
>c|BICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_706
DIQMTQYPSLSASvGDRvTIACQASQSIStALAWYqQKPGKPPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTIsc
LQpEDvATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTRvEFK (SEQ ID NO: 170)
>c|CICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_703
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINcQASQSIStALAWYqQAGQpKLIYRAStLASGVPDRfSGSGSGDfTLTISS
SLQAEdVAVyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKvEiK (SEQ ID NO: 171)
>c|DICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_635
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKVPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDvATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 172)
>c|FICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_341
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVgGgTKLEiK (SEQ ID NO: 173)
>c|GICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_328
DIQMTQSPSSLSASvGDRvTITCQASQSIStALAWYqQKPGKAPKLIYRAStLASGVPsRfSGSGSGDfTLTISS
LQpEDfATyYcQqGwStVnVdNfVGRGgTKvEiK (SEQ ID NO: 174)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－1 6】

>c|HICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_324
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGNAPKSLIYRASTLASGVPSPKFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 175)
>c|KICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_301
DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGKPPKLLIYRASTLASGVPRFSGSGSGDTFTLTIS
SLQAEDVAVYYCQGWSTVNVNDFVGGGKLEIK (SEQ ID NO: 176)
>c|LICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_295
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 177)
>c|MICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_292
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPNLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 178)
>c|NICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_283
DIQMTQSPSSVSAVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 179)
>c|PICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_282
DIQMTQSPSSVSAVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 180)
>c|QICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_278
ELVLTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKSPPTLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 181)
>c|RICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_204
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 182)
>c|SICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_201
DIRVTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 183)
>c|TICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_129
EIVMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LPQDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 184)
>c|VICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_108
DVVMTQSPSSVSAVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTIT
SLQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 185)

Figure 8 (cont.)

【図 8－1 7】

>c|WICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_57
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 186)
>c|XICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_800
AYELTQTPPSLVTPGQPASISQASQSISTALAWYQQKPGQPQLLIYRASTLASGVPRFSGSGSGDTFTLKISR
VEAEDVGVYYCQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 187)
>c|YICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1133
AYDMTQPPSVSPGQTASITCQASQSISTALAWYQQKPGQSPVLIIYRASTLASGIPERFSGSGSGNTATLTIS
GTQAMDEADYYCQGWSTVNVNDFVGGTGVVVR (SEQ ID NO: 188)
>c|ZICBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_621
AYELTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 189)
>c|COCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_881
AYDMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 190)
>c|DOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_55
AYDMTQTPASVEVSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLIIYRASTLASGIPARFSGSGSGTEFTLTSS
LQSEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGTGVVVR (SEQ ID NO: 191)
>c|FOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_882
AYDMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 192)
>c|GOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_660
AYVMTQSPATLSLSPGERATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLIIYRASTLASGIPARFSGSGSGDTFTLTSS
LEPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 193)
>c|HOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1051
SVELTQTPSVSVSPGQTARITCQASQSISTALAWYQQKPGQAPVLIYRASTLASGIPERFSGSGSGTTVLTISGV
QAEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGTGVTVL (SEQ ID NO: 194)
>c|KOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_1050
SVELTQTPSVSVSPGQTARITCQASQSISTALAWYQQKPGQAPVLIYRASTLASGIPERFSGSGSGTTVLTISGV
QAEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGTGVTVL (SEQ ID NO: 195)
>c|LOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_860
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 196)

Figure 8 (cont.)

【図 8－1 8】

>c|MOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_809
DIQMTQSPSSVSAVDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGTGVVVR (SEQ ID NO: 197)
>c|NOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_346
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 198)
>c|POCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_345
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTFTISS
LQPDDEFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 199)
>c|QOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_334
DIQMTQSPSVSAVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 200)
>c|ROCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_319
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 201)
>c|SOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_308
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 202)
>c|TOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_281
DIQMTQSPSSVSAVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 203)
>c|VOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_273
ELVMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQSEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 204)
>c|WOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_716
ELVMTQSPSSLSASEGDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTSS
LQSEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGTTVDVK (SEQ ID NO: 205)
>c|XOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_677
AYDMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 206)
>c|YOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_192
AYDMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQAEFTTYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 207)

Figure 8 (cont.)

【図 8－1 9】

>c|ZOCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_202
DIRMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGTGVVVR (SEQ ID NO: 208)
>c|BUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_802
AIRMTQSPSSFASTGDRVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQSEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 209)
>c|CUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_347
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTSS
LQPDDEFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 210)
>c|DUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_339
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTSS
LPQDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 211)
>c|FUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_168
DIVMTQSPSTLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 212)
>c|GUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_54
AYGMTQSPDLSAVSLGERASINQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPRFSGSGSGDTFTLTIS
SLQAEDVAVYYCQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 213)
>c|HUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_21
DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 214)
>c|KUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_788
AYELTQTPPLSPVTLGQPASISQASQSISTALAWYQQKPGQPRLIIYRASTLASGVPRFSGSGAGDTFTLKISR
VEAEDVGVYYCQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 215)
>c|LUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_675
AYDMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTSS
LQPEDFATYYCQQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 216)
>c|MUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_762
AYELTQSPDLSAVSLGERATINCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQAEADVAVYYCQGWSTVNVNDFVGGGKVEIK (SEQ ID NO: 217)

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 0】

>c|NUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_818
AYDMTQTPTSSVASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 218)
>c|PUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_273
AIQMTQSPFSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVSSEKFSGSGSGDTFTLTSS
QPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVLVR (SEQ ID NO: 219)
>c|QUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_65
DIQMTQSPSTLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLTSS
QPDDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 220)
>c|RUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_224
AYDMTQTPASVSLASVSGDRATLSCQASQSISTALAWYQQKPGQAPRLIYRASTLASGIPDRFRGSGSATDFTLTIS
RLEPEDFAVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 221)
>c|SUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_230
AYDMTQTPASVSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTIS
TLQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 222)
>c|TUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_880
AYDMTQSPSSLASVSGDRVNIITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKDIK (SEQ ID NO: 223)
>c|VUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_672
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 224)
>c|WUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_299
DIQMTQSPSSVASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLTSS
LQDDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 225)
>c|XUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_267
AYDMTQSPSTLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLTSS
LQDDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 226)
>c|YUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_23
AYELTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
QPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKDIK (SEQ ID NO: 227)
>c|ZUCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_657
AYDMTQTPTASVSLASVSGDRVITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTIT
SLQPDVFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVDAK (SEQ ID NO: 228)
>c|BDBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_879
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTVKEIK (SEQ ID NO: 229)

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 1】

8－4 VHヒト化配列 ― 90%でクラスター化した生殖細胞系列データベース
(2個の配列)

>c|CABBABABA|15|117>8_4_HC_humanized_356>8_4_HC_humanized_340
>8_4_HC_humanized_335>8_4_HC_humanized_303>8_4_HC_humanized_287
VQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSSL
YIQMNSLRAEDTAVYYCARDGDSGWGDFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 230)
>c|LABBABABA|85|117>8_4_HC_humanized_2049>8_4_HC_humanized_2033
>8_4_HC_humanized_1360>8_4_HC_humanized_1344>8_4_HC_humanized_777
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YIQMNSLRAEDTAVYYCARDGDSGWGDFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 231)

8－4 VLヒト化配列 ― 90%でクラスター化した生殖細胞系列データベース
(5個の配列)

>c|CACBABABA|76|110>8_4_LC_humanized_356>8_4_LC_humanized_340
>8_4_LC_humanized_335>8_4_LC_humanized_303>8_4_LC_humanized_287
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 232)
>c|LCBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_2049>8_4_LC_humanized_2033
AYDMTQSPDSLAVSLGERATINCAASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGDTFTLTIS
SLQAEADVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 233)
>c|NACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_1360>8_4_LC_humanized_1344
AYDMTQTPLSLVTPGQPASISCAASQSISTALAWYQKPGQPPQLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGDTFTLKIS
RVEAEDVGYVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 234)
>c|CECBABABA|5|110>8_4_LC_humanized_2207>8_4_LC_humanized_2206
>8_4_LC_humanized_2197>8_4_LC_humanized_2208>8_4_LC_humanized_2192
AYDMTQSPAFSLVTPGKEVITTCQASQSISTALAWYQQKPDQAPKLLIKRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTTSS
LEAEDAATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 235)
>c|DICBABABA|15|110>8_4_LC_humanized_2263>8_4_LC_humanized_2262
>8_4_LC_humanized_2258>8_4_LC_humanized_2257>8_4_LC_humanized_2256
AYDMTQSPASLAVSPGQRATITCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPARFSGSGSGDTFTLTI
NPVEANDTANYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 236)

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 2】

8－4 VHヒト化配列 ― 95%でクラスター化した生殖細胞系列データベース
(7個の配列)

>c|CABBABABA|2|117>8_4_HC_humanized_356>8_4_HC_humanized_303
VQLVESRGVLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
HLQMNSLRAEDTAVYYCKDGDGSGWGFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 237)
>c|DABBABABA|17|117>8_4_HC_humanized_340>8_4_HC_humanized_335
>8_4_HC_humanized_287>8_4_HC_humanized_282>8_4_HC_humanized_2207
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSSL
YIQMNSLRAEDTAVYYCARDGDSGWGDFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 238)
>c|LABBABABA|37|117>8_4_HC_humanized_2049>8_4_HC_humanized_2033
>8_4_HC_humanized_1360>8_4_HC_humanized_1344>8_4_HC_humanized_777
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRKNLT
YIQMNSLTKEDTAVYYCTRDGDSGWGDFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 239)
>c|DEBBABABA|22|117>8_4_HC_humanized_2206>8_4_HC_humanized_988
>8_4_HC_humanized_987>8_4_HC_humanized_935>8_4_HC_humanized_934
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YIQMNSLRAEDTAVYYCARDGDSGWGDFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 240)
>c|FEBBABABA|16|117>8_4_HC_humanized_2197>8_4_HC_humanized_978
>8_4_HC_humanized_925>8_4_HC_humanized_660>8_4_HC_humanized_395
VQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSTL
YIQMNSLRAEDTAVYYCAKDDGDSGWGDFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 241)
>c|HIBBABABA|3|117>8_4_HC_humanized_2257>8_4_HC_humanized_349
>8_4_HC_humanized_296
VQLVESGGGLVQPGSLRLSCTASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRKSIAY
LQMNSLTKEDTAVYYCTRDGDSGWGDFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 242)
>c|LIBBABABA|3|117>8_4_HC_humanized_2254>8_4_HC_humanized_346
>8_4_HC_humanized_293
VQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTISNLAIIWVRQAPGKGLEWVSIDGRGDIYCATWAKGRFTISRDNSSL
YIQMNSLRTEDTALYYCAKDDGDSGWGDFNFWGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 243)

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 3】

8－4 VLヒト化配列 ― 95%でクラスター化した生殖細胞系列データベース
(12個の配列)

>c|CABBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_356
AYDMTQSPSSVASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 244)
>c|LCBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_2049>8_4_LC_humanized_2033
AYDMTQSPDSLAVSLGERATINCAASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGDTFTLTIS
SLQAEADVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 245)
>c|NACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_1360>8_4_LC_humanized_1344
AYDMTQTPLSLVTPGQPASISCAASQSISTALAWYQKPGQPPQLLIYRASTLASGVPDRFSGSGSGDTFTLKIS
RVEAEDVGYVYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 246)
>c|QACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_777
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTTSS
LQPDIAATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 247)
>c|VACBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_565
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 248)
>c|XACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_247>8_4_LC_humanized_231
AYDMTQSPSFLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 249)
>c|ZACBABABA|2|110>8_4_LC_humanized_141>8_4_LC_humanized_125
AYDMTQSPSPSASTGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTIS
LQSEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 250)
>c|CECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_2207
AYDMTQSPAFSLVTPGKEVITTCQASQSISTALAWYQQKPDQAPKLLIKRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTTSS
LEAEDAATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 251)
>c|GECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_988
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 252)
>c|PCBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_670
AYDMTQSPSSLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLTSS
LQPEDVATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 253)
>c|ZECBABABA|1|110>8_4_LC_humanized_34
AYDMTQSPSTLASVSGDRVTITCQASQSISTALAWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLTSS
LQDDFATYYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 254)
>c|DICBABABA|15|110>8_4_LC_humanized_2263>8_4_LC_humanized_2262
>8_4_LC_humanized_2258>8_4_LC_humanized_2257>8_4_LC_humanized_2256
AYDMTQSPASLAVSPGQRATITCQASQSISTALAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPARFSGSGSGDTFTLTI
NPVEANDTANYCQGGWSTVNVNDNVFGGGTEVVVR (SEQ ID NO: 255)

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 4】

16－6 VHヒト化配列 ― 90%でクラスター化したIMGT－LigM DB(Abysis)
(41 個の配列)

```
>cl|CABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_586
VQLQESGGGVQPGTSLRLSCVYSGSDISSYHMGWVVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSAYYATWAKGRFTVSRKST
LFLKMNSLRADDTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 256)
>cl|DABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_411>16_6_HC_humanized_213
LQLQESGPRLVKPSQTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWGIIVSSGSAYYATWAKSRLTISTSKNQFSL
RLSSVTAADSAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 257)
>cl|FABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_372
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEAVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDSSTL
FLQLNLRVEDSGIYCAKNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 258)
>cl|GABBABABA|7|115>16_6_HC_humanized_1996>16_6_HC_humanized_230
>16_6_HC_humanized_2056>16_6_HC_humanized_672>16_6_HC_humanized_657
QSLEESGGRLLVTPGGSRLRSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 259)
>cl|HABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1907>16_6_HC_humanized_716
QSLLESGGGWQPGRSRLRSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
SLYLQMNSLRPEDTALYYCAKNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 260)
>cl|LABBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_1945>16_6_HC_humanized_1451
>16_6_HC_humanized_65
QSLEESGGGLVKPGESLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDDST
VYLEMNSLKTEDTAVYYCATNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 261)
>cl|NABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1004
QSLLESGRPLRVKPSQTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGQGLEWIGIIVSSGSAYYATWARSRVTSISQNQVS
LKLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 262)
>cl|PABBABABA|13|115>16_6_HC_humanized_1971>16_6_HC_humanized_305
>16_6_HC_humanized_1877>16_6_HC_humanized_860>16_6_HC_humanized_283
VQLVESGGGVQPGRSRLRSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
SLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 263)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 5】

```
>cl|QABBABABA|22|115>16_6_HC_humanized_802>16_6_HC_humanized_587
>16_6_HC_humanized_1012>16_6_HC_humanized_988>16_6_HC_humanized_129
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNST
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 264)
>cl|RABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_609
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTTCTVSGSDISSYHMGWVRQVPPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNST
SYLQMTSLTPEDTAVYYCAKNQYSGYGSFVGQGTTVSVSS (SEQ ID NO: 265)
>cl|YABBABABA|4|115>16_6_HC_humanized_910>16_6_HC_humanized_218
>16_6_HC_humanized_912>16_6_HC_humanized_917
VQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISTSKNQLS
LKLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 266)
>cl|GEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_136
VQLQQSGPGLVKTSETPLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKLEYIGIIVSSGSAYYATWAKNRVTISTSKNQFS
LKLSSTVTAADTALYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 267)
>cl|KEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_109
VQLVESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKLEYIGIIVSSGSAYYATWAKSRLTMSVDSYNY
QLKLSSTVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 268)
>cl|LEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_103
VQLQQSGPGLVKPSGTLSLTCDVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISTSKNQF
SLRLTSVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 269)
>cl|NEBBABABA|6|115>16_6_HC_humanized_902>16_6_HC_humanized_1982
>16_6_HC_humanized_734>16_6_HC_humanized_920>16_6_HC_humanized_149
VQLVESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISTSKNQFS
LKLSSTVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 270)
>cl|PEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_851
VQLVQSGGGVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWMAIIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
STVSLQMSSLRAEDTAVYYCAKNQYSGYGSFVGRTTLTVSS (SEQ ID NO: 271)
>cl|SEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_926
VQLVESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGSDISSYHMGWVRQHSKGTLEWIGIIVSSGSAYYATWAEsrVTISADTSKISL
KLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 272)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 6】

```
>cl|VEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_904
VQLVESGPGLVKPSQTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQSPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWARSVTISADTSKVS
LELSPMTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 273)
>cl|WEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_903
VQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGTGTEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISGDTSKFS
LMLRSVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 274)
>cl|YEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_946
VQLVESGGGLIKPGGSLRLSCEVSGSDISSYHMGWVRQPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWARGRTISRKSTV
YLEMNAIKLTEDTGIYYCVTNQYSGYGSFVGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 275)
>cl|ZEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_882
QSLEESGGGLVQPGSRLRSCAASGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKST
VYLQMNSLKTEDTAVYYCTANQYSGYGSFVGQGMILTIVSS (SEQ ID NO: 276)
>cl|CIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2041
QSLVQSGTEVRKPGASVKCKASGSDISSYHMGWVRQAPGQGLEWMIIVSSGSAYYATWAQGRVTMSDT
STTVYMESSLTSEDTAIYYCARNQYSGYGSFVGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 277)
>cl|KIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1944
QSLEESGGRLLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWAKNRVTISTSKNQF
SLRLNSVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 278)
>cl|LIBBABABA|4|115>16_6_HC_humanized_1895>16_6_HC_humanized_1992
>16_6_HC_humanized_1995>16_6_HC_humanized_1949
QSLEESGGRLLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLVWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNATL
YLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGSFVGPGTLTVSS (SEQ ID NO: 279)
>cl|SIBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_993>16_6_HC_humanized_994
VQLVESGGGLIQGRPLRLSCSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDSV
VHLQMNSLRSEDTAIYYCTRNQYSGYGSFVGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 280)
>cl|TIBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_956>16_6_HC_humanized_965
VQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGSDISSYHMGWVRQHPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWAEsrLTISADTSNIQ
LRLSSVTAADTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 281)
>cl|WIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_278
VQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDDST
LYLQVNSLKTEDSAVYYCTTNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 282)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 7】

```
>cl|GOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1894
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNASL
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGSFSDYWLTVTVSS (SEQ ID NO: 283)
>cl|MOBBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_1917>16_6_HC_humanized_677
>16_6_HC_humanized_267
QSLEESGGGVQPGRSRLRSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSAYYATWAKRRFTISRDNST
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 284)
>cl|POBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2038
QSLEESGGRLLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNASL
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGSFPTSGYVMDVS (SEQ ID NO: 285)
>cl|QOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_23
QSLEESGGDLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDKSTL
FLQMHSLRVEDTAVYYCAKNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 286)
>cl|VOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1013
VQLVQSGGGVQPGRSRLRSCVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRNN
TLYLQMNSLTAEDTALYFCARNQYSGYGSFVGKGTTLTVSS (SEQ ID NO: 287)
>cl|YOBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_113
LQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQHPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRITISTSKNQFSL
KLTSVTAADTALYYCARNQYSGYGSFVGRTTLTVSS (SEQ ID NO: 288)
>cl|HUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_12
VQLVQSGGGVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIIVSSGSAYYATWAQGRVTISRDN
STVHLQITSLKSEDTAVYYCAKNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 289)
>cl|LUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_273
VQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWAKGRFTVSRQSN
SVFLQMNSLETEDTAVYYCARNQYSGYGSFVGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 290)
>cl|NUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_879
QSLEESGGGLVQPGGSLRLSCTASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDSSTL
YLQMNSLRVEDTALYYCAHNQYSGYGSFVGRTQTVTVSS (SEQ ID NO: 291)
>cl|TUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1934
QSLEESGGRLLVTPGTPLTLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNASL
LYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQYSGYGSFGIFDYWTVTVSS (SEQ ID NO: 292)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 8】

```
>c|VUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_200
VQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGSDISSYHMGWIRQAPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWARSVRTMSMSKNH
FSLKLRSVTAAADVAVFCARNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 293)
>c|WUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1977
QSLEESGGRVTPGRTLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKNLT
YLQMNSLRAEDTAVVYCARNQYSYGYGFSFCTPFYDYWVSS (SEQ ID NO: 294)
>c|XUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2027
QSLEESGGRVTPGRTLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIVSSGSAYYATWAEGRFTISRDNSTL
YLQMYSLRTEDTAVVYCARNQYSYGYGFSFYGYMGVWVSS (SEQ ID NO: 295)
>c|YUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1958
VHLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIVSSGSAYYATWAEGRFTISRDN
KLYLQMNSLRAEDTAVVYCARNQYSYGYGFSFYGPPIYYMMS (SEQ ID NO: 296)
>c|BACBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1905
QSLEESGGRVTPGRTLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMNSLRAEDTALVYCARNQYSYGYGFSFVRGIFYHMDS (SEQ ID NO: 297)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－2 9】

16ー6 VLヒト化配列 ― 90%でクラスター化したIMGT－LigM DB (Abysis)
(21個の配列)

```
>c|CACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_586
IVLTQTSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSDTFTTIS
SLRPEDIATYYCLGGYDDDGATAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 298)
>c|DACBABABA|27|110>16_6_LC_humanized_411>16_6_LC_humanized_1004
>16_6_LC_humanized_587>16_6_LC_humanized_305>16_6_LC_humanized_988
IVLTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSDTFTLIS
SLQPEDFATYYCLGGYDDDGATAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 299)
>c|FACBABABA|15|110>16_6_LC_humanized_372>16_6_LC_humanized_1877
>16_6_LC_humanized_1012>16_6_LC_humanized_860>16_6_LC_humanized_283
IQLTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGTEFTLIS
SLQPDDFATYYCLGGYDDDGATAFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 300)
>c|GACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1996
VVLVTQTPSPVSTAVGGTIVTLSCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGQAPRLLIYRASNLASGIPDRFSGSGSGDTFLT
ISRLPEPDFAVYYCLGGYDDDGATAFGGTEVVVK (SEQ ID NO: 301)
>c|HACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1907>16_6_LC_humanized_716
LVMTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIHRASNLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLT
ISGLQEDFATYYCLGGYDDDGATAFGGGTTVDVK (SEQ ID NO: 302)
>c|LACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1945>16_6_LC_humanized_1451
VELTQPSVPSPAAPGQKVTISQSSHVSYYGDWLAWYQQLPGTAPKLLIYRASNLASGIPDRFSGSKSGSATLGI
TGLQTGDEADYYCLGGYDDDGATAFGGGTRLTVL (SEQ ID NO: 303)
>c|PACBABABA|10|110>16_6_LC_humanized_1971>16_6_LC_humanized_2041
>16_6_LC_humanized_2038>16_6_LC_humanized_2008>16_6_LC_humanized_1992
VVLVTQTPSPVSTAVGGTIVTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLT
ISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGATAFGGGTEVVVK (SEQ ID NO: 304)
>c|QACBABABA|5|110>16_6_LC_humanized_802>16_6_LC_humanized_609
>16_6_LC_humanized_851>16_6_LC_humanized_908>16_6_LC_humanized_108
VVMTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLT
ISSLQPEDFATYYCLGGYDDDGATAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 305)
>c|CECBABABA|7|110>16_6_LC_humanized_253>16_6_LC_humanized_103
>16_6_LC_humanized_882>16_6_LC_humanized_1982>16_6_LC_humanized_734
IVLTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLIS
SLQPEDATYYCLGGYDDDGATAFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 306)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 0】

```
>c|KECBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_109>16_6_LC_humanized_334
IQLTQSPSFVASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSDTFTLIS
SLQPEDFATYYCLGGYDDDGATAFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 307)
>c|RECBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_17>16_6_LC_humanized_21
IQLTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSDTFTLSI
SSLQPEDFATYYCLGGYDDDGATAFGGGTKVQMK (SEQ ID NO: 308)
>c|DICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_202
IRMTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKVPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLT
SSLQPEDVATYYCLGGYDDDGATAFGPGTKVVVK (SEQ ID NO: 309)
>c|FICBABABA|14|110>16_6_LC_humanized_192>16_6_LC_humanized_956
>16_6_LC_humanized_230>16_6_LC_humanized_880>16_6_LC_humanized_2056
VVLVTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLT
SSLQPEDFATYYCLGGYDDDGATAFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 310)
>c|NICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1938>16_6_LC_humanized_762
VELTQSPDVLAVSLGERATINQSSHVSYYGDWLAWYQKPGQPPKLLIYRASNLASGVPDRFSGSGSGDTFTLT
ISSLQAEADVAVYYCLGGYDDDGATAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 311)
>c|WICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_278
LVLVTQSPSSLASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWCQKPGKSPLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGTGFTLTI
SGLQPEDFATYYCLGGYDDDGATAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 312)
>c|YICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_169
IVLTQSPSFLSAFVGDRITITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGTEFTLIS
GLQPEDFASYCLGGYDDDGATAFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 313)
>c|GOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1894
VVLVTQTPSPVSTAVGDRVTITTCQSSHVSYYGDWLAWYRQKPGKVPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLT
SSLQPEDVATYYCLGGYDDDGATAFGGGTEVVVK (SEQ ID NO: 314)
>c|LOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_657
VVLVTQTPSPVSTSVGDRVITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLT
TSLQPVDFATYYCLGGYDDDGATAFGPGTTVDK (SEQ ID NO: 315)
>c|YOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_113
IVLTQSPSSVASVGDRTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLINRASNLASGVPSPRFSGSGSGDTFTLT
SGLQPEDFATYYCLGGYDDDGATAFGPGTTVDK (SEQ ID NO: 316)
>c|MUCBABABA|3|110>16_6_LC_humanized_2032>16_6_LC_humanized_200
>16_6_LC_humanized_1905
VVLVTQTPSPVSTAVGGGTGTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGQPPKLLIYRASNLASGVPDRFSGSGSGDTFTLT
TISSLQAEADVAVYYCLGGYDDDGATAFGGGTKVVVK (SEQ ID NO: 317)
>c|RUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1995
VVLVTQTPSPVSTAVGGGTITTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGQPKLLIYRASNLASGVPDRFSGSGSGDTFTLT
TISSLQAEADVAVYYCLGGYDDDGATAFGGQTEVVVK (SEQ ID NO: 318)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 1】

16ー6 VHヒト化配列 ― 95%でクラスター化したIMGT－LigM DB (Abysis)
(81個の配列)

```
>c|CABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_586
VQLQESGGGVVQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIVSSGSAYYATWAKGRFTVSRKST
FLFKMNSLRADDTAVVYCARNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 319)
>c|DABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_411
LQLQESGPRLVKPSSETLSLCTVSGSDISSYHMGWIRQSPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRLTMSTSKNQF
LRLSSVTAADSAVYCARNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 320)
>c|FABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_372
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEVAIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDSSTL
FLQLNSLRVEDSGIYCAKNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 321)
>c|GABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1996
QSLEESGGRVTPGGSRLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNST
LYLQMNSLRVEDTARYVYCARNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 322)
>c|HABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1907>16_6_LC_humanized_716
QSLEESGGGVVQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
SLYQLMNSLRPEDTALYYCAKNQYSYGYGFSFWGGVGLTVTVSS (SEQ ID NO: 323)
>c|LABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1945>16_6_LC_humanized_1451
QSLEESGGGLVKPGESLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTSRDDST
VYLEMNSLKTEDTAVVYCATNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 324)
>c|NABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1004
QSLEESGPRLVKPSSETLSLCTVSGSDISSYHMGWVRQPPGQGLEWIGIIVSSGSAYYATWARSRVSISTSQNQVS
LKLTSVTAAADVAVYCARNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 325)
>c|PABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1971
VQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSS
LYLQLSLRNEDTAVVYCAKNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 326)
>c|QABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_802>16_6_HC_humanized_988
VQLVESGGGLIQPGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNAS
LYLQMNSLRAEDTAVVYCARNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 327)
>c|RABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_609
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTTSGSDISSYHMGWVRQPPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNST
SYLQMTSLTPEDTAVVYCAKNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 328)
>c|SABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_587
VQLVESGGGLVKPGSLRLSCVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNAS
FLQLMNSLRADDTALVYCARNQYSYGYGFSFWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 329)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 2】

>c|TABBABABA|6|115>16_6_HC_humanized_305>16_6_HC_humanized_283
>16_6_HC_humanized_334>16_6_HC_humanized_281>16_6_HC_humanized_339
VQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 330)
>c|VABBABABA|4|115>16_6_HC_humanized_1877>16_6_HC_humanized_860
>16_6_HC_humanized_204>16_6_HC_humanized_818
VQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 331)
>c|WABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1012
VQLQEWGGGVVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
STLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 332)
>c|YABBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_910
VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVLTISKQSL
LKLTSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 333)
>c|CEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_253
VQLVESGGGLVQPGRSRLSCATSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNAS
LYLQMSLRAEDTALYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 334)
>c|DEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_218
VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISKNQFS
LKLSSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 335)
>c|FEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_213
LQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISKNQFSL
KLSSVTAADTAVYYCASNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 336)
>c|GEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_136
VQLQDSGPGLVKTSSETLPTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKNRVTISKNQFS
LKLSSVTAADTALYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 337)
>c|HEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_129
MQLVESGGGLVQPGRSRLSCVTSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
STLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 338)
>c|KEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_109
VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISKNQFS
QLKLSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 339)

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 3】

>c|LEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_103
VQLQDSGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISKNQF
SLRLTSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 340)
>c|MEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_954
VQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 341)
>c|NEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_902
VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVLTISKNQF
SLKLSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 342)
>c|PEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_851
VQLVQSGGGVVPQGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWMAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
STVSLQMSLRAEDTAVYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 343)
>c|REBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_17
VQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWMAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 344)
>c|SEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_926
VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISKSL
KLSSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 345)
>c|TEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_908
VQLVESGGGLVPEPGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
LYLQMSLRAEDTAVYYCVRNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 346)
>c|VEBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_904
VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISKV
LELSPMTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 347)
>c|WBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_903
VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISGDTSKF
LMRLSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 348)
>c|XBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_108
VQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
FLQMNLSLRAEDTAVYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 349)
>c|YBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_946
VQLVESGGGLVQPGGSLRVSCVPGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKS
TVLEMLNALKTDTGYYCVTNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 350)

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 4】

>c|ZBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_882
QSLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKS
TLYLQMSLKTEDTAVYYCTANQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 351)
>c|BIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_186
VQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLSVIAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 352)
>c|CIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2041
QSLVQSGTEVVRKPGASVYKSCASGSDISSYHMGWVRQAPGQGLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRVMTSD
STTVYMLSSLTSEDTAIYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 353)
>c|DIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_202
VQLQESGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 354)
>c|FIBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_192>16_6_HC_humanized_880
QHLEESGGGVVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 355)
>c|GIBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1982>16_6_HC_humanized_734
QSLLESGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTMSTSKNHF
SLRLSSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 356)
>c|KIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1944
QSLLESGLRLVTPGTPPLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKNRVTISKNQF
SLRLNSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 357)
>c|LIBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1895
QSLLESGLRLVTPGTPPLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLVWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 358)
>c|MIBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_65
QSLVESGGGLVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNSLRAEDTALYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 359)
>c|NIBBABABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1938>16_6_HC_humanized_762
VKLLESGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 360)
>c|QIBBABABABA|2|115>16_6_HC_humanized_2031>16_6_HC_humanized_621
VQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 361)

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 5】

>c|SIBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_993
VQLVESGGGLVQPGGSLRVSCSAGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDS
VYHLQMSLKSSEDVAVYYCTRNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 362)
>c|TIBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_956
VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISKSL
LRLTSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 363)
>c|VIBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_920
VQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWIGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISKNQF
KVDVSVTAADTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 364)
>c|WIBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_278
VQLVQSGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISR
DSTLYLQMSLKTEDSAVYYCTRNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 365)
>c|YIBBABABABA|2|115>16_6_HC_humanized_169>16_6_HC_humanized_168
VQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMDLSLRAEDTAIYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 366)
>c|ZIBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_994
VQLVESGGGLVQPGGSLRVSCSAGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDS
VYVYLQMSLRSLEDVAVYYCTRNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 367)
>c|BOBBABABABA|2|115>16_6_HC_humanized_975>16_6_HC_humanized_978
VQLVESGGGVVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
SLYLEMNSLRAEDTALYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 368)
>c|DOBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_230
QSLLESGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAKNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 369)
>c|GOBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1894
QSLLESGLRLVTPGTPPLTCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 370)
>c|HOBABABABA|2|115>16_6_HC_humanized_2056>16_6_HC_humanized_672
QSLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
TLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 371)
>c|LOBBABABABA|1|115>16_6_HC_humanized_657
QSLLESGLRLVTPGGSRLRVSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKLEWVSIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
SSLYLMNSLRTEDSALYYCALNQSYGYGFSFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 372)

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 6】

```
>c|MOBBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_1917>16_6_HC_humanized_677
QSLEESGGGVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKRRFTISRDNST
LYLQMNSLRAEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 373)
>c|POBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2038
QSLEESGGRLVTPGTLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNASL
YLMNSLRAEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGTGYMYDVSS (SEQ ID NO: 374)
>c|QOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_23
QSLEESGGDLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDKSTL
FLQMHSRLVEDTAVVYCAKNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 375)
>c|ROBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_21
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKDRFTISRDNSTV
YLMDSLRLEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 376)
>c|SOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_469
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNST
LFLQMSLRLEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 377)
>c|TOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2008
QSLEESGGRLVTPGTLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSTV
YLMNSLRAEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 378)
>c|VOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1013
VQLVQSGGGVQPGRSRLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRNN
TLYLQMSNLRAEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 379)
>c|XOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_149
VQLVQSGGGLVKPQSRLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKNRLTISTSKNQFS
LKLASVTAADTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 380)
>c|YOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_113
LQLQESGGLVKPQSRLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKSRITISTSKNQFSL
KLTSVTAADTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 381)
>c|BUOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_965
VQLVESGGGLVKPQSRLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKSRVTISADTSKIS
LKLSSVTAADTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 382)
>c|CUOBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_912
VQLQESGGLVKPQSRLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKSRVLISTSKNQFS
LKLSSVTAADTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 383)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 7】

```
>c|HUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_12
VQLVQSGGGVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRVTISRDN
STVHLQITSLKSEDTAVVYCAKNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 384)
>c|KUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_924
VQLVESGGLVKPQSRLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKSRVTISTSKNQV
SKLSPVGTADTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 385)
>c|LUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_273
VQLVQSGGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTVSRSQN
SVFLQMNSLLEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 386)
>c|MUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2032
QSLEESGGRLVTPGGSRLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNATL
YLMNSLRLVEDTAVVYCATNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 387)
>c|NUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_879
QSLEESGGGLVQPGGSLRLCTASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDSSTL
YLMNNLRLVEDTALYYCAHNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 388)
>c|PUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_267
QSLEESGGGLVQPGESRLRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNAS
LFLQMNSLRLVEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 389)
>c|QUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1992
QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNATL
YLMNSLRLVEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 390)
>c|RUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1995
QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSTL
YLMNSLRAEDTAVVYCAKNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 391)
>c|SUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_917
VQLQESGGLVKPQSRLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKSRITSETSKNLSL
KLTSVTAADTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 392)
>c|TUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1934
QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNASL
YLMNSLRAEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 393)
>c|VUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_200
VQLQESGGLVKPQSRLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKSRVTMSMSKNH
FSLKLSVTAADTAVVYCARNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 394)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 8】

```
>c|WUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1977
QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKNL
YLMNSLRAEDTAVVYCARNQYSGYGSFSGTGFYDVVSS (SEQ ID NO: 395)
>c|XUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_2027
QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSTL
YLMYSLRTEDTAVVYCARNQYSGYGSFYYYMGVWVSS (SEQ ID NO: 396)
>c|YUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1958
VHLVESGGGVQPGRSRLSCAASGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDN
KLYLQMSLRAEDSATVYCARNQYSGYGSFSGFPYVYVSS (SEQ ID NO: 397)
>c|ZUBBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1949
QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSTLY
LQMSLRAEDTAVVYCVKNQYSGYGSFSGWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 398)
>c|BACBABABA|1|115>16_6_HC_humanized_1905
QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGSDISSYHMGWVRQAPGKGLEWVAIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSTL
YLMNSLRAEDTALVYCARNQYSGYGSFSGRGYVYVSS (SEQ ID NO: 399)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－3 9】

16－6 VLヒト化配列 -- 95%でクラスター化したIMGT－LigM DB (Abyss) (64個の配列)

```
>c|CACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_586
IVLTQTPSSLSASVGDRTITTCQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGDTFTTIS
SLRPEDIATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 400)
>c|DACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_411
IVLTQSPSSLSASVGDRTITTCQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGDTFTLTI
SSLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 401)
>c|FACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_372
IQLTQSPSTLSASVGDRTITTCQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGTEFTLTIS
SLQPDDEFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 402)
>c|GACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1996
VVLVTQTPSPVSTAVGGTVTLTQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGDTFTLT
ISRLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 403)
>c|HACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1907>16_6_LC_humanized_716
LVMTQSPSSLSASEGDRVTITTCQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGTEFTLT
ISGLQSEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTVDVK (SEQ ID NO: 404)
>c|LACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1945>16_6_LC_humanized_1451
VELTQTPSPVSAAPGOKVTISQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGTSATLGI
TGLQTGDEADYYCLGGYDDGGETAFGGGTTLTVL (SEQ ID NO: 405)
>c|NACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1004>16_6_LC_humanized_283
IQLTQSPSSVSAASVGDRTITTCQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGDTFALT
SSLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 406)
>c|PACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1971
VVLVTQTPSPVSTAVGGTVTLTQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGDTFTLTI
SSLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 407)
>c|QACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_802
IRMTQSPSSASTGDRVTITTCQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGDTFTLTI
SCLOSEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 408)
>c|RACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_609
IRLTQSPSLSASVGDRTITTCQSSHVYVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGTGDTFTLTI
TLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 409)
```

Figure 8 (cont.)

【図 8－4 0】

>c|SACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_587
VVMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
ISSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 410)
>c|TACBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_305
IQLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 411)
>c|VACBABABA|12|110>16_6_LC_humanized_1877>16_6_LC_humanized_860
>16_6_LC_humanized_213>16_6_LC_humanized_902>16_6_LC_humanized_334
IQLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 412)
>c|WACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1012>16_6_LC_humanized_65
IQLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS
SLQPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 413)
>c|XACBABABA|6|110>16_6_LC_humanized_988>16_6_LC_humanized_910
>16_6_LC_humanized_956>16_6_LC_humanized_2056>16_6_LC_humanized_672
IVLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SLOPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 414)
>c|CECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_253
IVLTQSPSAMSASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 415)
>c|DECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_218
IVMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 416)
>c|GECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_136
VVMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTL
TISLPQDDFASYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 417)
>c|HECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_129
IVMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQDDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 418)
>c|KECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_109
IQLTQSPSSVASVGDRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SLOPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 419)

Figure 8 (cont.)

【図 8－4 1】

>c|LECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_103
IVLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
NSLPQDDSATYFCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 420)
>c|MECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_954
IVLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
SLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 421)
>c|PECBABABA|3|110>16_6_LC_humanized_851>16_6_LC_humanized_908
>16_6_LC_humanized_912
VVMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 422)
>c|RECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_17
IQLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQDDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 423)
>c|XECBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_108>16_6_LC_humanized_946
IVLTQSPSSVASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 424)
>c|ZECBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_882
VVLTSQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 425)
>c|BICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_186
IQLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS
SLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 426)
>c|CICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_2041
VVLQTQSPVSTAVGGRTVITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
ISLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTEVVVK (SEQ ID NO: 427)
>c|DICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_202
IRMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 428)
>c|FICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_192
VVMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 429)
>c|KECBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1982>16_6_LC_humanized_734
VELTQSPSSVASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SLOPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 430)

Figure 8 (cont.)

【図 8－4 2】

>c|KICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1944>16_6_LC_humanized_1895
IELTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIN
SLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 431)
>c|NICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1938>16_6_LC_humanized_762
VELTQSPDLSAVSLGERATINQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
ISSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 432)
>c|QICBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_2031>16_6_LC_humanized_621
VELTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 433)
>c|SICBABABA|4|110>16_6_LC_humanized_993>16_6_LC_humanized_880
>16_6_LC_humanized_23>16_6_LC_humanized_917
VVLTSQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 434)
>c|VICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_920
IVMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 435)
>c|WICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_278
LVLTSQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SGLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 436)
>c|YICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_169
IVLTQSPSFLSAFVGDRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS
GLOPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 437)
>c|ZICBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_994
IVLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 438)
>c|BOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_975
IVLTQSPSTQASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
SLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 439)
>c|DOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_230
VVLQTQSPVSVASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
ISLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 440)
>c|GOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1894
VVLQTQSPVSTAVGGRTVITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTEVVVK (SEQ ID NO: 441)

Figure 8 (cont.)

【図 8－4 3】

>c|LOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_657
VVLQTQSPVSTSVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
TSLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 442)
>c|MOCBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1917>16_6_LC_humanized_677
VVLTSQSPSFLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTL
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 443)
>c|POCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_2038
VVLQTQSPVSTAVGGRTVITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFT
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTEVVVK (SEQ ID NO: 444)
>c|ROCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_21
IQMTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 445)
>c|SOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_469
IVLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
LQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 446)
>c|TOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_2008
VVLQTQSPVSTAVGGRTVITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
ISLPQEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 447)
>c|WOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_168
IVMTQSPSTLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTI
SLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 448)
>c|XOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_149
IVLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
GLOPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 449)
>c|YOCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_113
IVLTQSPSSVASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SLOPDFFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 450)
>c|ZOCBABABA|4|110>16_6_LC_humanized_978>16_6_LC_humanized_965
>16_6_LC_humanized_924>16_6_LC_humanized_879
IVLTQSPSSLASVGDVRTITCQSSHVVYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SLOPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGKTVEIK (SEQ ID NO: 451)

Figure 8 (cont.)

【図 8 － 4 4】

>c|GUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_818
VVLQTPTSSVSASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTLI
SSLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVK (SEQ ID NO: 452)
>c|HUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_12
VVMTPQSPSTVSASVGDRTVLTCCSSHVSYYGDWLAWYQKPGQPKPQLLIYRASNLASGVPRDFSGSGSGDTFT
LTSSLQADDATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 453)
>c|LUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_273
LVMTPQSPSSLASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTLT
ISGLQSEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 454)
>c|MUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_2032
VVLQTPTSPVSTAVGGTVPINCOSSHVSYYGDWLAWYQKPGQPKPQLLIYRASNLASGVPRDFSGSGSGDTFTLT
TISSLQAEDEVVYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEIK (SEQ ID NO: 455)
>c|PUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_267
VVLQTQSPSTLAASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
SSLQPDDEFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVK (SEQ ID NO: 456)
>c|QUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1992
VVLQTPTSPVSTAVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTLT
ISLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 457)
>c|RUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1995
VVLQTPTSPVSTAVGGTVTINCOSSHVSYYGDWLAWYQKPGQPKPQLLIYRASNLASGVPRDFSGSGSGDTFTLT
TISSLQAEDEVVYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 458)
>c|TUCBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1934>16_6_LC_humanized_1977
VVLQTPTSPVSTAVGGTVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTLT
ISLQPEDATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 459)
>c|VUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_200
VVLQTPTSPVSTAVGERATINCOSSHVSYYGDWLAWYQKPGQPKPQLLIYRASNLASGVPRDFSGSGSGDTFTLT
TISSLQAEDEVVYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 460)
>c|XUCBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_2027
VVLQTPTSPVSTAVGGTVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
ISLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 461)
>c|YUCBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_1958>16_6_LC_humanized_1949
VVLQTPTSPVSTAVGGTVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
SSLQPDDEFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 462)
>c|BADBABABA|1|110>16_6_LC_humanized_1905
VVLQTPTSPVSTAVGGTVTINCOSSHVSYYGDWLAWYQKPGQPKPQLLIYRASNLASGVPRDFSGSGSGDTFTLT
TISSLQAEDEVVYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 463)

Figure 8 (cont.)

【図 8 － 4 6】

16－6 VHヒト化配列 ― 95%でクラスター化した生殖細胞系列データベース
(10個の配列)

>c|CABBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_775>16_6_HC_humanized_722
>16_6_HC_humanized_563>16_6_HC_humanized_139>16_6_HC_humanized_987
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSISSYHMGWVRQAPGKGLVYSIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNSTL
YLQMGSLRAEDTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 468)
>c|DABBABABA|2|115>16_6_HC_humanized_724>16_6_HC_humanized_565
>16_6_HC_humanized_141>16_6_HC_humanized_989>16_6_HC_humanized_936
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSISSYHMGWVRQAPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKNS
LYLQMNLSKLTEDTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 469)
>c|IABBABABA|9|115>16_6_HC_humanized_990>16_6_HC_humanized_937
>16_6_HC_humanized_672>16_6_HC_humanized_407>16_6_HC_humanized_248
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSISSYHMGWVRQASGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKNKT
AYLQMNLSKLTEDTAVYYCTRNYQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 470)
>c|NABBABABA|27|115>16_6_HC_humanized_988>16_6_HC_humanized_935
>16_6_HC_humanized_670>16_6_HC_humanized_405>16_6_HC_humanized_246
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSISSYHMGWVRQAPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNST
LYLQMNLSRAEDTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 471)
>c|PABBABABA|9|115>16_6_HC_humanized_985>16_6_HC_humanized_932
>16_6_HC_humanized_667>16_6_HC_humanized_402>16_6_HC_humanized_243
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGDSISSYHMGWVRQAPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKSIA
YLQMNLSKLTEDTAVYYCTRNYQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 472)
>c|QABBABABA|9|115>16_6_HC_humanized_973>16_6_HC_humanized_920
>16_6_HC_humanized_655>16_6_HC_humanized_390>16_6_HC_humanized_231
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSISSYHMGWVRQAPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKNKT
LYLQMNLSKLTEDTAVYYCTTNYQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 473)
>c|REBBABABA|12|115>16_6_HC_humanized_365>16_6_HC_humanized_364
>16_6_HC_humanized_363>16_6_HC_humanized_360>16_6_HC_humanized_312
VQLQESGPGLVKPKSETLSLCTCTVSGDSISSYHMGWVRQPPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISTSKNQFS
LKLSSVTAADTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 474)
>c|WEBBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_359>16_6_HC_humanized_306
>16_6_HC_humanized_41
LQLQESGSLVKPQSQTLSLCTCAVSGDSISSYHMGWVRQPPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISTSKNQFS
LKLSSVTAADTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 475)

Figure 8 (cont.)

【図 8 － 4 5】

16－6 VHヒト化配列 ― 90%でクラスター化した生殖細胞系列データベース
(3個の配列)

>c|CABBABABA|43|115>16_6_HC_humanized_775>16_6_HC_humanized_722
>16_6_HC_humanized_563>16_6_HC_humanized_139>16_6_HC_humanized_988
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSISSYHMGWVRQAPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNST
LYLQMNLSRAEDTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 464)
>c|DABBABABA|39|115>16_6_HC_humanized_724>16_6_HC_humanized_565
>16_6_HC_humanized_141>16_6_HC_humanized_990>16_6_HC_humanized_985
VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDSISSYHMGWVRQAPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKGRFTISRKNKT
LYLQMNLSKLTEDTAVYYCTRNYQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 465)
>c|REBBABABA|18|115>16_6_HC_humanized_365>16_6_HC_humanized_364
>16_6_HC_humanized_363>16_6_HC_humanized_360>16_6_HC_humanized_359
VQLQESGPGLVKPKSETLSLCTCTVSGDSISSYHMGWVRQPPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISTSKNQFS
LKLSSVTAADTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 466)

16－6 VLヒト化配列 ― 90%でクラスター化した生殖細胞系列データベース
(1個の配列)

>c|CACBABABA|100|110>16_6_LC_humanized_775>16_6_LC_humanized_724
>16_6_LC_humanized_722>16_6_LC_humanized_565>16_6_LC_humanized_563
VVLQTQSPSSLASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTLT
SSLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 467)

Figure 8 (cont.)

【図 8 － 4 7】

>c|XEBBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_357>16_6_HC_humanized_304
>16_6_HC_humanized_39
VQLQESGPGLVKPPGTLTLCTCAVSGDSISSYHMGWVRQPPGKGLVWGIIVSSGSAYYATWAKSRVTISTSKNQFS
SLKSSVTAADTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 476)
>c|CIBBABABA|3|115>16_6_HC_humanized_343>16_6_HC_humanized_290
>16_6_HC_humanized_25
VQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGDSISSYHMGWVRQAPGKGLVWVAIVSSGSAYYATWAKGRFTISRDNST
LYLQMNLSRAEDTAVYYCARNQYSYGYGSFHWGPGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 477)

16－6 VLヒト化配列 ― 95%でクラスター化した生殖細胞系列データベース
(7個の配列)

>c|CACBABABA|3|110>16_6_LC_humanized_775>16_6_LC_humanized_724
>16_6_LC_humanized_722
VVLQTQSPSSLASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTFTI
SSLQPEDATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 478)
>c|GACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_565>16_6_LC_humanized_563
VVLQTQSPSSLASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
SSLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 479)
>c|KACBABABA|2|110>16_6_LC_humanized_141>16_6_LC_humanized_139
VVLQTQSPFSASTGDRVTITCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTLT
SCLQSEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 480)
>c|MACBABABA|62|110>16_6_LC_humanized_990>16_6_LC_humanized_988
>16_6_LC_humanized_985>16_6_LC_humanized_973>16_6_LC_humanized_937
VVLQTQSPSSLASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTLT
SSLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 481)
>c|WACBABABA|6|110>16_6_LC_humanized_672>16_6_LC_humanized_670
>16_6_LC_humanized_667>16_6_LC_humanized_655>16_6_LC_humanized_671
VVLQTQSPSSLASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFTLT
SSLQPEDATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 482)
>c|GECBABABA|6|110>16_6_LC_humanized_248>16_6_LC_humanized_246
>16_6_LC_humanized_243>16_6_LC_humanized_231>16_6_LC_humanized_247
VVLQTQSPSLASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
SSLQPEDFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 483)
>c|YICBABABA|19|110>16_6_LC_humanized_47>16_6_LC_humanized_46
>16_6_LC_humanized_45>16_6_LC_humanized_42>16_6_LC_humanized_41
VVLQTQSPSTLASVGDRTTTCQSSHVSYYGDWLAWYQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLT
SSLQPDDEFATYYCLGGYDDGGETAFGGGTKEVVK (SEQ ID NO: 484)

Figure 8 (cont.)

【図 9】

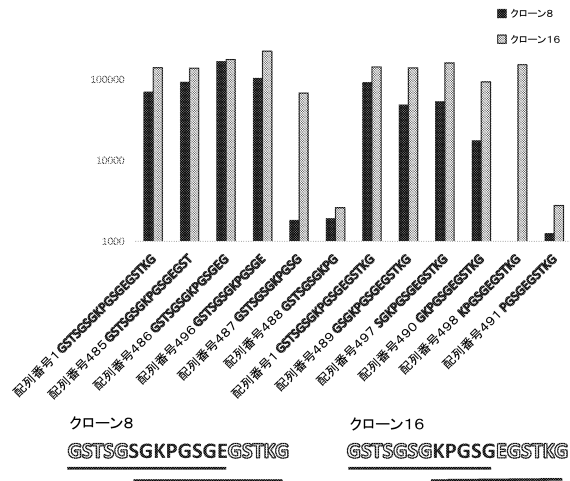


Figure 9

【図 10】

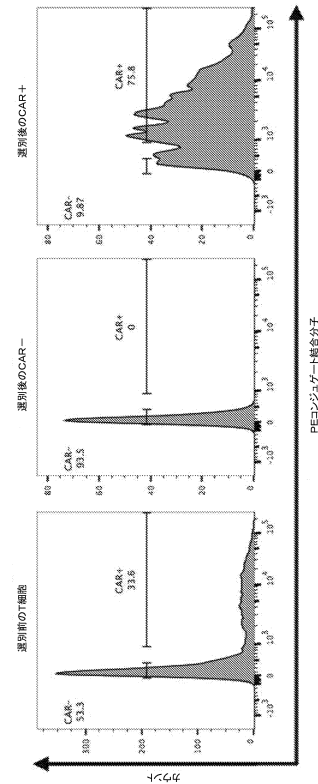


Figure 10

【図 11】

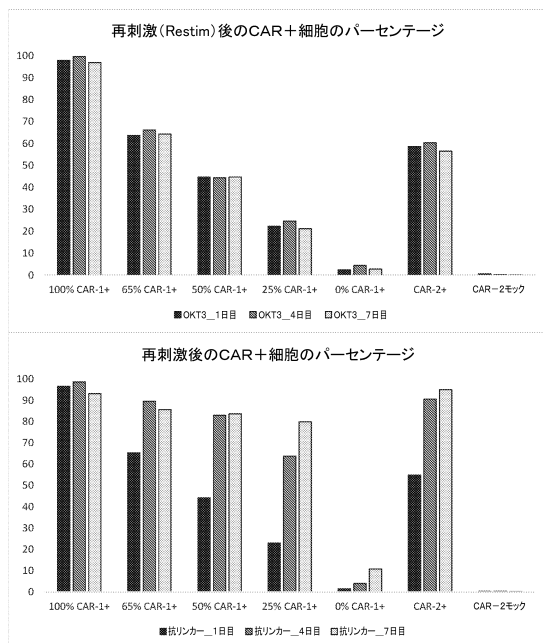


Figure 11

【図 12-1】

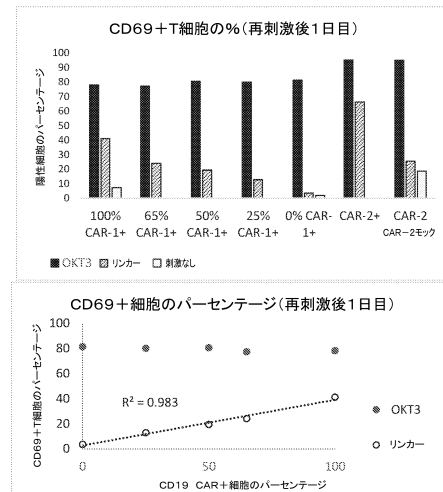


Figure 12A

【図 12-2】

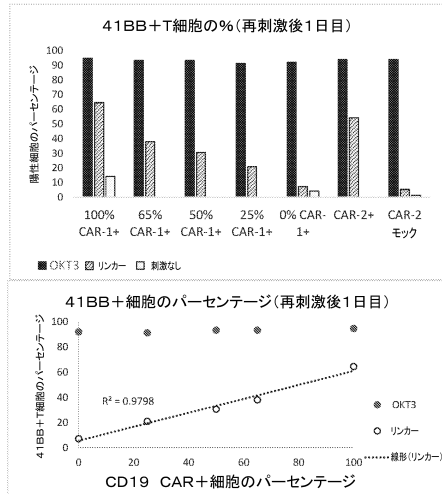


Figure 12B

【図 13】

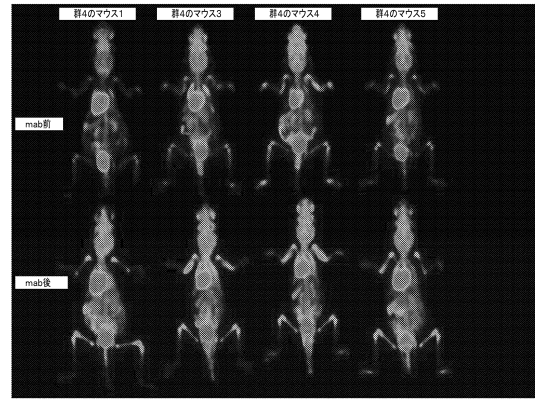


Figure 13

【図 14】

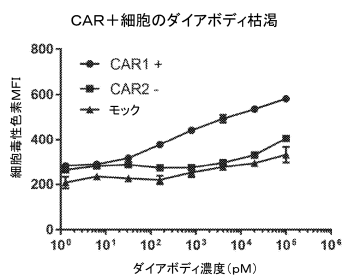


Figure 14A

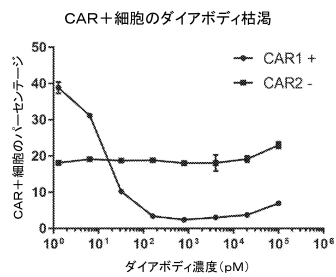


Figure 14B

【配列表】

0006896057000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/68	(2017.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K 49/16	(2006.01)	A 6 1 K	47/68
A 6 1 K 51/02	(2006.01)	A 6 1 K	49/16
A 6 1 K 51/10	(2006.01)	A 6 1 K	51/02 2 0 0
G 0 1 N 33/53	(2006.01)	A 6 1 K	51/10 2 0 0
C 0 7 K 19/00	(2006.01)	G 0 1 N	33/53 D
		C 0 7 K	19/00

前置審査

(72)発明者 ジーベルス スチュアート
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 4 0 4 サンタモニカ コロラド アベニュー 2 2 2
 5

(72)発明者 ペレス ガルシア アリアンヌ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 4 0 4 サンタモニカ コロラド アベニュー 2 2 2
 5

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特表2006-524510 (JP, A)
 米国特許出願公開第2016/0096902 (US, A1)
 米国特許第07666424 (US, B1)
 国際公開第2016/019300 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

PubMed
 CAPlus/REGISTRY/BIOSIS/MEDLINE (STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)