(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7596263号
(P7596263)

(45)発行日　令和6年12月9日(2024.12.9)

(24)登録日　令和6年11月29日(2024.11.29)

(51)国際特許分類

C07K 16/46 (2006.01)	C07K	16/46	ZNA	
C07K 16/30 (2006.01)	C07K	16/30		
C07K 16/28 (2006.01)	C07K	16/28		
C12N 15/13 (2006.01)	C12N	15/13		
C12P 21/08 (2006.01)	C12P	21/08		

FI

請求項の数　51　（全270頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-520222(P2021-520222)
(86)(22)出願日　令和1年10月10日(2019.10.10)
(65)公表番号　特表2022-504826(P2022-504826A)
(43)公表日　令和4年1月13日(2022.1.13)
(86)国際出願番号　PCT/CA2019/051448
(87)国際公開番号　WO2020/073131
(87)国際公開日　令和2年4月16日(2020.4.16)
審査請求日　令和4年10月7日(2022.10.7)
(31)優先権主張番号　62/744,059
(32)優先日　平成30年10月10日(2018.10.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　510214045
ザイムワークス ビーシー インコーポレイテッド
カナダ ブイ5ティー 1ジー4 ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー イースト フォース アベニュー 114 スイート 800
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　４－１ＢＢ及び腫瘍関連抗原に結合する抗体構築物ならびにその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

抗体構築物であって、

ａ）４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ　ＥＣＤ）にそれぞれ結合する、第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインであって、前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインと同じであり、前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインと前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインがＦａｂ形式である、第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインと、

ｂ）葉酸受容体アルファに結合する、ｓｃＦｖ形式の、第１の葉酸受容体アルファ（ＦＲα）抗原結合ドメイン（ＦＲα抗原結合ドメイン）とを含み、

前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及び前記第１のＦＲα抗原結合ドメインが、足場に直接または間接的に連結されており、

前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、

ａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２４に記載の配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１（ＨＣＤＲ１）、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６６に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１８に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１１に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）、

ｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４５に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ

：７７７に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７３に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３４に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３５に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４９に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、

ｃ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５８に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５９に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５３に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６５に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４６に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７０に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、

ｄ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４５に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４６に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３９に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５１に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、

ｅ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２４に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２５に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１８に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１１に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、

ｆ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６０に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６１に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５５に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６５に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６６に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６７に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、または、

ｇ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４２に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４６に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３９に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４４に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ

を含み、

前記足場が、第１のＦｃポリペプチド及び第２のＦｃポリペプチドを有する二量体Ｆｃ構築物であり、各ＦｃポリペプチドがＣＨ３配列を含み、かつ、

前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが前記第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されており、前記第１のＦＲα抗原結合ドメインが前記第１のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されており、前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが前記第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている、

前記抗体構築物。

【請求項２】

前記第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、ヒト抗原結合ドメインまたはヒト化抗原結合ドメインである、請求項１に記載の抗体構築物。

【請求項３】

前記第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、それぞれ、

ａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｃ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配

列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｄ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｅ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｆ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｇ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｈ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｊ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｋ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｌ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｍ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｎ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｏ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｐ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｑ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｒ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｓ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｔ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０

％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ｕ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ｖ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ｗ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ｘ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ｙ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ｚ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ａａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ａｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
　ａｃ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、または
　ａｄ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列
を含む、請求項２に記載の抗体構築物。
【請求項４】
　前記第１のＦＲα抗原結合ドメインが、
　ａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９８に記載の配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１（ＨＣＤＲ１）、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９９に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９２に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、ならびに
　ｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０３に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０４に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０５に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）
を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【請求項５】
　前記抗体構築物が、ｓｃＦｖ形式の第２のＦＲα抗原結合ドメインをさらに含み、前記第２のＦＲα抗原結合ドメインが、前記第２のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている、請求項４に記載の抗体構築物。
【請求項６】
前記第２のＦＲα抗原結合ドメインが、前記第１のＦＲα抗原結合ドメインの相補性決定領域（ＣＤＲ）１（ＨＣＤＲ１）、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３のそれぞれと同じ配列を含むＨＣＤＲ１

ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、ならびに前記第１のＦＲα抗原結合ドメインのＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のそれぞれと同じ配列を含むＬＣＤＲ１
ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む、請求項５に記載の抗体構築物。
【請求項７】
前記第１及び／または第２のＦＲα抗原結合ドメインが、ヒト抗原結合ドメインまたはヒト化抗原結合ドメインである、請求項６に記載の抗体構築物。
【請求項８】
前記第１及び／または第２のＦＲα抗原結合ドメインが、
ａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｃ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｄ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｅ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｆ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｇ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｈ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｊ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｋ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｌ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｍ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｎ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９

９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｏ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｐ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｑ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｒ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｓ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｔ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｕ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｖ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｗ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｘ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、または
ｙ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列
を含む、請求項６に記載の抗体構築物。

【請求項９】

前記足場が、前記第２のＦｃポリペプチドとは異なる第１のＦｃポリペプチドを有するヘテロ二量体Ｆｃ構築物であり、前記第１のＦｃポリペプチド及び前記第２のＦｃポリペプチドの前記ＣＨ３配列が、ヘテロ二量体Ｆｃの形成を促進するアミノ酸置換を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【請求項１０】

ａ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗを含むか、
ｂ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含むか、
ｃ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを

含むか、
ｄ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗを含むか、または
ｅ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｓ４００Ｅ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｉ＿Ｎ３９０Ｒ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを含み、
残基の番号付けがＥＵ番号付けシステムに従う、請求項９に記載の抗体構築物。
【請求項１１】
エフェクター機能を低下させる１つ以上のアミノ酸修飾をさらに含む、請求項９または１０に記載の抗体構築物。
【請求項１２】
前記１つ以上のアミノ酸修飾がＬ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ及びＤ２６５Ｓであり、残基の番号付けがＥＵ番号付けシステムに従う、請求項１１に記載の抗体構築物。
【請求項１３】
前記第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、それぞれ、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２４に記載の配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１（ＨＣＤＲ１）、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６６に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１８に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１１に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、
前記第１及び／または第２のＦＲα抗原結合ドメインが、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９８に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９９に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９２に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０３に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０４に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０５に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む、
請求項６～１２のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【請求項１４】
前記第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、それぞれ、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列を含み、
前記第１及び／または第２のＦＲα抗原結合ドメインが、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列を含む、
請求項１３に記載の抗体構築物。
【請求項１５】
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３５３に記載の配列と少なくとも９５％の配列同一性を有する第１の重鎖ポリペプチド配列、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４９に記載の配列と少なくとも９５％の配列同一性を有する第２の重鎖ポリペプチド配列、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４６に記載の配列と少なくとも９５％の配列同一性を有する２つの軽鎖ポリペプチド配列を含む、請求項１４に記載の抗体構築物。
【請求項１６】
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３５３に記載の第１の重鎖ポリペプチド配列、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４９に記載の第２の重鎖ポリペプチド配列、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４６に記載の２つの軽鎖ポリペプチド配列を含む、請求項１５に記載の抗体構築物。
【請求項１７】

薬物にコンジュゲートされている、請求項１～１６のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【請求項１８】
請求項１～１７のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、医薬組成物。
【請求項１９】
請求項１～１６のいずれか一項に記載の抗体構築物をコードする、１つ以上の核酸。
【請求項２０】
請求項１９に記載の１つ以上の核酸を含む、１つ以上のベクター。
【請求項２１】
請求項１９に記載の１つ以上の核酸、または請求項２０に記載の１つ以上のベクターを含む、単離細胞。
【請求項２２】
請求項１～１６のいずれか一項に記載の抗体構築物の調製方法であって、前記抗体構築物を発現するのに好適な条件下で請求項２１に記載の単離細胞を培養すること、及び前記抗体構築物を精製することを含む、前記方法。
【請求項２３】
請求項１～１７のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、がんを処置するための薬学的組成物。
【請求項２４】
がんを処置するための医薬の調製における、請求項１～１７のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【請求項２５】
以下を含む、４－１ＢＢに特異的に結合する抗体構築物またはその抗原結合断片：
ａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２４に記載の配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１（ＨＣＤＲ１）、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７６６に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１８に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１１に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）、
ｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４５に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７７に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７３に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３４に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７３５に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４９に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、
ｃ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５８に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５９に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７５３に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６５に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４６に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７７０に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、
ｄ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４５に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４６に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３９に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５１に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、
ｅ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２４に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２５に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１８に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１１に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、
ｆ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６０に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６１に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５５に記載の配列を含

むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６５に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６６に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６７に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ、または、

ｇ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４２に記載の配列を含むＨＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４６に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３９に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５０に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７４４に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５２に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬ。

【請求項２６】

前記抗体または前記抗原結合断片がヒト化抗体であるか、またはそれを含む、請求項２５に記載の抗体構築物。

【請求項２７】

ａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｃ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｄ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｅ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｆ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｇ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｈ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｊ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｋ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｌ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｍ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配

列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｎ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｏ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｐ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｑ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｒ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６２に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｓ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６３に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｔ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｕ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｖ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｗ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｘ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｙ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｚ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５６に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ａａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ａｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５８に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ａｃ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、または
ａｄ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９

０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列
を含む、請求項２５または２６に記載の抗体構築物。
【請求項２８】
前記抗体構築物が免疫グロブリン定常ドメインを含み、前記定常ドメインが、ＩｇＧ１もしくはそのバリアント、ＩｇＧ２もしくはそのバリアント、ＩｇＧ４もしくはそのバリアント、ＩｇＡもしくはそのバリアント、ＩｇＥもしくはそのバリアント、ＩｇＭもしくはそのバリアント、またはＩｇＤもしくはそのバリアントに由来する、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【請求項２９】
前記抗体がモノクローナル抗体であるか、前記抗原結合断片が、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ断片、単一ドメイン抗体、またはダイアボディである、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【請求項３０】
薬物にコンジュゲートされている、請求項２５～２９のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【請求項３１】
請求項２５～３０のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、医薬組成物。
【請求項３２】
請求項２５～２９のいずれか一項に記載の抗体構築物をコードする、１つ以上の核酸。
【請求項３３】
請求項３２に記載の１つ以上の核酸を含む、１つ以上のベクター。
【請求項３４】
請求項３２に記載の１つ以上の核酸、または請求項３３に記載の１つ以上のベクターを含む、単離細胞。
【請求項３５】
請求項２５～２９のいずれか一項に記載の抗体構築物の調製方法であって、前記抗体構築物を発現するのに好適な条件下で請求項３４に記載の単離細胞を培養すること、及び前記抗体構築物を精製することを含む、前記方法。
【請求項３６】
請求項２５～３０のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、がんを処置するための薬学的組成物。
【請求項３７】
がんを処置するための医薬の調製における、請求項２５～３０のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【請求項３８】
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９８に記載の配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１（ＨＣＤＲ１）、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９９に記載の配列を含むＨＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９２に記載の配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、ならびに
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０３に記載の配列を含むＬＣＤＲ１、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０４に記載の配列を含むＬＣＤＲ２、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０５に記載の配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）
を含む、ＦＲαに特異的に結合する抗体構築物またはその抗原結合断片。
【請求項３９】
前記抗体またはその抗原結合断片がヒト化抗体であるか、またはそれを含む、請求項３８に記載の抗体構築物または抗原結合断片。
【請求項４０】
ａ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、

ｂ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｃ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｄ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｅ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｆ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１３に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｇ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｈ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｉ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｊ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｋ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１４に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｌ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｍ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｎ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｏ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１５に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｐ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｑ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｒ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ

）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｓ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｔ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｕ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０７に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｖ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０８に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｗ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０９に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、
ｘ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列、または
ｙ）ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１１に記載の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ配列及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１７に記載の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも９０％同一であるＶＬ配列
を含む、請求項３８または３９に記載の抗体構築物または抗原結合断片。
【請求項４１】
前記抗体が免疫グロブリン定常ドメインを含み、前記定常ドメインが、ＩｇＧ１またはそのバリアント、ＩｇＧ２またはそのバリアント、ＩｇＧ４またはそのバリアント、ＩｇＡまたはそのバリアント、ＩｇＥまたはそのバリアント、ＩｇＭまたはそのバリアント、及びＩｇＤまたはそのバリアントから選択される、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の抗体構築物または抗原結合断片。
【請求項４２】
前記抗体がモノクローナル抗体であるか、前記抗原結合断片が、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ断片、単一ドメイン抗体、またはダイアボディである、請求項３８～４１のいずれか一項に記載の抗体構築物または抗原結合断片。
【請求項４３】
薬物にコンジュゲートされている、請求項３８～４２のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【請求項４４】
請求項３８～４３のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、医薬組成物。
【請求項４５】
請求項３８～４２のいずれか一項に記載の抗体構築物をコードする、１つ以上の核酸。
【請求項４６】
請求項４５に記載の１つ以上の核酸を含む、１つ以上のベクター。
【請求項４７】
請求項４５に記載の１つ以上の核酸、または請求項４６に記載の１つ以上のベクターを含む、単離細胞。
【請求項４８】
請求項３８～４２のいずれか一項に記載の抗体構築物の調製方法であって、前記抗体構築物を発現するのに好適な条件下で請求項４７に記載の単離細胞を培養すること、及び前記抗体構築物を精製することを含む、前記方法。
【請求項４９】

請求項３８～４３のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、がんを処置するための薬学的組成物。
【請求項５０】
がんを処置するための医薬の調製における、請求項３８～４３のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【請求項５１】
請求項１～１７、２５～３０、及び３８～４３のいずれか一項に記載の抗体構築物、ならびにそれを使用するための指示書を含む、キット。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
４－１ＢＢはＴＮＦ受容体スーパーファミリーのメンバーであり、これはいくつかの種類の免疫細胞、例えば、活性化Ｔ細胞、ＮＫ及びＮＫＴ細胞、制御性Ｔ細胞、樹状細胞、Ｂ細胞、ならびに刺激された肥満細胞を含むが、これらに限定されない免疫細胞上で発現される。休止Ｔ細胞は高レベルの４－１ＢＢを発現せず、これはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）による活性化後に上方制御される。ＣＤ１３７またはＴＮＦＲＳＦ９としても知られる４－１ＢＢは、脳に見られる神経細胞集団を含む非免疫細胞上でも同様に発現される（Ｂａｒｔｋｏｗｉａｋ ａｎｄ Ｃｕｒｒａｎ（２０１５），Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃｏｌ．５：１１７（非特許文献1））。４－１ＢＢは、そのリガンド（４－１ＢＢＬまたはＣＤ１３７Ｌ）に結合することによって活性化される膜貫通受容体であり、リガンドはマクロファージ及び活性化Ｂ細胞などの細胞上で発現される。ひとたび活性化されると、４－１ＢＢはＴ細胞の分裂及び生存を促進し、活性化Ｔ細胞のエフェクター機能を増強し、免疫記憶を生成するように機能する。
【０００２】
Ｔ細胞機能の調節におけるその中心的役割を考えると、特に４－１ＢＢ及び４－１ＢＢアゴニストは、がん免疫療法の開発に関して魅力的な標的となっている。実際、多数の臨床試験では、抗４－１ＢＢ抗体単独で、または腫瘍標的化抗体、チェックポイント阻害剤、もしくは化学療法との併用を含む、様々な４－１ＢＢ標的療法の有効性が検査されている。これらの臨床試験の大多数は、抗４－１ＢＢ抗体のウレルマブを使用して実施されている。Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂによって開発されたウレルマブは、がんの処置における有効性を検査するために設計された、現在多数の第１相及び第２相臨床試験中であるヒトＩｇＧ４抗体である。しかしながら、ウレルマブの投与は、高用量で重篤な肝臓毒性が生じるために０．１ｍｇ／ｋｇの用量に制限される（Ｓｅｇａｌ ｅｔ ａｌ，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１７ Ａｐｒ １５；２３（８）：１９２９－１９３６（非特許文献2））。
【０００３】
Ｐｆｉｚｅｒによって開発されたウトミルマブは、同様にがんの処置における有効性を評価するために設計された、現在様々な第１相、第２相及び第３相臨床試験中であるヒトＩｇＧ２抗体である。ウトミルマブは用量制限毒性を誘発するようには見えないが、初期の臨床データは、単独療法としてのその有効性が有意であるようには見えなかったことを示した（Ｍａｋｋｏｕｋ，ｅｔ ａｌ．（２０１６）Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ ５４：１１２－１１９（非特許文献3））。
【０００４】
この背景情報は、本開示に関連する可能性があると出願人によって考えられている既知の情報を提供する目的で提供される。先行する情報のいずれかが、特許請求される本発明に対する先行技術を構成することを意図すると必ずしも認めるものではなく、そう解釈されるべきであると認めるものでもない。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００５】

【文献】Ｂａｒｔｋｏｗｉａｋ ａｎｄ Ｃｕｒｒａｎ（２０１５），Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃｏｌ．５：１１７
【文献】Ｓｅｇａｌ ｅｔ ａｌ，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１７ Ａｐｒ １５；２３（８）：１９２９－１９３６
【文献】Ｍａｋｋｏｕｋ，ｅｔ ａｌ．（２０１６）Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ ５４：１１２－１１９

【発明の概要】

【０００６】

本明細書に記載されているのは、４－１ＢＢ及び腫瘍関連抗原に結合する二重特異性抗体構築物ならびにその使用である。本開示の一態様は、ａ）４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ ＥＣＤ）に結合する第１の４－１ＢＢ結合ドメイン、及びｂ）腫瘍関連抗原に結合する腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメイン（ＴＡＡ抗原結合ドメイン）を含む抗体構築物に関し、第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。

【０００７】

本開示の別の態様は、４－１ＢＢに特異的に結合する抗体構築物またはその抗原結合断片に関し、３つのＣＤＲを含む重鎖可変配列及び３つのＣＤＲを含む軽鎖可変配列を含み、重鎖可変配列及び軽鎖可変配列は、バリアントｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２００２２、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２００３６、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２００２３、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、またはｖ２８６９５のうちいずれか１つに由来する。

【０００８】

本開示の別の態様は、本明細書に記載されている抗体構築物を含む医薬組成物に関する。

【０００９】

本開示の別の態様は、本明細書に記載されている抗体構築物をコードする１つ以上の核酸に関する。

【００１０】

本開示の別の態様は、本明細書に記載されている抗体構築物をコードする１つ以上の核酸を含む１つ以上のベクターに関する。

【００１１】

本開示の別の態様は、本明細書に記載されている抗体構築物をコードする１つ以上の核酸、または１つ以上の核酸を含む１つ以上のベクターを含む単離細胞に関する。

【００１２】

本開示の別の態様は、本明細書に記載されている抗体構築物を調製する方法に関し、本方法は抗体構築物を発現するのに好適な条件下で本明細書に記載されている単離細胞を培養すること、及び抗体構築物を精製することを含む。

【００１３】

本開示の別の態様は、がんを有する対象を処置する方法に関し、本方法は有効量の本明細書に記載されている抗体構築物を対象に投与することを含む。

【００１４】

本開示の別の態様は、がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するための、有効量の本明細書に記載されている抗体構築物の使用に関する。

【００１５】

本開示の別の態様は、がんを処置するための医薬の調製における本明細書に記載されている抗体構築物の使用に関する。

【００１６】

特許請求される本発明のこれらの及び他の特徴は、添付の図面を参照する以下の詳細な

説明においてさらに明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】例示的な抗体形式を図示する。Ａは、天然に存在する抗体形式（ＦＳＡ形式）の図を提供し、Ｂは、抗原結合ドメインがＦａｂ形式である片腕抗体形式（ＯＡＡ）の図を提供し、Ｃは、抗原結合ドメインがｓｃＦｖ形式である片腕抗体形式（ＯＡＡ）の図を提供し、Ｄは、一方の抗原結合ドメインがｓｃＦｖ形式であり、他方がＦａｂ形式である（ハイブリッド形式とも称される）二価抗体形式の図を提供し、Ｅは、両方の抗原結合ドメインがｓｃＦｖ形式である（二重ｓｃＦｖ形式とも称される）二価抗体形式の図を提供する。図１では、例示的な抗体のＦｃ部分は白色で識別されるが、抗原結合ドメインは灰色で識別されている。

【図２－１】図２は、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物について企図される多数の追加の例示的な形式を図示する。図２Ａは、１×１形式の例を提供し、ここで抗体構築物は、１つの４－１ＢＢ結合ドメイン（ここでは４－１ＢＢリガンドとして示されている）、及び１つのＴＡＡ抗原結合ドメイン（ここではＦａｂ形式で示されている）を含む。図２Ｂは、２×１形式の例を提供し、ここで抗体構築物は、２つの４－１ＢＢ抗原結合ドメイン（ここでは両方ともＦａｂ形式で示されている）、及び１つのＴＡＡ抗原結合ドメイン（ここではｓｃＦｖ形式で示されている）を含む。図２Ｃは、２×２形式の例を提供し、ここで抗体構築物は、２つの４－１ＢＢ抗原結合ドメイン（ここでは両方ともＦａｂ形式で示されている）、及び２つのＴＡＡ抗原結合ドメイン（ここでは両方ともｓｃＦｖ形式で示されている）を含む。図２Ｄは、１×１形式の別の例を提供し、ここで抗体構築物は、１つの４－１ＢＢ結合ドメイン（ここではＦａｂ形式で示されている）、及び１つのＴＡＡ抗原結合ドメイン（ここではｓｃＦｖ形式で示されている）を含む。図２の図は単に例示であり、４－１ＢＢ抗原結合ドメインがここではＦａｂ形式で示されているが、それらはｓｃＦｖもしくはｓｄＡｂ形式である場合もある、または２つの４－１ＢＢ抗原結合ドメインが存在する場合、それらは異なる形式である場合がある、もしくは４－１ＢＢの異なるエピトープに結合する場合があると理解されるべきである。同様に、ＴＡＡ抗原結合ドメインがここではｓｃＦｖ形式で示されているが、それらはＦａｂもしくはｓｄＡｂ形式である場合もある、または２つのＴＡＡ抗原結合ドメインが存在する場合、それらは異なる形式である場合がある、もしくは異なるＴＡＡに結合する場合がある。

【図２－２】図２は、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物について企図される多数の追加の例示的な形式を図示する。図２Ｅは、２×１形式の別の例を提供し、ここで抗体構築物は、２つの４－１ＢＢ抗原結合ドメイン（ここでは両方ともＦａｂ形式で示されている）、及び４－１ＢＢ抗原結合ドメインの１つに連結された１つのＴＡＡ抗原結合ドメイン（ここではｓｃＦｖ形式で示されている）を含む。図２Ｆは、１×１形式の別の例を提供し、ここで抗体構築物は、１つの４－１ＢＢ結合ドメイン（ここではＦａｂ形式で示されている）、及び１つのＴＡＡ抗原結合ドメイン（ここではｓｃＦｖ形式で示されている）を含み、このタイプの抗体構築物はハイブリッド形式とも称される。図２Ｇは、１×１形式の別の例を提供し、ここで抗体構築物は、１つの４－１ＢＢ結合ドメイン（ここではＦａｂ形式で示されている）、及び４－１ＢＢ抗原結合ドメインに連結された１つのＴＡＡ抗原結合ドメイン（ここではｓｃＦｖ形式で示されている）を含む。図２の図は単に例示であり、４－１ＢＢ抗原結合ドメインがここではＦａｂ形式で示されているが、それらはｓｃＦｖもしくはｓｄＡｂ形式である場合もある、または２つの４－１ＢＢ抗原結合ドメインが存在する場合、それらは異なる形式である場合がある、もしくは４－１ＢＢの異なるエピトープに結合する場合があると理解されるべきである。同様に、ＴＡＡ抗原結合ドメインがここではｓｃＦｖ形式で示されているが、それらはＦａｂもしくはｓｄＡｂ形式である場合もある、または２つのＴＡＡ抗原結合ドメインが存在する場合、それらは異なる形式である場合がある、もしくは異なるＴＡＡに結合する場合がある。

【図３】実施例１に記載されるように構築された例示的な４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体構築物の形式を図示する。
【図４－１】図４は、４－１ＢＢ－ＮＦｋＢ－ルシフェラーゼＪｕｒｋａｔレポーター細胞及びＳＫＯＶ３またはＭＤＡ－ＭＢ－４６８腫瘍細胞を使用する共培養実験における、異なる形式の４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体構築物及び対照が４－１ＢＢを活性化させる能力を示す。抗体構築物ｖ１６６７５（図４Ａ）、ｖ１６６７９（図４Ｂ）、ｖ１５５３４（図４Ｃ）、ｖ１６６０１（図４Ｄ）、ｖ１６６０５（図４Ｅ）、ｖ１９３５３（図４Ｆ）によって誘導される発光の量が示されている。
【図４－２】図４は、４－１ＢＢ－ＮＦｋＢ－ルシフェラーゼＪｕｒｋａｔレポーター細胞及びＳＫＯＶ３またはＭＤＡ－ＭＢ－４６８腫瘍細胞を使用する共培養実験における、異なる形式の４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体構築物及び対照が４－１ＢＢを活性化させる能力を示す。抗体構築物ｖ１０４０（図４Ｇ）、ｖ１６９９２（図４Ｈ）、およびｖ１２９５２（図４Ｉ）によって誘導される発光の量が示されている。
【図５】ＳＫＢＲ３腫瘍細胞を用いる場合及び用いない場合の初代ＣＤ４＋Ｔ細胞共培養実験における、異なる形式の４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体構築物及び対照が４－１ＢＢを活性化させる能力を示す。Ｔ細胞によるＩＬ－２の産生をＥＬＩＳＡによって測定した。
【図６】ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$または汎Ｔ細胞をＨＥＲ２$^{+}$　ＳＫＢＲ３細胞と共培養したアッセイにおける、４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体構築物ｖ１６６７９、４－１ＢＢ抗体ｖ１２５９２、４－１ＢＢ×ＨＥＲ２　アンチカリン構築物ｖ１９３５３、及び陰性対照抗体ｖ１３７２５がＩＦＮγ産生を刺激する能力を比較する。
【図７】抗Ｆｃ抗体で架橋した場合の４－１ＢＢ－ＮＦ－κＢレポーター遺伝子アッセイにおける、キメラ４－１ＢＢ抗体が４－１ＢＢ活性を刺激する能力を示す。各バリアントの４つの列は、試験した抗体構築物の濃度：２．５μｇ／ｍｌ、０．８３３μｇ／ｍｌ、０．２７７μｇ／ｍｌ、０．０９２μｇ／ｍｌに（右から左の順で）対応する。
【図８】４－１ＢＢに結合する抗体のドメインマッピングに使用される構築物を示す。Ａは、ヒト、イヌ及びイヌ－ヒトキメラ４－１ＢＢ構築物を示し、Ｂは、全長膜貫通ヒト４－１ＢＢならびに切断型ヒトドメイン３及び４構築物を示す。
【図９－１】図９は、キメラ４－１ＢＢ抗体及び対照がヒト及びイヌの４－１ＢＢに結合する能力を示す。図９Ａはｖ１２５９２、図９Ｂはｖ１２５９３、図９Ｃはｖ２００２２、図９Ｄはｖ２００２３、図９Ｅはｖ２００２５、図９Ｆはｖ２００２９の結果を示している。
【図９－２】図９は、キメラ４－１ＢＢ抗体及び対照がヒト及びイヌ４－１ＢＢに結合する能力を示す。図９Ｇはｖ２００３２、図９Ｈはｖ２００３６、図９Ｉはｖ２００３７の結果を示している。
【図１０】２９３Ｅ６細胞中で発現される様々な４－１ＢＢタンパク質に結合するキメラ抗体の能力を示す。
【図１１Ａ】カニクイザル４－１ＢＢに結合するキメラ抗体の能力を示す。
【図１１Ｂ】マウス４－１ＢＢに結合するこれらのキメラ抗体の能力を示す。
【図１２】ヒトフレームワーク上に移植されたＡ）１Ｃ８、Ｂ）１Ｇ１及びＣ）５Ｇ８のマウス重鎖可変ドメインＣＤＲの配列に加えて、ヒトフレームワーク上に移植されたＤ）１Ｃ８、Ｅ）１Ｇ１及びＦ）５Ｇ８のマウス軽鎖可変ドメインＣＤＲの配列を示す。配列はＫａｂａｔに従って番号付けされ、ＣＤＲはＡｂＭ定義を用いて割り当てられ、「＊」で識別される。
【図１３】マウス１Ｃ８抗体に由来する代表的なヒト化４－１ＢＢ抗体のＳＰＲセンサーグラムを示す。
【図１４】マウス１Ｇ１抗体に由来する代表的なヒト化４－１ＢＢ抗体のＳＰＲセンサーグラムを示す。
【図１５】マウス５Ｇ８抗体に由来する代表的なヒト化４－１ＢＢ抗体のＳＰＲセンサーグラムを示す。
【図１６Ａ】フローサイトメトリーによって測定されるような、１Ｃ８に由来するヒト化

４－１ＢＢ抗体が４－１ＢＢを発現する細胞に結合する能力を示す。
【図１６Ｂ】フローサイトメトリーによって測定されるような、１Ｇ１に由来するヒト化４－１ＢＢ抗体が４－１ＢＢを発現する細胞に結合する能力を示す。
【図１６Ｃ】フローサイトメトリーによって測定されるような、５Ｇ８に由来するヒト化４－１ＢＢ抗体が４－１ＢＢを発現する細胞に結合する能力を示す。
【図１７】１Ｃ８に由来するヒト化抗体のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１８】１Ｇ１に由来するヒト化抗体のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図１９】５Ｇ８に由来するヒト化抗体のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図２０】１Ｃ８に由来する代表的な精製ヒト化抗体のＬＣ－ＭＳプロファイルを示す。
【図２１Ａ】４－１ＢＢ－ＮＦ－κＢ－ｌｕｃレポーターアッセイにおける、１Ｃ８に由来するヒト化４－１ＢＢ抗体が４－１ＢＢ活性を刺激する能力を示す。
【図２１Ｂ】４－１ＢＢ－ＮＦ－κＢ－ｌｕｃレポーターアッセイにおける、１Ｇ１に由来するヒト化４－１ＢＢ抗体が４－１ＢＢ活性を刺激する能力を示す。
【図２１Ｃ】４－１ＢＢ－ＮＦ－κＢ－ｌｕｃレポーターアッセイにおける、５Ｇ８に由来するヒト化４－１ＢＢ抗体が４－１ＢＢ活性を刺激する能力を示す。
【図２２】実施例１７に記載されるように調製された例示的な４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の形式を図示する。
【図２３Ａ】４－１ＢＢ－ＮＦ－κＢ－ルシフェラーゼＪｕｒｋａｔレポーター細胞及びＭＳＬＮ^{high}Ｈ２２６腫瘍細胞またはＭＳＬＮ^{low}Ａ５４９細胞を使用する共培養実験における、４－１ＢＢ×ＭＳＬＮ抗体構築物ｖ２２３２９及びｖ２２６３９が４－１ＢＢ活性を刺激する能力を示す。
【図２３Ｂ】同じアッセイにおける、４－１ＢＢ×ＭＳＬＮ抗体構築物ｖ２２３５３及びｖ２２６３０が４－１ＢＢ活性を刺激する能力を示す。
【図２４】４－１ＢＢ－ＮＦ－κＢ－ルシフェラーゼＪｕｒｋａｔレポーター細胞共培養アッセイにおける、４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物ｖ２２６３８が４－１ＢＢ活性を刺激する能力を示す。
【図２５Ａ】異なるレベルでＮａＰｉ２ｂを発現する腫瘍細胞と共培養した場合の、４－１ＢＢ×ＮａＰｉ２ｂ構築物ｖ２２３４５がＣＤ８細胞によるＩＦＮγ産生を増強する能力を示す。
【図２５Ｂ】異なるレベルでＭＳＬＮを発現する様々な腫瘍細胞と共培養した場合の、４－１ＢＢ×ＭＳＬＮ構築物ｖ２２６３０がＣＤ８細胞によるＩＦＮγ産生を増強する能力を示す。
【図２５Ｃ】異なるレベルでＦＲαを発現する様々な腫瘍細胞と共培養した場合の、４－１ＢＢ×ＦＲα構築物ｖ２２６３８がＣＤ８Ｔ細胞によるＩＦＮγ産生を増強する能力を示す。
【図２５Ｄ】対照４－１ＢＢ単一特異性抗体ｖ１２５９２が、異なるレベルのＴＡＡを発現する様々な腫瘍細胞と共培養した場合にＣＤ８Ｔ細胞によるＩＦＮγ産生を増強できないことを示す。
【図２６】実施例２０に記載されるように調製された例示的な４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物の形式を示す。この図に図示されているｓｃＦｖ配置は例示のみを目的とし、構築物中のｓｃＦｖは、表１１に記載されているＶＨ－ＶＬまたはＶＬ－ＶＨ配置であってよい。
【図２７】フローサイトメトリーによって測定されるような、４－１ＢＢ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞に結合する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物の能力を示す。Ａは、マウス抗体１Ｃ８に由来する４－１ＢＢパラトープを有する抗体構築物のデータを示し、Ｂはマウス抗体２Ｅ８に由来し、Ｃはマウス抗体４Ｅ６に由来し、Ｄはマウス抗体５Ｇ８に由来し、Ｅはマウス抗体６Ｂ３に由来し、Ｆは抗体ＭＯＲ７４８０．１に由来する。
【図２８】フローサイトメトリーによって測定されるような、２９３Ｅ細胞上で発現されるＦＲαに結合する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物の能力を示す。Ａは、細胞に結合するｖ２３６５６、ｖ２３６５７、ｖ２３６５８、ｖ２３６５９、及びｖ２３６６０の能力を示し、Ｂは、細胞に結合するｖ２３６６１、ｖ２３６６２、ｖ２３６６３、ｖ２３６６４

、及びｖ２３６６５の能力を示し、Ｃは、細胞に結合するｖ２３６５１、ｖ１７７２１、及びＩｇＧ１の能力を示す。
【図２９Ａ】ＦＲα^{high}ＩＧＲＯＶ１細胞またはＦＲα^{low}Ａ５４９細胞とのＣＤ８＋Ｔ細胞共培養アッセイにおける、ＦＲαパラトープ８Ｋ２２を有する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物がＩＦＮγ産生を刺激する能力を示す。
【図２９Ｂ】ＣＤ８＋Ｔ細胞共培養アッセイにおける、ＦＲαパラトープ１Ｈ０６を有する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物がＩＦＮγ産生を刺激する能力を示す。
【図２９Ｃ】ＣＤ８＋Ｔ細胞共培養アッセイにおける、単一特異的４－１ＢＢ抗体ｖ２００２２、ｖ２００３６またはｖ１２５９２及び単一特異的ＦＲα抗体ｖ１７７２１がＩＦＮγ産生を刺激する能力を示す。
【図３０－１】図３０Ａ及び図３０Ｂは、精製した親キメラ８Ｋ２２バリアント２３８２０の、ＵＰＬＣ－ＳＥＣプロファイル及びＣａｌｉｐｅｒプロファイルをそれぞれ示す。
【図３０－２】図３０Ｃ及び図３０Ｄは、精製した代表的なヒト化８Ｋ２２バリアント２３８０７の、ＵＰＬＣ－ＳＥＣプロファイル及びＣａｌｉｐｅｒプロファイルをそれぞれ示す。
【図３１Ａ】上清中における親キメラ８Ｋ２２抗体ｖ２３８２０ならびに２つの代表的なヒト化８Ｋ２２抗体ｖ２３８０１及びｖ２３８０７のＢＬＩセンサーグラムを示す。
【図３１Ｂ】精製後の親キメラ８Ｋ２２抗体ｖ２３８２０ならびに２つの代表的なヒト化８Ｋ２２抗体ｖ２３８０１及びｖ２３８０７のＢＬＩセンサーグラムを示す。
【図３２】Ａは、単一転移を示す精製された代表的なヒト化８Ｋ２２抗体のＤＳＣサーモグラムを示す。Ｂは、二状態転移を示す精製された代表的なヒト化８Ｋ２２抗体のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３３】Ａは、精製された代表的なヒト化８Ｋ２２抗体ｖ２３８０１のＬＣ／ＭＳプロファイルを示す。Ｂは、精製された代表的なヒト化８Ｋ２２抗体ｖ２３８０７のＬＣ／ＭＳプロファイルを示す。
【図３４】８Ｋ２２結合アームを有する抗体のＤＳＣサーモグラムを示す。
【図３５】Ａはｖ２９６７５のＢＬＩセンサーグラムを示し、Ｂはｖ２９６７７のＢＬＩセンサーグラムを示し、Ｃはｖ２９６８０のＢＬＩセンサーグラムを示す。
【図３６】実施例３３に記載されるように調製かつ試験された追加の４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の図を図示する。
【図３７】ＩＧＲＯＶ１細胞を用いた初代Ｔ細胞：腫瘍細胞共培養アッセイにおける、様々な４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体がＩＦＮγ産生を刺激する能力を示す。
【図３８Ａ】ＩＧＲＯＶ１細胞を用いたＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイにおける、４－１ＢＢを活性化する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の能力を示す。
【図３８Ｂ】Ａ４３１細胞を用いたＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイにおける、４－１ＢＢを活性化する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の能力を示す。
【図３８Ｃ】ＨＣＣ８２７細胞を用いたＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイにおける、４－１ＢＢを活性化する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の能力を示す。
【図３８Ｄ】ＯＶＫＡＴＥ細胞を用いたＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイにおける、４－１ＢＢを活性化する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の能力を示す。
【図３８Ｅ】ＯＶＣＡＲ３細胞を用いたＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイにおける、４－１ＢＢを活性化する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の能力を示す。
【図３８Ｆ】Ｈ６６１細胞を用いたＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイにおける、４－１ＢＢを活性化する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の能力を示す。
【図３８Ｇ】Ｈ４４１細胞を用いたＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイにおける、４－１ＢＢを活性化する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の能力を示す。
【図３８Ｈ】Ｈ１９７５細胞を用いたＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイにおける、４－１ＢＢを活性化する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の能力を示す。
【図３９】Ａは、カニクイザル４－１ＢＢに結合するマウス抗４－１ＢＢパラトープ１Ｃ８の能力を示し、Ｄは、カニクイザル４－１ＢＢに結合するヒト化抗４－１ＢＢパラトー

プ１Ｃ８の能力を示す。Ｂは、カニクイザル４－１ＢＢに結合するマウス抗４－１ＢＢパラトープ１Ｇ１の能力を示し、Ｅは、カニクイザル４－１ＢＢに結合するヒト化抗４－１ＢＢパラトープ１Ｇ１の能力を示す。Ｃは、カニクイザル４－１ＢＢに結合するマウス抗４－１ＢＢパラトープ５Ｇ８の能力を示し、Ｆは、カニクイザル４－１ＢＢに結合するヒト化抗４－１ＢＢパラトープ５Ｇ８の能力を示す。

【図４０】Ａは、ヒトフレームワーク上に移植された８Ｋ２２のウサギ重鎖可変ドメインＣＤＲの配列を示し、Ｂは、ヒトフレームワーク上に移植された８Ｋ２２のウサギ軽鎖可変ドメインＣＤＲの配列を示す。配列はＫａｂａｔに従って番号付けされ、ＣＤＲはＡｂＭ定義を用いて割り当てられ、「＊」で識別される。

【発明を実施するための形態】

【００１８】

詳細な説明

本開示は、４－１ＢＢ細胞外ドメイン（ＥＣＤ）に、及び腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に特異的に結合する４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物に関する。いくつかの実施形態では、ＴＡＡは、葉酸受容体－α（ＦＲα）、溶質輸送体ファミリー３４メンバー２（ＳＬＣ３４Ａ２もしくはＮａＰｉ２ｂ）、ＨＥＲ２、メソテリン（ＭＳＬＮ）、または溶質輸送体ファミリー３９メンバー６（ＳＬＣ３９Ａ６もしくはＬＩＶ－１）であってよい。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、腫瘍内においてＴ細胞の活性を条件付きで増強できる場合がある。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢの条件付きアゴニズムを促進できる。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、サイトカイン産生によって測定されるように、単一特異性一価抗４－１ＢＢ抗体と比較して、ＴＡＡ発現細胞の存在下でＴ細胞上の４－１ＢＢを活性化するのにより効果的な場合がある。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、低レベルでＴＡＡを発現する腫瘍細胞の存在下と比較して、ＴＡＡを中程度～高レベルで発現する腫瘍細胞の存在下でＴ細胞上の４－１ＢＢを活性化するのにより効果的な場合がある。したがって、関連する実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、がんを処置するために使用されてよい。

【００１９】

本開示は、４－１ＢＢと特異的に結合する抗体配列（抗４－１ＢＢ抗体配列）をさらに提供する。これらの抗４－１ＢＢ抗体配列は、４－１ＢＢに結合する単一特異性、二重特異性、または多重特異性抗体構築物（４－１ＢＢ抗体構築物）の調製に使用されてよい。これらの単一特異性、二重特異性、または多重特異性４－１ＢＢ抗体構築物はまた、単独で、または他の抗がん療法と組み合わせたいずれかで、がんの処置に使用されてもよい。

【００２０】

定義

別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての専門用語及び科学用語は、特許請求される主題が属する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。本明細書の用語に対して複数の定義が存在する場合には、本節における定義が優先する。ＵＲＬまたは他のそのような識別子もしくはアドレスを参照する場合、そのような識別子が変更され得、インターネット上の特定の情報には移り変わりがあり得るが、同等の情報がインターネットの検索によって見出され得ると理解される。それらの参照によって、そのような情報の利用可能性及び一般への普及が証明される。

【００２１】

前述の概要及び以下の詳細な説明は、例示的かつ説明的なものにすぎず、特許請求されるいずれの主題も限定しないと理解されるべきである。本出願では、別段の具体的な記載がない限り、単数形の使用は複数形を含む。

【００２２】

本記載では、いずれの濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲、または整数範囲も、別段の指示がない限り、列挙される範囲内の任意の整数、ならびに適切な場合、その分数（整数の１０分の１及び１００分の１など）の値も含むと理解されるべきである。本明細

書で使用される場合、「約」は、別段の指示がない限り、示される範囲、値、配列、または構造の±１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％または１０％を意味する。「ａ」及び「ａｎ」という用語は、本明細書で使用される場合、その文脈によって別段の指定または指示がない限り、列挙される構成要素のうち「１つ以上」を指すと理解されるべきである。代替物の使用（例えば、「または」）は、代替物のうち１つ、両方、またはその任意の組合せのいずれかを意味すると理解されるべきである。

【００２３】

本明細書で使用される場合、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「有する」、「含有する」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語、及びそれらの文法上の変化形は、同義語として使用される。これらの用語は包括的またはオープンエンド形式であり、列挙されていない追加の要素及び／または方法ステップを除外しない。組成物、使用または方法に関連して本明細書で使用される場合、「から本質的になる」という用語は、追加の要素及び／または方法ステップが存在する場合があるが、これらの追加は、列挙される組成物、方法または使用が機能する様式に実質的に影響を及ぼさないことを示す。組成物、使用または方法に関連して本明細書で使用される場合、「からなる」という用語は、追加の要素及び／または方法ステップの存在を除外する。ある特定の要素及び／またはステップを含むものとして本明細書に記載されている組成物、使用または方法はまた、ある特定の実施形態では、それらの要素及び／またはステップから本質的になる場合もあり、他の実施形態では、それらの要素及び／またはステップからなる場合もあり、これらの実施形態が特に参照されるか否かを問わない。

【００２４】

一実施形態における特徴の積極的な列挙が、特定の実施形態において特徴を除外するための基礎として機能することも理解されるべきである。例えば、所与の実施形態または特許請求の範囲について選択肢の一覧が提示される場合、１つ以上の選択肢が一覧から削除される場合があり、短縮された一覧が、代替的な実施形態を形成する場合があると理解されるべきであり、そのような代替的な実施形態が特に参照されるか否かを問わない。

【００２５】

本明細書で使用される節の見出しは、系統立てる目的のためだけにすぎず、記載される主題を限定すると解釈されるべきではない。特許、特許出願、論説、書籍、マニュアル、及び論文を含むがこれらに限定されない、本出願で引用される全ての文書、または文書の一部は、あらゆる目的のためにその全体が参照によって本明細書に明示的に組み込まれる。

【００２６】

本明細書に記載されている方法及び組成物は、本明細書に記載されている特定の方法論、プロトコール、細胞株、構築物、及び試薬に限定されず、そのため、変更されてよいと理解されるべきである。本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明する目的のためだけにすぎず、本明細書に記載されている方法及び組成物の範囲を限定することを意図するものではないことも理解されるべきである。

【００２７】

本明細書で言及される全ての刊行物及び特許は、例えば、刊行物に記載されている構築物及び方法論を記載かつ開示することを目的として、その全体が参照によって本明細書に組み込まれ、それらは本明細書に記載されている方法、組成物及び化合物に関連して使用される場合がある。本明細書で述べられる刊行物は、本出願の出願日前の、それらの開示のためにのみ提供される。本明細書では、本明細書に記載されている本発明者らが、先行発明によって、または他のいかなる理由によっても、そのような開示に先行する権利が付与されないことを認めるものと解釈されるべきではない。

【００２８】

本出願では、アミノ酸名及び原子名（例えば、Ｎ、Ｏ、Ｃなど）は、タンパク質構造データバンク（ＰＤＢ）（ｗｗｗ．ｐｄｂ．ｏｒｇ）で定義されるように使用され、これはＩＵＰＡＣ命名法（ＩＵＰＡＣ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ａｎｄ Ｓｙｍｂｏｌｉｓｍ ｆｏｒ Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄｓ ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ）（残基名、原子名など）、

Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１３８，９－３７（１９８４）と、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１５２，１（１９８５）のそれらの訂正版を併せたものに基づく。「アミノ酸残基」という用語は、主に２０の天然に存在するアミノ酸、すなわち、アラニン（ＡｌａまたはＡ）、システイン（ＣｙｓまたはＣ）、アスパラギン酸（ＡｓｐまたはＤ）、グルタミン酸（ＧｌｕまたはＥ）、フェニルアラニン（ＰｈｅまたはＦ）、グリシン（ＧｌｙまたはＧ）、ヒスチジン（ＨｉｓまたはＨ）、イソロイシン（ＩｌｅまたはＩ）、リジン（ＬｙｓまたはＫ）、ロイシン（ＬｅｕまたはＬ）、メチオニン（ＭｅｔまたはＭ）、アスパラギン（ＡｓｎまたはＮ）、プロリン（ＰｒｏまたはＰ）、グルタミン（ＧｌｎまたはＱ）、アルギニン（ＡｒｇまたはＲ）、セリン（ＳｅｒまたはＳ）、トレオニン（ＴｈｒまたはＴ）、バリン（ＶａｌまたはＶ）、トリプトファン（ＴｒｐまたはＷ）、及びチロシン（ＴｙｒまたはＹ）残基からなる群に含まれるアミノ酸残基を示すことを意図する。

【００２９】

抗体技術の当業者によって理解される用語は、本明細書で異なるような別段の明示的な定義がない限り、各々が当該技術分野で得られた意味を付与される。抗体は、可変領域、ヒンジ領域、及び定常ドメインを有することが知られている。免疫グロブリンの構造及び機能は、例えば、Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ，Ｅｄｓ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｈａｐｔｅｒ １４（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，１９８８）に概説されている。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「抗体」及び「免疫グロブリン」という用語は交換可能に使用される。「抗体」は、分析物（抗原）と特異的に結合する、１つ以上の免疫グロブリン遺伝子、またはその１つ以上の断片によって実質的にコードされるポリペプチドを指す。認識されている免疫グロブリン遺伝子としては、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロン及びミュー定常領域遺伝子に加えて、無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子が挙げられる。軽鎖は、カッパまたはラムダのいずれかに分類される。重鎖は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロンに分類され、それにより免疫グロブリンアイソタイプをそれぞれＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、及びＩｇＥと定義する。さらに、抗体は、多数のサブタイプのうち１つに属することができ、例えば、ヒトＩｇＧは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４サブタイプに属することができる。

【００３１】

例示的な免疫グロブリン（抗体）構造単位は、ポリペプチド鎖の２つの対から構成され、各対は、１つの免疫グロブリン「軽」鎖（約２５ｋＤ）及び１つの免疫グロブリン「重」鎖（約５０～７０ｋＤ）を有する。このタイプの免疫グロブリンまたは抗体構造単位は、「天然に存在する」、または「天然に存在する形態」であると見なされる。「軽鎖」という用語は、結合特異性を付与するのに十分な可変ドメイン配列を有する全長軽鎖及びその断片を含む。全長軽鎖は、可変ドメインＶＬ、及び定常ドメインＣＬを含む。軽鎖の可変ドメインは、ポリペプチドのアミノ末端に存在する。軽鎖は、カッパ鎖及びラムダ鎖を含む。「重鎖」という用語は、結合特異性を付与するのに十分な可変領域配列を有する全長重鎖及びその断片を含む。全長重鎖は、可変ドメインＶＨ、ヒンジ領域、ならびに定常ドメインＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３、場合によりＣＨ４ドメインを含む。ＶＨドメインはポリペプチドのアミノ末端に存在し、ＣＨドメインはカルボキシル末端に存在し、ＣＨ３（または存在する場合はＣＨ４）ドメインがポリペプチドのカルボキシ末端に最も近い。重鎖は、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４サブクラスを含む）、ＩｇＡ（ＩｇＡ１及びＩｇＡ２サブクラスを含む）、ＩｇＭ、ＩｇＤならびにＩｇＥを含む、任意のアイソタイプのものであり得る。「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、一般に抗原認識に関与する抗体の軽鎖及び／または重鎖の一部を指し、典型的には、重鎖（ＶＨ）のアミノ末端のおよそ１２０～１３０アミノ酸及び軽鎖（ＶＬ）のアミノ末端の約１００～１１０のアミノ酸を含む。

【００３２】
「抗原」、「免疫原」、「抗体標的」、「標的分析物」という用語、及び同様の用語は、抗体によって認識される、すなわち、抗体によって特異的に結合され得る分子、化合物、または複合体を指すために本明細書で使用される。本用語は、抗体によって特異的に認識され得る分子、例えば、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、炭水化物、脂質、化学部分、またはそれらの組合せ（例えば、リン酸化またはグリコシル化ポリペプチドなど）を指し得る。当業者は、本用語は分子が全ての状況で免疫原性であることを示すのではなく、単にそれが抗体によって標的され得ることを示すだけであると理解することになる。
【００３３】
「抗原結合ドメイン」は、エピトープまたは抗原に特異的に結合できる抗体のその部分である。抗体のエピトープまたは抗原結合機能は、天然に存在する形態の抗体の断片によって実施され得る。抗原結合ドメインの例としては、（ｉ）Ｆａｂ断片、すなわち、ＶＨ、ＶＬ、ＣＨ１及びＣＬドメインからなる一価断片、（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）２断片、すなわち、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結されている２つのＦａｂ断片を含む二価断片、（ｉｉｉ）ＶＨ及びＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片、（ｉｖ）抗体の単一アームのＶＨ及びＶＬドメインからなるＦｖ断片、（ｖ）単一の可変ドメインを含む、ｓｄＡｂ断片（Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６）、ならびに（ｖｉ）単離した相補性決定領域（ＣＤＲ）が挙げられる。本明細書に記載されている抗原結合ドメインの例示的な形式としては、Ｆａｂ、ｓｃＦｖ、ＶＨＨ、またはｓｄＡｂ形式が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、抗原結合ドメインのタイプ間で変換する方法が当該技術分野において既知である（例えば、Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ（２０１２）Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ １１：１１６７－１４７６に記載されているｓｃＦｖをＦａｂ形式に変換する方法を参照のこと）。したがって、抗体が、ｓｃＦｖである抗原結合ドメインを含む形式で利用可能であるが、抗体構築物はＦａｂ形式の抗原結合ドメインを含むことが望ましい場合、当業者はそのような変換を行うことができ、逆もまた同様となる。
【００３４】
「Ｆａｂ断片」（断片抗原結合、Ｆａｂ形式とも称される）は、軽鎖の定常ドメイン（ＣＬ）配列及び重鎖の定常ドメイン１（ＣＨ１）を、それぞれ軽鎖及び重鎖上にある可変ドメインＶＬ及びＶＨと共に含む。可変ドメインはＣＤＲを含み、これらは抗原結合に関与する。Ｆａｂ’断片は、抗体ヒンジ領域からの１つ以上のシステインを含む、重鎖ＣＨ１ドメインのＣ末端に若干のアミノ酸残基が付加されていることによってＦａｂ断片とは異なる。
【００３５】
「一本鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」形式は、単一のポリペプチド鎖中に抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含む。ｓｃＦｖポリペプチドは、場合によりｓｃＦｖが抗原結合のために所望の構造を形成することを可能にするポリペプチドリンカーをＶＨドメインとＶＬドメインとの間にさらに含む場合がある。ｓｃＦｖの概説については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照のこと。
【００３６】
「単一ドメイン抗体」または「ｓｄＡｂ」形式は、単一の免疫グロブリンドメインを指す。ｓｄＡｂは、例えば、ラクダ起源のものであってよい。ラクダ抗体は軽鎖を欠いていて、それらの抗原結合部位は、「ＶＨＨ」と称される単一ドメインからなる。ｓｄＡｂは、抗原結合部位を形成する３つのＣＤＲ／超可変ループ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及びＣＤＲ３を含む。ｓｄＡｂはかなり安定していて、抗体のＦｃ領域との融合体として発現され得る（例えば、Ｈａｒｍｓｅｎ ＭＭ，Ｄｅ Ｈａａｒｄ ＨＪ（２００７）“Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ，ａｎｄ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｃａｍｅｌ

ｉｄ ｓｉｎｇｌｅ－ｄｏｍａｉｎ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｆｒａｇｍｅｎｔｓ，”Ａｐｐｌ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．７７（１）：１３－２２を参照のこと）。

【００３７】

抗体は、抗原上の「エピトープ」に結合する。エピトープは、抗体によって認識かつ結合される抗原上の局所部位である。エピトープは、若干のアミノ酸、例えば、５もしくは６、またはそれを超えて、例えば、２０以上のアミノ酸を含み得る。いくつかの場合には、エピトープは、例えば、炭水化物、核酸、または脂質からの非タンパク質成分を含む。いくつかの場合には、エピトープは三次元部分である。したがって、例えば、標的がタンパク質である場合、エピトープは、連続アミノ酸、またはタンパク質の折り畳みによって近接するタンパク質の異なる部分からのアミノ酸で構成され得る（例えば、不連続エピトープ）。三次元構造を形成する他のタイプの標的分子についても同じである。

【００３８】

エピトープは、抗体：抗原複合体のＸ線結晶構造を取得することによって、及び抗原上のどの残基が、目的の抗体上にある残基の指定の距離内に存在するかを決定することによって決定されてよく、指定の距離は、５Å以下、例えば、５Å、４Å、３Å、２Å、１Å以下、またはその間の任意の距離である。いくつかの実施形態では、エピトープは、抗原配列に沿って８つ以上の連続アミノ酸残基のストレッチとして定義され、その場合に残基の少なくとも５０％、７０％または８５％が、Ｘ線結晶構造において抗体または結合タンパク質の指定の距離内に存在する。抗体によって認識されるエピトープのマッピングはまた、Ｇｌｅｎｎ Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓによる“Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ”（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ）ＩＳＢＮ－０８９６０３－３７５－９（１９９６）に、及びＯｌｗｙｎ Ｍ．Ｒ．Ｗｅｓｔｗｏｏｄ，Ｆｒａｎｋ Ｃ．Ｈａｙ．による“Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ”Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ Ｓｅｒｉｅｓ，２４８（２００１）に詳しく記載されているように実施され得る。例えば、Ｘ線共結晶学、低温電子顕微鏡法、アレイベースのオリゴペプチド走査、部位特異的変異誘発マッピング、水素－重水素交換、架橋結合質量分析が、エピトープを決定またはマッピングするために使用されてよい。これらの方法は、当該技術分野において周知である。

【００３９】

「特異的に結合する」という用語は、本明細書で使用される場合、結合が生じる環境において可能なパートナーを区別する結合剤の能力を指す。結合剤は、例えば、抗体、抗体構築物または抗原結合ドメインであってよい。他の潜在的な標的が存在する場合にある特定の標的と相互作用する結合剤は、それが相互作用する標的に「特異的に結合する」と言われる。いくつかの実施形態では、特異的結合は、結合剤とそのパートナーとの間の会合の程度を検出または決定することによって評価され、いくつかの実施形態では、特異的結合は、結合剤－パートナー複合体の解離の程度を検出または決定することによって評価され、いくつかの実施形態では、特異的結合は、そのパートナーと別の実体との間の代替相互作用と競合する結合剤の能力を検出または決定することによって評価される。いくつかの実施形態では、特異的結合は、濃度の範囲にわたってそのような検出または決定を実施することによって評価される。「特異的に結合する」という用語は、抗原結合ドメイン、抗体または抗体構築物に関連して本明細書で使用される場合、抗原結合ドメイン、抗体または抗体構築物が、他の抗原には全く結合せずに、またはわずかに結合しながら、それらの標的抗原に結合することを意味する。

【００４０】

「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」は、抗原結合特異性及び親和性に寄与するアミノ酸配列である。「フレームワーク」領域（ＦＲ）は、ＣＤＲの適切なコンフォメーションを維持して、抗原結合領域と抗原との間の結合を促進するのに役立ち得る。構造的に、フレームワーク領域は抗体のＣＤＲ間に配置され得る。可変領域は通常、ＣＤＲとしても知られる３つの超可変領域によって結合される比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）と同じ一般構造を示す。重鎖及び軽鎖の可変ドメインからのＣＤＲは通常、フレームワ

ーク領域によって整列され、これによって特異的エピトープへの結合が可能となり得る。Ｎ末端からＣ末端にかけて、軽鎖及び重鎖の両方の可変ドメインは通常、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り当ては、別段の記載がない限り、通常、Ｋａｂａｔ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９８７及び１９９１））の定義に従う。通常、免疫グロブリンの可変部分には３つの重鎖ＣＤＲ及び３つの軽鎖ＣＤＲ（またはＣＤＲ領域）が存在する。３つの重鎖ＣＤＲは本明細書ではＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３と称される一方で、３つの軽鎖ＣＤＲはＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３と称される。したがって、「ＣＤＲ」は、本明細書で使用される場合に３つ全ての重鎖ＣＤＲ、もしくは３つ全ての軽鎖ＣＤＲ（または、適切な場合、全ての重鎖ＣＤＲ及び全ての軽鎖ＣＤＲの両方）を指す場合がある。ＣＤＲは、抗体を抗原またはエピトープに結合させるための接触残基の大部分を提供する。多くの場合、３つの重鎖ＣＤＲ及び３つの軽鎖ＣＤＲが、抗原に結合するために必要である。しかしながら、いくつかの場合では、単一の可変ドメインであっても、抗原に結合特異性を付与し得る。さらに、当該技術分野において既知のように、いくつかの場合には、抗原結合は、ＶＨ及び／またはＶＬドメインから選択される最低でも１つ以上のＣＤＲ、例えば、ＨＣＤＲ３の組合せによっても生じる場合がある。

【００４１】

ＣＤＲ配列の多数の異なる定義が一般的に使用されていて、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９８３，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．３６９－８４７，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ）によって、Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．（１９８７，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，１９６：９０１－９１７）によって記載されるものに加えて、ＩＭＧＴ、ＡｂＭ（バース大学）及びＣｏｎｔａｃｔ（ＭａｃＣａｌｌｕｍ Ｒ．Ｍ．，ａｎｄ Ｍａｒｔｉｎ Ａ．Ｃ．Ｒ．ａｎｄ Ｔｈｏｒｎｔｏｎ Ｊ．Ｍ，（１９９６），Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２６２（５），７３２－７４５）定義を含む。例として、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＩＭＧＴ、ＡｂＭ及びＣｏｎｔａｃｔによるＣＤＲ定義を以下の表Ａに提供する。したがって、当業者には容易に明らかとなるように、ＣＤＲの正確な番号付け及び配置は、用いられる番号付けシステムに基づいて異なる場合がある。しかしながら、本明細書でのＶＨの開示が、既知の番号付けシステムのいずれかによって定義されるような関連する（固有の）重鎖ＣＤＲ（ＨＣＤＲ）の開示を含むと理解されるべきである。同様に、本明細書でのＶＨの開示は、既知の番号付けシステムのいずれかによって定義されるような関連する（固有の）重鎖ＣＤＲ（ＨＣＤＲ）の開示を含む。

【００４２】

表Ａ：一般的なＣＤＲ定義[1]

定義	重鎖			軽鎖		
	CDR1[2]	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
Kabat	H31-H35B	H50-H65	H95-H102	L24-L34	L50-L56	L89-L97
Chothia	H26-H32, H33 or H34	H52-H56	H95-H102	L24-L34	L50-L56	L89-L97
IMGT	H26-H33, H34, H35, H35A または H35B	H51-H57	H93-H102	L27-L32	L50-L52	L89-L97
AbM	H26-H35B	H50-H58	H95-H102	L24-L34	L50-L56	L89-L97
Contact	H30-H35B	H47-H58	H93-H101	L30-L36	L46-L55	L89-L96

[1]ＫａｂａｔまたはＣｈｏｔｈｉａ番号付けシステムのいずれかが、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３及び軽鎖ＣＤＲについてＣｏｎｔａｃｔを除く全ての定義で使用される場合があり、ＣｏｎｔａｃｔはＣｈｏｔｈｉａ番号付けを使用する。

[2]Ｋａｂａｔ番号付けを使用する。Ｃｈｏｔｈｉａ及びＩＭＧＴ　ＣＤＲ－Ｈ１ループの末端を区切るＫａｂａｔ番号付けスキームの位置は、ループの長さに応じて変動し、これはＫａｂａｔがこれらのＣＤＲ定義外の位置３５Ａ及び３５Ｂに挿入を配置するからである。しかしながら、ＩＭＧＴ及びＣｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ－Ｈ１ループは、Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けを使用して明確に定義され得る。Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けを使用するＣＤＲ－Ｈ１定義：Ｋａｂａｔ　Ｈ３１－Ｈ３５、Ｃｈｏｔｈｉａ　Ｈ２６－Ｈ３２、ＡｂＭ　Ｈ２６－Ｈ３５、ＩＭＧＴ　Ｈ２６－Ｈ３３、Ｃｏｎｔａｃｔ　Ｈ３０－Ｈ３５。

【００４３】

本明細書全体を通して、ＶＨ及びＶＬ配列のアミノ酸残基は、別段の指示がない限り、Ｋａｂａｔスキームに従って番号付けされる。

【００４４】

「キメラ抗体」は、本明細書で使用される場合、抗体のアミノ酸配列が、第１種に見られるＶＨ及びＶＬ配列ならびに第１種とは異なる第２種に見られる定常ドメイン配列を含む抗体を指す。多くの実施形態では、キメラ抗体は、ヒト定常ドメイン配列に連結されたマウスＶＨ及びＶＬ配列を有する。

【００４５】

非ヒト（例えば、げっ歯類）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有する抗体である。ほとんどの場合、ヒト化抗体はヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）であり、その場合にはレシピエントの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性、または能力を有する、マウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域からの残基によって置き換えられる。いくつかの場合では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（ＦＲ）残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体で、またはドナー抗体では見られない残基を含む場合がある。これらの改変は、抗体の性能をさらに改良するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインのうち実質的に全てを含むことになり、その場合に超可変領域の全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンの領域に対応し、ＦＲの全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のＦＲである。ヒト化抗体はまた、場合により免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部を含むことになる。さらなる詳細については、Ｊｏｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３２１：５２２－

５２５（１９８６）、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）、及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６（１９９２）を参照のこと。

【００４６】

「ＣＤＲグラフト化抗体」、または「ＣＤＲ移植抗体」は、本明細書で使用される場合、抗体のアミノ酸配列が１つの種からの重鎖及び軽鎖可変領域配列を含むが、その場合にＶＨ及び／またはＶＬ配列のＣＤＲ配列のうち１つ以上の配列が、別の種のＣＤＲ配列で置き換えられている抗体を指し、例えば、マウスＣＤＲのうち１つ以上（例えば、ＨＣＤＲ３）がヒトＣＤＲ配列で置き換えられているマウスＶＨ及びＶＬ配列を有する抗体などである。同様に、「ＣＤＲグラフト抗体」はまた、ヒトＣＤＲのうち１つ以上（例えば、ＣＤＲ３）がマウスＣＤＲ配列で置き換えられているヒトＶＨ及びＶＬ領域を有する抗体を指す場合がある。

【００４７】

本明細書で使用される場合、一次抗体、またはその抗原結合部分は、二次抗体、またはその抗原結合部分による標的への結合について、二次抗体と標的との結合が一次抗体の不存在下における二次抗体の結合と比較して、一次抗体の存在下では検出可能な程に減少する場合に「競合」する。代わりに、標的への一次抗体の結合も二次抗体の存在下で検出可能な程に減少する場合もあり得るが、必ずしもその必要はない。すなわち、二次抗体は、その一次抗体が二次抗体の標的への結合を阻害することなく、一次抗体の標的への結合を阻害し得る。しかしながら、各抗体がその同族エピトープまたはリガンドに対する他の抗体の結合を検出可能な程に阻害する場合、同程度、大きく、または小さくのいずれかで、抗体はそれらの各々のエピトープ（複数可）の結合について互いに「交差競合する」と言われる。競合抗体及び交差競合抗体の両方が本開示に包含される。「競合」抗体という用語は、当業者によって決定され得るように一次または二次抗体に適用され得る。いくつかの場合には、競合抗体（例えば、一次抗体）の存在は、標的への二次抗体の結合を少なくとも１０％、例えば、少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％のいずれか、またはそれを超えて、例えば、標的への二次抗体の結合が、一次（競合）抗体の存在下では検出不能であるように減少させる。

【００４８】

「解離定数（K_DまたはK_d）」という用語は、本明細書で使用される場合、特定のリガンド－タンパク質相互作用の平衡解離定数を指すことを意図する。本明細書で使用される場合、リガンド－タンパク質相互作用は、タンパク質－タンパク質相互作用または抗体－抗原相互作用を指すが、これらに限定されない。K_Dは、互いに複合体を形成した２つのタンパク質（例えば、ＡＢ）が構成成分（Ａ＋Ｂ）に可逆的に解離する傾向を測定し、これは「オフレート（k_{off}）」とも呼ばれる解離速度と結合速度、または「オンレート（k_{on}）」との比として定義される。したがって、K_Dはk_{off}／k_{on}に等しく、モル濃度（Ｍ）として表現される。K_Dが小さいほど、結合の親和性が強くなるため、K_Dの減少が親和性の増加を示すということになる。したがって、１ｍＭのK_Dは、１ｎＭのK_Dと比較して結合親和性が弱いことを示す。親和性は、K_AまたはK_aとして測定される時もあり、これはK_DまたはK_dの逆数である。抗原結合構築物のK_D値は、当該技術分野で十分に確立された方法を使用して決定され得る。抗原結合構築物のK_Dを決定する１つの方法は、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用することによるものであり、典型的には、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）システムなどのバイオセンサーシステムを使用する。等温滴定熱量測定（ＩＴＣ）は、K_Dを測定するために使用され得る別の方法である。Ｏｃｔｅｔ（商標）システムは、標的抗原に対する抗体の親和性を測定するためにも使用されてよい。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「条件付きアゴニズム」という用語は、主に免疫細胞がＴＡＡ発現細胞の近くに存在する場合、免疫細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞などにおいて４－１ＢＢ活性を刺激する４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の能力を指すことを意図す

る。一実施形態では、「条件付きアゴニズム」は、免疫細胞がＴＡＡ発現細胞の近くに存在する場合に限り、免疫細胞において４－１ＢＢ活性を刺激する４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の能力を指す。

【００５０】

「アミノ酸修飾」という用語は、本明細書で使用される場合、アミノ酸の挿入、欠失、置換、化学修飾、物理的修飾、及び再構成を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アミノ酸修飾はアミノ酸置換である。

【００５１】

免疫グロブリン重鎖及び軽鎖のアミノ酸残基は、いくつかの規則、例えば、Ｋａｂａｔ（Ｋａｂａｔ ａｎｄ Ｗｕ，１９９１；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ．５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ－ＵＳ Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ｎｏ．９１－３２４２，ｐ６４７（１９９１）に記載される通り）、ＩＭＧＴ（Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．，ｅｔ ａｌ．ＩＭＧＴ（登録商標），ｔｈｅ ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｓｙｓｔｅｍ（登録商標）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ，３７，Ｄ１００６－Ｄ１０１２（２００９）、及びＬｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．，ＩＭＧＴ，ｔｈｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ Ｐｒｏｔｏｃ．２０１１ Ｊｕｎ １；２０１１（６）に記載される通り）、１ＪＰＴ（Ｋａｔｊａ Ｆａｅｌｂｅｒ，Ｄａｎｉｅｌ Ｋｉｒｃｈｈｏｆｅｒ，Ｌｅｏｎａｒｄ Ｐｒｅｓｔａ，Ｒｏｂｅｒｔ Ｆ Ｋｅｌｌｅｙ，Ｙｖｅｓ Ａ Ｍｕｌｌｅｒ，Ｔｈｅ １．８５ Å ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ ｃｒｙｓｔａｌ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｏｆ ｔｉｓｓｕｅ ｆａｃｔｏｒ ｉｎ ｃｏｍｐｌｅｘ ｗｉｔｈ ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ｆａｂ ｄ３ｈ４４ ａｎｄ ｏｆ ｆｒｅｅ ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ｆａｂ ｄ３ｈ４４：ｒｅｖｉｓｉｔｉｎｇ ｔｈｅ ｓｏｌｖａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｔｉｇｅｎ ｃｏｍｂｉｎｉｎｇ ｓｉｔｅｓ１，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌｕｍｅ ３１３，Ｉｓｓｕｅ １，Ｐａｇｅｓ８３－９７に記載される通り）、ならびにＥＵ（ＥＵ抗体の番号付けに言及する、ＫａｂａｔにおけるようなＥＵインデックスに従う（Ｅｄｅｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９６９，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ６３：７８－８５））を含む規則に従って番号付けされてよい。Ｋａｂａｔ番号付けは、別段の指示がない限り、本明細書ではＶＨ、ＣＨ１、ＣＬ、及びＶＬドメインに使用される。ＥＵ番号付けは、別段の指示がない限り、本明細書ではＣＨ３及びＣＨ２ドメイン、ならびにヒンジ領域に使用される。

【００５２】

抗体構築物

「抗体構築物」は、本明細書で使用される場合、エピトープまたは抗原に特異的に結合し、１つ以上の免疫グロブリン構造的特徴を含むポリペプチドまたはポリペプチドのセットを指す。一般に、抗体構築物は、ポリペプチドのアミノ酸配列が抗原結合ドメインに特徴的な要素（例えば、場合により１つ以上のフレームワーク領域の存在下で、抗体軽鎖もしくは可変領域もしくはその１つ以上の相補性決定領域（「ＣＤＲ」）、または抗体重鎖もしくは可変領域もしくはその１つ以上のＣＤＲ）を含むポリペプチドまたはポリペプチドのセットである。いくつかの実施形態では、抗体構築物は天然に存在する形態の抗体であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、「抗体構築物」という用語は、免疫グロブリン結合ドメインと相同または大部分が相同である結合ドメインを有するタンパク質を包含する。いくつかの実施形態では、抗体構築物は、少なくとも１つの抗原結合ドメインを含む天然に存在する抗体の断片を含む。いくつかの実施形態では、抗体構築物は、抗原結合ドメイン以外の結合ドメイン、例えば、標的タンパク質のリガンドをさらに含んでよい。

【００５３】

特定の実施形態では、「抗体構築物」は、免疫グロブリン結合ドメインと少なくとも９９％の同一性を示す抗原結合ドメインを有するポリペプチドを包含する。いくつかの実施形態では、「抗体構築物」は、免疫グロブリン結合ドメイン、例えば、参照免疫グロブリン結合ドメインと少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または９８％の同一性を示す結合ドメインを有する任意のポリペプチドである。「抗体構築物」は、天然源に見られる抗体（またはその断片、例えば、その抗原結合断片）のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を有してよい。抗体の「抗原結合断片」は、必要な特異性を有する抗原結合ドメインを有する抗体の断片を含む。したがって、抗原結合断片としては、抗体断片、抗体の誘導体、機能的等価物及び同族体、ヒト化抗体が挙げられ、天然または完全もしくは部分的に合成のいずれであっても、免疫グロブリン結合ドメインを含む任意のポリペプチドを含む。別のポリペプチドに融合された免疫グロブリン結合ドメイン、または等価物を含むキメラ分子も含まれる。

【００５４】

抗体構築物は、単一特異性、二重特異性、または多重特異性であってよく、少なくとも１つの異なる標的、抗原またはエピトープに結合する場合がある。抗体構築物は多くの形式で調製され得、例示的な抗体構築物形式は、図１及び２、ならびに本出願全体を通して他の箇所に記載されている。「抗体構築物」という用語は、本明細書で使用される場合、単一特異性、二重特異性、または多重特異性抗体構築物を包含することを意味する。「単一特異性」抗体構築物は、１つの標的、抗原、またはエピトープに結合する抗体構築物の種である。単一特異性抗体構築物は、各々が同じエピトープに結合する、１つ以上の抗原結合ドメインを含んでよい。単一特異性抗体構築物は、一価（すなわち、１つのアームもしくはパラトープのみを有する）、二価（すなわち、２つのアームもしくはパラトープを有し、両方とも同じエピトープに結合する）または多価（すなわち、複数のアームもしくはパラトープを有し、全て同じエピトープに結合する）であってよい。「二重特異性」抗体構築物は、２つの異なる抗原またはエピトープを標的とする抗体構築物の種である。一般に、二重特異性抗体構築物は２つの抗原結合ドメインを有し得るが、いくつかの実施形態では、二重特異性抗体構築物は３つ以上の抗原結合ドメインを有する場合があるが、ただし、３つ以上の特有のエピトープは抗原結合ドメインによって全く認識されないことを条件とする。二重特異性抗体構築物の２つ以上の抗原結合ドメインは、２つの異なるエピトープに結合することになり、これらは同じまたは異なる分子標的上に存在し得る。２つの異なるエピトープが同じ分子標的上に存在する場合、二重特異性抗体構築物は、本明細書では「二重パラトープ」と称される。いくつかの実施形態では、単一特異性または二重特異性抗体構築物は天然に存在する形態であり、本明細書では全長（ＦＳＡ）形式とも称される。言い換えれば、後者の実施形態では、単一特異性または二重特異性抗体構築物は、天然に存在するＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、またはＩｇＥ抗体と同じ形式を有する。

【００５５】

多重特異性抗体構築物は、各々が異なる標的またはエピトープに結合できる３つ以上の抗原結合ドメインを含み得る。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体構築物は、天然に存在するＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、またはＩｇＥ抗体と同じである形式を含むが、１つ以上の追加の抗原結合ドメインをさらに含む。

【００５６】

いくつかの実施形態では、抗体構築物は、キメラもしくはヒト化抗体に特徴的な構造要素を有してよいか、またはキメラもしくはヒト化抗体に由来するアミノ酸配列を有してよい。いくつかの実施形態では、抗体構築物は、ヒト抗体に特徴的な構造要素を有してよい。

【００５７】

本明細書に記載されているのは、４－１ＢＢの細胞外ドメイン（ＥＣＤ）に、及び腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に結合できる抗体構築物である。４－１ＢＢのＥＣＤに特異的に結合する配列を含む抗体構築物もまた本明細書に記載されている。

【００５８】

４－１ＢＢに、及びＴＡＡに結合する抗体構築物（４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物）
４－１ＢＢのＥＣＤに、及びＴＡＡに結合できる抗体構築物は、４－１ＢＢ　ＥＣＤに結合する４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。したがって、ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、２つの異なる標的に結合する二重特異性抗体構築物である。ある特定の他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物が４－１ＢＢに、及び２つ以上の異なるＴＡＡに結合する多重特異性抗体構築物であってよい。関連する実施形態では、足場はＦｃ構築物である。ある特定の実施形態では、足場は、エフェクター機能を媒介するその能力を低下させる修飾を有するＦｃ構築物である。

【００５９】
いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ発現細胞に結合できる。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、がん細胞の表面上で発現されるＴＡＡに結合できる。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ発現細胞において４－１ＢＢシグナル伝達を活性化できる。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＣＤ３刺激Ｔ細胞活性化を増強できる。

【００６０】
４－１ＢＢ結合ドメイン
４－１ＢＢ（ＴＮＦＲＳＦ９またはＣＤ１３７としても知られる）は、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーのメンバーである。ヒト４－１ＢＢは、２５５アミノ酸タンパク質である（ｍＲＮＡ及びポリペプチド配列は、それぞれアクセッション番号ＮＭ＿００１５６１及びＵｎｉＰｒｏｔ　Ｑ０７０１１）。完全なヒト４－１ＢＢアミノ酸配列は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９で提供される。ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１に示される配列は、シグナル配列（アミノ酸残基１～２３）、細胞外ドメイン（ＥＣＤ、アミノ酸残基２３～１８７）、膜貫通領域（アミノ酸１８８～２１３）、及び細胞内ドメイン（アミノ酸２１４～２５５）を含む（Ｂｉｔｒａ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（２０１８）２９３（２６）９９５８－９９６９）。

【００６１】
４－１ＢＢ受容体は、単量体及び二量体形態で細胞表面上において発現され、４－１ＢＢリガンドによって三量体化し、シグナル伝達を可能にする可能性がある。哺乳動物４－１ＢＢタンパク質の構造は、他のＴＮＦＲスーパーファミリーメンバーと相同性を示す４つのシステインリッチドメイン（ＣＲＤ）からなる。ＣＲＤ１はアミノ酸２４～４５からなり、マウス及びヒト４－１ＢＢの両方とも、他のＴＮＦＲスーパーファミリーメンバーに見られるジスルフィドを欠いている。ＣＲＤ２及びＣＲＤ３は、それぞれアミノ酸４７～８６及び８７～１１８に伸長し、４－１ＢＢＬと接触するドメインである（Ｂｉｔｒａ　ｅｔ　ａｌ．、上記）。ＣＲＤ４は、アミノ酸１１９～１５９で構成され、その後にアミノ酸１６０で構成される短いストーク領域からアミノ酸１８７に膜貫通ドメインが続く（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９を参照）。ＣＲＤ１、ＣＲＤ２、ＣＲＤ３及びＣＲＤ４は、本明細書ではそれぞれドメイン１、２、３、及び４とも称される。

【００６２】
一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、１つの４－１ＢＢ結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、２つ以上の４－１ＢＢ結合ドメインを含んでよい。ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、２つの４－１ＢＢ結合ドメイン、及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。関連する実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、２つの４－１ＢＢ結合ドメイン、及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されており、４－１ＢＢ結合ドメインのうち少なくとも１つが４－１ＢＢ抗原結合ドメインである。関連する実施形態では、４－１ＢＢ

×ＴＡＡ抗体構築物が２つ以上の４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む場合、各４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、４－１ＢＢのＥＣＤの同じエピトープに結合してよいか、またはそれらは４－１ＢＢのＥＣＤの異なるエピトープに結合してよい。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、抗原結合ドメインである４－１ＢＢ結合ドメイン、及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。

【００６３】

さらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢのＥＣＤに結合する３つ以上の４－１ＢＢ結合ドメインを含む。一実施形態では、３つ以上の４－１ＢＢ結合ドメインは、少なくとも１つの４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、３つ以上の４－１ＢＢ結合ドメインは、少なくとも２つの４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。後者の実施形態では、２つの４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、４－１ＢＢの同じエピトープに結合してよいか、またはそれらは４－１ＢＢの異なるエピトープに結合してよい。

【００６４】

４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖ、ＦａｂまたはｓｄＡｂ形式であってよい。したがって、一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、Ｆａｂ形式である。代替実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖ形式である。追加の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、２つ以上の４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含み、少なくとも１つの４－１ＢＢ抗原結合ドメインがＦａｂ形式である。４－１ＢＢ×ＴＡＡが２つ以上の４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む他の実施形態では、抗原結合ドメインのうち少なくとも２つがＦａｂ形式である。

【００６５】

４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢのＥＣＤに結合する４－１ＢＢ結合ドメインを含む。ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ヒト４－１ＢＢのＥＣＤに結合し得る４－１ＢＢ結合ドメインを含む。好適な４－１ＢＢ結合ドメインとしては、リガンドまたはその４－１ＢＢ結合断片などの天然に存在する分子が挙げられる。そのような分子の例としては、ＴＮＦＳＦ９またはＣＤ１３７Ｌとしても知られる４－１ＢＢリガンド（例えば、ＮＰ＿００３８０２．１を参照のこと）が挙げられる。したがって、一実施形態では、抗体構築物は、４－１ＢＢリガンドに結合する４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。

【００６６】

上に示されるように、いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、抗原結合ドメインである４－１ＢＢ結合ドメインを含む。抗原結合ドメインは、４－１ＢＢのＥＣＤに結合する抗体の配列から構築され得る。好適な抗体としては、当該技術分野において既知の、市販されている抗体、または当該技術分野において周知かつ本明細書に記載されている方法に従って同定かつ調製される抗体が挙げられる。４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、マウス、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗４－１ＢＢ抗体から構築されてよい。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、抗４－１ＢＢアゴニスト抗体に由来する。抗４－１ＢＢアゴニスト抗体は４－１ＢＢに結合し、４－１ＢＢシグナル伝達活性を刺激することができる。４－１ＢＢシグナル伝達活性は、インビトロまたはインビボで４－１ＢＢによって示され得る活性のうち少なくとも１つを指す。例えば、これらの活性としては、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞からのサイトカイン放出の刺激、またはＴ細胞もしくはＮＫ細胞による代謝活性の増加、またはＴ細胞もしくはＮＫ細胞による細胞傷害活性の増強が挙げられてよい。

【００６７】

ヒト４－１ＢＢに結合する多数の抗体が当該技術分野において既知であり、例えば、ウトミルマブ（ＷＯ２０１２／０３２４３３、Ｐｆｉｚｅｒに記載されている）、ウレルマブ（ＷＯ２００４／０１０９４７及びＷＯ２００５／０３５５８４、ＢＭＳに記載されている）、ならびにＷＯ２０１８／１５６７４０（Ｍａｃｒｏｇｅｎｉｃｓ）、ＵＳ８，３

３７，８５０（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＵＳ２０１８／０２５８１７７（Ｅｕｔｉｌｅｘ）ＷＯ２０１７／０７７０８５（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、及びＷＯ２００６１２６８３５（蔚山大学校）に記載されている抗体に限定されない。ウレルマブ及びウトミルマブは、例示的な抗４－１ＢＢアゴニスト抗体である。

【００６８】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ　ＥＣＤのエピトープへの結合について前段落に記載されている抗体のうち１つと競合し得る４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ　ＥＣＤのエピトープへの結合についてウトミルマブと競合し得る４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ　ＥＣＤのエピトープへの結合についてウレルマブと競合し得る４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。さらに別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ　ＥＣＤのエピトープへの結合についてＵＳ８，３３７，８５０に記載されている抗４－１ＢＢ抗体と競合し得る４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。よりさらなる実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ　ＥＣＤのエピトープへの結合についてＵＳ２０１８／０２５８１７７に記載されている抗４－１ＢＢ抗体と競合し得る４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。よりさらなる実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ　ＥＣＤのエピトープへの結合についてＷＯ２０１８／１５６７４０に記載されている抗４－１ＢＢ抗体と競合し得る４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ウトミルマブ、もしくはウレルマブ、またはＵＳ８，３３７，８５０、ＵＳ２０１８／０２５８１７７もしくはＷＯ２０１８／１５６７４０に記載されている抗４－１ＢＢ抗体のうちいずれか１つと同じ４－１ＢＢ　ＥＣＤのエピトープに結合する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。

【００６９】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ドメイン３またはドメイン４以外の４－１ＢＢ　ＥＣＤに結合する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、成熟４－１ＢＢタンパク質（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７９）のアミノ酸残基２４～８５内のエピトープに少なくとも部分的に結合する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢのドメイン１に結合する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢのドメイン２に結合する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢのドメイン３に結合する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢのドメイン４に結合する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。

【００７０】

いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ヒト及びカニクイザルの４－１ＢＢのＥＣＤに結合する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。

【００７１】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ウレルマブ、ウトミルマブ、またはＵＳ８，３３７，８５０、ＵＳ２０１８／０２５８１７７もしくはＷＯ２０１８／１５６７４０に記載されている抗４－１ＢＢ抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び／または少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。代替実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ウレルマブ、ウトミルマブ、またはＵＳ８，３３７，８５０、ＵＳ２０１８／０２５８１７７もしくはＷＯ２０１８／１５６７４０に記載されている抗４－１ＢＢ抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ構築物は、ウレルマブ、ウトミルマブ、またはＵＳ８，３３７，８５０、ＵＳ２０１８／０２５８１７７もしくはＷＯ２０１８／１５６７４０に記載されている抗４－１ＢＢ抗体のうちいずれか１つのＶＨ配列と少

なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であるＶＨ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。ＭＯＲ７４８０．１の特定のＶＨ及びＶＬ配列は、ＵＳ８，３３７，８５０に記載されている抗体の１つであり、表１５にそれぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７１及び７２として提供される。ＭＯＲ７４８０．１のＣＤＲを以下の表Ｂに提供する。上に記載される他の４－１ＢＢ抗原結合ドメインのＶＨ、ＶＬ及びＣＤＲ配列は、ＵＳ８，３３７，８５０、ＵＳ２０１８／０２５８１７７、ＷＯ２０１８／１５６７４０、ＷＯ２００４／０１０９４７、ＷＯ２００５／０３５５８４、ＵＳ２０１８／０２５８１７７、ＷＯ２０１７／０７７０８５、またはＷＯ２００６１２６８３５の開示に関連して当業者によって容易に決定され得る。

【００７２】

表Ｂ：ＭＯＲ７４８０．１　ＣＤＲ

	定義	CDR1	CDR2	CDR3
重鎖	Kabat	TYWIS (SEQ ID NO:358)	KIYPGDSYTNYSPSFQG (SEQ ID NO:359)	GYGIFDY (SEQ ID NO:360)
	Chothia	GYSFSTY (SEQ ID NO:361)	YPGDSY (SEQ ID NO:362)	GYGIFDY (SEQ ID NO:360)
	IMGT	GYSFSTYW (SEQ ID NO:363)	IYPGDSYT (SEQ ID NO:364)	ARGYGIFDY (SEQ ID NO:365)
	AbM	GYSFSTYWIS (SEQ ID NO:366)	KIYPGDSYTN (SEQ ID NO:367)	GYGIFDY (SEQ ID NO:360)
軽鎖	Kabat	SGDNIGDQYAH (SEQ ID NO:368)	QDKNRPS (SEQ ID NO:369)	ATYTGFGSLAV (SEQ ID NO:370)
	Chothia	SGDNIGDQYAH (SEQ ID NO:368)	QDKNRPS (SEQ ID NO:369)	ATYTGFGSLAV (SEQ ID NO:370)
	IMGT	NIGDQY (SEQ ID NO:371)	QDK	ATYTGFGSLAV (SEQ ID NO:370)
	AbM	SGDNIGDQYAH (SEQ ID NO:368)	QDKNRPS (SEQ ID NO:369)	ATYTGFGSLAV (SEQ ID NO:370)

【００７３】

４－１ＢＢに結合する抗体の追加のＶＨ、ＶＬ及びＣＤＲ配列は以下及び表１３に記載され、これらの抗体は、１Ｂ２、１Ｃ３、１Ｃ８、１Ｇ１、２Ａ７、２Ｅ８、２Ｈ９、３Ｄ７、３Ｈ１、３Ｅ７、３Ｇ４、４Ｂ１１、４Ｅ６、４Ｆ９、４Ｇ１０、５Ｅ２、５Ｇ８、及び６Ｂ３として識別される。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体１Ｂ２、１Ｃ３、１Ｃ８、１Ｇ１、２Ａ７、２Ｅ８、２Ｈ９、３Ｄ７、３Ｈ１、３Ｅ７、３Ｇ４、４Ｂ１１、４Ｅ６、４Ｆ９、４Ｇ１０、５Ｅ２、５Ｇ８、または６Ｂ３のうちいずれか１つのＶＨ配列及びＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及びＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体１Ｂ２のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体１Ｂ２のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体１Ｃ３のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体１Ｃ３のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体１Ｃ８のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体１Ｃ８のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では

、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体１Ｇ１のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体１Ｇ１のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体２Ａ７のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体２Ａ７のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体２Ｅ８のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体２Ｅ８のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体２Ｈ９のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体２Ｈ９のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体３Ｄ７のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体３Ｄ７のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体３Ｈ１のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体３Ｈ１のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体３Ｅ７のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体３Ｅ７のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体３Ｇ４のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体３Ｇ４のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体４Ｂ１１のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体４Ｂ１１のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体４Ｅ６のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体４Ｅ６のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体４Ｆ９のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体４Ｆ９のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体４Ｇ１０のＶＨ配列と

少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体４Ｇ１０のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体５Ｅ２のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体５Ｅ２のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体５Ｇ８のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体５Ｇ８のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載されている抗体６Ｂ３のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び表１３に記載されている抗体６Ｂ３のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。

【００７４】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に列挙される抗体のうち１つの重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含む。これらの抗体のＣＤＲは表１８に見出され得る。関連する実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、表１３に記載される抗体１Ｃ３、１Ｃ８、１Ｇ１、２Ｅ８、３Ｅ７、４Ｅ６、５Ｇ８、または６Ｂ３のうちいずれか１つの重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含む。

【００７５】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、抗体１Ｂ２、１Ｃ３、１Ｃ８、１Ｇ１、２Ａ７、２Ｅ８、２Ｈ９、３Ｄ７、３Ｈ１、３Ｅ７、３Ｇ４、４Ｂ１１、４Ｅ６、４Ｆ９、４Ｇ１０、５Ｅ２、５Ｇ８、または６Ｂ３のうちいずれか１つのヒト化ＶＨ配列及びヒト化ＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。いくつかの例示的なヒト化ＶＨ及びＶＬ配列が表１４に記載されていて、抗４－１ＢＢ抗体１Ｃ８、１Ｇ１、及び５Ｇ８のマウスＶＨ及びＶＬ配列に基づくヒト化ＶＨ及びＶＬ配列を含むいくつかの４－１ＢＢ抗体構築物の構築に使用されている。

【００７６】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、抗体１Ｃ８のヒト化ＶＨ配列及びヒト化ＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。関連する実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７２６のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７２６のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７２７のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７２７のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７２８のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７２８のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７３０のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７３０のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。

【００７７】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、抗体１Ｇ１のヒト化ＶＨ配列及びヒト化ＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。関連する実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６８３のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６８３のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６８４のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６８４のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６８５のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６８５のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６８６のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６８６のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６８７のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６８７のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６８８のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６８８のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６８９のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６８９のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６９０のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６９０のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６９１のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６９１のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６９２のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６９２のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６９３のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６９３のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６９４のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６９４のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。

【００７８】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、抗体５Ｃ８のヒト化ＶＨ配列及びヒト化ＶＬ配列を含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。関連する実施形態では、４－

１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７００のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７００のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７０４のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７０４のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７０５のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７０５のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７０６のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７０６のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７１１のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７１１のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７１２のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及びバリアント２８７１２のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７１３のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７１３のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６９６のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６９６のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６９７のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６９７のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８６９８のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８６９８のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７０１のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７０１のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７０２のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７０２のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７０３のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアント２８７０３のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ｖ２８７０７のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列、及びバリアン

ト２８７０７のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を含む。

【００７９】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ヒト化抗体ｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、及びｖ２８６９５のうちいずれか１つの重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含む。これらの抗体のＣＤＲは表１８に見出され得る。

【００８０】

他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されており、４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、ｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２００２２、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２００３６、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２００２３、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、及びｖ２８６９５の１つ、２つ、もしくは３つの重鎖ＣＤＲ及び／または１つ、２つ、もしくは３つの軽鎖ＣＤＲを含む。

【００８１】

他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ヒト４－１ＢＢのＥＣＤに結合でき、カニクイザル交差反応性である４－１ＢＢ結合ドメインを含む。「カニクイザル交差反応性」という用語は、本明細書で使用される場合、１つの種（例えば、ヒトまたはマウス）からの標的に結合し、カニクイザルで発現される同じ標的にも結合することができる結合ドメインについて記載することを意味する。いくつかの実施形態では、抗体構築物は、マウス４－１ＢＢのＥＣＤに結合し得る４－１ＢＢ結合ドメインを含む。

【００８２】

ＴＡＡ及びＴＡＡ抗原結合ドメイン

本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ　ＥＣＤ）に結合する４－１ＢＢ結合ドメイン、及び腫瘍関連抗原に結合する腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、足場に直接または間接的に連結されている第１のＴＡＡ抗原結合ドメイン及び第２のＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。

【００８３】

本明細書で使用される場合、「腫瘍関連抗原」または「ＴＡＡ」は、がん細胞によって発現される抗原を指す。腫瘍関連抗原は、正常細胞（非腫瘍細胞）によって発現される場合がある、またはそうではない場合がある。ＴＡＡが正常細胞によって発現されない場合（すなわち、ＴＡＡが腫瘍細胞に特有のものである場合）、ＴＡＡは「腫瘍特異的抗原」とも称される場合がある。ＴＡＡが腫瘍細胞に特有のものではない場合、抗原に対して免疫寛容の状態を誘導できない条件下においてＴＡＡは正常細胞上でも発現される。腫瘍上での抗原の発現は、免疫系が抗原に応答することを可能にする条件下で生じる場合がある。ＴＡＡは、通常は正常細胞上では低レベルで存在するが、腫瘍細胞上では高レベルで発現される抗原の場合がある。最大の臨床的関心事であるこれらのＴＡＡは、対応する正常組織と比較して差次的に発現され、特異的Ｔ細胞または免疫グロブリンによる腫瘍細胞の選択的認識を可能にする。いくつかの実施形態では、ＴＡＡは、膜結合抗原、または腫瘍細胞の表面上に局在する抗原であってよい。

【００８４】
一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、腫瘍細胞中において高レベルで発現されるＴＡＡに結合するＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。例えば、腫瘍細胞は、細胞あたり約１００万コピーを超える量でＴＡＡを発現する場合がある。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、腫瘍細胞中において中程度のレベルで発現されるＴＡＡに結合する少なくとも１つのＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。例えば、腫瘍細胞は、細胞あたり約１００，０００～約１００万コピーを超える量でＴＡＡを発現する場合がある。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、腫瘍細胞中において低レベルで発現されるＴＡＡに結合する少なくとも１つのＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。例えば、腫瘍細胞は、細胞あたり約１００，０００コピー未満の量でＴＡＡを発現する場合がある。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、正常細胞上よりも腫瘍細胞上においてより高いレベルで発現されるＴＡＡに結合する。

【００８５】
いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、乳癌細胞、肺癌細胞、卵巣癌細胞、結腸癌細胞、皮膚癌細胞、膀胱癌細胞、リンパ腫もしくは白血病細胞、腎臓癌細胞、膵臓癌細胞、胃癌細胞、食道癌細胞、前立腺癌細胞、甲状腺癌細胞または他の非肝臓癌細胞上で発現されるＴＡＡに結合する。

【００８６】
４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、様々な数のＴＡＡ抗原結合ドメインを含んでよい。したがって、ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、２つの４－１ＢＢ結合ドメイン及び１つのＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。さらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、１つ以上の４－１ＢＢ結合ドメイン、及び２つのＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。関連する実施形態では、抗体構築物が２つ以上のＴＡＡ抗原結合ドメインを含む場合、各ＴＡＡ抗原結合ドメインは、１つのＴＡＡの同じエピトープに、または同じＴＡＡの異なるエピトープに、または異なるＴＡＡに結合してよい。

【００８７】
ＴＡＡ抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖ、ＦａｂまたはｓｄＡｂ形式であってよい。したがって、一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物のＴＡＡ抗原結合ドメインは、Ｆａｂ形式である。代替実施形態では、ＴＡＡ抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖ形式である。追加の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、２つ以上のＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、少なくとも１つのＴＡＡ抗原結合ドメインがｓｃＦｖ形式である。４－１ＢＢ×ＴＡＡが２つ以上のＴＡＡ抗原結合ドメインを含む他の実施形態では、抗原結合ドメインのうち少なくとも２つがｓｃＦｖ形式である。

【００８８】
一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、炭酸脱水酵素ＩＸ、アルファ－フェトプロテイン（ＡＦＰ）、アルファ－アクチニン－４、Ａ３、Ａ３３抗体に特異的な抗原、ＡＬＫ（未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ）、ＡＲＴ－４、Ｂ７、Ｂ７－Ｈ４、Ｂａ７３３、ＢＡＧＥ、ＢＣＭＡ、ＢｒＥ３－抗原、ＣＡ１２５、ＣＡＭＥＬ、ＣＡＰ－１、ＣＡＳＰ－８／ｍ、ＣＣＬ１９、ＣＣＬ２１、ＣＤ１、ＣＤ１ａ、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ１１Ａ、ＣＤ１４、ＣＤ１５、ＣＤ１６、ＣＤ１８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２５、ＣＤ２９、ＣＤ３０、ＣＤ３２ｂ、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４４、ＣＤ４５、ＣＤ４６、ＣＤ５２、ＣＤ５４、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＣＤ６４、ＣＤ６６ａ－ｅ、ＣＤ６７、ＣＤ７０、ＣＤ７０Ｌ、ＣＤ７４、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ９５、ＣＤ１２３、ＣＤ１２６、ＣＤ１３２、ＣＤ１３３、ＣＤ１３８、ＣＤ１

４７、ＣＤ１５４、ＣＤ１７１、ＣＤＣ２７、ＣＤＫ－４／ｍ、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＴＬＡ－４、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ７、ＣＸＣＬ１２、ＨＩＦ－１ａ、結腸特異的抗原－ｐ（ＣＳＡｐ）、ＣＥＡ、ＣＥＡＣＡＭ５、ＣＥＡＣＡＭ６、ｃ－Ｍｅｔ、ＤＡＭ、ＤＬ３、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＧＰ－１（ＴＲＯＰ－２）、ＥＧＰ－２、ＥＬＦ２－Ｍ、Ｅｐ－ＣＡＭ、ＥｐｈＡ２、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）、Ｆｌｔ－１、Ｆｌｔ－３、葉酸受容体、Ｇ２５０抗原、ＧＡＧＥ、ＧＤ２、ｇｐ１００、ＧＰＣ３、ＧＲＯ－１３、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＭ１．２４、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（ＨＣＧ）及びそのサブユニット、ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＨＭＧＢ－１、低酸素誘導因子（ＨＩＦ－１）、ＨＳＰ７０－２Ｍ、ＨＳＴ－２、Ｉａ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＦＮ－ガンマ、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－Ｘ、ＩＬ－４Ｒ、ＩＬ－６Ｒ、ＩＬ－１３Ｒ、ＩＬ１３Ｒアルファ２、ＩＬ－１５Ｒ、ＩＬ－１７Ｒ、ＩＬ－１８Ｒ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－２３、ＩＬ－２５、インスリン様成長因子－１（ＩＧＦ－１）、ＫＣ４－抗原、ＫＳ－１－抗原、ＫＳ１－４、Ｌｅ－Ｙ、ＬＤＲ／ＦＵＴ、マクロファージ遊走阻止因子（ＭＩＦ）、ＭＡＧＥ、ＭＡＧＥ－３、ＭＡＲＴ－１、ＭＡＲＴ－２、ｍＣＲＰ、ＭＣＰ－１、黒色腫糖タンパク質、メソテリン、ＭＩＰ－１Ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＦ、ＭＵＣ１、ＭＵＣ２、ＭＵＣ３、ＭＵＣ４、ＭＵＣ５ａｃ、ＭＵＣ１３、ＭＵＣ１６、ＭＵＭ－１／２、ＭＵＭ－３、ＮａＰｉ２Ｂ、ＮＣＡ６６、ＮＣＡ９５、ＮＣＡ９０、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＰＡＭ４抗原、膵臓癌ムチン、ＰＤ－１、ＰＤ－１受容体、胎盤増殖因子、ｐ５３、ＰＬＡＧＬ２、前立腺酸性ホスファターゼ、ＰＳＡ、ＰＲＡＭＥ、ＰＳＭＡ、Ｐ１ＧＦ、ＩＬＧＦ、ＩＬＧＦ－１Ｒ、ＩＬ－６、ＩＬ－２５、ＲＳ５、ＲＡＮＴＥＳ、ＲＯＲ１、Ｔ１０１、ＳＡＧＥ、５１００、サバイビン、サバイビン－２Ｂ、ＴＡＣ、ＴＡＧ－７２、テネイシン、ＴＲＡＧ－３、ＴＲＡＩＬ受容体、ＴＧＦβ、ＴＮＦ－アルファ、Ｔｎ抗原、Ｔｈｏｍｓｅｎ－Ｆｒｉｅｄｅｎｒｅｉｃｈ抗原、腫瘍壊死抗原、ＶＥＧＦＲ、ＥＤ－Ｂフィブロネクチン、ＷＴ－１、１７－１Ａ－抗原、補体因子Ｃ３、Ｃ３ａ、Ｃ３ｂ、Ｃ５ａ、Ｃ５、血管新生マーカー、ｂｃｌ－２、ｂｃｌ－６、Ｋｒａｓ、がん遺伝子マーカー及びがん遺伝子産物（例えば、Ｓｅｎｓｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２００６，１２：５０２３－３２、Ｐａｒｍｉａｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２００７，１７８：１９７５－７９、Ｎｏｖｅｌｌｉｎｏ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ２００５，５４：１８７－２０７を参照のこと）から選択されるが、これらに限定されないＴＡＡに結合するＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。

【００８９】

一実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ　ＥＣＤ）に結合する４－１ＢＢ結合ドメイン、及び葉酸受容体（ＦＲα）に結合するＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。一実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ　ＥＣＤ）に結合する４－１ＢＢ結合ドメイン、及び溶質輸送体ファミリー３４メンバー２（ＳＬＣ３４Ａ２、ＮａＰｉ２ｂ）に結合する腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメインを含み、第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。一実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ　ＥＣＤ）に結合する４－１ＢＢ結合ドメイン、及びＨＥＲ２に結合する腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメインを含み、第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。一実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ　ＥＣＤ）に結合する４－１ＢＢ結合ドメイン、及びメソテリンに結合する腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメインを含み、第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。一実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ　Ｅ

ＣＤ）に結合する４－１ＢＢ結合ドメイン、及び溶質輸送体ファミリー３９メンバー６（ＳＬＣ３Ａ６、ＬＩＶ－１）に結合する腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメインを含み、第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。

【００９０】

ＴＡＡ抗原結合ドメインは、ＴＡＡを対象とする既知の抗体の配列から構築されてよい。多くのそのような抗体は当該技術分野において既知であり、多数の供給源から商業的に入手されてよい。例えば、様々な抗体分泌ハイブリドーマ株が、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ、Ｖａ．）から入手可能である。加えて、様々なＴＡＡに対する多数の抗体がＡＴＣＣに寄託されていて、及び／または可変ドメイン配列を公開していて、抗体構築物のＴＡＡ抗原結合ドメインを調製するために使用されてよい。当業者は、様々なＴＡＡに対する抗体配列または抗体分泌ハイブリドーマが、ＡＴＣＣ、ＮＣＢＩ、及び／またはＵＳＰＴＯデータベースの簡易検索によって得られる可能性があると理解することになる。あるいは、所望のＴＡＡに特異的に結合する抗体は、当該技術分野において既知の、及び本明細書内の他の箇所に記載されている方法に従って生成されてよい。

【００９１】

ＦＲα抗原結合ドメイン

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＦＲα抗原結合ドメインを含む４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物であり、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＦＲα抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。

【００９２】

ＦＲαは、葉酸に結合するように機能し、５－メチルテトラヒドロ葉酸を細胞中に輸送する葉酸受容体ファミリーのメンバーである。ＦＲαは、葉酸受容体１、ＦＯＬＲ、ＦＯＬＲ１、ＦＢＰまたはＭＯｖ１８としても知られ、可溶型で存在するか、またはグリコシルホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）結合によって細胞膜に固定される分泌タンパク質として正常細胞に加えて腫瘍細胞中で発現される。ＦＲαは、Ｃｈｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．（２０１６）Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ ７：５２５５３－５２５７４でさらに記載されている。このタンパク質のポリペプチド配列は、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＢ０５８２７．１及びＵｎｉＰｒｏｔ Ｐ１５３２８に記載され、本明細書ではＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：８０として提供される。

【００９３】

ＦＲα抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の抗ＦＲα抗体に由来してよく、これらはファルレツズマブ（Ｍｏｒｐｈｏｔｅｋ、ＷＯ２００４／００３３８８及びＷＯ２００５／０８０４３１に記載されている）、ミルベツキシマブ（ＩｍｍｕｎｏＧｅｎ、ＷＯ２０１１１０６５２８に記載されている）を含むが、これらに限定されない。他の抗ＦＲα抗体は、ＵＳ８，３８８，９７２（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ａｃｃｅｌｅｒａｔｏｒ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ）、ＷＯ２０１８／０９８２７７（Ｅｉｓａｉ Ｒ＆Ｄ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ Ｃｏ．）、ＵＳ９，６９５，２３７（Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ Ｋｉｒｉｎ Ｃｏ．）、ＷＯ２０１５／１９６１６７（Ｂｉｏａｌｌｉａｎｃｅ）、ＷＯ２０１６／０７９０７６（Ｒｏｃｈｅ）、及びＷＯ２０１８／０７１５９７（Ｓｕｔｒｏ）に記載されている。

【００９４】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＦＲαのエピトープへの結合についてファルレツズマブと競合し得るＦＲα抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＦＲαのエピトープへの結合についてミルベツキシマブと競合し得るＦＲα抗原結合ドメインを含む。さらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＦＲαのエピトープへの結合について、ＵＳ８，３８８，９７２、ＷＯ２０１８／０９８２７７、ＵＳ９，６９５，２３７、ＷＯ２０１５／１９６１６７、ＷＯ２０１６／０７９０７６、またはＷＯ２０１８／０７１５９７に記載されている抗Ｆ

ＲＡ抗体のうちいずれか１つと競合し得るＦＲα抗原結合ドメインを含む。
【００９５】
他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ファルレツズマブもしくはミルベツキシマブ、またはＵＳ８，３８８，９７２、ＷＯ２０１８／０９８２７７、ＵＳ９，６９５，２３７、ＷＯ２０１５／１９６１６７、ＷＯ２０１６／０７９０７６、もしくはＷＯ２０１８／０７１５９７に記載されているＦＲα抗体のうちいずれか１つと同じＦＲαのエピトープに結合するＦＲα抗原結合ドメインを含む。
【００９６】
一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ファルレツズマブ、ミルベツキシマブ、またはＵＳ８，３８８，９７２、ＷＯ２０１８／０９８２７７、ＵＳ９，６９５，２３７、ＷＯ２０１５／１９６１６７、ＷＯ２０１６／０７９０７６、もしくはＷＯ２０１８／０７１５９７に記載されている抗ＦＲα抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び／または少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＦＲα抗原結合ドメインを含む。代替実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ファルレツズマブ、ミルベツキシマブ、またはＵＳ８，３８８，９７２、ＷＯ２０１８／０９８２７７、ＵＳ９，６９５，２３７、ＷＯ２０１５／１９６１６７、ＷＯ２０１６／０７９０７６、もしくはＷＯ２０１８／０７１５９７に記載されている抗ＦＲα抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＦＲα抗原結合ドメインを含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ構築物は、ファルレツズマブ、ミルベツキシマブ、またはＵＳ８，３８８，９７２、ＷＯ２０１８／０９８２７７、ＵＳ９，６９５，２３７、ＷＯ２０１５／１９６１６７、ＷＯ２０１６／０７９０７６、もしくはＷＯ２０１８／０７１５９７に記載されている抗ＦＲα抗体のうちいずれか１つのＶＨ配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であるＶＨ配列を含むＦＲα抗原結合ドメインを含む。ミルベツキシマブ及びファルレツズマブのＣＤＲの特異的配列は表Ｃに記載され、これらの抗体のＶＨ及びＶＬ配列は表１７に提供されていて、他のものは、ＵＳ８，３８８，９７２、ＷＯ２０１８／０９８２７７、ＵＳ９，６９５，２３７、ＷＯ２０１５／１９６１６７、ＷＯ２０１６／０７９０７６、またはＷＯ２０１８／０７１５９７の開示に関連して当業者によって容易に決定され得る。
【００９７】
表Ｃ：例示的な抗ＦＲα抗体のＣＤＲ配列

	定義	CDR1	CDR2	CDR3
ミルベツキシマブ				
重鎖	Kabat	GYFMN (SEQ ID NO:372)	RIHPYDGDTFYNQKFQG (SEQ ID NO:373)	YDGSRAMDY (SEQ ID NO:374)
	Chothia	GYTFTGY (SEQ ID NO:375)	HPYDGD (SEQ ID NO:376)	YDGSRAMDY (SEQ ID NO:374)
	IMGT	GYTFTGYF (SEQ ID NO:377)	IHPYDGDT (SEQ ID NO:378)	TRYDGSRAMDY (SEQ ID NO:379)
	AbM	GYTFTGYFMN (SEQ ID NO:380)	RIHPYDGDTF (SEQ ID NO:381	YDGSRAMDY (SEQ ID NO:374)
軽鎖	Kabat	KASQSVSFAGTSLMH (SEQ ID NO:382)	RASNLEA (SEQ ID NO:383)	QQSREYPYT (SEQ ID NO:384)
	Chothia	KASQSVSFAGTSLMH (SEQ ID NO:382)	RASNLEA (SEQ ID NO:383)	QQSREYPYT (SEQ ID NO:384)
	IMGT	QSVSFAGTSL (SEQ ID NO:385)	RAS	QQSREYPYT (SEQ ID NO:384)
	AbM	KASQSVSFAGTSLMH (SEQ ID NO:382)	RASNLEA (SEQ ID NO:383)	QQSREYPYT (SEQ ID NO:384)
ファルレツズマブ				
重鎖	Kabat	GYGLS (SEQ ID NO:386)	MISSGGSYTYYADSVKG (SEQ ID NO:387)	HGDDPAWFAY (SEQ ID NO:388)
	Chothia	GFTFSGY (SEQ ID NO:389)	SSGGSY (SEQ ID NO:390)	HGDDPAWFAY (SEQ ID NO:388)
	IMGT	GFTFSGYG (SEQ ID NO:391)	ISSGGSYT (SEQ ID NO:392)	ARHGDDPAWFAY (SEQ ID NO:393)
	AbM	GFTFSGYGLS (SEQ ID NO:394)	MISSGGSYTY (SEQ ID NO:395)	HGDDPAWFAY (SEQ ID NO:388)
軽鎖	Kabat	SVSSSISSNNLH (SEQ ID NO:396)	GTSNLAS (SEQ ID NO:397)	QQWSSYPYMYT (SEQ ID NO:398)
	Chothia	SVSSSISSNNLH (SEQ ID NO:396)	GTSNLAS (SEQ ID NO:397)	QQWSSYPYMYT (SEQ ID NO:398)
	IMGT	SSISSNN (SEQ ID NO:399)	GTS	QQWSSYPYMYT (SEQ ID NO:398)
	AbM	SVSSSISSNNLH (SEQ ID NO:396)	GTSNLAS (SEQ ID NO:397)	QQWSSYPYMYT (SEQ ID NO:398)

【００９８】

あるいは、ＦＲα抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の方法に従って生成される新規抗体に由来してよい。

【００９９】

追加の抗ＦＲα抗体のＶＨ及びＶＬ配列が、表１７に提供される。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物は、抗体８Ｋ２２または１Ｈ０６のＶＨ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＨ配列及び抗体８Ｋ２２または１Ｈ０６のＶＬ配列と少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるＶＬ配列を有するＦＲα抗原結合ドメインを含む。これらの抗体のＣＤＲは表１８に提供される。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、抗体８Ｋ２２または１Ｈ０６の重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含む。

【０１００】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物は、ヒト化抗体ｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、及びｖ２８６９５のうちいずれか１つのＣＤＲを含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインならびに足場に連結さ

れているＦＲα抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物は、ヒト化抗体ｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、及びｖ２８６９５のうちいずれか１つのＣＤＲを含む４－１ＢＢ抗原結合ドメインならびに８Ｋ２２または１Ｈ０６のＣＤＲを含むＦＲα抗原結合ドメインを含む。

【０１０１】

ＳＬＣ３４Ａ２／ＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメイン

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインを含む４－１ＢＢ×ＮａＰｉ２ｂ抗体構築物であり、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。

【０１０２】

ＳＬＣ３４Ａ２は、ｐＨ感受性ナトリウム依存性リン酸輸送体である。ＮａＰｉ２ｂに加えてＮＡＰＩ－３Ｂ、ＮＡＰＩ－ＩＩｂ、ＮＰＴＩＩｂとしても知られるこのタンパク質は、肺、腸管及び乳腺の一部の正常な上皮細胞中で発現され、リン酸イオンを輸送する機能を有する。ＮａＰｉ２ｂは、主に肺癌及び卵巣癌の腫瘍細胞上で高度に発現されることが分かっている（Ｌｉｎ Ｋ ｅｔ ａｌ，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１５ Ｎｏｖ １５；２１（２２）：５１３９－５０）。ＮａＰｉ２ｂは、１４、１２９、５７及び６アミノ酸の細胞外ドメインを有するマルチスパン膜タンパク質である。このタンパク質のポリペプチド配列は、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１１７１４７０．１及びＵｎｉＰｒｏｔ Ｏ９５４３６に記載され、本明細書ではＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：８１として提供される。

【０１０３】

ＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の抗体に由来してよく、これらはリファスツズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ、Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、ＷＯ２０１１／０６６５０３に記載されている）、ＭＸ－３５（Ｌｕｄｗｉｇ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、ＷＯ２００９／０９７１２８に記載されている）、及びＵＳ２０１７／０２６６３１１の、Ｍｅｒｓａｎａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによって記載されている抗体を含むが、これらに限定されない。あるいは、ＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の、及び本明細書内の他の箇所に記載されている方法に従って生成される新規抗体に由来してよい。

【０１０４】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＮａＰｉ２ｂのエピトープへの結合についてリファスツズマブと競合し得るＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＮａＰｉ２ｂのエピトープへの結合についてＭＸ－３５と競合し得るＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインを含む。さらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＮａＰｉ２ｂのエピトープへの結合について、ＷＯ２０１１／０６６５０３、ＷＯ２００９／０９７１２８、またはＵＳ２０１７／０２６６３１１に記載されている抗ＮａＰｉ２ｂ抗体のうちいずれか１つと競合し得るＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインを含む。

【０１０５】

他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、リファスツズマブもしくはＭＸ－３５、またはＷＯ２０１１／０６６５０３、ＷＯ２００９／０９７１２８、もしくはＵＳ２０１７／０２６６３１１に記載されている抗ＮａＰｉ２ｂ抗体のうちいずれか１つと同じＮａＰｉ２ｂのエピトープに結合するＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインを含む。

【０１０６】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、リファスツズマブもしくはＭＸ－３５、またはＷＯ２０１１／０６６５０３、ＷＯ２００９／０９７１２８、もしくはＵＳ２０１７／０２６６３１１に記載されている抗ＮａＰｉ２ｂ抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び／または少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインを含む。代替実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、リファスツズマブもしくはＭＸ－３５、またはＷＯ２０１１／０６６５０３、ＷＯ２００９／０９７１２８、もしくはＵＳ２０１７／０２６６３１１に記載されている抗ＮａＰｉ２ｂ抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインを含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ構築物は、リファスツズマブもしくはＭＸ－３５、またはＷＯ２０１１／０６６５０３、ＷＯ２００９／０９７１２８、もしくはＵＳ２０１７／０２６６３１１に記載されている抗ＮａＰｉ２ｂ抗体のうちいずれか１つのＶＨ配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であるＶＨ配列を含むＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインを含む。例示的な抗ＮａＰｉ２ｂ抗体のＣＤＲの特異的配列は表Ｄに記載され、これらの抗体のＶＨ及びＶＬ配列は表１７に見出される。他の抗ＮａＰｉ２ｂ抗体配列は、ＷＯ２０１１／０６６５０３、ＷＯ２００９／０９７１２８、またはＵＳ２０１７／０２６６３１１の開示に関連して当業者によって容易に決定され得る。

【０１０７】

表Ｄ：例示的な抗ＮａＰｉ２ｂ抗体のＣＤＲ配列

	定義	CDR1	CDR2	CDR3
リファスツズマブ				
重鎖	Kabat	DFAMS (SEQ ID NO:400)	TIGRVAFHTYYPDSMKG (SEQ ID NO:401)	HRGFDVGHFDF (SEQ ID NO:402)
	Chothia	GFSFSDF (SEQ ID NO:403)	GRVAFH (SEQ ID NO:404)	HRGFDVGHFDF (SEQ ID NO:402)
	IMGT	GFSFSDFA (SEQ ID NO:405)	IGRVAFHT (SEQ ID NO:406)	ARHRGFDVGHFDF (SEQ ID NO:407)
	AbM	GFSFSDFAMS (SEQ ID NO:408)	TIGRVAFHTY (SEQ ID NO:409)	HRGFDVGHFDF (SEQ ID NO:402)
軽鎖	Kabat	RSSETLVHSSGNTYLE (SEQ ID NO:410)	RVSNRFS (SEQ ID NO:411)	FQGSFNPLT (SEQ ID NO:412)
	Chothia	RSSETLVHSSGNTYLE (SEQ ID NO:410)	RVSNRFS (SEQ ID NO:411)	FQGSFNPLT (SEQ ID NO:412)
	IMGT	ETLVHSSGNTY (SEQ ID NO:468)	RVS	FQGSFNPLT (SEQ ID NO:412)
	AbM	RSSETLVHSSGNTYLE (SEQ ID NO:410)	RVSNRFS (SEQ ID NO:411)	FQGSFNPLT (SEQ ID NO:412)
MX-35				
重鎖	Kabat	GYNIH (SEQ ID NO:413)	AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO:414)	GETARATFAY (SEQ ID NO:415)
	Chothia	GYTFTGY (SEQ ID NO:416)	YPGNGD (SEQ ID NO:417)	GETARATFAY (SEQ ID NO:415)
	IMGT	GYTFTGYN (SEQ ID NO:418)	IYPGNGDT (SEQ ID NO:419)	ARGETARATFAY (SEQ ID NO:420)
	AbM	GYTFTGYNIH (SEQ ID NO:421)	AIYPGNGDTS (SEQ ID NO:422)	GETARATFAY (SEQ ID NO:415)
軽鎖	Kabat	SASQDIGNFLN (SEQ ID NO:423)	YTSSLYS (SEQ ID NO:424)	QQYSKLPLT (SEQ ID NO:425)
	Chothia	SASQDIGNFLN (SEQ ID NO:423)	YTSSLYS (SEQ ID NO:424)	QQYSKLPLT (SEQ ID NO:425)
	IMGT	QDIGNF (SEQ ID NO:469)	YTS	QQYSKLPLT (SEQ ID NO:425)
	AbM	SASQDIGNFLN (SEQ ID NO:423)	YTSSLYS (SEQ ID NO:424)	QQYSKLPLT (SEQ ID NO:425)

【０１０８】
あるいは、ＮａＰｉ２ｂ抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の方法に従って生成される新規抗体に由来してよい。
【０１０９】
ＨＥＲ２抗原結合ドメイン
一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＨＥＲ２抗原結合ドメインを含む４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体構築物であり、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＨＥＲ２抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。
【０１１０】
ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２としても知られる）は、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３及びＨＥＲ４受容体を含むヒト上皮成長因子受容体（ＨＥＲ）ファミリーに属する受容体タンパク質チロシンキナーゼである。ＨＥＲ２の細胞外（外部）ドメインは、４つのドメイン、すなわち、ドメインＩ（ＥＣＤ１、約１～１９５のアミノ酸残基）、ドメインＩＩ（ＥＣＤ２、約１９６～３１９のアミノ酸残基）、ドメインＩＩＩ（ＥＣＤ３、約３２０～４８８のアミノ酸残基）、及びドメインＩＶ（ＥＣＤ４、約４８９～６３０のアミノ酸残基）（シグナルペプチドを含まない残基の番号付け）を含む。Ｇａｒｒｅｔｔ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．１１：４９５－５０５（２００３）、Ｃｈｏ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４２１：７５６－７６０（２００３）、Ｆｒａｎｋｌｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ５：３１７－３２８（２００４）、Ｔｓｅ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｒｅａ

ｔ Ｒｅｖ．２０１２ Ａｐｒ；３８（２）：１３３－４２（２０１２）、またはＰｌｏｗｍａｎ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．９０：１７４６－１７５０（１９９３）を参照のこと。ＨＥＲ２のポリペプチド配列は、ＵｎｉＰｒｏｔ Ｐ０４６２６に記載され、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：８２として本明細書に含まれる。

【０１１１】

ＨＥＲ２抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の抗体に由来してよく、これらはトラスツズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ、例えば、ＵＳ５，８２１，３３７、及びＵＳ６，５２８，６２４に記載されている）、またはペルツズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ、ＵＳ７，８６２，２１７）を含むが、これらに限定されない。オンラインのＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｄａｔａｂａｓｅ（Ｔａｂｓ、Ｃｒａｉｃ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ ＬＬＣによって運営される、ｔａｂｓ．ｃｒａｉｃ．ｃｏｍ）は、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の抗ＨＥＲ２抗原結合ドメインを調製するための好適な配列を提供する多くの追加の抗ＨＥＲ２抗体を同定している。

【０１１２】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＨＥＲ２のエピトープへの結合についてトラスツズマブと競合し得るＨＥＲ２抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＨＥＲ２のエピトープへの結合についてペルツズマブと競合し得るＨＥＲ２抗原結合ドメインを含む。さらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＨＥＲ２のエピトープへの結合について、ＵＳ５，８２１，３３７、ＵＳ６，５２８，６２４、またはＵＳ７，８６２，２１７に記載されている抗ＨＥＲ２抗体のうちいずれか１つと競合し得るＨＥＲ２抗原結合ドメインを含む。

【０１１３】

他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、トラスツズマブもしくはペルツズマブ、またはＵＳ５，８２１，３３７、ＵＳ６，５２８，６２４、もしくはＵＳ７，８６２，２１７に記載されている抗ＨＥＲ２抗体のうちいずれか１つと同じＨＥＲ２のエピトープに結合するＨＥＲ２抗原結合ドメインを含む。

【０１１４】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、トラスツズマブもしくはペルツズマブもしくはマルゲツキシマブ、またはＵＳ５，８２１，３３７、ＵＳ６，５２８，６２４、もしくはＵＳ７，８６２，２１７に記載されている抗ＨＥＲ２抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び／または少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＨＥＲ２抗原結合ドメインを含む。代替実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、トラスツズマブもしくはペルツズマブもしくはマルゲツキシマブ、またはＵＳ５，８２１，３３７、ＵＳ６，５２８，６２４、もしくはＵＳ７，８６２，２１７に記載されている抗ＨＥＲ２抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＨＥＲ２抗原結合ドメインを含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ構築物は、トラスツズマブもしくはペルツズマブもしくはマルゲツキシマブ、またはＵＳ５，８２１，３３７、ＵＳ６，５２８，６２４、もしくはＵＳ７，８６２，２１７に記載されている抗ＨＥＲ２抗体のうちいずれか１つのＶＨ配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であるＶＨ配列を含むＨＥＲ２抗原結合ドメインを含む。例示的な抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲの特異的配列は表Ｅに記載され、これらの抗体のＶＨ及びＶＬ配列は表１７に見出される。他の抗ＨＥＲ２抗体配列は、ＷＯ２０１１／０６６５０３、ＷＯ２００９／０９７１２８、またはＵＳ２０１７／０２６６３１１の開示に少なくとも関連して当業者によって容易に決定され得る。

【０１１５】

表Ｅ：例示的な抗ＨＥＲ２抗体のＣＤＲ配列

	定義	CDR1	CDR2	CDR3
トラスツズマブ				
重鎖	Kabat	DTYIH (SEQ ID NO:426)	RIYPTNGYTRYADSVKG (SEQ ID NO:427)	WGGDGFYAMDY (SEQ ID NO:428)
	Chothia	GFNIKDT (SEQ ID NO:429)	YPTNGY (SEQ ID NO:430)	WGGDGFYAMDY (SEQ ID NO:428)
	IMGT	GFNIKDTY (SEQ ID NO:431)	IYPTNGYT (SEQ ID NO:432)	SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO:433)
	AbM	GFNIKDTYIH (SEQ ID NO:434)	RIYPTNGYTR (SEQ ID NO:435)	WGGDGFYAMDY (SEQ ID NO:428)
軽鎖	Kabat	RASQDVNTAVA (SEQ ID NO:436)	SASFLYS (SEQ ID NO:437)	QQHYTTPPT (SEQ ID NO:438)
	Chothia	RASQDVNTAVA (SEQ ID NO:436)	SASFLYS (SEQ ID NO:437)	QQHYTTPPT (SEQ ID NO:438)
	IMGT	QDVNTA (SEQ ID NO:439)	SAS	QQHYTTPPT (SEQ ID NO:438)
	AbM	RASQDVNTAVA (SEQ ID NO:436)	SASFLYS (SEQ ID NO:437)	QQHYTTPPT (SEQ ID NO:438)
ペルツズマブ				
重鎖	Kabat	DYTMD (SEQ ID NO:440)	DVNPNSGGSIYNQRFKG (SEQ ID NO:441)	NLGPSFYFDY (SEQ ID NO:442)
	Chothia	GFTFTDY (SEQ ID NO:443)	NPNSGG (SEQ ID NO:444)	NLGPSFYFDY (SEQ ID NO:442)
	IMGT	GFTFTDYT (SEQ ID NO:445)	VNPNSGGS (SEQ ID NO:446)	ARNLGPSFYFDY (SEQ ID NO:447)
	AbM	GFTFTDYTMD (SEQ ID NO:448)	DVNPNSGGSI (SEQ ID NO:449)	NLGPSFYFDY (SEQ ID NO:442)
軽鎖	Kabat	KASQDVSIGVA (SEQ ID NO:450)	SASYRYT (SEQ ID NO:451)	QQYYIYPYT (SEQ ID NO:452)
	Chothia	KASQDVSIGVA (SEQ ID NO:450)	SASYRYT (SEQ ID NO:451)	QQYYIYPYT (SEQ ID NO:452)
	IMGT	QDVSIG (SEQ ID NO:453)	SAS	QQYYIYPYT (SEQ ID NO:452)
	AbM	KASQDVSIGVA (SEQ ID NO:450)	SASYRYT (SEQ ID NO:451)	QQYYIYPYT (SEQ ID NO:452)

【０１１６】
あるいは、ＨＥＲ２抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の方法に従って生成される新規抗体に由来してよい。
【０１１７】
ＳＬＣ３９Ａ６／ＬＩＶ－１抗原結合ドメイン
一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＬＩＶ－１抗原結合ドメインを含む４－１ＢＢ×ＬＩＶ－１抗体構築物であり、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＬＩＶ－１抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。
【０１１８】
ＳＬＣ３９Ａ６は、ＬＩＶ－１またはＺＩＰ６としても知られ、亜鉛輸送体として機能するタンパク質のファミリーに属する。ＳＬＣ３９Ａ６は、全身の正常細胞上では低レベルで発現されるが、一部の腫瘍細胞、特に乳癌細胞上では高レベルで発現される（Ｔａｋａｔａｎｉ－Ｎａｋａｓｅ ｅｔ ａｌ．，（２０１６）Ｂｉｏｍｅｄ Ｒｅｓ Ｃｌｉｎ Ｐｒａｃ １：７１－７５）。ＬＩＶ－１のポリペプチド配列は、ＵｎｉＰｒｏｔアクセッション番号Ｑ１３４３３に記載され、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：８３として本明細書に含まれる。
【０１１９】
ＬＩＶ－１抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の抗体に由来してよく、こ

れらはＷＯ２０１２／０７８６８８（Ｓｅａｔｔｌｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）、ＷＯ２００４／０６７５６４（Ａｂｂｖｉｅ）、及びＷＯ２００１／０５５１７８（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）に記載されているものを含むが、これらに限定されない。ＬＩＶ－１に結合する他の抗体は、ＵＳ２００８／０１７５８３９に記載されている。

【０１２０】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＬＩＶ－１のエピトープへの結合について、ＷＯ２０１２／０７８６８８、ＷＯ２００４／０６７５６４、ＷＯ２００１／０５５１７８、またはＵＳ２００８／０１７５８３９に記載されている抗体のいずれか１つと競合し得るＬＩＶ－１抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＬＩＶ－１のエピトープへの結合について、ＷＯ２０１２／０７８６８８、ＷＯ２００４／０６７５６４、ＷＯ２００１／０５５１７８、またはＵＳ２００８／０１７５８３９に記載されている抗ＬＩＶ－１抗体のうちいずれか１つと競合し得るＬＩＶ－１を含む。

【０１２１】

他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＷＯ２０１２／０７８６８８、ＷＯ２００４／０６７５６４、ＷＯ２００１／０５５１７８、またはＵＳ２００８／０１７５８３９に記載されている抗ＬＩＶ－１抗体のうちいずれか１つと同じＬＩＶ－１のエピトープに結合するＬＩＶ－１抗原結合ドメインを含む。

【０１２２】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＷＯ２０１２／０７８６８８、ＷＯ２００４／０６７５６４、ＷＯ２００１／０５５１７８、またはＵＳ２００８／０１７５８３９に記載されている抗ＬＩＶ－１抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び／または少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＬＩＶ－１抗原結合ドメインを含む。代替実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＷＯ２０１２／０７８６８８、ＷＯ２００４／０６７５６４、ＷＯ２００１／０５５１７８、またはＵＳ２００８／０１７５８３９に記載されている抗ＬＩＶ－１抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＬＩＶ－１抗原結合ドメインを含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ構築物は、ＷＯ２０１２／０７８６８８、ＷＯ２００４／０６７５６４、ＷＯ２００１／０５５１７８、またはＵＳ２００８／０１７５８３９に記載されている抗ＬＩＶ－１抗体のうちいずれか１つのＶＨ配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であるＶＨ配列を含むＬＩＶ－１抗原結合ドメインを含む。例示的な抗ＬＩＶ－１抗体のＣＤＲ、ＶＨ、及びＶＬの特異的配列は、ＷＯ２０１１／０６６５０３、ＷＯ２００９／０９７１２８、またはＵＳ２０１７／０２６６３１１の開示に記載されている。

【０１２３】

あるいは、ＬＩＶ－１抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の、及び本明細書内の他の箇所に記載されている方法に従って生成される新規抗体に由来してよい。

【０１２４】

メソテリン（ＭＳＬＮ）抗原結合ドメイン

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む４－１ＢＢ×ＭＳＬＮ抗体構築物であり、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＭＳＬＮ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。

【０１２５】

メソテリン（ＭＳＬＮ）は、ＣＡＫ抗原またはプレプロ巨核球増強因子としても知られ、正常な肺中皮細胞中で発現され、他の正常な臓器中では低レベルで発現される。メソテリンは、卵巣癌及び肺癌において高レベルで発現される。メソテリンのポリペプチド配列は、ＵｎｉＰｒｏｔアクセッション番号Ｑ１３４２１に記載され、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８４として本明細書に含まれる。

【０１２６】
ＭＳＬＮ抗原結合ドメインは、当該技術分野において既知の抗ＭＳＬＮ抗体に由来してよく、これらはアネツマブ（Ｂａｙｅｒ、ＷＯ２００９／０６８２０４に記載されている）、６Ａ４／ＢＭＳ－９８６１４８（ＢＭＳ、ＷＯ２００９／０４５９５７に記載されている）、またはＷＯ２０１８／０６０４８０に記載されているＭａｂ　Ｄｅｓｉｇｎｓ製の抗ＭＳＬＮ抗体を含むが、これらに限定されない。
【０１２７】
一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＭＳＬＮへの結合についてアネツマブとの結合で競合するＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＭＳＬＮへの結合について６Ａ４／ＢＭＳ－９８６１４８との結合で競合するＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。さらに別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＭＳＬＮへの結合についてＭａｂ　Ｄｅｓｉｇｎｓ製の抗ＭＳＬＮ抗体との結合で競合するＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。
【０１２８】
いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＭＳＬＮへの結合についてアネツマブと同じエピトープに結合するＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＭＳＬＮへの結合について６Ａ４／ＢＭＳ－９８６１４８と同じエピトープに結合するＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。さらに別の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＭＳＬＮへの結合についてＭａｂ　Ｄｅｓｉｇｎｓ製の抗ＭＳＬＮ抗体と同じエピトープに結合するＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。
【０１２９】
一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＷＯ２００９／０６８２０４、ＷＯ２００９／０４５９５７、またはＷＯ２０１８／０６０４８０に記載されている抗ＭＳＬＮ抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び／または少なくとも１つ、２つ、もしくは３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。代替実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＷＯ２００９／０６８２０４、ＷＯ２００９／０４５９５７、またはＷＯ２０１８／０６０４８０に記載されている抗ＭＳＬＮ抗体のうちいずれか１つの少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての重鎖ＣＤＲ及び少なくとも１つ、２つ、または３つ全ての軽鎖ＣＤＲを含むＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ構築物は、ＷＯ２００９／０６８２０４、ＷＯ２００９／０４５９５７、またはＷＯ２０１８／０６０４８０に記載されている抗ＭＳＬＮ抗体のうちいずれか１つのＶＨ配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であるＶＨ配列を含むＭＳＬＮ抗原結合ドメインを含む。例示的な抗ＭＳＬＮ抗体のＣＤＲの特異的配列は表Ｆに記載され、これらの抗体のＶＨ及びＶＬ配列は表１７に見出される。他の抗ＭＳＬＮ抗体配列は、ＷＯ２００９／０６８２０４、ＷＯ２００９／０４５９５７、またはＷＯ２０１８／０６０４８０の開示に関連して当業者によって容易に決定され得る。
【０１３０】
表Ｆ：例示的な抗ＭＳＬＮ抗体ＲＧ７７８７のＣＤＲ配列

	定義	CDR1	CDR2	CDR3
重鎖	Kabat	GYTMN (SEQ ID NO:454)	LITPYNGASSYNQKFRG (SEQ ID NO:455)	GGYDGRGFDY (SEQ ID NO:456)
	Chothia	GYSFTGY (SEQ ID NO:457)	TPYNGA (SEQ ID NO:458)	GGYDGRGFDY (SEQ ID NO:456)
	IMGT	GYSFTGYT (SEQ ID NO:459)	ITPYNGAS (SEQ ID NO:460)	ARGGYDGRGFDY (SEQ ID NO:461)
	AbM	GYSFTGYTMN (SEQ ID NO:462)	LITPYNGASS (SEQ ID NO:463)	GGYDGRGFDY (SEQ ID NO:456)
軽鎖	Kabat	SASSSVSYMH (SEQ ID NO:464)	DTSKLAS (SEQ ID NO:465)	QQWSKHPLT (SEQ ID NO:466)
	Chothia	SASSSVSYMH (SEQ ID NO:464)	DTSKLAS (SEQ ID NO:465)	QQWSKHPLT (SEQ ID NO:466)
	IMGT	SSVSY (SEQ ID NO:467)	DTS	QQWSKHPLT (SEQ ID NO:466)
	AbM	SASSSVSYMH (SEQ ID NO:464)	DTSKLAS (SEQ ID NO:465)	QQWSKHPLT (SEQ ID NO:466)

【０１３１】
足場
本明細書に記載されているように、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ ＥＣＤに結合する４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインの直接連結は、これらのドメインの各々がリンカーなしで足場に直接連結されている場合に生じる。したがって、一実施形態では、４－１ＢＢ結合ドメインはリンカーなしで足場に連結されており、ＴＡＡ抗原結合ドメインもリンカーなしで足場に連結されている。直接連結を達成する方法は、当該技術分野において既知であり、例えば、組換えＤＮＡ手法及び／または化学的結合を含む。
【０１３２】
間接的連結は、リンカーを使用して４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインの一方または両方を足場に連結することによって達成され得る。したがって、一実施形態では、４－１ＢＢ結合ドメインはリンカーを用いて足場に連結されており、ＴＡＡ抗原結合ドメインもリンカーを用いて足場に連結されている。他の実施形態では、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインの一方がリンカーを用いて足場に連結されており、他方はリンカーなしで足場に直接連結されている。さらに他の実施形態では、４－１ＢＢ結合ドメインがリンカーを用いて足場に連結されており、ＴＡＡ抗原結合ドメインはリンカーを用いて４－１ＢＢ結合ドメインに連結されている。後者の実施形態では、ＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に間接的に連結されていると見なされる。代替実施形態では、ＴＡＡ抗原結合ドメインがリンカーを用いて足場に連結されており、４－１ＢＢ結合ドメインはリンカーを用いてＴＡＡ抗原結合ドメインに連結されている。後者の実施形態では、４－１ＢＢ結合ドメインは、足場に間接的に連結されていると見なされる。
【０１３３】
リンカー及びリンカーポリペプチド
上に示されるように、いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインの足場への間接的連結が、リンカーの使用によって達成される。リンカー

は、リンカーペプチド、リンカーポリペプチド、または非ポリペプチドリンカーであってよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている抗体構築物は、リンカーポリペプチドに各々が機能的に連結されている４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、リンカーポリペプチドは互いに複合体または界面を形成できる。いくつかの実施形態では、リンカーポリペプチドは、互いに共有結合を形成できる。リンカーポリペプチドを有する構築物の空間的コンフォメーションは、２つの抗原結合ドメインを有する抗体構築物との関連においても、パパイン消化によって生成されるＦ（ａｂ’）２断片のパラトープの相対的な空間的コンフォメーションに類似している。

【０１３４】

一実施形態では、リンカーポリペプチドは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４ヒンジ領域から選択される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、リンカーポリペプチドは、それらがＦ（ａｂ’）断片のパラトープの相対的な空間的コンフォメーションを維持し、ＩｇＧのコアヒンジにおいてジスルフィド結合と同等の共有結合を形成できるように選択される。好適なリンカーポリペプチドとしては、ＩｇＧヒンジ領域、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４からのものなどが挙げられる。これらの例示的なリンカーの改変版も使用され得る。例えば、ＩｇＧ４ヒンジの安定性を改善するための改変が、当該技術分野において既知である（例えば、Ｌａｂｒｉｊｎ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２７，７６７－７７１を参照のこと）。

【０１３６】

ペプチド、ポリペプチド、ポリマー、ナノ粒子または他の化学物質を含む、多数の好適な足場が当該技術分野において既知である。一実施形態では、足場はＦｃ構築物である。代替タンパク質または分子ドメインに基づく多数の足場が当該技術分野において既知であり、２つの異なる標的結合ポリペプチドの選択的対を形成するために使用され得る。そのような代替ドメインの例としては、国際特許公開第ＷＯ２００８／０９７８１７号に記載されているコヒーシン－ドッケリン足場、ならびにＷＯ２０１２／１１６４５３及びＷＯ２０１４／０１２０８２に記載されている分割アルブミン足場が挙げられる。さらなる例は、ロイシンジッパードメイン、例えば、選択的に互いにペアとなるＦｏｓ及びＪｕｎなどである［Ｓ Ａ Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９２ １４８：１５４７－５３、Ｂｅｒｎｄ Ｊ．Ｗｒａｎｉｋ，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２０１２ ２８７：４３３３１－４３３３９］。代わりに、他の選択的対合分子対、例えば、バルナーゼバルスター対［Ｄｅｙｅｖ，ｅｔ ａｌ．（２００３）．Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２１，１４８６－１４９２］、または分割蛍光タンパク質対［ＷＯ２０１１１３５０４０］なども用いられ得る。

【０１３７】

他の実施形態では、リンカーポリペプチドは、Ｆｃ以外の足場に機能的に連結されている。代替タンパク質または分子ドメインに基づく多数の足場が当該技術分野において既知であり、２つの異なる標的結合ポリペプチドの選択的対を形成するために使用され得る。そのような代替ドメインの例は、ＷＯ２０１２／１１６４５３及びＷＯ２０１４／０１２０８２に記載されている分割アルブミン足場である。さらなる例は、ロイシンジッパードメイン、例えば、選択的に互いにペアとなるＦｏｓ及びＪｕｎなどである［Ｓ Ａ Ｋｏｓｔｅｌｎｙ，Ｍ Ｓ Ｃｏｌｅ，ａｎｄ Ｊ Ｙ Ｔｓｏ．Ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｂｙ ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｌｅｕｃｉｎｅ ｚｉｐｐｅｒｓ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９２ １４８：１５４７－５３、Ｂｅｒｎｄ Ｊ．Ｗｒａｎｉｋ，Ｅｒｉｎ Ｌ．Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎ，Ｇａｂｒｉｅｌｅ Ｓｃｈａｅｆｅｒ，Ｊａｎｅｔ Ｋ．Ｊａｃｋｍａｎ，Ａｎｄｒｅｗ Ｃ．Ｖｅｎｄｅｌ，ａｎｄ Ｄａｎ Ｅａｔｏｎ．ＬＵＺ－Ｙ，ａ Ｎｏｖｅｌ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｆｕｌｌ－ｌｅｎｇｔｈ ＩｇＧ－ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２０１２

２８７：４３３３１－４３３３９］。代わりに、他の選択的対合分子対、例えば、バルナーゼバルスター対［Ｄｅｙｅｖ，Ｓ．Ｍ．，Ｗａｉｂｅｌ，Ｒ．，Ｌｅｂｅｄｅｎｋｏ，Ｅ．Ｎ．，Ｓｃｈｕｂｉｇｅｒ，Ａ．Ｐ．，ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ａ．（２００３）．Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ｍｕｌｔｉｖａｌｅｎｔ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ ｕｓｉｎｇ ｔｈｅ ｂａｒｎａｓｅ＊ｂａｒｓｔａｒ ｍｏｄｕｌｅ．Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２１，１４８６－１４９２］、ＤＮＡ鎖対［Ｚａｈｉｄａ Ｎ．Ｃｈａｕｄｒｉ，Ｍｉｃｈａｅｌ Ｂａｒｔｌｅｔ－Ｊｏｎｅｓ，Ｇｅｏｒｇｅ Ｐａｎａｙｏｔｏｕ，Ｔｈｏｍａｓ Ｋｌｏｎｉｓｃｈ，Ｉｖａｎ Ｍ．Ｒｏｉｔｔ，Ｔｏｒｂｅｎ Ｌｕｎｄ，Ｐｅｔｅｒ Ｊ．Ｄｅｌｖｅｓ，Ｄｕａｌ ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｕｓｉｎｇ ａ ｄｏｕｂｌｅ－ｓｔｒａｎｄｅｄ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｂｒｉｄｇｅ，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ，Ｖｏｌｕｍｅ ４５０，Ｉｓｓｕｅｓ １－２，３０ Ａｐｒｉｌ １９９９，Ｐａｇｅｓ ２３－２６］、分割蛍光タンパク質対［Ｕｌｒｉｃｈ Ｂｒｉｎｋｍａｎｎ，Ａｌｅｘａｎｄｅｒ Ｈａａｓ．Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｆｕｓｉｏｎ ｐｒｏｔｅｉｎ，ｉｔｓ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｕｓｅ、ＷＯ２０１１１３５０４０Ａ１］なども用いられ得る。

【０１３８】

足場がペプチドまたはポリペプチドである実施形態では、抗体構築物の４－１ＢＢ結合ドメイン及び／またはＴＡＡ抗原結合ドメインは、遺伝子融合によって足場に直接または間接的に連結されてよい。足場がポリマーまたはナノ粒子である他の実施形態では、抗体構築物の４－１ＢＢ結合ドメイン及び／またはＴＡＡ抗原結合ドメインは、化学的結合によって足場に連結されてよい。

【０１３９】

一実施形態では、本明細書に記載されている抗体構築物は、４－１ＢＢ結合ドメイン、及び腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメインを含み、第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、Ｆｃ構築物に直接または間接的に連結されている。

【０１４０】

「Ｆｃ」または「Ｆｃ構築物」という用語は、本明細書で使用される場合、ＣＨ３ドメインを含む、定常領域（「Ｆｃドメイン」または「Ｆｃ領域」とも称される）の少なくとも一部を含有する免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を指す。本用語は、天然配列Ｆｃ領域及びバリアントＦｃ領域を含む。本明細書で別段の指定がない限り、Ｆｃ領域または定常領域におけるアミノ酸残基の番号付けは、Ｅｄｅｌｍａｎ，Ｇ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．ＵＳＡ，６３，７８－８５（１９６９）に記載されている、ＥＵインデックスとも呼ばれるＥＵ番号付けシステムに従う。

【０１４１】

「二量体Ｆｃ構築物」は、２つのＦｃポリペプチドを含む。二量体Ｆｃ構築物の「Ｆｃポリペプチド」は、構築物を形成する２つのポリペプチドのうち１つ、すなわち、安定した自己会合が可能な免疫グロブリン重鎖のＣ末端定常領域を含むポリペプチドを指す。Ｆｃポリペプチドは、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、及びＩｇＥを含む重鎖アイソタイプに由来する。Ｆｃポリペプチドは、重鎖サブタイプＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、またはＩｇＡ２に由来してもよい。いくつかの実施形態では、Ｆｃ構築物は、ヒトＦｃ構築物である。いくつかの実施形態では、Ｆｃ構築物は、ヒトＩｇＧ Ｆｃ構築物である。他の実施形態では、Ｆｃ構築物は、ヒトＩｇＧ１ Ｆｃ構築物である。

【０１４２】

各ＦｃポリペプチドはＣＨ３配列を含み、場合によりＣＨ２配列を含んでよい。いくつかの実施形態では、各Ｆｃポリペプチドは、１つ以上のアミノ酸修飾を有するＣＨ３配列を含む。いくつかの実施形態では、各Ｆｃポリペプチドは、１つ以上のアミノ酸修飾を含むＣＨ２配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ構築物は単一ポリペプチドから構成され、例えば、Ｆｃポリペプチドがリンカーによって連結されている。他の実施形態では、Ｆｃ構築物はヘテロ二量体Ｆｃ構築物であり、Ｆｃ構築物を構成するＦｃポリペプチドは、異なるＣＨ３またはＣＨ２配列を有する。

【０１４３】
ＣＨ３配列修飾
ある特定の実施形態では、足場は、国際特許出願第ＰＣＴ／ＣＡ２０１１／００１２３８号または国際特許出願第ＰＣＴ／ＣＡ２０１２／０５０７８０号（その各々の開示全体は、あらゆる目的のためにその全体が参照によって本明細書に組み込まれる）に記載されているように、ホモ二量体Ｆｃと比較してヘテロ二量体Ｆｃ構築物の形成を促進するＣＨ３配列修飾を含むヘテロ二量体Ｆｃ構築物である。
【０１４４】
表Ｇは、全長ヒトＩｇＧ１重鎖のアミノ酸２３１～４４７に対応する、ヒトＩｇＧ１Ｆｃ配列のアミノ酸配列を提供する。ＣＨ３配列は、全長ヒトＩｇＧ１重鎖のアミノ酸３４１～４４７を含む。
【０１４５】
典型的には、Ｆｃは、二量体化できる２つの隣接する重鎖配列またはＦｃポリペプチド配列（Ａ及びＢ）を含む。いくつかの実施形態では、これらの配列の一方または両方の配列が、ＥＵ番号付けを使用する次の位置：Ｌ３５１、Ｆ４０５、Ｙ４０７、Ｔ３６６、Ｋ３９２、Ｔ３９４、Ｔ３５０、Ｓ４００、及び／またはＮ３９０に１つ以上の変異または修飾を含んでよい。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、表Ｇに示されるような変異体配列を含んでよい。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、バリアント１Ａ－Ｂの変異を含んでよい。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、バリアント２Ａ－Ｂの変異を含んでよい。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、バリアント３Ａ－Ｂの変異を含んでよい。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、バリアント４Ａ－Ｂの変異を含んでよい。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、バリアント５Ａ－Ｂの変異を含んでよい。
【０１４６】
表Ｇ：ＩｇＧ１　Ｆｃ配列

ヒトIgG1 Fc配列231～447 (EU番号付け)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 85)

バリアントIgG1 Fc配列 (231～447)	鎖	変異
1	A	L351Y_F405A_Y407V
	B	T366L_K392M_T394W
2	A	L351Y_F405A_Y407V
	B	T366L_K392L_T394W
3	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
	B	T350V_T366L_K392L_T394W
4	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
	B	T350V_T366L_K392M_T394W
5	A	T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V
	B	T350V_T366L_N390R_K392M_T394W

【０１４７】
ヘテロ二量体Ｆｃ形成を促進するためにＦｃ構築物のＦｃポリペプチドを修飾する追加の方法が、当該技術分野において既知であり、これらとしては、例えば、国際特許公開第ＷＯ９６／０２７０１１号（ノブイントゥホール）に、Ｇｕｎａｓｅｋａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｇｕｎａｓｅｋａｒａｎ　Ｋ．ｅｔ　ａｌ．（２０１０）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．

２８５，１９６３７－４６、選択的ヘテロ二量体化を得るための静電設計）に、Ｄａｖｉｓ ｅｔ ａｌ．（Ｄａｖｉｓ，ＪＨ．ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｐｒｏｔ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ；２３（４）：１９５－２０２、鎖交換操作ドメイン（ＳＥＥＤ）技術）に、及びＬａｂｒｉｊｎ ｅｔ ａｌ［Ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｔａｂｌｅ ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ＩｇＧ１ ｂｙ ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｆａｂ－ａｒｍ ｅｘｃｈａｎｇｅ．Ｌａｂｒｉｊｎ ＡＦ，Ｍｅｅｓｔｅｒｓ ＪＩ，ｄｅ Ｇｏｅｉｊ ＢＥ，ｖａｎ ｄｅｎ Ｂｒｅｍｅｒ ＥＴ，Ｎｅｉｊｓｓｅｎ Ｊ，ｖａｎ Ｋａｍｐｅｎ ＭＤ，Ｓｔｒｕｍａｎｅ Ｋ，Ｖｅｒｐｌｏｅｇｅｎ Ｓ，Ｋｕｎｄｕ Ａ，Ｇｒａｍｅｒ ＭＪ，ｖａｎ Ｂｅｒｋｅｌ ＰＨ，ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ ＪＧ，Ｓｃｈｕｕｒｍａｎ Ｊ，Ｐａｒｒｅｎ ＰＷ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．２０１３ Ｍａｒ ２６；１１０（１３）：５１４５－５０に記載されているものが挙げられる。

【０１４８】

ＣＨ２配列修飾

いくつかの実施形態では、足場はＦｃ構築物であり、Ｆｃ構築物の各Ｆｃポリペプチドは、ＣＨ２配列及びＣＨ３配列を含む。ＦｃのＣＨ２配列の一例は、表Ｂに示される配列のアミノ酸２３１～３４０である。いくつかのエフェクター機能は、抗体のＦｃに結合するＦｃ受容体（ＦｃＲ）によって媒介される。

【０１４９】

「Ｆｃ受容体」及び「ＦｃＲ」という用語は、抗体のＦｃ領域に結合する受容体を説明するために使用される。例えば、ＦｃＲは、天然配列ヒトＦｃＲであり得る。一般に、ＦｃＲはＩｇＧ抗体に結合するもの（ガンマ受容体）であり、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、及びＦｃγＲＩＩＩサブクラスの受容体を含み、これらの受容体の対立遺伝子バリアント及び選択的スプライシング型を含む。ＦｃγＲＩＩ受容体は、ＦｃγＲＩＩＡ（「活性化受容体」）及びＦｃγＲＩＩＢ（「阻害受容体」）を含み、これらは主にその細胞質ドメインが異なる類似したアミノ酸配列を有する。他のアイソタイプの免疫グロブリンも、ある特定のＦｃＲによって結合され得る（例えば、Ｊａｎｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｙ：ｔｈｅ ｉｍｍｕｎｅ ｓｙｓｔｅｍ ｉｎ ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ ｄｉｓｅａｓｅ，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．，ＮＹ）（４ｔｈ ｅｄ．，１９９９）を参照のこと）。活性化受容体ＦｃγＲＩＩＡは、その細胞質ドメイン中に免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含有する。阻害受容体ＦｃγＲＩＩＢは、その細胞質ドメイン中に免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ（ＩＴＩＭ）を含有する（Ｄａｅｒｏｎ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５：２０３－２３４（１９９７）に概説されている）。ＦｃＲは、Ｒａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ ９：４５７－９２（１９９１）、Ｃａｐｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ ４：２５－３４（１９９４）、及びｄｅ Ｈａａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１２６：３３０－４１（１９９５）に概説されている。将来的に同定されるものを含む、他のＦｃＲが本明細書の「ＦｃＲ」という用語によって包含される。本用語は新生児受容体であるＦｃＲｎも含み、これは胎児への母体ＩｇＧの移動に関与する（Ｇｕｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）、及びＫｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））。

【０１５０】

ＣＨ２配列の修飾は、Ｆｃ構築物へのＦｃＲの結合に影響を与え得る。Ｆｃ領域における多数のアミノ酸修飾が、異なるＦｃガンマ受容体に対するＦｃの親和性を選択的に変化させることを目的として当該技術分野において既知である。いくつかの態様では、Ｆｃは、Ｆｃ－ガンマ受容体の選択的結合を促進するための１つ以上の修飾を含む。

【０１５１】

ＦｃへのＦｃＲの結合を変化させる例示的な変異が、以下に列挙される：Ｓ２９８Ａ／Ｅ３３３Ａ／Ｋ３３４Ａ、Ｓ２９８Ａ／Ｅ３３３Ａ／Ｋ３３４Ａ／Ｋ３２６Ａ（Ｌｕ Ｙ，Ｖｅｒｎｅｓ ＪＭ，Ｃｈｉａｎｇ Ｎ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ

Ｍｅｔｈｏｄｓ．２０１１ Ｆｅｂ ２８；３６５（１－２）：１３２－４１）、Ｆ２４３Ｌ／Ｒ２９２Ｐ／Ｙ３００Ｌ／Ｖ３０５Ｉ／Ｐ３９６Ｌ、Ｆ２４３Ｌ／Ｒ２９２Ｐ／Ｙ３００Ｌ／Ｌ２３５Ｖ／Ｐ３９６Ｌ（Ｓｔａｖｅｎｈａｇｅｎ ＪＢ，Ｇｏｒｌａｔｏｖ Ｓ，Ｔｕａｉｌｌｏｎ Ｎ，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００７ Ｓｅｐ １５；６７（１８）：８８８２－９０、Ｎｏｒｄｓｔｒｏｍ ＪＬ，Ｇｏｒｌａｔｏｖ Ｓ，Ｚｈａｎｇ Ｗ，ｅｔ ａｌ．Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１１ Ｎｏｖ ３０；１３（６）：Ｒ１２３）、Ｆ２４３Ｌ（Ｓｔｅｗａｒｔ Ｒ，Ｔｈｏｍ Ｇ，Ｌｅｖｅｎｓ Ｍ，ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ．２０１１ Ｓｅｐ；２４（９）：６７１－８．）Ｓ２９８Ａ／Ｅ３３３Ａ／Ｋ３３４Ａ（Ｓｈｉｅｌｄｓ ＲＬ，Ｎａｍｅｎｕｋ ＡＫ，Ｈｏｎｇ Ｋ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２００１ Ｍａｒ ２；２７６（９）：６５９１－６０４）、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ａ３３０Ｌ、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ（Ｌａｚａｒ ＧＡ，Ｄａｎｇ Ｗ，Ｋａｒｋｉ Ｓ，ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．２００６ Ｍａｒ １４；１０３（１１）：４００５－１０）、Ｓ２３９Ｄ／Ｓ２６７Ｅ、Ｓ２６７Ｅ／Ｌ３２８Ｆ（Ｃｈｕ ＳＹ，Ｖｏｓｔｉａｒ Ｉ，Ｋａｒｋｉ Ｓ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００８ Ｓｅｐ；４５（１５）：３９２６－３３）、Ｓ２３９Ｄ／Ｄ２６５Ｓ／Ｓ２９８Ａ／Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２３９Ｅ／Ｓ２９８Ａ／Ｋ３２６Ａ／Ａ３２７Ｈ、Ｇ２３７Ｆ／Ｓ２９８Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ｓ２９８Ａ、Ｓ２３９Ｄ／Ｋ３２６Ｅ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ／Ｓ２９８Ａ、Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｄ２７０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ、Ｓ２３９Ｅ／Ｓ２６７Ｅ／Ｈ２６８Ｄ、Ｌ２３４Ｆ／Ｓ２６７Ｅ／Ｎ３２５Ｌ、Ｇ２３７Ｆ／Ｖ２６６Ｌ／Ｓ２６７Ｄならびに参照によって本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１１／１２０１３４及びＷＯ２０１１／１２０１３５に列挙される他の変異。

【０１５２】

Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ（Ｗｉｌｌｉａｍ Ｒ．Ｓｔｒｏｈｌ ａｎｄ Ｌｉｌａ Ｍ．Ｓｔｒｏｈｌによる、Ｗｏｏｄｈｅａｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ ｓｅｒｉｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｎｏ１１，ＩＳＢＮ １９０７５６８ ３７ ９，Ｏｃｔ ２０１２）は、ページ２８３に変異を列挙している。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体Ｆｃは、１つ以上の非対称アミノ酸修飾を含むＣＨ２配列を有するＦｃポリペプチドを含む。例示的な非対称アミノ酸修飾は、国際特許出願第ＰＣＴ／ＣＡ２０１４／０５０５０７号に記載されている。一実施形態では、ヘテロ二量体Ｆｃは、ＦｃγＲ結合を減少させるアミノ酸置換Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びＤ２６５Ｓを有するＦｃポリペプチドを含む。

【０１５４】

エフェクター機能を改善するための追加の修飾

いくつかの実施形態では、Ｆｃ構築物は、エフェクター機能を媒介するその能力を改善するアミノ酸修飾を含む。そのような修飾は当該技術分野において既知であり、アフコシル化、または活性化受容体に対する、主にＡＤＣＣのためにＦＣγＲＩＩＩａ、及びＣＤＣのためにＣ１ｑに対するＦｃの親和性の操作を含む。

【０１５５】

アミノ酸配列を変化させることなく、Ｆｃグリコシル化部位（Ａｓｎ ２９７ ＥＵ番号付け）上にフコースをほとんどまたは全く含まない抗体Ｆｃ領域を作製する方法が、当該技術分野において周知である。ＧｌｙｍａＸ（登録商標）技術（ＰｒｏＢｉｏＧｅｎ ＡＧ）は、フコース生合成の細胞経路を抗体Ｆｃ領域の作製に使用される細胞中で変化させる酵素の遺伝子導入に基づく。これにより、細胞によるＮ結合型抗体の炭水化物部分への糖「フコース」の付加が防止される（ｖｏｎ Ｈｏｒｓｔｅｎ ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｇｌｙｃｏｂｉｏｌｏｇｙ．２０（１２）：１６０７－１８）。フコシル化のレベルが低

いＦｃ構築物を有する抗体構築物を得るための別のアプローチは、米国特許第８，４０９，５７２号に見出され得、これは抗体上でフコシル化のレベルを下げるそれらの能力に基づいて抗体産生のための細胞株を選択することを教示する。いくつかの実施形態では、抗体構築物のＦｃまたは抗体構築物は、完全にアフコシル化され得る（それらが検出可能なフコースを全く含有しないことを意味する）か、またはそれらが部分的にアフコシル化され得る、すなわち、二重特異性抗体形式におけるＴＡＡ提示誘導物質が、哺乳動物発現系によって産生される類似した抗体で通常検出されるフコース量の９５％未満、８５％未満、７５％未満、６５％未満、５５％未満、４５％未満、３５％未満、２５％未満、１５％未満または５％未満を含有することを意味する。

【０１５６】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている抗体構築物は、改善されたエフェクター機能を付与する、表Ｈに記載されている１つ以上のアミノ酸修飾を含む二量体Ｆｃを含み得る。いくつかの実施形態では、構築物は、エフェクター機能を改善するためにアフコシル化され得る。

【０１５７】

表Ｈ：ＣＨ２ドメイン及びエフェクター機能操作

参考文献	変異	効果
Lu, 2011, Ferrara 2011, Mizushima 2011	アフコシル化	ADCC 増強
Lu, 2011	S298A/E333A/K334A	ADCC 増強
Lu, 2011	S298A/E333A/K334A/K326A	ADCC 増強
Stavenhagen, 2007	F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L	ADCC 増強
Nordstrom, 2011	F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L	ADCC 増強
Stewart, 2011	F243L	ADCC 増強
Shields, 2001	S298A/E333A/K334A	ADCC 増強
Lazar, 2006	S239D/I332E/A330L	ADCC 増強
Lazar, 2006	S239D/I332E	ADCC 増強
Bowles, 2006	AME-D, 変異は明記されていない	ADCC 増強
Heider, 2011	37.1, 変異は開示されていない	ADCC 増強
Moore, 2010	S267E/H268F/S324T	CDC 増強

【０１５８】

ＦｃγＲ及び／または補体結合及び／またはエフェクター機能を低下させるＦｃ修飾が、当該技術分野において既知である。様々な刊行物が、エフェクター活性を低下または停止させた抗体を操作するために使用されてきた戦略について記載している（Ｓｔｒｏｈｌ，ＷＲ（２００９），Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ ２０：６８５－６９１、及びＳｔｒｏｈｌ，ＷＲ ａｎｄ Ｓｔｒｏｈｌ ＬＭ，“Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｆｃ ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｏｐｔｉｍａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ”Ｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ：Ｗｏｏｄｈｅａｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ（２０１２），ｐｐ２２５－２４９を参照のこと）。これらの戦略としては、グリコシル化の修飾、ＩｇＧ２／ＩｇＧ４足場の使用、またはＦｃのヒンジもしくはＣＨ２領域への変異の導入によるエフェクター機能の低下が挙げられる。例えば、米国特許公開第２０１１／０２１２０８７号（Ｓｔｒｏｈｌ）、国際特許公開第ＷＯ２００６／１０５３３８号（Ｘｅｎｃｏｒ）、米国特許公開第２０１２／０２２５０５８号（Ｘｅｎｃｏｒ）、米国特許公開第２０１２／０２５１５３１号（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、及びＳｔｒｏｐ ｅｔ ａｌ（（２０１２）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４２０：２０４－２１９）は、ＦｃへのＦｃγＲまたは補体結合を低下させるための特

異的修飾について記載している。

【０１５９】

ＦｃへのＦｃγＲまたは補体結合を低下させるための既知のアミノ酸修飾に関する特定の非限定的な例としては、表Ｉに同定されたものが挙げられる。

【０１６０】

表Ｉ：ＦｃへのＦｃγＲまたは補体結合を低下させるための修飾

社名	変異
GSK	N297A
Ortho Biotech	L234A/L235A
Protein Design labs	IGG2 V234A/G237A
Wellcome Labs	IGG4 L235A/G237A/E318A
GSK	IGG4 S228P/L236E
Alexion	IGG2/IGG4コンボ
Merck	IGG2 H268Q/V309L/A330S/A331S
Bristol-Myers	C220S/C226S/C229S/P238S
Seattle Genetics	C226S/C229S/E3233P/L235V/L235A
Amgen	E. coli産生、糖鎖なし
Medimune	L234F/L235E/P331S
Trubion	ヒンジ変異体、おそらくC226S/P230S

【０１６１】

いくつかの実施形態では、Ｆｃは、表Ｉに同定された少なくとも１つのアミノ酸修飾を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、Ｌ２３４、Ｌ２３５、またはＤ２６５のうち少なくとも１つのアミノ酸修飾を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、Ｌ２３４、Ｌ２３５及びＤ２６５でのアミノ酸修飾を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、アミノ酸修飾Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ及びＤ２６５Ｓを含む。

【０１６２】

足場がＦｃである実施形態では、４－１ＢＢ結合ドメインは、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＮ末端に連結されてよい。他の実施形態では、４－１ＢＢ結合ドメインは、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＣ末端に連結されてよい。ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＮ末端に連結されている４－１ＢＢ結合ドメイン及び他方のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている別の４－１ＢＢ結合ドメインを含み得る。さらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＣ末端に連結されている４－１ＢＢ結合ドメインを含み得る。ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＣ末端に連結されている４－１ＢＢ結合ドメイン及び他方のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている別の４－１ＢＢ結合ドメインを含み得る。

【０１６３】

足場がＦｃである追加の実施形態では、ＴＡＡ抗原結合ドメインは、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＮ末端に連結されてよい。他の実施形態では、ＴＡＡ抗原結合ドメインは、

Ｆｃポリペプチドのうち１つのＣ末端に連結されてよい。ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＮ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメイン及び他方のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている別のＴＡＡ抗原結合ドメインを含み得る。さらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡは、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＣ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメインを含み得る。ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃポリペプチドのうち１つのＣ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメイン及び他方のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている別のＴＡＡ抗原結合ドメインを含み得る。

【０１６４】

当業者によって理解されることになるように、いくつかの実施形態では、上記結合の組合せも可能である。特定の例示的な組合せが、以下の通りに記載されている。

【０１６５】

抗体構築物の形式

４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物

本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。当該技術分野においては既知の通り、これらの４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、多くの形式で構築されてよく、例示的で非限定的な形式が以下に記載される。

【０１６６】

４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の４－１ＢＢ結合ドメインが４－１ＢＢ抗原結合ドメインである実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメインは、Ｆａｂ形式、ｓｃＦｖ形式、またはｓｄＡｂ形式であってよい。一実施形態では、抗体構築物は、Ｆａｂ形式である４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。別の実施形態では、抗体構築物は、ｓｃＦｖ形式である４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。一実施形態では、抗体構築物は、ｓｄＡｂ形式である４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及びＴＡＡ抗原結合ドメインを含み、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインは、足場に直接または間接的に連結されている。これらの実施形態のいくつかでは、４－１ＢＢ抗原結合ドメインは足場のＮ末端に連結されており、ＴＡＡ抗原結合ドメインは足場のＣ末端に連結されている。他の実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びＴＡＡ抗原結合ドメインの両方が、足場のＮ末端に連結されている。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、足場はＦｃ構築物である。そのような一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及び第１のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインは両方ともＦａｂ形式であり、ＴＡＡ抗原結合ドメインはｓｃＦｖ形式である。図２Ｂは、これらの実施形態に関連する例示的な構築物の図を提供する。

【０１６８】

足場がＦｃ構築物である他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、第１のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている第１のＴＡＡ抗原結合ドメイン、及び第２のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている第２ＴＡＡを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインは両方ともＦａｂ形式であり、第１及び第２のＴＡＡ抗原結合ドメインは両方ともｓｃＦｖ形式である。図２Ｃは、これらの実施形

態に関連する例示的な構築物の図を提供する。

【０１６９】

足場がＦｃ構築物である他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃ構築物のＦｃポリペプチドのうち１つのＮ末端に連結されている４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及び同じＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている第１のＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメインはＦａｂ形式であり、ＴＡＡ抗原結合ドメインはｓｃＦｖ形式である。図２Ｄは、これらの実施形態に関連する例示的な構築物の図を提供する。

【０１７０】

足場がＦｃ構築物であるさらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及び第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインのＶＨドメインのＮ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインは両方ともＦａｂ形式であり、ＴＡＡ抗原結合ドメインはｓｃＦｖ形式である。図２Ｅは、これらの実施形態に関連する例示的な構築物の図を提供する。

【０１７１】

足場がＦｃ構築物である他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及び第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメインは両方ともＦａｂ形式であり、ＴＡＡ抗原結合ドメインはｓｃＦｖ形式である。図２Ｆは、これらの実施形態に関連する例示的な構築物の図を提供する。

【０１７２】

足場がＦｃ構築物である他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃ構築物のＦｃポリペプチドのうち１つのＮ末端に連結されている４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及び４－１ＢＢ抗原結合ドメインのＶＨ領域のＮ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメインはＦａｂ形式であり、ＴＡＡ抗原結合ドメインはｓｃＦｖ形式である。図２Ｇは、これらの実施形態に関連する例示的な構築物の図を提供する。

【０１７３】

足場がＦｃ構築物であるさらなる実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃ構築物のＦｃポリペプチドのうち１つのＮ末端に連結されている４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、同じＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメイン、及び第２のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメインはＦａｂ形式であり、ＴＡＡ抗原結合ドメインはｓｃＦｖ形式である。図２Ｇは、これらの実施形態に関連する例示的な構築物の図を提供する。

【０１７４】

足場がＦｃ構築物であるさらに他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、Ｆｃ構築物のＦｃポリペプチドのうち１つのＮ末端に連結されている４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、及び第２のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されているＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ抗原結合ドメインはＦａｂ形式であり、ＴＡＡ抗原結合ドメインはｓｃＦｖ形式である。

【０１７５】

一実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢリガンドである４－１ＢＢ結合ドメイン、Ｆｃ構築物のＦｃポリペプチドのうち１つのＣ末端に連結されている４－１ＢＢリガンド、及びＦｃ構築物の他方のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている、Ｆａｂ形式であるＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。

【０１７６】

４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の機能活性

本明細書で提供される４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ及びＴＡＡと様々な親和性で結合し得る。抗原に対する抗体の親和性または結合活性は、当該技術分野において既知の方法を使用して実験的に決定され得る（例えば、Ｂｅｒｚｏｆｓｋｙ，ｅｔａｌ．，“Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ａｎｔｉｇｅｎ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ，”Ｉｎ Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｐａｕｌ，Ｗ．Ｅ．，Ｅｄ．，Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（１９８４）、Ｋｕｂｙ，Ｊａｎｉｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（１９９２）、及び本明細書に記載されている方法を参照のこと）。

【０１７７】

特定の抗体－抗原相互作用の測定された親和性は、異なる条件下（例えば、塩濃度、ｐＨ）で測定される場合に変動し得る。したがって、親和性及び他の抗原結合パラメータの測定は、好ましくは、抗体及び抗原の標準溶液、ならびに本明細書に記載されている緩衝液などの標準緩衝液を用いて行われる。親和性K_Dは、k_{on}／k_{off}の比である。一般に、マイクロモル範囲のK_Dは、単一特異性二価抗体に対する親和性が低いと考えられている。一般に、ピコモル範囲のK_Dは、単一特異性二価抗体に対する親和性が高いと考えられている。当該技術分野において既知のように、一価結合剤として測定される抗体の親和性は、一般に二価結合剤として測定されるものよりも低い。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、一価結合剤として測定される、約１５ｎＭ～１００ｎＭ、約１５ｎＭ～２００ｎＭ、または約１５ｎＭ～５００ｎＭ、約１００ｐＭ～１μＭの、ヒト４－１ＢＢに対するK_Dを有する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。追加の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、一価結合剤として測定される、約１ｎＭ～約１０００ｎＭ、または約１０ｎＭ～約５００ｎＭ、または約２０ｎＭ～約４００ｎＭの、ヒト４－１ＢＢに対するK_Dを有する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、約０．１ｎＭ～約５０ｎＭ、または約１ｎＭ～約２０ｎＭ、または約１ｎＭ～約１０ｎＭの、ＴＡＡに対するK_Dを有するＴＡＡ抗原結合ドメインを含む。ＫＤは、本明細書の他の箇所に記載されているように、多数の既知の方法、例えば、ＳＰＲによって測定されてよい。本節で使用される場合、「約」という用語は、各範囲で同定されるK_D値の±１０％を意味する。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、例えば、ＥＬＩＳＡ、ＢｉａＣｏｒｅ（商標）、及び／またはフローサイトメトリーによって決定されるように、または実施例に記載されているように１つ以上のＴＡＡ発現細胞株に結合する。ある特定の実施形態では、ＴＡＡ発現細胞株は、例えば、ＩＧＲＯＶ１、ＳＫＯＶ３、またはＯＶＣＡＲ３などの卵巣腺癌細胞株である。ある特定の実施形態では、ＴＡＡ発現細胞株は肺癌細胞株である。ある特定の実施形態では、肺癌細胞株は、Ｈ２２６などの肺扁平上皮細胞株、またはＨ４４１、ＨＣＣ８２７、Ｈ１５７３、Ｈ１９７５、もしくはＨ１５６３などの肺腺癌細胞株、またはＨ１２９９などの肺癌細胞株、またはＨ６６１などの肺大細胞癌である。いくつかの実施形態では、ＴＡＡ発現細胞株は、ＳＫＢｒ３などのＨＥＲ２発現細胞株、ＦＲα発現細胞株、ＬＩＶ－１発現細胞株、ＮａＰｉ２ｂ発現細胞株、またはメソテリン発現細胞株である。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、ＴＡＡ発現細胞の存在下で、サイトカイン産生によって測定されるようにＴ細胞において４－１ＢＢ活性を刺激できる場合がある。いくつかの実施形態では、ＴＡＡ発現細胞は、定量的フローサイトメトリーまたは他の定量法によって測定されるように、細胞あたり約５００，０００分子を超える量で細胞表面上にＴＡＡを発現する。いくつかの実施形態では、ＴＡＡ発現細胞は、定量的フローサイトメトリーまたは他の定量法によって測定されるように、細胞あたり約１００，０００分子を超える量で細胞表面上にＴＡＡを発現する。いくつかの実施形態で

は、ＴＡＡ発現細胞は、定量的フローサイトメトリーまたは他の定量法によって測定されるように、細胞あたり約１００，０００～５００，０００分子で細胞表面上にＴＡＡを発現する。いくつかの実施形態では、ＴＡＡ発現細胞は、定量的フローサイトメトリーまたは他の定量法によって測定されるように、細胞あたり約５０，０００～５００，０００分子で細胞表面上にＴＡＡを発現する。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、上に記載されている方法によって決定されるように、４－１ＢＢ発現細胞に結合する。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ発現細胞は、初代Ｔ、ＮＫもしくはＮＫＴ細胞、活性化初代Ｔ、ＮＫもしくはＮＫＴ細胞、制御性Ｔ細胞、または腫瘍から抽出されたＴ、ＮＫＴもしくはＮＫＴ細胞である。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、４－１ＢＢ発現細胞において４－１ＢＢシグナル伝達を刺激することができる場合がある。４－１ＢＢ活性を試験する方法は、当該技術分野において既知である。例えば、実施例に記載されているＮＦ－κＢレポーター遺伝子アッセイは、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物がＮＦ－κＢ活性化及び核への移行を促進し、その後にレポーター遺伝子発現を誘導する能力を評価するために使用されてよい。別の例として、実施例に記載されているような初代Ｔ細胞共培養アッセイは、サイトカイン（ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２、ＩＬ－３５、ＩＦＮ－γ、ＴＮＦ－α、ＴＧＦ－βなど）の産生の増加もしくは減少、ケモカイン受容体（ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ５、ＣＸＣＲ６、ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＣＲ１０）の発現の増加もしくは減少、主要な転写因子（Ｔｂｅｔ、ＧＡＴＡ３、ＦＯＸＰ３、ＥＯＭＥＳ、ＴＯＸ）の発現の増加もしくは減少、代謝活性もしくは代謝活性を制御するタンパク質の増加もしくは減少、抗アポトーシスもしくはアポトーシス促進性タンパク質（Ｂｃｌ２、Ｂｃｌ－Ｘｌ、Ｂｉｍ、Ｍｃｌ１）の発現の増加もしくは減少、表面マーカー（ＰＤ１、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＧ３、ＩＣＯＳ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ４４、ＣＤ６９、ＣＤ４４、ＫＬＲＧ１）の発現の増加もしくは減少、腫瘍細胞を死滅させるＴ細胞の能力の増加もしくは減少、またはシグナル伝達タンパク質（Ａｋｔ／ＰｋＢ、ＰＩ３Ｋ、ＣＤ３ゼータ、ＬＡＴ、ＳＬＰ７６、ＩκＫ、ＮＦκＢ、ＴＲＡＦファミリー、ＭＥＫ、ＭＥＫＫ、ＮＩＫ、ＥＲＫ、ｐ３８ＭＡＰＫ、ｃ－ｆｏｓ、ｃ－ｊｕｎ、ＡＴＦ、Ｆｏｘｏ）もしくは細胞周期を制御するタンパク質（サイクリンＤ３、ｐ２７ｋｉｐ１）のリン酸化、局在化もしくは活性を測定することによって、Ｔ細胞活性化を刺激する４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の能力を評価するために用いられてよい。これは、タンパク質、ｍＲＮＡまたは染色体のいずれかの利用可能レベルで評価され得る。初代Ｔ細胞アッセイの活性は、総細胞ＤＮＡ含量の増加もしくは減少を検査することによって（^{3}Ｈ－チミジン、ブロモデオキシウリジンもしくは類似のトラッカーの取込みを測定することによって）、または細胞が色素（ＣＦＤＡ－ＳＥ、Ｃｅｌｌ Ｔｒａｃｋｅｒ Ｖｉｏｌｅｔ、ＰＫＨ２６）で標識されるアッセイにおいて分裂数を決定することができる追跡用色素のレベルの増加もしくは減少によっても評価され得る。これらのアッセイは当業者には周知であり、多くの場合、これらのアッセイを実施するための試薬及びキットは市販されていて、例えば、ＣｅｌｌＴｒａｃｋｅｒ（商標）Ｖｉｏｌｅｔ ＢＭＱＣ Ｄｙｅ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）またはＣｅｌｌＴｒａｃｅ（商標）Ｖｉｏｌｅｔ Ｃｅｌｌ ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ Ｋｉｔ、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標）などである。

【０１８３】

４－１ＢＢ抗体構築物

本開示は、４－１ＢＢ ＥＣＤに特異的に結合する抗体構築物またはその抗原結合断片（４－１ＢＢ抗体構築物）をさらに提供する。いくつかの実施形態では、これらの４－１

ＢＢ抗体構築物は、表１３及び１４に記載されているＶＨ及びＶＬ配列を含み、これらのＶＨ及びＶＬ配列のＣＤＲ配列は表１８に見出され得る。ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ抗体構築物は、本明細書内の他の箇所に記載されているように、４－１ＢＢ活性を刺激することができる。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ抗体構築物は、ヒト４－１ＢＢのＣＲＤ１、ＣＲＤ２、ＣＲＤ３、またはＣＲＤ４のいずれか１つに結合する。

【０１８４】

一実施形態では、４－１ＢＢ抗体構築物またはその抗原結合断片は、３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変配列及び３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変配列を含み、重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲは、抗体１Ｇ１、１Ｂ２、１Ｃ３、１Ｃ８、２Ａ７、２Ｅ８、２Ｈ９、３Ｄ７、３Ｈ１、３Ｅ７、３Ｇ４、４Ｂ１１、４Ｅ６、４Ｆ９、４Ｇ１０、５Ｅ２、５Ｇ８、または６Ｂ３のうちいずれか１つに由来し、４－１ＢＢ抗体構築物はヒト４－１ＢＢに結合する。いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ抗体構築物または抗原結合断片は、３つのＣＤＲを含む重鎖可変（ＶＨ）配列及び３つのＣＤＲを含む軽鎖可変（ＶＬ）配列を含み、重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲは、抗体１Ｇ１、１Ｃ３、１Ｃ８、２Ｅ８、３Ｅ７、４Ｅ６、５Ｇ８、または６Ｂ３のうちいずれか１つに由来し、４－１ＢＢ抗体構築物はヒト４－１ＢＢに結合する。

【０１８５】

ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ抗体構築物は、ヒトまたはヒト化されているＶＨ及びＶＬ配列を含む。他の実施形態では、４－１ＢＢ抗体構築物は、バリアントｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、またはｖ２８６９５のうちいずれか１つのＶＨ及びＶＬ配列に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するＶＨ配列及びＶＬ配列を含む。

【０１８６】

抗４－１ＢＢ　ＣＤＲ、ＶＨ及びＶＬ配列は、当該技術分野において既知であるように、様々な形式の抗体構築物を構築するために使用されてよい。例えば、これらの配列は、Ｆａｂ断片またはｓｃＦｖを構築するために使用されてよく、これらはＦｃなどの足場または本明細書に記載されているような他の足場に連結されてよい。これらのＣＤＲ、ＶＨ及びＶＬ配列を含む抗体構築物の例示的な形式が、図１に図示される。抗体構築物は、一価、二価または多価であってよい。いくつかの実施形態では、抗体構築物は単一特異性である。いくつかの実施形態では、抗体構築物は単一特異性であり、かつ天然に存在する形態（ＦＳＡ）である。

【０１８７】

表１３、１４に記載されている抗４－１ＢＢ　ＶＨ及びＶＬ配列ならびに表１８に見られる抗４－１ＢＢ　ＣＤＲ配列は、二重特異性または多重特異性抗体、例えば、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物、または４－１ＢＢのＥＣＤに結合する少なくとも１つの抗原結合ドメインを含む他の抗体構築物などの構築にさらに使用されてよい。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、一価形態の４－１ＢＢ抗体構築物は、約１５ｎＭ～１００ｎＭ、約１５ｎＭ～２００ｎＭ、または約１５ｎＭ～５００ｎＭ、約１００ｐＭ～１μＭの、４－１ＢＢに対するK_Dでヒト４－１ＢＢに結合する。追加の実施形態では、一価形態の４－１ＢＢ抗体構築物は、約１ｎＭ～約１０００ｎＭ、または約１０ｎＭ～約５００ｎＭ、または約２０ｎＭ～約４００ｎＭの、ヒト４－１ＢＢに対するK_Dを有する４－１ＢＢ抗原結合ドメインを含む。上に示されるように、ＫＤは、本明細書の他の箇所に記載されているように、多数の既知の方法、例えば、ＳＰＲによって測定されてよい。本節で使

用される場合、「約」という用語は、各範囲で同定されるＫ$_D$値の±１０％を意味する。関連する実施形態では、「約」という用語は、ＳＰＲによって測定されるようなＫ$_D$値の±２０％を意味する。

【０１８９】

本明細書に記載されている４－１ＢＢ抗体構築物は、本明細書内の他の箇所に記載されているように調製、試験かつ使用されてよい。

【０１９０】

ＦＲα抗体構築物

本開示は、ＦＲαに特異的に結合する抗体構築物またはその抗原結合断片（ＦＲα抗体構築物）をさらに提供する。これらのＦＲα抗体構築物は、表１７及び２０に記載されているＶＨ及びＶＬ配列を含み、これらのＶＨ及びＶＬ配列のＣＤＲ配列は表１８に見出され得る。一実施形態では、ＦＲα抗体構築物はヒトＦＲαに結合する。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、ＦＲα抗体構築物は、３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変配列及び３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖を含み、重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲは、抗体８Ｋ２２または抗体１Ｈ０６に由来する。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、ＦＲα抗体構築物は、ヒトまたはヒト化されているＶＨ及びＶＬ配列を含む。関連する実施形態では、ＦＲα抗体構築物は、８Ｋ２２抗体に由来するバリアント２３７９４、２３７９５、２３７９６、２３７９７、２３７９８、２３７９９、２３８００、２３８０１、２３８０２、２３８０３、２３８０４、２３８０５、２３８０６、２３８０７、２３８０８、２３８０９、２３８１０、２３８１１、２３８１２、２３８１３、２３８１４、２３８１５、２３８１６、２３８１７、または２３８１８のうちいずれか１つのＶＨ及びＶＬ配列に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するＶＨ配列及びＶＬ配列を含む。

【０１９３】

他の実施形態では、ＦＲα抗体構築物は、抗体１Ｈ０６の重鎖ＣＤＲ及び軽鎖ＣＤＲを含むヒト化ＶＨ及びＶＬ配列を含む。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、ヒト化ＦＲα抗体構築物は、ヒト化Ｆａｂドメインが由来する親Ｆａｂのドメインよりも、より安定しているヒト化ＦＲα　Ｆａｂドメインを含む。関連する実施形態では、ヒト化ＦＲα　Ｆａｂドメインは、親ＦａｂのＴｍよりも最大で１０℃高いＴｍを示し得る。いくつかの実施形態では、ヒト化ＦＲα　Ｆａｂドメインは、親ＦａｂのＴｍよりも最大で５℃高いＴｍを示し得る。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、ＦＲα抗体構築物は、１００ｐＭ～１００ｎＭの範囲のヒトＦＲαに対する結合親和性またはＫ$_D$を有する。いくつかの実施形態では、ＦＲα抗体構築物は、１０ｐＭ～１００ｎＭの範囲のヒトＦＲαに対する結合親和性またはＫ$_D$を有する。関連する実施形態では、ＦＲα抗体構築物は、１ｎＭ～５０ｎＭの範囲のヒトＦＲαに対するＫ$_D$を有する。追加の関連する実施形態では、ヒトＦＲαに対するＦＲα抗体構築物の親和性は、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定される。

【０１９６】

表１７、１８、及び２０に記載されているこれらの抗ＦＲα　ＣＤＲ、ＶＨ及びＶＬ配列は、当該技術分野において既知であるように、様々な形式の抗体構築物を構築するために使用されてよい。例えば、これらの配列は、Ｆａｂ断片またはｓｃＦｖを構築するために使用されてよく、これらはＦｃなどの足場または本明細書に記載されている他の足場に連結されてよい。これらのＣＤＲ、ＶＨ及びＶＬ配列を含む抗体構築物の例示的な形式が、図１に図示される。抗体構築物は、一価、二価または多価であってよい。いくつかの実施形態では、抗体構築物は単一特異性である。いくつかの実施形態では、抗体構築物は、単一特異性であり、かつ天然に存在する形態（ＦＳＡ）である。

【０１９７】
表１７、２０に記載されている抗ＦＲα　ＶＨ及びＶＬ配列ならびに表１８に見られる抗ＦＲα　ＣＤＲ配列は、二重特異性または多重特異性抗体、例えば、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物、またはＦＲαに結合する少なくとも１つの抗原結合ドメインを含む他の抗体構築物などの構築にさらに使用されてよい。
【０１９８】
本明細書に記載されているＦＲα抗体構築物は、本明細書内の他の箇所に記載されているように調製、試験かつ使用されてよい。
【０１９９】
抗体構築物を調製する方法
本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物、ＦＲα抗体構築物及び４－１ＢＢ抗体構築物は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号に記載されているように、組換え方法及び組成物を使用して作製されてよい。本方法及びこれらの構築物を作製する他の方法が以下の通りに記載される。
【０２００】
したがって、ある特定の実施形態は、本明細書に記載されている抗体構築物をコードする１つ以上の核酸に関する。そのような核酸は、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物または４－１ＢＢ抗体構築物に対応するアミノ酸配列をコードしてよい。
【０２０１】
ある特定の実施形態は、本明細書に記載されている抗体構築物をコードする核酸を含む１つ以上のベクター（例えば、発現ベクター）に関する。いくつかの実施形態では、抗体構築物をコードする核酸は、マルチシストロン性ベクター中に含まれる。他の実施形態では、抗体構築物の各ポリペプチド鎖は、別々のベクターによってコードされる。ベクターの組合せは、単一の抗体構築物をコードする核酸を含む場合があることがさらに企図される。
【０２０２】
ある特定の実施形態は、そのような核酸または核酸を含む１つ以上のベクターを含む宿主細胞に関する。いくつかの実施形態では、例えば、抗体構築物が多重特異性または二重特異性抗体である場合、宿主細胞は、以下を含む（例えば、以下を用いて形質転換されている）：（１）抗原結合ドメインのＶＬを含むアミノ酸配列及び抗原結合ドメインのＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または（２）抗原結合ドメインのＶＬを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第１ベクター及び抗原結合ドメインのＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第２ベクター。いくつかの実施形態では、宿主細胞は真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、またはヒト胎児腎臓（ＨＥＫ）細胞、またはリンパ細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞）である。
【０２０３】
ある特定の実施形態は、抗体構築物を作製する方法に関し、本方法は、抗体構築物の発現に好適な条件下で、上に記載されているように、抗体構築物をコードする核酸を含む宿主細胞を培養すること、及び場合により、宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から抗体構築物を回収することを含む。
【０２０４】
抗体構築物の組換え産生のために、例えば、上に記載されている抗体構築物をコードする核酸が単離され、さらなるクローニング及び／または宿主細胞中での発現のために１つ以上のベクター中に挿入される。そのような核酸は、従来の手順を使用して（例えば、抗体構築物の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合できるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離かつシーケンシングされてよい。
【０２０５】
「実質的に精製された」という用語は、本明細書に記載されている構築物、またはそのバリアントを指し、これらはその天然に存在する環境中、すなわち、天然細胞、または組

換え産生構築物の場合には宿主細胞に見られるようなタンパク質に通常付随する、またはそれと相互作用する成分を実質的に、または本質的に含まない場合がある。ある特定の実施形態では、細胞物質を実質的に含まない構築物は、約３０％未満、約２５％未満、約２０％未満、約１５％未満、約１０％未満、約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、または約１％未満（乾燥重量）の夾雑タンパク質を有するタンパク質の調製物を含む。構築物が宿主細胞によって組換え産生される場合、ある特定の実施形態におけるタンパク質は、細胞の約３０％、約２５％、約２０％、約１５％、約１０％、約５％、約４％、約３％、約２％、または約１％以下の乾燥重量で存在する。構築物が宿主細胞によって組換え産生される場合、ある特定の実施形態におけるタンパク質は、培養培地中において細胞の約５ｇ／Ｌ、約４ｇ／Ｌ、約３ｇ／Ｌ、約２ｇ／Ｌ、約１ｇ／Ｌ、約７５０ｍｇ／Ｌ、約５００ｍｇ／Ｌ、約２５０ｍｇ／Ｌ、約１００ｍｇ／Ｌ、約５０ｍｇ／Ｌ、約１０ｍｇ／Ｌ、または約１ｍｇ／Ｌ以下の乾燥重量で存在する。

【０２０６】

ある特定の実施形態では、「実質的に精製された」という用語は、ヘテロ多量体Ｆｃを含む、本明細書に記載されている方法によって作製される構築物に適用される場合、適切な方法、例えば、ＳＤＳ／ＰＡＧＥ分析、ＲＰ－ＨＰＬＣ、ＳＥＣ、及びキャピラリー電気泳動などによって決定されるような、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％の純度レベル、具体的には、少なくとも約７５％、８０％、８５％の純度レベル、より具体的には、少なくとも約９０％の純度レベル、少なくとも約９５％の純度レベル、少なくとも約９９％以上の純度レベルを有する。

【０２０７】

抗体構築物をコードするベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞としては、本明細書に記載されている原核細胞または真核細胞が挙げられる。

【０２０８】

「組換え宿主細胞」または「宿主細胞」は、挿入に使用される方法、例えば、直接取込み、形質導入、ｆ接合、または組換え宿主細胞を作製するための当該技術分野における既知の他の方法にかかわらず、外因性ポリヌクレオチドを含む細胞を指す。外因性ポリヌクレオチドは、非組込みベクター、例えば、プラスミドとして維持されてよいか、またはあるいは、宿主ゲノム中に組み込まれてよい。

【０２０９】

本明細書で使用される場合、「真核生物」という用語は、系統発生ドメインの真核生物（Ｅｕｃａｒｙａ）に属する生物、例えば、動物（哺乳動物、昆虫、爬虫類、鳥類などを含むが、これらに限定されない）、繊毛虫類、植物（単子葉植物、双子葉植物、藻類などを含むが、これらに限定されない）、真菌、酵母、鞭毛虫、微胞子虫、原生生物などを指す。

【０２１０】

本明細書で使用される場合、「原核生物」という用語は、原核生物（ｐｒｏｋａｒｙｏｔｉｃ　ｏｒｇａｎｉｓｍ）を指す。例えば、非真核生物は、真正細菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ、Ｔｈｅｒｍｕｓ　ｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓｔｅａｒｏｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｐｕｔｉｄａなどを含むが、これらに限定されない）系統発生ドメイン、または古細菌（Ｍｅｔｈａｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｊａｎｎａｓｃｈｉｉ、Ｍｅｔｈａｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｈｅｒｍｏａｕｔｏｔｒｏｐｈｉｃｕｍ、ハロバクテリウム、例えば、Ｈａｌｏｆｅｒａｘ　ｖｏｌｃａｎｉｉ及びハロバクテリウム種ＮＲＣ－１など、Ａｒｃｈａｅｏｇｌｏｂｕｓ　ｆｕｌｇｉｄｕｓ、Ｐｙｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆｕｒｉｏｓｕｓ、Ｐｙｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｈｏｒｉｋｏｓｈｉｉ、Ａｅｕｒｏｐｙｒｕｍ　ｐｅｒｎｉｘなどを含むが、これらに限定されない）系統発生ドメインに属し得る。

【０２１１】
例えば、抗体構築物は、特にグリコシル化及びＦｃエフェクター機能が必要ない場合には、細菌中で産生されてよい。細菌中での抗原結合構築物断片及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、同第５，７８９，１９９号、及び同第５，８４０，５２３号を参照のこと。（Ｃｈａｒｌｔｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．，２００３），ｐｐ．２４５－２５４も参照し、これはＥ．ｃｏｌｉ中での抗体断片の発現について記載している。）発現後、抗原結合構築物は可溶性画分中の細菌細胞ペーストから単離される場合があり、さらに精製され得る。

【０２１２】
原核生物に加えて、真核微生物、例えば、糸状菌または酵母などは、抗体構築物をコードするベクターの好適なクローニング宿主または発現宿主であり、グリコシル化経路が「ヒト化」されている真菌及び酵母株を含み、部分的または完全なヒトグリコシル化パターンを有する抗原結合構築物の産生をもたらす。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：１４０９－１４１４（２００４）、及びＬｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４：２１０－２１５（２００６）を参照のこと。

【０２１３】
グリコシル化抗原結合構築物の発現に好適な宿主細胞もまた、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）に由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物細胞及び昆虫細胞が挙げられる。多数のバキュロウイルス株が同定されていて、これらは昆虫細胞と組み合わせて、特にＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞のトランスフェクションに使用されてよい。

【０２１４】
植物細胞培養物も宿主として利用され得る。例えば、米国特許第５，９５９，１７７号、同第６，０４０，４９８号、同第６，４２０，５４８号、同第７，１２５，９７８号、及び同第６，４１７，４２９号（トランスジェニック植物において抗原結合構築物を産生するためのＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ（商標）技術について記載している）を参照のこと。

【０２１５】
脊椎動物細胞も宿主として使用されてよい。例えば、懸濁液中で成長するように適合されている哺乳動物細胞株が有用な場合がある。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７）、ヒト胎児腎臓株（例えば、Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．３６：５９（１９７７）に記載されている２９３または２９３細胞）、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）、マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３：２４３－２５１（１９８０）に記載されているＴＭ４細胞）、サル腎臓細胞（ＣＶ１）、アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６）、ヒト子宮頸癌細胞（ＨＥＬＡ）、イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ）、バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ３Ａ）、ヒト肺細胞（Ｗ１３８）、ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ Ｇ２）、マウス乳房腫瘍（ＭＭＴ ０６０５６２）、例えば、Ｍａｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８（１９８２）に記載されているＴＲＩ細胞、ＭＲＣ ５細胞、及びＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株としては、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４２１６（１９８０））を含む、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ならびに骨髄腫細胞株、例えば、Ｙ０、ＮＳ０及びＳｐ２／０などが挙げられる。抗原結合構築物の産生に好適なある特定の哺乳動物宿主細胞株の概説については、例えば、Ｙａｚａｋｉ ａｎｄ Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．），ｐｐ．２５５－２６８（２００３）を参照のこと。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている抗体構築物は、少なくとも１つの安定した哺乳動物細胞を、抗体構築物をコードする核酸を所定の比率で用いてトランスフェクトすること、及び少なくとも１つの哺乳動物細胞中で核酸を発現させることを含む方法によって、安定した哺乳動物細胞中で産生される。いくつかの実施形態では、核酸の所定の比率は一過性トランスフェクション実験で決定され、発現産物中において抗原結合構築物の最高のパーセンテージをもたらす導入核酸の相対比を決定する。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、安定した哺乳動物細胞中で抗体構築物を産生する方法において、安定した哺乳動物細胞の発現産物は、単量体重鎖もしくは軽鎖ポリペプチド、または他の抗体と比較した場合に、より高いパーセンテージの所望のグリコシル化抗原結合構築物を含む。

【０２１８】

必要に応じて、抗体構築物は発現後に精製または単離され得る。タンパク質は、当業者に既知の様々な方法で単離または精製されてよい。標準的な精製方法としては、ＦＰＬＣ及びＨＰＬＣなどのシステムを使用して大気圧で、または高圧で実施される、イオン交換、疎水性相互作用、親和性、サイズまたはゲル濾過、及び逆相を含むクロマトグラフィー技術が挙げられる。精製方法としては、電気泳動、免疫学的、沈殿、透析、及びクロマトフォーカシング技術も挙げられる。タンパク質濃度と組み合わせた限外濾過及びダイアフィルトレーション技術も有用である。当該技術分野において周知であるように、様々な天然タンパク質がＦｃ及び抗体に結合するため、これらのタンパク質は、抗原結合構築物の精製に使用され得る。例えば、細菌タンパク質のＡ及びＧはＦｃ領域に結合する。同様に、細菌タンパク質のＬは一部の抗体のＦａｂ領域に結合する。多くの場合、特定の融合パートナーによって精製が可能となり得る。例えば、抗体は、ＧＳＴ融合が用いられる場合にはグルタチオン樹脂、Ｈｉｓタグが用いられる場合にはNi^{+2}アフィニティークロマトグラフィー、またはｆｌａｇタグが使用される場合には固定化抗ｆｌａｇ抗体を使用して精製される場合がある。好適な精製技術の一般的な指針については、例えば、全体が参照によって組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，3^{rd} Ｅｄ．，Ｓｃｏｐｅｓ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，ＮＹ，１９９４を参照し、全体が参照によって組み込まれる。必要な精製度は、抗原結合構築物の使用に応じて変動することになる。いくつかの場合では、精製は必要ない。

【０２１９】

ある特定の実施形態では、抗体構築物は、陰イオン交換クロマトグラフィー、例えば、Ｑ－ｓｅｐｈａｒｏｓｅ、ＤＥＡＥ ｓｅｐｈａｒｏｓｅ、ｐｏｒｏｓ ＨＱ、ｐｏｒｏｓ ＤＥＡＦ、Ｔｏｙｏｐｅａｒｌ Ｑ、Ｔｏｙｏｐｅａｒｌ ＱＡＥ、Ｔｏｙｏｐｅａｒｌ ＤＥＡＥ、Ｒｅｓｏｕｒｃｅ／Ｓｏｕｒｃｅ Ｑ及びＤＥＡＥ、Ｆｒａｃｔｏｇｅｌ Ｑ及びＤＥＡＥカラム上でのクロマトグラフィーを含むが、これらに限定されないクロマトグラフィーを使用して精製されてよい。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、抗体構築物は、陽イオン交換クロマトグラフィー、例えば、ＳＰ－ｓｅｐｈａｒｏｓｅ、ＣＭ ｓｅｐｈａｒｏｓｅ、ｐｏｒｏｓ ＨＳ、ｐｏｒｏｓ ＣＭ、Ｔｏｙｏｐｅａｒｌ ＳＰ、Ｔｏｙｏｐｅａｒｌ ＣＭ、Ｒｅｓｏｕｒｃｅ／Ｓｏｕｒｃｅ Ｓ及びＣＭ、Ｆｒａｃｔｏｇｅｌ Ｓ及びＣＭカラムならびにそれらの等価物及び同等物を含むが、これらに限定されないクロマトグラフィーを使用して精製される。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、抗体構築物は、無細胞翻訳または発現系を使用して発現される。好適な系が当該技術分野において既知であり、例えば、Ｎａｔｕｒｅ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｒｅｐｏｒｔｓ ７：１２０３０でＳｔｅｃｈ ｅｔ ａｌによって記載されている方法、またはＭｅｔｈｏｄｓ Ｐｒｏｔｏｃ．２０１９ ２：２４でＧｒｅｇｏｒｉｏ ｅｔ ａｌによって記載されている方法などである。

【０２２２】
加えて、抗体構築物は、当該技術分野において既知の技術を使用して化学的に合成され得る（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，１９８３，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ＆Ｃｏ．，Ｎ．Ｙ及びＨｕｎｋａｐｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１０：１０５－１１１（１９８４）を参照のこと）。例えば、ポリペプチドの断片に対応するポリペプチドは、ペプチド合成機の使用によって合成され得る。さらに、所望により、非古典的アミノ酸または化学的アミノ酸類似体が、置換または付加としてポリペプチド配列中に導入され得る。非古典的アミノ酸としては、一般的なアミノ酸のＤ－異性体、２，４ジアミノ酪酸、アルファ－アミノイソ酪酸、４－アミノ酪酸、Ａｂｕ、２－アミノ酪酸、ｇ－Ａｂｕ、ｅＡｈｘ、６－アミノヘキサン酸、Ａｉｂ、２－アミノイソ酪酸、３－アミノプロピオン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシン、シトルリン、ホモシトルリン、システイン酸、ｔ－ブチルグリシン、ｔ－ブチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、β－アラニン、フルオロ－アミノ酸、デザイナーアミノ酸、例えば、α－メチルアミノ酸、Ｃ　α－メチルアミノ酸、Ｎ　α－メチルアミノ酸など、及び一般的なアミノ酸類似体が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、アミノ酸はＤ（右旋性）またはＬ（左旋性）であり得る。
【０２２３】
翻訳後修飾
ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている抗体構築物は、翻訳中または翻訳後に差次的に修飾される。
【０２２４】
「修飾された」という用語は、本明細書で使用される場合、所与のポリペプチドに行われる任意の変更、例えば、ポリペプチドの長さ、アミノ酸配列、化学構造に対する変更、ポリペプチドの同時翻訳修飾、または翻訳後修飾などを指す。
【０２２５】
「翻訳後修飾された」という用語は、天然または非天然アミノ酸がポリペプチド鎖中に組み込まれた後にそのようなアミノ酸に生じる、天然または非天然アミノ酸の任意の修飾を指す。本用語は、一例にすぎないが、同時翻訳インビボ修飾、同時翻訳インビトロ修飾（無細胞翻訳系におけるものなど）、翻訳後インビボ修飾、及び翻訳後インビトロ修飾を包含する。
【０２２６】
いくつかの実施形態では、抗体構築物は、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断もしくは抗体分子もしくは抗原結合構築物もしくは他の細胞リガンドへの結合、またはこれらの修飾の組合せである修飾を含んでよい。いくつかの実施形態では、抗体構築物は、既知の技術、例えば、臭化シアン、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、Ｖ８プロテアーゼ、ＮａＢＨ$_4$による特定の化学的切断、アセチル化、ホルミル化、酸化、還元、及びツニカマイシンの存在下での代謝合成を含むが、これらに限定されない技術によって化学修飾される。
【０２２７】
抗原結合構築物の追加の任意の翻訳後修飾としては、例えば、Ｎ結合型またはＯ結合型炭水化物鎖、Ｎ末端またはＣ末端のプロセシング、アミノ酸骨格への化学部分の結合、Ｎ結合型またはＯ結合型炭水化物鎖の化学修飾、及び原核生物宿主細胞発現の結果としてのＮ末端メチオニン残基の付加または欠失が挙げられる。本明細書に記載されている抗原結合構築物は、検出可能な標識、例えば、酵素、蛍光、同位体または親和性標識などで修飾され、タンパク質の検出及び単離を可能にする。ある特定の実施形態では、好適な酵素標識の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが挙げられ、好適な補欠分子族複合体の例としては、ストレプトアビジンビオチン及びアビジン／ビオチンが挙げられ、好適な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシ

アネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが挙げられ、発光材料の例としてはルミノールが挙げられ、生物発光材料の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンが挙げられ、好適な放射性物質の例としては、ヨウ素、炭素、硫黄、トリチウム、インジウム、テクネチウム、タリウム、ガリウム、パラジウム、モリブデン、キセノン、フッ素が挙げられる。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている抗原結合構築物は、放射性金属イオンと会合する大環状キレートに結合されてよい。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている抗体構築物は、翻訳後プロセシングなどの天然プロセスによって、または当該技術分野において周知の化学修飾技術のいずれかによって修飾されてよい。ある特定の実施形態では、同じ種類の修飾が、所与のポリペプチドのいくつかの部位に同程度または異なる程度で存在してよい。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている抗原結合構築物からのポリペプチドは、例えば、ユビキチン化の結果として分岐状であり、いくつかの実施形態では、分岐の有無にかかわらず環状である。環状、分岐、及び分岐環状ポリペプチドは、翻訳後の天然プロセスの結果である、または合成方法によって作製される。修飾としては、アセチル化、アシル化、ＡＤＰリボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスホチジルイノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合の形成、脱メチル化、共有結合架橋の形成、システインの形成、ピログルタミン酸の形成、ホルミル化、ガンマ－カルボキシル化、グリコシル化、ＧＰＩアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリスチル化、酸化、ペグ化、タンパク質分解プロセシング、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫酸化、アルギニル化などのタンパク質への転移ＲＮＡ媒介アミノ酸付加、及びユビキチン化が挙げられる。（例えば、ＰＲＯＴＥＩＮＳ－－ＳＴＲＵＣＴＵＲＥ ＡＮＤ ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＰＲＯＰＥＲＴＩＥＳ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｔ．Ｅ．Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９３）、ＰＯＳＴ－ＴＲＡＮＳＬＡＴＩＯＮＡＬ ＣＯＶＡＬＥＮＴ ＭＯＤＩＦＩＣＡＴＩＯＮ ＯＦ ＰＲＯＴＥＩＮＳ，Ｂ．Ｃ．Ｊｏｈｎｓｏｎ，Ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｇｓ．１－１２（１９８３）、Ｓｅｉｆｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．１８２：６２６－６４６（１９９０）、Ｒａｔｔａｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．６６３：４８－６２（１９９２）を参照のこと）。

【０２３０】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている抗原結合構築物は固体支持体に結合されてよく、これらは本明細書に記載されているタンパク質によって結合される、それに結合する、またはそれと会合するポリペプチドのイムノアッセイまたは精製に特に有用である。そのような固体支持体としては、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニルまたはポリプロピレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３１】

追加の任意の修飾

一実施形態では、本明細書に記載されている抗体構築物は、共有結合が、４－１ＢＢに、もしくはＴＡＡに結合する４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の能力に干渉しない、もしくはそれに影響を及ぼさないか、または４－１ＢＢに結合する４－１ＢＢ抗体構築物の能力に影響を及ぼさないか、またはこれらの抗体構築物の安定性に悪影響を及ぼさないように、さらに修飾され得る（すなわち、様々な種類の分子の共有結合によって）。同様に、４－１ＢＢ抗体構築物及びＦＲα抗体構築物は、それらの安定性またはそれらの標的に結合する能力が著しく影響されないように、共有結合によって修飾されてよい。そのような修飾としては、限定する意図はないが、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン

酸化、アミド化、既知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合などが挙げられる。多数の化学修飾のいずれも、既知の技術、例えば、特定の化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むが、これらに限定されない技術によって実施され得る。

【０２３２】

ある特定の実施形態は、薬物部分、例えば、毒素、化学療法剤、免疫調節剤、または放射性同位体への抗体構築物の結合を企図する。抗体薬物複合体（ＡＤＣ）を調製する多数の方法が、当該技術分野において既知である。例としては、米国特許第８，６２４，００３号（ポット法）、米国特許第８，１６３，８８８号（１ステップ）、及び米国特許第５，２０８，０２０号（２ステップ法）に記載されている方法が挙げられる。Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｓｅｒｉｅｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌａｕｒｅｎｔ Ｄｕｃｒｙ（Ｅｄ．），Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，２０１３も参照のこと。

【０２３３】

ＡＤＣの薬物部分は通常、細胞増殖抑制または細胞傷害効果を有する化合物または部分である。いくつかの実施形態では、ＡＤＣに含まれる薬物は細胞傷害剤である。「細胞傷害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞の機能を阻害もしくは防止し、かつ／または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。本用語は、放射性同位体（例えば、^{211}Ａｔ、^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{90}Ｙ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{153}Ｓｍ、^{212}Ｂｉ、^{32}Ｐ及び^{177}Ｌｕ）、化学療法剤、ならびに毒素、例えば、細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素的に活性な毒素などで、それらの断片及び／またはバリアントを含むものを含むことを意図する。当業者は、これらの薬物カテゴリーの一部が重複し、それゆえ相互排他的であることを意図しないと理解することになる。例えば、毒素は、それらががんを処置するために使用される場合がある化学化合物であるという意味で、化学療法剤と見なされる場合もある。いくつかの実施形態では、ＡＤＣに含まれる薬物は、天然に存在する毒素の類似体または誘導体である。そのような天然に存在する毒素の例としては、メイタンシン、アウリスタチン、ドラスタチン、ツブリシン、ヘミアステリン、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアザペン、アマトキシン、カンプトテシン、シュードモナス外毒素（ＰＥ）、ジフテリア毒素（ＤＴ）、脱グリコシル化リシンＡ（ｄｇＡ）及びゲロニンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３４】

ある特定の実施形態では、ＡＤＣに含まれる薬物は、微小管破壊剤またはＤＮＡ修飾剤である。微小管破壊剤である毒素の例としては、メイタンシン、アウリスタチン、ドラスタチン、ツブリシン、ヘミアステリン、ならびにそれらの類似体及び誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。ＤＮＡ修飾剤である毒素の例としては、カリケアマイシン及び他のエンジイン抗生物質、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアザペン、アマトキシン、カンプトテシン、ならびにそれらの類似体及び誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３５】

例示的なメイタンシノイドとしては、ＤＭ１（メルタンシン、エムタンシン、N_2'－デアセチル－N_2'－（３－メルカプト－１－オキソプロピル）メイタンシン）、ＤＭ３（N_2'－デアセチル－N_2'－（４－メルカプト－１－オキソペンチル）メイタンシン）及びＤＭ４（ラブタンシン、ソラブタンシン、N_2'－デアセチル－N_2'－（４－メチル－４－メルカプト－１－オキソペンチル）メイタンシン）が挙げられる（米国特許出願公開第ＵＳ２００９／０２０２５３６号を参照のこと）。天然に存在する、合成及び半合成のメイタンシノイドの他の例は、Ｃａｓｓａｄｙ ｅｔ ａｌ．，２００４，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，５２（１）：１－２６に、ならびに米国特許第４，２５６，７４６号、同第４，３６１，６５０号、同第４，３０７，０１６号、同第４，２９４，７５７号、同第４，４２４，２１９号、同第４，３３１，５９８号、同第４，３６４，８６６号、同第４，３１３，９４６号、同第４，３１５，９２９号、同第４，３６２，６６３号、同第４，

３２２，３４８号及び同第４，３７１，５３３号に記載されている。
【０２３６】
例示的なドラスタチン及びアウリスタチンとしては、アウリスタチンＥ（当該技術分野ではドラスタチン－１０の誘導体としても知られている）及びアウリスタチンＦ、ならびにそれらの類似体及び誘導体が挙げられる。アウリスタチン類似体としては、例えば、アウリスタチンＥとケト酸との間で形成されるエステルが挙げられる。例えば、アウリスタチンＥは、パラアセチル安息香酸またはベンゾイル吉草酸と反応し、それぞれアウリスタチンＥＢ（ＡＥＢ）及びアウリスタチンＥＶＢ（ＡＥＶＢ）を生成し得る。他の典型的なアウリスタチンとしては、アウリスタチンＦフェニレンジアミン（ＡＦＰ）、モノメチルアウリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）及びモノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）が挙げられる。例示的なアウリスタチンの合成及び構造は、米国特許第６，８８４，８６９号、同第７，０９８，３０８号、同第７，２５６，２５７号、同第７，４２３，１１６号、同第７，４９８，２９８号及び同第７，７４５，３９４号に記載されている。アウリスタチン類似体の他の例、特に薬物分子のＣ末端による結合に好適な類似体としては、国際公開第ＷＯ２００２／０８８１７２号及び同第ＷＯ２０１６／０４１０８２号に記載されているものが挙げられる。
【０２３７】
例示的なヘミアステリンならびにヘミアステリン類似体及び誘導体としては、国際公開第ＷＯ１９９６／３３２１１号及び同第ＷＯ２００４／０２６２９３号、米国特許第７，５７９，３２３号（ヘミアステリン類似体、ＨＴＩ－２８６について記載している）ならびに国際公開第ＷＯ２０１４／１４４８７１号に記載されているものが挙げられる。
【０２３８】
例示的なカリケアマイシンならびにカリケアマイシン類似体及び誘導体としては、国際公開第ＷＯ２０１５／０６３６８０号、ならびに米国特許第５，７７３，００１号、同第５，７１４，５８６号及び同第５，７７０，７０１号に記載されているものが挙げられる。
【０２３９】
例示的なデュオカルマイシンならびにデュオカルマイシン類似体及び誘導体としては、天然に存在するデュオカルマイシン、例えば、デュオカルマイシンＡ、Ｂ１、Ｂ２、Ｃ１、Ｃ２、Ｄ及びＳＡに加えて、ＣＣ－１０６５など、ならびに類似体及び誘導体、例えば、アドゼレシン、ビゼレシン及びセンタナマイシンなどが挙げられる。他のカリケアマイシン類似体及び誘導体は、米国特許第４，９１２，２２７号、同第５，０７０，０９２号、同第５，０８４，４６８号、同第５，３３２，８３７号、同第５，６４１，７８０号、同第５，７３９，３５０号及び同第８，８８９，８６８号に記載されている。
【０２４０】
例示的なピロロベンゾジアザペン（ＰＢＤ）としては、様々なＰＢＤ二量体、例えば、米国特許第６，８８４，７９９号、同第７，０４９，３１１号、同第７，５１１，０３２号、同第７，５２８，１２６号、同第７，５５７，０９９号及び同第９，０５６，９１４号に、ならびに国際公開第ＷＯ２００７／０８５９３０号、同第ＷＯ２００９／０１６５１６号、同第ＷＯ２０１１／１３０５９８号、同第ＷＯ２０１１／１３０６１３号及び同第ＷＯ２０１１／１３０６１６号、ならびに米国特許出願公開第ＵＳ２０１１／０２５６１５７号に記載されているものなどが挙げられる。
【０２４１】
例示的なアマトキシンとしては、ａ－アマニチン、ｂ－アマニチン、ｇ－アマニチン及びｅ－アマニチン、ならびにそれらの類似体及び誘導体が挙げられる。様々なアマトキシン及びアマトキシン類似体が記載されている（例えば、欧州特許第ＥＰ１８５９８１１号、米国特許第９，２３３，１７３号及び国際公開第ＷＯ２０１４／０４３４０３号を参照のこと）。
【０２４２】
例示的なカンプトテシン（ＣＰＴ）としては、イリノテカン（ＣＰＴ－１１）、ＳＮ－３８（７－エチル－１０－ヒドロキシ－カンプトテシン）、１０－ヒドロキシカンプトテ

シン、トポテカン、ルルトテカン、９－アミノカンプトテシン及び９－ニトロカンプトテシンが挙げられる。ＣＰＴ類似体及び誘導体の他の例としては、７－ブチル－１０－アミノ－カンプトテシン及び７－ブチル－９－アミノ－１０，１１－メチレンジオキシ－カンプトテシン（米国特許出願公開第ＵＳ２００５／０２０９２６３号を参照のこと）ならびにＢｕｒｋｅ ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．２０（６）：１２４２－１２５０及びＳｈａｒｋｅｙ ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．１１：２２４－２３４に記載されている、これらの化合物のアニリン含有誘導体が挙げられる。

【０２４３】

ある特定の実施形態では、ＡＤＣに含まれる薬物は化学療法剤である。いくつかの実施形態では、ＡＤＣに含まれる薬物は、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン（ダウノマイシンとしても知られる）、ネモルビシンまたはその類似体もしくは誘導体などである。抗体への結合を目的としたダウノルビシン及びドキソルビシンの誘導体化が、記載されている（例えば、Ｋｒａｔｚ ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１３：４７７－５２３、及び米国特許第６，６３０，５７９号を参照のこと）。

【０２４４】

ＡＤＣに使用するための薬物の追加の例としては、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシン（シロリムス）及びその類似体（「ラパログ」）などが挙げられる。ラパログは、ｍＴＯＲ阻害活性を保持する、ラパマイシンに構造的に関連する化合物であると見なされ、これらとしては、例えば、ラパマイシンのエステル、エーテル、オキシム、ヒドラゾン、及びヒドロキシルアミンに加えて、ラパマイシンコア構造上の官能基が、例えば、還元または酸化によって修飾されている化合物が挙げられる。例示的なラパログとしては、テムシロリムス（ＣＣ１７７９）、タクロリムス（ＦＫ－５０６）、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、デフォロリムス（ＡＰ２３５７３）、ＡＺＤ８０５５（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、及びＯＳＩ－０２７（ＯＳＩ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４５】

選択された薬物は、当該技術分野において既知の様々な方法のいずれかによって、リンカーの有無にかかわらず抗体構築物にコンジュゲートされていてもよい。典型的には、薬物は、リンカーによって抗体構築物中のシステインまたはリジン残基にコンジュゲートされ、これは切断可能または切断不可能な場合がある。例示的な方法及びリンカーは、Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｓｅｒｉｅｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌａｕｒｅｎｔ Ｄｕｃｒｙ（Ｅｄ．），Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，２０１３に提供される。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、抗体構築物は、精製及び／または試験などを容易にするためのタグを含む融合タンパク質として発現されてよい。本明細書で言及されるように、「タグ」は、タンパク質中でタンパク質の同定または精製に寄与するＣ末端、Ｎ末端、または内部のいずれかに提供される、任意の一連の付加アミノ酸である。好適なタグとしては、精製及び／または試験に有用であることが当業者に知られているタグ、例えば、アルブミン結合ドメイン（ＡＢＤ）、Ｈｉｓタグ、ＦＬＡＧタグ、グルタチオン－ｓ－トランスフェラーゼ、赤血球凝集素（ＨＡ）及びマルトース結合タンパク質などが挙げられるが、これらに限定されない。そのようなタグ付きタンパク質はまた、精製前、精製中または精製後にタグの除去を容易にするために、切断部位、例えば、トロンビン、エンテロキナーゼまたは第Ｘ因子切断部位などを含むように操作され得る。

【０２４７】

抗体を生成する方法

所望により、目的の特異的抗原に対する抗体が標準的な技術によって生成され、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の抗原結合ドメインを調製するための、例えば、４－１ＢＢ、ＦＲα、ＮａＰｉ２Ｂ、ＨＥＲ２、メソテリンまたはＬＩＶ１抗原結合ドメインを調製する

ための基礎として使用されてよい。簡潔に述べると、抗原に対する抗体は、精製した抗原でウサギを免疫化し、ウサギの血液から血清を調製し、正常な血漿画分へ血清を吸収して抗原に特異的な抗体を産生することによって調製され得る。抗原に対するモノクローナル抗体調製物は、精製したタンパク質をマウスに注入し、脾臓及びリンパ節細胞を採取し、これらの細胞をマウス骨髄腫細胞と融合させ、得られたハイブリドーマ細胞を使用してモノクローナル抗体を産生することによって調製されてよい。これらの方法は、両方とも当該技術分野において周知である。いくつかの実施形態では、これらの方法から得られる抗体は、本明細書内の他の箇所に記載されているようにヒト化されてよい。

【０２４８】

ヒト化の代替として、ヒト抗体が生成され得る。例えば、免疫化時に、内因性免疫グロブリン産生がない状態でヒト抗体の全レパートリーを産生することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス）が使用され得る。例えば、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：２５５１、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｎａｔｕｒｅ ３６２：２５５－２５８、Ｂｒｕｇｇｅｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｙｅａｒ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏ．７：３３、ならびに米国特許第５，５９１，６６９号、同第５，５８９，３６９号、同第５，５４５，８０７号、同第６，０７５，１８１号、同第６，１５０，５８４号、同第６，６５７，１０３号、及び同第６，７１３，６１０号を参照のこと。

【０２４９】

あるいは、ファージディスプレイ技術（例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，１９９０，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５３を参照のこと）が、免疫されていないドナーからの免疫グロブリン可変（Ｖ）ドメイン遺伝子レパートリーから、インビトロでヒト抗体及び抗体断片を産生するために使用され得る。ファージディスプレイは様々な形式で実施され得、それらの概説については、例えば、Ｊｏｈｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｈｉｓｗｅｌｌ，１９９３，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ３：５６４－５７１を参照のこと。ヒト抗体はまた、インビトロで活性化Ｂ細胞によって生成されてもよい（米国特許第５，５６７，６１０号及び同第５，２２９，２７５号を参照のこと）。新規抗体配列はまた、ＨｕＴａｒｇ（商標）プラットフォーム（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．、Ｖａｎｃｏｕｖｅｒ Ｃａｎａｄａ）などのプラットフォームを使用して新たに生成されてもよい。

【０２５０】

抗原に対する抗体の親和性は、当該技術分野において既知の方法に従って変更されてよい。

【０２５１】

抗体構築物の試験

４－１ＢＢ及びＴＡＡに結合する４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の能力は、抗原結合アッセイまたは細胞結合アッセイを含む、当該技術分野において既知の方法に従って試験され得る。抗原結合アッセイは、抗体構築物を、精製した、または混合したいずれかの抗原（４－１ＢＢまたはＴＡＡ）と共にインキュベートし、対照と比較して、抗原に結合される４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の量を評価することによって実施される。抗原に結合される４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の量は、例えば、ＥＬＩＳＡ、またはＳＰＲ（表面プラズモン共鳴）によって評価され得る。細胞結合アッセイは、抗体構築物を、目的の４－１ＢＢまたはＴＡＡを発現する細胞とインキュベートすることによって実施される（そのような細胞は市販されている）。細胞に結合される４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の量は、例えば、フローサイトメトリーによって評価され、対照の存在下で観察された結合と比較され得る。これらの種類のアッセイを実施する方法は、当該技術分野において周知である。同様の方法が、４－１ＢＢに結合する４－１ＢＢ抗体構築物の能力を評価するために使用されてよい。同様に、精製したＦＲαまたは細胞上で発現されるＦＲαに結合するＦＲα抗体構築物の能力が決定されてよい。

【０２５２】

４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物または４－１ＢＢ抗体構築物はまた、それらが４－１ＢＢを発現する細胞の活性化を促進するかどうかを決定するために試験されてもよい。好適なアッセイとしては、実施例に記載されている共培養アッセイ、例えば、ＮＦ－κＢ－ルシフェラーゼ／４－１ＢＢ発現Ｊｕｒｋａｔ細胞アッセイ、または初代Ｔ細胞共培養アッセイなどが挙げられる。これらのアッセイでの使用に好適なＴＡＡ発現細胞株は、当業者によって容易に同定される。例えば、ＦＲαを発現する細胞の存在下で４－１ＢＢの活性化を促進する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物の能力を評価するために、多数の細胞株、例えば、これらに限定されないが、ＩＧＲＯＶ１、ＯＶＣＡＲ３、ＯＶＫＡＴＥ、ＮＣＩ－Ｈ４４１、ＮＣＩ－Ｈ６６１、ＮＣＩ－Ｈ１９７５、またはＨＣＣ８２７が使用されてよい。これらのＦＲα発現細胞株は、例えば、定量的フローサイトメトリー実験による参照抗体とこれらの細胞との結合によって測定されるような、これらの細胞中で発現される受容体の数に基づいてＦＲα^{high}、ＦＲα^{mid}及びＦＲα^{low}に分類され得る。いくつかの実施形態では、ＦＲα^{high}細胞は、細胞あたり約５００，０００超のＦＲα分子を発現し、ＦＲα^{mid}は、細胞あたり約２００，０００～約５００，０００のＦＲα分子を発現し、ＦＲα^{low}は、細胞あたり約２００，０００未満のＦＲα分子を発現する場合がある。いくつかの実施形態では、ＦＲα^{neg}細胞は、参照抗体とＦＲαとの結合がフローサイトメトリーによって検出できない場合のものである。

【０２５３】

４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物、４－１ＢＢ抗体構築物、またはＦＲα抗体構築物のインビボ有効性もまた、標準的な技術によって評価されてよい。例えば、腫瘍成長に対する抗体構築物の効果は、様々な腫瘍モデルで検査され得る。いくつかの好適な動物モデルが、がん、例えば、乳癌または胃癌などを処置する候補療法の能力を試験することが当該技術分野において知られている。一部のモデルは市販されている。好適なモデルとしては、同系または異種移植モデルが挙げられる（以下を参照のこと）。試験される構築物は一般に、腫瘍が動物中で確立された後に投与されるが、いくつかの場合には、構築物は細胞株と共に投与され得る。腫瘍の体積、動物の生存及び／または機能と相関する可能性がある応答が、構築物が腫瘍を処置できるかどうかを決定するためにモニターされる。構築物は、静脈内に（ｉ．ｖ．）、腹腔内（ｉ．ｐ．）に、または皮下（ｓ．ｃ．）に投与されてよい。投薬のスケジュール及び量は変動するが、当業者によって容易に決定され得る。例示的な投与量は、週に１回１０ｍｇ／ｋｇであることになる。腫瘍成長は、標準的な手順によってモニターされ得る。例えば、標識した腫瘍細胞が使用されている場合、腫瘍成長は、適切な撮像技術によってモニターされてよい。固形腫瘍の場合、腫瘍サイズはキャリパーによって測定されてもよい。構築物の有効性を示す可能性がある他の応答としては、全身性または局所的サイトカインまたはケモカイン応答（これらに限定されないが、ＩＦＮγ、ＩＬ－２、ＴＮＦα、ＣＸＣＬ８、ＩＰ－１０、ＲＡＮＴＥＳなど）の増加または減少、免疫細胞（Ｔ、ＮＫ、ＮＫＴ、Ｂ、ＤＣ、マクロファージ、好中球など）の数の増加または減少、主要な表面、細胞内または核タンパク質の免疫細胞上もしくは免疫細胞中のいずれか（これらに限定されないが、ＰＤ１、Ｔｉｍ３、Ｌａｇ３、４－１ＢＢ、ＣＤ１６３、ＥＯＭＥＳ、ＴＯＸなど）での、または腫瘍の表面上（ＰＤＬ１）での発現の増加または減少が挙げられる場合がある。これらの応答が、候補４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の活性を試験するために、本明細書及び実施例に記載されている免疫細胞共培養アッセイなどのインビトロアッセイでも評価され得ることがさらに企図される。

【０２５４】

インビボマウス腫瘍モデルは、同系または異種移植モデルであってよい。同系モデルは、２匹のマウスの遺伝的背景が十分に近く、レシピエントマウスの免疫系が腫瘍を拒絶しない場合に、一方のマウスから別のマウスに腫瘍を移植することを含む（Ｔｅｉｃｈｅｒ，ＢＡ Ｔｕｍｏｒ ｍｏｄｅｌｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ ２０１１）。これは、マウスからマウスへ直接、または培養下で安定している細胞株を介してのいずれかで行われ得る。細胞株は、標準的な分子生物学技術を使用して操作され、ＴＡＡが天然に発現しない場合でもそれを発現させることができ、これによって

発現レベルの制御が可能となる。

【０２５５】

異種移植腫瘍モデルは、別の種（通常はヒト）からマウスへの腫瘍の移植を含む。マウスは通常、腫瘍を非自己として拒絶することになるが、Ｔ、Ｂ及びＮＫ細胞の発生を防止し、骨髄細胞機能を障害する一連の変異によって機能的な適応免疫系を欠くように操作される。ヒト腫瘍細胞の生着に好適なマウスの一般的な系統は、ＮＳＧ（商標）、ＮＯＧ（商標）及びＮＲＧマウスであり、これらは$Prkdc^{scid}$または$Rag1^{-/-}$のいずれかをＮＯＤバックグラウンド上のＩＬ２ｒｇ変異と組み合わせている（Ｍｏｒｔｏｎ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０１６；７６：２１ ｐｐ６１５３－６１５８）。これらのマウスにはヒト腫瘍を移植できるが、適応免疫系を欠いている。ヒト腫瘍細胞は、細胞培養下で安定している細胞（ＯＶＣＡＲ３、ＨＣＣ８２７、ＩＧＲＯＶ１もしくはＨ１９７５など）に、またはその腫瘍が取り出された患者に由来し得る。次いで、免疫系は、ヒトドナーからのＰＢＭＣ、Ｔ細胞または$CD34^{+}$ＨＳＣのいずれかを添加することによって再現され得る。次いで、これらの免疫細胞は、実験中にエフェクターとして機能するようにＴ細胞で宿主を再構成し得る。

【０２５６】

抗体配列の競合結合分析及びエピトープマッピング

本明細書に記載されている４－１ＢＢ抗体構築物によって結合される４－１ＢＢエピトープまたはＦＲα抗体構築物によって結合されるエピトープは、標準的な競合結合分析によって決定され得る（Ｆｅｎｄｌｙ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５０：１５５０－１５５８（１９９０））。例えば、４－１ＢＢの場合、交差ブロッキング試験が、蛍光を定量する好適な方法を使用して、４－１ＢＢを発現するように操作された無傷の細胞上での直接蛍光によって抗体上で行われてよい。各試験抗体は、確立された手順を使用して、フルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）にコンジュゲートされる（Ｗｏｆｓｙ ｅｔ ａｌ，Ｓｅｌｅｃｔｅｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｐ．２８７，Ｍｉｓｈｅｌ ａｎｄ Ｓｃｈｉｉｇｉ（ｅｄｓ．）Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ：Ｗ．Ｊ．Ｆｒｅｅｍａｎ Ｃｏ．（１９８０））。抗体は、無関係な抗体対照と比較して、同じ抗体濃度で各々が他方の結合を４０％以上ブロックした場合にエピトープを共有すると見なされる。このアッセイを使用して、当業者は、本明細書に記載されているものと同じエピトープに結合する他の抗体を同定し得る。欠失分析が、抗原性エピトープの４－１ＢＢのポリペプチド配列中におけるおおよその位置を同定するために実施されてよい。類似の様式で、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物、またはＦＲα抗体構築物のＴＡＡ抗原結合ドメインによって結合されるエピトープもまた同定されてよい。

【０２５７】

医薬組成物

ある特定の実施形態は、本明細書に記載されている抗体構築物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【０２５８】

「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府もしくは州政府の規制機関によって承認されていること、または動物での、より具体的にはヒトでの使用について米国薬局方もしくは他の一般的に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。

【０２５９】

「担体」という用語は、構築物と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、ビヒクル、またはそれらの組合せを指す。そのような医薬担体は、滅菌液、例えば、水及び油などであり、石油、動物、植物または合成起源のもの、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などを含み得る。いくつかの態様では、担体は、天然には見られない人工担体である。医薬組成物が静脈内に投与される場合、水が担体として使用され得る。生理食塩水ならびにデキストロース及びグリセロール水溶液も液体担体として、特に注射用溶液のために用いられ得る。好適な医薬賦形剤としては、デンプン、グルコース、ラクトー

ス、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。組成物は、所望により、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはｐＨ緩衝剤も含有し得る。好適な医薬担体の例は、Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎによる“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ”に記載されている。

【０２６０】

医薬組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性製剤などの形態であってよい。組成物は、従来の結合剤及び担体、例えば、トリグリセリドなどを用いて坐剤として製剤化されてよい。経口製剤は、標準的な担体、例えば、医薬グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどを含んでよい。

【０２６１】

医薬組成物は、患者への適切な投与のための形態を提供するために、好適な量の担体と共に、治療有効量の抗体構築物を含有することになる。製剤は投与方法に適したものであるべきである。

【０２６２】

ある特定の実施形態では、抗体構築物を含む組成物は、ヒトへの静脈内投与に適した医薬組成物として日常的な手順に従って製剤化される。典型的には、静脈内投与のための組成物は、滅菌等張水性緩衝液中の溶液である。必要に応じて、組成物はまた、可溶化剤及び注射部位の痛みを和らげるためにリグノカインなどの局所麻酔剤も含んでよい。一般に、成分は別個に、または単位剤形中で互いに混合させるかのいずれかで、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたはサシェなどの密封された密閉容器中の乾燥凍結乾燥粉末または無水濃縮物として供給される。組成物が注入によって投与される場合、組成物は医薬グレードの滅菌水または生理食塩水を含有する注入ボトルを用いて調剤され得る。組成物が注射によって投与される場合、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルが、投与前に成分を混合できるように提供され得る。

【０２６３】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、中性または塩の形態として製剤化される。薬学的に許容される塩としては、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などに由来するものなどのアニオンで形成されるもの、及びナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、２－エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどに由来するものなどのカチオンで形成されるものが挙げられる。

【０２６４】

抗体構築物を使用する方法

ある特定の実施形態では、がんの処置、予防または改善が望まれる対象に、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物を、がんを処置または改善するのに効果的な量で投与することを含む、がんを処置する方法が提供される。他の実施形態では、対象のがんの処置、予防、または改善のための医薬の調製において４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物を使用する方法が提供される。追加の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、がんの処置を必要とする対象におけるがんの処置に使用されてよい。４－１ＢＢ抗体構築物及びＦＲα抗体構築物も、以下に記載されているように、がんの処置に使用されてよい。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物、４－１ＢＢ抗体構築物、またはＦＲα抗体構築物は、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、前立腺癌、腎臓癌または甲状腺癌から選択されるがんを処置、予防または改善するために対象で使用されてよい。特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、対象の肺癌または卵巣癌を処置、予防または改善するために使用されてよい

。ある特定の実施形態では、４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、固形腫瘍の処置に使用されてよい。４－１ＢＢ×ＴＡＡが４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物である実施形態では、構築物は、対象の肺癌または卵巣癌を処置、予防または改善するために使用されてよい。４－１ＢＢ×ＴＡＡが４－１ＢＢ×ＮａＰｉ２ｂ抗体構築物である実施形態では、構築物は、対象の肺癌を処置、予防または改善するために使用されてよい。

【０２６６】

「対象」という用語は、処置、観察または実験の対象である動物、いくつかの実施形態では哺乳動物を指す。動物は、ヒト、非ヒト霊長類、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜動物（例えば、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）または実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）であってよい。

【０２６７】

「哺乳動物」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ネズミ、ウシ、ウマ、及びブタを含むが、これらに限定されない。

【０２６８】

「処置」または「処置する」は、処置されている個体または細胞の自然経過を変化させようと試みる臨床的介入を指し、臨床病理の過程で実施され得る。処置の望ましい効果としては、疾患の再発を予防すること、症状の緩和、疾患の直接的または間接的な任意の病理学的帰結の低減、転移を予防すること、疾患進行速度を低下させること、疾患状態の改善または軽減、及び寛解または予後の改善が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、対象の疾患または障害の発症を遅延させるために使用される。一実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物及び方法は、対象において腫瘍退縮をもたらす。一実施形態では、本明細書に記載されている４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物及び方法は、対象における腫瘍／がん成長の阻害をもたらす。

【０２６９】

「有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、投与される抗体構築物のその量を指し、これは列挙される方法の目標を達成する、例えば、処置される疾患、状態または障害の症状のうち１つ以上をある程度まで緩和することになる。治療用タンパク質の異常な発現及び／または活性と関連する疾患または障害の処置、阻害及び予防に効果的である、本明細書に記載されている組成物の量は、標準的な臨床技術によって決定され得る。加えて、インビトロアッセイが、場合により最適な投与量範囲の特定を助けるために用いられてよい。製剤に用いられる正確な用量は、投与経路、及び疾患または障害の重症度にも依存することになり、実施者の判断及び各患者の状況に従って決定されるべきである。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験システムから得られる用量反応曲線から外挿される。

【０２７０】

「治療有効量」は、本明細書で使用される場合、それが投与されて所望の効果をもたらす量を意味する。いくつかの実施形態では、本用語は、治療用投薬レジメンに従って疾患、障害、及び／または状態に罹患している、または罹患しやすい集団に投与される場合、疾患、障害、及び／または状態を処置するのに十分な量を指す。いくつかの実施形態では、治療有効量は、疾患、障害、及び／または状態の１つ以上の症状に関する発生率及び／または重症度を減少させる、及び／またはその発症を遅延させる量である。当業者は、「治療有効量」という用語が、実際には特定の個体において達成される処置の成功を必要としないことを理解することになる。むしろ、治療有効量は、そのような処置を必要とする患者に投与される場合、かなりの数の対象において特定の所望の薬理学的応答を提供するその量であってよい。いくつかの実施形態では、治療有効量への言及は、１つ以上の特定の組織（例えば、疾患、障害もしくは状態によって影響を受ける組織）または体液（例えば、血液、唾液、血清、汗、涙、尿など）で測定されるような量への言及であってよい。当業者は、いくつかの実施形態では、治療有効量の特定の薬剤または療法が、単回用量で製剤化及び／または投与されてよいことを理解することになる。いくつかの実施形態では

、治療上有効な薬剤は、例えば、投薬レジメンの一部として、複数の用量で製剤化及び／または投与されてよい。

【０２７１】

４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物は、対象に投与され得る。様々な送達システムが既知であり、本明細書に記載されている抗体構築物製剤を投与するために使用され得、例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル中へのカプセル封入、化合物を発現できる組換え細胞、受容体媒介エンドサイトーシス（例えば、Ｗｕ ａｎｄ Ｗｕ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２：４４２９－４４３２（１９８７）を参照のこと）、レトロウイルスまたは他のベクターの一部としての核酸の構築などである。導入の方法としては、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、及び経口経路が挙げられるが、これらに限定されない。化合物または組成物は、任意の簡便な経路によって、例えば、注入またはボーラス注射によって、上皮または粘膜皮膚内層（例えば、口腔粘膜、直腸及び腸粘膜など）による吸収によって投与されてよく、他の生物学的に活性な薬剤と共に投与されてよい。投与は全身性または局所的であり得る。加えて、ある特定の実施形態では、脳室内及び髄腔内注射を含む、任意の好適な経路によって本明細書に記載されている抗体構築物組成物を中枢神経系に導入することが望ましく、脳室内注射は、例えば、Ｏｍｍａｙａリザーバなどのリザーバに取り付けられた脳室内カテーテルによって容易になる場合がある。肺投与はまた、例えば、吸入器またはネブライザーの使用、及びエアロゾル化剤を用いた製剤化によって用いられ得る。

【０２７２】

特定の実施形態では、処置を必要とする領域に局所的に本明細書に記載されている抗体構築物、または組成物を投与することが望ましく、これは例えば、限定するものではなく、外科手術中の局所注入、局所適用によって、例えば、外科手術後の創傷被覆材と組み合わせて、注射によって、カテーテルによって、坐剤によって、またはインプラントによって達成されてよく、インプラントは、ｓｉｌａｓｔｉｃ膜などの膜、または繊維を含む、多孔質、非多孔質、またはゼラチン状の材料である。好ましくは、本明細書に記載されている、抗体構築物を含むタンパク質を投与する場合、タンパク質が吸収しない材料を使用するように注意しなければならない。

【０２７３】

別の実施形態では、抗体構築物または組成物は、小胞、特にリポソームで送達され得る（Ｌａｎｇｅｒ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３（１９９０）、Ｔｒｅａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒにおいて，Ｌｏｐｅｚ－Ｂｅｒｅｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｆｉｄｌｅｒ（ｅｄｓ．），Ｌｉｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．３５３－３６５（１９８９）、Ｌｏｐｅｚ－Ｂｅｒｅｓｔｅｉｎ，同書，ｐｐ．３１７－３２７を参照し、一般に同書を参照のこと）。

【０２７４】

さらに別の実施形態では、抗体構築物または組成物は、制御放出システムで送達され得る。一実施形態では、ポンプが使用されてよい（Ｌａｎｇｅｒ，上記、Ｓｅｆｔｏｎ，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０１（１９８７）、Ｂｕｃｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７（１９８０）、Ｓａｕｄｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４（１９８９）を参照のこと）。別の実施形態では、ポリマー材料が使用され得る（Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，Ｌａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｗｉｓｅ（ｅｄｓ．），ＣＲＣ Ｐｒｅｓ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．（１９７４）、Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ，Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ，Ｓｍｏｌｅｎ ａｎｄ Ｂａｌｌ（ｅｄｓ．），Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８４）、Ｒａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｐｅｐｐａｓ，Ｊ．，Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｖ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２３：６１（１９８３）を参照し、Ｌｅｖｙ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２８：１９０

（１９８５）、Ｄｕｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２５：３５１（１９８９）、Ｈｏｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７１：１０５（１９８９）も参照のこと）。さらに別の実施形態では、制御放出システムは、治療標的、例えば、脳の近くに配置され得、それゆえ必要となるのは全身用量の何分の１にすぎない（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅにおいて，ｖｏｌ．２，ｐｐ．１１５－１３８（１９８４）を参照のこと）。

【０２７５】

本明細書に記載されている抗体構築物をコードする核酸を含む特定の実施形態では、核酸は、そのコードされるタンパク質の発現を促進するために、核酸を適切な核酸発現ベクターの一部として構築し、それが細胞内となるように、手段として、例えば、レトロウイルスベクターの使用（米国特許第４，９８０，２８６号を参照のこと）によって、または直接注射によって、または微粒子の衝撃（例えば、遺伝子銃、Ｂｉｏｌｉｓｔｉｃ、Ｄｕｐｏｎｔ）の使用によって、または脂質もしくは細胞表面受容体もしくはトランスフェクション剤でのコーティング、または核に侵入することが知られているホメオボックス様ペプチドに結合して核酸を投与すること（例えば、Ｊｏｌｉｏｔ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８：１８６４－１８６８（１９９１）を参照のこと）によるものなどを用い、そのベクターを投与することによってインビボで投与され得る。あるいは、核酸は細胞内に導入され、相同組換えによって発現のために宿主細胞ＤＮＡ内に組み込まれ得る。

【０２７６】

疾患または障害の処置、阻害または予防に効果的である抗体構築物の量は、標準的な臨床技術によって決定され得る。加えて、インビトロアッセイが、場合により最適な投与量範囲の特定を助けるために用いられてよい。製剤に用いられる正確な用量は、投与経路、及び疾患または障害の重症度にも依存することになり、実施者の判断及び各患者の状況に従って決定されるべきである。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験システムから得られる用量反応曲線から外挿される。

【０２７７】

本明細書に記載されている抗体構築物は、単独で、または他の代替形態の処置もしくは抗がん療法（例えば、放射線療法、化学療法、ホルモン療法、免疫療法、二重特異性抗体、及び抗腫瘍剤）と組み合わせて投与されてよい。一般に、患者の種と同種である種起源または種反応性（抗体の場合）の産物の投与が好ましい。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、抗体構築物は、１つ以上の代替形態の抗がん療法を受けた患者の処置に使用されてよい。いくつかの実施形態では、患者は再発したか、または１つ以上の代替形態の抗がん療法に応答しなかった。他の実施形態では、抗体構築物は、１つ以上の代替形態の抗がん療法と組み合わせて患者に投与される。他の実施形態では、抗体構築物は、１つ以上の代替形態の抗がん療法による処置に抵抗性を示すようになった患者に投与される。

【０２７９】

キット及び製品

１つ以上の抗体構築物を含むキットも本明細書に記載されている。キットの個々の構成要素が別個の容器中にパッケージングされ、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定された形式の通知がそのような容器に付随し得、その通知は製造、使用または販売に関する機関によって承認されていることを示している。キットは、場合により抗体構築物の使用方法または投与レジメンを概説する説明書または指示を含有する場合がある。

【０２８０】

キットの１つ以上の構成要素が溶液、例えば、水溶液、または滅菌水溶液として提供される場合、容器手段は、それ自体が吸入器、シリンジ、ピペット、点眼容器、または他の

同様の装置であってよく、その溶液は対象に投与されるか、またはキットの他の構成要素に適用して混合されてよい。

【０２８１】

キットの構成要素はまた、乾燥または凍結乾燥形態で提供されてよく、キットは凍結乾燥構成要素の再構成のために好適な溶媒をさらに含有し得る。容器の数または種類に関係なく、本明細書に記載されているキットはまた、患者への組成物の投与を支援するための器具を含んでよい。そのような器具は、吸入器、鼻スプレーデバイス、シリンジ、ピペット、鉗子、測定スプーン、点眼容器または同様の医学的に承認された送達ビヒクルであってよい。

【０２８２】

ある特定の実施形態は、本明細書に記載されているような患者の処置に有用な材料を含有する製品に関する。製品は、容器及び容器上に、または容器に付随するラベルまたは添付文書を含む。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、静脈内輸液バッグなどが挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成されてよい。容器は、単独で、または患者の処置に効果的な別の組成物と組み合わせて抗体構築物を含む組成物を保持し、滅菌アクセスポートを有してよい（例えば、容器は、静脈内輸液バッグまたは皮下注射針によって穿刺可能な栓を有するバイアルであってよい）。ラベルまたは添付文書は、組成物の使用に好適な状態の処置に組成物が使用されることを示している。いくつかの実施形態では、製品は、（ａ）容器中に含有される組成物を含む第１容器を含んでよく、その組成物が本明細書に記載されている抗体構築物を含む、及び（ｂ）容器中に含有される組成物を含む第２容器を含んでよく、第２容器中の組成物が、さらなる細胞傷害剤またはさもなければ治療剤を含む。そのような実施形態では、製品は、組成物が特定の状態を処置するために使用され得ることを示す添付文書をさらに含んでよい。あるいは、またはさらに、製品は、薬学的に許容される緩衝液、例えば、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液及びデキストロース溶液などを含む第２（または第３）容器をさらに含んでよい。製品は、場合により他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む、商業的及び使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含んでよい。

【０２８３】

ポリペプチド及びポリヌクレオチド

本明細書に記載されているように、抗体構築物は、少なくとも１つのポリペプチドを含む。ある特定の実施形態は、本明細書に記載されているそのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。

【０２８４】

本明細書に記載されている抗体構築物、ポリペプチド及びポリヌクレオチドは、典型的には単離される。本明細書で使用される場合、「単離される」とは、その自然細胞培養環境の成分から同定され、かつ分離及び／または回収されている薬剤（例えば、ポリペプチドまたはポリヌクレオチド）を意味する。その自然環境の汚染成分は、抗体構築物の診断的または治療的使用を妨げることになる材料であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含む場合がある。単離されるとは、例えば、ヒトの介入によって合成的に作製された薬剤も指す。

【０２８５】

「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」という用語は、本明細書では交換可能に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指す。すなわち、ポリペプチドを対象とする説明は、ペプチドの説明及びタンパク質の説明に等しく適用され、逆もまた同様である。本用語は、天然に存在するアミノ酸ポリマーに加えて、１つ以上のアミノ酸残基が天然にコードされないアミノ酸であるアミノ酸ポリマーに適用される。本明細書で使用される場合、本用語は、全長タンパク質を含む任意の長さのアミノ酸鎖を包含し、アミノ酸残基は共有ペプチド結合によって連結されている。

【０２８６】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸及び天然に存在しないアミノ酸に加えて、天然に存在するアミノ酸に類似した様式で機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣体を指す。天然にコードされるアミノ酸は、２０の一般的なアミノ酸（アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリン）ならびにピロリシン及びセレノシステインである。アミノ酸類似体は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造、すなわち、水素に結合される炭素、カルボキシル基、アミノ基、及びＲ基を有する化合物、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムなどを指す。そのような類似体は、修飾Ｒ基（ノルロイシンなど）または修飾ペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造を保持している。アミノ酸への言及は、例えば、天然に存在するタンパク新生Ｌ－アミノ酸、Ｄ－アミノ酸、アミノ酸バリアント及び誘導体などの化学修飾アミノ酸、天然に存在する非タンパク新生アミノ酸、例えば、β－アラニン、オルニチンなど、ならびにアミノ酸に特徴的な、当該技術分野において既知の特性を有する化学的に合成された化合物を含む。天然に存在しないアミノ酸の例としては、α－メチルアミノ酸（例えば、α－メチルアラニン）、Ｄ－アミノ酸、ヒスチジン様アミノ酸（例えば、２－アミノ－ヒスチジン、β－ヒドロキシ－ヒスチジン、ホモヒスチジン）、側鎖に追加のメチレンを有するアミノ酸（「ホモ」アミノ酸）、及び側鎖のカルボン酸官能基がスルホン酸基で置き換えられているアミノ酸（例えば、システイン酸）が挙げられるが、これらに限定されない。合成非天然アミノ酸、置換アミノ酸、または１つ以上のＤ－アミノ酸を含む、非天然アミノ酸の本明細書に記載されている抗体構築物への組込みは、多数の異なる方法において有利な場合がある。Ｄ－アミノ酸含有ペプチドなどは、Ｌ－アミノ酸含有対応物と比較して、インビトロまたはインビボで安定性の増加を示す。したがって、Ｄ－アミノ酸を組み込んだペプチドなどの構築は、より高い細胞内安定性が望まれる、または必要となる場合に特に有用であり得る。より具体的には、Ｄ－ペプチドなどは、内因性ペプチダーゼ及びプロテアーゼに耐性があり、それによって分子のバイオアベイラビリティの改善、及びそのような特性が望ましい場合のインビボでの有効時間延長を提供する。さらに、Ｄ－ペプチドなどは、Ｔヘルパー細胞に対する主要組織適合遺伝子複合体クラスＩＩ拘束性提示のために効率的に処理されることができないため、生物全体において体液性免疫応答を誘発する可能性が低い。

【０２８７】

アミノ酸は、本明細書ではそれらの一般に既知の３文字の記号で、またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎが推奨する１文字の記号のいずれかで表される場合がある。同様に、ヌクレオチドは、それらの一般に認められている１文字のコードで表される場合がある。

【０２８８】

抗体構築物のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドも本明細書に含まれる。「ポリヌクレオチド」または「ヌクレオチド配列」という用語は、２つ以上のヌクレオチド分子の連続ストレッチを示すことを意図する。ヌクレオチド配列は、ゲノム、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ、半合成もしくは合成起源、またはそれらの任意の組合せのものであってよい。

【０２８９】

「ヌクレオチド配列」または「核酸配列」という用語は、２つ以上のヌクレオチド分子の連続ストレッチを示すことを意図する。ヌクレオチド配列は、ゲノム、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ、半合成もしくは合成起源、またはそれらの任意の組合せのものであり得る。

【０２９０】

「細胞」、「宿主細胞」、「細胞株」及び「細胞培養物」は、本明細書では交換可能に使用され、そのような用語は全て、細胞の成長または培養から生じる子孫を含むと理解されるべきである。「形質転換」及び「トランスフェクション」は、核酸配列を細胞中に導入するプロセスを指すために交換可能に使用される。

【０２９１】
「核酸」という用語は、デオキシリボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオシド、リボヌクレオシド、またはリボヌクレオチド及び一本鎖または二本鎖形態のいずれかのそれらのポリマーを指す。特に限定されない限り、本用語は、参照核酸と同様の結合特性を有し、天然に存在するヌクレオチドに類似した様式で代謝される天然ヌクレオチドの既知の類似体を含有する核酸を包含する。特に別段の限定がない限り、本用語は、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、アンチセンス技術で使用されるＤＮＡの類似体（ホスホロチオエート、ホスホロアミデートなど）を含む、オリゴヌクレオチド類似体も指す。別段の指示がない限り、特定の核酸配列はまた、その保存的修飾バリアント（縮重コドン置換を含むが、これに限定されない）及び相補配列に加えて、明示的に示されている配列も暗黙的に包含する。具体的には、縮重コドン置換は、１つ以上の選択された（または全ての）コドンの第３位置が、混合塩基及び／またはデオキシイノシン残基で置換されている配列を生成することによって達成される場合がある（Ｂａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１９：５０８１（１９９１）、Ｏｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８（１９８５）、Ｒｏｓｓｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ ８：９１－９８（１９９４））。
【０２９２】
「保存的修飾バリアント」は、アミノ酸配列及び核酸配列の両方に適用される。特定の核酸配列に関して、「保存的修飾バリアント」は、同一もしくは本質的に同一のアミノ酸配列をコードするか、または核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、本質的に同一の配列に対するそれらの核酸を指す。遺伝子コードの縮重により、機能的に同一の多数の核酸が任意の所与のタンパク質をコードする。例えば、コドンＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧ及びＧＣＵは全て、アミノ酸アラニンをコードする。したがって、アラニンがコドンによって指定される全ての位置で、コードされるポリペプチドを変化させることなく、コドンが記載される対応するコドンのいずれかに変更され得る。そのような核酸変異は「サイレント変異」であり、これは保存的修飾変異の１種である。ポリペプチドをコードする本明細書の全ての核酸配列は、核酸の全ての可能なサイレント変異も包含する。当業者は、核酸中の各コドン（通常はメチオニンの唯一のコドンであるＡＵＧ、及び通常はトリプトファンの唯一のコドンであるＴＧＧを除く）が、機能的に同一の分子を生成するために修飾され得ると理解することになる。したがって、ポリペプチドをコードする核酸の各サイレント変異は、記載される各配列に暗に示されている。
【０２９３】
アミノ酸配列に関して、当業者は、コードされる配列中における単一アミノ酸またはわずかな割合のアミノ酸を変更、付加または欠失させる、核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質配列に対する個々の置換、欠失または付加が、「保存的修飾バリアント」であり、その変更によってアミノ酸の欠失、アミノ酸の付加、または化学的に類似したアミノ酸とのアミノ酸の置換が生じることを理解することになる。
【０２９４】
機能的に類似したアミノ酸を提供する保存的置換表が、当業者に既知である。そのような保存的修飾バリアントは、本明細書に記載されている多型バリアント、種間ホモログ、及びアレルに追加され、かつそれらを除外しない。次の８つの群は各々、互いに保存的置換であるアミノ酸を含有する：１）アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）、３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）、４）アルギニン（Ｒ）、リジン（Ｋ）、５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）、６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）、７）セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）、及び［０１３９］８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ（Ｗ Ｈ Ｆｒｅｅｍａｎ＆Ｃｏ．；２ｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｄｅｃｅｍｂｅｒ １９９３）を参照のこと）。
【０２９５】

２つ以上の核酸またはポリペプチド配列の文脈における「同一」という用語は、同じである２つ以上の配列または部分配列を指す。配列が「実質的に同一」であるのは、比較され、かつ比較ウィンドウ、または指定の領域に対して最も対応するようにアラインメントされる場合に、以下の配列比較アルゴリズム（もしくは当業者に利用可能な他のアルゴリズム）のうち１つを使用して、または手動アラインメント及び目視検査によって測定される場合、配列が、同じであるアミノ酸残基またはヌクレオチドのパーセンテージ（すなわち、指定の領域に対して約６０％の同一性、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、または約９５％の同一性）を有する場合である。この定義は、試験配列の相補体も指す。同一性は、少なくとも約５０アミノ酸もしくはヌクレオチド長の領域にわたって、または７５～１００アミノ酸もしくはヌクレオチド長の領域にわたって、または指定されない場合、ポリヌクレオチドもしくはポリペプチドの配列全体にわたって存在し得る。ヒト以外の種からのホモログを含む、本明細書に記載されているポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、本明細書に記載されているポリヌクレオチド配列またはその断片を有する標識プローブを用いてストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でライブラリーをスクリーニングするステップ、ならびに前述のポリヌクレオチド配列を含有する全長ｃＤＮＡ及びゲノムクローンを単離するステップを含むプロセスによって得られる場合がある。そのようなハイブリダイゼーション技術は、当業者には周知である。

【０２９６】

配列比較については、典型的には１つの配列が参照配列として機能し、この配列と試験配列が比較される。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列及び参照配列をコンピュータに入力し、必要であれば部分配列座標を指定して、配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。デフォルトのプログラムパラメータが使用され得るか、または代替パラメータが指定され得る。次いで、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメータに基づき、参照配列と比較して試験配列のパーセント配列同一性を算出する。

【０２９７】

「比較ウィンドウ」は、本明細書で使用される場合、２０～６００、通常は約５０～約２００、より通常には約１００～約１５０からなる群から選択される、連続した位置の数のうちいずれか１つのセグメントへの言及を含み、その場合に配列は、２つの配列が最適にアラインメントされた後、同じ数の連続した位置の参照配列と比較される場合がある。比較を目的とした配列のアラインメント方法は、当業者に既知である。比較のための最適な配列アラインメントは、例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ（１９７０）Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２ｃの局所相同性アルゴリズムによって、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３の相同性アラインメントアルゴリズムによって、Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４の類似法の検索によって、これらのアルゴリズム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ、５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．のＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、及びＴＦＡＳＴＡ）のコンピュータによる実行によって、または手動アラインメント及び目視検査（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９９５ ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）を参照のこと）によるものを含むが、これらに限定されない手段によって実施され得る。

【０２９８】

パーセント配列同一性及び配列類似性を決定するのに好適なアルゴリズムの一例は、ＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムであり、これらはそれぞれＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２、及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０に記載されている。ＢＬＡＳＴ分析を実施するためのソフトウェアは、米国立生物工学情報センター（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ

Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）から公的に入手可能であり、Ｗｏｒｌｄ Ｗｉｄｅ Ｗｅｂのｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖで入手可能である。ＢＬＡＳＴアルゴリズムパラメータＷ、Ｔ、及びＸは、アラインメントの感度及び速度を決定する。ＢＬＡＳＴＮプログラム（ヌクレオチド配列について）は、１１のワード長（Ｗ）、１０の期待値（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４及び両鎖の比較をデフォルトとして使用する。アミノ酸配列について、ＢＬＡＳＴＰプログラムは、３のワード長、及び１０の期待値（Ｅ）、ならびにＢＬＯＳＵＭ６２スコアリングマトリックス（Ｈｅｎｉｋｏｆｆ ａｎｄ Ｈｅｎｉｋｏｆｆ（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０９１５を参照のこと）の５０のアラインメント（Ｂ）、１０の期待値（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝４、及び両鎖の比較をデフォルトとして使用する。ＢＬＡＳＴアルゴリズムは通常、「低複雑性」フィルターをオフにして実施される。

【０２９９】

ＢＬＡＳＴアルゴリズムはまた、２つの配列間における類似性の統計分析を実施する（例えば、Ｋａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－５７８７を参照のこと）。ＢＬＡＳＴアルゴリズムによって提供される類似性の１つの指標は最小合計確率（Ｐ（Ｎ））であり、これは２つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列間の一致が偶然に起こる確率の指標を提供する。例えば、核酸は、試験核酸と参照核酸との比較における最小合計確率が約０．２未満、または約０．０１未満、または約０．００１未満である場合に、参照配列に類似していると見なされる。

【０３００】

本明細書で使用される場合、「操作する」という用語、及びその文法上の変化形は、ペプチド骨格の任意の操作または天然に存在する、もしくは組換えポリペプチドもしくはその断片の翻訳後修飾を含むと見なされる。操作としては、アミノ酸配列の、グリコシル化パターンの、または個々のアミノ酸側鎖基の修飾に加えて、これらのアプローチの組合せが挙げられる。操作されたタンパク質は、標準的な分子生物学技術によって発現かつ生成される。

【０３０１】

ポリペプチドの誘導体、またはバリアントは、誘導体またはバリアントのアミノ酸配列が、元のポリペプチドからの１００アミノ酸配列と少なくとも５０％の同一性を有する場合、ポリペプチドと「相同性」を共有する、または「相同」であると言われる。ある特定の実施形態では、誘導体またはバリアントは、誘導体と同じ数のアミノ酸残基を有するポリペプチドまたはポリペプチドの断片のいずれかと少なくとも７５％同じである。様々な実施形態では、誘導体またはバリアントは、誘導体と同じ数のアミノ酸残基を有するポリペプチドまたはポリペプチドの断片のいずれかと少なくとも８５％、９０％、９５％または９９％同じである。

【０３０２】

いくつかの態様では、抗体構築物は、本明細書に開示される表またはアクセッション番号に示されている関連するアミノ酸配列またはその断片と少なくとも８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、単離抗体構築物は、本明細書に開示される表またはアクセッション番号に示されている関連するヌクレオチド配列またはその断片と少なくとも８０、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％同一であるポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む。

【０３０３】

実施形態

Ａ１．抗体構築物であって、

ａ）４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ ＥＣＤ）に結合する第１の４－１ＢＢ結合ドメインと、

ｂ）腫瘍関連抗原に結合する腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメイン（ＴＡＡ抗原結

合ドメイン）とを含み、
前記第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及び前記ＴＡＡ抗原結合ドメインが、足場に直接または間接的に連結されている、前記抗体構築物。
【０３０４】
Ａ２．前記第１の４－１ＢＢ結合ドメインが、第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインまたは４－１ＢＢリガンドである、実施形態Ａ１に記載の抗体構築物。
【０３０５】
Ａ３．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、４－１ＢＢ　ＥＣＤの第１のエピトープに結合する、実施形態Ａ２に記載の抗体構築物。
【０３０６】
Ａ４．第２の４－１ＢＢ結合ドメインをさらに含む、実施形態Ａ１～Ａ３のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３０７】
Ａ５．前記第２の４－１ＢＢ結合ドメインが、第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインである、実施形態Ａ４に記載の抗体構築物。
【０３０８】
Ａ６．前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、４－１ＢＢ　ＥＣＤの第２のエピトープに結合する、実施形態Ａ５に記載の抗体構築物。
【０３０９】
Ａ７．前記４－１ＢＢ　ＥＣＤの第１のエピトープが、前記４－１ＢＢ　ＥＣＤの第２のエピトープと同じである、実施形態Ａ５またはＡ６に記載の抗体構築物。
【０３１０】
Ａ８．前記４－１ＢＢ　ＥＣＤの第１のエピトープが、前記４－１ＢＢ　ＥＣＤの第２のエピトープとは異なる、実施形態Ａ５またはＡ６に記載の抗体構築物。
【０３１１】
Ａ９．前記第１の、または前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、ヒト及びカニクイザルの４－１ＢＢに結合する、実施形態Ａ４～Ａ８のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３１２】
Ａ１０．前記４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、４－１ＢＢのドメイン１またはドメイン２に結合する、実施形態Ａ４～Ａ９のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３１３】
Ａ１１．前記４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、４－１ＢＢのドメイン３及び４以外に結合する、実施形態Ａ４～Ａ９のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３１４】
Ａ１２．前記第１の４－１ＢＢ結合ドメインが、３つのＣＤＲを含む重鎖可変配列及び３つのＣＤＲを含む軽鎖可変配列を含む第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインであり、前記重鎖可変配列及び前記軽鎖可変配列が、バリアントｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２００２２、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２００３６、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２００２３、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、またはｖ２８９９５のうちいずれか１つに由来する、実施形態Ａ１～Ａ９のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３１５】
Ａ１３．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及び／または前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインがＦａｂ形式である、実施形態Ａ４～Ａ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３１６】
Ａ１４．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインまたは前記第２の４－１ＢＢ抗原結合

ドメインのうち１つがｓｃＦｖ形式である、実施形態Ａ４～Ａ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３１７】

Ａ１５．前記ＴＡＡ抗原結合ドメインが、葉酸受容体－α（ＦＲα）抗原結合ドメイン、溶質輸送体ファミリー３４メンバー２（ＮａＰｉ２ｂ）抗原結合ドメイン、ＨＥＲ２抗原結合ドメイン、メソテリン抗原結合ドメイン、または溶質輸送体ファミリー３９メンバー６（ＬＩＶ－１）抗原結合ドメインである、実施形態Ａ１～Ａ１４のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３１８】

Ａ１６．前記ＴＡＡ抗原結合ドメインが、ＦＲα抗原結合ドメインである、実施形態Ａ１～Ａ１５のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３１９】

Ａ１７．前記ＦＲα抗原結合ドメインが、抗体８Ｋ２２または１Ｈ０６の３つの重鎖ＣＤＲ及び３つの軽鎖ＣＤＲを含む、実施形態Ａ１６に記載の抗体構築物。

【０３２０】

Ａ１８．前記ＦＲα抗原結合ドメインが、ヒト抗原結合ドメインまたはヒト化抗原結合ドメインである、実施形態Ａ１７に記載の抗体構築物。

【０３２１】

Ａ１９．前記ＴＡＡ抗原結合ドメインがｓｃＦｖ形式である、実施形態Ａ１～Ａ１８のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３２２】

Ａ２０．前記ＴＡＡ抗原結合ドメインがＦａｂ形式である、実施形態Ａ１～Ａ１８のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３２３】

Ａ２１．前記足場が第１のＦｃポリペプチド及び第２のＦｃポリペプチドを有する二量体Ｆｃ構築物であり、各ＦｃポリペプチドがＣＨ３配列を含むか、または前記足場がリンカーもしくはアルブミンポリペプチドである、実施形態Ａ１～Ａ２０のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３２４】

Ａ２２．前記足場が、前記第２のＦｃポリペプチドとは異なる第１のＦｃポリペプチドを有するヘテロ二量体Ｆｃ構築物であり、前記第１のＦｃポリペプチド及び前記第２のＦｃポリペプチドの前記ＣＨ３配列が、ヘテロ二量体Ｆｃの形成を促進するアミノ酸置換を含む、実施形態Ａ２１に記載の抗体構築物。

【０３２５】

Ａ２３．ａ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗを含むか、

ｂ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含むか、

ｃ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを含むか、

ｄ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗを含むか、または

ｅ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｓ４００Ｅ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｉ＿Ｎ３９０Ｒ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを含み、

残基の番号付けがＥＵ番号付けシステムに従う、実施形態Ａ２２に記載の抗体構築物。

【０３２６】
Ａ２４．エフェクター機能を低下させる１つ以上のアミノ酸修飾をさらに含む、実施形態Ａ２１～Ａ２３のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３２７】
Ａ２５．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが前記第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されており、前記ＴＡＡ抗原結合ドメインが前記第１のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている、実施形態Ａ２１～Ａ２４のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３２８】
Ａ２６．前記第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインをさらに含む、実施形態Ａ２５に記載の抗体構築物。
【０３２９】
Ａ２７．４－１ＢＢに特異的に結合する抗体構築物またはその抗原結合断片であって、３つのＣＤＲを含む重鎖可変配列及び３つのＣＤＲを含む軽鎖可変配列を含み、前記重鎖可変配列及び前記軽鎖可変配列が、バリアントｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２００２２、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２００３６、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２００２３、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、またはｖ２８９９５のうちいずれか１つに由来する、前記抗体構築物またはその前記抗原結合断片。
【０３３０】
Ａ２８．バリアントｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２００２２、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２００３６、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２００２３、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、またはｖ２８９９５のうちいずれか１つの前記ＶＨ配列及び前記ＶＬ配列に対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＶＨ配列及びＶＬ配列を含む、実施形態Ａ２７に記載の抗体構築物。
【０３３１】
Ａ２９．薬物にコンジュゲートされている、実施形態Ａ１～Ａ２８のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３３２】
Ａ３０．実施形態Ａ１～Ａ２９のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、医薬組成物。
【０３３３】
Ａ３１．実施形態Ａ１～Ａ２８のいずれか一項に記載の抗体構築物をコードする、１つ以上の核酸。
【０３３４】
Ａ３２．実施形態Ａ３１に記載の１つ以上の核酸を含む、１つ以上のベクター。
【０３３５】
Ａ３３．実施形態Ａ３１に記載の１つ以上の核酸、または実施形態Ａ３２に記載の１つ以上のベクターを含む、単離細胞。
【０３３６】
Ａ３４．実施形態Ａ１～Ａ２９のいずれか一項に記載の抗体構築物の調製方法であって、前記抗体構築物を発現するのに好適な条件下で実施形態Ａ３３に記載の単離細胞を培養すること、及び前記抗体構築物を精製することを含む、前記方法。
【０３３７】
Ａ３５．がんを有する対象の処置方法であって、前記対象に有効量の実施形態Ａ１～Ａ２９のいずれか一項に記載の抗体構築物を投与することを含む、前記方法。

【０３３８】
Ａ３６．がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するための、有効量の実施形態Ａ１～Ａ２９のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【０３３９】
Ａ３７．がんを処置するための医薬の調製における、実施形態Ａ１～Ａ２９のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【０３４０】
Ａ３８．対象におけるがんの処置に使用するための、実施形態Ａ１～Ａ２９のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３４１】
Ｂ１．抗体構築物であって、
ａ）４－１ＢＢ細胞外ドメイン（４－１ＢＢ　ＥＣＤ）に結合する第１の４－１ＢＢ結合ドメインと、
ｂ）腫瘍関連抗原に結合する第１の腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）抗原結合ドメイン（ＴＡＡ抗原結合ドメイン）とを含み、
前記第１の４－１ＢＢ結合ドメイン及び前記第１のＴＡＡ抗原結合ドメインが、足場に直接または間接的に連結されている、前記抗体構築物。
【０３４２】
Ｂ２．前記第１の４－１ＢＢ結合ドメインが、第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインである、実施形態Ｂ１に記載の抗体構築物。
【０３４３】
Ｂ３．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、抗４－１ＢＢアゴニスト抗体に由来する、実施形態Ｂ１またはＢ２に記載の構築物。
【０３４４】
Ｂ４．ａ）一価形態の前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、約１μＭ～１００ｐＭのヒト４－１ＢＢに対するＫＤを有し、かつ／または
ｂ）前記４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物が、フローサイトメトリーによって決定されるように１つ以上のＴＡＡ発現細胞株に結合し、かつ／または
ｃ）前記４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物が、ＳＰＲによって測定されるようにヒト４－１ＢＢに結合し、ＳＰＲによって測定されるように前記ＴＡＡに結合し、かつ／または
ｄ）前記４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物が、ＴＡＡ発現細胞の存在下で、サイトカイン産生によって測定されるようにＴ細胞において４－１ＢＢ活性を刺激し、かつ／または
ｅ）前記４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物が、フローサイトメトリーによって測定されるように４－１ＢＢ発現細胞に結合し、かつＴＡＡ発現細胞に結合し、かつ／または
ｆ）前記４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物が、ＴＡＡ発現細胞の存在下で、４－１ＢＢ発現細胞において４－１ＢＢシグナル伝達を刺激することができる、実施形態Ｂ１～Ｂ３のいずれか一項に記載の構築物。
【０３４５】
Ｂ５．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、ａ）抗体１Ｃ３の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体１Ｃ３の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメイン、ｂ）抗体１Ｃ８の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体１Ｃ８の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメイン、ｃ）抗体１Ｇ１の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体１Ｇ１の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメイン、ｄ）抗体２Ｅ８の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体２Ｅ８の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメイン、ｅ）抗体３Ｅ７の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体３Ｅ７の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメイン、ｆ）抗体４Ｅ６の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体４Ｅ６の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメイン、ｇ）抗体５Ｇ８の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体５Ｇ８の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメイン、またはｈ）抗体６Ｂ３の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体６Ｂ３の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメインを含む、実施

形態Ｂ１～Ｂ４のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３４６】
Ｂ６．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、ヒト抗原結合ドメインまたはヒト化抗原結合ドメインである、実施形態Ｂ１～Ｂ５のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３４７】
Ｂ７．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、
ａ）ｖ２８７２６の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７２６の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｂ）ｖ２８７２７の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７２７の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｃ）ｖ２８７２８の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７２８の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｄ）ｖ２８７３０の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７３０の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｅ）ｖ２８７００の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７００の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｆ）ｖ２８７０４の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７０４の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｇ）ｖ２８７０５の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７０５の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｈ）ｖ２８７０６の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７０６の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｉ）ｖ２８７１１の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７１１の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｊ）ｖ２８７１２の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７１２の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｋ）ｖ２８７１３の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７１３の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｌ）ｖ２８６９６の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６９６の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｍ）ｖ２８６９７の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６９７の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｎ）ｖ２８６９８の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６９８の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｏ）ｖ２８７０１の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７０１の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶ

Ｌ配列、
　ｐ）ｖ２８７０２の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７０２の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｑ）ｖ２８７０３の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７０３の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｒ）ｖ２８７０７の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８７０７の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｓ）ｖ２８６８３の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６８３の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｔ）ｖ２８６８４の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６８４の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｕ）ｖ２８６８５の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６８５の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｖ）ｖ２８６８６の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６８６の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｗ）ｖ２８６８７の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６８７の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｘ）ｖ２８６８８の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６８８の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｙ）ｖ２８６８９の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６８９の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｚ）ｖ２８６９０の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６９０の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ａａ）ｖ２８６９１の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６９１の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ａｂ）ｖ２８６９２の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６９２の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ａｃ）ｖ２８６９４の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６９４の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、または
　ａｄ）ｖ２８６９５の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６９５の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列を含む、実施形態Ｂ６に記載の抗体構築物。

【０３４８】

　Ｂ８．第２の４－１ＢＢ結合ドメインをさらに含む、実施形態Ｂ１～Ｂ７のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３４９】

Ｂ９．前記第２の４－１ＢＢ結合ドメインが、第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインである、実施形態Ｂ１～Ｂ８のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３５０】

Ｂ１０．前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインと同じである、実施形態Ｂ９に記載の抗体構築物。

【０３５１】

Ｂ１１．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及び／または前記第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、Ｆａｂ形式である、実施形態Ｂ１０に記載の抗体構築物。

【０３５２】

Ｂ１２．前記ＴＡＡ抗原結合ドメインが、葉酸受容体－α（ＦＲα）抗原結合ドメイン、溶質輸送体ファミリー３４メンバー２（ＮａＰｉ２ｂ）抗原結合ドメイン、ＨＥＲ２抗原結合ドメイン、メソテリン抗原結合ドメイン、または溶質輸送体ファミリー３９メンバー６（ＬＩＶ－１）抗原結合ドメインである、実施形態Ｂ１～Ｂ１１のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３５３】

Ｂ１３．第２のＴＡＡ抗原結合ドメインを含む、実施形態Ｂ１～Ｂ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３５４】

Ｂ１４．前記第１及び前記第２のＴＡＡ抗原結合ドメインが、同じＴＡＡに結合する、実施形態Ｂ１３に記載の抗体構築物。

【０３５５】

Ｂ１５．前記第１のＴＡＡ抗原結合ドメインが、ＦＲα抗原結合ドメインである、実施形態Ｂ１～Ｂ１４のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３５６】

Ｂ１６．前記ＦＲα抗原結合ドメインが、ａ）抗体８Ｋ２２の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体８Ｋ２２の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメイン、またはｂ）抗体１Ｈ０６の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体１Ｈ０６の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメインを含む、実施形態Ｂ１５に記載の抗体構築物。

【０３５７】

Ｂ１７．前記ＦＲα抗原結合ドメインが、ヒト抗原結合ドメインまたはヒト化抗原結合ドメインである、実施形態Ｂ１６に記載の抗体構築物。

【０３５８】

Ｂ１８．前記ＦＲα抗原結合ドメインが、

ａ）ｖ２３７９４の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３７９４の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、

ｂ）ｖ２３７９５の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３７９５の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、

ｃ）ｖ２３７９６の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３７９６の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、

ｄ）ｖ２３７９７の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３７９７の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、

ｅ）ｖ２３７９８の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３７９８の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、

ｆ）ｖ２３７９９の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３７９９の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶ

Ｌ配列、
　ｇ）ｖ２３８００の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８００の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｈ）ｖ２３８０１の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０１の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｉ）ｖ２３８０２の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０２の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｊ）ｖ２３８０３の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０３の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｋ）ｖ２３８０４の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０４の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｌ）ｖ２３８０５の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０５の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｍ）ｖ２３８０６の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０６の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｎ）ｖ２３８０７の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０７の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｏ）ｖ２３８０８の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０８の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｐ）ｖ２３８０９の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０９の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｑ）ｖ２３８１０の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８１０の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｒ）ｖ２３８１１の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８１１の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｓ）ｖ２３８１２の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８１２の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｔ）ｖ２３８１３の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８１３の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｕ）ｖ２３８１４の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８１４の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｖ）ｖ２３８１５の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８１５の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
　ｗ）ｖ２３８１６の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ

配列及びｖ２３８１６の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、
ｘ）ｖ２３８１７の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８１７の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列、または
ｙ）ｖ２３８１８の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８１８の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列を含む、実施形態Ｂ１７に記載の抗体構築物。

【０３５９】

Ｂ１９．前記ＴＡＡ抗原結合ドメインがｓｃＦｖ形式である、実施形態Ｂ１～Ｂ１８のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３６０】

Ｂ２０．前記ＴＡＡ抗原結合ドメインがＦａｂ形式である、実施形態Ｂ１～Ｂ１８のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３６１】

Ｂ２１．前記足場が第１のＦｃポリペプチド及び第２のＦｃポリペプチドを有する二量体Ｆｃ構築物であり、各ＦｃポリペプチドがＣＨ３配列を含むか、または前記足場がリンカーもしくはアルブミンポリペプチドである、実施形態Ｂ１～Ｂ２０のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３６２】

Ｂ２２．前記足場が、前記第２のＦｃポリペプチドとは異なる第１のＦｃポリペプチドを有するヘテロ二量体Ｆｃ構築物であり、前記第１のＦｃポリペプチド及び前記第２のＦｃポリペプチドの前記ＣＨ３配列が、ヘテロ二量体Ｆｃの形成を促進するアミノ酸置換を含む、実施形態Ｂ２１に記載の抗体構築物。

【０３６３】

Ｂ２３．ａ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗを含むか、
ｂ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ＿Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含むか、
ｃ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを含むか、
ｄ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｌ＿Ｋ３９２Ｌ＿Ｔ３９４Ｗを含むか、または
ｅ）一方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｌ３５１Ｙ＿Ｓ４００Ｅ＿Ｆ４０５Ａ＿Ｙ４０７Ｖを含み、他方のＦｃポリペプチドが、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｉ＿Ｎ３９０Ｒ＿Ｋ３９２Ｍ＿Ｔ３９４Ｗを含み、
残基の番号付けがＥＵ番号付けシステムに従う、実施形態Ｂ２２に記載の抗体構築物。

【０３６４】

Ｂ２４．エフェクター機能を低下させる１つ以上のアミノ酸修飾をさらに含む、実施形態Ｂ２１またはＢ２３のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３６５】

Ｂ２５．前記１つ以上のアミノ酸修飾がＬ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ及びＤ２６５Ｓであり、残基の番号付けがＥＵ番号付けシステムに従う、実施形態Ｂ２４に記載の抗体構築物。

【０３６６】

Ｂ２６．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されており、前記第１のＴＡＡ抗原結合ドメインが第１のＦｃポリペプチドのＣ末端

に連結されている、実施形態Ｂ１～Ｂ２５のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３６７】
Ｂ２７．前記第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されており、前記第１のＴＡＡ抗原結合ドメインが第２のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている、実施形態Ｂ１～Ｂ２５のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３６８】
Ｂ２８．前記第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインをさらに含む、実施形態Ｂ２６またはＢ２７に記載の抗体構築物。
【０３６９】
Ｂ２９．第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、第１のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている第１のＴＡＡ抗原結合ドメイン、及び第２のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている第２のＴＡＡ抗原結合ドメインを含む、実施形態Ｂ１～Ｂ２５のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３７０】
Ｂ３０．第１のＦｃポリペプチドのＮ末端に、または第２のＦｃポリペプチドのＮ末端に連結されている第１の４－１ＢＢ抗原結合ドメイン、第１のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている第１のＴＡＡ抗原結合ドメイン、及び第２のＦｃポリペプチドのＣ末端に連結されている第２のＴＡＡ抗原結合ドメインを含む、実施形態Ｂ１～Ｂ２５のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３７１】
Ｂ３１．前記第１及び／または第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、抗体１Ｇ１の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体１Ｇ１の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメインを含み、第１及び／または第２のＦＲα抗原結合ドメインが、抗体８Ｋ２２の３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変ドメイン、及び抗体８Ｋ２２の３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変ドメインを含む、実施形態Ｂ１～Ｂ３０のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３７２】
Ｂ３２．前記第１及び第２の４－１ＢＢ抗原結合ドメインが、ｖ２８６１４の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２８６１４の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列を含み、第１及び／または第２のＦＲα抗原結合ドメインが、ｖ２３８０７の重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ配列及びｖ２３８０７の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列と少なくとも８５％同一であるＶＬ配列を含む、実施形態Ｂ３１に記載の抗体構築物。
【０３７３】
Ｂ３３．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３５３に記載の第１の重鎖ポリペプチド配列、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４９に記載の第２の重鎖ポリペプチド配列、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４６に記載の軽鎖ポリペプチド配列を含む、実施形態Ｂ３２に記載の抗体構築物。
【０３７４】
Ｂ３４．薬物にコンジュゲートされている、実施形態Ｂ１～Ｂ３３のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３７５】
Ｂ３５．実施形態Ｂ１～Ｂ３３のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、医薬組成物。
【０３７６】
Ｂ３６．実施形態Ｂ１～Ｂ３４のいずれか一項に記載の抗体構築物をコードする、１つ以上の核酸。
【０３７７】
Ｂ３７．実施形態Ｂ３６に記載の１つ以上の核酸を含む、１つ以上のベクター。
【０３７８】
Ｂ３８．実施形態Ｂ３６に記載の１つ以上の核酸、または実施形態Ｂ３７に記載の１つ以上のベクターを含む、単離細胞。

【０３７９】
Ｂ３９．実施形態Ｂ１～Ｂ３４のいずれか一項に記載の抗体構築物の調製方法であって、前記抗体構築物を発現するのに好適な条件下で実施形態Ｂ３８に記載の単離細胞を培養すること、及び前記抗体構築物を精製することを含む、前記方法。
【０３８０】
Ｂ４０．がんを有する対象の処置方法であって、前記対象に有効量の実施形態Ｂ１～Ｂ３４のいずれか一項に記載の抗体構築物を投与することを含む、前記方法。
【０３８１】
Ｂ４１．がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するための、有効量の実施形態Ｂ１～Ｂ３４のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【０３８２】
Ｂ４２．がんを処置するための医薬の調製における、実施形態Ｂ１～Ｂ３４のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【０３８３】
Ｂ４３．対象におけるがんの処置に使用するための、実施形態Ｂ１～Ｂ３４のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３８４】
Ｃ１．４－１ＢＢに特異的に結合する抗体構築物またはその抗原結合断片であって、３つの重鎖ＣＤＲを含む重鎖可変配列及び３つの軽鎖ＣＤＲを含む軽鎖可変配列を含み、前記重鎖ＣＤＲ及び前記軽鎖ＣＤＲが、抗体１Ｇ１、１Ｂ２、１Ｃ３、１Ｃ８、２Ａ７、２Ｅ８、２Ｈ９、３Ｄ７、３Ｈ１、３Ｅ７、３Ｇ４、４Ｂ１１、４Ｅ６、４Ｆ９、４Ｇ１０、５Ｅ２、５Ｇ８、または６Ｂ３のうちいずれか１つに由来する、前記抗体構築物またはその前記抗原結合断片。
【０３８５】
Ｃ２．４－１ＢＢを刺激する、実施形態Ｃ１に記載の抗体構築物。
【０３８６】
Ｃ３．前記抗体構築物が、３つのＣＤＲを含む重鎖可変（ＶＨ）配列及び３つのＣＤＲを含む軽鎖可変（ＶＬ）配列を含み、前記重鎖ＣＤＲ及び前記軽鎖ＣＤＲが、抗体１Ｇ１、１Ｃ３、１Ｃ８、２Ｅ８、３Ｅ７、４Ｅ６、５Ｇ８、または６Ｂ３のうちいずれか１つに由来する、実施形態Ｃ２に記載の抗体構築物。
【０３８７】
Ｃ４．前記抗体または前記抗原結合断片がヒト化抗体であるか、またはそれを含む、実施形態Ｃ１～Ｃ３のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３８８】
Ｃ５．バリアントｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０、ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３、ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７、ｖ２８６８３、ｖ２８６８４、ｖ２８６８５、ｖ２８６８６、ｖ２８６８７、ｖ２８６８８、ｖ２８６８９、ｖ２８６９０、ｖ２８６９１、ｖ２８６９２、ｖ２８６９４、またはｖ２８６９５のうちいずれか１つのＶＨ配列及びＶＬ配列に対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＶＨ配列及びＶＬ配列を含む、実施形態Ｃ１またはＣ２に記載の抗体構築物。
【０３８９】
Ｃ６．前記抗体または前記抗原結合断片が、約１０ｎＭ～約５００ｎＭのヒト４－１ＢＢ分子に対する結合親和性（K_D）を有する、実施形態Ｃ１～Ｃ５のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３９０】
Ｃ７．前記抗体または前記抗原結合断片が、ヒト４－１ＢＢポリペプチドの細胞外ドメイン内のエピトープに結合する、実施形態Ｃ１～Ｃ６のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【０３９１】

Ｃ８．前記抗体構築物が免疫グロブリン定常ドメインを含み、前記定常ドメインが、ＩｇＧ１もしくはそのバリアント、ＩｇＧ２もしくはそのバリアント、ＩｇＧ４もしくはそのバリアント、ＩｇＡもしくはそのバリアント、ＩｇＥもしくはそのバリアント、ＩｇＭもしくはそのバリアント、またはＩｇＤもしくはそのバリアントに由来する、実施形態Ｃ１～Ｃ７のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３９２】

Ｃ９．前記抗体がヒトＩｇＧ１であるか、またはそれを含む、実施形態Ｃ１～Ｃ８のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３９３】

Ｃ１０．前記抗体または前記抗原結合断片がモノクローナル抗体である、実施形態Ｃ１～Ｃ９のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３９４】

Ｃ１１．前記抗体断片が、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ断片、単一ドメイン抗体、またはダイアボディである、実施形態Ｃ１～Ｃ７のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３９５】

Ｃ１２．薬物にコンジュゲートされている、実施形態Ｃ１～Ｃ１１のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０３９６】

Ｃ１３．実施形態Ｃ１～Ｃ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、医薬組成物。

【０３９７】

Ｃ１４．実施形態Ｃ１～Ｃ１１のいずれか一項に記載の抗体構築物をコードする、１つ以上の核酸。

【０３９８】

Ｃ１５．実施形態Ｃ１４に記載の１つ以上の核酸を含む、１つ以上のベクター。

【０３９９】

Ｃ１６．実施形態Ｃ１４に記載の１つ以上の核酸、または実施形態Ｃ１５に記載の１つ以上のベクターを含む、単離細胞。

【０４００】

Ｃ１７．実施形態Ｃ１～Ｃ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物の調製方法であって、前記抗体構築物を発現するのに好適な条件下で実施形態Ｃ１６に記載の単離細胞を培養すること、及び前記抗体構築物を精製することを含む、前記方法。

【０４０１】

Ｃ１８．がんを有する対象の処置方法であって、前記対象に有効量の実施形態Ｃ１～Ｃ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物を投与することを含む、前記方法。

【０４０２】

Ｃ１９．がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するための、有効量の実施形態Ｃ１～Ｃ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。

【０４０３】

Ｃ２０．がんを処置するための医薬の調製における、実施形態Ｃ１～Ｃ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。

【０４０４】

Ｃ２１．対象におけるがんの処置に使用するための、実施形態Ｃ１～Ｃ１２のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０４０５】

Ｄ１．ＦＲαに特異的に結合する抗体構築物またはその抗原結合断片であって、３つのＣＤＲを含む重鎖可変（ＶＨ）配列及び３つのＣＤＲを含む軽鎖可変（ＶＬ）配列を含み、前記重鎖ＣＤＲ及び前記軽鎖ＣＤＲが、抗体８Ｋ２２または１Ｈ０６に由来する、前記抗体構築物またはその前記抗原結合断片。

【０４０６】

Ｄ２．前記抗体またはその前記抗原結合断片がヒト化抗体であるか、またはそれを含む、実施形態Ｄ１に記載の抗ＦＲα抗体または抗原結合断片。

【０４０７】

Ｄ３．バリアント２３７９４、２３７９５、２３７９６、２３７９７、２３７９８、２３７９９、２３８００、２３８０１、２３８０２、２３８０３、２３８０４、２３８０５、２３８０６、２３８０７、２３８０８、２３８０９、２３８１０、２３８１１、２３８１２、２３８１３、２３８１４、２３８１５、２３８１６、２３８１７、または２３８１８のうちいずれか１つのＶＨ配列及びＶＬ配列に対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＶＨ配列及びＶＬ配列を含む、実施形態Ｄ１またはＤ２に記載の抗ＦＲα抗体または抗原結合断片。

【０４０８】

Ｄ４．ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３００に記載のＶＨ配列に対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＶＨ配列、及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０１に記載のＶＬ配列に対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＶＬ配列を含む、実施形態Ｄ１またはＤ２に記載の抗ＦＲα抗体または抗原結合断片。

【０４０９】

Ｄ５．約１００ｐＭ～約１００ｎＭのヒトＦＲα分子に対する結合親和性（K_D）を有する、実施形態Ｄ１～Ｄ４のいずれか一項に記載の抗ＦＲα抗体または抗原結合断片。

【０４１０】

Ｄ６．前記抗体が免疫グロブリン定常ドメインを含み、前記定常ドメインが、ＩｇＧ１またはそのバリアント、ＩｇＧ２またはそのバリアント、ＩｇＧ４またはそのバリアント、ＩｇＡまたはそのバリアント、ＩｇＥまたはそのバリアント、ＩｇＭまたはそのバリアント、及びＩｇＤまたはそのバリアントから選択される、実施形態Ｄ１～Ｄ５のいずれか一項に記載の抗ＦＲα抗体または抗原結合断片。

【０４１１】

Ｄ７．前記抗体がヒトＩｇＧ１であるか、またはそれを含む、実施形態Ｄ１～Ｄ６のいずれか一項に記載の抗ＦＲα抗体または抗原結合断片。

【０４１２】

Ｄ８．モノクローナル抗体である、実施形態Ｄ１～Ｄ７のいずれか一項に記載の抗ＦＲα抗体または抗原結合断片。

【０４１３】

Ｄ９．前記抗体断片が、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ断片、単一ドメイン抗体、またはダイアボディである、実施形態Ｄ１～Ｄ８のいずれか一項に記載の抗ＦＲα抗体または抗原結合断片。

【０４１４】

Ｄ１０．薬物にコンジュゲートされている、実施形態Ｄ１～Ｄ９のいずれか一項に記載の抗体構築物。

【０４１５】

Ｄ１１．実施形態Ｄ１～Ｄ１０のいずれか一項に記載の抗体構築物を含む、医薬組成物。

【０４１６】

Ｄ１２．実施形態Ｄ１～Ｄ９のいずれか一項に記載の抗体構築物をコードする、１つ以上の核酸。

【０４１７】

Ｄ１３．実施形態Ｄ１２に記載の１つ以上の核酸を含む、１つ以上のベクター。

【０４１８】

Ｄ１４．実施形態Ｄ１２に記載の１つ以上の核酸、または実施形態Ｄ１３に記載の１つ以上のベクターを含む、単離細胞。

【０４１９】

Ｄ１５．実施形態Ｄ１～Ｄ１０のいずれか一項に記載の抗体構築物の調製方法であって、前記抗体構築物を発現するのに好適な条件下で実施形態Ｄ１４に記載の単離細胞を培養

すること、及び前記抗体構築物を精製することを含む、前記方法。
【０４２０】
Ｄ１６．がんを有する対象の処置方法であって、前記対象に有効量の実施形態Ｄ１～Ｄ１０のいずれか一項に記載の抗体構築物を投与することを含む、前記方法。
【０４２１】
Ｄ１７．がんの処置を必要とする対象におけるがんを処置するための、有効量の実施形態Ｄ１～Ｄ１０のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【０４２２】
Ｄ１８．がんを処置するための医薬の調製における、実施形態Ｄ１～Ｄ１０のいずれか一項に記載の抗体構築物の使用。
【０４２３】
Ｄ１９．対象におけるがんの処置に使用するための、実施形態Ｄ１～Ｄ１０のいずれか一項に記載の抗体構築物。
【実施例】
【０４２４】
以下は、本明細書に記載されている抗体構築物に関連する特定の実施形態の実施例である。実施例は、例示目的で提供されるにすぎず、本開示の範囲を制限することを意図するものでは決してない。使用される数値（例えば、量、温度など）に関して正確さを保証するための努力が行われてきたが、当然のことながら、ある程度の実験誤差及び偏差が許容されるべきである。
【０４２５】
本発明の実施には、別段の指示がない限り、当業者の技能範囲内で、タンパク質化学、生化学、組換えＤＮＡ技術及び薬理学の従来の方法を用いることになる。そのような技術は、文献中で十分に説明される。例えば、Ｔ．Ｅ．Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ（Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９３）、Ａ．Ｌ．Ｌｅｈｎｉｎｇｅｒ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｗｏｒｔｈ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，ｃｕｒｒｅｎｔ ａｄｄｉｔｉｏｎ）、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９８９）、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ｓ．Ｃｏｌｏｗｉｃｋ ａｎｄ Ｎ．Ｋａｐｌａｎ ｅｄｓ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９０）、Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｓｕｎｄｂｅｒｇ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３^{ｒｄ} Ｅｄ．（Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ）Ｖｏｌｓ Ａ ａｎｄ Ｂ（１９９２）を参照のこと。
【０４２６】
実施例１：例示的な４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体構築物の設計及び調製
４－１ＢＢ及びＴＡＡ ＨＥＲ２を標的とする多数の例示的な二重特異性抗体構築物（または二重特異性抗体）に加えて対照を、以下に記載したように構築した。抗体及び対照を、図２に示すように、異なる例示的な形式で調製した。これらの抗体構築物を、４－１ＢＢの条件付きアゴニズムの可能性、及び４－１ＢＢ×ＨＥＲ２構築物の活性に最適な形式を検査するために調製した。
【０４２７】
４－１ＢＢ及びＨＥＲ２を標的とする例示的な二重特異性抗体構築物の設計
二重特異性抗体構築物を、ＨＥＲ２抗原結合ドメインがｓｃＦｖであり、４－１ＢＢ抗原結合ドメインがＦａｂである形式で調製した。対照を含む構築物は、別段の指示がない限り、ＩｇＧ１ Ｆｃを含んだ（表１を参照のこと）。これらの二重特異性抗体構築物は、ヘテロ二量体Ｆｃの形成を促進するＣＨ３ドメインアミノ酸置換のセットを有するヒトＩｇＧ１ヘテロ二量体Ｆｃを含んだ。これらのアミノ酸置換のセットを、本明細書ではＨ

ｅｔ　ＦｃＡ（アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ／Ｌ３５１Ｙ／Ｆ４０５Ａ／Ｙ４０７Ｖを有する）及びＨｅｔ　ＦｃＢ（アミノ酸置換Ｔ３５０Ｖ／Ｔ３６６Ｌ／Ｋ３９２Ｌ／Ｔ３９４Ｗを有する）と称する。これらのアミノ酸置換のセットを有するバリアントを、表１では「Ｈｅｔ　Ｆｃ」修飾を有すると称する。「ＦｃＫＯ」を有すると注記した表１のバリアントは、ＦｃγＲ結合をノックアウトする以下のＣＨ２アミノ酸置換を有する：Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ及びＤ２６５Ｓ。Ｆｃ領域のアミノ酸残基を、ＥＵインデックスに従って識別する。

【０４２８】

二価、三価及び四価の抗体構築物を作製し、全て３本のポリペプチド鎖を有し、それらはＨｅｔ　ＦｃＡ変異を含有する１本の重鎖、Ｈｅｔ　ＦｃＢ変異を含有する２本目の重鎖及び１本の軽鎖であった。重鎖を一連の形式で構築し、その全てをＦａｂ形式の１つまたは２つの抗４－１ＢＢ抗原結合ドメイン及びｓｃＦｖ形式の単一抗ＨＥＲ２抗原結合ドメインで構成した。これらの重鎖形式について、Ｎ末端からＣ末端までを以下に記載する：

－　ＶＬ－ＶＨ－ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３
－　ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－ＶＬ－ＶＨ
－　ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３
－　ＶＬ－ＶＨ－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３

【０４２９】

表１は、調製した４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体構築物の説明を提供する。４－１ＢＢ標的ドメイン及びＨＥＲ２標的ドメインの数を「形式」列に示す。例えば、表１において、１×１は、二重特異性抗体構築物が１つの４－１ＢＢ結合ドメイン及び１つのＨＥＲ２結合ドメインを有することを示し、２×１は、二重特異性抗体構築物が２つの４－１ＢＢ結合ドメイン及び１つのＨＥＲ２結合ドメインを有することを示すなどである。以下に記載した特定の二重特異性抗体構築物の形式も図３に示す。

【０４３０】

表１：４－１ＢＢ及びＨＥＲ２を標的とする例示的な二重特異性抗体構築物

バリアント	パラトープ	形式 (4-1BB x HER2)	Fcの説明	説明
v16601	N末端トラスツズマブ scFv, 一価 MOR7480.1 4-1BB	1 x 1	Het Fc, FcKO	4-1BB x HER2 二重特異性抗体構築物
v16605	C末端トラスツズマブ scFv, 一価 MOR7480.1 4-1BB	1 x 1	Het Fc, FcKO	4-1BB x HER2 二重特異性抗体構築物
v16675	N末端トラスツズマブ scFv, 二価 MOR7480.1 4-1BB	2 x 1	Het Fc, FcKO	4-1BB x HER2 二重特異性抗体構築物
v16679	C末端トラスツズマブ scFv, 二価 MOR7480.1 4-1BB	2 x 1	Het Fc, FcKO	4-1BB x HER2 二重特異性抗体構築物
v15534	トラスツズマブ scFv, 一価 MOR7480.1 4-1BB	1 x 1	Het Fc	4-1BB x HER2 二重特異性抗体構築物
v19353	トラスツズマブ、C末端4-1BB、4-1BB結合ドメインはアンチカリンである	2 x 2	L234A、L235A変異を有するIgG4	対照4-1BB×HER2 二重特異性構築物 (WO2016/177802に記載されている)
v12592	MOR7840.1, HER2結合アームなし	2 x 0	Het Fc	対照構築物、単一特異性抗4-1BB抗体
v13725	CR8071, 陰性対照抗体	0 x 0	HetFc	完全ヒト抗インフルエンザHA抗体
v16992	パリビズマブ、陰性対照抗体	0 x 0	HetFc, FcKO	ヒト抗RSV抗体
v1040	トラスツズマブ、片腕抗体 (Fab形式)	0 x 1	Het Fc	対照HER2結合抗体

【０４３１】

構築物の４－１ＢＢ抗原結合ドメインを構築するために使用したＶＨ及びＶＬ配列を、ＨＥＲ２　ｓｃＦｖ含有構築物を構築するために使用したｓｃＦｖ配列と同様に表１５に提供する。表Ｘは、抗体構築物の各々を構成するクローンを識別する。各クローンのポリペプチド配列は、表Ｙに見出すことができる。

【０４３２】

４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体の産生

二重特異性抗体の産生を可能にするために、５’－ＥｃｏＲ１制限部位－シグナルペプチド－ＣＨ３のＧ４４６（ＥＵ番号付け）で終わる重鎖クローン－ＴＧＡストップ－ＢａｍＨ１切断部位－３’を有する重鎖ベクターをｐＴＴ５ベクターにライゲートし、重鎖発現ベクターを作製した。５’－ＥｃｏＲＩ切断部位－シグナルペプチド－軽鎖－ＴＧＡストップ－ＢａｍＨ１切断部位－３’を有する軽鎖ベクターをｐＴＴ５ベクター（Ｄｕｒｏｃｈｅｒ　Ｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２００２；３０，Ｎｏ．２　ｅ９）にライゲートし、軽鎖発現ベクターを作製した。得られた重鎖及び軽鎖発現ベクターをシーケンシングし、コードＤＮＡの正確なリーディングフレーム及び配列を確認した。２つのシグナルペプチド、すなわち、人工的に設計した配列
MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARG [SEQ ID NO:1]

（Ｂａｒａｓｈ Ｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．２００２；２９４，８３５－８４２）またはＨＬＡ－Ａシグナルペプチド MAVMAPRTLVLLLSGALALTQTWAG [SEQ ID NO:2]

のうちのいずれか１つを使用した。

【０４３３】

バリアントの重鎖及び軽鎖を、２００ｍｌのＣＨＯ－３Ｅ７細胞培養物中で発現させた。ＣＨＯ－３Ｅ７細胞を１．７～２×１０^{6}細胞／ｍｌの密度で、４ｍＭグルタミン（ＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ，ＭＡ）及び０．１％ＫｏｌｌｉｐｈｏｒＰ１８８（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）を補充したＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）Ｆ１７培地（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ，Ｗａｔｈａｍ，ＭＡ）中において３７℃で培養した。総体積の２００ｍｌを、合計で２００μｇのＤＮＡ（１００μｇのバリアントＤＮＡ及び１００μｇのＧＦＰ／ＡＫＴ／スタッファーＤＮＡ）を用いてＰＥＩ－ｍａｘ（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ）を使用し、１：４（Ｗ／Ｗ）のＤＮＡ：ＰＥＩ比でトランスフェクトした。ＤＮＡ－ＰＥＩ混合物の添加から２４時間後、０．５ｍＭバルプロ酸（最終濃度）＋１％ｗ／ｖトリプトン（最終濃度）＋１倍抗生物質／抗真菌剤（ＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ，ＭＡ）を細胞に添加し、次いで、細胞を３２℃に移して、採取前に７日間インキュベートした。

【０４３４】

清澄した上清試料を、ＮａＯＨで洗浄したＭａｂＳｅｌｅｃｔ（商標）ＳｕＲｅ（商標）樹脂（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ）と共にバッチでインキュベートし、ＤＰＢＳ中で平衡化した。樹脂を洗浄したカラムに注ぎ、カラムをＤＰＢＳで洗浄して、１００ｍＭクエン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ３．０）でタンパク質を溶出した。溶出した抗体を、１０％（ｖ／ｖ）１Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ８）を添加することによってｐＨ調整し、最終ｐＨを６～７にした。試料をＰＢＳに緩衝液交換し、無菌濾過した。タンパク質をＡ２８０ｎｍ（ＮａｎｏＤｒｏｐ（商標））に基づいて定量した。エンドトキシンレベルを、Ｅｎｄｏｓａｆｅ（登録商標）Ｐｏｒｔａｂｌｅ ｓｙｓｔｅｍ（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）を使用して決定した。０．１ＥＵ／ｍｇを超える試料の場合、これらではＰｒｏｔｅｕｓ ＮｏＥｎｄｏ（商標）スピンカラム（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）を用いてエンドトキシン除去を行った。

【０４３５】

プロテインＡ精製後、試料をＤＰＢＳに緩衝液交換して無菌濾過するか、またはＵＰＬＣ－ＳＥＣによって評価したそれらの均一性に応じて、ＳＥＣ精製に供するかのいずれかを行った。試料を、ＤＢＰＳ中において０．５ｍＬ／分の流速でＡｋｔａ Ａｖａｎｔ ２５クロマトグラフィーシステム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ，ＭＡ）上のＳｕｐｅｒｄｅｘ２００ １０／３０ Ｉｎｃｒｅａｓｅカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ，ＭＡ）上に載せた。溶出したタンパク質の画分をＡ２８０ｎｍに基づいて収集し、Ｃａｌｉｐｅｒ ＬａｂＣｈｉｐ ＧＸＩＩ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を使用して、非還元及び還元Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓアッセイによって画分を評価した。手順は、ＨＴ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓ ＬａｂＣｈｉｐユーザーガイドバージョン２のＬａｂＣｈｉｐ ＧＸＩＩユーザーマニュアルに従って、以下の変更を加えて実施した。抗体試料を２μｌまたは５μｌ（濃度範囲５～２０００ｎｇ／μｌ）のいずれかで、７μｌのＨＴ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｓａｍｐｌｅ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ＃７６０３２８）と共に、９６ウェルプレート（ＢｉｏＲａｄ，Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ）の別個のウェルに添加した。次いで、抗体試料を７０℃で１５分間変性させた。ＬａｂＣｈｉｐ機器を、ＨＴ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｃｈｉｐ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ，Ｗａｌ

ｔｈａｍ，ＭＡ）及びＡｂ－２００アッセイ設定を使用して操作した。
【０４３６】
エンドトキシンレベルを、Ｅｎｄｏｓａｆｅ（登録商標）Ｐｏｒｔａｂｌｅ Ｔｅｓｔ Ｓｙｓｔｅｍ（ＰＴＳ，Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）を使用してＬＡＬ（リムルス変形細胞溶解物）アッセイによって決定した。タンパク質を、プロテインＡ及びＳＥＣ後のＡ２８０ｎｍ（Ｎａｎｏｄｒｏｐ）に基づいて定量した。
【０４３７】
ＵＰＬＣ－ＳＥＣを、３０℃に設定し、Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｈ－Ｃｌａｓｓ Ｂｉｏシステム上にＰＤＡ検出器と共に取り付けたＷａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＢＥＨ２００ ＳＥＣカラム（２．５ｍＬ、４．６×１５０ｍｍ、ステンレス鋼、１．７μｍ粒子）（Ｗａｔｅｒｓ ＬＴＤ，Ｍｉｓｓｉｓｓａｕｇａ，ＯＮ）を使用して実施した。実行時間は７分であって、１回の注入あたりの総体積は２．８ｍＬ、ＤＰＢＳまたは０．０２％Ｔｗｅｅｎ２０（ｐＨ７．４）を含むＤＰＢＳのランニング緩衝液を０．４ｍｌ／分で用いた。溶出を２１０～５００ｎｍの範囲のＵＶ吸光度によってモニターし、クロマトグラムを２８０ｎｍで抽出した。ピーク積分を、Ｅｍｐｏｗｅｒ３ソフトウェアを使用して実施した。
【０４３８】
ＬＣ／ＭＳによる二重特異性抗体の純度評価
バリアントの見かけの純度を、以下に記載したように、精製及び非変性脱グリコシル化後に質量分析を使用して評価した。
【０４３９】
抗体はＦｃ Ｎ結合型グリカンのみを含有していたため、試料を１つの酵素、Ｎ－グリコシダーゼＦ（ＰＮＧａｓｅ－Ｆ）のみで処理した。精製した試料を、以下の通りにＰＮＧａｓｅＦで脱グリコシル化した：５０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．０）中において０．１Ｕ ＰＮＧａｓｅＦ／μｇの抗体、３７℃で一晩のインキュベーション、０．４８ｍｇ／ｍＬの最終タンパク質濃度。脱グリコシル化後、ＬＣ－ＭＳ分析前に試料を４℃で保存した。
【０４４０】
脱グリコシル化したタンパク質試料を、Ｉｏｎ ＭａｘエレクトロスプレーによるＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ ＸＬ質量分析計（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）に連結したＡｇｉｌｅｎｔ １１００ ＨＰＬＣシステムを使用して、インタクトＬＣ－ＭＳによって分析した。試料（５μｇ）を２．１×３０ｍｍのＰｏｒｏｓ Ｒ２逆相カラム（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）上に注入し、以下のグラジエント条件を使用して分解した：０～３分：２０％の溶媒Ｂ、３～６分：２０～９０％の溶媒Ｂ、６～７分：９０～２０％の溶媒Ｂ、７～９分：２０％の溶媒Ｂ。溶媒Ａを０．１％ギ酸水溶液で脱気し、溶媒Ｂをアセトニトリルで脱気した。流速は３ｍＬ／分であった。流量をカラム後に分割し、１００μＬ／ｍＬをエレクトロスプレーインターフェースに誘導した。カラムを８２．５℃に加熱し、溶媒をプレカラムで８０℃に加熱して、タンパク質のピーク形状を改善した。分析前に、ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ ＸＬを、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ製のＬＴＱ Ｐｏｓｉｔｉｖｅ Ｉｏｎ ＥＳＩ校正溶液（カフェイン、ＭＲＦＡ及びＵｌｔｒａｍａｒｋ１６２１）を使用して校正し、１ｍｇ／ｍＬのラクトアルブミン溶液を使用して、より大きなタンパク質（５０ｋＤａ超）の最適検出のために調整した。コーン電圧（ソースフラグメンテーション設定）はおよそ４０Ｖ、ＦＴ分解能は７，５００、走査範囲はｍ／ｚ４００～４，０００であった。ＬＣ－ＭＳシステムを、脱グリコシル化ＩｇＧ標準（Ｗａｔｅｒｓ製ＩｇＧ標準）に加えて脱グリコシル化抗体標準混合物（２５：７５の半抗体：全長抗体）を使用して、ＩｇＧ試料分析について評価した。
【０４４１】
各ＬＣ－ＭＳ分析では、抗体ピーク全体で取得した質量スペクトル（通常は３．６～４．１分）を合計し、多価イオンエンベロープ全体（ｍ／ｚ１，４００～４，０００）を、

機器制御及びデータ分析ソフトウェアであるＭａｓｓＬｙｎｘ（商標）のＭａｘＥｎｔ１モジュール（Ｗａｔｅｒｓ　ＬＴＤ，Ｍｉｓｓｉｓｓａｕｇａ，ＯＮ）を使用して、分子量プロファイルにデコンボリューションした。簡潔に述べると、生タンパク質ＬＣ－ＭＳデータを、Ｘｃａｌｉｂｕｒ（商標）のスペクトル表示モジュールであるＱｕａｌＢｒｏｗｓｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）で最初に開き、Ｗａｔｅｒｓが提供するファイル変換プログラムのＤａｔａｂｒｉｄｇｅ（商標）を使用してＭａｓｓＬｙｎｘ（商標）と互換性があるように変換した。変換したタンパク質スペクトルを、ＭａｓｓＬｙｎｘ（商標）のスペクトルモジュールで表示し、ＭａｘＥｎｔ　１を使用してデコンボリューションした。各試料における各抗体種の見かけの量を、得られた分子量プロファイルのそれらのピーク高さから決定した。ほとんどの場合、抗体は９５％超の所望の構築物を含み、主なグリコバリアントは存在しなかった。

【０４４２】

実施例２：表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって評価したような、４－１ＢＢ及びＨＥＲ２に結合する４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体構築物の能力

実施例１に記載した４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体の産生及び特徴を確認するために、ヒト４－１ＢＢ及びＨＥＲ２に結合するこれらの抗体の能力をＳＰＲによって評価した。４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性バリアント１６６０１、１６６０５、１６６７５、１６６７９に加えて、対照抗体バリアント１９３５３（トラスツズマブ、４－１ＢＢに結合する両方の重鎖のＣ末端に２つのアンチカリンドメインを有する）を評価した。

【０４４３】

ＳＰＲによる抗体への４－１ＢＢの結合

４－１ＢＢ抗体バリアントに対する４－１ＢＢ結合親和性を決定するための表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）結合アッセイを、ＰＢＳ－Ｔ（ＰＢＳ＋０．０５％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ２０）ランニング緩衝液（０．５Ｍ　ＥＤＴＡストック溶液を添加して３．０ｍＭ最終濃度とした）を用いて２５℃の温度で、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）Ｔ２００機器（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｍｉｓｓｉｓｓａｕｇａ，ＯＮ，Ｃａｎａｄａ）上で実施した。ＣＭ５シリーズＳセンサーチップ、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）アミンカップリングキット（ＮＨＳ、ＥＤＣ及び１Ｍエタノールアミン）、ならびに１０ｍＭ酢酸ナトリウム緩衝液を全てＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅから購入した。０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０を含むＰＢＳランニング緩衝液（ＰＢＳ－Ｔ）を、Ｔｅｋｎｏｖａ　Ｉｎｃ．（Ｈｏｌｌｉｓｔｅｒ，ＣＡ）から購入した。ヤギポリクローナル抗ヒトＦｃ抗体を、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｉｎｃ．（Ｗｅｓｔ　Ｇｒｏｖｅ，ＰＡ）から購入した。

【０４４４】

４－１ＢＢ抗原への抗体のＳＰＲ結合は、２ステップで行った：抗ヒトＦｃ特異的ポリクローナル抗体表面上への抗体の間接的捕捉、それに続く５つの濃度の精製ヒト単量体４－１ＢＢ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７０）の注入。単量体４－１ＢＢタンパク質を、４－１ＢＢ－Ｆｃ融合タンパク質（ｖ１６７３０）を切断することによって作製した。４－１ＢＢ－Ｆｃを、上記実施例１の抗体と同様に発現させて、プロテインＡで精製した。構築物を、４－１ＢＢとＦｃとの間に第Ｘａ因子切断部位を含み、Ｆｃのｃ末端に１０×Ｈｉｓタグを用いて作製した。

【０４４５】

ｄＰＢＳ中のｖ１６７３０を、５ｍＬ　Ｚｅｂａスピンカラム（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して第Ｘａ因子切断緩衝液（２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、２ｍＭ　ＣａＣｌ２（ｐＨ８））に緩衝液交換し、０．４５％（ｗ／ｗ）の第Ｘａ因子（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ，Ｗｈｉｔｂｙ，ＯＮ，Ｃａｎａｄａ）を用いて室温で一晩切断した。切断反応を、阻害剤として最終濃度０．３７２μＭの１，５－ダンシル－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－クロロメチルケトン（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ，ＵＳＡ）を添加することによって停止させた。満足のいく切断を、ＮＲ＋Ｒ　ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって検証した。続いて、切断反応混合物を

、ｄＰＢＳで平衡化した１ｍＬのＨｉＴｒａｐ　Ｎｉ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　Ｅｘｃｅｌ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）カラムに流し、カラムを５倍ＣＶ　ｄＰＢＳで洗浄した。切断した４１ＢＢタンパク質をフロースルー画分に収集した。タンパク質試料を重力によりｍＡｂ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅに適用することによって、残存Ｆｃを、プロテインＡ精製を使用して除去した。フロースルーは、ｄＰＢＳで平衡化したＳｕｐｅｒｄｅｘ　２００　１０／３０カラムに流した。主要な４１ＢＢ産物に対応する画分を収集し、ＳＰＲに使用した。

【０４４６】

抗ヒトＦｃ表面を、ＣＭ５シリーズＳセンサーチップ上で、製造業者（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）が記載しているような標準的なアミンカップリング方法によって調製した。簡潔に述べると、ＥＤＣ／ＮＨＳ活性化の直後に、１０ｍＭ　ＮａＯＡｃ（ｐＨ４．５）中の２５μｇ／ｍＬの抗ヒトＦｃ溶液を、およそ２０００レゾナンスユニット（ＲＵ）が４つのフローセル全てで固定化されるまで、１０μＬ／分の流速で４２０秒間注入した。残存する活性基を、１Ｍエタノールアミンを１０μＬ／分で４２０秒間注入することによってクエンチした。

【０４４７】

分析用の抗体を、５μｇ／ｍＬの溶液を１０μＬ／分の流速で６０秒間注入することによって抗Ｆｃ表面上に捕捉した。シングルサイクルカイネティクスを使用して、ブランク緩衝液対照を含む、４０ｎＭで開始する４－１ＢＢの５つの濃度の２倍希釈系列（上清及び精製抗体の両方の実行について）を、６００秒の解離相で１８０秒間、４０μＬ／分で順次注入し、結果として緩衝液ブランク参照を含む一連のセンサーグラムを得た。実験を２５℃の一定温度で実施した。抗ヒトＦｃ表面を再生し、１２０秒間４０μＬ／分で１０ｍＭグリシン／ＨＣｌ（ｐＨ１．５）を１回注入することによって、次の注入サイクルのために調製した。ブランクを差し引いたセンサーグラムを、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）Ｔ２００評価ソフトウェアｖ３．０を使用して分析した。次いで、ブランクを差し引いたセンサーグラムを、１：１のラングミュア結合モデルにフィッティングした。

【０４４８】

ＳＰＲによる抗体へのＨＥＲ２の結合

抗Ｆｃ捕捉チップを上記と同様に調製し、次いで５０μｇ／ｍｌの分析用抗体を１０μｌ／分の流速で６０秒間チップに注入した。シングルサイクルカイネティクスを使用して、ブランク緩衝液対照を含む、４０ｎＭで開始するＨＥＲ２（組換えヒトＨｅｒ－２アミノ酸２３～６５２を有する、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）の５つの濃度の２倍希釈系列（上清及び精製抗体の両方の実行について）を、１８００秒の解離相で１８０秒間、５０μＬ／分で順次注入し、結果として緩衝液ブランク参照を含む一連のセンサーグラムを得た。実験を２５℃の一定温度で実施した。抗ヒトＦｃ表面を再生し、１２０秒間４０μＬ／分で１０ｍＭグリシン／ＨＣｌ（ｐＨ１．５）を１回注入することによって、次の注入サイクルのために調製した。ブランクを差し引いたセンサーグラムを、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）Ｔ２００評価ソフトウェアｖ３．０を使用して分析した。次いで、ブランクを差し引いたセンサーグラムを１：１のラングミュア結合モデルにフィッティングして、以下の表２に示すｋａ、ｋｄ及びＫＤ値を得た。

【０４４９】

表２：標的に結合する二重特異性抗体構築物の能力

バリアント	HER2			4-1BB		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
16601	9.44×10^{4}	7.63×10^{-5}	8.09×10^{-10}	5.61×10^{5}	1.15×10^{-2}	2.05×10^{-8}
16605	4.18×10^{4}	7.83×10^{-5}	1.88×10^{-9}	1.03×10^{6}	1.32×10^{-2}	1.29×10^{-8}
16675	1.02×10^{5}	8.08×10^{-5}	7.91×10^{-10}	7.89×10^{5}	1.35×10^{-2}	1.71×10^{-8}
16679	4.96×10^{4}	6.61×10^{-5}	1.33×10^{-9}	1.04×10^{6}	1.34×10^{-2}	1.30×10^{-8}
19353	1.1×10^{5}	6.76×10^{-5}	6.16×10^{-10}	1.71×10^{4}	6.01×10^{-3}	3.51×10^{-7}

【０４５０】
表２は、異なる形式の抗体が、形式にかかわらず、同様の親和性でそれらの標的に依然として結合できることを示している。Ｃ末端トラスツズマブｓｃＦｖを有するバリアントのｖ１６６０５及びｖ１６６７９は、Ｎ末端ｓｃＦｖを有する抗体と比較して、約２～３分の１のＫＤ低下を示したが、これはわずかな変化であると判断し、機能に影響を及ぼすとは予想しなかった。全ての４－１ＢＢ抗体が同様のＫＤ値を示し、抗４－１ＢＢ　アンチカリン　ｖ１９３５３は、抗体と比較して４－１ＢＢに対する親和性が低いことを示した。
【０４５１】
実施例３：ＮＦ－ｋＢ－ルシフェラーゼレポーターアッセイにおいて４－１ＢＢ活性を刺激する４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体構築物の能力
ＨＥＲ２を発現する腫瘍細胞の存在下で４－１ＢＢ活性を刺激する二重特異性４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体の能力を試験するために、レポーター遺伝子アッセイを、４－１ＢＢ下流の、ルシフェラーゼを誘導するＮＦ－ｋＢレポーターへのシグナル伝達の尺度として使用した。試験した４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体は、バリアント１６６７５、１６６７９、１５５３４、１６６０１、及び１６６０５を含んでいた。対照構築物１９３５３、１０４０、１６９９２、及び１２９５２も試験した。
【０４５２】
ＨＥＲ２＋腫瘍細胞との関連で４－１ＢＢを活性化する二重特異性抗体の能力を、共培養アッセイを使用して測定した。このアッセイでは、４－１ＢＢを発現するように操作したＪｕｒｋａｔ細胞及びＮＦ－ｋＢ部位によって誘導されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を使用した。このアッセイは、細胞表面上の４－１ＢＢから核に至るまでのシグナル伝達を測定する。２つの異なる腫瘍株、高レベルのＨＥＲ２を発現するＳＫＯＶ３、及び低レベルのＨＥＲ２を発現するＭＤＡ－ＭＢ－４６８を使用した。４－１ＢＢの活性化がＨＥＲ２依存性である場合、活性化はＳＫＯＶ３細胞との共培養では見られるが、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８細胞では見られないはずである。
【０４５３】
アッセイの前日、ＴＣ処理した、白色のポリスチレン３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）を、４０μＬ／ウェルのマウス抗ヒトＣＤ３抗体ＯＫＴ３（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を用いて、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（Ｇｉｂｃｏ）中５μｇ／ｍＬで処理した。パラフィルムで包むことによって、プレートをプレートの蓋に密封した。プレートを４℃で一晩インキュベートした。翌日、プレートの内容物を吸引し、プレートを、４０５ＨＴ　ＥＬＩＳＡプレートウォッシャー（Ｂｉｏｔｅｋ）を使用して、蒸留水（１２０μＬ／ウェル）を３回交換して洗浄した。次いで、プレートはアッセイですぐに使用できる状態となった。
【０４５４】
二重特異性抗体を、アッセイ緩衝液（ＲＰＭＩ（Ｇｉｂｃｏ）／１％ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ））で４００ｎＭ（最終アッセイ濃度１００ｎＭ）に希釈した。１５μＬの量を、上記のようにＯＫＴ３で処理した３８４ウェルプレートのウェルにピペットで分注し、バリアントの最高濃度を得た。５μＬの量を、２番目に高い濃度のウェル用に、次のウェルの１０μＬ量のアッセイ緩衝液にピペットで分注し、混合して３倍希釈物を得た。これを繰り返して、２番目に高いウェルから３番目に高いウェルへと移行して最低濃度のウェルとなるまで行い、残った５μＬ量を除去した。次いで、１０μＬのＳＫＯＶ３またはＭＤＡ－ＭＢ－４６８腫瘍細胞のいずれかを２×10^6細胞／ｍＬの密度で添加し、２×10^4細胞／ウェルを得た。ＮＦκＢ　ｌｕｃ２Ｐ／４－１ＢＢ　Ｔｈａｗ－ａｎｄ－Ｕｓｅ　Ｊｕｒｋａｔ細胞（Ｐｒｏｍｅｇａ）を、製造業者の指示に従って３７℃で解凍し、５．８ｍＬのアッセイ緩衝液で希釈した。２０μＬ量のレポーター細胞懸濁液を、およそ１×10^6細胞／ｍＬ（約２×10^4細胞）でバリアント／エフェクター細胞混合物を含有する各ウェルに添加した。
【０４５５】

次いで、バリアントとの共培養細胞を、３７℃で５％CO_2雰囲気中において５時間インキュベートし、次いで１０分間卓上で室温まで平衡化した。４０μＬ量のＢｉｏ－Ｇｌｏ（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ）ルシフェラーゼ基質試薬をプレートの各ウェルに添加し、室温で１０分間インキュベートした。プレートを、Ｓｙｎｅｒｇｙ（商標）Ｈ１（Ｂｉｏｔｅｋ）マルチモードプレートリーダー上において発光モードで走査した。データを、Ｐｒｉｓｍ７（ＧｒａｐｈＰａｄ）及び４パラメータ変数スロープ非線形フィッティングを使用して分析した。

【０４５６】

結果

４－１ＢＢ結合アームを有する全てのバリアントが、ＳＫＯＶ－３細胞と共培養した場合の本アッセイにおけるルシフェラーゼの産生によって測定した通り、４－１ＢＢの下流に用量依存的ＮＦ－ｋＢシグナル伝達を誘導した（図４Ａ～４Ｉ）。比較すると、活性を有するバリアントは、ＭＤＡ－ＭＤ－４６８細胞に対してより低い活性を示したため、これはＳＫＯＶ－３細胞の表面上におけるＨＥＲ２の存在が抗体の架橋を誘導し、４－１ＢＢシグナル伝達を増強したことを示唆していた。４－１ＢＢの最も低い活性化は、ｖ１６６０１バリアントで見られた。ｖ１６６０５及びｖ１６６７５は、より高い活性を示した。ｖ１６６７９は、最大効力（ＥＣ５０）及び活性（最大ＲＬＵ）によって決定した通り、最高の活性を示した。陽性対照の４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体ｖ１９３５３は、ｖ１６６０１及びｖ１６６０５よりも高いが、ｖ１６６７５及びｖ１６６７９よりは低い中程度の効力を示した。しかしながら、ｖ１９３５３（リポカリン４－１ＢＢ結合ドメインを有する）は、抗体ベースの４－１ＢＢアゴニストと比較して、最大ＲＬＵによって与えられたように低い活性を示した。４－１ＢＢ単一特異性対照バリアントｖ１２５９２は、より低濃度で低い活性を示し、濃度と共に活性が増加したが、この抗体の活性は、ＭＤＡ－ＭＤ－４６８細胞と比較してＳＫＯＶ３細胞の存在下では増加しなかった。対照バリアントｖ１０４０は、４－１ＢＢの活性化において活性を全く示さず、これは実験に対するＨＥＲ２結合アームの直接効果が全くなかったことを示唆していた。ｖ１６９９２も同様に、非結合対照抗体の効果を全く示さなかった。結果の概要を表３に提供する。

【０４５７】

表３：４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体構築物の活性

バリアント	EC_{50} (pM)	最大活性 (RLU)
v16601	2624	27917
v16605	400.7	92032
v16675	56.92	80946
v16679	30.09	131190
v19353	101.9	67157
v15534	237.3	74426

【０４５８】

このデータから、２つの抗４－１ＢＢ結合アームを有する構築物は、１つの抗４－１ＢＢアームを有する構築物よりも高い活性を示したと思われた。４－１ＢＢ結合部位に近接したＨｅｒ２結合部位を有する構築物（例えば、ｖ１６６０１及びｖ１６６７５）は、４－１ＢＢ結合部位から遠位にあるＨｅｒ２結合部位を有する構築物（例えば、ｖ１６６０５及びｖ１６６７９）よりも活性が低いように見えた。

【０４５９】

実施例４：初代Ｔ細胞－腫瘍共培養アッセイ

４－１ＢＢ×ＨＥＲ２構築物の活性を、腫瘍細胞と共培養した初代Ｔ細胞を使用して比較も行った。Ｔ細胞の活性化、及び４－１ＢＢの効果をより広く調べるために、Ｔ細胞によるＩＦＮγまたはＩＬ－２などのサイトカインの産生を、Ｔ細胞の活性化及び機能の増強の代用として使用した。ＩＬ－２は、活性化後にＴ細胞によって産生される主要なサイトカインでもあり、これはそれらの生存を促進し、Ｔ細胞の活性化と相関する。この実験

では、ＩＬ－２産生によって測定されるようなＴ細胞の活性化を増強する４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体の能力を検査し、その場合にＴ細胞は最適以下の量の抗ＣＤ３抗体によって活性化された。二重特異性４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体バリアント１６６０１、１６６０５、１６６７５、及び１６６７９を、対照バリアント１０４０、１２５９２、及びヒトＩｇＧ１陰性対照と共に本実施例で試験した。アッセイを、ＣＤ４＋Ｔ細胞を使用して、以下に記載した通りに実施した。

【０４６０】

実験の前に、９６ウェルプレートを、１００μｌの１μｇ／ｍｌ　ＵＣＨＴ１をウェルに添加することによって抗ＣＤ３でコーティングした。次いで、プレートを４℃で一晩インキュベートした。血液を健康なドナーから入手し、１５００ｒｐｍで５分間遠心分離して血漿を廃棄した。次いで、血液をＰＢＳで希釈し、Ｆｉｃｏｌｌ（商標）上に重ねて入れ、２０００ｒｐｍで２０分間、室温で遠心分離した。次いで、ＰＢＭＣの界面層を採取し、ＰＢＳで洗浄して血小板を除去して再懸濁した。次いで、細胞を計数し、ＰＢＳ、２％ＦＢＳ、１ｍＭ　ＥＤＴＡで１ｍｌあたり５×10^7細胞に希釈し、ＣＤ４＋Ｔ細胞濃縮カクテル（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を５０μｌ／ｍｌ細胞で添加した。次いで、細胞を１０分間室温に置いた。次いで、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）Ｄ磁気粒子（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を１００μｌ／ｍｌ細胞で添加し、混合して５分間室温に置いた。次いで、細胞を、ＰＢＳ／２％ＦＣＳ／１ｍＭ　ＥＤＴＡを使用して１０ｍｌ量に希釈し、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）磁石中に置いた。次いで、非選択細胞をデカントし、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）磁石内の新しいチューブに入れ、それらの細胞を新しいチューブにデカントした。

【０４６１】

次いで、ＣＤ４＋Ｔ細胞を、ＲＰＭＩ－１６４０、１０％ＦＣＳ、１％ペニシリン－ストレプトマイシンで２回洗浄し、10^6細胞／ｍｌに希釈して、抗ＣＤ３（ＵＣＨＴ１）でプレコーティングしておいた９６ウェルプレートに１ウェルあたり１００μｌを添加した。ＳＫＢＲ３細胞を入手し、２×10^5細胞／ｍｌに希釈してウェルに５０μｌを添加した。抗体試料もＲＰＭＩ－１６４０、１０％ＦＣＳ、１％ペニシリン－ストレプトマイシンで４０ｎＭに希釈し、５０μｌの得られた溶液をウェルごとに添加した（１０ｎＭの最終濃度）。いくつかの場合には、抗Ｆｃ抗体を使用して抗体を架橋した。次いで、プレートを３７℃で５％CO_2雰囲気中において３日間インキュベートし、ＥＬＩＳＡによるＩＬ－２濃度分析のために上清を採取した。

【０４６２】

結果

４－１ＢＢ　ＮＦ－ｋＢレポーター遺伝子アッセイと同様に、最大のＩＬ－２産生がｖ１６６７９で見られ、ｖ１６６７５及びｖ１６６０５は等しいレベルのＩＬ－２を示した（図５、左パネル）。培養物中にＳＫＢＲ３細胞が存在しない場合、いずれの４－１ＢＢ二重特異性の結果であってもＩＬ－２産生の増加は全く見られなかった。抗Ｆｃで架橋したｖ１２５９２を陽性対照として使用し、これは完全に架橋した抗体によって誘導されたシグナル伝達のレベルを表す（図５、右パネル）。このデータは、試験したバリアントのうち、ｖ１６６７９（図２Ｂに記載した形式を有する）が、ｖ１２５９２によって刺激されたレベルを超えるレベルの４－１ＢＢシグナル伝達をＴ細胞において誘導できたことを示していた。

【０４６３】

実施例５：ＩＦＮ－γ産生によって測定したような、ｖ１６６７９、ｖ１９３５３及びｖ１２５９２によるＴ細胞の活性化の比較。

ｖ１６６７９は、レポーター遺伝子アッセイに加えて初代Ｔ細胞－腫瘍共培養の両方において、最も活性な４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性であるように思われたため、ＳＫＢＲ３細胞との共培養でＴ細胞によるサイトカイン産生を刺激するこのバリアントの能力を、陽性対照構築物ｖ１９３５３及びｖ１２５９２と比較した。この実験では、以下に記載したように、ＩＦＮγ産生をＴ細胞活性化の尺度として使用した。

【０４６４】
４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体を、アッセイ培地（１％ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ）を含む、５％ヒトＡＢ血清を含有するＲＰＭＩ）中において１５０ｎＭで調製した。次いで、１５０ｎＭの希釈抗体２０μｌを、滅菌３８４ウェル細胞培養プレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）の最高濃度ウェルに添加し、次いで抗体を１：３に段階希釈して、より低い抗体濃度を生成した。
【０４６５】
ＳＫＢＲ３腫瘍細胞をＲＰＭＩ、１０％ＦＣＳ中で培養し、０．０５％トリプシン－ＥＤＴＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で処理してプレートからそれらを除去し、収集して計数した。遠心分離後、腫瘍細胞を、１ｍｌあたり10^6細胞の濃度でアッセイ培地中に再懸濁した。各条件に従って、10^4腫瘍細胞（１０μｌ）をウェルごとに添加した。人工ＡＰＣ（ａＡＰＣ／ＣＨＯ－Ｋ１細胞、Ｐｒｏｍｅｇａ）を、細胞解離緩衝液を使用して収集し、計数した。これらの細胞は、細胞の表面上に抗ＣＤ３（ＯＫＴ３）及びＰＤ－Ｌ１を発現し、これを使用して非特異的様式でＴ細胞を刺激した。遠心分離後、人工ＡＰＣ細胞を、１ｍｌあたり10^6細胞の濃度でアッセイ培地中に再懸濁した。Ｔ細胞を解凍してペレット化し、計数して１ｍｌあたり2×10^6細胞の濃度でアッセイ培地中に再懸濁した。ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞及び汎Ｔ細胞を、ＢｉｏＩＶＴ、Ｗｅｓｔｂｕｒｙ、ＮＹ、ＵＳＡまたはＳｔｅｍｃｅｌｌ、Ｖａｎｃｏｕｖｅｒ、ＢＣ、Ｃａｎａｄａから購入した。
【０４６６】
次いで、各々が別々のドナーに由来するａＡＰＣ／ＣＨＯ－Ｋ１及びＣＤ８＋、ＣＤ４＋Ｔ細胞または汎Ｔ細胞を１：２の比で混合し、３０μｌの細胞混合物を、１０μｌのＳＫＢＲ３腫瘍細胞と共に３８４ウェルプレートに添加した。次いで、プレートを３７℃で５％CO_2雰囲気中においてインキュベートした。
【０４６７】
４日後、上清を収集して、ホモジニアス時間分解蛍光ＥＬＩＳＡ（ＨＴＲＦ（商標））を実施した。５μｌの上清、５μｌの段階希釈ＩＦＮγ標準物または５μｌのＰＢＳのいずれかを、白色丸底３８４浅型ウェルプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）のウェルに添加した。抗ＩＦＮγ－クリプタート抗体（Ｃｉｓｂｉｏ，Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）及び抗ＩＦＮγ－ＸＬ（Ｃｉｓｂｉｏ，Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）抗体を、検出緩衝液＃３（Ｃｉｓｂｉｏ，Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）中で２０倍に希釈し、２μｌの各希釈抗体をウェルあたり１１μｌのＰＢＳと混合した。１５μｌのこの抗体カクテルを、５μｌの実験上清または標準物と共に３８４ウェルプレートのウェルに添加した。次いで、プレートを密封し、一晩室温に置いた。翌日、プレートをＢｉｏｔｅｋリーダー上において６６５及び６２０ｎｍで読み取り、ＰＢＳのみのウェルを使用してプレート吸収を補正した後、値を６６５ｎｍ／６２０ｎｍの読み取り値の比として報告した。ＩＦＮγ濃度を、検量線を使用して算出した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　ｖ７をデータ分析に使用し、非線形４パラメータモデルを使用した。
【０４６８】
結果
結果を図６に示し、これは複数の独立したＣＤ４及びＣＤ８Ｔ細胞ドナーに加えて単一の汎Ｔ細胞ドナーを含む。反応が少数のドナーのみに見られたかどうかを試験するために、これを行った。全ＣＤ４、ＣＤ８及び汎Ｔ細胞ドナーにわたって、ｖ１６６７９は、ＳＫＢＲ３細胞との共培養においてＴ細胞によるＩＦＮγ産生の用量依存的増加を示した。ｖ１６６７９はまた、ｖ１９３５３と比較して、はるかに高い最大サイトカイン産生及びより高い効力を示した。ｖ１２５９２は、この実験では活性ではなく、陰性対照ｖ１３７２５で見られる活性よりも高い活性を示さず、これはｖ１２５９２が活性でない条件では、ｖ１６６７９が活性であることを示唆していた。
【０４６９】
実施例６：４－１ＢＢに結合する抗体の生成及びマウス－ヒトキメラ抗体の調製

４－１ＢＢを標的とする追加の抗体を、ＩｍｍｕｎｏＰｒｅｃｉｓｅ（Ｖｉｃｔｏｒｉａ，Ｃａｎａｄａ）により、自社独自のＲａｐｉｄＰｒｉｍｅ免疫化戦略を使用してマウスを免疫化することによって生成した。

【０４７０】

簡潔に述べると、Ｂａｌｂ／ｃ及びＮＺＢ／Ｗマウスを、ヒト４－１ＢＢ－Ｈｉｓタンパク質またはヒト４－１ＢＢ－Ｈｉｓ及びマウス４－１ＢＢ－Ｆｃの混合物（Ａｃｒｏ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｎｅｗａｒｋ，ＤＥ）で免疫化し、脾臓を取り出して切断し、単一細胞を得た。次いで、脾細胞を骨髄腫パートナー株と融合させてハイブリドーマを作製した。ハイブリドーマ細胞を限界希釈によってクローニングし、上清をスクリーニングのために採取した。

【０４７１】

ヒト、カニクイザル（Ｍａｃａｃａ ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）及び／またはマウス（Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ）４－１ＢＢに結合する抗体を、ＥＬＩＳＡによって同定した。９６ウェルプレートを、炭酸緩衝液（ｐＨ９．６）中のヒト、カニクイザルまたはマウス４－１ＢＢの０．１μｇ／ｍｌ溶液１００μｌを４℃で一晩添加することによってコーティングした。次いで、ウェルをＰＢＳ中の３％脱脂粉乳を使用することによって室温で１時間ブロックし、続いて３７℃で１時間振盪しながら未希釈ハイブリドーマ上清（１００μｌ／ウェル）を添加した。次いで、抗体を、１：１００００のヤギ抗マウスＩｇＧ／ＩｇＭ（Ｈ＋Ｌ）－ＨＲＰを、ＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０中１００μｌ／ウェルで使用して、３７℃で１時間振盪しながら検出した。次いで、ウェル内のＨＲＰの存在を、ＴＭＢ基質（５０μｌ／ウェル）を暗所で３分間使用して検出し、続いて５０μｌの１Ｍ ＨＣｌを添加して反応を停止させた。次いで、プレートを４５０ｎｍで読み取った。同じ方法を使用して、抗体をさらにカウンタースクリーニングし、ＴＮＦスーパーファミリーメンバーのＯｘ４０及びＣＤ４０及びＧＩＴＲに結合した抗体を除外した。

【０４７２】

結果

ヒト４－１ＢＢに結合する２４の抗体を、シーケンシング及びさらなる特徴付けに進めた。これらの抗体のいくつかは、カニクイザルまたはマウス４－１ＢＢにも結合した。

【０４７３】

抗体回収

次いで、ＥＬＩＳＡによって選択した２４の抗体をシーケンシングし、完全ＶＨ及びＶＬ配列を得た。ハイブリドーマ細胞からＲＮＡを調製するために、細胞を冷リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７．４）で１回洗浄し、直ちにＲＮｅａｓｙ Ｐｌｕｓ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（ＱＩＡｇｅｎ）によって処理した。全ＲＮＡをヌクレアーゼフリー水で溶出し、ＡＭＶ逆転写酵素（ＮＥＢ）を使用してオリゴ（ｄＴ$_{20}$）でプライミングし、ｍＲＮＡをｃＤＮＡに変換した。

【０４７４】

重鎖及び軽鎖抗体コード配列の最初のＰＣＲを、Ｂａｂｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．（Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １９９６ Ｊｕｌ ２３；９３（１５）：７８４３）及びｖｏｎ Ｂｏｅｈｍｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔ Ｐｒｏｔｏｃ．２０１６ Ｏｃｔ；１１（１０）：１９０８）から変更したプライマー及び方法を使用して実施し、ｃＤＮＡを核酸鋳型として用いた。ＰＣＲ産物を、Ｚｅｒｏ Ｂｌｕｎｔ（商標）ＴＯＰＯ（商標）ＰＣＲクローニングキット（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用してｐＣＲＴＯＰＯ４ベクターにクローニングし、Ｅ．ｃｌｏｎｉ（商標）細胞（Ｌｕｃｉｇｅｎ）に形質転換した。抗生物質耐性クローンをシーケンシングし、固有の抗体コード配列を分析した。

【０４７５】

次いで、ネステッドＰＣＲ反応をこれらの固有の配列に対して、Ｖセグメントファミリー及びＪセグメントファミリー特異的プライマーを使用して実施した。次いで、得られたアンプリコンをｐＴＴ５ベースの発現プラスミド（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ

Ｃｏｕｎｃｉｌ，Ｍｏｎｔｒｅａｌ，ＱＣ）にクローニングした。単一のハイブリドーマ試料から出現する固有の重鎖配列及び軽鎖配列を、ＨＥＫ２９３－６Ｅ細胞（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌ）中において全ての可能な組合せで共発現させ、正確な重鎖及び軽鎖のペアを決定した。産生された抗体を、ＨＥＫ２９３細胞上で一過的に発現した抗原への結合についてアッセイした。

【０４７６】

結果

ヒト４－１ＢＢに結合するものとして最初に同定した２４種の抗体のうち、合計で１８種のペア抗体ＶＨ及びＶＬ配列（表１３に示す）をハイブリドーマから得て、マウスＶＨ及びＶＬドメインならびにヒトＩｇＧ１ Ｆｃを有するヒト－マウスキメラ抗体としてｐＴＴ５ベクターにクローニングした。マウスＶＨドメインを、ヒトＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３構築物とインフレームでクローニングし、マウスＶＬドメインを、ヒトカッパＣＬドメインとインフレームでクローニングした。

【０４７７】

４－１ＢＢキメラ抗体の発現

１８種のマウス－ヒトキメラ４－１ＢＢ抗体を、ＨＥＫ２９３－６Ｅ細胞に２つのプラスミドをトランスフェクトすることによって作製し、一方のプラスミドが重鎖を含有し、他方のプラスミドは軽鎖を含有した。

【０４７８】

ＨＥＫ２９３－６Ｅ細胞をトランスフェクションの７２時間前に１：１０に分割し、増殖期の細胞を確保した。次いで、これらの細胞を計数し、10^6細胞ｍｌ$^{-1}$でＯｐｔｉＭＥＭ（商標）（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）中において再懸濁した。トランスフェクション混合液を、３０μｌの２９３ｆｅｃｔｉｎ（商標）（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）及び１．５ｍｌのＯｐｔｉＭＥＭ（商標）を混合することによって作製した。次いで、この混合液を室温でインキュベートした。５分後、１．５ｍｌのＯｐｔｉＭＥＭ（商標）及びｐＴＴ５ベクター中の抗体重鎖または軽鎖を含有するプラスミドの各々１５μｇを添加した。次いで、この混合物を室温で２０分間置き、次いで細胞に滴下して総体積を３ｍｌとした。次いで、細胞を３７℃で５％ＣＯ２雰囲気中において、１２０ｒｐｍの振盪インキュベーター内に５日間置いた。

【０４７９】

いくつかの場合には、上清内の抗体レベルを、プロテインＡチップを備えたＯｃｔｅｔ（商標）ＲＥＤ９６（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して定量し、上清をすぐにアッセイに使用した。

【０４８０】

プロテインＡを使用して、上清をさらに精製した。抗体を精製するために、細胞を、１０００ｒｃｆで１５分間遠心分離することによって抗体上清から最初に除去した。次いで、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａ Ｇｒａｖｉｔｒａｐ（商標）カラムを、１０ｍｌのＰＢＳを使用した平衡化によって調製し、続いて１０ｍｌのバッチで抗体上清を流した。全ての上清がカラムを通過して流れたら、カラムを２回、毎回１０ｍｌのＰＢＳを用いて洗浄した。抗体の溶出を、３ｍｌの０．１Ｍグリシン－ＨＣｌ（ｐＨ２．７）の添加によって実施した。次いで、溶出した抗体試料を１Ｍ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ９）を使用して中和した。

【０４８１】

抗体試料を濃縮して緩衝液交換を実施するために、抗体試料をＶｉｖａｓｐｉｎ（商標）３０ｋＤａ ＭＷＣＯタンパク質濃縮機スピンカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に載せた。次いで、カラムを３０００ｒｃｆで７分間回転させて、抗体を濃縮した。次いで、４ｍｌのＰＢＳをカラムに添加して緩衝液を交換し、次いでカラムを再度回転させて緩衝液をＰＢＳに交換した。次いで、得られた溶液中の抗体レベルを、２６０ｎｍ／２８０ｎｍの吸光度比を使用し、Ｎａｎｏｄｒｏｐ（商標）分光光度計（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）を使用して測定した。

【０４８２】

実施例７：４－１ＢＢ　ＮＦ－ｋＢ－ルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるキメラ４－１ＢＢ抗体の活性

マウス－ヒトキメラ４－１ＢＢ抗体が４－１ＢＢの活性化及び下流のシグナル伝達を刺激する能力を試験するために、レポーター遺伝子アッセイを使用した。この実験で使用した細胞は、シグナル伝達が４－１ＢＢ受容体のライゲーションによって誘導される場合に、ＮＦ－ｋＢプロモーターの制御下でルシフェラーゼを産生する。

【０４８３】

この実験は、二重特異性抗体の代わりに抗体上清を使用し、腫瘍細胞を全く使用しなかったことを除いて、実施例３に記載したものに類似した方法で設定した。抗体上清を、アッセイ緩衝液（ＲＰＭＩ（Ｇｉｂｃｏ）／１％ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ））で５０００ｎｇ／ｍｌ、１６６６ｎｇ／ｍｌ、５５４ｎｇ／ｍｌ及び１８４ｎｇ／ｍｌに希釈した。次いで、ウサギ抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃ（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）ポリクローナル二次抗体を１５０００ｎｇ／ｍｌの濃度に添加し、抗体混合物を室温に置いた。

【０４８４】

４５分後、３０μｌの抗体混合物をウェルに添加した。上清中の抗体濃度が５０００ｎｇ／ｍｌ未満の場合、上清を未希釈から希釈した（ｖ２００２３、ｖ２００２５、ｖ２００２８、ｖ２２０３３、ｖ２２０３４）。陽性対照として、ｖ１２５９２を上清（ＥＳＮ）またはＲＰＭＩのいずれかで希釈した。陰性対照は、ＥＳＮで希釈したｖ１６９９２であった。次いで、４－１ＢＢ　Ｔｈａｗ－ａｎｄ－ｕｓｅ　Ｊｕｒｋａｔ細胞（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し、続いて５時間インキュベートして、次いで実施例３に記載したようにＢｉｏ－Ｇｌｏ（商標）試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加した。実施例３と同様に、データを取得して分析した。

【０４８５】

結果

８つの抗体：ｖ２００２１、ｖ２００２２、ｖ２００２３、ｖ２００２５、ｖ２００２９、ｖ２００３２、ｖ２００３６、ｖ２００３７がルシフェラーゼの産生を誘導し、これはそれらが４－１ＢＢを刺激することを示唆していた（図７）。次いで、これらの抗体を上清から精製し、それらがどの４－１ＢＢドメインに結合したかについての評価に進めた。

【０４８６】

実施例８：４－１ＢＢドメイン結合の決定

キメラ抗体がヒト４－１ＢＢのどのドメインを認識したのかを決定するために、キメラ抗体を、ヒト４－１ＢＢ、イヌ４－１ＢＢ及びヒト－イヌ４－１ＢＢキメラタンパク質への結合について試験した。ヒト－イヌ４－１ＢＢタンパク質は、ヒト４－１ＢＢをイヌ４－１ＢＢに改変する一連の変異をドメイン４内に含んだ。

【０４８７】

ヒト、イヌ及びヒト－イヌ４－１ＢＢの調製

可溶性ヒト、イヌ及びヒト－イヌキメラ４－１ＢＢの発現構築物を生成するために、４－１ＢＢ　ＥＣＤ－ＴＥＶ－ＩｇＧ１ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３－１０×Ｈｉｓを有する合成ＤＮＡを作製した。以下の表４はこれらの構築物の配列を提供し、図８Ａは、これらの構築物に関する４－１ＢＢ部分の図を提供する。イヌ及びヒトの両方の４－１ＢＢ細胞外ドメインは、Ｕｎｉｐｒｏｔから取得した４－１ＢＢタンパク質配列（イヌ及びヒト４－１ＢＢについて、それぞれＩＤ　Ｅ２Ｒ１Ｒ９及びＱ０７０１１）の残基２４～１８６を含んだ。ドメイン４のイヌ４－１ＢＢを模倣するヒト－イヌキメラの変異は、Ｋ１１５Ｑ、Ｃ１２１Ｒ、Ｒ１３４Ｑ、Ｒ１５４Ｓ及びＶ１５６Ａであった（ＷＯ２０１２／０３２４３３に記載されている）。

【０４８８】

表４：４－１ＢＢドメイン結合構築物

名称	SEQ ID NO:	配列
4-1BBヒト	39	LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCK GVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTK KGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCG PSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQENLYFQSPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGHHHHHHHHHH
4-1BB イヌ-ヒト	40	LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCK GVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTK QGCKDCRFGTFNDQKRGICQPWTNCSLDGKSVLVNGTKESDAVCG PSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQENLYFQSPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGHHHHHHHHHH
4-1BBイヌ	41	IQDSCSKCPAGTFCGKNKSQICIPCPPNSFSSTSGQKACDICRQCEG VFRTKKVCSPISNAECECISGFHCLGAGCTMCEQDCKQGQELTKQG SCKDCRFGTFNDQKHGICQPWTNCSLDGKSVLVNGTKESDAVCGP ASAGFSPGTASATTPAPARDPGHTSQENLYFQSPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGHHHHHHHHHH

【０４８９】

次いで、４－１ＢＢ発現構築物を含有するｐＴＴ５ベクターを、５００ｍｌの培養体積を使用したことを除いて、実施例１の抗体に類似した方法で作製かつ精製した。Ｃａｌｉｐｅｒの結果は、ヒト、イヌ及びヒト－イヌ４－１ＢＢキメラ構築物が実質的に純粋な形態で調製されたことを示した。

【０４９０】

ＥＬＩＳＡによる４－１ＢＢ抗体のドメインマッピング

可溶性抗原結合ＥＬＩＳＡを実施して、４－１ＢＢドメイン４の外側に結合する抗体の能力について抗体を評価した。目標は、試料がヒト４－１ＢＢに対してハイブリッドまたはヒト－イヌ４－１ＢＢキメラとの示差的結合を有するかどうかを決定することであり、これは結合がドメイン４の外側に存在するか否かを示唆していた。しかしながら、試験抗体がイヌ４－１ＢＢに結合できた場合、この方法によるドメイン４への結合評価は行わなかった。

【０４９１】

可溶性ヒト、イヌまたはヒト－イヌ４－１ＢＢ－Ｆｃタンパク質を、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ，Ｗｈｅｔｈａｍ，ＭＡ）中において４００ｎｇ／ｍＬで調製した。４－１ＢＢ－Ｆｃタンパク質を５０μＬ／ウェルで９６ウェル平底ＥＬＩＳＡプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３３６８）のウェルに添加した。プレートを蓋で覆い、パラフィルムで密封して４℃で一晩置いた。翌日、ＢｉｏＴｅｋ　４０５ＨＴマイクロプレートウォッシャー（ＢｉｏＴｅｋ，Ｗｉｎｏｏｓｋｉ，ＶＴ）を使用して、プレートを３００μＬ／ウェルの蒸留水で３回洗浄し、軽く叩いて乾燥させた。次いで、ウェルを、２００μＬ／ウェルのブロッキング緩衝液（ＰＢＳ中の２％ｗ／ｖ脱脂粉乳）を添加することによってブロックし、１時間室温に置いた。プレートを先のように洗浄し、軽く叩いて乾燥させた。次いで、抗体試料をアッセイ緩衝液（ＰＢＳ中の２％ｗ／ｖ脱脂粉乳）で最終１０μｇ／ｍＬに希釈したか、または試料が１０μｇ／ｍＬ未満であった場合は未希

釈で使用した。アッセイプレート中で直接、試料をアッセイ緩衝液で、２連で５倍に段階希釈して１：８にし、最終体積を５０μＬ／ウェルとした。同様に、対照抗体を調製してアッセイ緩衝液で希釈した。抗体試料を含有しないウェルについては、アッセイ緩衝液を５０μＬ／ウェルで添加した。次いで、プレートを蓋で覆い、パラフィルムで密封して４℃で一晩インキュベートした。翌日、プレートを先のようにプレートウォッシャーで洗浄し、軽く叩いて乾燥させた。可溶性抗原への試料結合を検出するために、ペルオキシダーゼＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅヤギ抗ヒトＦ（ａｂ’）$_2$（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ，Ｗｅｓｔ Ｇｒｏｖｅ，ＰＡ）をアッセイ緩衝液中において０．４μｇ／ｍＬで調製した。被覆抗原を検出するために、ペルオキシダーゼＡｆｆｉｎｉＰｕｒｅヤギ抗ヒトＦｃ（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ，Ｗｅｓｔ Ｇｒｏｖｅ，ＰＡ）をアッセイ緩衝液中において１μｇ／ｍＬで調製した。両方の二次抗体を５０μＬ／ウェルで添加し、プレートを室温で３０分間インキュベートした。プレートを先のように洗浄かつ乾燥させ、ＴＭＢ基質（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｄａｎｖｅｒｓ，ＭＡ）を５０μＬ／ウェルで添加した。室温で１０分間インキュベートした後、反応物を１Ｍ ＨＣｌ（ＶＷＲ，Ｒａｄｎｏｒ，ＰＡ）で中和した。ＯＤ４５０でのプレート吸光度を、ＢｉｏＴｅｋ Ｓｙｎｅｒｇｙ（商標）Ｈ１プレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ，Ｗｉｎｏｏｓｋｉ，ＶＴ）上で走査した。

【０４９２】

結果

図９Ａ～図９Ｉに示したように、試験したキメラ抗体全てがヒト４－１ＢＢに結合できた。しかしながら、ｖ２００２３及びｖ２００２９はイヌ４－１ＢＢとも結合したため、これはそれら２つの抗体のドメイン結合が、本方法では評価できないことを示唆していた。残りの抗体は、イヌ４－１ＢＢとは結合しなかった。

【０４９３】

ｖ２００２２、２００２５、ｖ２００３２、ｖ２００３６及びｖ２００３７は、ヒト及びヒト－イヌキメラ４－１ＢＢに対して同等の結合を示し、これはこれら全ての抗体がドメイン４（アミノ酸１１５～１５６）の外側に結合したことを示唆していた。ＭＯＲ７４８０．１－ＩｇＧ１（バリアント１２５９２）は、予想通り、ヒト４－１ＢＢと比較してイヌ－ヒトキメラ４－１ＢＢへの結合の減少を示したため、これはその結合ドメインがアミノ酸１１５～１５６内にあることを示唆していた。試験抗体と同様に、ＩｇＧ１ Ｆｃを有するウレルマブの１種であるｖ１２５９３は、ヒト及びヒト－イヌキメラ４－１ＢＢと等しく結合し、これはその結合ドメインもアミノ酸１１５～１５６の外側にあることを示唆していた。ｖ２００２７はこの実験では結合を示さなかったため、以後の分析から除外した。

【０４９４】

切断型４－１ＢＢタンパク質を使用する抗体のドメイン結合

一部の抗体がイヌ４－１ＢＢに対して交差反応性であったため、抗体がどのドメインに結合したかを決定するには別の方法が必要であった。別の方法として、切断型膜貫通４－１ＢＢ構築物を作製し、４－１ＢＢドメイン３及び４のみを発現するようにした。図８Ｂは、作製した切断型膜貫通４－１ＢＢ構築物の図を提供する。

【０４９５】

４－１ＢＢドメインベクターの構築

全長ヒト４－１ＢＢ（残基２４～２５５）または細胞外ドメイン３及び４（残基８６～２５５）のいずれかを、４－１ＢＢの天然ヒト膜貫通及び細胞内部分と共に有する構築物を合成した。全長マウス４－１ＢＢもクローニングした。全てのベクターはまた、天然シグナルペプチド

(MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRS,

SEQ ID NO:42)

を含有し、シグナルペプチドの切断成功の予測を、ＳｉｇｎａｌＰ　４．１（ｗｗｗ．ｃｂｓ．ｄｔｕ．ｄｋ／ｓｅｒｖｉｃｅｓ／ＳｉｇｎａｌＰ／）を介して行った。全ての構築物を３’－ＥｃｏＲＩ－４－１ＢＢ－ＢａｍＨＩ－５’の形態で合成し、ＥｃｏＲＩ－ＢａｍＨＩ消化ｐＴＴ５ベクターにクローニングした。

【０４９６】

４－１ＢＢへの抗体の結合を試験するために、２９３Ｅ６細胞を前と同様にトランスフェクトしたが、ただし、全てのヒト４－１ＢＢ構築物をマウス４－１ＢＢと共トランスフェクトして、担体タンパク質として機能させたことを除く。トランスフェクションの２４時間後、２×１０^{5}細胞を氷上で１時間２．５μｇの抗体で標識し、次いでＡｔｔｕｎｅサイトメーター（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ，Ｕ．Ｓ．）を使用してフローサイトメトリーによって分析した。抗体を、製造業者の指示を使用してＺｅｎｏｎ－Ａｌｅｘａ－６４７試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）とあらかじめコンジュゲートしておいた。

【０４９７】

結果

この実験の結果を図１０に示す。全ての抗体が、ヒト４－１ＢＢでトランスフェクトした細胞への、ならびにヒト及びマウス４－１ＢＢでトランスフェクトした細胞への結合を示した。抗ＲＳＶ抗体であるバリアント１６９９２を陰性対照として使用した。予想通り、ｖ１２５９２は、４－１ＢＢドメイン３及び４のみの構築物（アミノ酸８６～２５５）でトランスフェクトした細胞への結合を示したが、これは、その仮定した結合ドメインがアミノ酸１１５～１５６（ドメイン４）の間にあるからである。ｖ２００２２、ｖ２００２３、ｖ２００２５、ｖ２００２９、ｖ２００３２、ｖ２００３６及びｖ２００３７抗体は、ドメイン３及び４のみの構築物でトランスフェクトした細胞への結合を示さず、これは抗体の全てがそれらのドメインの外側に結合し、成熟４－１ＢＢタンパク質のアミノ酸２４～８５内のエピトープに少なくとも部分的に結合することを示唆していた。このデータは、ｖ２００２２、ｖ２００２５、ｖ２００２９、ｖ２００３６及びｖ２００３７がドメイン４に結合しないというヒト－イヌキメラ実験の結論を補強する。

【０４９８】

実施例９：カニクイザル及びマウス４－１ＢＢへのキメラ抗４－１ＢＢ抗体の結合

天然膜貫通カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）及びマウス（Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ）４－１ＢＢに対するｖ２００２２、ｖ２００２３、ｖ２００２５、ｖ２００２９、ｖ２００３２、ｖ２００３６及びｖ２００３７の結合を評価するために、均一な細胞結合アッセイを、ＣｅｌｌＩｎｓｉｇｈｔ　ＣＸ５プラットフォーム（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ，Ｗａｔｈａｍ，ＭＡ）を使用して実施した。この実験では、カニクイザルまたはマウス４－１ＢＢのいずれかを一過的に発現する細胞を使用した。

【０４９９】

トランスフェクション用の細胞を調製するために、懸濁液ＨＥＫ２９３－６ｅ細胞（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｏｕｎｃｉｌ　Ｃａｎａｄａ，Ｍｏｎｔｒｅａｌ，ＱＢ）を、３７℃、５％ＣＯ２の加湿インキュベーター内で２５０ｍＬ三角フラスコ（Ｃｏｒｎｉｎｇ，Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ）中の１％ＦＢＳ（Ｃｏｒｎｉｎｇ，Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ）を含む２９３　Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ　Ｍｅｄｉａ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｗａｔｈａｍ，ＭＡ）中において１１５ｒｐｍで回転させながら培養した。トランスフェクション前に、ＨＥＫ２９３－６ｅ細胞を新しい２９３　Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ培地中に１×１０^{6}細胞／ｍＬで再懸濁した。次いで、細胞を、２９３ｆｅｃｔｉｎ（商標）トランスフェクション試薬（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ，Ｗａｔｈａｍ，ＭＡ）を使用し、Ｏｐｔｉ－ＭＥＭ（商標）Ｒｅｄｕｃｅｄ　Ｓｅｒｕｍ　Ｍｅｄｉｕｍ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ，Ｗａｔｈａｍ，ＭＡ）中において１μｇ　ＤＮＡ／１０^{6}細胞の比でトランスフェクトした。細胞を、表５に示すようなｆｌａｇタグを有する全長カニクイザル４－１ＢＢ（ＣＬ＃１１０７０、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４３）、マウス４－１ＢＢ－ｆｌａｇ（ＣＬ＃１１０６３、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４４）のいずれかを含有するｐＴＴ５　ＤＮＡベク

ター、またはトランスフェクション効率の対照としてＧＦＰを含有するベクターでトランスフェクトした。細胞を、３７℃、５％ＣＯ２の加湿インキュベーター内で２４時間、１１５ｒｐｍで回転させながらインキュベートした。

【０５００】

表５：カニクイザルまたはマウス４－１ＢＢ配列

名称	SEQ ID NO:	配列
カニクイザル4-1BB-Flag	43	MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDLCSNCPAGTFCDNN RSQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFKTRKECSS TSNAECDCISGYHCLGAECSMCEQDCKQGQELTKKGCKDC CFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGP SPADLSPGASSATPPAPAREPGHSPQIIFFLALTSTVVLF LLFFLVLDYKDDDDK
マウス4-1BB-Flag	44	MGNNCYNVVVIVLLLVGCEKVGAVQNSCDNCQPGTFCRKY NPVCKSCPPSTFSSIGGQPNCNICRVCAGYFRFKKFCSST HNAECECIEGFHCLGPQCTRCEKDCRPGQELTKQGCKTCS LGTFNDQNGTGVCRPWTNCSLDGRSVLKTGTTEKDVVCGP PVVSFSPSTTISVTPEGGPGGHSLQVLTLFLALTSALLLA LIFITLLFDYKDDDDK

【０５０１】

抗体試料を、未希釈、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ，Ｗａｔｈａｍ，ＭＡ）＋２％ＦＢＳ中で１：４及び１：１６の最終濃度でＥｐｐｅｎｄｏｒｆチューブ内において調製し、３０μＬの抗体混合物を３８４ウェル黒色オプティカルボトムプレート（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）のウェルに添加した。ｖ１２５９２を、カニクイザル４－１ＢＢへの結合について陽性対照として使用し、ヒトＩｇＧ１を陰性対照として使用した。抗マウス４－１ＢＢ抗体ＬＯＢ１２．３（ＢｉｏＸＣｅｌｌ，Ｗｅｓｔ Ｌｅｂａｎｏｎ，ＮＨ）及びその各々のラットＩｇＧ１アイソタイプ対照（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）を、マウス結合の対照として使用した。トランスフェクトしたＨＥＫ２９３－６ｅ細胞（３０μＬあたり１０，０００細胞）、２μＭ最終濃度のＶｙｂｒａｎｔ（商標）ＤｙｅＣｙｃｌｅ（商標）バイオレット核染色（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）及び０．６μｇ／ｍＬのヤギ抗ヒトＩｇＧ Ｆｃ Ａ６４７（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ，Ｗｅｓｔｇｒｏｖｅ，ＰＡ）の細胞混合物を調製した。細胞を少しの間ボルテックスし、３０μＬ／ウェルでウェルに添加して混合した。プレートを室温で３時間インキュベートしてから走査した。データ分析を、ＨＣＳハイコンテントスクリーニングプラットフォーム（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を備えたＣｅｌｌＩｎｓｉｇｈｔ ＣＸ５上で、１０倍対物レンズによるＢｉｏＡｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ「ＣｅｌｌＶｉａｂｉｌｉｔｙ」を使用して実施した。試料を、核染色を可視化するために３８５ｎｍチャンネルで、かつ細胞結合を評価するために６５０ｎｍチャンネルで走査した。Ａ６４７の平均対物平均蛍光強度をチャンネル２で測定し、結合強度を決定した。次いで、この強度をＧＦＰでトランスフェクトしたウェルで見られた染色の強度で除して、抗体によって誘導された結合倍率を得た。

【０５０２】

結果

ｖ２００２０（１Ｂ２）及びｖ２００３１（４Ｂ１）を除く全ての抗体が、カニクイザル４－１ＢＢに結合するように見えた（図１１Ａ）。ｖ１２９５２をカニクイザル４－１

ＢＢ結合の陽性対照として使用し、ｈＩｇＧ１は、結合を示さないその対応するアイソタイプ対照であった。マウス４－１ＢＢに結合した抗体は全くなかった（図１１Ｂ）。ＬＯＢ１２．３をマウス４－１ＢＢへの結合の陽性対照として使用し、ラットＩｇＧは、結合を示さない対応するアイソタイプ対照であった。

【０５０３】

実施例１０：マウス５Ｇ８、１Ｇ１及び１Ｃ８のＶＨ及びＶＬ配列のヒト化

実施例６で生成したマウス抗ヒト４－１ＢＢ抗体のうち３つのヒト化型を、以下に記載したように調製した。

【０５０４】

マウス１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８可変軽鎖（ＶＬ）及び可変重鎖（ＶＨ）ドメインのヒト化を以下の通りに実施した。マウス１Ｃ８　ＶＨ及びＶＬ配列を各々のヒト生殖細胞系に配列アラインメントし、ヒトにおいて最も近い生殖細胞系に加えて相対的に高頻度な生殖細胞系の中でも、ＩＧＨＶ３－６６＊０３及びＩＧＫＶ１Ｄ－３３＊０１を同定した。マウス１Ｇ１　ＶＨ及びＶＬ配列を各々のヒト生殖細胞系に配列アラインメントし、ヒトにおいて最も近い生殖細胞系に加えて、相対的に高頻度な生殖細胞系の中でも、ＩＧＨＶ３－４８＊０３及びＩＧＫＶ３－１１＊０１を同定した。マウス５Ｇ８　ＶＨ及びＶＬ配列を各々のヒト生殖細胞系に配列アラインメントし、ヒトにおいて最も近い生殖細胞系に加えて、相対的に高頻度な生殖細胞系の中でも、ＩＧＨＶ４－５９＊０８及びＩＧＫＶ１－１６＊０１を同定した。ＡｂＭ定義に従って同定したＣＤＲ（表Ａを参照のこと）を、これらの選択したヒト生殖細胞系のフレームワーク上に移植した。図１２は、得られたＶＨ配列（図１２Ａ～Ｃ）及びＶＬ配列（図１２Ｄ～Ｆ）の配列を提供する。ヒト４－１ＢＢに対する結合親和性の保持に重要な可能性があると判断した位置での、そのような生成した配列におけるマウス残基への復帰変異を、次の配列が前の配列に基づいて構築され、最初のヒト化配列が最小数の復帰変異を含有するか、または復帰変異を一切含有しない、いくつかのヒト化配列を作製するような方法に含んだ。

【０５０５】

１Ｃ８の場合、このプロセスによって、４つの可変重鎖ヒト化配列及び３つの可変軽鎖ヒト化配列が得られた。１Ｇ１の場合、このプロセスによって、３つの可変重鎖ヒト化配列及び４つの可変軽鎖ヒト化配列が得られた。５Ｇ８の場合、このプロセスによって、４つの可変重鎖ヒト化配列及び４つの可変軽鎖ヒト化配列が得られた。ヒト化重鎖可変ドメイン（ＶＨ）及びｈＩｇＧ１重鎖定常ドメイン（ＣＨ１、ヒンジ、ＣＨ２、ＣＨ３）を含有する完全重鎖配列に加えて、ヒト化軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）及びヒトカッパ軽鎖定常ドメイン（カッパＣＬ）を含有する完全軽鎖配列を、１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８について作製した。次いで、各ヒト化重鎖がヒト化軽鎖の各々とペアとなるように抗体を組み立て、１Ｃ８及び１Ｇ１の各々について合計で１２のヒト化バリアント、ならびに５Ｇ８については１６のバリアントを作製した（表６）。ヒト化重鎖及びヒト化軽鎖の各々のアミノ酸配列を表１４に提供する。

【０５０６】

表６：ヒト化１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８バリアントならびにそれらの組成

抗体バリアント	組成
v20022 1C8 マウス−ヒト親キメラ	**HL**
v28717	H5L1
v28719	H5L2
v28720	H5L3
v28721	H6L1
v28722	H6L2
v28723	H6L3

v28724	H7L1
v28725	H7L2
v28726	H7L3
v28727	H8L1
v28728	H8L2
v28730	H8L3
v20023 1G1 マウス-ヒト親キメラ	**HL**
v28683	H1L1
v28684	H1L2
v28685	H1L3
v28686	H1L4
v28687	H2L1
v28688	H2L2
v28689	H2L3
v28690	H2L4
v28691	H3L1
v28692	H3L2
v28693	H3L3
v28694	H3L4
v20036 5G8 マウス-ヒト親キメラ	**HL**
v28695	H1L1
v28696	H1L2
v28697	H1L3
v28698	H1L4
v28699	H2L1
v28700	H2L2
v28701	H2L3

v28702	H2L4
v28703	H3L1
v28704	H3L2
v28705	H3L3
v28706	H3L4
v28707	H4L1
v28711	H4L2
v28712	H4L3
v28713	H4L4

【０５０７】
ヒト化抗体の産生
表６に記載したヒト化１Ｃ８、１Ｇ１、５Ｇ８　ＶＨ及びＶＬ配列の各々に加えて親マウスＶＨ及びＶＬ配列を使用し、天然に存在する、またはＦＳＡ抗体形式でヒト化抗体を調製し、これらは２本の同一の全長重鎖及び２本の同一のカッパ軽鎖を含有した。表Ｘは、抗体構築物の各々を構成するクローンを識別する。各クローンのポリペプチド配列は、表Ｙに見出すことができる。
【０５０８】
ヒト化ＶＨドメイン配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４５、４６、４７、５１、５２、５３、５６、５７、６１、６２、及び６３）の各々を、ＩＧＨＧ１＊０１のヒトＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３ドメイン配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６８）に付加し、４つのヒト化１Ｃ８、３つのヒト化１Ｇ１及び４つのヒト化５Ｇ８完全重鎖配列のタンパク質配列を得た。ヒト化ＶＬドメイン配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４８、４９、５０、５４、５５、５８、５９、６０、６４、６５、及び６６）の各々を、ＩＧＫＣ＊０１のヒトカッパＣＬ配列（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６７）に付加し、３つのヒト化１Ｃ８、４つのヒト化１Ｇ１及び４つのヒト化５Ｇ８完全軽鎖配列のタンパク質配列を得た。同様の方法で、１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８マウス－ヒト親抗体キメラの重鎖及び軽鎖配列を組み立てたが、可変ドメイン配列がマウス（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７、９、３５（ＶＨ）及び８、１０、３６（ＶＬ））であったこと、ならびに定常ドメイン配列がヒト（対応するＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６８及び６７）であったという点で異なっていた。これらの配列をＤＮＡに逆翻訳し、哺乳動物発現のためにコドンを最適化して遺伝子を合成した。
【０５０９】
全てのマウス－ヒト親及びヒト化完全重鎖及び完全軽鎖配列の前に、人工的に設計した配列
MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARG [SEQ ID NO:1]

であるシグナルペプチドを配置した（参照：Ｂａｒａｓｈ　Ｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ　ａｎｄ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．２００２；２９４，８３５－８４２）。全ての親及びヒト化重鎖及び軽鎖について、ベクターインサートを実施例１に記載したように調製し、ｐＴＴ５にクローニングして発現ベクターを作製した。
【０５１０】
抗体バリアントの重鎖及び軽鎖を１００ｍＬのＣＨＯ培養物中で発現させ、実施例１に記載したように精製した。プロテインＡ精製後、試料の純度を、実施例１に記載したように非還元及び還元Ｈｉｇｈ　Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｘｐｒｅｓｓアッセイによって評価した。

【０５１１】
プロテインＡ精製後、実施例１に記載したように試料をＤＰＢＳに緩衝液交換して無菌濾過するか、またはＵＰＬＣ－ＳＥＣによって評価したそれらの均一性に応じて、ＳＥＣ精製に供するかのいずれかを行った。
【０５１２】
結果
プロテインＡ精製後のタンパク質の収量は、ヒト化１Ｃ８バリアントでは約３．５～９ｍｇの範囲内、ヒト化１Ｇ１バリアントでは約４．５～９．５ｍｇの範囲内、及びヒト化５Ｇ８バリアントでは約４．５～８ｍｇの範囲内であった。プロテインＡ後の非還元及び還元ＬａｂＣｈｉｐは、全ての場合において全長抗体ならびにインタクトな重鎖及び軽鎖に対応する単一種を反映した（データは示さず）。エンドトキシンレベルは規格値の範囲内であった。
【０５１３】
実施例１１：精製したヒト化１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８抗体の生物物理学的評価
プロテインＡ精製後の種の均一性を評価するために、ヒト化抗体バリアントの試料をＵＰＬＣ－ＳＥＣに供した。ＵＰＬＣ－ＳＥＣを、実施例１に記載したように実施した。
【０５１４】
結果
プロテインＡ精製ヒト化１Ｃ８抗体バリアントのＵＰＬＣ－ＳＥＣ分析は、バリアント２８７１７、２８７１９、２８７２０、２８７２１の場合において種の高い均一性を反映した（データは示さず）。他の全てのヒト化１Ｃ８バリアントのＵＰＬＣ－ＳＥＣプロファイル（データは示さず）は、小さいピーク（凝集体を反映している可能性が高い）及びメインピークに対するショルダー（異なる抗体コンフォメーションを反映している可能性がある）の存在によって判断したように、良好な均一性を反映した。
【０５１５】
プロテインＡ精製ヒト化１Ｇ１抗体バリアントのＵＰＬＣ－ＳＥＣ分析は、バリアント２８６８３、２８６８４、２８６８５及び２８６８６について種の高い均一性を反映した。他の全てのヒト化１Ｇ１バリアントのＵＰＬＣ－ＳＥＣプロファイルは、わずかに低い均一性を反映した（データは示さず）。
【０５１６】
プロテインＡ精製ヒト化５Ｇ８抗体バリアントのＵＰＬＣ－ＳＥＣ分析は、全てのバリアントについて良好な種の均一性を示した。ＵＰＬＣ－ＳＥＣ分析を、ＳＥＣ精製後の試料の最終プールで反復し、これらの試料は９９．２～１００．０％の範囲内で均一性を示した（データは示さず）。
【０５１７】
実施例１２：ＳＰＲによるヒト４－１ＢＢへのヒト化１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８抗体の結合
ヒト４－１ＢＢに結合するヒト化抗体の能力を比較するために、ヒト化抗体の親和性を表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって親キメラ抗体と比較した。
【０５１８】
プロテインＡまたはＳＥＣ後のタンパク質物質を、ヒト４－１ＢＢへの結合について評価した。抗原結合親和性を、実施例２に記載したようにＳＰＲによって決定した。
【０５１９】
結果
表７（実施例１３に示す）から確認できる通り、ヒト化１Ｃ８バリアントに対して実施したＳＰＲ結合アッセイは、ヒト化１Ｃ８抗体バリアントのうち４つ（ｖ２８７２６、ｖ２８７２７、ｖ２８７２８、ｖ２８７３０）が、親キメラ抗体（バリアントｖ２００２２）と同等の親和性でｈ４－１ＢＢに結合し、８つのバリアントはｈ４－１ＢＢに結合しなかったことを明らかにした。これらのバリアントは、共通してヒト化１Ｃ８重鎖Ｈ５及びＨ６を、ヒト化１Ｃ８軽鎖Ｌ１、Ｌ２またはＬ３と組み合わせて有する。ヒト化１Ｃ８軽鎖Ｌ１及びＬ２も、ヒト化１Ｃ８重鎖Ｈ７と組み合わせた場合に４－１ＢＢに結合しない

。これらの結果は、ヒト化１Ｃ８重鎖Ｈ８に加えてヒト化１Ｃ８軽鎖Ｌ３に組み込んだ特定の位置におけるマウス残基への復帰変異が、ｈ４－１ＢＢへの結合を保持できるようにＣＤＲコンフォメーションを維持するには重要であることを示唆している。図１３は、親キメラ及びヒト４－１ＢＢに結合できた代表的なヒト化バリアントのＳＰＲセンサーグラムを提供する。

【０５２０】

表７から確認できる通り、ヒト化１Ｇ１バリアントに対して実施したＳＰＲ結合アッセイは、全てのヒト化１Ｇ１抗体バリアントが、親キメラ抗体（バリアントｖ２００２３）ＫＤの２倍以内の親和性でｈ４－１ＢＢに結合したことを明らかにした。これは、マウス残基への復帰変異を含まないヒト化１Ｇ１重鎖及び軽鎖のフレームワークが、ｈ４－１ＢＢへの結合に必要なＣＤＲコンフォメーションを維持するのに十分であることを示唆している。図１４は、親キメラ及びヒト４－１ＢＢに結合できた代表的なヒト化バリアントのＳＰＲセンサーグラムを提供する。

【０５２１】

表７及び図１５で確認できる通り、ヒト化５Ｇ８バリアントに対して実施したＳＰＲ結合アッセイは、７つのヒト化５Ｇ８抗体バリアント（ｖ２８７００、ｖ２８７０４、ｖ２８７０５、ｖ２８７０６、ｖ２８７１１、ｖ２８７１２、ｖ２８７１３）が、親キメラ抗体（バリアントｖ２００３６）ＫＤの２倍以内の親和性でｈ４－１ＢＢに結合したことを示した。７つのヒト化５Ｇ８バリアントは、親キメラ抗体（ｖ２８６９６、ｖ２８６９７、ｖ２８６９８、ｖ２８７０１、ｖ２８７０２、ｖ２８７０３、ｖ２８７０７）のＫＤと比較して２～３分の１に減少した親和性でｈ４－１ＢＢに結合し、２つのバリアントはｈ４－１ＢＢとは結合しなかった。これらの２つのバリアントは、共通してヒト化軽鎖Ｌ１を有する。４－１ＢＢへの親和性がわずかに減少した７つの５Ｇ８バリアントは、共通してヒト化重鎖Ｈ１もしくはＨ２、またはヒト化重鎖Ｈ３もしくはＨ４をヒト化軽鎖１と組み合わせて有する。ヒト化５Ｇ８抗体の結果は、Ｌ２に加えて、Ｈ３に組み込んだ特定の位置におけるマウス残基への復帰変異が、親キメラバリアントｖ２００３６と同等のＫＤでｈ４－１ＢＢに結合するために必要なＣＤＲコンフォメーションを維持するのに必要であることを示唆している。

【０５２２】

実施例１３：フローサイトメトリーによるヒト化バリアントの結合の比較

天然細胞表面発現４－１ＢＢへの抗体の結合を検査するために、フローサイトメトリー結合アッセイを以下に記載したように実施した。

【０５２３】

ヒト４－１ＢＢを安定発現するように操作したＪｕｒｋａｔ　Ｔ細胞を使用して、ヒト４－１ＢＢへの抗体の結合を測定した。抗体を、９６Ｖウェルプレートのウェル中でストックから５０μｌのＦＢ（ＰＢＳ、２％ＦＣＳ）で１：３に希釈し、その上に細胞を添加した。次いで、抗体を結合させるために細胞を氷上に３０分間置いた。次いで、細胞をＦＢで２回洗浄し、次いで２μｇ／ｍｌのヤギ抗ヒトＡｌｅｘａ６４７抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ）を含有する５０μｌのＦＢ中でインキュベートした。次いで、細胞をさらに２０分間氷上に置き、ＦＢで２回洗浄して１００μｌのＦＢ中に再懸濁させ、ＢＤ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ（商標）Ｘ２０上で分析した。後続のデータファイルを、ＦｌｏｗＪｏ（商標）及びＰｒｉｓｍ　７（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用し、４パラメータ非線形回帰を使用して分析した。

【０５２４】

結果

図１６Ａ、１６Ｂ及び１６Ｃは、それぞれ１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８のヒト化抗体が４－１ＢＢ発現Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞に結合する能力を示す。ＳＰＲ結果と同様に、１Ｃ８パラトープに由来する抗体は、親抗体ｖ２００２２も含めて、結合が不十分であった。元のマウス１Ｇ１パラトープｖ２２０２３は、ＳＰＲ結果から予想した通り、４－１ＢＢに十分に結合した。１Ｇ１パラトープに基づくヒト化抗体も十分に結合し、ヒト化の結果と

して見られる結合の低下はほとんどなかった。同様に、５Ｇ８抗体も十分に結合し、一部の抗体は、親マウス－ヒトキメラ抗体ｖ２２０３６と比較した場合に４－１ＢＢに対してより高い結合を示した。

【０５２５】

ＳＰＲ及びフローサイトメトリーアッセイの結果を、以下の表７にまとめる。

【０５２６】

表７：ＳＰＲによるヒト化抗体バリアントの抗原結合評価

バリアント	SPR		フローサイトメトリー	
	平均KD (M) n=3	標準偏差 KD (M)	EC50 (M)	EC50 標準誤差 (M)
v20022 1C8マウス−ヒト親キメラ	5.82E-07	1.38E-08	1.7298E-08	2.0338E-12

v28717	DNB	-	ND	-
v28719	DNB	-	ND	-
v28720	DNB	-	ND	-
v28721	DNB	-	ND	-
v28722	DNB	-	ND	-
v28723	DNB	-	ND	-
v28724	DNB	-	ND	-
v28725	DNB	-	ND	-
v28726	7.63E-07	5.91E-08	NF	NF
v28727	8.13E-07	3.59E-08	2.42E-08	1.40E-12
v28728	1.42E-06	8.02E-08	7.13E-07	1.38E-11
v28730	7.62E-07	4.69E-08	8.87E-08	1.12E-12
v20023 1G1 マウス−ヒト親キメラ	**4.96E-08**	**8.08E-10**	**3.37E-10**	**8.69E-12**
v28683	4.23E-08	1.54E-09	2.23E-10	2.60E-11
v28684	3.85E-08	9.29E-10	2.47E-10	1.78E-11
v28685	3.12E-08	0	5.51E-11	1.71E-08
v28686	3.11E-08	5.77E-11	NF	NF
v28687	4.03E-08	3.51E-10	1.00E-09	2.39E-12
v28688	6.92E-08	1.34E-09	3.60E-10	5.21E-12
v28689	5.83E-08	5.69E-10	4.86E-10	2.32E-12
v28690	3.44E-08	3.51E-10	3.76E-10	1.68E-12
v28691	5.42E-08	1.8E-09	1.44E-09	1.89E-12
v28692	4.64E-08	9.61E-10	7.71E-10	1.89E-12
v28693	3.62E-08	7.77E-10	3.53E-10	3.34E-12
v28694	3.47E-08	4.58E-10	4.55E-10	2.18E-12
v20036 5G8 マウス−ヒト親キメラ	**2.66E-07**	**2.09E-08**	**1.69E-08**	**1.48E-12**
v28695	DNB	-	ND	-
v28696	5.74E-07	9.76E-08	NF	NF
v28697	7.35E-07	2.29E-08	NF	NF
v28698	1.11E-06	1.25E-07	3.83E-08	1.35E-12
v28699	DNB	-	4.71E-07	1.80E-12

v28700	2.22E-07	3.95E-08	5.64E-08	1.64E-12
v28701	6.10E-07	1.16E-08	3.00E-08	1.43E-12
v28702	6.20E-07	6.35E-09	5.56E-08	1.46E-12
v28703	8.11E-07	2.21E-08	3.58E-09	1.37E-12
v28704	1.79E-07	2.31E-09	3.46E-09	1.35E-12
v28705	1.95E-07	3.79E-09	3.32E-09	1.37E-12
v28706	1.59E-07	5.77E-10	1.92E-09	2.05E-12
v28707	7.32E-07	3.74E-08	5.16E-08	1.28E-12
v28711	2.27E-07	3.51E-09	1.39E-07	6.05E-12
v28712	2.29E-07	4.36E-09	3.56E-09	1.61E-12
v28713	1.84E-07	6.43E-09	2.34E-09	1.41E-12

ＤＮＢ＝結合しなかった
ＮＤ＝試験せず
ＮＦ＝適合なし（４パラメータ非線形回帰モデルの場合）

【０５２７】

実施例１４：ヒト化抗体の熱安定性評価

ヒト４－１ＢＢに対して親和性を有するヒト化１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８バリアントを十分に特徴付けるために、選択した抗体試料の熱安定性を、以下に記載したように示差走査熱量測定（ＤＳＣ）によって評価した。

【０５２８】

ヒト化１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８抗体バリアントの熱安定性を、以下の通りにＤＳＣを使用して測定した。４００μＬの精製試料を、主としてＰＢＳ中０．４ｍｇ／ｍＬの濃度でＤＳＣ分析に使用し、ＶＰ－Ｃａｐｉｌｌａｒｙ ＤＳＣ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ）を用いた。各ＤＳＣ実行の開始時に、５回の緩衝液ブランク注入を実施してベースラインを安定させ、緩衝液注入を参照のために各試料注入前に設定した。各試料を６０℃／時間の速度で２０～１００℃まで走査し、低フィードバック、８秒フィルター、３分または５分のプレ走査サーモスタット、及び７０ｐｓｉの窒素圧を用いた。得られたサーモグラムを参照し、Ｏｒｉｇｉｎ ７ソフトウェアを使用して分析し、熱安定性の指標として融解温度（Ｔｍ）を決定した。

【０５２９】

結果

結果を以下の表８に示す。

【０５３０】

表８：ヒト化抗体の熱安定性

バリアント識別子	Fab Tm (°C)
v20022 1C8 マウス-ヒト親キメラ	**88.1**
v28726	92.0
v28727	93.3
v28730	94.0
v20023 1G1 マウス-ヒト親キメラ	**73.2**
v28683	84.0
v28684	84.0
v28685	83.4
v28688	82.7
v28689	81.8
v28692	82.2
v28693	81.1
v20036 5G8 マウス-ヒト親キメラ	**82.6**
v28696	90.8
v28700	89.2
v28704	89.9
v28705	90.9
v28711	90.5
v28712	91.4

【０５３１】
表８で確認できる通り、選択したヒト化１Ｃ８抗体バリアントの決定したＦａｂ　Ｔｍ値は、親マウスキメラｖ２００２２と比較して約４～６℃高い。図１７は、試験した１Ｃ８バリアントの対応するＤＳＣサーモグラムを示す。
【０５３２】
ヒト化１Ｇ１抗体バリアントでは、表８から確認できる通り、選択したバリアントの決定したＦａｂ　Ｔｍ値は、親マウスキメラｖ２００２３のＴｍよりも９～１１℃高い。図１８は、試験した１Ｇ１バリアントの対応するＤＳＣサーモグラムを示す。
【０５３３】
ヒト化５Ｇ８抗体バリアントでは、表８から確認できる通り、選択したバリアントの決定したＦａｂ　Ｔｍ値は、親マウスキメラｖ２００３６のＴｍよりも約７～９℃高い。図１９は、試験した５Ｇ８バリアントの対応するＤＳＣサーモグラムを示す。
【０５３４】
実施例１５：ヒト化１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８抗体バリアントの純度評価
実施例１０に記載したように調製したヒト化抗体バリアントの見かけの純度を、非変性脱グリコシル化後に質量分析を使用して評価した。ヒト化バリアントの試料を、実施例１に記載したように調製し、ＬＣＭＳによって分析した。
【０５３５】
結果
全てのヒト化１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８抗体バリアントは、１００％の種純度を有するものであった。１Ｃ８ヒト化抗体のうち１つの代表的なＬＣ－ＭＳプロファイルを図２０に示す。

【０５３６】
実施例１６：ヒト化抗体による４－１ＢＢの活性化
ヒト化抗体がヒト化後に機能性を保持したかどうかを決定するために、それらを、実施例３に記載した方法に従って４－１ＢＢ　ＮＦ－ｋＢレポーター遺伝子アッセイで試験した。
【０５３７】
結果
図２１Ａに見られるように、１Ｃ８は、図１６Ａに見られた結合のわずかな低下から予想した通り、親ｖ２００２２抗体と比較して効力のわずかな低下を示した。図１６Ｂのフローサイトメトリー結合と同様に、１Ｇ１は機能性を保持し、抗体は親キメラ４－１ＢＢ抗体ｖ２００２３と同様の効力を示した（図２１Ｂ）。１Ｃ８に基づくものと同様に、５Ｇ８に基づくヒト化抗体は、親抗体と比較して効力のわずかな低下を示した（図２１Ｃ）。
【０５３８】
実施例１７：追加の４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体構築物の生成
実施例１～３に記載した実験によって、４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体が４－１ＢＢと架橋し、下流４－１ＢＢシグナル伝達及びＴ細胞によるサイトカインの産生を刺激できた形式が同定された。この効果がＨＥＲ２標的もしくはＨＥＲ２発現腫瘍に特異的であるかどうか、またはそれが他の腫瘍関連抗原にも到達し得るかどうかを決定するために、４－１ＢＢ×メソテリン（ＭＳＬＮ）、４－１ＢＢ×ＮａＰｉ２ｂ及び４－１ＢＢ×ＦＲα抗体を調製した。
【０５３９】
４－１ＢＢ×ＭＳＬＮ、４－１ＢＢ×ＮａＰｉ２ｂ及び４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の設計
異なる腫瘍関連抗原の試験を可能にするために、二重特異性抗体構築物を、図２Ｂに示したような、２つの４－１ＢＢ　Ｆａｂ及びＦｃのＣ末端に１つのＴＡＡ　ｓｃＦｖを有する最も活性な４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性構築物に類似した形式で調製した。実施例１に記載した４－１ＢＢ×ＨＥＲ２二重特異性抗体構築物と同様に、これらの二重特異性抗体構築物は、ＣＨ３ドメインアミノ酸置換Ｈｅｔ　ＦｃＡ及びＨｅｔ　ＦｃＢを有するヒトＩｇＧ１ヘテロ二量体Ｆｃを含んでいて、これらは２つの構成要素Ｆｃポリペプチドの会合を誘導する。「ＦｃＫＯ」と注記した二重特異性抗体構築物は、ＦｃγＲ結合をノックアウトする、または低下させるように設計した次のＣＨ２変異を含んだ：Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ及びＤ２６５Ｓ。表９は、調製した抗体構築物についてまとめたものであり、図２２は、これらの抗体構築物の形式図を提供する。各ＴＡＡパラトープの対照構築物１７７１７（ミルベツキシマブ）、１７４４９（ファルレツズマブ）、１８４９０（ＲＧ７７８７）、及び１８９９３（リファスツズマブ）も図２２に図示し、実施例１８に記載している。
【０５４０】
表９：４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体の説明

バリアント	TAA 標的	形式 (4-1BB x TAA)	4-1BB パラトープ	TAA パラトープ	Fc 修飾
v22630	メソテリン	2 x 1	MOR7480.1	アネツマブ (VHVL)	FcKO
v22353	メソテリン	2 x 2	MOR7480.1	アネツマブ (VHVL)	FcKO
v22639	メソテリン	2 x 1	MOR7480.1	RG7787 (VHVL)	FcKO
v22329	メソテリン	2 x 2	MOR7480.1	RG7787 (VHVL)	FcKO
v22635	NaPi2b	2 x 1	MOR7480.1	MX-35 (VLVH)	FcKO
v22341	NaPi2b	2 x 2	MOR7480.1	MX-35 (VHVL)	FcKO
v22636	NaPi2b	2 x 1	MOR7480.1	リファスツズマブ (VHVL)	FcKO
v22345	NaPi2b	2 x 2	MOR7480.1	リファスツズマブ (VHVL)	FcKO
v22638	FRα	2 x 1	MOR7480.1	ミルベツキシマブ (VHVL)	FcKO
v12592 (対照)	4-1BB	2 x 0	MOR7480.1	なし	FcWT
v16992 (対照)	RSV	0 x 0	パリビズマブ	なし	FcKO

【０５４１】
ＭＯＲ７４８０．１のＶＨ及びＶＬに対応する配列を表１５に提供する。抗体構築物の抗ＴＡＡアームを構築するために使用したｓｃＦｖの配列を表１６に提供する。表Ｘは、抗体構築物の各々を構成するクローンを識別する。各クローンのポリペプチド配列は、表Ｙに見出すことができる。
【０５４２】
４－１ＢＢ×ＴＡＡ抗体の産生
二重特異性抗体の産生を可能にするために、構築物を実施例１と同様の方法で作製した。
【０５４３】
二重特異性抗体の産生及び精製
抗体を、ＣＨＯ－２Ｅ７細胞をトランスフェクトすることによって産生し、実施例１に記載したように、プロテインＡ及びｐｒｅｐ－ＳＥＣを使用して精製した。精製後、ＬＣ／ＭＳ及びＵＰＬＣ－ＳＥＣを使用して抗体の純度及び凝集の欠如を確認した。
【０５４４】
実施例１８：腫瘍細胞上の表面ＴＡＡタンパク質の定量化
Ｔ細胞中において４－１ＢＢシグナル伝達を刺激するために腫瘍上で必要なＴＡＡ発現の閾値レベルを決定するために、メソテリン（ＭＳＬＮ）、ＮａＰｉ２ｂ及びＦＲα表面タンパク質のレベルをいくつかの腫瘍細胞株で測定した。これは、定量的フローサイトメトリーを使用し、以下に記載したように結合した既知レベルの抗体を有するビーズセットを使用して達成した。
【０５４５】
ＩＧＲＯＶ１、ＯＶＣＡＲ３、Ｈ４４１、Ｈ６６１、Ｈ２２６、Ｈ１９７５及びＡ５４９腫瘍細胞を、１０ｃｍ^{3}プレートのＲＰＭＩ、１０％ＦＣＳ中で培養した。これらの細胞株をＲＮＡデータに基づいて選択し、これはそれらが高、中または低ＭＳＬＮ、ＮａＰｉ２ｂ及びＦＲαを発現する卵巣及び肺細胞株の代表的なセットであることを示唆していた。細胞解離緩衝液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を添加し、細胞をプレートから、必要であればピペットまたはセルスクレーパーのいずれかを使用して機械的手段で除去した。細胞をあらかじめ決定しておいた過剰レベルのコンジュゲート抗体と共に氷上に置き、懸濁液中の細胞が完全に標識されることを確実にした。あらかじめ決定しておいたレベルの抗ヒ

トコーティング抗体を含む一連のビーズを、標準物として使用した（８１６、Ｂａｎｇｓ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）。細胞あたりの受容体の数を、腫瘍細胞上のＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ ６４７蛍光のレベルと、キャリブレーションビーズを使用して構築した検量線とを比較することによって算出した。

【０５４６】

Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６４７とのコンジュゲーションのために、４０ｋＤａ ＺｅｂａカラムをＰＢＳ（ｐＨ７．４）で緩衝液交換した。次いで、緩衝液交換した材料の各々のアリコートを、１０当量のＮＨＳ－Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６４７（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ Ａ２０００６、１０ｍＭ）と反応させた。各反応を、遮光して室温で９０分間進行させた。インキュベーション後、次いで各反応物を、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）であらかじめ平衡化しておいた、４０ｋＤａ Ｚｅｂａカラムを使用して精製した。コンジュゲーションをＳＥＣクロマトグラフィー（励起：６５０ｎｍ、発光：６６５ｎｍ）によって確認した。ＳＥＣ分析では、未精製ＮＨＳ－Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ６４７の量も推定した。

標的	使用した抗体	抗TAAパラトープ
FRα	v17717	ミルベツキシマブ
FRα	v17449	ファルレツズマブ
メソテリン (MSLN)	v18490	RG7787
NaPi2b	v18993	リファスツズマブ

【０５４７】

結果

表１０は、表面ＴＡＡ定量化の結果を提供し、高、中及び低発現のＴＡＡ、すなわち、ＭＳＬＮ、ＦＲα及びＮａＰｉ２ｂを有する腫瘍細胞株を同定する。

【０５４８】

表１０：腫瘍細胞株上の表面ＴＡＡ定量化

細胞株	起源	MSLN (受容体/細胞)	FRα (受容体/細胞)	NaPi2b (受容体/細胞)
IGROV1	卵巣腺癌	32917	1050311	995590
OVCAR3	卵巣腺癌	288505	553495	1190046
H226	肺扁平上皮	1723332	307821	313349
H441	肺腺癌	29239	186147	196188
HCC827	肺腺癌	41161	177901	558926
H661	肺大細胞癌	313615	176107	231227
H1573	肺腺癌	201484	136378	141558
H1975	肺腺癌	156500	107420	103402
H1563	肺腺癌	760672	75326	85979
H1299	肺癌	71333	39336	45395

【０５４９】

実施例１９：４－１ＢＢ活性を刺激する４－１ＢＢ×ＴＡＡ二重特異性抗体構築物の能力

腫瘍細胞の存在下で４－１ＢＢ活性を刺激する二重特異性４－１ＢＢ×ＭＳＬＮ、４－１ＢＢ×ＮａＰｉ２ｂ及び４－１ＢＢ×ＦＲα抗体の能力を試験するために、共培養レポーター遺伝子アッセイを用いた。

【０５５０】

４－１ＢＢ ＮＦ－ｋＢ－ルシフェラーゼレポーターアッセイ

この実験は、Ｈ２２６、Ｈ６６１、Ｈ４４１、Ｈ１９７５、ＩＧＲＯＶ１、Ｈ１２９９またはＡ５４９腫瘍細胞のいずれかを使用したことを除いて、実施例３の実験と同様に行

った。簡潔に述べると、ＮＦκＢ－ｌｕｃ２Ｐ／４－１ＢＢ　Ｊｕｒｋａｔ細胞をＣＤ３コーティングプレート中で腫瘍細胞と混合し、５時間置いた。次いで、ルシフェラーゼの産生を、Ｂｉｏ－Ｇｌｏ（商標）基質を使用して測定した。データを、Ｐｒｉｓｍ　７（ＧｒａｐｈＰａｄ）及び４パラメータ変数スロープ非線形フィッティングを使用して分析した。

【０５５１】

結果

結果を図２３Ａ及び２３Ｂに示す。４－１ＢＢ×ＭＳＬＮ抗体は、Ｈ２２６細胞に対して活性を示したが、Ａ５４９細胞には示さなかった。ｖ１２５９２は、二重特異性抗体構築物と類似した形式の抗体であるが、Ｃ末端抗ＴＡＡ　ｓｃＦｖを有しないため、この実験では細胞株のいずれに対しても活性を示すことがなく、これは機能するためにはＴＡＡによる架橋が必要な可能性があることを示唆している。

【０５５２】

図２４は、様々な発現を表す一連の腫瘍株との共培養における、４－１ＢＢレポーター細胞に対する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体ｖ２２６３８の活性を示す。４－１ＢＢレポーター細胞をｖ２２６３８及び細胞あたり約１５０，０００超のＦＲαタンパク質を含む腫瘍細胞（ＩＧＲＯＶ１、Ｈ４４１、Ｈ６６１）の存在下で培養した場合、レポーター遺伝子の活性化が見られた。ＦＲαのレベルが低い腫瘍細胞、例えば、Ｈ１２９９細胞などとの共培養では、４－１ＢＢの活性化は全く見られなかった。４－１ＢＢ活性を刺激する４－１ＢＢ×ＦＲα構築物ｖ２２６３８の能力は、この共培養実験において腫瘍細胞によるＦＲα発現のレベルに依存するように見えた。ｖ２２６３８は、ＦＲα^{high}ＩＧＲＯＶ１細胞ならびにＦＲα^{mid}Ｈ４４１及びＨ６６１細胞に対して活性を示したが、ＦＲα^{low}Ａ５４９またはＨ１９７５細胞に対しては活性を示さなかった。

【０５５３】

初代Ｔ細胞－腫瘍共培養アッセイ

実施例５と同様に、ＣＤ８＋Ｔ細胞を、ＩＧＲＯＶ１、ＯＶＣＡＲ３、Ｈ４４１、Ｈ６６１、Ｈ２２６、Ｈ１９７５またはＡ５４９腫瘍細胞及びａＡＰＣ／ＣＨＯ－Ｋ１細胞と共に培養した。４日後、上清を採取してＩＦＮγをＨＴＲＦによって測定した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　ｖ７をデータ分析に使用し、非線形４パラメータモデルを使用した。

【０５５４】

結果

レポーター遺伝子アッセイで見られた結果と同様に、二重特異性抗体は、架橋腫瘍抗原を発現する腫瘍細胞と共培養した場合にＴ細胞によるサイトカイン産生を誘導した。４－１ＢＢ×ＭＳＬＮ抗体ｖ２２６３０は、高レベルのＭＳＬＮを発現するＨ２２６細胞と共培養した場合、Ｔ細胞によるＩＦＮγ産生を誘導したが、３００，０００未満のＭＳＬＮ分子／細胞を発現する他の腫瘍細胞では誘導しなかった（図２５Ｂ）。ｖ２２６３８は、４－１ＢＢ及びＦＲαを標的とする二重特異性抗体であり、ＩＧＲＯＶ１、ＯＶＣＡＲ３及びＨ４４１細胞との共培養においてＴ細胞に対して活性を示すため、これは約２００，０００ＦＲα分子／細胞の発現について同様のカットオフを示唆している（図２５Ｃ）。ＮａＰｉ２ｂ×４－１ＢＢ抗体構築物ｖ２２３４５は、ＮａＰｉ２ｂ^{high}ＩＧＲＯＶ１またはＯＶＣＡＲ３細胞及びＮａＰｉ２ｂ^{mid}Ｈ４４１細胞と共培養したＴ細胞によるＩＦＮγ産生を増強できたが、ＮａＰｉ２ｂ$^{mid\sim low}$Ｈ６６１、Ｈ２２６、Ａ５４９またはＨ１９７５細胞では増強できなかった。これは、インビトロでの機能には約２００，０００～３００，０００ＮａＰｉ２ｂ分子／細胞のカットオフが必要であることを示唆している（図２５Ａ）。ＴＡＡ架橋アームを有しない親４－１ＢＢ抗体のｖ１２５９２は、腫瘍細胞株のいずれとの共培養であってもＴ細胞に対しては全く効果が見られず、これはＴＡＡアームによる架橋が活性には絶対的に必要であったことを示唆していた（図２５Ｄ）。

【０５５５】

実施例２０：追加の４－１ＢＢ×ＦＲα抗体の調製

追加の４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物（抗体）を、実施例１に記載した方法に従って調製した。表１１は、これらの追加の４－１ＢＢ×ＦＲα抗体の組成について記載する一方で、図２６は例示的な抗体形式の図を提供する。これらの４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物を、４－１ＢＢに対してアゴニスト性であることが示された、実施例７に記載したマウス抗４－１ＢＢパラトープのサブセット、ならびに抗ＦＲαパラトープのミルベツキシマブ、ウサギパラトープ１Ｈ０６、及びウサギパラトープ８Ｋ２２を使用して構築した。ＦＲαパラトープ１Ｈ０６及び８Ｋ２２は、実施例２３に記載したように生成した新規のウサギ抗ＦＲαパラトープである。

【０５５６】

表１１：４－１ＢＢ×ＦＲα抗体の組成

バリアント	形式 (4-1BB x FRα)	4-1BB パラトープ	FRα パラトープ
v23646	2 x 1	1C8	1H06 (VHVL)
v23649	2 x 1	5G8	1H06 (VHVL)
v23651	2 x 1	1C8	ミルベツキシマブ(scFv)
v23656	2 x 1	1C8	8K22 (VLVH)
v23657	2 x 1	2E8	8K22 (VLVH)
v23658	2 x 1	4E6	8K22 (VLVH)
v23659	2 x 1	5G8	8K22 (VLVH)
v23660	2 x 1	6B3	8K22 (VLVH)
v23661	2 x 1	1C8	1H06 (VLVH)
v23662	2 x 1	2E8	1H06 (VLVH)
v23663	2 x 1	4E6	1H06 (VLVH)
v23664	2 x 1	5G8	1H06 (VLVH)
v23665	2 x 1	6B3	1H06 (VLVH)
v20022	2 x 0	1C8	なし
v20036	2 x 0	5G8	なし
v12592 （対照 単一特異性 抗4-1BB 抗体）	2 x 0	MOR7480.1	なし
v16976 (陰性対照、Het FcA、FcB、及びFcKO Fc修飾を有するCR8071抗体)	0 x 0	なし	なし
v17721 （対照 片腕抗FRα抗体）	0 x 1	なし	ミルベツキシマブ(scFv)

【０５５７】

表Ｘは、抗体構築物の各々を構成するクローンを識別する。各クローンのポリペプチド配列は、表Ｙに見出すことができる。

【０５５８】

次いで、発現かつ精製した抗体を、実施例２１及び２２に記載したように試験した。

【０５５９】

実施例２１：４－１ＢＢ及びＦＲαに結合する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物の特徴付け

実施例２０で作製した４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物が４－１ＢＢに結合する能力を試験するために、ヒト４－１ＢＢに対するこれらの構築物の親和性を、ＳＰＲによって、及びフローサイトメトリーによって測定した。

【０５６０】

ＳＰＲ

ＳＥＣによって精製したバリアントを、ヒト４－１ＢＢへの結合について評価した。抗原結合親和性を、実施例２に記載した方法に従ってＳＰＲによって決定した。ＳＰＲ結合データの概要を表１２に提供する。

【０５６１】

表１２：４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の結合データ

バリアント	KD (M)
v12592	1.87×10^{-8}
v23656	4.8×10^{-7}
v23657	1.75×10^{-7}
v23658	4.99×10^{-7}
v23659	2.08×10^{-7}
v23660	3.64×10^{-7}
v23661	5.35×10^{-7}
v23662	1.55×10^{-7}
v23663	5.02×10^{-7}
v23664	2.2×10^{-7}
v23665	4.64×10^{-7}

【０５６２】

試験した全ての４－１ＢＢ×ＦＲα抗体が、４－１ＢＢへの結合を示し、ＳＰＲによって測定したように、対照抗４－１ＢＢ抗体ＭＯＲ７４８０．１（ｖ１２５９２）よりもおよそ２０～１００分の１の低い親和性を示すＫＤを有した。

【０５６３】

フローサイトメトリーによる４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物と４－１ＢＢ発現Ｊｕｒｋａｔ　Ｔ細胞との結合

天然細胞表面発現４－１ＢＢへのこれらの抗体の結合を検査するために、フローサイトメトリー結合アッセイを実施した。

【０５６４】

ヒト４－１ＢＢを安定発現するように操作したＪｕｒｋａｔ　Ｔ細胞を使用して、ヒト４－１ＢＢへの抗体の結合を測定した。抗体を、９６Ｖウェルプレートのウェル中でストックから５０μｌのＦＢ（ＰＢＳ、２％ＦＣＳ）で１：３に希釈し、その上に細胞を添加した。次いで、抗体を結合させるために細胞を氷上に３０分間置いた。次いで、細胞をＦＢで２回洗浄し、２μｇ／ｍｌのヤギ抗ヒトＡｌｅｘａ６４７抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ）を含有する５０μｌのＦＢ中でインキュベートした。次いで、細胞をさらに２０分間氷上に置き、ＦＢで２回洗浄して１００μｌのＦＢ中に再懸濁させ、ＢＤ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ（商標）Ｘ２０上で分析した。後続のデータファイルを、ＦｌｏｗＪｏ（商標）及びＰｒｉｓｍ（商標）７（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用し、４パラメータ非線形回帰を使用して分析した。

【０５６５】

結果

ｖ２３６６３を除く全てのバリアントが結合を示した。ＳＰＲ結果と同様に、この実験で試験した抗体は、ｖ１２５９２と比較して低い親和性を示した（図２７Ａ～２７Ｆ）。図２７Ｆは、ＭＯＲ７４８０．１（４－１ＢＢ）及びミルベツキシマブ（ＦＲα）パラトープを有する４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の対照バリアント２２６３８の結果を示す。

【０５６６】

フローサイトメトリーによる２９３Ｅ細胞上で発現したＦＲαへの４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物の結合

細胞表面上に発現したＦＲαへの抗体の結合を検査するために、２９３Ｅ細胞を全長Ｆ

Ｒα（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８０）で一過性トランスフェクトした。抗体を、９６Ｖウェルプレートのウェル中でストックから５０μｌのＦＢ（ＰＢＳ、２％ＦＣＳ）で１：３に希釈し、その上に細胞を添加した。次いで、抗体を結合させるために細胞を氷上に３０分間置いた。次いで、細胞をＦＢで２回洗浄し、２μｇ／ｍｌのヤギ抗ヒトＡｌｅｘａ６４７抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ）を含有する５０μｌのＦＢ中でインキュベートした。次いで、細胞をさらに２０分間氷上に置き、ＦＢで２回洗浄して１００μｌのＦＢ中に再懸濁させ、ＢＤ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ（商標）Ｘ２０上で分析した。後続のデータファイルを、ＦｌｏｗＪｏ（商標）及びＰｒｉｓｍ　７（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用して分析した。

【０５６７】

結果を図２８に示し、全ての抗体がＦＲαへの結合を示したことを実証している。８Ｋ２２　ｓｃＦｖ（図２８Ａ）を含有する試料は、１Ｈ０６　ｓｃＦｖ（図２８Ｂ）よりも高い結合を示したため、これはｓｃＦｖとしての親和性が高いことを示唆していた。ミルベツキシマブｓｃＦｖを含有する抗体（図２８Ｃ）は、８Ｋ２２と１Ｈ０６との中間の結合を示したため、これはその親和性が２つの中間にあることを示唆していた。

【０５６８】

実施例２２：４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体によるＴ細胞の活性化

４－１ＢＢ×ＦＲα抗体と４－１ＢＢ及びＦＲαの両方との結合について確認した後、二重特異性抗体を初代Ｔ細胞活性アッセイで検査した。実験では、培養中のＴ細胞によるＩＦＮγの産生を刺激する４－１ＢＢの能力を調べた。Ｔ細胞と腫瘍細胞との共培養によって、腫瘍細胞上のＴＡＡによる４－１ＢＢ抗体の架橋に関する調査が可能となった。ＩＧＲＯＶ１細胞をそれらのＦＲαの高発現によって選択し、Ａ５４９をＦＲαの低発現のために選択した。

【０５６９】

使用した方法は、実施例５で使用した方法と同様であった。二重特異性抗体、ＣＤ８＋Ｔ細胞及びＩＧＲＯＶ１またはＡ５４９腫瘍細胞のいずれかを、ａＡＰＣ／ＣＨＯ－Ｋ１細胞と共に培養した。４日後、上清を採取してＩＦＮγをＨＴＲＦによって測定した。

【０５７０】

結果

全ての４－１ＢＢ×ＦＲα抗体が、ＦＲα^{high}ＩＧＲＯＶ１細胞と共培養した場合にＴ細胞によるＩＦＮγ産生を刺激した（図２９Ａ及び２９Ｂ）。ＦＲα^{low}Ａ５４９細胞との培養では、Ｔ細胞に対する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体の効果は全く見られず、これは４－１ＢＢ×ＦＲα抗体がＴ細胞によるＩＦＮγ産生を刺激するのに十分なレベルで、この細胞株がＦＲαを発現しない可能性があることを示唆していた。腫瘍標的化アームがない場合、４－１ＢＢ単一特異性抗体ｖ１２５９２、ｖ２００２２及びｖ２００３６は、ＩＧＲＯＶ１またはＡ５４９細胞と培養した場合に、サイトカイン産生を刺激できなかった（図２９Ｃ）。ｖ２２３６８は、陽性対照及び比較物として機能した。

【０５７１】

この実験では、４－１ＢＢ抗体親和性がＴ細胞の応答に影響を及ぼさなかったことも分かった。抗体間の活性の違いは、１Ｈ０６と８Ｋ２２　ｓｃＦｖとの間における結合の違いに起因する可能性がある（８Ｋ２２は、１Ｈ０６の結合よりもフローサイトメトリーによってＦＲαに対してより高い結合を実証し、ＩＦＮγ産生の刺激においてもより大きな活性を示した）。

【０５７２】

実施例２３：ヒトＦＲαに結合するウサギ抗体の生成

葉酸受容体アルファ（ＦＲα）に対する抗体を、可溶性ＨＩＳタグ付きヒト葉酸受容体１抗原（ＦＲα－ＨＩＳ、ＡｃｒｏＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓカタログ番号ＦＯ１－Ｈ８２Ｅ２）で免疫化したウサギで産生した。実施例２０に記載した８Ｋ２２及び１Ｈ０６パラトープを、本明細書に記載した方法によって同定した。

【０５７３】

簡潔に述べると、ニュージーランド白ウサギに一次注射を行い、続いてアジュバントと混合したＦＲα－ＨＩＳ抗原をさらに４回追加免疫した。追加免疫の各々を１４日間隔で行った。抗ヒトＦＲα抗体力価を、一過的に発現するヒトＦＲαＣＨＯ細胞を使用してＦＡＣｓによって決定し、Ｂ細胞を採取する動物を選択した。

【０５７４】

Ｂ細胞の回収及びＳＬＡＭによる抗ヒトＦＲａ抗体の発見：

約１００，０００の所望の力価を有する免疫化したウサギを犠牲死させ、脾臓を採取した。リンパ細胞をＦＡＣｓ緩衝液（ＰＢＳ、２％ＦＢＳ）で粉砕することによって解離させ、組織から細胞を放出させた。細胞をペレット化し、次いで５ｍｌのＢＤ　Ｐｈａｒｍ　Ｌｙｓｅ中に１分間懸濁して赤血球を溶解した。等体積のＦＡＣｓ緩衝液を添加してＰｈａｒｍ　Ｌｙｓｅを中和し、得られたリンパ球試料をペレット化してＦＡＣｓ緩衝液中に懸濁した。

【０５７５】

次いで、リンパ球懸濁液を抗ウサギＩｇＧ　Ａｌｅｘａ－Ｆｌｕｏｒ　６４７で染色して、ＩｇＧ＋Ｂ細胞を同定した。染色の３０分後、ＩｇＧ＋Ｂ細胞をＦＡＣＳＡｒｉａ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）上で選別して計数した。選択リンパ球抗体法（Ｓｅｌｅｃｔｅｄ　Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｍｅｔｈｏｄ）（ＳＬＡＭ）（Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ．１９９６　Ｊｕｌ　２３；９３（１５）：７８４３－７８４８．Ｊｏｈｎ　Ｂａｂｃｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ）を使用して、Ｂ細胞を単一細胞から最大５０細胞までの様々な密度で３８４ウェルプレート中に播種し、培養下で７日間増殖させ、上清を採取して抗ヒトＦＲα抗体を検出した。３８４ウェルプレートを－８０℃の冷凍庫で凍結した。

【０５７６】

上清をＥＬＩＳＡによってヒトＦＲα特異的モノクローナル抗体についてスクリーニングした。３８４ウェルＥＬＩＳＡプレートを、ＰＢＳ中２５μＬ／ウェルのヒトＦＲα－ＨＩＳ（２μｇ／ｍＬ）でコーティングし、次いで４℃で一晩インキュベートした。インキュベーション後、プレートを水で２回洗浄した。９０μＬ／ウェルのブロッキング緩衝液（２％脱脂粉乳、ＰＢＳ）を添加し、プレートを室温で１時間インキュベートした。インキュベーション後、プレートを洗浄して１２．５μＬ／ウェルの抗体含有上清＋１２．５μｌのブロッキング緩衝液、ならびに陽性及び陰性対照を添加し、プレートを室温で２時間インキュベートした。

【０５７７】

インキュベーション後、プレートを洗浄して２５μｌの０．４ｕｇ／ｍｌのヤギ抗ウサギＩｇＧ　Ｆｃ－ＨＲＰ検出抗体を各ウェルに添加し、プレートを室温で１時間インキュベートした。インキュベーション後、プレートを洗浄して２５μｌのＴＭＢを添加し、プレートを約１０分間（陰性対照ウェルが、かろうじて色を示し始めるまで）発色させた。次いで、２５μｌの停止溶液（１Ｎ　ＨＣＬ）を各ウェルに添加し、プレートをＥＬＩＳＡプレートリーダー上において波長４５０ｎｍで読み取った。

【０５７８】

抗ヒトＦＲαモノクローナル抗体のシーケンシング：

抗体重鎖及び軽鎖の分子回収のために、所望の特性を持つ抗体を含有するウェルを、ＲＮＡ溶解緩衝液（Ｑｉａｇｅｎ　ＲＮｅａｓｙ）で処理した。重鎖及び軽鎖抗体コード配列の最初のＰＣＲを、Ｂａｂｃｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．（Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　１９９６　Ｊｕｌ　２３；９３（１５）：７８４３）及びｖｏｎ　Ｂｏｅｈｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎａｔ　Ｐｒｏｔｏｃ．２０１６　Ｏｃｔ；１１（１０）：１９０８）から変更したプライマー及び方法を使用して実施し、ｃＤＮＡを核酸鋳型として用いた。ＰＣＲ産物を、Ｚｅｒｏ　Ｂｌｕｎｔ（商標）ＴＯＰＯ（商標）ＰＣＲクローニングキット（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用してｐＣＲＴＯＰＯ４ベクターにクローニングし、Ｅ．ｃｌｏｎｉ（商標）細胞（Ｌｕｃｉｇｅｎ）に形質転換した。抗生物質耐性クローンをシーケンシングし、固有の抗体コード配列について分析

した。
【０５７９】
次いで、ネステッドＰＣＲ反応をこれらの固有の配列に対して、Ｖセグメントファミリー及びＪセグメントファミリー特異的プライマーを使用して実施した。次いで、得られたアンプリコンをｐＴＴ５ベースの発現プラスミド（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌ ｏｆ Ｃａｎａｄａ）にクローニングした。単一ウェル試料から出現する固有の重鎖配列及び軽鎖配列を、ＨＥＫ２９３－６Ｅ細胞（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌ ｏｆ Ｃａｎａｄａ）中において全ての可能な組合せで共発現させ、正確な重鎖及び軽鎖のペアを決定した。産生された抗体を、ＨＥＫ２９３細胞上で一過的に発現した抗原への結合についてアッセイした。
【０５８０】
実施例２４：ウサギ８Ｋ２２ＶＨ及びＶＬ配列のヒト化
実施例２３に記載したように生成した、ウサギ抗ヒト葉酸受容体アルファ（抗ｈＦＲα）抗体の８Ｋ２２を、以下に記載したようにヒト化した。
【０５８１】
ウサギ８Ｋ２２ＶＨ及びＶＬ配列を各々のヒト生殖細胞系配列に配列アラインメントし、最も近いヒト生殖細胞系配列に加えて、高頻度なヒト生殖細胞系配列としてＩＧＨＶ３－６６＊０１及びＩＧＫＶＩ－３９＊０１を同定した。ＡｂＭ定義に従ったＣＤＲ（＜ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｂｉｏｉｎｆ．ｏｒｇ．ｕｋ／ａｂｓ／＃ｃｄｒｄｅｆ＞）を、図４０に示したように、これらの選択したヒト生殖細胞系配列のフレームワーク上に移植した。抗原ｈＦＲαに対する結合親和性の保持に重要な可能性があると判断した位置での、得られた配列におけるウサギ残基への復帰変異を、いくつかのヒト化配列の作製に含み、その場合に生成した配列の大部分が前の配列に基づいて構築され、最初のヒト化配列（Ｈ１及びＬ１、表１９）が最小数の復帰変異を含有した。ＡｂＭ法で定義されるように、８Ｋ２２抗体のＣＤＲを改変したバリアントはなかった。
【０５８２】
このプロセスによって、５つの可変重鎖ヒト化配列及び５つの可変軽鎖ヒト化配列が提供された。ヒト化重鎖可変ドメイン（ＶＨ）及びｈＩｇＧ１重鎖定常ドメイン（ＣＨ１、ヒンジ、ＣＨ２、ＣＨ３）を含有する完全重鎖配列、ならびにヒト化軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）及びヒトカッパ軽鎖定常ドメイン（カッパＣＬ）を含有する完全軽鎖配列を組み立てた。次いで、モノクローナル抗体（ｍＡｂ）バリアントを、ヒト化重鎖の各々がヒト化軽鎖の各々とペアとなるように組み立て、合計で２５のヒト化バリアントを提供し、実験的に評価した（表１９）。
【０５８３】
実施例２５：ヒト化８Ｋ２２抗体産生
実施例２４及び表１９に記載したヒト化８Ｋ２２抗体を以下の通りに調製した。
【０５８４】
ヒト化８Ｋ２２構築物の各々に加えて、親８Ｋ２２構築物は、天然に存在する、またはＦＳＡ形式であって、２本の同一の全長重鎖及び２本の同一のカッパ軽鎖を含有した。抗体可変重鎖及び可変軽鎖の各々のアミノ酸配列を表２０に提供する。ヒト化ＶＨドメイン配列（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３０７、３０８、３０９、３１０及び３１２）の各々を、ＩＧＨＧ１＊０１のヒトＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３ドメイン配列（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３１８）に付加し、５つのヒト化８Ｋ２２完全重鎖配列を得た。ヒト化ＶＬドメイン配列（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３１３、３１４、３１５、３１６及び３１７）の各々を、ＩＧＫＣ＊０１のヒトカッパＣＬ配列（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：６７）に付加し、５つのヒト化８Ｋ２２軽鎖配列を得た。同様の方法で、８Ｋ２２ウサギ－ヒト親抗体キメラの重鎖及び軽鎖配列を組み立てたが、可変ドメイン配列がウサギ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２９８（ＶＨ）及び２９９（ＶＬ））であったこと、ならびに定常ドメイン配列がヒト（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３１８（ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３鎖）及び６７（ＩＧＫＣ＊０１のＣＬ配列））であったという点で異なっていた。これらの配列をＤＮＡに逆翻訳し、哺乳動物発現のた

めにコドンを最適化して遺伝子を合成した。ヒト化ＶＨ及びＶＬ配列を表２０に提供する。
【０５８５】
シグナルペプチド（人工的に設計した配列：
MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARG (SEQ ID NO:1)

（Ｂａｒａｓｈ ｅｔ ａｌ．，（２００２），Ｂｉｏｃｈｅｍ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．，２９４：８３５－８４２））及びＣＨ３のＧ４４６（ＥＵ番号付け）で終わる重鎖クローンを含む重鎖ベクターインサートをｐＴＴ５ベクターにライゲートし、重鎖発現ベクターを作製した。同じシグナルペプチドを含む軽鎖ベクターインサートをｐＴＴ５ベクターにライゲートし、軽鎖発現ベクターを作製した。得られた重鎖及び軽鎖発現ベクターをシーケンシングし、コードＤＮＡの正確なリーディングフレーム及び配列を確認した。
【０５８６】
抗体バリアントの重鎖及び軽鎖を、４００ｍｌのＣＨＯ－３Ｅ７細胞培養物中で発現させた。簡潔に述べると、ＣＨＯ－３Ｅ７細胞を１．７～２×１０^{6}細胞／ｍｌの密度、生存能９５％超で、４ｍＭグルタミン（ＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｒｌｂｏｒｏｇｈ，ＭＡ）及び０．１％Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－６８（Ｇｉｂｃｏ，Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を補充したＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）Ｆ１７培地（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｗａｔｈａｍ，ＭＡ）中において３７℃で培養した。総体積の４００ｍｌを、合計で４００ｕｇのＤＮＡ（２００ｕｇの抗体ＤＮＡ及び２００ｕｇのＧＦＰ／ＡＫＴ／スタッファーＤＮＡ）を用いてＰＥＩ－ｍａｘ（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ）を使用し、１：４（Ｗ／Ｗ）のＤＮＡ：ＰＥＩ比でトランスフェクトした。ＤＮＡ－ＰＥＩ混合物の添加から２４時間後、０．５ｍＭバルプロ酸（最終濃度）＋１％ｗ／ｖトリプトン（最終濃度）＋１倍抗生物質／抗真菌剤（ＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｒｌｂｏｒｏｇｈ，ＭＡ）を細胞に添加し、次いで、細胞を３２℃に移して、採取前に９日間インキュベートした。親８Ｋ２２ウサギ－ヒト抗体キメラを、１Ｌの培養物中において同様の方法で発現させた。
【０５８７】
清澄した上清試料を、ＮａＯＨで定置洗浄（ＣＩＰ）したｍＡｂ Ｓｅｌｅｃｔ ＳｕＲｅ樹脂（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ）と共にバッチでインキュベートし、ダルベッコＰＢＳ（ＤＰＢＳ）中で平衡化した。樹脂をＣＩＰしたカラムに注ぎ、カラムをＤＰＢＳで洗浄して、１００ｍＭクエン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ３．０）でタンパク質を溶出した。溶出した画分を、１０％（ｖ／ｖ）１Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ８）を添加することによってｐＨ調整し、最終ｐＨを６～７にした。試料をＰＢＳに緩衝液交換し、無菌濾過した。タンパク質を２８０ｎｍ（Ａ２８０ｎｍ）での吸光度に基づいて定量した（試料中和時に沈殿が存在した場合、これらの試料をＡ２８０ｎｍ測定前に短時間で遠心分離した）。エンドトキシンレベルを、Ｅｎｄｏｓａｆｅ（登録商標）Ｐｏｒｔａｂｌｅ ｓｙｓｔｅｍ（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）を使用して決定した。０．２ＥＵ／ｍｇを超えるエンドトキシンを有する試料は、ＮｏＥｎｄｏ（商標）スピンカラム（Ｖｉｖａ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ Ｉｎｃ．，Ｌｉｔｔｌｅｔｏｎ，ＭＡ）を用いてエンドトキシン除去を行った。親８Ｋ２２ウサギ－ヒト抗体キメラバリアントを、プロテインＡ精製後にＤＰＢＳ移動相中における分取ＳＥＣクロマトグラフィー（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００ ２６／６０）によってさらに精製した。
【０５８８】
精製後、試料の純度を、Ｃａｌｉｐｅｒ ＬａｂＣｈｉｐ（登録商標）ＧＸＩＩ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を使用して、非還元及び還元Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓアッセイによって評価した。手順は、ＨＴ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓ ＬａｂＣｈｉｐ（登録商標）ユーザーガイドバージョン２に従って、以下の変更を加えて実施した。抗体試料を２μｌまたは５μｌ（濃度範囲５～２０００ｎｇ／μｌ）のいずれかで、７μｌのＨＴ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒ

ｅｓｓ Ｓａｍｐｌｅ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ＃７６０３２８）と共に、９６ウェルプレート（ＢｉｏＲａｄ，Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ）の別個のウェルに添加した。次いで、抗体試料を７０℃で１５分間変性させた。ＬａｂＣｈｉｐ（登録商標）機器を、ＨＴ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｃｈｉｐ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）及びＡｂ－２００アッセイ設定を使用して操作した。

【０５８９】

結果

２５のヒト化８Ｋ２２抗体バリアントにわたるプロテインＡ精製後の収量は、約１０～３０ｍｇ（または約２５～７５ｍｇ／Ｌ）の範囲であった。図３０Ｂ及び３０Ｄは、親キメラ抗体ｖ２３８２０及び代表的なヒト化バリアントｖ２３８０７のＣａｌｉｐｅｒ結果を示す。図３０Ｄに示すように、代表的なヒト化抗体試料では、非還元（ＮＲ）及び還元（Ｒ）Ｃａｌｉｐｅｒは、全長抗体ならびにインタクトな重鎖及び軽鎖に対応する単一種を反映し、これは全てのヒト化バリアントで同様であった。プロテインＡ溶出後の試料中和時に、親キメラｖ２３８２０を含む、次のバリアント：２３８０４、２８０５、２３８０７、２３８０８、２３８１４、２３８１６、２３８１７、２３８１８について少量の沈殿を観察した。全く沈殿しなかった同様の力価を持つタンパク質試料との比較は、これらの２つのタイプの試料で得られた収量が同等であったため、観察した沈殿レベルが比較的無視できることを示唆していた。ヒト化８Ｋ２２抗体試料のいくつかは、プロテインＡ精製後にエンドトキシン除去が必要であった。エンドトキシン除去を、２５のヒト化８Ｋ２２抗体試料のうち２つに実施し、エンドトキシンレベルを必要な規格値まで減少させることに成功した。

【０５９０】

実施例２６：精製ヒト化８Ｋ２２抗体の品質評価

プロテインＡ精製後または親キメラ抗体ｖ２３８２０の場合は分取ＳＥＣ精製後の種の均一性を評価するために、ヒト化８Ｋ２２抗体バリアントの試料をＵＰＬＣ－ＳＥＣに供した。

【０５９１】

ＵＰＬＣ－ＳＥＣを、３０℃に設定し、Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｈ－Ｃｌａｓｓ Ｂｉｏシステム上にフォトダイオードアレイ（ＰＤＡ）検出器と共に取り付けたＷａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＢＥＨ２００ ＳＥＣカラム（２．５ｍＬ、４．６×１５０ｍｍ、ステンレス鋼、１．７μｍ粒子）（Ｗａｔｅｒｓ ＬＴＤ，Ｍｉｓｓｉｓｓａｕｇａ，ＯＮ）を使用して実施した。実行時間は７分であって、１回の注入あたりの総体積は２．８ｍＬ、０．０２％Ｔｗｅｅｎ ２０（ｐＨ７．４）を含むＤＰＢＳのランニング緩衝液を０．４ｍｌ／分で用いた。溶出を２１０～５００ｎｍの範囲のＵＶ吸光度によってモニターし、クロマトグラムを２８０ｎｍで抽出した。ピーク積分を、Ｗａｔｅｒｓ Ｅｍｐｏｗｅｒ ３ソフトウェアを使用して実施した。

【０５９２】

結果

図３０Ａ（親キメラｖ２３８２０について）及び３０Ｃ（代表的なヒト化抗体について）に示すように、代表的なヒト化抗体試料のＵＰＬＣ－ＳＥＣプロファイルは、精製した親キメラ抗体試料と同等の、種の高い均一性を反映した。親キメラはプロテインＡ精製後に高分子量種を含有し（示さず）、これらを分取ＳＥＣによって除去した。残りのヒト化８Ｋ２２抗体試料は、代表的なヒト化抗体試料のプロファイルと類似したプロファイルを有した。

【０５９３】

実施例２７：ｈＦＲαに対するヒト化８Ｋ２２抗体の親和性評価

ヒト化プロセスが、ヒト化バリアントのそれらの標的に対する親和性に影響を及ぼしたかどうかを決定するために、ｈＦＲα抗原に結合するヒト化８Ｋ２２抗体バリアントの能力をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって評価した。

【０５９４】

採取後の上清物質をｈＦＲαへの結合についてスクリーニングし、続いて選択したバリアントの精製抗体試料で結合アッセイを繰り返した。

【０５９５】

抗原結合を、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ９６システムを使用し、以下のステップを繰り返すことによって評価した：抗体（０．９μｇ／ｍＬ）をＡＨＣバイオセンサー上に２００秒にわたって載せる、６０秒間のベースラインの安定化、予想ＫＤにわたる複数の関連濃度での組換えＨｉｓタグ付きヒトＦＲα（Ａｃｒｏｂｉｏｓｙｓｔｅｍ）との５００秒間の会合、解離を１２００秒間記録し、次の抗体に進む前に、１０ｍＭグリシン（ｐＨ１．５）（１５秒）とアッセイ緩衝液（１５秒）とを３回繰り返すことによって再生を実施した。使用したアッセイ緩衝液は、０．０６％Ｔｗｅｅｎ　２０を補充したＫＢ緩衝液（ＰＢＳ（ｐＨ７．４）、０．１％ＢＳＡ、０．０２％Ｔｗｅｅｎ　２０、０．０５％アジ化ナトリウムで構成した動態緩衝液）であった。実験を２５℃で、１０００ｒｐｍの振盪速度で実施した。

【０５９６】

データ分析を、「データ分析ソフトウェア９．０」（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して実施した。参照を差し引いた結合曲線を１：１相互作用モデルに全体的にフィッティングし、結合速度パラメータのｋｏｎ、ｋｏｆｆ、及び解離定数ＫＤを生成した。

【０５９７】

結果

結果を表２１及び図３１に示す。図３１Ａは、上清を使用した、親キメラ抗体ｖ２３８２０、ならびに２つの代表的なヒト化抗体ｖ２３８０１及びｖ２３８０７のＢＬＩセンサーグラムを示す。図３１Ｂは、精製抗体を使用した、親キメラ抗体ｖ２３８２０、ならびに２つの代表的なヒト化抗体ｖ２３８０１及びｖ２３８０７のＢＬＩセンサーグラムを示す。ｈＦＲαへの結合についての抗体上清スクリーニングによって、ヒト化８Ｋ２２抗体バリアント（バリアント２３７９８、２３８０４、２３８０６、２３８０７、２３８０９、２３８１４、２３８１６及び２３８１７）の上位群（群Ａ）が識別され、親キメラ抗体の親和性と比較して、約２分の１内でわずかに親和性が減少した。得られたＫＤ値は約１４ｎＭ～９．３ｎＭの範囲であって、親キメラ抗体（バリアント２３８２０）のＫＤを５．９ｎＭであると決定した。ヒト化８Ｋ２２抗体バリアントの大部分は、親キメラｍＡｂの親和性と比較して２分の１を超えて最大で４分の１に減少した親和性を特徴としたため、これらを群Ｂバリアントと称する。バリアント２３７９５、２３８００、２３８１０、２３８０３及び２３８１３は、親キメラｍＡｂと比較して約５～６分の１にさらに低下した親和性を示したため、これらのバリアントを群Ｃバリアントと称する。ヒト化８Ｋ２２抗体バリアント間で決定したＫＤ値の差は、主にＫｏｆｆ値の差に起因した。

【０５９８】

結果として、精製抗体試料でのＢＬＩ結合アッセイを、上清物質で実施したアッセイで決定したような、最大で約４分の１に減少した親和性を示したバリアントについて実施した。このアッセイで得られた、精製物質で実施した絶対ＫＤ値は、Ｋｏｎ値が高いため（Ｋｏｆｆ値は、主に上清物質で実施したアッセイで得られた値と同等であった）、上清物質で実施したアッセイで得られた値よりも系統的に低かったが、８Ｋ２２ヒト化バリアントの相対的な順位付けは非常に類似していた。群Ａ、Ｂ及びＣ内の配置の差を、バリアント２３８０９及び２３８１６（群Ａから群Ｂ）に加えて、バリアント２３７９４及び２３８１８（群Ｂから群Ａ）で観察した。

【０５９９】

バリアント２３８０４、２３８０６、２３８０７、２３８１４及び２３８１７は、ヒト化時にｈＦＲαへの親和性を２倍以内に保持することに関して、上清及び精製試料物質で実施した両方の結合アッセイによって決定したように、上位の性能バリアントとして現れた。これらのバリアントは、共通してＬ３またはＬ５ヒト化軽鎖を有し、ＦＲループ中におけるウサギ残基への２つのアミノ酸復帰置換の存在によって３本のヒト化軽鎖の残りとは異なる。これらの結合アッセイで得られたデータは、これらの２つの特定のアミノ酸残

基が、ヒト化バリアントにおいて親キメラ様抗原結合親和性を保持するのに重要であることを示唆している。現れた上位の抗体バリアントの二次決定因子は、Ｈ１またはＨ４ヒト化重鎖の存在である。

【０６００】

実施例２８：ヒト化８Ｋ２２抗体の熱安定性評価

ヒト化８Ｋ２２抗体バリアントの熱安定性を、以下に記載したように示差走査熱量測定（ＤＳＣ）によって評価した。

【０６０１】

４００μＬの精製試料を、主としてＰＢＳ中０．４ｍｇ／ｍＬの濃度でＤＳＣ分析に使用し、ＶＰ－Ｃａｐｉｌｌａｒｙ　ＤＳＣ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ）を用いた。各ＤＳＣ実行の開始時に、５回の緩衝液ブランク注入を実施してベースラインを安定させ、緩衝液注入を参照のために各試料注入前に設定した。各試料を６０℃／時間の速度で２０℃～１００℃まで走査し、低フィードバック、８秒フィルター、３分のプレ走査サーモスタット、及び７０ｐｓｉの窒素圧を用いた。得られたサーモグラムを参照し、Ｏｒｉｇｉｎ　７ソフトウェア（ＯｒｉｇｉｎＬａｂ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｎｏｒｔｈａｍｐｔｏｎ，ＭＡ）を使用して分析し、熱安定性の指標として融解温度（Ｔｍ）を決定した。

【０６０２】

結果

Ｆａｂ　Ｔｍ値を、親キメラ抗体と比較して抗原親和性の約５～６分の１未満の減少を示したヒト化８Ｋ２２抗体バリアントについて決定した。特徴付けしたヒト化バリアントについて決定したＦａｂ　Ｔｍ値は、親キメラ抗体の値と同等またはそれよりも最大で１０℃高く、約７０℃～約８１．０℃の範囲であった（表２２）。表２２及び図３２（代表的なバリアントのサーモグラム）で確認できる通り、一般的に観察される単一転移プロファイル（図３２Ａ）を除いて、ヒト化８Ｋ２２抗体バリアント（バリアント２３７９６、２３７９８、２３８０１及び２３８１８）は、二状態転移プロファイル（図３２Ｂ）を示し、いくつかは弱く顕著な二状態転移プロファイルを示した（バリアント２３８０２、２３８１４、２３８１５、２３８１６、２３８１７）（図３２Ｂ）。そのようなプロファイルは一般にカッパＦａｂに特徴的ではないが、それらは観察される時もあり、Ｆａｂドメインの非協同的融解、すなわち、定常及び可変ドメインの折り畳み構造が別々にほどけることを反映している可能性がある。

【０６０３】

最も低い決定したＦａｂ　Ｔｍ値を有するヒト化バリアントは、ヒト化軽鎖のＦＲループ中においてウサギ残基への２つのアミノ酸復帰置換が共通して存在しているのに対して、最も高いＴｍ値を有するバリアントは、ヒト化軽鎖の定常ドメインと接触しているヒト化軽鎖の可変ドメイン内の位置に、ウサギ残基へのアミノ酸復帰置換を共通して有する。バリアントのいくつかの間で観察した転移プロファイル（単一または二状態）の違いを説明できるバリアントの特定の重鎖及び軽鎖組成の観点からは、特定した特定の傾向はなかった。

【０６０４】

実施例２９：ヒト化８Ｋ２２抗体の純度評価

抗体バリアントの見かけの純度を、プロテインＡ精製（実施例２５）及び非変性脱グリコシル化後に質量分析を使用して評価した。

【０６０５】

抗体バリアント試料はＦｃ　Ｎ結合型グリカンのみを含有していたため、試料を１つの酵素、Ｎ－グリコシダーゼＦ（ＰＮＧａｓｅ－Ｆ）のみで処理した。精製した試料を、以下の通りにＰＮＧａｓｅＦで脱グリコシル化した：５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．０）中において０．１Ｕ　ＰＮＧａｓｅＦ／μｇの抗体、３７℃で一晩のインキュベーション、０．４８ｍｇ／ｍＬの最終タンパク質濃度。脱グリコシル化後、ＬＣ－ＭＳ分析前に試料を４℃で保存した。

【０６０６】
脱グリコシル化したタンパク質試料を、Ｉｏｎ　Ｍａｘエレクトロスプレー源によるＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ（商標）ＸＬ質量分析計（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）（より大きなタンパク質（５０ｋＤａ超）の最適検出のために調整した）に連結したＡｇｉｌｅｎｔ　１１００　ＨＰＬＣシステムを使用して、インタクトＬＣ－ＭＳによって分析した。試料を２．１×３０ｍｍのＰｏｒｏｓ　Ｒ２逆相カラム（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）上に注入し、アセトニトリルの濃度増加（２０～９０％）からなる０．１％ギ酸水溶液／アセトニトリル（脱気）リニアグラジエントを使用して分離した。カラムを８２．５℃に加熱し、溶媒をプレカラムで８０℃に加熱して、タンパク質のピーク形状を改善した。コーン電圧（ソースフラグメンテーション設定）はおよそ４０Ｖ、ＦＴ分解能設定は７，５００、走査範囲はｍ／ｚ４００～４，０００であった。ＬＣ－ＭＳシステムを、脱グリコシル化ＩｇＧ標準（Ｗａｔｅｒｓ製ＩｇＧ標準）に加えて脱グリコシル化ｍＡｂ標準混合物（２５：７５の半ｍＡｂ：全長ｍＡｂ）を使用して、ＩｇＧ試料分析について評価した。各ＬＣ－ＭＳ分析では、抗体ピーク全体で取得した質量スペクトル（通常は３．６～４．３分）を合計し、多価イオンエンベロープ全体（ｍ／ｚ１，４００～４，０００）を、機器制御及びデータ分析ソフトウェアであるＭａｓｓＬｙｎｘのＭａｘＥｎｔ　１モジュール（Ｗａｔｅｒｓ，Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ）を使用して、分子量プロファイルにデコンボリューションした。各試料における各抗体種の見かけの量を、得られた分子量プロファイルのピーク高さから決定した。

【０６０７】
結果
特徴付けした全てのヒト化８Ｋ２２抗体バリアントは１００％の種純度であり、これを図３３における２つの代表的なヒト化抗体試料のＬＣ／ＭＳプロファイルによって例示した。図３３Ａがｖ２３８０１のＬＣ／ＭＳプロファイルを示す一方で、図３３Ｂはｖ２３８０７のＬＣ／ＭＳプロファイルを示す。全試料のＬＣ／ＭＳプロファイルでは、約＋４２２Ｄａにピークが存在した。このピークを標準試料の実行でも観察し、それが試料汚染物質ではなくシステム汚染物質である可能性を示唆していた。

【０６０８】
実施例３０：Ｆａｂ　８Ｋ２２のｓｃＦｖへの変換
実施例２４及び２５に記載した、ヒト化抗ヒト葉酸受容体アルファ（抗ｈＦＲα）抗体８Ｋ２２バリアント２３８０７（Ｈ４Ｌ３）のＶＨ及びＶＬ配列を、以下に記載したようにＦａｂ形式からｓｃＦｖ形式に変換した。実施例１及び図２Ｂに記載した２×１形式の抗４－１ＢＢ×抗ＦＲα二重特異性抗体の産生を促進するために、これを行った。

【０６０９】
８Ｋ２２　ｓｃＦｖの設計
多数の８Ｋ２２　ｓｃＦｖを設計し、その場合にＶＨ及びＶＬドメインの順序を変更し、２つのドメイン間のリンカーの長さを変更し、または安定化ジスルフィド架橋を含むことの効果を評価した。実施例１及び図１Ｃに記載したように、８Ｋ２２　ｓｃＦｖを片腕抗体形式で調製かつ試験した。ほとんどの設計では、８Ｋ２２　ｓｃＦｖをＦｃのＣ末端に融合したが、いくつかの場合には８Ｋ２２　ｓｃＦｖをＦｃのＮ末端に融合した。設計した８Ｋ２２　ｓｃＦｖの概要は、表２３に見られる。各バリアントの８Ｋ２２　ｓｃＦｖ部分の配列は、実施例３２の表２７に見られる。

【０６１０】
表２３：ｓｃＦｖ変換

抗体 バリアント	説明	配置	リンカー	ジスルフィド	Fc 融合
v29675	N末端親 Fab	親 Fab			N-
v29686	C末端親 Fab	C末端Fab			C-
v29676	N末端 VL-(短)-VH	VL-VH	$(G_4S)_3$		N-
v29677	N末端 VL-(長)-VH	VL-VH	$(G_4S)_4$		N-
v29678	C末端 VL-(短)-VH	VL-VH	$(G_4S)_3$		C-
v29679	C末端 VH-(短)-VL	VH-VL	$(G_4S)_3$		C-
v29680	C末端 VL-(長)-VH	VL-VH	$(G_4S)_4$		C-
v29681	C末端 VH-(長)-VL	VH-VL	$(G_4S)_4$		C-
v29682	C末端 VL-(短)-VH＋ジスルフィド	VL-VH	$(G_4S)_3$	有	C-
v29683	C末端 VH-(短)-VL＋ジスルフィド	VH-VL	$(G_4S)_3$	有	C-
v29684	C末端 VL-(長)-VH＋ジスルフィド	VL-VH	$(G_4S)_4$	有	C-
v29685	C末端 VH-(長)-VL＋ジスルフィド	VH-VL	$(G_4S)_4$	有	C-

【０６１１】

より詳細には、ヒト化８Ｋ２２可変軽鎖（ＶＬ）及び可変重鎖（ＶＨ）ドメインを、以下の通りにｓｃＦｖに変換した：ＶＬ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１６）及びＶＨ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１０）アミノ酸配列を、Ｋａｂａｔ定義に従って生成した。ＶＬ配列とＶＨ配列を、短いリンカー配列によって分離した単一配列として組み合わせた。リンカー配列は、

$(G_4S)_3$ (短い,GGGGSGGGGSGGGGS, SEQ ID NO:320) または

$(G_4S)_4$ (長い, GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS, SEQ ID NO:321)

のいずれかであった。ドメインの順序は、ＶＬ－リンカー－ＶＨまたはＶＨ－リンカー－ＶＬ（表２３の「配置」列を参照のこと）のいずれかであって、ＶＬ－ＶＨは、ＶＬ配列がＶＨ配列に先行し、短いリンカーによって連結されていることを示す。ＶＨ－ＶＬは、ＶＨ配列がＶＬ配列に先行し、短いリンカーによって連結されていることを示す。ＶＬとＶＨとの間の安定化ジスルフィドを、Ｋａｂａｔ番号付けシステムに従って、ＶＬ－Ｇ１００Ｃ及びＶＨ－Ｇ４４Ｃの位置でいくつかのバリアント中に導入した。これを、表２３において「ジスルフィド」列下に「有」で示している。使用したｓｃＦｖ設計を表２３に記載している。例えば、ｖ２９６８３－Ｃ末端ＶＨ－（短）－ＶＬ＋ジスルフィドをＶＨドメインによってＦｃのＣ末端に融合し、それに（G_4S）$_3$リンカー、及びＶＬドメインが続く。ＶＨ及びＶＬドメインは、ＶＬ－Ｇ１００Ｃ及びＶＨ－Ｇ４４Ｃにジスルフィド結合を含有する。バリアントを、実施例１７に記載したヘテロ二量体Ｆｃ設計を使用して生成した片腕形式で構築した。

【０６１２】

表２３に記載した８Ｋ２２　ｓｃＦｖ配列の各々を、実施例１７に記載したように、Ｎ末端またはＣ末端のいずれかで、Ｈｅｔ　ＦｃＡ変異を有するＦｃ配列に融合した。Ｈｅｔ　ＦｃＡのＮ末端に融合した場合、短いＡｌａ－ＡｌａリンカーをｓｃＦｖとＨｅｔ　ＦｃＡのヒンジとの間に含んだ。Ｈｅｔ　ＦｃＡのＣ末端に融合した場合、短いＧｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３６）リンカーをＨｅｔ　ＦｃＡとｓｃＦｖ

との間に含んだ。全ての構築物で、Ｋａｂａｔ：２３３の位置で上部ヒンジ中に位置するシステインがＳＥＲに変異した。これらの配列をＤＮＡに逆翻訳し、哺乳動物発現のためにコドンを最適化して遺伝子を合成した。

【０６１３】

全ての親（ヒト化８Ｋ２２）及びｓｃＦｖ変換配列の前に、人工的に設計したシグナルペプチド配列

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARG

[SEQ ID NO:1]

を配置した（参照：Ｂａｒａｓｈ Ｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．２００２；２９４，８３５－８４２）。全ての親及びｓｃＦｖ変換鎖について、ベクターインサートを実施例１に記載したように調製し、ｐＴＴ５発現ベクターにクローニングした。

【０６１４】

実施例３１：Ｆｃ融合８Ｋ２２ ｓｃＦｖバリアントの産生

実施例３０に記載したバリアントを、一過性の哺乳動物発現条件下で調製し、その後に安定性及び抗原結合のために精製かつ特徴付けた。プロテインＡ後のＦｃ融合８Ｋ２２ ｓｃＦｖバリアントの試料をＵＰＬＣ－ＳＥＣに供して、高分子種の量を評価した。さらに、Ｆｃ融合８Ｋ２２ ｓｃＦｖバリアントにおける８Ｋ２２ ｓｃＦｖの熱安定性を、以下に記載したように示差走査熱量測定（ＤＳＣ）によって評価した。これを実施して、８Ｋ２２ ｓｃＦｖの最適な設計を特定した。

【０６１５】

方法

Ｆｃ融合ｓｃＦｖバリアントの２本の異なる重鎖ならびにＦａｂ含有（２９６７５及び２９６８６）抗体バリアントの重鎖及び軽鎖を２００ｍＬのＣＨＯ培養物中で共発現させ、実施例１に記載したように精製した。プロテインＡ精製後、試料の純度を、実施例１に記載したように非還元及び還元Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓアッセイ（ＬａｂＣｈｉｐ）によって評価した。

【０６１６】

プロテインＡ精製後、実施例１に記載したように試料をＤＰＢＳ（ダルベッコＰＢＳ）に緩衝液交換して無菌濾過するか、またはＵＰＬＣ－ＳＥＣによって評価したそれらの均一性に応じて、ＳＥＣ精製に供するかのいずれかを行った。ＵＰＬＣ－ＳＥＣを実施例１に記載したように実施した。

【０６１７】

最終的に精製した試料をＤＳＣで分析し、それらの熱安定性を決定した。ＤＳＣ実験を実施例１４に記載したように実施した。

【０６１８】

結果

プロテインＡ後のバリアントの収量は、Ｆｃ融合８Ｋ２２ ｓｃＦｖバリアントで８５～１０９ｍｇ／Ｌの範囲内であった。プロテインＡ後の非還元及び還元ＬａｂＣｈｉｐは、所望の分子量の優勢種を反映した。

【０６１９】

表２４で確認できる通り、ＵＰＬＣ－ＳＥＣプロファイルは、異なるバリアントで様々な均一性を示した。一部のバリアントは、最大で５６％の高分子量（ＨＷＭ）種（すなわち、二量体、三量体、高次凝集体）を含有した（ｖ２９６７６）。$(G_4S)_4$リンカーを有するバリアント（ｖ２９６７７、ｖ２９６８０及びｖ２９６８１）は測定したＨＭＷ種が最も低く、２１～３４％であった。ｖ２９６８０は測定したＨＭＷ種が２１．８％と最も低く、全ての試料でＨＭＷ種が分取ＳＥＣによって除去された。

【０６２０】

表２４：Ｆｃ融合８Ｋ２２　ｓｃＦｖ試料中の高分子量種

抗体 バリアント	説明	プロテインA後の収量（mg/L）	プロテインA後のHWM種
v29675	N末端親Fab	100.3	10.1%
v29676	N末端 VL-(短)-VH	86	56.5%
v29677	N末端 VL-(長)-VH	85.3	34.4%
v29678	C末端 VL-(短)-VH	102.4	55.4%
v29679	C末端 VH-(短)-VL	108.3	43.6%
v29680	C末端 VL-(長)-VH	100.7	21.8%
v29681	C末端 VH-(長)-VL	105.8	27.5%
v29682	C末端 VL-(短)-VH＋ジスルフィド	98.4	48.5%
v29683	C末端 VH-(短)-VL＋ジスルフィド	103.3	48.6%
v29684	C末端 VL-(長)-VH＋ジスルフィド	107.4	40.2%
v29685	C末端 VH-(長)-VL＋ジスルフィド	96.8	43.9%

【０６２１】

図３４は、試験したＦｃ融合８Ｋ２２　ｓｃＦｖ抗体のＤＳＣサーモグラムを示す。ＡｂのｓｃＦｖ部分に対応し、サーモグラムから決定したＴｍ値を以下の表２５に示す。

【０６２２】

表２５：Ｆｃ融合バリアントにおける８Ｋ２２　ｓｃＦｖの熱安定性

抗体バリアント	説明	Tm (°C)
v29675	N末端親Fab	71.5
V29686	C末端親Fab	74.7
v29676	N末端 VL-(短)-VH	54.8
v29677	N末端 VL-(長)-VH	57.0
v29678	C末端 VL-(短)-VH	53.5
v29679	C末端 VH-(短)-VL	50.3
v29680	C末端 VL-(長)-VH	56.4
v29681	C末端 VH-(長)-VL	52.9
v29682	C末端 VL-(短)-VH＋ジスルフィド	58.4
v29683	C末端 VH-(短)-VL＋ジスルフィド	60.4
v29684	C末端 VL-(長)-VH＋ジスルフィド	60.0
v29685	C末端 VH-(長)-VL＋ジスルフィド	59.3

【０６２３】
サーモグラム上の各ピークは熱転移に相当する。予想した熱転移は３つ存在する：Ｆａｂ／ｓｃＦｖ、ＣＨ２（約７１℃）及びＣＨ３（約８０℃）。Ｆａｂの転移は、ＶＨ－ＶＬ及びＣＨ１－ＣＬドメインの協同的融解を反映している。予想したｓｃＦｖの転移は、ＶＨ－ＶＬドメインの融解に対応することになる。一部のｓｃＦｖは協同的融解を起こさず、２つの転移を観察した。これらの場合には、より低いＴｍを表２５に報告する。８Ｋ２２　Ｆａｂ転移はＣＨ２ドメイン転移と重なるため、８Ｋ２２親Ｆａｂ抗体バリアントのサーモグラムでは２つの転移ピークのみを観察する。図３４で確認できる通り、８Ｋ２２　ｓｃＦｖを含有する全てのバリアントで３つの異なる転移を観察できる。８Ｋ２２　ｓｃＦｖのＴｍは、親Ｆａｂ抗体よりも１０～１５℃低かった。操作したジスルフィド結合は、ｓｃＦｖのＴｍを１～６．５℃の間で増加させる。ジスルフィド結合を有するｓｃＦｖのうち、ｖ２９６８３及びｖ２９６８４のｓｃＦｖが最も高い熱安定性を有した。ジスルフィド結合を有しないｓｃＦｖのうち、ｖ２９６７９のｓｃＦｖが最も高い熱安定性を有した。

【０６２４】
実施例３２：バイオレイヤー干渉法によるヒトＦＲαへのＦｃ融合８Ｋ２２　ｓｃＦｖ抗体の結合
ヒトＦＲαへのＦａｂ様結合を保持するＦｃ融合８Ｋ２２　ｓｃＦｖ抗体の能力を評価するために、実施例３１に記載したｓｃＦｖ変換抗体の親和性を、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって実施例２４及び２５に記載した親キメラ抗体と比較した。

【０６２５】
実施例３１に記載したＳＥＣ後のタンパク質物質を、ヒトＦＲαへの結合について評価した。結合を、実施例２７に記載したように、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ９６（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用してバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した。１５００秒間記録した解離相を除いて、全てのパラメータは同じままであった。

【０６２６】
結果

各Ｆｃ融合８Ｋ２２　ｓｃＦｖバリアントについて測定したＫＤを表２６に提供する。

【０６２７】

表２６：ｈＦＲαへのＦｃ融合８Ｋ２２　ｓｃＦｖバリアントの結合

抗体 バリアント	説明	結合結果 (n=2)	
		KD(M)	標準偏差 KD (M)
v29675	N末端親Fab	4.1E-9	8E-11
v29676	N末端 VL-(短)-VH	3.9E-9	9E-11
v29677	N末端 VL-(長)-VH	5.0E-9	1E-10
v29678	C末端 VL-(短)-VH	5.1E-9	1E-10
v29679	C末端 VH-(短)-VL	3.9E-10	5E-11
v29680	C末端 VL-(長)-VH	1.8E-9	7E-11
v29681	C末端 VH-(長)-VL	2.6E-9	7E-11
v29682	C末端 VL-(短)-VH + ジスルフィド	2.1E-9	8E-11
v29683	C末端 VH-(短)-VL + ジスルフィド	1.1E-9	5E-11
v29684	C末端 VL-(長)-VH + ジスルフィド	8.8E-10	1E-10
v29685	C末端 VH-(長)-VL + ジスルフィド	4.2E-9	4E-10

【０６２８】

表２６から確認できる通り、Ｆｃ融合８Ｋ２２　ｓｃＦｖバリアントで実施したＢＬＩ結合アッセイは、全てのｓｃＦｖバリアントが親Ｆａｂ抗体の２倍以内の親和性でｈＦＲαに結合したことを明らかにした。図３５は、親Ｆａｂ抗体のＢＬＩセンサーグラム（図３５Ａ）ならびにヒトＦＲαに結合できた２つの代表的なＦｃ融合ｓｃＦｖバリアントのＢＬＩセンサーグラム（図３５Ｂ及び３５Ｃ）を提供する。これらの結果は、ｓｃＦｖ形式への変換及びジスルフィド結合の付加が抗原への結合に影響を与えなかったこと、ならびにＮ末端またはＣ末端のｓｃＦｖの位置も結合に対して全く影響を及ぼさなかったことを示唆している。

【０６２９】

表２７：バリアントの８Ｋ２２　ｓｃＦｖアミノ酸配列

SEQ ID NO:	バリアント	8K22 scFv配列
334	v29676, v29678	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHL ASGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGG TKVEVKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISN NYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTVYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
335	v29677, v29680	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHL ASGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGG TKVEVKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNT VYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
337	v29679	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACI YGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGT SNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ ASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSV QPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEVK
339	v29681	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACI YGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGT SNLWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSRYGTDFT LTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEVK
340	v29682	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHL ASGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGCG TKVEVKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISN NYYMCWVRQAPGKCLEWIACIYGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTVYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
341	v29683	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKCLEWIACIY GGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTS NLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSVQP EDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGCGTKVEVK
342	v29684	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHL ASGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGCG TKVEVKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTISNNYYMCWVRQAPGKCLEWIACIYGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNT VYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
343	v29685	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKCLEWIACIY GGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTS NLWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSRYGTDFTL TISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGCGTKVEVK

【０６３０】

実施例３３：ヒト化パラトープを利用した４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体の生成

追加の４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物（抗体）ｖ３１３３０、ｖ３１３３１、ｖ３１３３２、ｖ３１３３３、ｖ３１３３４、及びｖ３１３３５を設計し、これらの４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性構築物が４－１ＢＢを条件付きで活性化する能力に対する形式の効果を評価した。図３６は、本実施例で試験した抗体の形式図を提供する。これらの４－１ＢＢ×ＦＲα抗体構築物を、実施例１０に記載したバリアント２８６８４（Ｈ１Ｌ２）に対応するヒト化抗４－１ＢＢパラトープ１Ｇ１、及び実施例３０に記載した、ｓｃＦｖに変換したバリアント２３８０７（Ｈ４Ｌ３）に基づく抗ＦＲαヒト化パラトープ８Ｋ２２を使用して調製した。表Ｘ１は、抗体構築物の各々を構成するクローンを識別する。各クローンのポリペプチド配列は、表Ｙ１に見出すことができる。

【０６３１】

抗体を、実施例１に記載したように発現かつ精製した。次いで、精製抗体を後続の実施例に記載したように試験した。

【０６３２】

実施例３４：初代Ｔ細胞：腫瘍共培養アッセイにおけるヒト化４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性の活性

先の実施例に記載した抗体を、実施例２２で前述した方法に従って初代Ｔ細胞：腫瘍共培養アッセイで試験し、４－１ＢＢを活性化するそれらの能力を評価した。簡潔に述べると、ＣＤ８＋Ｔ細胞を、ＩＧＲＯＶ１腫瘍細胞及びａＡＰＣ／ＣＨＯ－Ｋ１細胞及び抗体の試料と共に３８４ウェルプレートのウェルに入れた。

【０６３３】

４日後、上清を採取し、ＩＦＮγの濃度をＭｅｓｏＳｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）Ｕ－Ｐｌｅｘ ＩＦＮγ３８４ウェルアッセイキット（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ）によって測定した。使用前に、ＭＳＤプレートを、５０μｌのＤｉｌｕｅｎｔ １００（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ）をＭＡ６０００ ３８４ウェルＳＡプレートのウェルに室温で３０分間添加することによってブロックした。次いで、ブロッキング溶液を除去し、１０μｌの捕捉抗体を各ウェルに添加した（２２８μｌのビオチン化ＩＦＮγ捕捉抗体を３．７７ｍｌのＤｉｌｕｅｎｔ １００中で希釈した）。プレートを４℃で一晩置き、次いでＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０で３回洗浄した。

【０６３４】

組織培養上清試料をＤｉｌｕｅｎｔ ４３（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）で１：２０に希釈し、５μＬの希釈上清を、５μＬのＤｉｌｕｅｎｔ ４３を含有するウェルに入れた。結合させるためにプレートを室温で１時間置き、次いでＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０で３回洗浄した。ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ ＩＦＮγ検出抗体（ＭｅｓｏＳｃａｌｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）をＤｉｌｕｅｎｔ ３で１００倍に希釈し、１０μｌの得られた溶液を各ウェルに添加して、プレートをさらに１時間インキュベートした。次いで、プレートをＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０で３回洗浄した。４０μｌのＭＳＤ ＧＯＬＤ読取り緩衝液を各ウェルに添加し、プレートをＭｅｓｏＳｅｃｔｏｒＲ６００機器（ＭｅｓｏＳｃａｌｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）上で読み取った。各試料中のＩＦＮγの量を、組換えＩＦＮγ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍ）から生成した検量線に従って算出した。

【０６３５】

結果

図３７から確認できる通り、４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体は、ＩＧＲＯＶ１細胞との共培養でＩＦＮγの誘導を示した。２つの４－１ＢＢ結合ドメインを有する試料ｖ３１３３２、ｖ３１３６２及びｖ３１３３０は、ＩＦＮγの総産生量によって示されるように、最も高い効力及び最も高い活性の両方を示した。ｖ３１３３２、ｖ３１３６２及びｖ３１３３０はまた、Ｆｃ媒介架橋に依存しない単一特異性４－１ＢＢ抗体のｖ３０３３５よりも高い活性を示した。単一の４－１ＢＢ結合アームのみを有する試料（ｖ３１３３３、ｖ３１３３４及びｖ３１３３５）が、用量依存的様式でＩＦＮγの産生を誘導したが、サイトカインの総産生量は、２つの４－１ＢＢ結合アームを有する試料で見られたものよりも低かった。ｖ３１３３１は、２つの４－１ＢＢ結合ドメインを有するにもかかわらず、単一の４－１ＢＢ結合ドメインを有する抗体（ｖ３１３３３、ｖ３１３３４及びｖ３１３３５）と同様の活性を示したため、これはｖ３１３３１の同じアーム上の４－１ＢＢ及びＦＲα結合ドメインが、４－１ＢＢ及びＦＲαの両方が同時に結合するのを妨げる形状をもたらし、単一の４－１ＢＢアームを有するものに見られる活性まで活性を減少させる可能性があることを示唆していた。

【０６３６】

２つの抗体を非特異的活性の対照抗体として使用した。哺乳動物タンパク質に結合しないｖ１６９５２、ならびにｖ３１３３２と同じ４－１ＢＢ結合ドメイン及び同じ形式を含有するが、ＦＲαに結合しないｖ３１３５４は、この実験では活性を全く示さなかったため、これはこの実験で見られたＩＦＮｇ産生が４－１ＢＢ共刺激及びＦＲαによる４－１ＢＢ抗体のクラスター形成に起因したことを示唆していた。

【０６３７】
実施例３５：肺及び卵巣細胞株との共培養における４－１ＢＢ×ＦＲα二重特異性抗体による４－１ＢＢの活性化
実施例３３に記載した４－１ＢＢ×ＦＲα抗体を、肺癌及び卵巣癌細胞株との共培養における４－１ＢＢシグナル伝達の誘導について評価した。アッセイを、実施例３に記載したＮＦκＢレポーター遺伝子アッセイを使用して実施したが、以下の表２８に記載した腫瘍細胞株を用いた：
【０６３８】
表２８：卵巣及び肺細胞株

細胞株	供給源	タイプ	FRα レベル
IGROV1	NCI	卵巣類内膜腺癌	$FR\alpha^{high}$
OVCAR3	ATCC	卵巣漿液性腺癌	$FR\alpha^{mid}$
OVKATE	JCRB	卵巣漿液性腺癌	$FR\alpha^{mid}$
NCI-H441	ATCC	乳頭状肺腺癌	$FR\alpha^{mid}$
NCI-H661	ATCC	大細胞肺癌	$FR\alpha^{low/neg}$
NCI-H1975	ATCC	肺腺癌	$FR\alpha^{high}$および$FR\alpha^{low}$(不均一)
HCC827	ATCC	肺腺癌	$FR\alpha^{low}$
A431	ATCC	外陰部扁平上皮癌	$FR\alpha^{low}$

【０６３９】
細胞株は、ＯＶＫＡＴＥ（ＪＣＲＢ細胞バンク（Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｉｏｒｅｓｏｕｒｃｅｓ Ｃｅｌｌ Ｂａｎｋ），Ｏｓａｋａ，Ｊａｐａｎ）及びＩＧＲＯＶ１（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍａｒｙｌａｎｄ，ＵＳＡ）を除いて、ＡＴＣＣ（Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖｉｒｇｉｎｉａ，ＵＳＡ）から入手した。細胞を、実施例１８に記載したように、フローサイトメトリーによるＡｌｅｘａ６４７と直接コンジュゲートしたｖ１７７１７の結合に基づいて、ＦＲα^{high}、ＦＲα^{mid}及びＦＲα^{low}として割り当てた。
【０６４０】
結果
先の実験と同様に、４－１ＢＢ ＮＦκＢレポーターシステムを用いてＪｕｒｋａｔ Ｔ細胞と共培養したＩＧＲＯＶ１細胞は、用量依存的様式で４－１ＢＢ×ＦＲα抗体による活性化を示した（図３８Ａ）。２つの４－１ＢＢ結合ドメインを有する４－１ＢＢ×ＦＲα抗体（ｖ３１３３２、ｖ３１３３０及びｖ３１３６２）は、単一の４－１ＢＢ結合ドメインのみを有する抗体（ｖ３１３３３、ｖ３１３３４及びｖ３１３３５）よりも高い活性を示した（図３８Ａ～Ｈ）。例外はｖ３１３３１であって、これは２つの４－１ＢＢ結合ドメインを有しているが、ｖ３１３３３、ｖ３１３３４及びｖ３１３３５と同様の活性を有した。ｖ３１３３１は、腫瘍細胞上のＦＲαと同時にＪｕｒｋａｔ細胞上の単一の４－１ＢＢのみに結合できる可能性があり、これは４－１ＢＢ及びＦＲα結合ポケットの近接に起因する可能性がある。
【０６４１】
卵巣癌または肺癌のいずれかを有する患者に由来した細胞株に対する活性も試験した。これらの細胞株は異なるレベルのＦＲαも発現し、活性に対するＦＲαレベルの影響を検査することが可能となった。抗体をＦＲα^{high}細胞と共培養した場合、最大の活性及び効力がより高くなり、腫瘍細胞の表面上におけるＦＲαのレベルと相関していた（図３８Ａ～Ｈ）。しかしながら、抗体に対する相対的な活性は変化せず、他の抗体と比較して、ｖ３１３３２、ｖ３１３３０及びｖ３１３６２から最も高い効力及び活性が見られた。活

性は、多様な起源のＦＲα陽性卵巣癌及び肺癌細胞株との共培養でも見られた。ＦＲα^{low}細胞株に対しては活性が見られたが、単一特異性４－１ＢＢ抗体ｖ３０３３５で見られたものよりも低かった。

【０６４２】

実施例３６：カニクイザル（ｃｙｎｏ）由来の４－１ＢＢに結合する選択した抗４－１ＢＢパラトープの能力

カニクイザル４－１ＢＢに結合する選択したヒト化抗体の能力をＳＰＲによって評価し、親マウスパラトープ１Ｃ８、１Ｇ１、及び５Ｇ８の能力と比較した。これらの抗体のカニクイザル交差反応性は、実施例９に記載したように均一な細胞結合アッセイを使用して評価したため、この実験ではＳＰＲを使用してカニクイザル交差反応性を評価した。使用したＳＰＲ法は、ＳＥＣ精製カニクイザル４－１ＢＢ－Ｈｉｓ（Ａｃｒｏ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）をヒト４－１ＢＢの代わりに使用したことを除いて、実施例２に記載した方法と同様であった。試験した抗体を以下の表２９に記載する：

【０６４３】

表２９：試験した抗体

バリアント	パラトープ	説明
20022	1C8	
20023	1G1	マウスVH及びVL配列、実施例6、表13
20036	5G8	
28727	1C8	ヒト化VH及びVL配列、実施例10、表14
28684	1G1	
28704	5G8	

【０６４４】

結果

カニクイザル４－１ＢＢとｖ２００２３及びｖ２８６８４の両方との結合は類似していて、これは１Ｇ１パラトープがヒト化の前後でカニクイザル４－１ＢＢに結合したことを示唆していた。１Ｃ８パラトープは、ヒト４－１ＢＢで見られたものと同様に、ｖ２００２２とｖ２８７２７との間の差で確認できる通り、ヒト化後にある程度の結合を失った。ｖ２００３６がカニクイザル４－１ＢＢに結合するように見えた図１１Ａとは対照的に、ＳＰＲでは、ｖ２００３６はカニクイザル４－１ＢＢとの結合が不十分である。図１１Ａと図３９のデータとの間の不一致は、図１１Ａで使用した方法では、カニクイザル４－１ＢＢに十分に結合する抗体と不十分な結合を示す抗体とを区別できないためと考えられる。

【０６４５】

表１３～２２

表１３：回収された抗ヒト４－１ＢＢ抗体配列

バリアント	抗体	VH	VL
20020	1B2	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKAS GYTFTSFWINWVKQRPGQGLEWIGN IYPDSSSTNYNEKFKNKATLTVDTSS STAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSLTF DYWGQGTTLTVSS [SEQ ID NO:3]	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRS SQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSARGSGT DFSLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHV PYTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:4]
20021	1C3	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVS GFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLG VIWRGGSTDYNAAFISRLSISKDNSK SQVFFKMNSLQADDTAIYYCARENY DYDEFAYWGQGTLVTVSA [SEQ ID NO:5]	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRS SQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSARGSGT DFSLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHV PYTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:6]
20022	1C8	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSG FSLTTYAISWVRQPPGKGLEWLGIIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSRSQ VFLKMNSLQTDDTARYYCARGAGTW YFDVWGAGTTVTVSS [SEQ ID NO:7]	DIQMTQSTSSLSASVGDRVTISCSA SQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYY TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTI SNLEPEDIATYYCQQYSKFPWTFG GGTKLEIK [SEQ ID NO:8]
20023	1G1	EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAAS GFTFSEFGMHWVRQAPDKGLKWVA YISSGGSTIYYADTVKGRFTISRDNAK NTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARDWV DYWGQGTTLTVSS [SEQ ID NO:9]	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCK ASENVGSYVSWYQQKPEKSPKLLI YGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFT LTISSVQAEDLADYHCGQSYSYPLT FGAGTKLELK [SEQ ID NO:10]
20024	2A7	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS GYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKS SSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARLGS RGTWFAYWGQGTLVTVSA [SEQ ID NO:11]	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKA SQDVGTAVGWYQQKLGQSPKLLIY WASTRRTGVPDRFTGSGSGTDFTL TISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTF GAGTKLELK [SEQ ID NO:12]
20025	2E8	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVS GFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLG VIWSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSK SQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLT ATVMDYWGQGTSVTVSS [SEQ ID NO:13]	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCK ASQNVGTNVAWYQQKPGQSRTVLI YSASYRHSGVPDRFTGSGSGTDFT LTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLT FGTGTKLELK [SEQ ID NO:14]
20026	2H9	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKAS GYPFTSYWMSWVKQRPEQGLEWIG RIDPYDSETHYNQKFKDKAILTVDKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARTY YGNYDAMDYWGQGTSVTVSS [SEQ ID NO:15]	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRS SKSLLHSYGITYLYWYLQKPGQSP QLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSG TDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLE LPLTFGAGTKLELK [SEQ ID NO:16]
20027	3D7	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKAS GYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGN IYPSDNYTNYNQKFKDKATLTVDKSS STAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRGGG IYYENYFDYWGQGTTLTVSS [SEQ ID NO:17]	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSA SSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWVY DTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSL TISSMEAEDVATYYCQQWSSNPPT FGGGTKLEIK [SEQ ID NO:18]
20028	3H1	QVHLQQSGSELRIPGSSVKLSCKDF DSEVFPIAYMSWVRQKPGHGFEWIG DILPSIGRTIYGEKFEDKATLDADTVS	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRS SQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFFGVPDRFSGSGSG

		NTAYLDLNSLTSEDSAIYYCSRGDYY YGSREYAMDYWGQGTSVTVSS [SEQ ID NO:19]	TDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQTTY VPLTFGAGTKLELK [SEQ ID NO:20]
20029	3E7	QVQLQESGGGLVKPGGSRKLSCAAS GFTFSEFGMHWVRQAPDKGLEWVA YISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAK NTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARDWV DYWGQGTALTVSS [SEQ ID NO:21]	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCK ASENVGSYVSWYQQKPEKSPKLLI YGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFT LTISSVQAEDLADYHCGQSYSYPLT FGAGTKLELK [SEQ ID NO:10]
20030	3G4	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVS GFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLG VIWSGGSTDYNGAFISRLSISKDNSK SQVFFKMNSLQADDTAMYFCARDR GGGFDYWGQGTTLTVSS [SEQ ID NO:23]	DIVMTQSPSSLAVTAGEKVTMRCK SSQSLLWSVNQNNYLSWYQQKQG QPPKLLIYGASIRESWVPDRFTGSG SGTDFTLTISNVHAEDLAVYYCQHN HGSFLPYTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:24]
20031	4B11	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYVFSSYWMNWVKQRPGKGLEWIG RIYPGNGDTNYNGKFKDKATLTADKF SSTAYMQLSNLTSEDSAVYFCASYY ELDYWGQGTSVTVSS [SEQ ID NO:25]	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRS SQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFFGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQTTY VPLTFGAGTKLELK [SEQ ID NO:26]
20032	4E6	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSG FSLTSYAINWVRQPPGKGLEWLGVL WPGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKS QVFLKMNSLQTDDTARYYCARGSGT WYFDVWGAGTTVTVSS [SEQ ID NO:27]	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTFSCSA SQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYY TSSLHLGVPSRFSGSGSGTDYSLTI SNLEPEDIATYYCQQYSKLPWTFG GGTKLEIK [SEQ ID NO:28]
20033	4F9	QVQLQQPGAELVKPGASVMLSCKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG EINLRNGGTNYYEKFKTRATLTVDKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTILTS APSYWGQGTLVTVSA [SEQ ID NO:29]	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCK ASDNVGISVSWYQQKPEQSPKLLIY GASNRYTGVPDRFTGTGSATDFTL TISSVQAEDLADYHCGQSYSYPFTF GSGTKLEIK [SEQ ID NO:30]
20034	4G10	QLQESGAELLRPGASVKLSCTASGF NIKDDYLHWVKQRPEQGLEWIGWID PENGDTEYASKFQGKATIKADTSSNT AYLQLSSLTSEDTAVYYCSTQGFAC WGQGTLVTVSA [SEQ ID NO:31]	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRS NKSLLHSDGITYLFWYLQRPGQSP QLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSG TDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQMV EFPRTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:32]
20035	5E2	EVKLVESEGGLVQPGSSMKLSCTAS GFTFSDYYMAWVRQVPEKGLEWVA HINYDGSGTYYLDSLKGRFIISRDNAK NILYLQMSSLKSEDTATYYCARDCYG SSSYAVDYWGQGTSVTVSS [SEQ ID NO:33]	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRS SQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHV PWTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:34]
20036	5G8	QVQLQESGPGLVQPTQSLSITCTVS GFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGV IWSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKS QVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSS [SEQ ID NO:35]	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCK ASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKALI YSASYRDSGVPDRFTGSGSGTDFT LTISNVQSEDLAEYLCQQYNSYPLT FGAGTKLELK [SEQ ID NO:36]
20037	6B3	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSG FSLTSYAISWVRQPPGKGLEWLGVI WPGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKS QVFLKMNSLQTDDTARYYCARGTGT WYFDVWGAGTTVTVSS [SEQ ID NO:37]	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSA SQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYY TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTI SNLEPEDIATYYCQQYSDLPWTFG GGTKLEIK [SEQ ID NO:38]

【０６４６】

表１４：ヒト化１Ｃ８、１Ｇ１及び５Ｇ８の重鎖及び軽鎖のアミノ酸及びＤＮＡ配列

SEQ ID NO	説明	配列
タンパク質配列		
45	ヒト化1C8重鎖可変ドメイン配列1(H5):マウス1C8重鎖CDRが生殖細胞系IGHV3-66*03のフレームワーク上に移植された	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFSLTTYAISWV RQAPGKGLEWVSIIWPGGGTNYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAGTWYFDVWG QGTLVTVSS
51	ヒト化1C8重鎖可変ドメイン配列2(H6)	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAVSGFSLTTYAISWV RQAPGKGLEWLGIIWPGGGTNYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAGTWYFDVWG QGTLVTVSS
52	ヒト化1C8重鎖可変ドメイン配列3(H7)	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAVSGFSLTTYAISWV RQAPGKGLEWLGIIWPGGGTNYADSVKGRFTISKDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAGTWYFDVWG QGTLVTVSS
53	ヒト化1C8重鎖可変ドメイン配列4(H8)	EVQLVESGGGLIQPGGSLRISCAVSGFSLTTYAISWVR QAPGKGLEWLGIIWPGGGTNYADSLKGRLTISKDNSK NTVYLQMNSLRTEDTAVYYCARGAGTWYFDVWGQ GTLVTVSS
48	ヒト化1C8軽鎖可変ドメイン配列1(L1):マウス1C8軽鎖CDRが生殖細胞系IGKV1D-33*01のフレームワーク上に移植された	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYYTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYCQQYSKFPWTFGQGTKVEIK
54	ヒト化1C8軽鎖可変ドメイン配列2(L2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYYTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDIATYYCQQYSKFPWTFGQGTKLEIK
55	ヒト化1C8軽鎖可変ドメイン配列3(L3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQ QKPGKTVKLLIYYTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDIATYYCQQYSKFPWTFGQGTKLEIK
46	ヒト化1G1重鎖可変ドメイン配列1(H1):マウス1G1重鎖CDRが生殖細胞系IGHV3-48*03のフレームワーク上に移植された	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHW VRQAPGKGLEWVSYISSGGSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWVDYWGQG TLVTVSS

56	ヒト化1G1重鎖可変ドメイン配列2(H2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHW VRQAPGKGLEWVAYISSGGSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWVDYWGQG TLLTVSS
57	ヒト化1G1重鎖可変ドメイン配列3(H3)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHW VRQAPGKGLEWVAYISSGGSTIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARDWVDYWGQG TLLTVSS
49	ヒト化1G1軽鎖可変ドメイン配列1(L1):マウス1G1軽鎖CDRが生殖細胞系IGKV3-11*01のフレームワーク上に移植された	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASENVGSYVSWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRYTGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCGQSYSYPLTFGGGTKVEIK
58	ヒト化1G1軽鎖可変ドメイン配列2(L2)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASENVGSYVSWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCGQSYSYPLTFGGGTKVEIK
59	ヒト化1G1軽鎖可変ドメイン配列3(L3)	EIVMTQSPATLSLSPGERVTLSCKASENVGSYVSWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTI SSVEPEDFAVYYCGQSYSYPLTFGGGTKLELK
60	ヒト化1G1軽鎖可変ドメイン配列4(L4)	EIVMTQSPATLSLSPGERVTLSCKASENVGSYVSWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTI SSVEPEDLAVYYCGQSYSYPLTFGGGTKLELK
47	ヒト化5G8重鎖可変ドメイン配列1(H1):マウス5G8重鎖CDRが生殖細胞系IGHV4-59*08のフレームワーク上に移植された	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGGSTDYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNPLTATVMDYWGQ GTLVTVSS
61	ヒト化5G8重鎖可変ドメイン配列2(H2)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWV RQPPGKGLEWLGVIWSGGSTDYNPSLKSRVTISKDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNPLTATVMDYWG QGTLVTVSS
62	ヒト化5G8重鎖可変ドメイン配列3(H3)	QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLISYGVHWVR QPPGKGLEWLGVIWSGGSTDYNPSLKSRVTISKDTSK NQVSFKLSSLTAADTAIYYCARNPLTATVMDYWGQG TLVTVSS
63	ヒト化5G8重鎖可変ドメイン配列4(H4)	QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLISYGVHWVR QPPGKGLEWLGVIWSGGSTDYNPSLKSRVTISKDNSK NQVSFKLSSLTAADTAIYYCARNPLTATVMDYWGQG TLVTVSS
50	ヒト化5G8軽鎖可変ドメイン配列1(L1):マウス5G8軽鎖CDRが生殖細胞系IGKV1-16*01のフレームワーク上に移植された	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTNVAWFQ QKPGKAPKSLIYSASYRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK

64	ヒト化5G8軽鎖可変ドメイン配列2(L2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTNVAWY QQKPGKAPKALIYSASYRDSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK
65	ヒト化5G8軽鎖可変ドメイン配列3(L3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCRASQNVGTNVAWY QQKPGKAPKALIYSASYRDSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSVQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKLEIK
66	ヒト化5G8軽鎖可変ドメイン配列4(L4)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCRASQNVGTNVAWY QQKPGKAPKALIYSASYRDSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSVQPEDLATYYCQQYNSYPLTFGGGTKLEIK
67	IGKC*01のCκドメイン	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
68	IgG1 CH1-ヒンジ-CH2-CH3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
69	IgG1 Fc配列231～446(EU番号付け)、ヒンジなし	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【０６４７】

表１５：４－１ＢＢ×ＨＥＲ２抗体の構築に使用される配列

SEQ ID NO:	パラトープ/ドメイン	標的	配列
71	MOR7480.1 VH	4-1BB	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWI SWVRQMPGKGLEWMGKIYPGDSYTNYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARG YGIFDYWGQGTLVTVSS
72	MOR7480.1 VL	4-1BB	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHW YQQKPGQSPVLVIYQDKNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGG GTKLTVL
73	抗HER2 scFv	HER2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGT KVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDYWGQGTLVTVSS

【０６４８】

表１６：追加の４－１ＢＢ×ＴＡＡ二重特異性抗体構築物の調製に使用される配列

標的	パラトープ源	SEQ ID NO:	scFv 配列
メソテリン	RG7787	74	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYT MNWVRQAPGQGLEWMGLITPYNGASSYNQKFR GKATMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG GYDGRGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVS YMHWYQQKSGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSKHPLTFG QGTKLEIK
メソテリン	アネツマブ	75	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWI GWVRQAPGKGLEWMGIIDPGDSRTRYSPSFQGQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGQL YGGTYMDGWGQGTLVTVSSVEGGSGGSGGSG GSGGVDDIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDI GGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYGVNNRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDIE SATPVFGGGTKLTVL
NaPi2b	リファスツズマブ	76	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFA MSWVRQAPGKGLEWVATIGRVAFHTYYPDSMKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHR GFDVGHFDFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSETLV HSSGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSF NPLTFGQGTKVEIK
NaPi2b	MX-35	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDIGNFLN WYQQKPGKTVKVLIYYTSSLYSGVPSRFSGSGSG TDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPLTFGQGTK LELKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVVK PGASVKMSCKASGYTFTGYNIHWVKQAPGQGLE WIGAIYPGNGDTSYKQKFRGRATLTADTSTSTVY MELSSLRSEDSAVYYCARGETARATFAYWGQGT LVTVSS
FRα	ミルベツキシマブ	78	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFM NWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNQKFQGK ATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDG SRAMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTS LMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSG SGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTF GGGTKLEIK

【０６４９】

表１７：構築物の調製に使用されるＶＨ及びＶＬ配列

名称	ドメイン	配列
SEQ ID NO:73を有するHER2 scFv	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:322)
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:323)
SEQ ID NO:74を有するMSLN scFv (RG7787)	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTMNWVRQAPGQGLEWMGLITPYNGASSYNQKFRGKATMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYDGRGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:324)
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMHWYQQKSGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSKHPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:325)
SEQ ID NO:75を有するMSLN scFv (アネツマブ)	VH	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPGKGLEWMGIIDPGDSRTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGQLYGGTYMDGWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:326)
	VL	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDIESATPVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:327)
SEQ ID NO:76を有するNaPi2b scFv (リファスツズマブ)	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFAMSWVRQAPGKGLEWVATIGRVAFHTYYPDSMKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGFDVGHFDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:328)
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSETLVHSSGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSFNPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:329)
SEQ ID NO:77を有するNaPi2b scFv(MX-35)	VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTGYNIHWVKQAPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYKQKFRGRATLTADTSTSTVYMELSSLRSEDSAVYYCARGETARATFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:330)
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDIGNFLNWYQQKPGKTVKVLIYYTSSLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPLTFGQGTKLELK (SEQ ID NO:331)
SEQ ID NO:78を有するFRα scFv (ミルベツキシマブ)	VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:332)
	VL	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:333)
8K22	VH	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCVRGYVGTSNLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO:298)
8K22	VL	DIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSSLAWYQQKPGQSPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSRYGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTEVVVK (SEQ ID NO:299)
1H06	VH	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASKFSFSSLYYMCWVRQAPGKGLEWIACVYGGSSGNTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQLTSLTAADTATYFCARFDVDGSGFNLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO:300)
1H06	VL	DIVMTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQTIGSSLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFRGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQWTDYGYIYIWAFGGGTEVVVK (SEQ ID NO:301)
ペルツズマブ	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:302)
ペルツズマブ	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:303)
ファルレツズマブ	VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSS (SEQ ID NO:304)
ファルレツズマブ	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:305)

【０６５０】

表１８：ＣＤＲ配列

配列名	定義	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
1H06_VH	Kabat	SLYYMC (SEQ ID NO: 470)	CVYGGSSGNTYYASWAKG (SEQ ID NO: 471)	FDVDGSGFNL (SEQ ID NO: 472)			
	Chothia	KFSFSSLY (SEQ ID NO: 473)	YGGSSGN (SEQ ID NO: 474)	FDVDGSGFNL (SEQ ID NO: 472)			
	IMGT	KFSFSSLYY (SEQ ID NO: 475)	VYGGSSGNT (SEQ ID NO: 476)	ARFDVDGSGFNL (SEQ ID NO: 477)			
	AbM	KFSFSSLYYMC (SEQ ID NO: 478)	CVYGGSSGNTY (SEQ ID NO: 479)	FDVDGSGFNL (SEQ ID NO: 472)			
	Contact	SSLYYMC (SEQ ID NO: 480)	WIACVYGGSSGNTY (SEQ ID NO: 481)	ARFDVDGSGFN (SEQ ID NO: 482)			
1H06_VL	Kabat				QASQTIGSSLA (SEQ ID NO: 483)	RASTLAS (SEQ ID NO: 484)	QWTDYGYTYIWA (SEQ ID NO: 485)
	Chothia				QASQTIGSSLA (SEQ ID NO: 483)	RASTLAS (SEQ ID NO: 484)	QWTDYGYTYIWA (SEQ ID NO: 485)
	IMGT				QTIGSS (SEQ ID NO: 486)	RAS	QWTDYGYTYIWA (SEQ ID NO: 485)
	AbM				QASQTIGSSLA (SEQ ID NO: 483)	RASTLAS (SEQ ID NO: 484)	QWTDYGYTYIWA (SEQ ID NO: 485)
	Contact				GSSLAWY (SEQ ID NO: 487)	LLIYRASTLA (SEQ ID NO: 488)	QWTDYGYTYIW (SEQ ID NO: 489)
8K22_VH	Kabat	NNYYMC (SEQ ID NO: 490)	CIYGGISGRTYYASWAKG (SEQ ID NO: 491)	GYVGTSNL (SEQ ID NO: 492)			
	Chothia	GFTISNNY (SEQ ID NO: 493)	YGGISGR (SEQ ID NO: 494)	GYVGTSNL (SEQ ID NO: 492)			
	IMGT	GFTISNNYY (SEQ ID NO: 495)	IYGGISGRT (SEQ ID NO: 496)	VRGYVGTSNL (SEQ ID NO: 497)			
	AbM	GFTISNNYYMC (SEQ ID NO: 498)	CIYGGISGRTY (SEQ ID NO: 499)	GYVGTSNL (SEQ ID NO: 492)			
	Contact	SNNYYMC (SEQ ID NO: 500)	WIACIYGGISGRTY (SEQ ID NO: 501)	VRGYVGTSN (SEQ ID NO: 502)			
8K22_VL	Kabat				QASQSIYSSLA (SEQ ID NO: 503)	DASHLAS (SEQ ID NO: 504)	QGGWYSSAATYVPNT (SEQ ID NO: 505)
	Chothia				QASQSIYSSLA (SEQ ID NO: 503)	DASHLAS (SEQ ID NO: 504)	QGGWYSSAATYVPNT (SEQ ID NO: 505)
	IMGT				QSIYSS (SEQ ID NO: 506)	DAS	QGGWYSSAATYVPNT (SEQ ID NO: 505)
	AbM				QASQSIYSSLA (SEQ ID NO: 503)	DASHLAS (SEQ ID NO: 504)	QGGWYSSAATYVPNT (SEQ ID NO: 505)
	Contact				YSSLAWY (SEQ ID NO: 507)	LLIYDASHLA (SEQ ID NO: 508)	QGGWYSSAATYVPN (SEQ ID NO: 509)
SEQ ID NO:10に対応するマウス1G1 VLまたはマウス3E7 VL	Kabat				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	Chothia				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	IMGT				ENVGSY (SEQ ID NO: 513)	GAS	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	AbM				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	Contact				GSYVSWY (SEQ ID NO: 514)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO: 515)	GQSYSYPL (SEQ ID NO: 516)
SEQ ID NO:11に対応するマウス2A7 VH	Kabat	SYVMH (SEQ ID NO: 517)	YINPYNDGTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 518)	LGSRGTWFAY (SEQ ID NO: 519)			
	Chothia	GYTFTSY (SEQ ID NO: 520)	NPYNDG (SEQ ID NO: 521)	LGSRGTWFAY (SEQ ID NO: 519)			
	IMGT	GYTFTSYV (SEQ ID NO: 522)	INPYNDGT (SEQ ID NO: 523)	ARLGSRGTWFAY (SEQ ID NO: 524)			

	AbM	GYTFTSYVMH (SEQ ID NO: 525)	YINPYNDGTK (SEQ ID NO: 526)	LGSRGTWFAY (SEQ ID NO: 519)					
	Contact	TSYVMH (SEQ ID NO: 527)	WIGYINPYNDGTK (SEQ ID NO: 528)	ARLGSRGTWFA (SEQ ID NO: 529)					
SEQ ID NO:12 に対応するマウス2A7 VL	Kabat				KASQDVGTAVG (SEQ ID NO: 530)	WASTRRT (SEQ ID NO: 531)	QQYSSYPLT (SEQ ID NO: 532)		
	Chothia				KASQDVGTAVG (SEQ ID NO: 530)	WASTRRT (SEQ ID NO: 531)	QQYSSYPLT (SEQ ID NO: 532)		
	IMGT				QDVGTA (SEQ ID NO: 533)	WAS	QQYSSYPLT (SEQ ID NO: 532)		
	AbM				KASQDVGTAVG (SEQ ID NO: 530)	WASTRRT (SEQ ID NO: 531)	QQYSSYPLT (SEQ ID NO: 532)		
	Contact				GTAVGWY (SEQ ID NO: 534)	LLIYWASTRR (SEQ ID NO: 535)	QQYSSYPL (SEQ ID NO: 536)		
SEQ ID NO:13 に対応するマウス2E8 VH	Kabat	SYGVH (SEQ ID NO: 537)	VIWSGGSTDYNAAFIS (SEQ ID NO: 538)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)					
	Chothia	GFSLTSY (SEQ ID NO: 540)	WSGGS (SEQ ID NO: 541)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)					
	IMGT	GFSLTSYG (SEQ ID NO: 542)	IWSGGST (SEQ ID NO: 543)	ARNPLTATVMDY (SEQ ID NO: 544)					
	AbM	GFSLTSYGVH (SEQ ID NO: 545)	VIWSGGSTD (SEQ ID NO: 546)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)					
	Contact	TSYGVH (SEQ ID NO: 547)	WLGVIWSGGSTD (SEQ ID NO: 548)	ARNPLTATVMD (SEQ ID NO: 549)					
SEQ ID NO:14 に対応するマウス2E8 VL	Kabat				KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 550)	SASYRHS (SEQ ID NO: 551)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)		
	Chothia				KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 550)	SASYRHS (SEQ ID NO: 551)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)		
	IMGT				QNVGTN (SEQ ID NO: 553)	SAS	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)		
	AbM				KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 550)	SASYRHS (SEQ ID NO: 551)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)		
	Contact				GTNVAWY (SEQ ID NO: 554)	VLIYSASYRH (SEQ ID NO: 555)	QQYNSYPL (SEQ ID NO: 556)		
SEQ ID NO:15 に対応するマウス2H9 VH	Kabat	SYWMS (SEQ ID NO: 557)	RIDPYDSETHYNQKFKD (SEQ ID NO: 558)	TYYGNYDAMDY (SEQ ID NO: 559)					
	Chothia	GYPFTSY (SEQ ID NO: 560)	DPYDSE (SEQ ID NO: 561)	TYYGNYDAMDY (SEQ ID NO: 559)					
	IMGT	GYPFTSYW (SEQ ID NO: 562)	IDPYDSET (SEQ ID NO: 563)	ARTYYGNYDAMDY (SEQ ID NO: 564)					
	AbM	GYPFTSYWMS (SEQ ID NO: 565)	RIDPYDSETH (SEQ ID NO: 566)	TYYGNYDAMDY (SEQ ID NO: 559)					
	Contact	TSYWMS (SEQ ID NO: 567)	WIGRIDPYDSETH (SEQ ID NO: 568)	ARTYYGNYDAMD (SEQ ID NO: 569)					
SEQ ID NO:16 に対応するマウス2H9 VL	Kabat				RSSKSLLHSYGITYLY (SEQ ID NO: 570)	QMSNLAS (SEQ ID NO: 571)	AQNLELPLT (SEQ ID NO: 572)		
	Chothia				RSSKSLLHSYGITYLY (SEQ ID NO: 570)	QMSNLAS (SEQ ID NO: 571)	AQNLELPLT (SEQ ID NO: 572)		
	IMGT				KSLLHSYGITY (SEQ ID NO: 573)	QMS	AQNLELPLT (SEQ ID NO: 572)		
	AbM				RSSKSLLHSYGITYLY (SEQ ID NO: 570)	QMSNLAS (SEQ ID NO: 571)	AQNLELPLT (SEQ ID NO: 572)		
	Contact				LHSYGITYLYWY (SEQ ID NO: 574)	LLIYQMSNLA (SEQ ID NO: 575)	AQNLELPL (SEQ ID NO: 576)		

SEQ ID NO:17 に対応するマウス3D7 VH	Kabat	SYWIN (SEQ ID NO: 577)	NIYPSDNYTNYNQKFKD (SEQ ID NO: 578)	GGGIYYENYFDY (SEQ ID NO: 579)					
	Chothia	GYTFTSY (SEQ ID NO: 520)	YPSDNY (SEQ ID NO: 580)	GGGIYYENYFDY (SEQ ID NO: 579)					
	IMGT	GYTFTSYW (SEQ ID NO: 581)	IYPSDNYT (SEQ ID NO: 582)	TRGGGIYYENYFDY (SEQ ID NO: 583)					
	AbM	GYTFTSYWIN (SEQ ID NO: 584)	NIYPSDNYTN (SEQ ID NO: 585)	GGGIYYENYFDY (SEQ ID NO: 579)					
	Contact	TSYWIN (SEQ ID NO: 586)	WIGNIYPSDNYTN (SEQ ID NO: 587)	TRGGGIYYENYFD (SEQ ID NO: 588)					
SEQ ID NO:18 に対応するマウス3D7 VL	Kabat				SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 589)	DTSKLAS (SEQ ID NO: 590)			QQWSSNPPT (SEQ ID NO: 591)
	Chothia				SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 589)	DTSKLAS (SEQ ID NO: 590)			QQWSSNPPT (SEQ ID NO: 591)
	IMGT				SSVSY (SEQ ID NO: 592)	DTS			QQWSSNPPT (SEQ ID NO: 591)
	AbM				SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 589)	DTSKLAS (SEQ ID NO: 590)			QQWSSNPPT (SEQ ID NO: 591)
	Contact				SYMHWY (SEQ ID NO: 593)	RWVYDTSKLA (SEQ ID NO: 594)			QQWSSNPP (SEQ ID NO: 595)
SEQ ID NO:19 に対応するマウス3H1 VH	Kabat	PIAYMS (SEQ ID NO: 596)	DILPSIGRTIYGEKFED (SEQ ID NO: 597)	GDYYYGSREYAMDY (SEQ ID NO: 598)					
	Chothia	DSEVFPIA (SEQ ID NO: 599)	LPSIGR (SEQ ID NO: 600)	GDYYYGSREYAMDY (SEQ ID NO: 598)					
	IMGT	DSEVFPIAY (SEQ ID NO: 601)	ILPSIGRT (SEQ ID NO: 602)	SRGDYYYGSREYAMDY (SEQ ID NO: 603)					
	AbM	DSEVFPIAYMS (SEQ ID NO: 604)	DILPSIGRTI (SEQ ID NO: 605)	GDYYYGSREYAMDY (SEQ ID NO: 598)					
	Contact	FPIAYMS (SEQ ID NO: 606)	WIGDILPSIGRTI (SEQ ID NO: 607)	SRGDYYYGSREYAMD (SEQ ID NO: 608)					
SEQ ID NO:20 に対応するマウス3H1 VL	Kabat				RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 609)	KVSNRFF (SEQ ID NO: 610)			SQTTYVPLT (SEQ ID NO: 611)
	Chothia				RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 609)	KVSNRFF (SEQ ID NO: 610)			SQTTYVPLT (SEQ ID NO: 611)
	IMGT				QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 612)	KVS			SQTTYVPLT (SEQ ID NO: 611)
	AbM				RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 609)	KVSNRFF (SEQ ID NO: 610)			SQTTYVPLT (SEQ ID NO: 611)
	Contact				VHSNGNTYLHWY (SEQ ID NO: 613)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO: 614)			SQTTYVPL (SEQ ID NO: 615)
SEQ ID NO:21 に対応するマウス3E7 VH	Kabat	EFGMH (SEQ ID NO: 616)	YISSGSSTIYYADTVKG (SEQ ID NO: 617)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)					
	Chothia	GFTFSEF (SEQ ID NO: 619)	SSGSST (SEQ ID NO: 620)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)					
	IMGT	GFTFSEFG (SEQ ID NO: 621)	ISSGSSTI (SEQ ID NO: 622)	ARDWVDY (SEQ ID NO: 623)					
	AbM	GFTFSEFGMH (SEQ ID NO: 624)	YISSGSSTIY (SEQ ID NO: 625)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)					
	Contact	SEFGMH (SEQ ID NO: 626)	WVAYISSGSSTIY (SEQ ID NO: 627)	ARDWVD (SEQ ID NO: 628)					
SEQ ID NO:23 に対応するマウス3G4 VH	Kabat	SYGVH (SEQ ID NO: 537)	VIWSGGSTDYNGAFIS (SEQ ID NO: 629)	DRGGGFDY (SEQ ID NO: 630)					
	Chothia	GFSLTSY (SEQ ID NO: 540)	WSGGS (SEQ ID NO: 541)	DRGGGFDY (SEQ ID NO: 630)					
	IMGT	GFSLTSYG (SEQ ID NO: 542)	IWSGGST (SEQ ID NO: 543)	ARDRGGGFDY (SEQ ID NO: 631)					
	AbM	GFSLTSYGVH (SEQ ID NO: 545)	VIWSGGSTD (SEQ ID NO: 546)	DRGGGFDY (SEQ ID NO: 630)					

SEQ ID NO:24に対応するマウス3G4 VL	Kabat				KSSQSLLWSVNQNNYLS (SEQ ID NO: 633)	GASIRES (SEQ ID NO: 634)		QHNHGSFLPYT (SEQ ID NO: 635)
	Chothia				KSSQSLLWSVNQNNYLS (SEQ ID NO: 633)	GASIRES (SEQ ID NO: 634)		QHNHGSFLPYT (SEQ ID NO: 635)
	IMGT				QSLLWSVNQNNY (SEQ ID NO: 636)	GAS		QHNHGSFLPYT (SEQ ID NO: 635)
	AbM				KSSQSLLWSVNQNNYLS (SEQ ID NO: 633)	GASIRES (SEQ ID NO: 634)		QHNHGSFLPYT (SEQ ID NO: 635)
	Contact				LWSVNQNNYLSWY (SEQ ID NO: 637)	LLIYGASIRF (SEQ ID NO: 638)		QHNHGSFLPY (SEQ ID NO: 639)
SEQ ID NO:25に対応するマウス4B11 VH	Kabat	SYWMN (SEQ ID NO: 640)	RIYPGNGDTNYNGKFKD (SEQ ID NO: 641)	YYELDY (SEQ ID NO: 642)				
	Chothia	GYVFSSY (SEQ ID NO: 643)	YPGNGD (SEQ ID NO: 644)	YYELDY (SEQ ID NO: 642)				
	IMGT	GYVFSSYW (SEQ ID NO: 645)	IYPGNGDT (SEQ ID NO: 646)	ASYYELDY (SEQ ID NO: 647)				
	AbM	GYVFSSYWMN (SEQ ID NO: 648)	RIYPGNGDTN (SEQ ID NO: 649)	YYELDY (SEQ ID NO: 642)				
	Contact	SSYWMN (SEQ ID NO: 650)	WIGRIYPGNGDTN (SEQ ID NO: 651)	ASYYELD (SEQ ID NO: 652)				
SEQ ID NO:26に対応するマウス4B11 VL	Kabat				RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 609)	KVSNRFF (SEQ ID NO: 610)		SQTTYVPLT (SEQ ID NO: 611)
	Chothia				RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 609)	KVSNRFF (SEQ ID NO: 610)		SQTTYVPLT (SEQ ID NO: 611)
	IMGT				QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 612)	KVS		SQTTYVPLT (SEQ ID NO: 611)
	AbM				RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 609)	KVSNRFF (SEQ ID NO: 610)		SQTTYVPLT (SEQ ID NO: 611)
	Contact				VHSNGNTYLHWY (SEQ ID NO: 613)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO: 614)		SQTTYVPL (SEQ ID NO: 615)
SEQ ID NO:27に対応するマウス4E6 VH	Kabat	SYAIN (SEQ ID NO: 653)	VLWPGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO: 654)	GSGTWYFDV (SEQ ID NO: 655)				
	Chothia	GFSLTSY (SEQ ID NO: 540)	WPGGG (SEQ ID NO: 656)	GSGTWYFDV (SEQ ID NO: 655)				
	IMGT	GFSLTSYA (SEQ ID NO: 657)	LWPGGGT (SEQ ID NO: 658)	ARGSGTWYFDV (SEQ ID NO: 659)				
	AbM	GFSLTSYAIN (SEQ ID NO: 660)	VLWPGGGTN (SEQ ID NO: 661)	GSGTWYFDV (SEQ ID NO: 655)				
	Contact	TSYAIN (SEQ ID NO: 662)	WLGVLWPGGGTN (SEQ ID NO: 663)	ARGSGTWYFD (SEQ ID NO: 664)				
SEQ ID NO:28に対応するマウス4E6 VL	Kabat				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHL (SEQ ID NO: 666)		QQYSKLPWT (SEQ ID NO: 667)
	Chothia				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHL (SEQ ID NO: 666)		QQYSKLPWT (SEQ ID NO: 667)
	IMGT				QGISNY (SEQ ID NO: 668)	YTS		QQYSKLPWT (SEQ ID NO: 667)
	AbM				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHL (SEQ ID NO: 666)		QQYSKLPWT (SEQ ID NO: 667)
	Contact				SNYLNWY (SEQ ID NO: 669)	LLIYYTSSLH (SEQ ID NO: 670)		QQYSKLPW (SEQ ID NO: 671)
SEQ ID NO:29に対応するマウス4F9 VH	Kabat	SYWMH (SEQ ID NO: 672)	EINLRNGGTNYYEKFKT (SEQ ID NO: 673)	LTSAPSY (SEQ ID NO: 674)				
	Chothia	GYTFTSY (SEQ ID NO: 520)	NLRNGG (SEQ ID NO: 675)	LTSAPSY (SEQ ID NO: 674)				
	IMGT	GYTFTSYW (SEQ ID NO: 581)	INLRNGGT (SEQ ID NO: 676)	TILTSAPSY (SEQ ID NO: 677)				

	AbM	GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 678)	EINLRNGGTN (SEQ ID NO: 679)	LTSAPSY (SEQ ID NO: 674)					
	Contact	TSYWMH (SEQ ID NO: 680)	WIGEINLRNGGTN (SEQ ID NO: 681)	TILTSAPS (SEQ ID NO: 682)					
SEQ ID NO:3 に対応するマウス 1B2 VH	Kabat	SFWIN (SEQ ID NO: 683)	NIYPDSSSTNYNEKFKN (SEQ ID NO: 684)	SLTFDY (SEQ ID NO: 685)					
	Chothia	GYTFTSF (SEQ ID NO: 686)	YPDSSS (SEQ ID NO: 687)	SLTFDY (SEQ ID NO: 685)					
	IMGT	GYTFTSFW (SEQ ID NO: 688)	IYPDSSST (SEQ ID NO: 689)	ARSLTFDY (SEQ ID NO: 690)					
	AbM	GYTFTSFWIN (SEQ ID NO: 691)	NIYPDSSSTN (SEQ ID NO: 692)	SLTFDY (SEQ ID NO: 685)					
	Contact	TSFWIN (SEQ ID NO: 693)	WIGNIYPDSSSTN (SEQ ID NO: 694)	ARSLTFD (SEQ ID NO: 695)					
SEQ ID NO:30 に対応するマウス 4F9 VL	Kabat				KASDNVGISVS (SEQ ID NO: 696)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPFT (SEQ ID NO: 697)		
	Chothia				KASDNVGISVS (SEQ ID NO: 696)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPFT (SEQ ID NO: 697)		
	IMGT				DNVGIS (SEQ ID NO: 698)	GAS	GQSYSYPFT (SEQ ID NO: 697)		
	AbM				KASDNVGISVS (SEQ ID NO: 696)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPFT (SEQ ID NO: 697)		
	Contact				GISVSWY (SEQ ID NO: 699)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO: 515)	GQSYSYPF (SEQ ID NO: 700)		
SEQ ID NO:31 に対応するマウス 4G10 VH	Kabat	DDYLH (SEQ ID NO: 701)	WIDPENGDTEYASKFQG (SEQ ID NO: 702)	QGFAC (SEQ ID NO: 703)					
	Chothia	GFNIKDD (SEQ ID NO: 704)	DPENGD (SEQ ID NO: 705)	QGFAC (SEQ ID NO: 703)					
	IMGT	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 706)	IDPENGDT (SEQ ID NO: 707)	STQGFAC (SEQ ID NO: 708)					
	AbM	GFNIKDDYLH (SEQ ID NO: 709)	WIDPENGDTE (SEQ ID NO: 710)	QGFAC (SEQ ID NO: 703)					
	Contact	KDDYLH (SEQ ID NO: 711)	WIGWIDPENGDTE (SEQ ID NO: 712)	STQGFA (SEQ ID NO: 713)					
SEQ ID NO:32 に対応するマウス 4G10 VL	Kabat				RSNKSLLHSDGITYLF (SEQ ID NO: 714)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 715)	AQMVEFPRT (SEQ ID NO: 716)		
	Chothia				RSNKSLLHSDGITYLF (SEQ ID NO: 714)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 715)	AQMVEFPRT (SEQ ID NO: 716)		
	IMGT				KSLLHSDGITY (SEQ ID NO: 717)	RMS	AQMVEFPRT (SEQ ID NO: 716)		
	AbM				RSNKSLLHSDGITYLF (SEQ ID NO: 714)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 715)	AQMVEFPRT (SEQ ID NO: 716)		
	Contact				LHSDGITYLFWY (SEQ ID NO: 718)	LLIYRMSNLA (SEQ ID NO: 719)	AQMVEFPR (SEQ ID NO: 720)		
SEQ ID NO:33 に対応するマウス 5E2 VH	Kabat	DYYMA (SEQ ID NO: 721)	HINYDGSGTYYLDSLKG (SEQ ID NO: 722)	DCYGSSSYAVDY (SEQ ID NO: 723)					
	Chothia	GFTFSDY (SEQ ID NO: 724)	NYDGSG (SEQ ID NO: 725)	DCYGSSSYAVDY (SEQ ID NO: 723)					
	IMGT	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 726)	INYDGSGT (SEQ ID NO: 727)	ARDCYGSSSYAVDY (SEQ ID NO: 728)					
	AbM	GFTFSDYYMA (SEQ ID NO: 729)	HINYDGSGTY (SEQ ID NO: 730)	DCYGSSSYAVDY (SEQ ID NO: 723)					
	Contact	SDYYMA (SEQ ID NO: 731)	WVAHINYDGSGTY (SEQ ID NO: 732)	ARDCYGSSSYAVD (SEQ ID NO: 733)					
SEQ ID NO:34 に対応するマウス 5E2 VL	Kabat				RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO: 736)		
	Chothia				RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO: 736)		

	IMGT					QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 737)	KVS	FQGSHVPWT (SEQ ID NO: 736)
	AbM					RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO: 736)
	Contact					VHSNGNTYLEWY (SEQ ID NO: 738)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO: 614)	FQGSHVPW (SEQ ID NO: 739)
SEQ ID NO:35 に対応するマウス 5G8 VH	Kabat	SYGVH (SEQ ID NO: 537)	VIWSGGSTDYNAAFIS (SEQ ID NO: 538)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)				
	Chothia	GFSLISY (SEQ ID NO: 740)	WSGGS (SEQ ID NO: 541)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)				
	IMGT	GFSLISYG (SEQ ID NO: 741)	IWSGGST (SEQ ID NO: 543)	ARNPLTATVMDY (SEQ ID NO: 544)				
	AbM	GFSLISYGVH (SEQ ID NO: 742)	VIWSGGSTD (SEQ ID NO: 546)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)				
	Contact	ISYGVH (SEQ ID NO: 743)	WLGVIWSGGSTD (SEQ ID NO: 548)	ARNPLTATVMD (SEQ ID NO: 549)				
SEQ ID NO:36 に対応するマウス 5G8 VL	Kabat					KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 550)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Chothia					KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 550)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	IMGT					QNVGTN (SEQ ID NO: 553)	SAS	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	AbM					KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 550)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Contact					GTNVAWY (SEQ ID NO: 554)	ALIYSASYRD (SEQ ID NO: 745)	QQYNSYPL (SEQ ID NO: 556)
SEQ ID NO:38 に対応するマウス 6B3 VL	Kabat					SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSDLPWT (SEQ ID NO: 747)
	Chothia					SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSDLPWT (SEQ ID NO: 747)
	IMGT					QGISNY (SEQ ID NO: 668)	YTS	QQYSDLPWT (SEQ ID NO: 747)
	AbM					SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSDLPWT (SEQ ID NO: 747)
	Contact					SNYLNWY (SEQ ID NO: 669)	LLIYYTSSLH (SEQ ID NO: 670)	QQYSDLPW (SEQ ID NO: 748)
SEQ ID NO:4 に対応するマウス 1B2 VL	Kabat					RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO: 749)
	Chothia					RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO: 749)
	IMGT					QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 737)	KVS	FQGSHVPYT (SEQ ID NO: 749)
	AbM					RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO: 749)
	Contact					VHSNGNTYLEWY (SEQ ID NO: 738)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO: 614)	FQGSHVPY (SEQ ID NO: 750)
SEQ ID NO:45 に対応するヒト化 1C8 VH H5	Kabat	TYAIS (SEQ ID NO: 751)	IIWPGGGTNYADSVKG (SEQ ID NO: 752)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Chothia	GFSLTTY (SEQ ID NO: 754)	WPGGG (SEQ ID NO: 656)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	IMGT	GFSLTTYA (SEQ ID NO: 755)	IWPGGGT (SEQ ID NO: 756)	ARGAGTWYFDV (SEQ ID NO: 757)				
	AbM	GFSLTTYAIS (SEQ ID NO: 758)	IIWPGGGTN (SEQ ID NO: 759)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				

SEQ ID NO:46に対応するヒト化1G1 VH H1	Contact	TTYAIS (SEQ ID NO: 760)	WVSIIWPGGGTN (SEQ ID NO: 761)	ARGAGTWYFD (SEQ ID NO: 762)					
	Kabat	EFGMH (SEQ ID NO: 616)	YISSGGSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 763)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)					
	Chothia	GFTFSEF (SEQ ID NO: 619)	SSGGST (SEQ ID NO: 764)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)					
	IMGT	GFTFSEFG (SEQ ID NO: 621)	ISSGGSTI (SEQ ID NO: 765)	ARDWVDY (SEQ ID NO: 623)					
	AbM	GFTFSEFGMH (SEQ ID NO: 624)	YISSGGSTIY (SEQ ID NO: 766)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)					
	Contact	SEFGMH (SEQ ID NO: 626)	WVSYISSGGSTIY (SEQ ID NO: 767)	ARDWVD (SEQ ID NO: 628)					
SEQ ID NO:47に対応するヒト化5G8 VH H1	Kabat	SYGVH (SEQ ID NO: 537)	VIWSGGSTDYNPSLKS (SEQ ID NO: 768)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)					
	Chothia	GFSLISY (SEQ ID NO: 740)	WSGGS (SEQ ID NO: 541)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)					
	IMGT	GFSLISYG (SEQ ID NO: 741)	IWSGGST (SEQ ID NO: 543)	ARNPLTATVMDY (SEQ ID NO: 544)					
	AbM	GFSLISYGVH (SEQ ID NO: 742)	VIWSGGSTD (SEQ ID NO: 546)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)					
	Contact	ISYGVH (SEQ ID NO: 743)	WIGVIWSGGSTD (SEQ ID NO: 769)	ARNPLTATVMD (SEQ ID NO: 549)					
SEQ ID NO:48に対応するヒト化1C8 VL L1	Kabat				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)		
	Chothia				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)		
	IMGT				QGISNY (SEQ ID NO: 668)	YTS	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)		
	AbM				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)		
	Contact				SNYLNWY (SEQ ID NO: 669)	LLIYYTSSLH (SEQ ID NO: 670)	QQYSKFPW (SEQ ID NO: 771)		
SEQ ID NO:49に対応するヒト化1G1 VL L1	Kabat				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)		
	Chothia				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)		
	IMGT				ENVGSY (SEQ ID NO: 513)	GAS	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)		
	AbM				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)		
	Contact				GSYVSWY (SEQ ID NO: 514)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO: 515)	GQSYSYPL (SEQ ID NO: 516)		
SEQ ID NO:5にマウス1C3 VH	Kabat	SYGVH (SEQ ID NO: 537)	VIWRGGSTDYNAAFIS (SEQ ID NO: 772)	ENYDYDEFAY (SEQ ID NO: 773)					
	Chothia	GFSLTSY (SEQ ID NO: 540)	WRGGS (SEQ ID NO: 774)	ENYDYDEFAY (SEQ ID NO: 773)					
	IMGT	GFSLTSYG (SEQ ID NO: 542)	IWRGGST (SEQ ID NO: 775)	ARENYDYDEFAY (SEQ ID NO: 776)					
	AbM	GFSLTSYGVH (SEQ ID NO: 545)	VIWRGGSTD (SEQ ID NO: 777)	ENYDYDEFAY (SEQ ID NO: 773)					
	Contact	TSYGVH (SEQ ID NO: 547)	WLGVIWRGGSTD (SEQ ID NO: 778)	ARENYDYDEFA (SEQ ID NO: 779)					

SEQ ID NO:50 に対応する ヒト化 5G8 VL L1	Kabat				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)		QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Chothia				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)		QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	IMGT				QNVGTN (SEQ ID NO: 553)	SAS		QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	AbM				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)		QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Contact				GTNVAWF (SEQ ID NO: 781)	SLIYSASYRD (SEQ ID NO: 782)		QQYNSYPL (SEQ ID NO: 556)
SEQ ID NO:51 に対応する ヒト化 1C8 VH H6	Kabat	TYAIS (SEQ ID NO: 751)	IIWPGGGTNYADSVKG (SEQ ID NO: 752)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Chothia	GFSLTTY (SEQ ID NO: 754)	WPGGG (SEQ ID NO: 656)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	IMGT	GFSLTTYA (SEQ ID NO: 755)	IWPGGGT (SEQ ID NO: 756)	ARGAGTWYFDV (SEQ ID NO: 757)				
	AbM	GFSLTTYAIS (SEQ ID NO: 758)	IIWPGGGTN (SEQ ID NO: 759)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Contact	TTYAIS (SEQ ID NO: 760)	WLGIIWPGGGTN (SEQ ID NO: 783)	ARGAGTWYFD (SEQ ID NO: 762)				
SEQ ID NO:52 に対応する ヒト化 1C8 VH H7	Kabat	TYAIS (SEQ ID NO: 751)	IIWPGGGTNYADSVKG (SEQ ID NO: 752)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Chothia	GFSLTTY (SEQ ID NO: 754)	WPGGG (SEQ ID NO: 656)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	IMGT	GFSLTTYA (SEQ ID NO: 755)	IWPGGGT (SEQ ID NO: 756)	ARGAGTWYFDV (SEQ ID NO: 757)				
	AbM	GFSLTTYAIS (SEQ ID NO: 758)	IIWPGGGTN (SEQ ID NO: 759)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Contact	TTYAIS (SEQ ID NO: 760)	WLGIIWPGGGTN (SEQ ID NO: 783)	ARGAGTWYFD (SEQ ID NO: 762)				
SEQ ID NO:53 に対応する ヒト化 1C8 VH H8	Kabat	TYAIS (SEQ ID NO: 751)	IIWPGGGTNYADSLKG (SEQ ID NO: 784)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Chothia	GFSLTTY (SEQ ID NO: 754)	WPGGG (SEQ ID NO: 656)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	IMGT	GFSLTTYA (SEQ ID NO: 755)	IWPGGGT (SEQ ID NO: 756)	ARGAGTWYFDV (SEQ ID NO: 757)				
	AbM	GFSLTTYAIS (SEQ ID NO: 758)	IIWPGGGTN (SEQ ID NO: 759)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Contact	TTYAIS (SEQ ID NO: 760)	WLGIIWPGGGTN (SEQ ID NO: 783)	ARGAGTWYFD (SEQ ID NO: 762)				
SEQ ID NO:54 に対応する ヒト化 1C8 VL L2	Kabat				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)	
	Chothia				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)	
	IMGT				QGISNY (SEQ ID NO: 668)	YTS	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)	
	AbM				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)	
	Contact				SNYLNWY (SEQ ID NO: 669)	LLIYYTSSLH (SEQ ID NO: 670)	QQYSKFPW (SEQ ID NO: 771)	

SEQ ID NO:55に対応するヒト化1C8 VL L3	Kabat					SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)
	Chothia					SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)
	IMGT					QGISNY (SEQ ID NO: 668)	YTS	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)
	AbM					SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)
	Contact					SNYLNWY (SEQ ID NO: 669)	LLIYYTSSLH (SEQ ID NO: 670)	QQYSKFPW (SEQ ID NO: 771)
SEQ ID NO:56に対応するヒト化IG1 VH H2	Kabat	EFGMH (SEQ ID NO: 616)	YISSGGSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 763)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	Chothia	GFTFSEF (SEQ ID NO: 619)	SSGGST (SEQ ID NO: 764)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	IMGT	GFTFSEFG (SEQ ID NO: 621)	ISSGGSTI (SEQ ID NO: 765)	ARDWVDY (SEQ ID NO: 623)				
	AbM	GFTFSEFGMH (SEQ ID NO: 624)	YISSGGSTIY (SEQ ID NO: 766)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	Contact	SEFGMH (SEQ ID NO: 626)	WVAYISSGGSTIY (SEQ ID NO: 785)	ARDWVD (SEQ ID NO: 628)				
SEQ ID NO:57に対応するヒト化IG1 VH H3	Kabat	EFGMH (SEQ ID NO: 616)	YISSGGSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 763)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	Chothia	GFTFSEF (SEQ ID NO: 619)	SSGGST (SEQ ID NO: 764)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	IMGT	GFTFSEFG (SEQ ID NO: 621)	ISSGGSTI (SEQ ID NO: 765)	ARDWVDY (SEQ ID NO: 623)				
	AbM	GFTFSEFGMH (SEQ ID NO: 624)	YISSGGSTIY (SEQ ID NO: 766)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	Contact	SEFGMH (SEQ ID NO: 626)	WVAYISSGGSTIY (SEQ ID NO: 785)	ARDWVD (SEQ ID NO: 628)				
SEQ ID NO:58に対応するヒト化IG1 VL L2	Kabat					KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	Chothia					KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	IMGT					ENVGSY (SEQ ID NO: 513)	GAS	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	AbM					KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	Contact					GSYVSWY (SEQ ID NO: 514)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO: 515)	GQSYSYPL (SEQ ID NO: 516)
SEQ ID NO:59に対応するヒト化IG1 VL L3	Kabat					KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	Chothia					KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	IMGT					ENVGSY (SEQ ID NO: 513)	GAS	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	AbM					KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	Contact					GSYVSWY (SEQ ID NO: 514)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO: 515)	GQSYSYPL (SEQ ID NO: 516)
	Kabat					RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO: 749)

SEQ ID NO:6 に対応するマウス 1C3 VL	Chothia				RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO: 749)
	IMGT				QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 737)	KVS	FQGSHVPYT (SEQ ID NO: 749)
	AbM				RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 734)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 735)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO: 749)
	Contact				VHSNGNTYLEWY (SEQ ID NO: 738)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO: 614)	FQGSHVPY (SEQ ID NO: 750)
SEQ ID NO:60 に対応するヒト化 1G1 VL L4	Kabat				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	Chothia				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	IMGT				ENYGSY (SEQ ID NO: 513)	GAS	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	AbM				KASENVGSYVS (SEQ ID NO: 510)	GASNRYT (SEQ ID NO: 511)	GQSYSYPLT (SEQ ID NO: 512)
	Contact				GSYVSWY (SEQ ID NO: 514)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO: 515)	GQSYSYPL (SEQ ID NO: 516)
SEQ ID NO:61 に対応するヒト化 5G8 VH H2	Kabat	SYGVH (SEQ ID NO: 537)	VIWSGGSTDYNPSLKS (SEQ ID NO: 768)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	Chothia	GFSLISY (SEQ ID NO: 740)	WSGGS (SEQ ID NO: 541)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	IMGT	GFSLISYG (SEQ ID NO: 741)	IWSGGST (SEQ ID NO: 543)	ARNPLTATVMDY (SEQ ID NO: 544)			
	AbM	GFSLISYGVH (SEQ ID NO: 742)	VIWSGGSTD (SEQ ID NO: 546)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	Contact	ISYGVH (SEQ ID NO: 743)	WLGVIWSGGSTD (SEQ ID NO: 548)	ARNPLTATVMD (SEQ ID NO: 549)			
SEQ ID NO:62 に対応するヒト化 5G8 VH H3	Kabat	SYGVH (SEQ ID NO: 537)	VIWSGGSTDYNPSLKS (SEQ ID NO: 768)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	Chothia	GFSLISY (SEQ ID NO: 740)	WSGGS (SEQ ID NO: 541)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	IMGT	GFSLISYG (SEQ ID NO: 741)	IWSGGST (SEQ ID NO: 543)	ARNPLTATVMDY (SEQ ID NO: 544)			
	AbM	GFSLISYGVH (SEQ ID NO: 742)	VIWSGGSTD (SEQ ID NO: 546)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	Contact	ISYGVH (SEQ ID NO: 743)	WLGVIWSGGSTD (SEQ ID NO: 548)	ARNPLTATVMD (SEQ ID NO: 549)			
SEQ ID NO:63 に対応するヒト化 5G8 VH H4	Kabat	SYGVH (SEQ ID NO: 537)	VIWSGGSTDYNPSLKS (SEQ ID NO: 768)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	Chothia	GFSLISY (SEQ ID NO: 740)	WSGGS (SEQ ID NO: 541)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	IMGT	GFSLISYG (SEQ ID NO: 741)	IWSGGST (SEQ ID NO: 543)	ARNPLTATVMDY (SEQ ID NO: 544)			
	AbM	GFSLISYGVH (SEQ ID NO: 742)	VIWSGGSTD (SEQ ID NO: 546)	NPLTATVMDY (SEQ ID NO: 539)			
	Contact	ISYGVH (SEQ ID NO: 743)	WLGVIWSGGSTD (SEQ ID NO: 548)	ARNPLTATVMD (SEQ ID NO: 549)			
SEQ ID NO:64 に対応するヒト化 5G8 VL L2	Kabat				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Chothia				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)

	IMGT				QNVGTN (SEQ ID NO: 553)	SAS	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	AbM				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Contact				GTNVAWY (SEQ ID NO: 554)	ALIYSASYRD (SEQ ID NO: 745)	QQYNSYPL (SEQ ID NO: 556)
SEQ ID NO:65 に対応するヒト化 5G8 VL L3	Kabat				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Chothia				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	IMGT				QNVGTN (SEQ ID NO: 553)	SAS	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	AbM				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Contact				GTNVAWY (SEQ ID NO: 554)	ALIYSASYRD (SEQ ID NO: 745)	QQYNSYPL (SEQ ID NO: 556)
SEQ ID NO:66 に対応するヒト化 5G8 VL L4	Kabat				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Chothia				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	IMGT				QNVGTN (SEQ ID NO: 553)	SAS	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	AbM				RASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 780)	SASYRDS (SEQ ID NO: 744)	QQYNSYPLT (SEQ ID NO: 552)
	Contact				GTNVAWY (SEQ ID NO: 554)	ALIYSASYRD (SEQ ID NO: 745)	QQYNSYPL (SEQ ID NO: 556)
SEQ ID NO:7 に対応するマウス 1C8 VH	Kabat	TYAIS (SEQ ID NO: 751)	IIWPGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO: 786)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Chothia	GFSLTTY (SEQ ID NO: 754)	WPGGG (SEQ ID NO: 656)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	IMGT	GFSLTTYA (SEQ ID NO: 755)	IWPGGGT (SEQ ID NO: 756)	ARGAGTWYFDV (SEQ ID NO: 757)				
	AbM	GFSLTTYAIS (SEQ ID NO: 758)	IIWPGGGTN (SEQ ID NO: 759)	GAGTWYFDV (SEQ ID NO: 753)				
	Contact	TTYAIS (SEQ ID NO: 760)	WLGIIWPGGGTN (SEQ ID NO: 783)	ARGAGTWYFD (SEQ ID NO: 762)				
SEQ ID NO:8 に対応するマウス 1C8 VL	Kabat				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)
	Chothia				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)
	IMGT				QGISNY (SEQ ID NO: 668)	YTS	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)
	AbM				SASQGISNYLN (SEQ ID NO: 665)	YTSSLHS (SEQ ID NO: 746)	QQYSKFPWT (SEQ ID NO: 770)
	Contact				SNYLNWY (SEQ ID NO: 669)	LLIYYTSSLH (SEQ ID NO: 670)	QQYSKFPW (SEQ ID NO: 771)
SEQ ID NO:9 に対応するマウス 1G1 VH	Kabat	EFGMH (SEQ ID NO: 616)	YISSGGSTIYYADTVKG (SEQ ID NO: 787)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	Chothia	GFTFSEF (SEQ ID NO: 619)	SSGGST (SEQ ID NO: 764)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	IMGT	GFTFSEFG (SEQ ID NO: 621)	ISSGGSTI (SEQ ID NO: 765)	ARDWVDY (SEQ ID NO: 623)				
	AbM	GFTFSEFGMH (SEQ ID NO: 624)	YISSGGSTIY (SEQ ID NO: 766)	DWVDY (SEQ ID NO: 618)				
	Contact	SEFGMH (SEQ ID NO: 626)	WVAYISSGGSTIY (SEQ ID NO: 785)	ARDWVD (SEQ ID NO: 628)				

【０６５１】

表１９：ヒト化８Ｋ２２抗体バリアントのＶＨ及びＶＬ組成

バリアント番号	説明	組成
23820	**8K22 ウサギ-ヒト 親 キメラ**	**HL**
23794	ヒト化 8K22 バリアント	H1L1
23795	ヒト化 8K22 バリアント	H2L1
23796	ヒト化 8K22 バリアント	H3L1
23797	ヒト化 8K22 バリアント	H4L1
23798	ヒト化 8K22 バリアント	H5L1
23799	ヒト化 8K22 バリアント	H1L2
23800	ヒト化 8K22 バリアント	H2L2
23801	ヒト化 8K22 バリアント	H3L2
23802	ヒト化 8K22 バリアント	H4L2
23803	ヒト化 8K22 バリアント	H5L2
23804	ヒト化 8K22 バリアント	H1L3
23805	ヒト化 8K22 バリアント	H2L3
23806	ヒト化 8K22 バリアント	H3L3
23807	ヒト化 8K22 バリアント	H4L3
23808	ヒト化 8K22 バリアント	H5L3
23809	ヒト化 8K22 バリアント	H1L4
23810	ヒト化 8K22 バリアント	H2L4
23811	ヒト化 8K22 バリアント	H3L4

バリアント番号	説明	組成
23812	ヒト化8K22バリアント	H4L4
23813	ヒト化8K22バリアント	H5L4
23814	ヒト化8K22バリアント	H1L5
23815	ヒト化8K22バリアント	H2L5
23816	ヒト化8K22バリアント	H3L5
23817	ヒト化8K22バリアント	H4L5
23818	ヒト化8K22バリアント	H5L5

【０６５２】

表２０．ヒト化８Ｋ２２の重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列

SEQ ID NO	説明	配列
298	ウサギ8K22重鎖可変ドメイン配列(H)	表17において提供されている
306	生殖細胞系IGHV3-66*01のフレームワーク上に移植されたウサギ8K22重鎖CDR(H0)(図40でも提供されている)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWVSCIYGGISGRTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
307	ヒト化8K22重鎖可変ドメイン配列(H1)(SEQ ID NO:307)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWVSCIYGGISGRTYYADSVKG RFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
308	ヒト化8K22重鎖可変ドメイン配列(H2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKG RFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
309	ヒト化8K22重鎖可変ドメイン配列(H3)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKG RFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
310	ヒト化8K22重鎖可変ドメイン配列(H4)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKG RFTISKDSSNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
311	ヒト化8K22重鎖可変ドメイン配列(H5)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADWAK GRFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
299	ウサギ8K22軽鎖可変ドメイン配列(L)	表17において提供されている
312	生殖細胞系IGKV1-39*01のフレームワーク上に移植されたウサギ8K22軽鎖CDR(L0)(図40でも提供されている)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKLEIK
313	ヒト化8K22軽鎖可変ドメイン配列(L1))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEIK
314	ヒト化8K22軽鎖可変ドメイン配列2(L2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEVK
315	ヒト化8K22軽鎖可変ドメイン配列(L3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEVK
316	ヒト化8K22軽鎖可変ドメイン配列(L4)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSVQPEDAATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEVK

317	ヒト化8K22軽鎖 可変ドメイン配列5 (L5)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSRYGTD FTLTISSVQPEDAATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEVK
67	IGKC*01のCκドメイン	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
318	IgG1 CH1-ヒンジ-CH2-CH3 （ドメイン境界）、D1-P10、 CH2、A11-K120、CH3、 G121-G226）、L234A、L235A、 D265S置換を含む	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
319	IgG1 Fc配列231～446 (EU番号付け)、ヒンジなし、 L234A、L235A、D265S 置換を含む	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG

【０６５３】

表２１：Ｏｃｔｅｔによるヒト化８Ｋ２２抗体バリアントの抗原結合評価

バリアント番号	説明	上清 (n=1)	精製後 (n=2)	
		KD (M)	平均 KD (M)	標準偏差 KD (M)
23820	8K22ウサギ-ヒト親キメラ	**5.94E-09**	**4.11E-09**	**3.08E-10**
23794	ヒト化8K22バリアント	1.51E-08	7.36E-09	6.17E-10
32795	ヒト化8K22バリアント	3.57E-08	ND	ND
23796	ヒト化8K22バリアント	2.22E-08	1.12E-08	3.88E-09
23797	ヒト化8K22バリアント	1.49E-08	1.19E-08	2.89E-09
23798	ヒト化8K22バリアント	1.19E-08	6.85E-09	2.42E-09
23799	ヒト化8K22バリアント	1.38E-08	4.8E-09	9.85E-10
23800	ヒト化8K22バリアント	3.65E-08	ND	ND
23801	ヒト化8K22バリアント	2.21E-08	8.66E-09	7.19E-10
23802	ヒト化8K22バリアント	1.79E-08	8.53E-09	2.62E-09
23803	ヒト化8K22バリアント	3.17E-08	ND	ND
23804	ヒト化8K22バリアント	9.29E-09	4.66E-09	1.5E-09
23805	ヒト化8K22バリアント	1.62E-08	1.02E-08	2.64E-09
23806	ヒト化8K22バリアント	1.15E-08	7.00E-09	4.55E-10
23807	ヒト化8K22バリアント	1.09E-08	7.07E-09	7.64E-10
23808	ヒト化8K22バリアント	1.93E-08	1.31E-08	7.78E-10
23809	ヒト化8K22バリアント	1.21E-08	9.03E-09	3.63E-10
23810	ヒト化8K22バリアント	3.5E-08	ND	ND
23811	ヒト化8K22バリアント	2.25E-08	8.83E-09	5.69E-09
23812	ヒト化8K22バリアント	1.95E-08	8.74E-09	3.42E-09
23813	ヒト化8K22バリアント	3.46E-08	ND	ND
23814	ヒト化8K22バリアント	1.01E-08	6.31E-09	2.64E-10
23815	ヒト化8K22バリアント	1.67E-08	1.65E-08	5.11E-09
23816	ヒト化8K22バリアント	1.04E-08	1.06E-08	2.98E-09
23817	ヒト化8K22バリアント	9.5E-09	6.41E-09	1.23E-09
23818	ヒト化8K22バリアント	1.74E-08	6.13E-09	2.61E-09

ＮＤ－未検

【０６５４】

表２２：ＤＳＣによるヒト化８Ｋ２２抗体バリアントの熱安定性評価

バリアント番号	説明	Fab Tm (°C)
23820	8K22ウサギ-ヒト親キメラ	**69.16**
23794	ヒト化8K22バリアント	74.21
23795	ヒト化8K22バリアント	ND
23796	ヒト化8K22バリアント	71.0, 76.61*
23797	ヒト化8K22バリアント	75.51
23798	ヒト化8K22バリアント	72.61, 77.5*
23799	ヒト化8K22バリアント	72.99
23800	ヒト化8K22バリアント	ND
23801	ヒト化8K22バリアント	70.0, 75.56*
23802	ヒト化8K22バリアント	74.56
23803	ヒト化8K22バリアント	ND
23804	ヒト化8K22バリアント	69.88
23805	ヒト化8K22バリアント	71.37
23806	ヒト化8K22バリアント	71.2
23807	ヒト化8K22バリアント	70.46
23808	ヒト化8K22バリアント	69.55
23809	ヒト化8K22バリアント	77.35
23810	ヒト化8K22バリアント	ND
23811	ヒト化8K22バリアント	81.07
23812	ヒト化8K22バリアント	79.18
23813	ヒト化8K22バリアント	ND
23814	ヒト化8K22バリアント	73.91
23815	ヒト化8K22バリアント	75.84
23816	ヒト化8K22バリアント	75.48
23817	ヒト化8K22バリアント	75.19
23818	ヒト化8K22バリアント	71.41, 75.0*

ＮＤ－未検、＊二状態転移を示した

【０６５５】

表Ｘ：バリアントクローン組成

バリアント	H1クローン番号	L1クローン番号	H2クローン番号	L2クローン番号
12592	2871	2872	4667	2872
13725	8656	8653	8659	8653
16976	10619	8653	10620	8653
19353	13401	11150	13401	11150
20021	14385	14402	14385	14402
20022	14386	14471	14386	14471
20023	14387	14409	14387	14409
20024	14388	14404	14388	14404
20025	14389	14405	14389	14405
20026	14390	14406	14390	14406
20027	14391	14407	14391	14407
20028	14392	14408	14392	14408
20029	14393	14409	14393	14409
20030	14394	14410	14394	14410
20031	14395	14408	14395	14408
20032	14396	14411	14396	14411
20033	14397	14412	14397	14412
20034	14398	14413	14398	14413
20035	14399	14414	14399	14414
20036	14400	14415	14400	14415
20037	14401	14416	14401	14416
22639	8021	8022	16833	8022
23646	18509	14471	18519	14471
23649	18512	14415	18522	14415
23651	18524	14471	18519	14471
23656	18552	14471	18519	14471
23657	18553	14405	18520	14405
23658	18554	14411	18521	14411
23659	18555	14415	18522	14415
23660	18556	14416	18523	14416
23661	18557	14471	18519	14471
23662	18558	14405	18520	14405
23663	18559	14411	18521	14411
23664	18560	14415	18522	14415
23665	18561	14416	18523	14416
28683	20894	20897	20894	20897
28684	20894	20898	20894	20898
28685	20894	20899	20894	20899

28686	20894	20900	20894	20900
28687	20895	20897	20895	20897
28688	20895	20898	20895	20898
28689	20895	20899	20895	20899
28690	20895	20900	20895	20900
28691	20896	20897	20896	20897
28692	20896	20898	20896	20898
28693	20896	20899	20896	20899
28694	20896	20900	20896	20900
28695	20901	20905	20901	20905
28696	20901	20906	20901	20906
28697	20901	20907	20901	20907
28698	20901	20908	20901	20908
28699	20902	20905	20902	20905
28700	20902	20906	20902	20906
28701	20902	20907	20902	20907
28702	20902	20908	20902	20908
28703	20903	20905	20903	20905
28704	20903	20906	20903	20906
28705	20903	20907	20903	20907
28706	20903	20908	20903	20908
28707	20904	20905	20904	20905
28711	20904	20906	20904	20906
28712	20904	20907	20904	20907
28713	20904	20908	20904	20908
28717	21112	20891	21112	20891
28719	21112	20892	21112	20892
28720	21112	20893	21112	20893
28721	21113	20891	21113	20891
28722	21113	20892	21113	20892
28723	21113	20893	21113	20893
28724	21114	20891	21114	20891
28725	21114	20892	21114	20892
28726	21114	20893	21114	20893
28727	21115	20891	21115	20891
28728	21115	20892	21115	20892
28730	21115	20893	21115	20893
16675	10443	8022	8021	8022
16679	10445	8022	8021	8022
22630	16870	8022	8021	8022
22635	16840	8022	8021	8022
22636	16841	8022	8021	8022
22638	16843	8022	8021	8022
22329	16855	8022	16833	8022
22341	16861	8022	16839	8022
22345	16863	8022	16841	8022
22353	16866	8022	16870	8022

【０６５６】

表Ｘ１：バリアントクローン組成

バリアント	H1クローン番号	L1クローン番号	H2クローン番号	L2クローン番号	L3クローン番号
31330	22776	20898	22777	20898	
31331	22775	20898	21709	20898	
31332	22776	20898	21709	20898	
31333	22776	20898	22782		
31334	22043	20898	22782		
31335	22776	20898	12153		
31354	22789	20898	21709	20898	
31362	22791*	20898	21709	20898	21663**
30035	21708	20891	21828		

＊Ｃ末端軽鎖に結合したＮ末端重鎖

＊＊このクローンは重鎖Ｆａｂである。これはＨ１クローンのＣ末端軽鎖とペアとなるはずである

【０６５７】

表Ｙ：配列

SEQ ID NO:	説明またはクローン番号	配列
70	ヒト 4-1BB_Fc	GLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRT RKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGT FNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPP APAREPGHSPQDIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGHH HHHHHHHH
79	ヒト4-1BB ポリペプチド (Uniprot アクセッション番号 Q07011)	MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNS FSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCE QDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTK ERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFL TLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
80	ヒト FRα ポリペプチド (UniProt アクセッション番号 P15328)	MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCMNAKHHKEKPG PEDKLHEQCRPWRKNACCSTNTSQEAHKDVSYLYRFNWNHCGEMAPACK RHFIQDTCLYECSPNLGPWIQQVDQSWRKERVLNVPLCKEDCEQWWEDCR TSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKCAVGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHS YKVSNYSRGSGRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAAAMSGAGPWAAWPFL LSLALMLLWLLS
81	ヒト NaPi2b ポリペプチド (UniProt アクセッション番号 O95436)	MAPWPELGDAQPNPDKYLEGAAGQQPTAPDKSKETNKTDNTEAPVTKIEL LPSYSTATLIDEPTEVDDPWNLPTLQDSGIKWSERDTKGKILCFFQGIGRLIL LLGFLYFFVCSLDILSSAFQLVGGKMAGQFFSNSSIMSNPLLGLVIGVLVTV LVQSSSTSTSIVVSMVSSSLLTVRAAIPIIMGANIGTSITNTIVALMQVGDRSE FRRAFAGATVHDFFNWLSVLVLLPVEVATHYLEIITQLIVESFHFKNGEDAP

		DLLKVITKPFTKLIVQLDKKVISQIAMNDEKAKNKSLVKIWCKTFTNKTQIN VTVPSTANCTSPSLCWTDGIQNWTMKNVTYKENIAKCQHIFVNFHLPDLA VGTILLILSLLVLCGCLIMIVKILGSVLKGQVATVIKKTINTDFPFPFAWLTG YLAILVGAGMTFIVQSSSVFTSALTPLIGIGVITIERAYPLTLGSNIGTTTTAIL AALASPGNALRSSLQIALCHFFFNISGILLWYPIPFTRLPIRMAKGLGNISAK YRWFAVFYLIIFFFLIPLTVFGLSLAGWRVLVGVGVPVVFIIILVLCLRLLQS RCPRVLPKKLQNWNFLPLWMRSLKPWDAVVSKFTGCFQMRCCCCCRVCC RACCLLCDCPKCCRCSKCCEDLEEAQEGQDVPVKAPETFDNITISREAQGE VPASDSKTECTAL
82	ヒトHER2 ポリペプチド (UniProt アクセッション番号 P04626)	MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLY QGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRI VRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGG VLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSR CWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCL ACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYL STDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVR AVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEIT GYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLR ELGSGLALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGL ACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNAR HCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLS YMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGI LLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQM RILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKAN KEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENR GRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITD FGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVW ELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSEC RPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGD LVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLEPSE EEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPLQRYSEDPTV PLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERP KTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLTPQGGAAPQPHPPPAFSPAFDNLY YWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV
83	ヒトLIV-1 ポリペプチド (UniProt アクセッション番号 Q13433)	MARKLSVILILTFALSVTNPLHELKAAAFPQTTEKISPNWESGINVDLAISTR QYHLQQLFYRYGENNSLSVEGFRKLLQNIGIDKIKRIHIHHDHDHHSDHEH HSDHERHSDHEHHSEHEHHSDHDHHSHHNHAASGKNKRKALCPDHDSDS SGKDPRNSQGKGAHRPEHASGRRNVKDSVSASEVTSTVYNTVSEGTHFLE TIETPRPGKLFPKDVSSSTPPSVTSKSRVSRLAGRKTNESVSEPRKGFMYSRN TNENPQECFNASKLLTSHGMGIQVPLNATEFNYLCPAIINQIDARSCLIHTSE KKAEIPPKTYSLQIAWVGGFIAISIISFLSLLGVILVPLMNRVFFKFLLSFLVA LAVGTLSGDAFLHLLPHSHASHHHSHSHEEPAMEMKRGPLFSHLSSQNIEE SAYFDSTWKGLTALGGLYFMFLVEHVLTLIKQFKDKKKKNQKKPENDDD VEIKKQLSKYESQLSTNEEKVDTDDRTEGYLRADSQEPSHFDSQQPAVLEE EEVMIAHAHPQEVYNEYVPRGCKNKCHSHFHDTLGQSDDLIHHHHDYHHI LHHHHHQNHHPHSHSQRYSREELKDAGVATLAWMVIMGDGLHNFSDGLA IGAAFTEGLSSGLSTSVAVFCHELPHELGDFAVLLKAGMTVKQAVLYNALS AMLAYLGMATGIFIGHYAENVSMWIFALTAGLFMYVALVDMVPEMLHND ASDHGCSRWGYFFLQNAGMLLGFGIMLLISIFEHKIVFRINF
84	メソテリン ポリペプチド (UniProt	MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFSLGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGV LANPPNISSLSPRQLLGFPCAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRC LAHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRG APERQRLLPAALACWGVRGSLLSEADVRALGGLACDLPGRFVAESAEVLL

	アクセッション番号 Q13421)	PRLVSCPGPLDQDQQEAARAALQGGGPPYGPPSTWSVSTMDALRGLLPVL GQPIIRSIPQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKTACPSGKKA REIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDEL YPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQ APRRPLPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPP SSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPT EDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEER HRPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALSGTPCLLGP GPVLTVLALLLASTLA
86	13401	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWG GDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGG GGSGGGGSQDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKWYVVGQAGNIRL REDKDPIKMMATIYELKEDKSYDVTMVKFDDKKCMYDIWTFVPGSQPGEF TLGKIKSFPGHTSSLVRVVSTNYNQHAMVFFKFVFQNREEFYITLYGRTKEL TSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPIDQCIDG
87	13401	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGC TCTCTGCGGCTGAGCTGCGCCGCCTCCGGCTTTAACATCAAGGACACAT ACATCCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGG CCAGAATCTATCCTACCAATGGCTACACACGGTATGCCGACTCCGTGAA GGGCAGATTCACCATCTCTGCCGATACCAGCAAGAACACAGCCTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGATACAGCCGTGTACTATTGTTCTC GCTGGGGCGGCGACGGCTTTTACGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCAC CCTGGTGACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAAGGACCCTCTGTCTTTCCA CTGGCACCCTGCTCACGATCAACCTCTGAATCAACCGCCGCTCTGGGAT GTCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACAG CGGGGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTTCCCGCCGTGCTGCAGAGC TCCGGCCTGTACTCTCTGTCTAGCGTGGTGACAGTGCCTTCCTCTAGCCT GGGCACCAAGACATATACCTGCAACGTGGACCACAAGCCAAGCAATAC CAAGGTCGACAAGCGGGTGGAGTCCAAGTACGGACCACCTTGCCCACC ATGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCTAGCGTGTTCCTGTTTCCT CCAAAGCCAAAGGACACACTGATGATCAGCAGAACACCAGAGGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGAG AGGAGCAGTTTAATAGCACATACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCTAA TAAGGGCCTGCCTTCCTCTATCGAGAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCAGGAGGAG ATGACAAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATC CCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTG TATTCTAGGCTGACAGTGGATAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAACGTG TTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGA AGTCCCTGAGCTTAAGCCTGGGCAAGGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAG GAGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTCAGGACTCCACCTCTGATCTGATCCC AGCCCCTCCACTGTCCAAGGTGCCCCTGCAGCAGAACTTCCAGGACAAT CAGTTTCACGGCAAGTGGTACGTGGTGGGCCAGGCCGGAAACATCCGG

		CTGAGAGAGGACAAGGACCCCATCAAGATGATGGCCACAATCTACGAG CTGAAGGAGGACAAGAGCTATGATGTGACCATGGTGAAGTTCGACGAT AAGAAGTGTATGTACGATATCTGGACATTTGTGCCAGGCTCCCAGCCTG GAGAGTTCACCCTGGGCAAGATCAAGTCTTTTCCTGGCCACACAAGCTC CCTGGTGAGGGTGGTGTCCACCAACTATAATCAGCACGCCATGGTGTTC TTTAAGTTCGTGTTTCAGAACAGGGAGGAGTTCTACATCACCCTGTATG GCCGCACAAAGGAGCTGACCAGCGAGCTGAAGGAGAATTTCATCCGCT TTAGCAAGTCCCTGGGGCTGCCAGAGAACCACATTGTCTTTCCAGTGCC TATTGACCAGTGTATTGATGGG
88	14385	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WRGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARENYDY DEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
89	14385	CAGGTGCAGCTGAAGCAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGCAGCCTAGCCAG TCCCTGTCTATCACCTGCACAGTGTCCGGCTTCTCTCTGACCAGCTACGG AGTGCACTGGGTGCGGCAGTCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGAGGGGAGGCTCCACAGACTATAACGCCGCCTTTATCTCT AGACTGAGCATCTCCAAGGATAACTCTAAGAGCCAGGTGTTCTTTAAGA TGAACAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCAGGGA GAATTACGACTATGATGAGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACAGTGTCCGCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGAC GAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCT ATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
90	14386	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTYAISWVRQPPGKGLEWLGIIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSRSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGAGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD

		ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
91	14386	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCACATACG CAATCTCTTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GAATCATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATTCTGCCCTGAAGA GCAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCCGCTCTCAGGTGTTCCTGAA GATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCAAGGTACTATTGTGCCCG GGGGGCAGGGACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGT GACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTC TATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
92	14387	EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPDKGLKWVA YISSGGSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARDW VDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
93	14387	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGAAGCCAGGAGGC AGCAGAAAGCTGTCCTGCGCAGCCTCTGGCTTCACCTTTAGCGAGTTTG GCATGCACTGGGTGAGACAGGCCCCCGACAAGGGCCTGAAGTGGGTGG CCTACATCAGCTCCGGCGGCAGCACCATCTACTATGCCGACACAGTGAA GGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGATAACGCCAAGAATACACTGTTTCTG CAGATGACCTCCCTGAGGTCTGAGGATACAGCCATGTACTATTGTGCCC GCGACTGGGTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCACACTGACCGTGTCTAG CGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCCTCTAAG TCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTACT TCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGG AGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGTACTCCCTG TCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACATATA TCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGACAAGAAGG TGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGTCCGGC

		GCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACATGCGTGGTG GTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTG GATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAG TACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGGCCC TGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTC GCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACTAA GAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAGCGAT ATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTACAAG ACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATAGTAA GCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTG TTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGCCTG AGCCTGTCTCCCGGC
94	14388	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARLG SRGTWFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
95	14388	GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGACCAGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCC AGCGTGAAGATGTCTTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATG TGATGCACTGGGTGAAGCAGAAGCCAGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCG GCTACATCAACCCCTATAATGACGGCACCAAGTACAACGAGAAGTTTA AGGGCAAGGCCACCCTGACATCTGATAAGAGCTCCTCTACCGCCTATAT GGAGCTGAGCTCCCTGACATCTGAGGACAGCGCCGTGTACTATTGTGCC CGGCTGGGCTCCAGAGGCACATGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCC TGGTGACAGTGTCTGCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCT GGCCCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGT CTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTG GGGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTC CGGACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGG GCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAA GGTCGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATG CCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTG TTTCCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGG TGACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGT TTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGC CCCGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGA CAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGG TGAGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGG CCAAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCG GGACGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGG ATTCTATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCT GAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTT TCTTTCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGG GAACGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTAC ACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
96	14389	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA

		TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
97	14389	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCTCTTACG GCGTGCACTGGGTGAGGCAGTCTCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GCGTGATCTGGAGCGGAGGCTCCACAGACTATAACGCCGCCTTTATCTC TCGCCTGTCTATCAGCAAGGATAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCTTTAAG ATGAATAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGA ATCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCG TGACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGC CCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTG GTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGG CCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGG ACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCA CCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGT CGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCC ACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTT CCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTG ACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTT AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCC CGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACA GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTG AGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGG ACGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATT CTATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAG AACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCT TTCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGA ACGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACAC CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
98	14390	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYPFTSYWMSWVKQRPEQGLEWIG RIDPYDSETHYNQKFKDKAILTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARTY YGNYDAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
99	14390	CAGGTGCAGCTGCAGCAGCCAGGAGCCGAGCTGGTGCGCCCTGGGGCC AGCGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACCCCTTCACCAGCTATT GGATGTCCTGGGTGAAGCAGCGGCCAGAGCAGGGACTGGAGTGGATCG GCAGAATCGACCCCTACGATTCTGAGACACACTATAACCAGAAGTTTAA GGACAAGGCCATCCTGACCGTGGATAAGAGCTCCTCTACAGCCTACATG CAGCTGAGCTCCCTGACCTCCGAGGACTCTGCCGTGTACTATTGTGCCA GGACATACTATGGCAATTACGACGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCA CCTCCGTGACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCC TCTGGCCCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGC

		TGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACT CTGGGGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAG CTCCGGACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCC TGGGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATAC AAAGGTCGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACAC ATGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTC CTGTTTCCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAG AGGTGACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGA AGTTTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAA AGCCCCGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGC TGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTA AGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCA AGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATC TCGGGACGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAA AGGATTCTATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAG CCTGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCA GTTTCTTTCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCA GGGGAACGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCAT TACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
100	14391	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGN IYPSDNYTNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRGG GIYYENYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
101	14391	CAGGTGCAGCTGCAGCAGCCAGGAGCCGAGCTGGTGAGACCTGGGGCC AGCGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACACCTTCACAAGCTATT GGATCAACTGGGTGAAGCAGAGGCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCG GCAACATCTACCCCTCCGACAACTACACAAACTACAACCAGAAGTTTAA GGACAAGGCCACCCTGACAGTGGATAAGAGCTCCTCTACCGCCTATATG CAGCTGAGCTCCCCCACATCCGAGGACTCTGCCGTGTACTATTGTACCC GGGGCGGCGGCATCTACTACGAGAACTACTTCGATTACTGGGGCCAGG GCACCACACTGACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTT TCCTCTGGCCCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTG GGCTGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGA ACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCA GAGCTCCGGACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTA GCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAA TACAAAGGTCGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCA CACATGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGT GTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACC CCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAG GTGAAGTTTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAG ACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGC GTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAG TGTAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATC TCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTC CATCTCGGGACGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGT GAAAGGATTCTATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGC CAGCCTGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATG

		GCAGTTTCTTTCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCA GCAGGGGAACGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAA CCATTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
102	14392	QVHLQQSGSELRIPGSSVKLSCKDFDSEVFPIAYMSWVRQKPGHGFEWIGDI LPSIGRTIYGEKFEDKATLDADTVSNTAYLDLNSLTSEDSAIYYCSRGDYYY GSREYAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
103	14392	CAGGTGCACCTGCAGCAGTCCGGCTCTGAGCTGCGCATCCCTGGCAGCT CCGTGAAGCTGAGCTGCAAGGACTTCGATTCCGAGGTGTTTCCCATCGC CTATATGTCCTGGGTGCGGCAGAAGCCTGGACACGGATTCGAGTGGATC GGCGACATCCTGCCCTCTATCGGCAGGACCATCTATGGCGAGAAGTTTG AGGATAAGGCCACACTGGACGCCGATACCGTGTCCAACACAGCCTACC TGGACCTGAATAGCCTGACATCCGAGGATTCTGCCATCTACTATTGTTCT CGGGGCGACTACTATTACGGCAGCAGAGAGTATGCCATGGATTACTGG GGCCAGGGCACCAGCGTGACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCC TCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGC CGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTG TCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCG TGCTGCAGAGCTCCGGACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCC TTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAG CCTTCCAATACAAAGGTCGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGAT AAGACCCACACATGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGA CCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCT CCCGGACCCCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGG ACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACA ATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAG TGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGA AGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACA CTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGAC CTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAA TCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGG ACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATC ACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGC CCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
104	14393	QVQLQESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPDKGLEWVA YISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARDW VDYWGQGTALTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
105	14393	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGAAGCCAGGAGGC TCTAGAAAGCTGAGCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTTAGCGAGTTTG GCATGCACTGGGTGAGACAGGCCCCCGACAAGGGACTGGAGTGGGTGG CCTACATCAGCTCCGGCTCTAGCACCATCTACTATGCCGACACAGTGAA

		GGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGATAACGCCAAGAATACACTGTTTCTG CAGATGACCAGCCTGAGGTCCGAGGATACAGCCATGTACTATTGTGCCC GCGACTGGGTGGATTATTGGGGACAGGGAACCGCCCTGACAGTGTCCTC TGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCCTCTAAGT CCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTACTT CCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGA GTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGTACTCCCTGT CTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACATATAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGACAAGAAGGT GGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGTCCGGCG CCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCA AGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACATGCGTGGTGGT GAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGA TGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTA CAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGAT TGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGGCCCTG CCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGC GAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACTAAGA ACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAGCGATAT CGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTACAAGAC CACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATAGTAAGC TGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGTTC AGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGCCTGAG CCTGTCTCCCGGC
106	14394	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNGAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAMYFCARDRGG GFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
107	14394	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCCGGCCCCGGCCTGGTGCAGCCTTCTCAGA GCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCTCTTACGG AGTGCACTGGGTGCGGCAGTCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGAGCGGAGGCTCCACAGACTATAACGGGGCCTTCATCTCT AGGCTGTCTATCAGCAAGGATAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCTTTAAGA TGAATAGCCTGCAGGCCGACGATACCGCCATGTACTTCTGTGCCCGGGA CAGAGGCGGCGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCACACTGACAGT GAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCC TCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGG ATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGAC CAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGTAC TCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGA CATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGACAA GAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGT CCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACATGCG TGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTA CGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGA GCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCAC CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAG

		GCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGA CTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAG CGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTA CAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATA GTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCA GCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGA GCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
108	4667	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
109	4667	GAAGTCCAGCTGGTCCAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGCGAA TCACTGCGAATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACTTATT GGATTAGCTGGGTGCGGCAGATGCCTGGGAAGGGACTGGAGTGGATGG GGAAAATCTACCCCGGAGATAGCTACACCAACTATTCTCCTAGTTTTCA GGGCCAAGTGACTATCTCCGCCGACAAGTCAATTAGCACCGCTTATCTG CAGTGGAGCTCCCTGAAAGCTAGCGATACAGCAATGTACTATTGTGCCA GAGGCTACGGGATTTTCGACTATTGGGGACAGGGCACTCTGGTCACCGT GTCTAGTGCTTCTACTAAGGGGCCCAGTGTGTTTCCACTGGCACCCTGCT CCAGGTCTACAAGTGAATCAACTGCCGCTCTGGGATGTCTGGTGAAAGA TTACTTCCCAGAGCCCGTCACAGTGAGCTGGAACTCCGGCGCACTGACT TCTGGGGTCCACACCTTTCCTGCCGTGCTGCAGTCAAGCGGCCTGTACA GCCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGCCAAGTTCAAATTTCGGGACCCAGAC ATATACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGATAAA ACTGTGGAACCAAAGAGTTGTGACAAAACCCATACATGCCCCCCTTGTC CTGCACCAGAGCTGCTGGGAGGACCATCCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGATACACTGATGATCAGCCGCACCCCAGAAGTCACATGCGT GGTCGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTTAACTGGTAC GTGGACGGCGTCGAGGTGCATAATGCTAAGACCAAACCACGGGAGGAA CAGTACAATTCAACCTATAGAGTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACC AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTATAAGTGCAAAGTGTCTAATAAGG CACTGCCCGCCCCTATCGAGAAAACCATTAGCAAGGCCAAAGGGCAGC CTAGGGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCTCCAAGCCGCGATGAGCTGAC AAAGAACCAGGTCTCCCTGCTGTGTCTGGTGAAAGGGTTCTATCCCAGT GACATTGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCTGAAAACAATTAC CTGACATGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGAAGTTTCTTTCTGTATTC CAAGCTGACTGTGGACAAATCTCGATGGCAGCAGGGCAACGTCTTTAGC TGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAATCATTACACCCAGAAGTCTC TGAGTCTGTCACCTGGC
110	14396	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAINWVRQPPGKGLEWLGVL WPGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGSGT WYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD

		ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
111	14396	CAGGTGCAGCTGAAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCTCTTACGC CATCAACTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGCTGTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATAGCGCCCTGAAGTC CAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCCTGAAG ATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCCGGTACTATTGTGCCAGA GGCTCCGGCACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGAC GAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCT ATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
112	14397	QVQLQQPGAELVKPGASVMLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWI GEINLRNGGTNYYEKFKTRATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTIL TSAPSYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
113	14397	CAGGTGCAGCTGCAGCAGCCAGGAGCCGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCC AGCGTGATGCTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACACCTTCACAAGCTATT GGATGCACTGGGTGAAGCAGCGGCCTGGACAGGGACTGGAGTGGATCG GCGAGATCAACCTGCGGAATGGCGGCACCAACTACTATGAGAAGTTTA AGACAAGAGCCACCCTGACAGTGGACAAGAGCTCCTCTACCGCCTACA TGCAGCTGAGCTCCCTGACATCTGAGGATAGCGCCGTGTACTATTGTAC CATCCTGACATCCGCCCCCTCTTATTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACA GTGTCCGCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCAT CCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT

		TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGG AGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAG CTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATC CCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTG TATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTG TTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
114	14398	QLQESGAELLRPGASVKLSCTASGFNIKDDYLHWVKQRPEQGLEWIGWIDP ENGDTEYASKFQGKATIKADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCSTQGFACW GQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
115	14398	CAGCTGCAGGAGTCTGGAGCCGAGCTGCTGAGACCCGGGGCCAGCGTG AAGCTGTCTTGCACAGCCAGCGGCTTCAACATCAAGGACGATTACCTGC ACTGGGTGAAGCAGAGACCCGAGCAGGGACTGGAGTGGATCGGATGGA TCGACCCTGAGAACGGCGATACCGAGTACGCCAGCAAGTTTCAGGGCA AGGCCACAATCAAGGCCGACACCAGCTCCAATACAGCCTATCTGCAGCT GTCTAGCCTGACCTCCGAGGATACAGCCGTGTACTATTGCTCTACCCAG GGATTCGCATGTTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCGCCGCTA GCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCCTCTAAGTCCAC CTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCT GAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGAGTG CACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGTACTCCCTGTCTA GCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACATATATCTG CAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGACAAGAAGGTGGA GCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGTCCGGCGCCA GAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGA GCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGATG GCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACA ATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTG GCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCC AGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGA ACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACTAAGAAC CAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAGCGATATCG CTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTACAAGACCA CACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATAGTAAGCTG ACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGTTCA GTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGCCTGAGC CTGTCTCCCGGC
116	14399	EVKLVESEGGLVQPGSSMKLSCTASGFTFSDYYMAWVRQVPEKGLEWVA HINYDGSGTYYLDSLKGRFIISRDNAKNILYLQMSSLKSEDTATYYCARDC

		YGSSSYAVDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
117	14399	GAGGTGAAGCTGGTGGAGAGCGAGGGAGGACTGGTGCAGCCAGGCAG CTCCATGAAGCTGAGCTGCACCGCCTCCGGCTTCACATTTTCCGACTACT ATATGGCATGGGTGCGGCAGGTGCCAGAGAAGGGACTGGAGTGGGTGG CCCACATCAACTACGACGGCTCTGGCACATACTATCTGGATAGCCTGAA GGGCCGGTTTATCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAATATCCTGTACCTG CAGATGTCTAGCCTGAAGTCTGAGGACACCGCCACATACTATTGCGCCA GGGATTGTTATGGCTCCTCTAGCTACGCCGTGGATTATTGGGGCCAGGG CACCTCTGTGACAGTGTCCTCTGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTT CCTCTGGCCCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGG GCTGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAA CTCTGGGGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAG AGCTCCGGACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAG CCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAAT ACAAAGGTCGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCAC ACATGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTG TTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCC CAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGG TGAAGTTTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGA CAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCG TGCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGT GTAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCC ATCTCGGGACGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTG AAAGGATTCTATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCC AGCCTGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGG CAGTTTCTTTCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAG CAGGGGAACGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACC ATTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
118	14400	QVQLQESGPGLVQPTQSLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
119	14400	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTACACAG TCTCTGAGCATCACCTGCACAGTGTCTGGCTTCAGCCTGATCTCCTACGG AGTGCACTGGGTGAGGCAGTCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGTCTGGCGGCAGCACCGACTATAACGCCGCCTTTATCTCC CGCCTGTCCATCTCTAAGGATAACAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTTAAGA TGAACAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGAA TCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTCTGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT

		GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGAC GAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCT ATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
120	14401	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAISWVRQPPGKGLEWLGVIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGTGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
121	14401	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCTGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCTCTTACGC AATCTCCTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATAGCGCCCTGAAGTC CAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCCTGAAG ATGAATAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCCGGTACTATTGTGCCAGA GGCACCGGCACATGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGAC GAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCT ATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT

		TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
122	14402	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKL LIYKVSNRFSGVPDRFSARGSGTDFSLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTF GGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
123	14402	GACGTGGTCATGACCCAGACACCCCTGTCCCTGCCCGTGAGCCTGGGCG ACCAGGCCTCTATCAGCTGCAGGAGCTCCCAGAGCATCGTGCACTCCAA CGGCAATACCTACCTGGAGTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCC AAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCTAACCGGTTCAGCGGAGTGCCAGACC GGTTTTCCGCCAGAGGCTCTGGCACAGACTTCAGCCTGAAGATCTCCAG AGTGGAGGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTATTGTTTCCAGGGCTCCCAC GTGCCTTATACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGAACA GTGGCGGCGCCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGA AGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAG AGAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAA TTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCC CTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAA GTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAA AATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
124	14404	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVGWYQQKLGQSPKLLIYW ASTRRTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGT KLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
125	14404	GACATCGTGATGACCCAGAGCCACAAGTTTATGTCTACAAGCGTGGGCG ACCGCGTGTCTATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGATGTGGGAACAGCCG TGGGCTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGTCCCCCAAGCTGCTGATCTA TTGGGCCTCTACCCGGAGAACAGGAGTGCCTGACCGGTTCACCGGCTCC GGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACAATCAGCAACGTGCAGTCCGAGG ACCTGGCCGATTACTTCTGTCAGCAGTACAGCTCCTATCCCCTGACCTTC GGGGCAGGGACAAAGCTGGAGCTGAAGAGGACAGTGGCGGCGCCCAG TGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCC AGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGC AGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTG TGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACT GACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGA AGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAG AGGGGAGTGC
126	14405	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSRTVLIYS ASYRHSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGTGT KLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
127	14405	GACATCGTGATGACCCAGAGCCAGAAGTTTATGAGCACATCCGTGGGC GATCGCGTGTCTGTGACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACAAAT GTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCGGACAGTGCTGATC TACTCTGCCAGCTATCGGCACTCTGGAGTGCCAGACAGATTCACCGGCT CCGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACAATCAGCAACGTGCAGTCCGA GGACCTGGCCGAGTATTTCTGTCAGCAGTACAATTCCTATCCCCTGACC TTTGGCACCGGCACAAAGCTGGAGCTGAAGAGGACAGTGGCGGCGCCC

		AGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAG CCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGT GCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAG TGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACA CTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTG AAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACA GAGGGGAGTGC
128	14406	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSYGITYLYWYLQKPGQSPQLLI YQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFG AGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
129	14406	GACATCGTGATGACACAGGCCGCCTTTTCTAACCCCGTGACCCTGGGCA CATCTGCCAGCATCTCCTGCCGGAGCTCCAAGTCTCTGCTGCACAGCTA TGGCATCACCTACCTGTATTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCT CAGCTGCTGATCTACCAGATGTCCAACCTGGCCTCTGGCGTGCCTGACA GGTTCTCTAGCTCCGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGCGGATCTCCAG AGTGGAGGCCGAGGATGTGGGCGTGTACTATTGTGCCCAGAATCTGGA GCTGCCACTGACCTTCGGGGCAGGGACAAAGCTGGAGCTGAAGCGGAC AGTGGCGGCGCCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTG AAGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTA GAGAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAA ATTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTC CCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAA AGTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACA AAATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
130	14407	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWVYDT SKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDVATYYCQQWSSNPPTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
131	14407	CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCAGCCATCATGTCCGCCTCTCCAGGAG AGAAGGTGACCATGACATGCAGCGCCAGCTCCAGCGTGAGCTACATGC ACTGGTATCAGCAGAAGTCTGGCACCAGCCCTAAGCGGTGGGTGTACG ACACATCCAAGCTGGCCTCTGGAGTGCCAGCCAGATTCAGCGGCTCCGG CTCTGGCACCAGCTATTCCCTGACAATCAGCTCCATGGAGGCCGAGGAT GTGGCCACCTACTATTGTCAGCAGTGGTCTAGCAACCCCCCTACCTTTG GCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGCGGACAGTGGCGGCGCCCAGTG TCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAG TGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAG TGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTG ACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGA CTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAG TCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAG GGGAGTGC
132	14408	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKL LIYKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQTTYVPLTF GAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
133	14408	GACGTGGTCATGACCCAGACACCCCTGTCCCTGCCCGTGAGCCTGGGCG ACCAGGCCTCTATCAGCTGCCGGAGCTCCCAGAGCCTGGTGCACTCCAA CGGCAATACATACCTGCACTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCC

		AAGCTGCTGATCTACAAGGTGAGCAACCGGTTCTTTGGCGTGCCCGACA GATTCTCCGGCTCTGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCG GGTGGAGGCAGAGGACCTGGGCGTGTACTTCTGTTCTCAGACCACATAT GTGCCTCTGACCTTCGGGGCAGGGACAAAGCTGGAGCTGAAGAGGACC GTGGCGGCGCCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGA AGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAG AGAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAA TTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCC CTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAA GTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAA AATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
134	14409	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGSYVSWYQQKPEKSPKLLIYG ASNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQSYSYPLTFGAG TKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
135	14409	AACATCGTGATGACCCAGTCCCCCAAGTCTATGAGCATGTCCGTGGGCG AGCGCGTGACACTGTCTTGCAAGGCCAGCGAGAACGTGGGCAGCTACG TGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGAGAAGTCCCCTAAGCTGCTGATCTA CGGGGCCAGCAATCGGTATACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCT GGCAGCGCCACAGACTTCACCCTGACAATCAGCTCCGTGCAGGCAGAG GACCTGGCAGATTACCACTGTGGCCAGTCCTACTCTTATCCACTGACCTT CGGGGCAGGGACAAAGCTGGAGCTGAAGAGGACAGTGGCGGCGCCCA GTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGC CAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTG CAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGT GTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACAC TGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTG AAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACA GAGGGGAGTGC
136	14410	DIVMTQSPSSLAVTAGEKVTMRCKSSQSLLWSVNQNNYLSWYQQKQGQP PKLLIYGASIRESWVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVHAEDLAVYYCQHNHGSF LPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
137	14410	GACATCGTGATGACACAGAGCCCAAGCTCCCTGGCCGTGACCGCCGGG GAGAAGGTGACAATGCGGTGCAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTGGTCC GTGAACCAGAACAATTACCTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCAGGGCCAG CCCCCTAAGCTGCTGATCTACGGGGCCAGCATCCGGGAGAGCTGGGTGC CTGACAGATTCACCGGCTCCGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACAAT CTCCAACGTGCACGCCGAGGATCTGGCCGTGTACTATTGTCAGCACAAT CACGGCTCTTTCCTGCCATATACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGA TCAAGAGGACCGTGGCGGCGCCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGA CGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAAC TTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTG CAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGAT AGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACG AGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTC ACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
138	14411	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTFSCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTS SLHLGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPWTFGGGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

		SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
139	14411	GACATCCAGATGACCCAGACCACAAGCTCCCTGTCCGCCTCTCTGGGCG ATAGAGTGACCTTCAGCTGCTCCGCCTCTCAGGGCATCTCTAACTACCT GAATTGGTATCAGCAGAAGCCTGACGGCACCGTGAAGCTGCTGATCTAC TATACATCTAGCCTGCACCTGGGCGTGCCATCCAGGTTCAGCGGCTCCG GCTCTGGAACCGACTACAGCCTGACAATCTCCAACCTGGAGCCCGAGG ATATCGCCACCTACTATTGTCAGCAGTATAGCAAGCTGCCTTGGACCTT TGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGCGCACAGTGGCGGCGCCCAG TGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCC AGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGC AGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTG TGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACT GACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGA AGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAG AGGGGAGTGC
140	14412	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASDNVGISVSWYQQKPEQSPKLLIYGA SNRYTGVPDRFTGTGSATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQSYSYPFTFGSGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
141	14412	AACATCGTGATGACCCAGTCCCCCAAGTCTATGAGCATGTCCGTGGGCG AGCGCGTGACACTGAGCTGCAAGGCCTCCGACAACGTGGGCATCTCTGT GAGCTGGTACCAGCAGAAGCCCGAGCAGTCTCCTAAGCTGCTGATCTAC GGGGCCAGCAATCGGTATACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCACA GGCTCCGCCACAGACTTCACCCTGACAATCAGCTCCGTGCAGGCAGAGG ACCTGGCAGATTATCACTGTGGCCAGTCCTACTCTTATCCATTCACCTTT GGCTCTGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGGACAGTGGCGGCGCCCAGT GTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCA GTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCA GTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGT GACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTG ACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAA GTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGA GGGGAGTGC
142	18509	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTYAISWVRQPPGKGLEWLGIIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSRSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGAGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQEQLVES GGGLVQPEGSLTLTCTASKFSFSSLYYMCWVRQAPGKGLEWIACVYGGSS GNTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQLTSLTAADTATYFCARFDVDGSGFN LWGPGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSVSAAVGGTVTIKC QASQTIGSSLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFRGSGSGTEYTLTIS DLECADAATYYCQWTDYGYIYIWAFGGGTEVVVK
143	18509	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCACATACG CAATCTCTTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GAATCATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATTCTGCCCTGAAGA

		GCAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCCGCTCTCAGGTGTTCCTGAA GATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCAAGGTACTATTGTGCCCG GGGGGCAGGGACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGT GACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGAG ACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCT TCTATCCCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGA GAACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTC GCCCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGC AACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTATA CCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGACAGGAGC AGCTGGTGGAGTCTGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCAGAGGGCTCCCTGA CCCTGACATGCACCGCCTCTAAGTTCAGCTTTAGCTCCCTGTACTATATG TGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGC GTGTATGGCGGCTCTAGCGGCAACACCTACTATGCCTCCTGGGCCAAGG GCCGCTTCACAATCTCTAAGGCCTCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGCT GACAAGCCTGACCGCCGCCGACACAGCCACCTACTTCTGTGCCCGGTTT GACGTGGATGGCTCCGGCTTTAATCTGTGGGGCCCTGGCACACTGGTGA CCGTGAGCTCCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGC GGCGGCTCTGATATCGTGATGACACAGACCCCATCTAGCGTGAGCGCCG CCGTGGGAGGCACAGTGACCATCAAGTGCCAGGCCTCCCAGACCATCG GCTCCTCTCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCAAAGCT GCTGATCTACAGAGCCTCCACACTGGCCTCTGGCGTGAGCTCCCGGTTC AGAGGCTCCGGCTCTGGAACCGAGTACACACTGACCATCAGCGACCTG GAGTGCGCAGATGCAGCAACATACTATTGTCAGTGGACCGATTACGGCT ATATCTACATCTGGGCCTTTGGCGGAGGAACCGAGGTGGTGGTGAAG
144	14414	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLL IYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTF GGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
145	14414	GACGTGCTGATGACCCAGACACCCCTGTCCCTGCCCGTGAGCCTGGGCG ACCAGGCCTCTATCAGCTGCCGGAGCTCCCAGAGCATCGTGCACTCCAA CGGCAATACATACCTGGAGTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCC AAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCTAACCGGTTCAGCGGCGTGCCCGACA GATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCG GGTGGAGGCAGAGGACCTGGGCGTGTACTATTGTTTCCAGGGCTCTCAC GTGCCTTGGACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGGACC GTGGCGGCGCCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGA AGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAG

		AGAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAA TTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCC CTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAA GTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAA AATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
146	14415	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKALIYS ASYRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYLCQQYNSYPLTFGAG TKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
147	14415	GACATCGTGATGACCCAGAGCCAGAAGTTTATGAGCACATCCGTGGGC GATCGCGTGTCTGTGACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACAAAT GTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTAAGGCCCTGATCT ACTCTGCCAGCTATCGGGACTCTGGCGTGCCTGATAGATTCACCGGCTC CGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACAATCAGCAACGTGCAGTCCGAG GATCTGGCCGAGTACCTGTGCCAGCAGTACAATTCCTATCCCCTGACCT TCGGGGCAGGGACAAAGCTGGAGCTGAAGAGGACAGTGGCGGCGCCCA GTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGC CAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTG CAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGT GTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACAC TGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTG AAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACA GAGGGGAGTGC
148	14416	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSDLPWTFGGGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
149	14416	GACATCCAGATGACCCAGACCACAAGCTCCCTGTCCGCCTCTCTGGGCG ATAGAGTGACAATCAGCTGCTCCGCCTCTCAGGGCATCTCCAACTACCT GAATTGGTATCAGCAGAAGCCTGACGGCACCGTGAAGCTGCTGATCTAC TATACATCTAGCCTGCACAGCGGAGTGCCATCCAGGTTCAGCGGCTCCG GCTCTGGAACCGATTACTCTCTGACAATCAGCAACCTGGAGCCCGAGGA CATCGCCACCTACTATTGTCAGCAGTATTCTGATCTGCCTTGGACCTTTG GCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGCGCACAGTGGCGGCGCCCAGTG TCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAG TGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAG TGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTG ACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGA CTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAG TCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAG GGGAGTGC
150	18519	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTYAISWVRQPPGKGLEWLGIIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSRSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGAGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRD ELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

151	18519	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCACATACG CAATCTCTTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GAATCATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATTCTGCCCTGAAGA GCAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCCGCTCTCAGGTGTTCCTGAA GATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCAAGGTACTATTGTGCCCG GGGGGCAGGGACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGT GACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGA CGAACTGACTAAAAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTC TACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAG AACAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCT TTCTGTATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTACAC TCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC
152	18520	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRD ELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
153	18520	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCTCTTACG GCGTGCACTGGGTGAGGCAGTCTCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GCGTGATCTGGAGCGGAGGCTCCACAGACTATAACGCCGCCTTTATCTC TCGCCTGTCTATCAGCAAGGATAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCTTTAAG ATGAATAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGA ATCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCG TGACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGC CCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTG GTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGG CCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGG ACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCA CCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGT CGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCC ACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTT CCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTG

		ACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTT AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCC CGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACA GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTG AGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCG ACGAACTGACTAAAAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATT CTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGA GAACAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTC TTTCTGTATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCA ATGTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTACAC TCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC
154	18521	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAINWVRQPPGKGLEWLGVL WPGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGSGT WYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRD ELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
155	18521	CAGGTGCAGCTGAAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCTCTTACGC CATCAACTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGCTGTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATAGCGCCCTGAAGTC CAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCCTGAAG ATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCCGGTACTATTGTGCCAGA GGCTCCGGCACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGAC GAACTGACTAAAAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCT ACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGA ACAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTT CTGTATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT GTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTACACTC AGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC
156	18522	QVQLQESGPGLVQPTQSLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH

		KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRD ELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
157	18522	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTACACAG TCTCTGAGCATCACCTGCACAGTGTCTGGCTTCAGCCTGATCTCCTACGG AGTGCACTGGGTGAGGCAGTCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGTCTGGCGGCAGCACCGACTATAACGCCGCCTTTATCTCC CGCCTGTCCATCTCTAAGGATAACAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTTAAGA TGAACAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGAA TCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTCTGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGAC GAACTGACTAAAAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCT ACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGA ACAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTT CTGTATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT GTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTACACTC AGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC
158	18523	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAISWVRQPPGKGLEWLGVIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGTGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRD ELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
159	18523	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCTGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCTCTTACGC AATCTCCTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATAGCGCCCTGAAGTC CAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCCTGAAG ATGAATAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCCGGTACTATTGTGCCAGA GGCACCGGCACATGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC

		TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGAC GAACTGACTAAAAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCT ACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGA ACAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTT CTGTATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT GTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTACACTC AGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC
160	18524	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTYAISWVRQPPGKGLEWLGIIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSRSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGAGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVQLVQ SGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDG DTFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCK ASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDF TLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIK
161	18524	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCACATACG CAATCTCTTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GAATCATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATTCTGCCCTGAAGA GCAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCCGCTCTCAGGTGTTCCTGAA GATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCAAGGTACTATTGTGCCCG GGGGGCAGGGACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGT GACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCA GAGAGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTC CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCTCAGGTGTACGTGTATCCTCCAAGCAGAGAC

		GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTTT ACCCCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTATAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGC CCTGGTGAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACA CAGAAGAGCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGACAGGTGCA GCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGGTGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAA GATCAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACAGGCTACTTCATGAAC TGGGTGAAGCAGTCTCCTGGCCAGAGCCTGGAGTGGATCGGCAGAATC CACCCATACGACGGCGATACCTTCTATAACCAGAAGTTTCAGGGCAAGG CCACCCTGACAGTGGACAAGAGCTCCAATACCGCCCACATGGAGCTGCT GTCCCTGACATCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCACCCGGTACGAC GGCTCCAGAGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTG TCTAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGC AGCGACATCGTGCTGACCCAGAGCCCACTGTCCCTGGCCGTGTCCCTGG GCCAGCCCGCCATCATCTCTTGTAAGGCCTCCCAGAGCGTGAGCTTCGC CGGGACCAGCCTGATGCACTGGTACCACCAGAAGCCCGGCCAGCAGCC CAGACTGCTGATCTATAGGGCCTCCAATCTGGAGGCCGGAGTGCCAGAC CGGTTCTCCGGCTCTGGCAGCAAGACCGACTTCACCCTGACAATCAGCC CTGTGGAGGCAGAGGATGCAGCAACATACTATTGTCAGCAGTCCAGGG AGTACCCATATACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG
162	18552	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTYAISWVRQPPGKGLEWLGIIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSRSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGAGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSSLAWYQQKPGQSPKLLIYDASHLASG VPSRFSGSRYGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGT EVVVKGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFTIS NNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYASWAKGRFTISKTSSTTV TLQMTSLTAADTATYFCVRGYVGTSNLWGPGTLVTVSS
163	18552	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCACATACG CAATCTCTTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GAATCATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATTCTGCCCTGAAGA GCAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCCGCTCTCAGGTGTTCCTGAA GATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCAAGGTACTATTGTGCCCG GGGGGCAGGGACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGT GACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC

		GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAGCCACAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGGG ACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCT TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGA GAACAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCAGCTTC GCCCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA CCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCG TGATGACCCAGACACCCGCCTCCGTGGAGGCCGCCGTGGGAGGAACCG TGACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGTCTATCTACAGCTCCCTGGCCTG GTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGAGCCCAAAGCTGCTGATCTACGACGC CTCCCACCTGGCCTCTGGAGTGCCAAGCCGGTTCAGCGGCTCCAGATAT GGCACAGAGTTTACCCTGACAATCTCCGGAGTGCAGTGCGACGATGCA GCAACCTACTATTGTCAGGGAGGATGGTACTCTAGCGCCGCCACCTATG TGCCTAACACATTCGGCGGCGGCACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCCAGGAGCAGC TGGTGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCAGCCTGACCC TGACATGCAAGGCCTCCGGCTTTACCATCTCTAACAATTACTATATGTG CTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCAT CTACGGCGGCATCTCTGGCAGGACATACTATGCCAGCTGGGCCAAGGG CCGCTTCACCATCTCCAAGACATCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGATG ACCTCTCTGACAGCCGCCGATACCGCCACATACTTTTGCGTGCGGGGCT ATGTGGGCACCAGCAATCTGTGGGGCCCTGGCACCCTGGTGACAGTGA GCTCC
164	18553	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSSLAWYQQKPGQSPKLLIYDASHLASG VPSRFSGSRYGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGT EVVVKGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFTIS NNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYASWAKGRFTISKTSSTTV TLQMTSLTAADTATYFCVRGYVGTSNLWGPGTLVTVSS
165	18553	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCTCTTACG GCGTGCACTGGGTGAGGCAGTCTCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GCGTGATCTGGAGCGGAGGCTCCACAGACTATAACGCCGCCTTTATCTC TCGCCTGTCTATCAGCAAGGATAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCTTTAAG ATGAATAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGA ATCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCG TGACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGC CCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTG GTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGG CCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGG ACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCA CCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGT

		CGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCC ACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTT CCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTG ACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTT AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCC CGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACA GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTG AGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCCTCGCGAGCCACAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGG GACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCTG AGAACAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCAGCTT CGCCCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGG CAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATC GTGATGACCCAGACACCCGCCTCCGTGGAGGCCGCCGTGGGAGGAACC GTGACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGTCTATCTACAGCTCCCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGAGCCCAAAGCTGCTGATCTACGACG CCTCCCACCTGGCCTCTGGAGTGCCAAGCCGGTTCAGCGGCTCCAGATA TGGCACAGAGTTTACCCTGACAATCTCCGGAGTGCAGTGCGACGATGCA GCAACCTACTATTGTCAGGGAGGATGGTACTCTAGCGCCGCCACCTATG TGCCTAACACATTCGGCGGCGGCACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCCAGGAGCAGC TGGTGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCAGCCTGACCC TGACATGCAAGGCCTCCGGCTTTACCATCTCTAACAATTACTATATGTG CTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCAT CTACGGCGGCATCTCTGGCAGGACATACTATGCCAGCTGGGCCAAGGG CCGCTTCACCATCTCCAAGACATCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGATG ACCTCTCTGACAGCCGCCGATACCGCCACATACTTTTGCGTGCGGGGCT ATGTGGGCACCAGCAATCTGTGGGGCCCTGGCACCCTGGTGACAGTGA GCTCC
166	18554	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAINWVRQPPGKGLEWLGVL WPGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGSGT WYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSSLAWYQQKPGQSPKLLIYDASHLASG VPSRFSGSRYGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGT EVVVKGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFTIS NNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYASWAKGRFTISKTSSTTV TLQMTSLTAADTATYFCVRGYVGTSNLWGPGTLVTVSS
167	18554	CAGGTGCAGCTGAAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCTCTTACGC CATCAACTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGCTGTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATAGCGCCCTGAAGTC CAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCCTGAAG ATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCCGGTACTATTGTGCCAGA GGCTCCGGCACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC

		CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAGCCACAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGGGA CGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCAGCTTCGC CCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAA CGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCGTG ATGACCCAGACACCCGCCTCCGTGGAGGCCGCCGTGGGAGGAACCGTG ACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGTCTATCTACAGCTCCCTGGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCTGGCCAGAGCCCAAAGCTGCTGATCTACGACGCCT CCCACCTGGCCTCTGGAGTGCCAAGCCGGTTCAGCGGCTCCAGATATGG CACAGAGTTTACCCTGACAATCTCCGGAGTGCAGTGCGACGATGCAGCA ACCTACTATTGTCAGGGAGGATGGTACTCTAGCGCCGCCACCTATGTGC CTAACACATTCGGCGGCGGCACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAGGAG GCTCCGGCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCCAGGAGCAGCTGG TGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCAGCCTGACCCTGA CATGCAAGGCCTCCGGCTTTACCATCTCTAACAATTACTATATGTGCTG GGTGCGGCAGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCATCTA CGGCGGCATCTCTGGCAGGACATACTATGCCAGCTGGGCCAAGGGCCG CTTCACCATCTCCAAGACATCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGATGACC TCTCTGACAGCCGCCGATACCGCCACATACTTTTGCGTGCGGGGCTATG TGGGCACCAGCAATCTGTGGGGCCCTGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTC C
168	18555	QVQLQESGPGLVQPTQSLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSSLAWYQQKPGQSPKLLIYDASHLASG VPSRFSGSRYGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGT EVVVKGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFTIS NNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYASWAKGRFTISKTSSTTV TLQMTSLTAADTATYFCVRGYVGTSNLWGPGTLVTVSS
169	18555	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTACACAG TCTCTGAGCATCACCTGCACAGTGTCTGGCTTCAGCCTGATCTCCTACGG AGTGCACTGGGTGAGGCAGTCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG

		CGTGATCTGGTCTGGCGGCAGCACCGACTATAACGCCGCCTTTATCTCC CGCCTGTCCATCTCTAAGGATAACAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTTAAGA TGAACAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGAA TCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTCTGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAGCCACAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGGGA CGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCAGCTTCGC CCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAA CGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCGTG ATGACCCAGACACCCGCCTCCGTGGAGGCCGCCGTGGGAGGAACCGTG ACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGTCTATCTACAGCTCCCTGGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCTGGCCAGAGCCCAAAGCTGCTGATCTACGACGCCT CCCACCTGGCCTCTGGAGTGCCAAGCCGGTTCAGCGGCTCCAGATATGG CACAGAGTTTACCCTGACAATCTCCGGAGTGCAGTGCGACGATGCAGCA ACCTACTATTGTCAGGGAGGATGGTACTCTAGCGCCGCCACCTATGTGC CTAACACATTCGGCGGCGGCACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAGGAG GCTCCGGCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCCAGGAGCAGCTGG TGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCAGCCTGACCCTGA CATGCAAGGCCTCCGGCTTTACCATCTCTAACAATTACTATATGTGCTG GGTGCGGCAGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCATCTA CGGCGGCATCTCTGGCAGGACATACTATGCCAGCTGGGCCAAGGGCCG CTTCACCATCTCCAAGACATCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGATGACC TCTCTGACAGCCGCCGATACCGCCACATACTTTTGCGTGCGGGGCTATG TGGGCACCAGCAATCTGTGGGGCCCTGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTC C
170	5244	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSA SFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV EIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAAEPKS SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
171	5244	GACATTCAGATGACACAGAGCCCCAGCTCCCTGAGTGCTTCAGTCGGCG ACAGGGTGACTATCACCTGCCGCGCATCCCAGGATGTCAACACCGCTGT

		GGCATGGTACCAGCAGAAGCCTGGAAAAGCCCCAAAGCTGCTGATCTA CAGCGCTTCCTTCCTGTATTCTGGCGTGCCAAGTCGGTTTTCTGGAAGTA GATCAGGCACTGACTTCACACTGACTATCTCTAGTCTGCAGCCCGAAGA TTTTGCCACCTACTATTGCCAGCAGCACTATACCACACCCCCTACATTCG GACAGGGCACTAAAGTGGAGATTAAGGGCGGGTCAGGCGGAGGGAGC GGAGGAGGGTCCGGAGGAGGGTCTGGAGGAGGGAGTGGAGAGGTCCA GCTGGTGGAATCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGGAGGCTCACTGCG ACTGAGCTGTGCCGCTTCCGGCTTTAACATCAAAGACACATACATTCAT TGGGTCAGGCAGGCACCAGGGAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGCATC TATCCCACAAATGGGTACACTCGATATGCCGACAGCGTGAAAGGACGG TTTACCATTTCTGCTGATACCAGTAAGAACACAGCATACCTGCAGATGA ACAGCCTGCGCGCAGAGGATACAGCCGTGTACTATTGCAGTCGATGGG GGGGAGACGGCTTCTACGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGGACTCTGGT CACCGTGTCAAGCGCAGCCGAACCTAAATCCTCTGACAAGACCCACAC ATGCCCACCCTGTCCTGCTCCAGAGCTGCTGGGAGGACCATCCGTGTTC CTGTTTCCTCCAAAGCCTAAAGATACACTGATGATTAGCCGCACTCCCG AAGTCACCTGTGTGGTCGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAAGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAA ACCAAGAGAGGAACAGTACAATTCAACCTATAGGGTCGTGAGCGTCCT GACAGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAA AGTGTCTAACAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAGACTATTAGCAAG GCAAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGC AGAGACGAGCTGACCAAAAACCAGGTCTCCCTGCTGTGTCTGGTGAAG GGCTTTTATCCTAGTGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGGCAGC CAGAAAACAATTACCTGACATGGCCACCCGTGCTGGACAGCGATGGGT CCTTCTTTCTGTATTCCAAACTGACTGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCA GGGAAACGTCTTCAGCTGTTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAT TACACCCAGAAGTCTCTGAGTCTGTCACCCGGC
172	18557	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTYAISWVRQPPGKGLEWLGIIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSRSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGAGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPSSVSAAVGGTVTIKCQASQTIGSSLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGV SSRFRGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQWTDYGYIYIWAFGGGTEVVV KGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASKFSFSSLYY MCWVRQAPGKGLEWIACVYGGSSGNTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQL TSLTAADTATYFCARFDVDGSGFNLWGPGTLVTVSS
173	18557	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCACATACG CAATCTCTTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GAATCATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATTCTGCCCTGAAGA GCAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCCGCTCTCAGGTGTTCCTGAA GATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCAAGGTACTATTGTGCCCG GGGGGCAGGGACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGT GACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA

		CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGAG ACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCT TCTATCCCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGA GAACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTC GCCCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGC AACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTATA CCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCG TGATGACCCAGACACCAAGCTCCGTGAGCGCCGCCGTGGGAGGAACCG TGACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGACCATCGGCTCTAGCCTGGCCTG GTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCAAAGCTGCTGATCTACAGAGCC TCCACACTGGCCTCTGGCGTGTCCTCTCGGTTCAGAGGCTCCGGCTCTG GCACCGAGTACACCCTGACAATCAGCGACCTGGAGTGCGCAGATGCAG CAACATACTATTGTCAGTGGACCGACTACGGCTATATCTACATCTGGGC CTTTGGCGGAGGAACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAGGAGGCAGCG GCGGCGGAGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTCAGGAGCAGCTGGTGGAGT CTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCTCCCTGACCCTGACATGCA CCGCCTCTAAGTTCAGCTTTAGCTCCCTGTACTATATGTGCTGGGTGAGG CAGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCGTGTATGGCGGC TCTAGCGGCAACACCTACTATGCCTCCTGGGCCAAGGGCCGCTTCACAA TCTCTAAGGCCTCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGCTGACAAGCCTGAC CGCCGCCGATACAGCCACCTACTTCTGTGCCCGGTTTGACGTGGATGGC TCCGGCTTTAATCTGTGGGGACCAGGCACACTGGTGACCGTGAGCTCC
174	18558	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPSSVSAAVGGTVTIKCQASQTIGSSLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGV SSRFRGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQWTDYGYIYIWAFGGGTEVVV KGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASKFSFSSLYY MCWVRQAPGKGLEWIACVYGGSSGNTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQL TSLTAADTATYFCARFDVDGSGFNLWGPGTLVTVSS
175	18558	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCTCTTACG GCGTGCACTGGGTGAGGCAGTCTCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GCGTGATCTGGAGCGGAGGCTCCACAGACTATAACGCCGCCTTTATCTC TCGCCTGTCTATCAGCAAGGATAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCTTTAAG ATGAATAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGA ATCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCG

		TGACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGC CCCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTG GTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGG CCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGG ACTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCA CCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGT CGACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCC ACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTT CCACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTG ACATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTT AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCC CGGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACA GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTG AGCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGA GACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC TTCTATCCCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTG AGAACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTT CGCCCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGG CAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAT ACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATC GTGATGACCCAGACACCAAGCTCCGTGAGCGCCGCCGTGGGAGGAACC GTGACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGACCATCGGCTCTAGCCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCAAAGCTGCTGATCTACAGAG CCTCCACACTGGCCTCTGGCGTGTCCTCTCGGTTCAGAGGCTCCGGCTCT GGCACCGAGTACACCCTGACAATCAGCGACCTGGAGTGCGCAGATGCA GCAACATACTATTGTCAGTGGACCGACTACGGCTATATCTACATCTGGG CCTTTGGCGGAGGAACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAGGAGGCAGCG GCGGCGGAGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTCAGGAGCAGCTGGTGGAGT CTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCTCCCTGACCCTGACATGCA CCGCCTCTAAGTTCAGCTTTAGCTCCCTGTACTATATGTGCTGGGTGAGG CAGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCGTGTATGGCGGC TCTAGCGGCAACACCTACTATGCCTCCTGGGCCAAGGGCCGCTTCACAA TCTCTAAGGCCTCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGCTGACAAGCCTGAC CGCCGCCGATACAGCCACCTACTTCTGTGCCCGGTTTGACGTGGATGGC TCCGGCTTTAATCTGTGGGGACCAGGCACACTGGTGACCGTGAGCTCC
176	18559	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAINWVRQPPGKGLEWLGVL WPGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGSGT WYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPSSVSAAVGGTVTIKCQASQTIGSSLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGV SSRFRGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQWTDYGYIYIWAFGGGTEVVV KGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASKFSFSSLYY MCWVRQAPGKGLEWIACVYGGSSGNTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQL TSLTAADTATYFCARFDVDGSGFNLWGPGTLVTVSS
177	18559	CAGGTGCAGCTGAAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCTCTTACGC CATCAACTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG

		CGTGCTGTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATAGCGCCCTGAAGTC CAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCCTGAAG ATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCCGGTACTATTGTGCCAGA GGCTCCGGCACCTGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGAGAC GAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT ATCCCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGC CCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTATACC CAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCGTG ATGACCCAGACACCAAGCTCCGTGAGCGCCGCCGTGGGAGGAACCGTG ACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGACCATCGGCTCTAGCCTGGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCAAAGCTGCTGATCTACAGAGCCTC CACACTGGCCTCTGGCGTGTCCTCTCGGTTCAGAGGCTCCGGCTCTGGC ACCGAGTACACCCTGACAATCAGCGACCTGGAGTGCGCAGATGCAGCA ACATACTATTGTCAGTGGACCGACTACGGCTATATCTACATCTGGGCCT TTGGCGGAGGAACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAGGAGGCAGCGGC GGCGGAGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCT GGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCTCCCTGACCCTGACATGCACC GCCTCTAAGTTCAGCTTTAGCTCCCTGTACTATATGTGCTGGGTGAGGC AGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCGTGTATGGCGGCT CTAGCGGCAACACCTACTATGCCTCCTGGGCCAAGGGCCGCTTCACAAT CTCTAAGGCCTCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGCTGACAAGCCTGACC GCCGCCGATACAGCCACCTACTTCTGTGCCCGGTTTGACGTGGATGGCT CCGGCTTTAATCTGTGGGGACCAGGCACACTGGTGACCGTGAGCTCC
178	18560	QVQLQESGPGLVQPTQSLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPSSVSAAVGGTVTIKCQASQTIGSSLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGV SSRFRGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQWTDYGYIYIWAFGGGTEVVV KGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASKFSFSSLYY

		MCWVRQAPGKGLEWIACVYGGSSGNTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQL TSLTAADTATYFCARFDVDGSGFNLWGPGTLVTVSS
179	18560	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTACACAG TCTCTGAGCATCACCTGCACAGTGTCTGGCTTCAGCCTGATCTCCTACGG AGTGCACTGGGTGAGGCAGTCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGTCTGGCGGCAGCACCGACTATAACGCCGCCTTTATCTCC CGCCTGTCCATCTCTAAGGATAACAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTTAAGA TGAACAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGAA TCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTCTGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGAGAC GAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT ATCCCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGC CCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTATACC CAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCGTG ATGACCCAGACACCAAGCTCCGTGAGCGCCGCCGTGGGAGGAACCGTG ACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGACCATCGGCTCTAGCCTGGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCAAAGCTGCTGATCTACAGAGCCTC CACACTGGCCTCTGGCGTGTCCTCTCGGTTCAGAGGCTCCGGCTCTGGC ACCGAGTACACCCTGACAATCAGCGACCTGGAGTGCGCAGATGCAGCA ACATACTATTGTCAGTGGACCGACTACGGCTATATCTACATCTGGGCCT TTGGCGGAGGAACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAGGAGGCAGCGGC GGCGGAGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCT GGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCTCCCTGACCCTGACATGCACC GCCTCTAAGTTCAGCTTTAGCTCCCTGTACTATATGTGCTGGGTGAGGC AGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCGTGTATGGCGGCT CTAGCGGCAACACCTACTATGCCTCCTGGGCCAAGGGCCGCTTCACAAT CTCTAAGGCCTCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGCTGACAAGCCTGACC GCCGCCGATACAGCCACCTACTTCTGTGCCCGGTTTGACGTGGATGGCT CCGGCTTTAATCTGTGGGGACCAGGCACACTGGTGACCGTGAGCTCC
180	18561	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAISWVRQPPGKGLEWLGVIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGTGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV

		SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPSSVSAAVGGTVTIKCQASQTIGSSLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGV SSRFRGSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQWTDYGYIYIWAFGGGTEVVV KGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASKFSFSSLYY MCWVRQAPGKGLEWIACVYGGSSGNTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQL TSLTAADTATYFCARFDVDGSGFNLWGPGTLVTVSS
181	18561	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCTGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCTCTTACGC AATCTCCTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATAGCGCCCTGAAGTC CAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCCTGAAG ATGAATAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCCGGTACTATTGTGCCAGA GGCACCGGCACATGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGAGAC GAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT ATCCCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGC CCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTATACC CAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCGTG ATGACCCAGACACCAAGCTCCGTGAGCGCCGCCGTGGGAGGAACCGTG ACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGACCATCGGCTCTAGCCTGGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCAAAGCTGCTGATCTACAGAGCCTC CACACTGGCCTCTGGCGTGTCCTCTCGGTTCAGAGGCTCCGGCTCTGGC ACCGAGTACACCCTGACAATCAGCGACCTGGAGTGCGCAGATGCAGCA ACATACTATTGTCAGTGGACCGACTACGGCTATATCTACATCTGGGCCT TTGGCGGAGGAACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAGGAGGCAGCGGC GGCGGAGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCT GGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCTCCCTGACCCTGACATGCACC GCCTCTAAGTTCAGCTTTAGCTCCCTGTACTATATGTGCTGGGTGAGGC AGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCGTGTATGGCGGCT CTAGCGGCAACACCTACTATGCCTCCTGGGCCAAGGGCCGCTTCACAAT CTCTAAGGCCTCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGCTGACAAGCCTGACC GCCGCCGATACAGCCACCTACTTCTGTGCCCGGTTTGACGTGGATGGCT CCGGCTTTAATCTGTGGGGACCAGGCACACTGGTGACCGTGAGCTCC
182	14471	DIQMTQSTSSLSASVGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKFPWTFGGGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

		SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
183	14471	GACATCCAGATGACCCAGTCCACAAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCG ATAGAGTGACAATCAGCTGCTCCGCCTCTCAGGGCATCTCTAACTACCT GAATTGGTATCAGCAGAAGCCTGACGGCACCGTGAAGCTGCTGATCTAC TATACATCTAGCCTGCACAGCGGAGTGCCATCCAGGTTTAGCGGCTCCG GCTCTGGCACCGACTACTCTCTGACAATCAGCAACCTGGAGCCCGAGGA TATCGCCACCTACTATTGTCAGCAGTATAGCAAGTTCCCTTGGACCTTTG GCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGCGCACAGTGGCGGCGCCCAGTG TCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAG TGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAG TGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTG ACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGA CTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAG TCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAG GGGAGTGC
184	4553	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVAR IYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWG GDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYV YPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
185	4553	GAAGTCCAGCTGGTCGAAAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGG TCTCTGCGACTGAGTTGCGCCGCTTCAGGCTTCAACATCAAGGACACCT ACATTCACTGGGTGCGCCAGGCTCCTGGAAAAGGCCTGGAGTGGGTGG CACGAATCTATCCAACTAATGGATACACCCGGTATGCAGACAGCGTGA AGGGCCGGTTCACCATTAGCGCAGATACATCCAAAAACACTGCCTACCT GCAGATGAACAGCCTGCGAGCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGCAGT CGGTGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCTATGGATTATTGGGGGCAGGGA ACCCTGGTCACAGTGAGCTCCGCATCTACAAAGGGGCCTAGTGTGTTTC CACTGGCCCCCTCTAGTAAATCCACCTCTGGGGGAACAGCAGCCCTGGG ATGTCTGGTGAAGGACTATTTCCCAGAGCCCGTCACTGTGAGTTGGAAC TCAGGCGCCCTGACATCCGGGGTCCATACTTTTCCTGCTGTGCTGCAGTC AAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGCCAAGTTCAAGC CTGGGGACTCAGACCTATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAAGCAAT ACAAAAGTCGACAAGAAAGTGGAACCCAAGAGCTGTGATAAAACACAT ACTTGCCCCCCTTGTCCTGCACCAGAGCTGCTGGGAGGACCATCCGTGT TCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACCCTGATGATTTCCAGGACTCC AGAAGTCACCTGCGTGGTCGTGGACGTGTCTCACGAGGACCCCGAAGTC AAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAACCCAGGGAGGAACAGTACAACTCAACTTATCGCGTCGTGAGCGTC CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGC AAAGTGAGCAATAAGGCTCTGCCCGCACCTATCGAGAAAACCATTAGC AAGGCCAAAGGGCAGCCTAGAGAACCACAGGTCTACGTGTATCCTCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCTCCCTGACATGTCTGGTG AAAGGGTTTTACCCCAGTGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGAC AGCCTGAAAACAATTATAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACAGCGATG GCAGCTTCGCTCTGGTCTCCAAGCTGACTGTGGATAAATCTCGGTGGCA GCAGGGCAACGTCTTTAGTTGTTCAGTGATGCATGAGGCACTGCACAAT CATTACACCCAGAAGAGCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAA

186	10443	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSA SFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV EIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGEVQL VQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYPG DSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKN QVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
187	10443	GACATCCAGATGACACAGTCCCCAAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCG ACAGGGTGACCATCACATGCAGGGCCAGCCAGGATGTGAACACCGCCG TGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACAGCGCCTCCTTCCTGTATTCTGGCGTGCCAAGCCGGTTTTCTGGCAGC AGATCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGG ATTTTGCCACATACTATTGCCAGCAGCACTACACCACACCCCCTACCTTC GGCCAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCTCCGGCGGCGGCTCT GGAGGAGGCAGCGGAGGAGGCTCCGGCGGAGGCTCTGGCGAGGTGCA GCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGCCTGGTGCAGCCAGGAGGCAGCCTGAG ACTGTCCTGTGCCGCCTCTGGCTTTAACATCAAGGACACCTACATCCAC TGGGTGCGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGAATC TATCCTACCAATGGCTACACACGGTATGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCAGCGCCGATACCTCCAAGAACACAGCCTACCTGCAGATGAA CAGCCTGCGGGCCGAGGATACAGCCGTGTACTATTGCAGCCGCTGGGG AGGCGACGGCTTCTACGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACAGTGTCCTCTGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCTCTGAGGATCAGCTGTAAGGGCTCCGGC TACTCTTTTAGCACCTATTGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCA AGGGCCTGGAATGGATGGGCAAGATCTACCCTGGCGACTCCTACACAA ATTATTCCCCATCTTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCCGATAAGAG CATCTCCACAGCCTATCTGCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACC GCCATGTACTATTGTGCCAGAGGCTACGGCATCTTCGACTACTGGGGAC AGGGCACCCTGGTCACAGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGGCCTTCCGT GTTTCCACTGGCTCCCTCTAGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCA CTGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAACCAGTCACAGTGAGTT GGAACTCAGGGGCTCTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAGTGCT GCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGCCTAGT TCAAGCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAT CAAATACAAAAGTCGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAAA CTCATACCTGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGACCAA GCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCG AACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACGAGGACCCA GAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTATAGAGTCGTG TCCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATATA AGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCAT TTCTAAGGCAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCT CCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGG TGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGG

		GCAGCCCGAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGAT GGGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGC AGCAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTCAGTGATGCATGAAGCCCTGCATAA CCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
188	10445	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGSGG GSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
189	10445	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGCGAG AGCCTGAGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACTCCTTTTCTACCTATTG GATCAGCTGGGTGCGCCAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGG CAAGATCTACCCTGGCGACTCCTACACAAACTATAGCCCATCCTTCCAG GGCCAGGTGACCATCTCTGCCGATAAGTCTATCAGCACAGCCTATCTGC AGTGGAGCTCCCTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCCAG AGGCTACGGCATCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTG TCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCATCCTC TAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGAC TACTTTCCTGAGCCAGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGGGCCCTGACCA GCGGAGTGCACACATTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACTC CCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACA TATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCATCCAATACAAAGGTCGACAAG AAGGTGGAGCCCAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGTC CGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACATGCGTG GTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTTAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG CAGTACAACTCTACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCACC AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCTAATAAGG CCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC CTCGCGAACCTCAGGTGTACGTGCTGCCTCCATCTAGAGACGAGCTGAC AAAGAACCAGGTGAGCCTGCTGTGCCTGGTGAAGGGCTTTTATCCCAGC GATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTAC CTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTGTATTC CAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCT TGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCC TGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCCAGATGACACAGA GCCCATCCTCTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGGGTGACCATCACATG TCGCGCCTCCCAGGATGTGAATACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAG CCAGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAGCGCCTCCTTCCTGTATA GCGGCGTGCCATCCCGGTTTTCTGGCAGCAGATCCGGCACCGACTTCAC CCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGATTTTGCCACATACTATTGC CAGCAGCACTACACCACACCACCCACCTTCGGCCAGGGCACAAAGGTG GAGATCAAGGGAGGCTCTGGAGGAGGCAGCGGAGGAGGCTCCGGAGG

		AGGCTCTGGCGGCGGCAGCGGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGG CGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCTCCCTGCGGCTGTCTTGTGCCGCCAGC GGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCGGCAGGCACCTG GCAAGGGCCTGGAATGGGTGGCCAGAATCTATCCAACCAATGGCTACA CACGGTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCGCCGATAC CTCTAAGAACACAGCCTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCGAGGA TACAGCCGTGTACTATTGCTCCAGATGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCC ATGGACTACTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACAGTGTCTAGC
190	21112	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFSLTTYAISWVRQAPGKGLEWVSIIW PGGGTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAGT WYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
191	21112	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGACTGATCCAGCCAGGAGGC TCCCTGCGGCTGTCTTGCGCCGCCTCTGGCTTTAGCCTGACCACATACGC CATCTCTTGGGTGAGACAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGTCT ATCATCTGGCCTGGCGGCGGCACAAACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCAGCAGAGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGA TGAATAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCCGGG GGGCAGGGACATGGTATTTTGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGA CAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCC ATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTG AAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCC TGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACT GTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCC AGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGA CAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACC TTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCA CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACA TGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGG AGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAG CTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATC CCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTG TATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTG TTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
192	21113	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAVSGFSLTTYAISWVRQAPGKGLEWLGII WPGGGTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAG TWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

		DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
193	21113	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGACTGATCCAGCCAGGAGGC TCCCTGCGGCTGTCTTGCGCCGTGTCTGGCTTTAGCCTGACCACATACGC CATCTCTTGGGTGAGACAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG AATCATCTGGCCTGGAGGAGGCACAAACTACGCCGACTCTGTGAAGGG CCGGTTCACCATCAGCAGAGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAG ATGAATAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCCGG GGGGCAGGGACATGGTATTTTGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGAC GAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCT ATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
194	21114	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAVSGFSLTTYAISWVRQAPGKGLEWLGII WPGGGTNYADSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAG TWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
195	21114	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGCGGCGGCCTGATCCAGCCAGGAGGC TCCCTGAGGCTGTCTTGCGCCGTGTCTGGCTTTAGCCTGACCACATACGC AATCTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG AATCATCTGGCCTGGAGGAGGCACAAACTACGCCGACTCTGTGAAGGG CCGGTTCACCATCAGCAAGGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAG ATGAATAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCCGG GGGGCAGGGACATGGTATTTTGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC

		CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGAC GAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCT ATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
196	4560	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLL CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
197	4560	GAACCTAAAAGCAGCGACAAGACCCACACATGCCCCCCTTGTCCAGCTC CAGAACTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAA AGATACACTGATGATCAGCCGAACTCCCGAGGTCACCTGCGTGGTCGTG GACGTGTCCCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTCGAAGTGCATAATGCAAAGACTAAACCACGGGAGGAACAGTAC AACTCTACATATAGAGTCGTGAGTGTCCTGACTGTGCTGCATCAGGATT GGCTGAACGGCAAAGAGTATAAGTGCAAAGTGTCTAATAAGGCCCTGC CTGCTCCAATCGAGAAAACTATTAGTAAGGCAAAAGGGCAGCCCAGGG AACCTCAGGTCTACGTGCTGCCTCCAAGTCGCGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTCTCACTGCTGTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCTTCCGATATTG CCGTGGAGTGGGAATCTAATGGCCAGCCAGAGAACAATTACCTGACCT GGCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGGTCCTTCTTTCTGTATTCAAAGCT GACAGTGGACAAAAGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTCTTTAGCTGTTC CGTGATGCACGAAGCCCTGCACAATCATTACACCCAGAAGTCTCTGAGT CTGTCACCTGGCAAA
198	21115	EVQLVESGGGLIQPGGSLRISCAVSGFSLTTYAISWVRQAPGKGLEWLGIIW PGGGTNYADSLKGRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCARGAGT WYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
199	21115	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGCGGCGGCCTGATCCAGCCAGGAGGC TCCCTGAGGATCTCTTGCGCCGTGTCTGGCTTTAGCCTGACCACATACGC AATCTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG AATCATCTGGCCTGGAGGAGGAACCAACTACGCAGACTCTCTGAAGGG CAGACTGACCATCAGCAAGGATAACTCCAAGAATACAGTGTATCTGCA GATGAATAGCCTGCGGACCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCCG GGGGGCAGGGACATGGTATTTCGACGTGTGGGGACAGGGCACCCTGGT GACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC

		CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTC TATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
200	18556	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAISWVRQPPGKGLEWLGVIW PGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARGTGTW YFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIVMTQ TPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSSLAWYQQKPGQSPKLLIYDASHLASG VPSRFSGSRYGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGT EVVVKGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFTIS NNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYASWAKGRFTISKTSSTTV TLQMTSLTAADTATYFCVRGYVGTSNLWGPGTLVTVSS
201	18556	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCTGGACCAGGACTGGTGGCCCCCTCTCAG AGCCTGTCCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTTTCCCTGACCTCTTACGC AATCTCCTGGGTGCGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGCCAGGAGGAGGCACAAACTATAATAGCGCCCTGAAGTC CAGGCTGTCTATCAGCAAGGACAACTCCAAGTCTCAGGTGTTCCTGAAG ATGAATAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCCGGTACTATTGTGCCAGA GGCACCGGCACATGGTACTTTGACGTGTGGGGGGCAGGGACCACAGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA

		GGGCCAGCCTCGCGAGCCACAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGGGA CGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCAGCTTCGC CCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAA CGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCGTG ATGACCCAGACACCCGCCTCCGTGGAGGCCGCCGTGGGAGGAACCGTG ACAATCAAGTGTCAGGCCTCCCAGTCTATCTACAGCTCCCTGGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCTGGCCAGAGCCCAAAGCTGCTGATCTACGACGCCT CCCACCTGGCCTCTGGAGTGCCAAGCCGGTTCAGCGGCTCCAGATATGG CACAGAGTTTACCCTGACAATCTCCGGAGTGCAGTGCGACGATGCAGCA ACCTACTATTGTCAGGGAGGATGGTACTCTAGCGCCGCCACCTATGTGC CTAACACATTCGGCGGCGGCACCGAGGTGGTGGTGAAGGGAGGAGGAG GCTCCGGCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCCAGGAGCAGCTGG TGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGAGGGCAGCCTGACCCTGA CATGCAAGGCCTCCGGCTTTACCATCTCTAACAATTACTATATGTGCTG GGTGCGGCAGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCATCTA CGGCGGCATCTCTGGCAGGACATACTATGCCAGCTGGGCCAAGGGCCG CTTCACCATCTCCAAGACATCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGATGACC TCTCTGACAGCCGCCGATACCGCCACATACTTTTGCGTGCGGGGCTATG TGGGCACCAGCAATCTGTGGGGCCCTGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTC C
202	11011	QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLA DIWWDDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARS MITNWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYV YPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
203	11011	CAGGTGACACTGAGGGAGAGCGGACCAGCCCTGGTGAAGCCAACCCAG ACACTGACCCTGACATGCACCTTCTCCGGCTTTAGCCTGTCCACATCTGG CATGTCTGTGGGCTGGATCAGACAGCCACCTGGCAAGGCCCTGGAGTG GCTGGCCGACATCTGGTGGGACGATAAGAAGGATTACAACCCTAGCCT GAAGTCCAGACTGACAATCTCTAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGT GCTGAAGGTGACCAATATGGACCCCGCCGATACAGCCACCTACTATTGT GCCCGGTCCATGATTACTAACTGGTATTTTGATGTCTGGGGGGCAGGAA CAACCGTGACCGTCTCTTCTGCTAGCACTAAGGGGCCTTCCGTGTTTCCA CTGGCTCCCTCTAGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCACTGGGAT GTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAACCAGTCACAGTGAGTTGGAACTC AGGGGCTCTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAGTGCTGCAGTCA AGCGGACTGTACTCCCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCT GGGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCATCAAATAC AAAAGTCGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAAACTCATAC CTGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTC CTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCCG AAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAA ACCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTG ACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAA GTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAAGG

		CTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGCCG GGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCCCTGACTTGTCTGGTGAAAGG GTTTTACCCTAGTGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCA GAGAACAATTATAAGACTACCCCCCCTGTGCTGGACAGTGATGGGTCAT TCGCACTGGTCTCCAAGCTGACAGTGGACAAATCTCGGTGGCAGCAGG GAAATGTCTTTTCATGTAGCGTGATGCATGAAGCACTGCACAACCATTA CACCCAGAAGTCACTGTCACTGTCACCAGGA
204	2871	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
205	2871	GAAGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGCGAA TCACTGCGAATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACATATT GGATTAGCTGGGTGCGGCAGATGCCTGGGAAGGGACTGGAGTGGATGG GGAAAATCTACCCCGGAGATAGCTACACTAACTATTCTCCTAGTTTTCA GGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGACAAGTCAATTAGCACAGCTTATCTG CAGTGGAGCTCCCTGAAAGCTAGCGATACCGCAATGTACTATTGTGCCA GAGGCTACGGGATTTTCGACTATTGGGGACAGGGCACACTGGTCACTGT GTCTAGTGCTTCTACAAAGGGGCCCAGTGTGTTTCCACTGGCACCCTGC TCCAGGTCTACCAGTGAATCAACAGCCGCTCTGGGATGTCTGGTGAAAG ATTACTTCCCAGAGCCCGTCACTGTGAGCTGGAACTCCGGCGCACTGAC ATCTGGGGTCCACACTTTTCCTGCCGTGCTGCAGTCAAGCGGCCTGTAC AGCCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGCCAAGTTCAAATTTCGGGACTCAGA CCTATACATGCAACGTGGACCACAAGCCTTCTAATACCAAGGTCGATAA AACAGTGGAACCAAAGAGTTGTGACAAAACTCATACCTGCCCCCCTTGT CCTGCTCCAGAGCTGCTGGGAGGACCATCCGTGTTCCTGTTTCCACCCA AGCCCAAAGATACACTGATGATCAGCCGCACTCCAGAAGTGACCTGCG TGGTCGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTTAACTGGTA CGTGGACGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACCAAACCACGGGAGGA ACAGTACAATTCAACATATAGAGTCGTGAGCGTCCTGACTGTGCTGCAC CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAAGTGTCTAATAAG GCACTGCCCGCCCCTATCGAGAAAACCATTAGCAAGGCAAAAGGGCAG CCTAGGGAACCACAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGCCGCGATGAGCTGA CTAAGAACCAGGTCTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGGTTCTACCCCAG TGACATTGCCGTGGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCTGAAAACAATTA TAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGAAGTTTCGCCCTGGTC TCCAAGCTGACTGTGGACAAATCTCGATGGCAGCAGGGCAACGTCTTTA GCTGTTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTACACCCAGAAGTC TCTGAGTCTGTCACCTGGCAAA
206	2872	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDK NRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGG TKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLYCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSITPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS
207	2872	TCCTATGAACTGACCCAGCCCCCTTCCGTGTCTGTCAGTCCAGGGCAGA CAGCCTCCATCACTTGCTCTGGAGACAACATTGGCGATCAGTACGCTCA CTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCTCCAGTGCTGGTCATCTACCAG GACAAAAATCGGCCCAGTGGGATTCCTGAGAGATTCTCAGGGAGCAAC

		TCCGGAAATACCGCCACACTGACTATCAGCGGGACACAGGCAATGGAC GAAGCCGATTACTATTGCGCTACCTATACAGGCTTCGGGTCCCTGGCAG TGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTGCTGGGACAGCCAAAAGCCG CTCCCTCTGTGACCCTGTTCCCACCCAGCTCCGAGGAACTGCAGGCTAA CAAGGCAACCCTGTACTGTCTGATCAGCGACTTTTATCCTGGAGCAGTG ACAGTCGCCTGGAAGGCTGATTCTAGTCCTGTGAAAGCTGGCGTCGAGA CCACAACTCCATCAAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCAGCCTCAAGCT ATCTGAGTATTACTCCCGAACAGTGGAAGTCACACAGGTCTTACAGTTG CCAGGTGACCCATGAGGGCAGCACCGTGGAAAAAACAGTCGCCCCTAC TGAGTGTTCC
208	11074	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKCQLSVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTS KLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSGYPFTFGGGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
209	11074	GATATTCAGATGACCCAGTCTCCCAGCACACTGTCCGCCTCTGTGGGCG ACCGGGTGACCATCACATGCAAGTGTCAGCTGAGCGTGGGCTACATGC ACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG ATACCAGCAAGCTGGCCTCCGGCGTGCCATCTAGATTCAGCGGCTCCGG CTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGAT TTCGCCACATACTATTGCTTTCAGGGGAGCGGCTACCCATTCACATTCG GAGGGGGAACTAAACTGGAAATCAAGAGGACCGTCGCGGCGCCCAGTG TCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAG TGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAG TGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTG ACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGA CTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAG TCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAG GGGAGTGC
210	11082	QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLA DIWWDDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARS MITNWYFDVWGAGTTVTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQMTQSPSTLS ASVGDRVTITCKCQLSVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSGYPFTFGGGTKLEIKAAEPKSSDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
211	11082	CAGGTGACCCTGAGAGAGAGCGGACCCGCCCTGGTGAAGCCTACCCAG ACACTGACCCTGACATGCACCTTCAGCGGCTTTAGCCTGTCCACCTCTG GCATGTCCGTGGGATGGATCAGGCAGCCACCTGGCAAGGCCCTGGAGT GGCTGGCCGACATCTGGTGGGACGATAAGAAGGATTACAACCCTTCCCT GAAGTCTCGCCTGACAATCTCCAAGGACACCTCTAAGAACCAGGTGGTG CTGAAGGTGACCAATATGGACCCAGCCGATACAGCCACCTACTATTGTG CCCGGTCCATGATCACAAATTGGTATTTCGACGTGTGGGGAGCCGGAAC CACAGTGACCGTGAGCTCCGTGGAGGGAGGCAGCGGAGGCTCCGGAGG CTCTGGAGGCAGCGGAGGAGTGGACGATATCCAGATGACACAGAGCCC CTCCACCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACCGGGTGACAATCACCTGCAAG TGTCAGCTGTCCGTGGGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCA AGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACGATACCAGCAAGCTGGCCTCCGGCGT GCCTTCTAGGTTCTCCGGCTCTGGCAGCGGCACAGAGTTTACACTGACC ATCTCTAGCCTGCAGCCAGACGATTTCGCCACCTACTATTGCTTTCAGG

		GCAGCGGCTATCCCTTCACATTTGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAA GGCCGCCGAGCCTAAGTCCTCTGACAAGACACACACCTGCCCACCCTGT CCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCC AAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAAGTCACATGC GTGGTCGTGTCCGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGG AACAGTACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTGCA CCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAAAGGCCAG CCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGA CAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATC AGATATTGCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTA CCTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATT CTAAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTCTTTA GTTGTTCAGTGATGCATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAAAAG CCTGTCCCTGTCCCCCGGA
212	8021	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
213	8021	GAGGTCCAGCTGGTGCAGAGTGGCGCTGAGGTCAAGAAACCAGGGGAA AGTCTGCGGATCTCATGCAAGGGCAGCGGGTACTCTTTCAGTACTTATT GGATTTCTTGGGTGAGACAGATGCCCGGAAAGGGCCTGGAGTGGATGG GGAAAATCTACCCCGGAGACTCCTACACCAACTATTCACCTAGCTTTCA GGGCCAGGTCACCATCTCTGCAGACAAGTCCATTTCTACAGCCTATCTG CAGTGGAGCTCCCTGAAAGCCAGCGATACAGCTATGTACTATTGTGCAA GAGGATACGGCATTTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGT CTCATCTGCTAGCACTAAGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTA GTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCACTGGGATGTCTGGTGAAGG ATTACTTCCCTGAACCAGTCACAGTGAGTTGGAACTCAGGGGCTCTGAC AAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAGTGCTGCAGTCAAGCGGACTGTAC TCCCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTGGGCACCCAGA CATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACA AGAAAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAAACTCATACCTGCCCACCTT GTCCGGCGCCAGAACTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACC CAAGCCTAAAGACACCCTGATGATTTCCCGGACTCCTGAGGTCACCTGC GTGGTCGTGGACGTGTCTCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGATGGCGTCGAAGTGCATAATGCCAAGACCAAACCCCGGGAGG AACAGTACAACTCTACCTATAGAGTCGTGAGTGTCCTGACAGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTGAGCAACAA AGCCCTGCCCGCCCCAATCGAAAAAACAATCTCTAAAGCAAAAGGACA GCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCCCCATCAAGAGATGAACTG ACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGCCTGGTCAAAGGATTCTACCCTT CCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATT ACAAGACCACACCCCCTGTCCTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGT GTCAAAGCTGACCGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTT TAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAG TCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC

214	8022	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDK NRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGG TKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS
215	8022	AGCTATGAACTGACACAGCCACCTAGCGTGTCCGTCTCTCCAGGACAGA CTGCATCCATCACCTGCTCTGGCGACAACATTGGGGATCAGTACGCCCA CTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAGAGTCCCGTGCTGGTCATCTACCAG GACAAAAATCGGCCTTCCGGCATCCCCGAGAGATTCAGTGGATCAAAC AGCGGCAATACCGCTACACTGACTATCAGCGGCACCCAGGCCATGGAC GAAGCTGATTACTATTGTGCCACCTATACAGGGTTTGGAAGTCTGGCCG TCTTCGGCGGCGGCACCAAACTGACCGTCCTGGGGCAGCCAAAAGCGG CGCCCAGTGTCACACTGTTTCCCCCTAGCTCCGAGGAACTGCAGGCTAA CAAAGCAACACTGGTGTGTCTGATCAGCGACTTCTACCCTGGAGCTGTG ACTGTCGCCTGGAAGGCTGATTCTAGTCCAGTGAAAGCAGGCGTCGAG ACCACAACTCCCTCTAAGCAGAGTAACAACAAGTACGCAGCCTCAAGC TATCTGTCACTGACCCCAGAACAGTGGAAGAGCCACCGGAGCTATTCCT GCCAGGTCACTCACGAAGGCTCCACTGTCGAGAAAACCGTCGCTCCCAC CGAATGTTCA
216	14395	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYVFSSYWMNWVKQRPGKGLEWIG RIYPGNGDTNYNGKFKDKATLTADKFSSTAYMQLSNLTSEDSAVYFCASY YELDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
217	14395	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGACCAGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCC AGCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACGTGTTTAGCTCCTATT GGATGAACTGGGTGAAGCAGCGGCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATCG GCAGAATCTACCCCGGCAATGGCGACACAAACTATAATGGCAAGTTCA AGGACAAGGCCACCCTGACAGCCGATAAGTTTTCTAGCACCGCCTACAT GCAGCTGTCTAACCTGACAAGCGAGGACTCCGCCGTGTACTTCTGTGCC TCTTACTATGAGCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACAGTGT CCTCTGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCCTCT AAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATT ACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAG CGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGTACTCC CTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACAT ATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGACAAGA AGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGTCC GGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACATGCGT GGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTA CGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGA GCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCAC CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAG GCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGA CTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAG CGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTA CAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATA

		GTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCA GCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGA GCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
218	1380	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
219	1380	GAACCTAAGAGCAGCGACAAGACTCACACCTGCCCACCTTGTCCAGCA CCAGAAGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCA AAGATACCCTGATGATCAGCCGAACACCCGAAGTGACTTGCGTGGTCGT GAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTCGAAGTGCATAATGCTAAGACAAAACCACGGGAGGAACAGTA CAACTCTACTTATAGAGTCGTGAGTGTCCTGACCGTGCTGCATCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAGTATAAGTGCAAAGTGTCTAATAAGGCCCTG CCTGCTCCAATCGAGAAAACCATTAGTAAGGCTAAAGGGCAGCCCAGG GAACCTCAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGTCGCGACGAGCTGACCAAGA ACCAGGTCTCACTGACATGTCTGGTGAAAGGATTTTACCCTTCCGATAT TGCAGTGGAGTGGGAATCTAATGGCCAGCCAGAGAACAATTATAAGAC CACACCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGGTCCTTCGCACTGGTCTCAAAG CTGACAGTGGACAAAAGCAGATGGCAGCAGGGAAACGTCTTTAGCTGT TCCGTGATGCACGAAGCCCTGCACAATCATTACACTCAGAAGTCTCTGA GTCTGTCACCTGGCAAA
220	8056	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
221	8056	GAACCTAAATCATCCGATAAAACTCACACCTGTCCACCCTGTCCGGCGC CAGAACTGCTGGGGGGGCCCTCCGTCTTCCTGTTTCCCCCTAAGCCAAA AGACACCCTGATGATCTCTAGGACTCCCGAAGTCACCTGCGTGGTCGTG GACGTGAGTCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAT GGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACCAAACCCCGGGAGGAACAGTAC AACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGAAAGGAGTATAAGTGCAAAGTGTCAAATAAGGCCCTGC CCGCTCCTATCGAGAAAACCATTAGCAAGGCTAAAGGCCAGCCTCGCG AACCCCAGGTCTACGTGTATCCCCCTAGCCGCGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCCCTGACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTTACCCTAGTGATAT CGCAGTGGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCAGAAAACAATTATAAGAC CACACCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGCACTGGTCTCCAAG CTGACTGTGGATAAATCTCGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTTAGCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCATTACACACAGAAGTCTCTGAG CTTAAGCCCTGGA
222	10619	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCRASGYIFTESGITWVRQAPGQGLEWMG WISGYSGDTKYAQKLQGRVTMTKDTSTTTAYMELRSLRYDDTAVYYCAR DVQYSGSYLGAYYFDYWSPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G

223	10619	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGGGCTGAAGTGAAAAAACCTGGGGCA TCCGTGCGGGTGTCATGTCGGGCAAGCGGGTATATCTTTACTGAGTCTG GAATCACCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGACTGGAATGGATGG GATGGATTTCTGGATACAGTGGCGACACAAAGTATGCACAGAAACTGC AGGGCCGCGTCACCATGACAAAGGATACTTCAACCACAACTGCCTACAT GGAGCTGCGGAGCCTGAGATATGACGATACAGCCGTGTACTATTGCGCC CGGGACGTGCAGTACAGCGGGTCCTACCTGGGGGCATACTACTTCGATT ACTGGTCACCTGGAACTCTGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAGGG GCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTAGTAAATCCACCTCTGGAGGCA CAGCTGCACTGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAACCAGTCAC AGTGAGTTGGAACTCAGGGGCTCTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCC GCAGTGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTCCTCTGTGGTCACCG TGCCTAGTTCAAGCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCTG TGATAAAACTCATACCTGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAGGA GGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGATGA TTTCCCGAACCCCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGA GGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCAT AATGCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGC GTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAA GAATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAG AAAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTAC GTGTATCCTCCAAGCCGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCCCTG ACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTTACCCTAGTGATATCGCTGTGGAGTGGG AATCAAATGGACAGCCAGAGAACAATTATAAGACTACCCCCCCTGTGCT GGACAGTGATGGGTCATTCGCACTGGTCTCCAAGCTGACAGTGGACAA ATCTCGGTGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTCATGTAGCGTGATGCATGAA GCACTGCACAACCATTACACCCAGAAGTCACTGTCACTGTCACCAGGA
224	10620	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCRASGYIFTESGITWVRQAPGQGLEWMG WISGYSGDTKYAQKLQGRVTMTKDTSTTTAYMELRSLRYDDTAVYYCAR DVQYSGSYLGAYYFDYWSPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
225	10620	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGGGCTGAAGTGAAAAAACCTGGGGCA TCCGTGCGGGTGTCATGTCGGGCAAGCGGGTATATCTTTACTGAGTCTG GAATCACCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGACTGGAATGGATGG GATGGATTTCTGGATACAGTGGCGACACAAAGTATGCACAGAAACTGC AGGGCCGCGTCACCATGACAAAGGATACTTCAACCACAACTGCCTACAT GGAGCTGCGGAGCCTGAGATATGACGATACAGCCGTGTACTATTGCGCC CGGGACGTGCAGTACAGCGGGTCCTACCTGGGGGCATACTACTTCGATT ACTGGTCACCTGGAACTCTGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAGGG GCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTAGTAAATCCACCTCTGGAGGCA CAGCTGCACTGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAACCAGTCAC AGTGAGTTGGAACTCAGGGGCTCTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCC GCAGTGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTCCTCTGTGGTCACCG TGCCTAGTTCAAGCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCTG TGATAAAACTCATACCTGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGA

		GGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAAAGACACCCTGATGA TTAGCCGAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTATAG AGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG GAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGA AAACCATTTCTAAGGCAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACG TGCTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCT GTGCCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGGGAA AGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGCTGG ACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTGGATAAAAG TAGGTGGCAGCAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTCAGTGATGCATGAAGCC CTGCATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
226	11150	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSA SFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
227	11150	GACATCCAGATGACACAGTCCCCAAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCG ACAGGGTGACCATCACATGCCGCGCCTCTCAGGATGTGAACACCGCCGT GGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA CAGCGCCTCCTTCCTGTATTCTGGCGTGCCCAGCCGGTTTTCTGGCAGCA GATCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGA TTTTGCCACATACTATTGTCAGCAGCACTATACCACACCCCCTACCTTCG GCCAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAGCGGACAGTGGCGGCGCCCAGTG TCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAG TGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAG TGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTG ACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGA CTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAG TCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAG GGGAGTGC
228	20891	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYSKFPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
229	20891	GACATCCAGATGACACAGAGCCCAAGCTCCCTGAGCGCCTCCGTGGGC GATAGAGTGACCATCACATGCTCTGCCAGCCAGGGCATCTCCAACTACC TGAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTA CTATACCTCTAGCCTGCACTCCGGCGTGCCTTCTAGGTTTTCCGGCTCTG GCAGCGGCACCGACTTCACCTTTACAATCTCCTCTCTGCAGCCTGAGGA TATCGCCACATACTATTGTCAGCAGTACTCTAAGTTCCCATGGACCTTTG GCCAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAGCGCACAGTGGCGGCGCCCAGTG TCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAG TGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAG TGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTG ACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGA CTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAG TCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAG GGGAGTGC
230	20892	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDIATYYCQQYSKFPWTFGQGTKL

		EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
231	20892	GACATCCAGATGACACAGAGCCCAAGCTCCCTGAGCGCCTCCGTGGGC GATAGAGTGACCATCACATGCTCTGCCAGCCAGGGCATCTCCAACTACC TGAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTA CTATACCTCTAGCCTGCACTCCGGCGTGCCTTCTAGGTTTTCCGGCTCTG GCAGCGGAACCGACTACACCCTGACAATCTCCTCTCTGCAGCCTGAGGA TATCGCCACATACTATTGTCAGCAGTATTCTAAGTTCCCATGGACCTTTG GCCAGGGCACAAAGCTGGAGATCAAGCGCACAGTGGCGGCGCCCAGTG TCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAG TGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAG TGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTG ACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGA CTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAG TCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAG GGGAGTGC
232	20893	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKTVKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDIATYYCQQYSKFPWTFGQGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
233	20893	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCTCCCTGAGCGCCTCCGTGGGCG ATAGAGTGACCATCACATGCTCTGCCAGCCAGGGCATCTCCAACTACCT GAATTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGACCGTGAAGCTGCTGATCTA CTATACATCTAGCCTGCACTCCGGCGTGCCATCTAGGTTTTCCGGCTCTG GCAGCGGAACCGACTACACCCTGACAATCTCCTCTCTGCAGCCAGAGGA TATCGCCACATACTATTGTCAGCAGTATTCTAAGTTCCCCTGGACCTTTG GCCAGGGCACAAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCGGCGCCCAGTG TCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAG TGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAG TGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTG ACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTGA CTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAG TCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAG GGGAGTGC
234	20894	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVSY ISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDW VDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
235	20894	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGC TCCCTGCGGCTGTCTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACATTTTCTGAGTTCGG CATGCACTGGGTGAGACAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGTC CTACATCAGCTCCGGCGGCTCTACCATCTACTATGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTTACAATCTCCAGAGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCC GCGACTGGGTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCTAG CGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCCTCTAAG

		TCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTACT TCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGG AGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGTACTCCCTG TCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACATATA TCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGACAAGAAGG TGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGTCCGGC GCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACATGCGTGGTG GTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTG GATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAG TACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGGCCC TGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTC GCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACTAA GAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAGCGAT ATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTACAAG ACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATAGTAA GCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTG TTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGCCTG AGCCTGTCTCCCGGC
236	20895	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVA YISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD WVDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
237	20895	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGG CTCCCTGCGGCTGTCTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACATTTTCCGAGTTCG GCATGCACTGGGTGAGACAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGG CCTACATCAGCTCCGGCGGCTCCACCATCTACTATGCCGACTCTGTGAA GGGCCGGTTTACAATCAGCAGAGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCT GCAGATGAACTCTCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCC CGCGACTGGGTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGCTGACAGTGTCTA GCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCCTCTAA GTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTAC TTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCG GAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGTACTCCCT GTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACATAT ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGACAAGAAG GTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGTCCGG CGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCC CAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACATGCGTGGT GGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGT GGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCA GTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGGCC CTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCT CGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACTA AGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAGCGA TATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTACAA

		GACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATAGTA AGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCT GTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGCCT GAGCCTGTCTCCCGGC
238	20896	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVA YISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARD WVDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
239	20896	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGG CTCCCTGCGGCTGTCTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACATTTTCCGAGTTCG GCATGCACTGGGTGAGACAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGG CCTACATCAGCTCCGGCGGCTCCACCATCTACTATGCCGACTCTGTGAA GGGCCGGTTTACAATCAGCAGAGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCT GCAGATGAACTCTCTGAGGGCCGAGGACACCGCCATGTACTATTGTGCC CGCGACTGGGTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGCTGACAGTGTCTA GCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCCCATCCTCTAA GTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTAC TTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCG GAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGTACTCCCT GTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCAGACATAT ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCGACAAGAAG GTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCTTGTCCGG CGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCC CAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGACATGCGTGGT GGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGT GGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCA GTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGGCC CTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCT CGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACTA AGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTCTATCCCAGCGA TATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGAACAATTACAA GACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTTTCTGTATAGTA AGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCT GTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACCCAGAAGAGCCT GAGCCTGTCTCCCGGC
240	20897	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASENVGSYVSWYQQKPGQAPRLLIYGAS NRYTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCGQSYSYPLTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
241	20897	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCAGCCACACTGTCTCTGAGCCCAGGAG AGAGGGCCACACTGTCTTGCAAGGCCAGCGAGAACGTGGGCAGCTACG TGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTA CGGGGCCAGCAATCGGTATACCGGCATCCCCGCAAGATTCTCCGGCTCT GGCAGCGGCACAGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGGAGCCTGAGG ATTTCGCCGTGTACTATTGTGGCCAGTCCTACTCTTATCCACTGACCTTT GGCGGCGGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCGGCGCCCAGT

		GTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCA GTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCA GTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGT GACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTG ACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAA GTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGA GGGGAGTGC
242	20898	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASENVGSYVSWYQQKPGQAPRLLIYGAS NRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCGQSYSYPLTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
243	20898	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCAGCCACACTGTCTCTGAGCCCAGGAG AGAGGGCCACACTGTCTTGCAAGGCCAGCGAGAACGTGGGCAGCTACG TGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTA CGGGGCCAGCAATCGGTATACCGGAGTGCCCGCCAGATTCTCCGGCTCT GGCAGCGGCACAGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGGAGCCTGAGG ATTTCGCCGTGTACTATTGTGGCCAGTCCTACTCTTATCCACTGACCTTT GGCGGCGGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCGGCGCCCAGT GTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCA GTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCA GTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGT GACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTG ACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAA GTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGA GGGGAGTGC
244	20899	EIVMTQSPATLSLSPGERVTLSCKASENVGSYVSWYQQKPGQAPRLLIYGA SNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYYCGQSYSYPLTFGGGTK LELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
245	20899	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCAGCCACACTGTCTCTGAGCCCAGGAG AGAGGGTGACACTGTCTTGCAAGGCCAGCGAGAACGTGGGCAGCTACG TGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTA CGGGGCCAGCAATCGGTATACCGGAGTGCCCGCCAGATTCTCCGGCTCT GGCAGCGGCACAGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCGTGGAGCCTGAG GATTTCGCCGTGTACTATTGTGGCCAGTCCTACTCTTATCCACTGACCTT TGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGCTGAAGAGGACCGTGGCGGCGCCCAG TGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCC AGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGC AGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTG TGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACT GACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGA AGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAG AGGGGAGTGC
246	20900	EIVMTQSPATLSLSPGERVTLSCKASENVGSYVSWYQQKPGQAPRLLIYGA SNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDLAVYYCGQSYSYPLTFGGGTK LELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
247	20900	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCAGCCACACTGTCTCTGAGCCCAGGAG AGAGGGTGACACTGTCTTGCAAGGCCAGCGAGAACGTGGGCAGCTACG TGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTA

		CGGGGCCAGCAATCGGTATACCGGAGTGCCCGCCAGATTCTCCGGCTCT GGCAGCGGCACAGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCGTGGAGCCTGAG GATCTGGCCGTGTACTATTGTGGCCAGTCCTACTCTTATCCACTGACCTT TGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGCTGAAGAGGACCGTGGCGGCGCCCAG TGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCC AGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGC AGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTG TGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACT GACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGA AGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAG AGGGGAGTGC
248	20901	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIW SGGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNPLTAT VMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
249	20901	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGAAGCCATCTGAG ACACTGAGCCTGACCTGCACAGTGTCCGGCTTTTCTCTGATCAGCTACG GAGTGCACTGGATCAGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATCG GCGTGATCTGGTCCGGCGGCTCTACCGACTATAACCCCAGCCTGAAGTC CCGCGTGACCATCTCCGTGGATACATCTAAGAATCAGTTCAGCCTGAAG CTGAGCTCCGTGACCGCCGCCGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCCGGA ACCCTCTGACCGCCACAGTGATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTC TATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
250	20902	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNPLTA TVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT

		PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
251	20902	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGAAGCCATCTGAG ACACTGAGCCTGACCTGCACAGTGTCCGGCTTTTCTCTGATCAGCTACG GAGTGCACTGGGTGAGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GCGTGATCTGGTCCGGAGGCTCTACCGACTATAACCCCAGCCTGAAGTC CCGCGTGACCATCTCCAAGGATACATCTAAGAATCAGTTCAGCCTGAAG CTGAGCTCCGTGACCGCCGCCGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCCGGA ACCCTCTGACCGCCACAGTGATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTC TATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
252	20903	QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSLTAADTAIYYCARNPLTAT VMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
253	20903	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGAAGCCATCTGAG ACACTGAGCATCACCTGCACAGTGTCCGGCTTTTCTCTGATCAGCTACG GAGTGCACTGGGTGAGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GCGTGATCTGGTCCGGAGGCTCTACCGACTATAACCCCAGCCTGAAGTC CCGCGTGACCATCTCCAAGGATACATCTAAGAATCAGGTGAGCTTCAAG CTGAGCTCCCTGACCGCCGCCGACACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGA ACCCTCTGACCGCCACAGTGATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC

		CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTC TATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC
254	20904	QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNPSLKSRVTISKDNSKNQVSFKLSSLTAADTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
255	20904	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGAAGCCATCTGAG ACACTGAGCATCACCTGCACAGTGTCCGGCTTTTCTCTGATCAGCTACG GAGTGCACTGGGTGAGGCAGCCACCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGG GCGTGATCTGGTCCGGAGGCTCTACCGACTATAACCCCAGCCTGAAGTC CCGCGTGACAATCTCCAAGGATAACTCTAAGAATCAGGTGAGCTTCAAG CTGAGCTCCCTGACCGCCGCCGACACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGA ATCCTCTGACCGCCACAGTGATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCC CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGC CCTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGA CTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTC GACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCA CCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGA CATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCC GGGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGA GCAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGA CGAGCTGACTAAGAACCAGGTCAGTCTGACCTGTCTGGTGAAAGGATTC TATCCCAGCGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGCAGTTTCTT TCTGTATAGTAAGCTGACCGTCGATAAATCACGATGGCAGCAGGGGAA CGTGTTCAGCTGTTCAGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCTCCCGGC

256	20905	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTNVAWFQQKPGKAPKSLIYSA SYRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
257	20905	GACATCCAGATGACACAGTCCCCAAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCG ATAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCTCAGAACGTGGGCACCAATG TGGCCTGGTTTCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTA CAGCGCCTCCTATAGGGACTCTGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCTGGCAGC GGCTCCGGAACCGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGG ATTTCGCCACATACTATTGTCAGCAGTACAACAGCTATCCACTGACCTTT GGCGGCGGCACAAAGGTGGAGATCAAGCGGACAGTGGCGGCGCCCAGT GTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCA GTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCA GTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGT GACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACTG ACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAA GTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGA GGGGAGTGC
258	20906	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYSA SYRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
259	20906	GACATCCAGATGACACAGTCCCCAAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCG ATAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCTCAGAACGTGGGCACCAATG TGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGCCCTGATCT ACAGCGCCTCCTATAGGGACTCTGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCTGGCAG CGGCTCCGGAACCGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAG GATTTCGCCACATACTATTGTCAGCAGTACAACTCCTATCCACTGACCTT TGGCGGCGGCACAAAGGTGGAGATCAAGCGGACAGTGGCGGCGCCCAG TGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCC AGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGC AGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTG TGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACT GACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGA AGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAG AGGGGAGTGC
260	20907	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCRASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYS ASYRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
261	20907	GACATCCAGATGACACAGTCCCCAAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCG ATAGGGTGACCGTGACATGCAGAGCCTCTCAGAACGTGGGCACCAATG TGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGCCCTGATCT ACAGCGCCTCCTATAGGGACTCTGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCTGGCAG CGGCTCCGGAACCGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCGTGCAGCCTGAG GATTTCGCCACATACTATTGTCAGCAGTACAACTCCTATCCACTGACCTT TGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGCGGACAGTGGCGGCGCCCAG TGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCC AGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGC AGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTG

		TGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACACT GACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGA AGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACAG AGGGGAGTGC
262	20908	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCRASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYS ASYRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLATYYCQQYNSYPLTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
263	20908	GACATCCAGATGACACAGTCCCCAAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCG ATAGGGTGACCGTGACATGCAGAGCCTCTCAGAACGTGGGCACCAATG TGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGCCCTGATCT ACAGCGCCTCCTATAGGGACTCTGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCTGGCAG CGGCTCCGGAACCGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCGTGCAGCCTGAG GATCTGGCCACATACTATTGTCAGCAGTACAACTCCTATCCACTGACCT TTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGCGGACAGTGGCGGCGCCCA GTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGC CAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTG CAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGT GTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTCCCTGTCAAGCACAC TGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTG AAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAACA GAGGGGAGTGC
264	16833	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTMNWVRQAPGQGLEWMGLITPYNGA SSYNQKFRGKATMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYDGRGFD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCS ASSSVSYMHWYQQKSGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQWSKHPLTFGQGTKLEIK
265	16833	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT

		GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCTTCCAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTATC CCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTACCTGACATGGCCACCCGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTG TATAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTG TTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGACAGGTGCAGCTGG TGCAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTGA GCTGTAAGGCCAGCGGCTACTCCTTCACAGGCTATACCATGAACTGGGT GCGGCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGATCACACC ATACAACGGGGCCAGCTCCTATAATCAGAAGTTTAGGGGCAAGGCCAC CATGACAGTGGACACCAGCACATCCACCGTGTATATGGAGCTGTCTAGC CTGCGCAGCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGGCGGATAC GACGGCAGAGGCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTG TCCTCTGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGC AGCGACATCCAGATGACACAGTCCCCTAGCTCCCTGTCTGCCAGCGTGG GCGATAGGGTGACAATCACCTGTTCCGCCTCTAGCTCCGTGTCTTACAT GCACTGGTATCAGCAGAAGAGCGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTA CGATACCTCCAAGCTGGCCTCTGGCGTGCCCAGCAGATTCTCCGGCTCT GGCAGCGGCACAGACTTTACACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGG ATTTCGCCACCTACTATTGTCAGCAGTGGAGCAAGCACCCACTGACATT TGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
266	16839	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVQLVQSG AEVVKPGASVKMSCKASGYTFTGYNIHWVKQAPGQGLEWIGAIYPGNGD TSYKQKFRGRATLTADTSTSTVYMELSSLRSEDSAVYYCARGETARATFAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSA SQDIGNFLNWYQQKPGKTVKVLIYYTSSLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFATYYCQQYSKLPLTFGQGTKLELK
267	16839	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA

		GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCTTCCAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTATC CCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTACCTGACATGGCCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCTTTCT GTATAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGCTGGCAGCAGGGCAACGT GTTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAG AAGAGCCTGAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGACAGGTGCAGCTG GTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGGTGAAGCCAGGGGCCAGCGTGAAGATG TCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACAGGCTATAACATCCACTGGG TGAAGCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGAGCCATCTACC CAGGCAATGGCGACACCTCCTATAAGCAGAAGTTTCGGGGCAGAGCCA CCCTGACAGCCGATACCAGCACATCCACCGTGTACATGGAGCTGAGCTC CCTGCGGTCTGAGGACAGCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGAGAC AGCAAGGGCCACCTTCGCCTATTGGGGACAGGGCACACTGGTGACCGT GTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGCGGCG GCTCTGATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCTCTCTGTCTGCCAGCGT GGGCGACAGGGTGACAATCACCTGTTCCGCCTCTCAGGATATCGGCAAC TTCCTGAATTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGACAGTGAAGGTGCTG ATCTACTATACCAGCTCCCTGTACTCCGGAGTGCCTAGCCGGTTCAGCG GCTCCGGCTCTGGAACAGACTATACACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCC AGAGGATTTCGCCACCTACTATTGTCAGCAGTATTCCAAGCTGCCCCTG ACATTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGCTGAAG
268	16840	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCSASQDIGNFLNWYQQKPGKTVKVLIYYTSSLYSGVPSR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPLTFGQGTKLELKGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTGYNIHWVKQA PGQGLEWIGAIYPGNGDTSYKQKFRGRATLTADTSTSTVYMELSSLRSEDS AVYYCARGETARATFAYWGQGTLVTVSS
269	16840	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC

		CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACGTGCTGCCCCCTTCCAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTATC CCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTACCTGACATGGCCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCTTTCT GTATAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGCTGGCAGCAGGGCAACGT GTTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAG AAGAGCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCGATATCCAGATG ACCCAGAGCCCAAGCTCCCTGAGCGCCTCCGTGGGCGACCGGGTGACC ATCACATGTTCTGCCAGCCAGGATATCGGCAACTTCCTGAATTGGTATC AGCAGAAGCCCGGCAAGACAGTGAAGGTGCTGATCTACTATACCTCTA GCCTGTACTCCGGCGTGCCTTCTAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCAC AGACTATACCCTGACAATCTCCTCTCTGCAGCCTGAGGATTTCGCCACC TACTATTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCACTGACATTTGGCCAGGGCA CCAAGCTGGAGCTGAAGGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGCGGAGGCTCC GGCGGCGGCGGCTCTCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTG GTGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGATGTCCTGTAAGGCCTCTGGCTACA CCTTCACAGGCTATAACATCCACTGGGTGAAGCAGGCCCCTGGACAGG GACTGGAGTGGATCGGAGCCATCTACCCAGGCAATGGCGACACCTCCT ATAAGCAGAAGTTTCGGGGCAGAGCCACCCTGACAGCCGATACCTCCA CATCTACCGTGTACATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACAGCGC CGTGTACTATTGTGCCAGGGGCGAGACAGCAAGGGCCACCTTCGCCTAT TGGGGACAGGGCACACTGGTGACCGTGTCTAGC
270	16841	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFAMSWVRQAPGKGLEWVATIGRVAFHT YYPDSMKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGFDVGHFD FWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR SSETLVHSSGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCFQGSFNPLTFGQGTKVEIK
271	16841	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC

		AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCTCAGGTGTACGTGCTGCCACCTAGCCGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGCTGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTATC CCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTG TATTCTAAGCTGACAGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGAGAGGTGCAGCTGG TGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCAGGCGGCAGCCTGCGCCTGT CCTGTGCCGCCTCTGGCTTCAGCTTTTCCGACTTCGCCATGAGCTGGGTG CGGCAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCACCATCGGCAGA GTGGCCTTCCACACATACTATCCTGACTCTATGAAGGGCCGGTTTACCA TCAGCAGAGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCT GCGGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGCGCAAGGCACAGAGGCTT TGACGTGGGACACTTCGATTTTTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTG AGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGACATCCAGATGACACAGTCCCCATCTAGCCTGTCTGCCAGCGTG GGCGATAGGGTGACCATCACATGTCGCTCCTCTGAGACCCTGGTGCACA GCTCCGGCAACACATACCTGGAGTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGG CCCCAAAGCTGCTGATCTACAGGGTGTCTAATCGCTTCAGCGGCGTGCC CTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGACAATC TCTAGCCTGCAGCCAGAGGATTTTGCCACATACTATTGTTTCCAGGGCA GCTTTAATCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAG
272	16843	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVQLVQSG AEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDT FYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKA SQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFT LTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIK

273	16843	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCCCAGGTGTACGTGCTGCCCCCTTCTAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGCTGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTATC CTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCAGAGAACA ATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCTTTCTG TATTCTAAGCTGACAGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTG TTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGACAGGTGCAGCTGG TGCAGTCCGGAGCCGAGGTGGTGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGATCT CCTGTAAGGCCTCTGGCTACACCTTCACAGGCTACTTCATGAACTGGGT GAAGCAGAGCCCAGGCCAGTCCCTGGAGTGGATCGGCAGAATCCACCC CTACGACGGCGATACATTCTATAACCAGAAGTTTCAGGGCAAGGCCACC CTGACCGTGGACAAAAGCTCCAATACCGCCCACATGGAGCTGCTGTCTC TGACAAGCGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCACCCGGTACGACGGCAG CAGAGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTGTCTAG CGGCGGCGGCGGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCG ACATCGTGCTGACCCAGTCCCCACTGTCTCTGGCCGTGAGCCTGGGCCA GCCTGCCATCATCTCCTGTAAGGCCAGCCAGAGCGTGAGCTTCGCCGGG ACCAGCCTGATGCACTGGTACCACCAGAAGCCTGGCCAGCAGCCAAGG CTGCTGATCTATAGGGCCAGCAATCTGGAGGCCGGAGTGCCAGACCGG TTCAGCGGCTCCGGCTCTAAGACCGACTTCACCCTGACAATCTCCCCTG TGGAGGCAGAGGATGCAGCAACATACTATTGTCAGCAGTCTAGAGAGT ACCCATATACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG
274	8653	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNYVYWYQQFPGTAPKLLIYRS YQRPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLDGWVFG GGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
275	8653	CAGAGCGTCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCCTCCGGAACACCTGGGCAGA GAGTGACTATCTCCTGTAGCGGATCAAGCTCAAACATTGGAACCAACTA CGTGTATTGGTACCAGCAGTTCCCCGGCACAGCTCCTAAGCTGCTGATC TATCGGAGCTACCAGAGACCAAGCGGGGTCCCCGACAGGTTTTCTGGCA GTAAATCAGGGAGCTCCGCCAGCCTGGCTATTTCCGGCCTGCAGTCTGA

		GGACGAAGCAGATTACTATTGCGCCACCTGGGACGATTCCCTGGATGGA TGGGTCTTCGGCGGCGGCACAAAACTGACCGTCCTGAGGCAGCCAAAG GCGGCGCCCAGTGTCACACTGTTTCCCCCTAGCTCCGAGGAACTGCAGG CTAACAAAGCAACACTGGTGTGTCTGATCAGCGACTTCTACCCTGGAGC TGTGACTGTCGCCTGGAAGGCTGATTCTAGTCCAGTGAAAGCAGGCGTC GAGACCACAACTCCCTCTAAGCAGAGTAACAACAAGTACGCAGCCTCA AGCTATCTGTCACTGACCCCAGAACAGTGGAAGAGCCACCGGAGCTATT CCTGCCAGGTCACTCACGAAGGCTCCACTGTCGAGAAAACCGTCGCTCC CACCGAATGTTCA
276	14413	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSNKSLLHSDGITYLFWYLQRPGQSPQLLI YRMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQMVEFPRTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
277	14413	GACATCGTGATGACACAGGCCGCCTTTAGCAACCCCGTGACCCTGGGCA CAAGCGCCTCCATCTCTTGCCGGAGCAATAAGTCCCTGCTGCACTCCGA TGGCATCACCTACCTGTTCTGGTATCTGCAGAGGCCCGGCCAGTCTCCT CAGCTGCTGATCTACCGCATGTCTAACCTGGCCAGCGGAGTGCCTGACC GGTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGAACCGACTTCACCCTGCGGATCTCCAG AGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGCCCAGATGGTGGA GTTCCCAAGAACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAGAGGAC AGTGGCGGCGCCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTG AAGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTA GAGAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAA ATTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACCTATTC CCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAA AGTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACA AAATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
278	8656	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCRASGYIFTESGITWVRQAPGQGLEWMG WISGYSGDTKYAQKLQGRVTMTKDTSTTTAYMELRSLRYDDTAVYYCAR DVQYSGSYLGAYYFDYWSPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
279	8656	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGGGCTGAAGTGAAAAAACCTGGGGCA TCCGTGCGGGTGTCATGTCGGGCAAGCGGGTATATCTTTACTGAGTCTG GAATCACCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGACTGGAATGGATGG GATGGATTTCTGGATACAGTGGCGACACAAAGTATGCACAGAAACTGC AGGGCCGCGTCACCATGACAAAGGATACTTCAACCACAACTGCCTACAT GGAGCTGCGGAGCCTGAGATATGACGATACAGCCGTGTACTATTGCGCC CGGGACGTGCAGTACAGCGGGTCCTACCTGGGGGCATACTACTTCGATT ACTGGTCACCTGGAACTCTGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACCAAGGG CCCTTCTGTGTTTCCACTGGCACCCTCAAGCAAAAGCACCTCCGGAGGA ACAGCAGCACTGGGATGTCTGGTCAAGGACTATTTCCCCGAGCCTGTGA CCGTCTCATGGAATAGCGGCGCACTGACTAGTGGGGTGCACACCTTTCC CGCCGTCCTGCAGTCCTCTGGGCTGTACAGCCTGAGTTCAGTGGTCACA GTGCCAAGCTCCTCTCTGGGAACTCAGACCTATATCTGCAACGTCAATC ATAAACCCAGCAACACAAAGGTCGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCT GTGATAAAACTCATACCTGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAACTGCTGGG AGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACCCTGATG

		ATTTCCCGGACTCCTGAGGTCACCTGCGTGGTCGTGGACGTGTCTCACG AGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAAGTGC ATAATGCCAAGACCAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACTCTACCTATA GAGTCGTGAGTGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGGA AGGAGTATAAGTGTAAAGTGAGCAACAAAGCCCTGCCCGCCCCAATCG AAAAAACAATCTCTAAAGCAAAAGGACAGCCTCGCGAACCACAGGTCT ACGTCTACCCCCCATCAAGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCT GACATGCCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGG GAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTC CTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTCGATA AAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGA AGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
280	4561	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSA SFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
281	4561	GATATTCAGATGACCCAGTCCCCTAGCTCCCTGTCCGCTTCTGTGGGCG ACAGGGTCACTATCACCTGCCGCGCATCTCAGGATGTGAACACCGCAGT CGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGGAAAGCTCCAAAGCTGCTGATCTA CAGTGCATCATTCCTGTATTCAGGAGTGCCCAGCCGGTTTAGCGGCAGC AGATCTGGCACCGACTTCACACTGACTATCTCTAGTCTGCAGCCTGAGG ATTTTGCCACATACTATTGCCAGCAGCACTATACCACACCCCCTACTTTC GGCCAGGGGACCAAAGTGGAGATCAAGCGAACTGTGGCCGCTCCAAGT GTCTTCATTTTTCCACCCAGCGACGAACAGCTGAAATCCGGCACAGCTT CTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAAGTGCA GTGGAAGGTCGATAACGCTCTGCAGAGTGGCAACAGCCAGGAGAGCGT GACAGAACAGGACTCCAAAGATTCTACTTATAGTCTGTCAAGCACCCTG ACACTGAGCAAGGCAGACTACGAAAAGCATAAAGTGTATGCCTGTGAG GTGACCCATCAGGGGCTGTCTTCTCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGAG GCGAATGT
282	8659	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCRASGYIFTESGITWVRQAPGQGLEWMG WISGYSGDTKYAQKLQGRVTMTKDTSTTTAYMELRSLRYDDTAVYYCAR DVQYSGSYLGAYYFDYWSPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
283	8659	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCCGGGGCTGAAGTGAAAAAACCTGGGGCA TCCGTGCGGGTGTCATGTCGGGCAAGCGGGTATATCTTTACTGAGTCTG GAATCACCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGACTGGAATGGATGG GATGGATTTCTGGATACAGTGGCGACACAAAGTATGCACAGAAACTGC AGGGCCGCGTCACCATGACAAAGGATACTTCAACCACAACTGCCTACAT GGAGCTGCGGAGCCTGAGATATGACGATACAGCCGTGTACTATTGCGCC CGGGACGTGCAGTACAGCGGGTCCTACCTGGGGGCATACTACTTCGATT ACTGGTCACCTGGAACTCTGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACCAAGGG CCCTTCTGTGTTTCCACTGGCACCCTCAAGCAAAAGCACCTCCGGAGGA ACAGCAGCACTGGGATGTCTGGTCAAGGACTATTTCCCCGAGCCTGTGA CCGTCTCATGGAATAGCGGCGCACTGACTAGTGGGGTGCACACCTTTCC CGCCGTCCTGCAGTCCTCTGGGCTGTACAGCCTGAGTTCAGTGGTCACA GTGCCAAGCTCCTCTCTGGGAACTCAGACCTATATCTGCAACGTCAATC

		ATAAACCCAGCAACACAAAGGTCGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCT GTGATAAAACTCATACCTGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAACTGCTGGG AGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACCCTGATG ATTTCCCGGACTCCTGAGGTCACCTGCGTGGTCGTGGACGTGTCTCACG AGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAAGTGC ATAATGCCAAGACCAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACTCTACCTATA GAGTCGTGAGTGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGGA AGGAGTATAAGTGTAAAGTGAGCAACAAAGCCCTGCCCGCCCCAATCG AAAAAACAATCTCTAAAGCAAAAGGACAGCCTCGCGAACCACAGGTCT ACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGAACTGACTAAAAATCAGGTCTCTCT GCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGG GAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTG CTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCAAAGCTGACAGTCGATA AAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACG AAGCACTGCACAACCATTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGG C
284	16855	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVQLVQSG AEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTMNWVRQAPGQGLEWMGLITPYNGA SSYNQKFRGKATMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYDGRGFD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCS ASSSVSYMHWYQQKSGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQWSKHPLTFGQGTKLEIK
285	16855	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCTCAGGTGTACGTGTATCCTCCAAGCAGAGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTTTACC

		CCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTATAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGCCCT GGTGAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGT GTTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAG AAGAGCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGACAGGTGCAGCTG GTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAGGCTATACCATGAACTGGG TGCGGCAGGCCCCCGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGATCACAC CTTACAACGGGGCCAGCTCCTATAATCAGAAGTTTAGGGGCAAGGCCA CCATGACAGTGGACACCTCCACATCTACCGTGTACATGGAGCTGTCTAG CCTGCGCTCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGGCGGATAC GACGGCAGAGGCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTG TCCTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGCGGCGGCGGC TCTGACATCCAGATGACACAGTCTCCAAGCTCCCTGAGCGCCTCCGTGG GCGATCGGGTGACAATCACCTGTAGCGCCTCTAGCTCCGTGTCCTACAT GCACTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTAT GACACCAGCAAGCTGGCCTCCGGAGTGCCATCTAGGTTCTCTGGCAGCG GCTCCGGCACAGACTTTACACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGA TTTCGCCACCTACTATTGTCAGCAGTGGAGCAAGCACCCACTGACATTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
286	16861	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVQLVQSG AEVVKPGASVKMSCKASGYTFTGYNIHWVKQAPGQGLEWIGAIYPGNGD TSYKQKFRGRATLTADTSTSTVYMELSSLRSEDSAVYYCARGETARATFAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSA SQDIGNFLNWYQQKPGKTVKVLIYYTSSLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFATYYCQQYSKLPLTFGQGTKLELK
287	16861	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT

		GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCTCAGGTGTACGTGTATCCTCCAAGCAGAGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTTTACC CCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTATAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGCCCT GGTGAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGT GTTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAG AAGAGCCTGAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGACAGGTGCAGCTG GTGCAGTCTGGAGCCGAGGTGGTGAAGCCAGGGGCCAGCGTGAAGATG TCCTGCAAGGCCTCTGGCTACACCTTCACAGGCTATAACATCCACTGGG TGAAGCAGGCCCCCGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGAGCCATCTACC CTGGCAATGGCGACACAAGCTATAAGCAGAAGTTTCGGGGCAGAGCCA CCCTGACAGCCGATACCTCCACATCTACCGTGTACATGGAGCTGAGCTC CCTGCGGTCCGAGGACTCTGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGAGACA GCAAGGGCCACCTTCGCCTATTGGGGACAGGGCACACTGGTGACCGTGT CTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGCT CCGATATCCAGATGACCCAGTCCCCATCCTCTCTGAGCGCCTCCGTGGG CGACCGGGTGACAATCACCTGTTCTGCCAGCCAGGATATCGGCAACTTC CTGAATTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGACAGTGAAGGTGCTGATC TACTATACCAGCTCCCTGTACAGCGGCGTGCCTTCCAGGTTTTCCGGCTC TGGCAGCGGCACAGACTATACACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCAGAG GATTTCGCCACCTACTATTGTCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCCTGACAT TTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGCTGAAG
288	16863	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFAMSWVRQAPGKGLEWVATIGRVAFHT YYPDSMKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGFDVGHFD FWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR SSETLVHSSGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCFQGSFNPLTFGQGTKVEIK
289	16863	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC

		CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCTCAGGTGTACGTGTATCCTCCAAGCAGAGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTTTACC CCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTATAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGCCCT GGTGAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGT GTTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAG AAGAGCCTGAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGAGAGGTGCAGCTG GTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCAGGAGGCTCTCTGAGGCTG AGCTGCGCAGCCTCCGGCTTCTCCTTTTCTGACTTCGCCATGTCCTGGGT GCGGCAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCACCATCGGCAG AGTGGCCTTCCACACATACTATCCTGACTCCATGAAGGGCCGGTTTACC ATCTCTAGAGATAACAGCAAGAATACACTGTACCTGCAGATGAACTCTC TGCGCGCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGCGCAAGGCACAGAGGCTT TGACGTGGGACACTTCGATTTTTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTG AGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGCGGAGGCTCTGGAGGAGGAGG CAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCATCTAGCCTGAGCGCCTCCGTG GGCGATAGGGTGACCATCACATGTCGCTCCTCTGAGACCCTGGTGCACA GCTCCGGCAACACATACCTGGAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGG CCCCTAAGCTGCTGATCTATAGGGTGTCCAATCGCTTCTCTGGAGTGCC AAGCCGGTTTTCTGGCAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACCCTGACAATC TCTAGCCTGCAGCCAGAGGATTTTGCCACATACTATTGTTTCCAGGGCT CCTTTAATCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAG
290	18512	QVQLQESGPGLVQPTQSLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNPLTA TVMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQEQLVES GGGLVQPEGSLTLTCTASKFSFSSLYYMCWVRQAPGKGLEWIACVYGGSS GNTYYASWAKGRFTISKASSTTVTLQLTSLTAADTATYFCARFDVDGSGFN LWGPGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSVSAAVGGTVTIKC QASQTIGSSLAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVSSRFRGSGSGTEYTLTIS DLECADAATYYCQWTDYGYIYIWAFGGGTEVVVK
291	18512	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGCAGCCTACACAG TCTCTGAGCATCACCTGCACAGTGTCTGGCTTCAGCCTGATCTCCTACGG AGTGCACTGGGTGAGGCAGTCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGCTGGG CGTGATCTGGTCTGGCGGCAGCACCGACTATAACGCCGCCTTTATCTCC CGCCTGTCCATCTCTAAGGATAACAGCAAGTCCCAGGTGTTCTTTAAGA TGAACAGCCTGCAGGCCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCCGGAA TCCCCTGACCGCCACAGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTCTGTG ACAGTGAGCTCCGCTAGCACAAAGGGCCCCTCCGTGTTTCCTCTGGCCC CATCCTCTAAGTCCACCTCTGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGAC

		TGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACC CAGACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTCG ACAAGAAGGTGGAGCCAAAGTCTTGTGATAAGACCCACACATGCCCAC CTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAGGTGAC ATGCGTGGTGGTGAGCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCCG GGAGGAGCAGTACAATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAGGTGAG CAATAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTGTACGTGTATCCCCCTAGCAGAGAC GAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT ATCCCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGA ACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGC CCTGGTGAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTATACC CAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGACAGGAGCAG CTGGTGGAGTCTGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCAGAGGGCTCCCTGACCC TGACATGCACCGCCTCTAAGTTCAGCTTTAGCTCCCTGTACTATATGTGC TGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGATCGCCTGCGTG TATGGCGGCTCTAGCGGCAACACCTACTATGCCTCCTGGGCCAAGGGCC GCTTCACAATCTCTAAGGCCTCCTCTACCACAGTGACCCTGCAGCTGAC AAGCCTGACCGCCGCCGACACAGCCACCTACTTCTGTGCCCGGTTTGAC GTGGATGGCTCCGGCTTTAATCTGTGGGGCCCTGGCACACTGGTGACCG TGAGCTCCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGCGGC GGCTCTGATATCGTGATGACACAGACCCCATCTAGCGTGAGCGCCGCCG TGGGAGGCACAGTGACCATCAAGTGCCAGGCCTCCCAGACCATCGGCT CCTCTCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCAAAGCTGCT GATCTACAGAGCCTCCACACTGGCCTCTGGCGTGAGCTCCCGGTTCAGA GGCTCCGGCTCTGGAACCGAGTACACACTGACCATCAGCGACCTGGAGT GCGCAGATGCAGCAACATACTATTGTCAGTGGACCGATTACGGCTATAT CTACATCTGGGCCTTTGGCGGAGGAACCGAGGTGGTGGTGAAG
292	16866	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVELVQSG AEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPGKGLEWMGIIDPGDSRTR YSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGQLYGGTYMDG WGQGTLVTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIALTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDIGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCSSYDIESATPVFGGGTKLTVL
293	16866	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG

		TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCTCAGGTGTACGTGTATCCTCCAAGCAGAGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTTTACC CCTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACA ATTATAAGACCACACCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCTCCTTCGCCCT GGTGAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGT GTTTTCCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAG AAGAGCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGACAGGTGGAGCT GGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCGAGTCTCTGAAGAT CAGCTGCAAGGGCTCTGGCTACAGCTTCACCTCCTATTGGATCGGATGG GTGCGGCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATGGGCATCATCGAC CCTGGCGATTCTCGGACAAGATACTCTCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTGA CCATCAGCGCCGACAAGTCCATCTCTACAGCCTATCTGCAGTGGAGCTC CCTGAAGGCCAGCGATACCGCCATGTACTATTGCGCCAGGGGCCAGCTG TACGGAGGAACATATATGGACGGATGGGGACAGGGCACCCTGGTGACA GTGTCTAGCGTGGAGGGAGGCTCTGGAGGCAGCGGAGGCTCCGGAGGC TCTGGAGGAGTGGACGATATCGCCCTGACCCAGCCAGCCAGCGTGTCCG GCTCTCCAGGCCAGTCCATCACAATCTCTTGTACCGGCACATCCTCTGAT ATCGGCGGCTACAACAGCGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAG GCCCCTAAGCTGATGATCTACGGCGTGAACAATAGGCCAAGCGGCGTG TCCAACCGCTTCTCTGGCAGCAAGTCCGGCAATACCGCCAGCCTGACAA TCTCCGGACTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGTAGCTCCTA TGACATCGAGTCCGCCACCCCCGTGTTTGGAGGAGGCACCAAGCTGACA GTGCTG
294	16870	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGK IYPGDSYTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVELVQSG AEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPGKGLEWMGIIDPGDSRTR YSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGQLYGGTYMDG WGQGTLVTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIALTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDIGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCSSYDIESATPVFGGGTKLTVL
295	16870	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAGGCGA GTCCCTGAGGATCTCTTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCTCCACCTAT

		TGGATCTCCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGATG GGCAAGATCTACCCCGGCGACAGCTACACAAACTATTCTCCTAGCTTTC AGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGATAAGTCCATCTCTACAGCCTATCT GCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCTACGGCATCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACAAAGGGCCCAAGCGTGTTTCCTCTGGCCCCATC CTCTAAGAGCACCTCCGGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAA GGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTG ACCAGCGGAGTGCACACATTTCCCGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGACTGT ACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCTCTAGCCTGGGCACCCA GACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCTAATACAAAGGTCGAC AAGAAGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCACACATGCCCACCT TGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACAT GCGTGGTGGTGTCTGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAG AGGAGCAGTACAATTCCACCTATCGCGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCT GCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAA TAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGG CCAGCCTCGCGAACCTCAGGTGTACGTGCTGCCCCCTTCCAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTATC CTTCTGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACA ATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTG TATAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG TTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAGA AGTCCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGACAGGTGGAGCTGG TGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCT CCTGTAAGGGCAGCGGCTACTCCTTCACCTCTTATTGGATCGGATGGGT GCGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCC AGGCGATAGCCGGACAAGATACTCCCCCTCTTTTCAGGGCCAGGTGACC ATCTCCGCCGACAAGAGCATCTCCACAGCCTATCTGCAGTGGAGCTCCC TGAAGGCCTCCGATACCGCCATGTACTATTGCGCCAGAGGCCAGCTGTA CGGCGGCACATATATGGACGGATGGGGACAGGGCACCCTGGTGACAGT GTCTAGCGTGGAGGGAGGCAGCGGAGGCTCCGGAGGCTCTGGAGGCAG CGGAGGAGTGGACGATATCGCCCTGACCCAGCCCGCCTCTGTGAGCGG CTCCCCTGGCCAGTCTATCACAATCAGCTGTACCGGCACATCCTCTGAT ATCGGCGGCTACAACTCTGTGAGCTGGTATCAGCAGCACCCTGGCAAGG CCCCAAAGCTGATGATCTACGGCGTGAACAATAGGCCATCCGGCGTGTC TAACCGCTTCTCCGGCTCTAAGAGCGGCAATACCGCCTCCCTGACAATC TCTGGACTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGTAGCTCCTATG ATATCGAGAGCGCCACCCCCGTGTTTGGAGGAGGCACCAAGCTGACAG TGCTG
296	11761	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGR IHPYDGDTFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYD GSRAMDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLAVSLGQ PAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGS GSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKAAEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

297	11761	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGGTGAAGCCAGGGGCC AGCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACAGGCTACT TCATGAACTGGGTGAAGCAGTCTCCTGGCCAGAGCCTGGAGTGGATCG GCAGAATCCACCCATACGACGGCGATACCTTCTATAACCAGAAGTTTCA GGGCAAGGCCACCCTGACAGTGGACAAGAGCTCCAATACCGCCCACAT GGAGCTGCTGTCCCTGACATCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCACC CGGTACGACGGCTCCAGAGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCACA GTGACAGTGTCTAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTGGC GGCGGCGGCAGCGACATCGTGCTGACCCAGAGCCCACTGTCCCTGGCC GTGTCCCTGGGCCAGCCCGCCATCATCTCTTGTAAGGCCTCCCAGAGCG TGAGCTTCGCCGGGACCAGCCTGATGCACTGGTACCACCAGAAGCCCG GCCAGCAGCCCAGACTGCTGATCTATAGGGCCTCCAATCTGGAGGCCGG AGTGCCAGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCAGCAAGACCGACTTCACCCTG ACAATCAGCCCTGTGGAGGCAGAGGATGCAGCAACATACTATTGTCAG CAGTCCAGGGAGTACCCATATACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAG ATCAAGGCGGCCGAGCCTAAAAGTAGCGATAAAACCCATACCTGCCCC CCCTGCCCGGCGCCAGAACTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTC CACCCAAGCCTAAAGACACCCTGATGATTTCCCGGACTCCTGAGGTCAC CTGCGTGGTCGTGGACGTGTCTCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTCGAAGTGCATAATGCCAAGACCAAACCCCGG GAGGAACAGTACAACTCTACCTATAGAGTCGTGAGTGTCCTGACAGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAATGGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTGAGCA ACAAAGCCCTGCCCGCCCCAATCGAAAAAACAATCTCTAAAGCAAAAG GACAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGA ACTGACTAAAAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTAC CCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCT GTATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGT GTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTACACTCAG AAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC

【０６５８】

表Ｙ１：配列

SEQ ID NO:	説明または クローン番号	配列
344	12153	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLL CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
345	20891	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTS SLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYSKFPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
346	20898	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASENVGSYVSWYQQKPGQAPRLLIYGAS NRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCGQSYSYPLTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
347	21663	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIA CIYGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGY

		VGTSNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
348	21708	EVQLVESGGGLIQPGGSLRISCAVSGFSLTTYAISWVRQAPGKGLEWLGIIW PGGGTNYADSLKGRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCARGAGT WYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRD ELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
349	21709	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVSY ISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDW VDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
350	21828	DIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIYSSLAWYQQKPGQSPKLLIYDA SHLASGVPSRFSGSRYGTEFTLTISGVQSDDAATYYCQGGWYSSAATYVPN TFGGGTEVVVKGGGGSGGGGSGGGGSQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKA SGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYASWAKGRFTISKT SSTTVTLQMTSLTAADTATYFCVRGYVGTSNLWGPGTLVTVSSEPKSSDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
351	22043	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVSY ISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDW VDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
352	22775	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDAS HLASGVPSRFSGSRYGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNT FGGGTKVEVKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTISNNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKGR FTISKDSSNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSSG GGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLE WVSYISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDWVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPS

		RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFA LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
353	22776	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVSY ISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDW VDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSR FSGSRYGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEV KGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIS NNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
354	22777	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVSY ISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDW VDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDEL TKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSR FSGSRYGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEV KGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIS NNYYMCWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTV YLQMNSLRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
355	22782	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLL CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSRFSGSRYG TDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEVKGGSGG GSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISNNYYM CWVRQAPGKGLEWIACIYGGISGRTYYADSAKGRFTISKDSSNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCVRGYVGTSNLWGQGTLVTVSS
356	22789	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVSY ISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDW VDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQVQLVQSG AEVKKPGASVRVSCRASGYIFTESGITWVRQAPGQGLEWMGWISGYSGDT KYAQKLQGRVTMTKDTSTTTAYMELRSLRYDDTAVYYCARDVQYSGSYL GAYYFDYWSPGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGQSVLTQPPSASGTP

		GQRVTISCSGSSSNIGTNYVYWYQQFPGTAPKLLIYRSYQRPSGVPDRFSGS KSGSSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLDGWVFGGGTKLTVL
357	22791	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEFGMHWVRQAPGKGLEWVSY ISSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDW VDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCQASQSIYSSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASHLASGVPSR FSGSRYGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQGGWYSSAATYVPNTFGGGTKVEV KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

【０６５９】

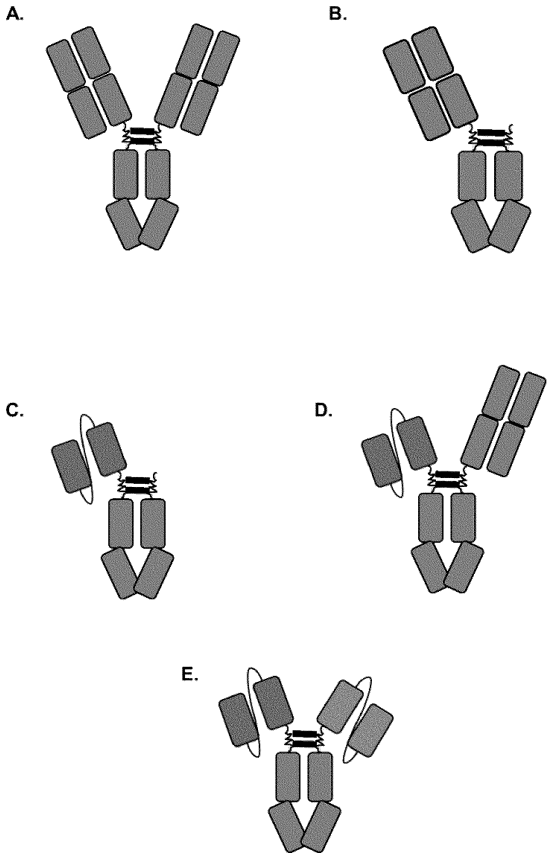
本明細書で参照されている全ての特許、特許出願、刊行物及びデータベースエントリーの開示は、そのような個々の特許、特許出願、刊行物及びデータベースエントリーの各々が、参照によって組み込まれると具体的かつ個別に示されている場合と同程度に、その全体が参照によって特に本明細書に組み込まれる。

【０６６０】

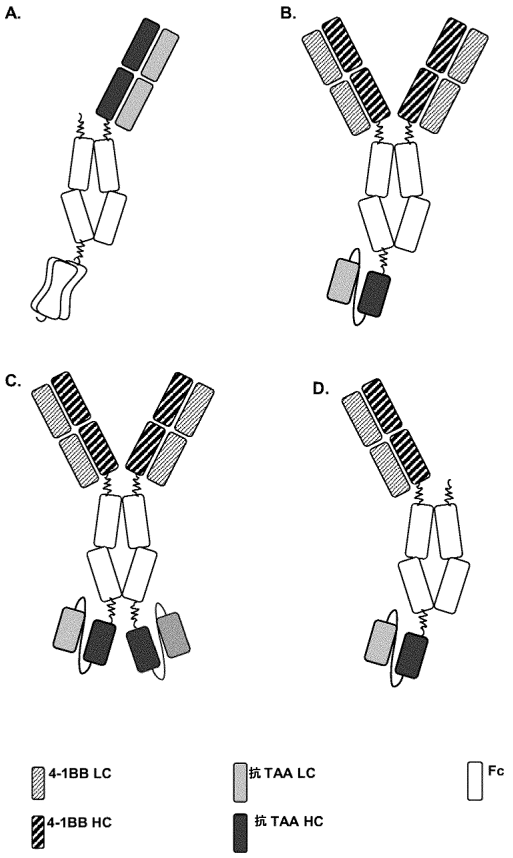
当業者には明らかとなる、本明細書に記載されている特定の実施形態の修正は、以下の特許請求の範囲内に含まれることを意図する。

【図面】

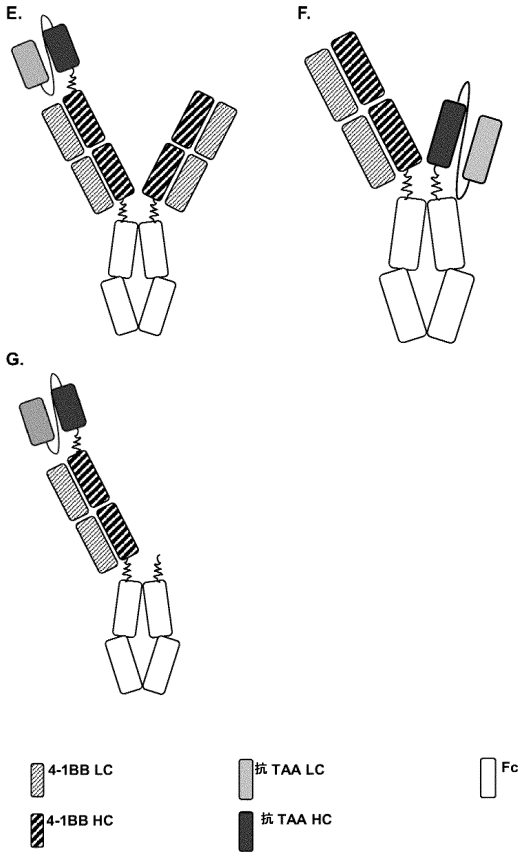
【図１】



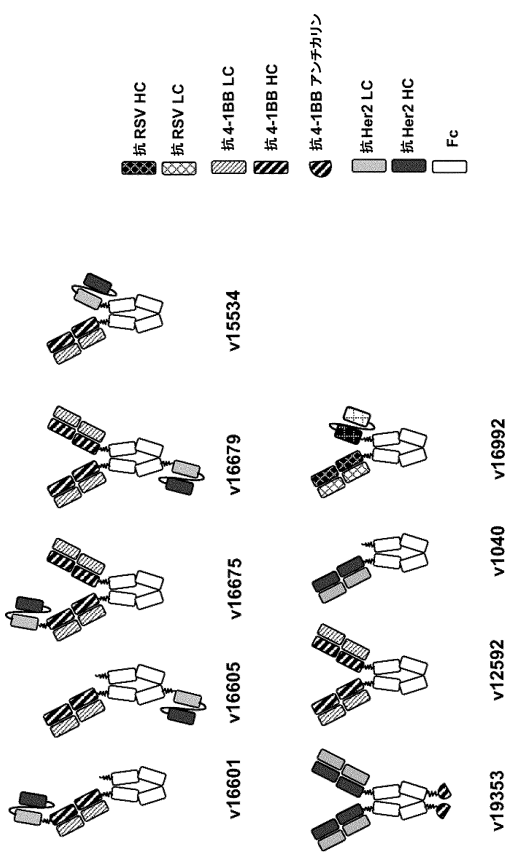
【図２－１】



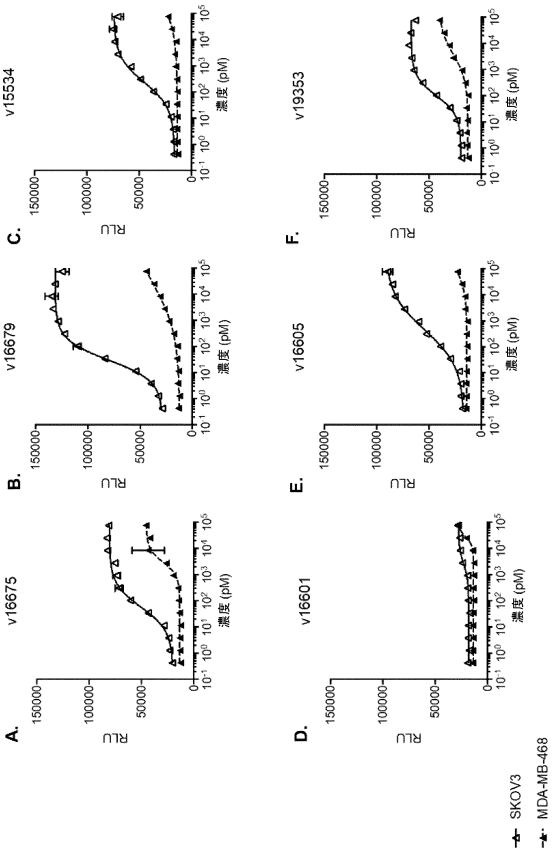
【図２－２】



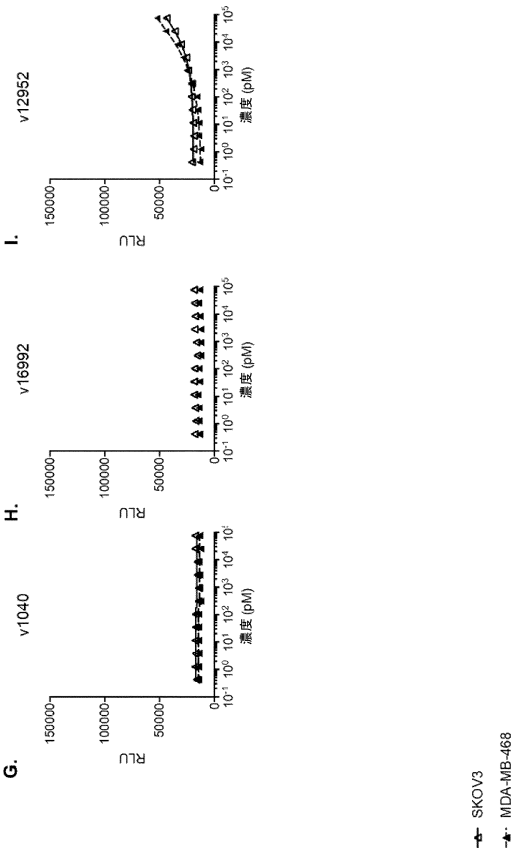
【図３】



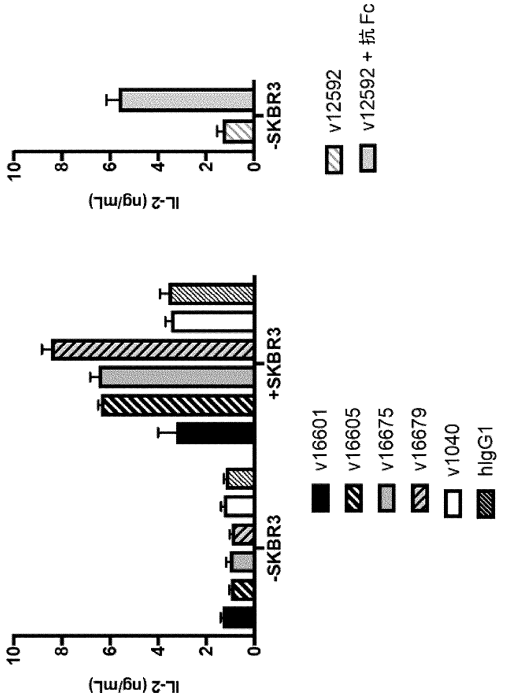
【図４－１】


A.
v16675
B.
v16679
C.
v15534
D.
v16601
E.
v16605
F.
v19353
RLU
濃度 (pM)
SKOV3
MDA-MB-468

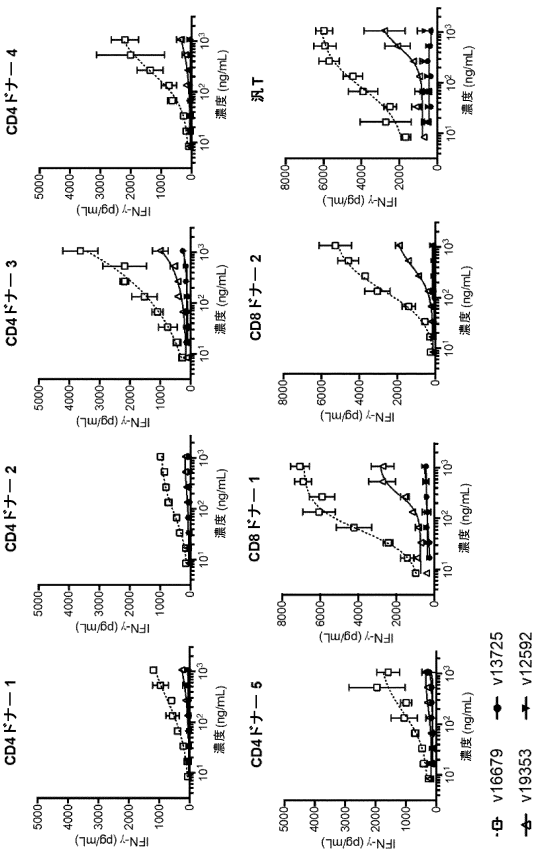
【図４－２】


G.
v1040
H.
v16992
I.
v12952
RLU
濃度 (pM)
SKOV3
MDA-MB-468

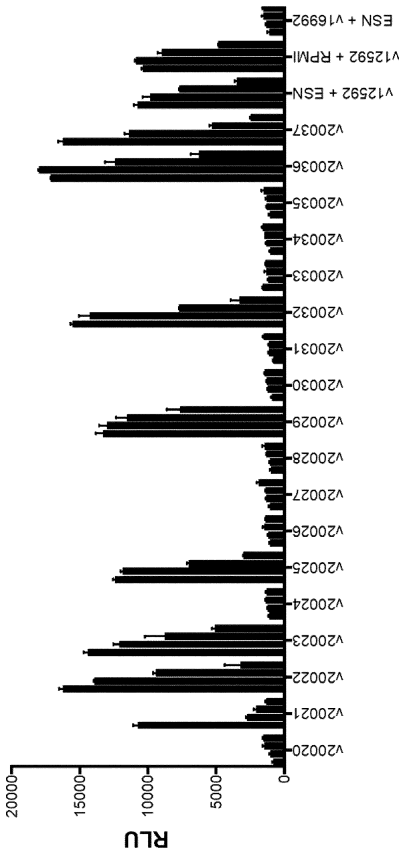
【図５】


IL-2 (ng/mL)
-SKBR3
+SKBR3
v16601
v16605
v16675
v16679
v1040
hIgG1
v12592
v12592 + 抗 Fc

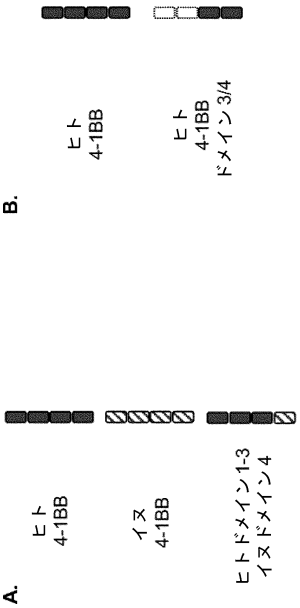
【図６】


CD4 ドナー 4
CD4 ドナー 3
CD4 ドナー 2
CD4 ドナー 1
CD4 ドナー 5
CD8 ドナー 2
CD8 ドナー 1
汎 T
IFN-γ (pg/mL)
濃度 (ng/mL)
v16679
v19353
v13725
v12592

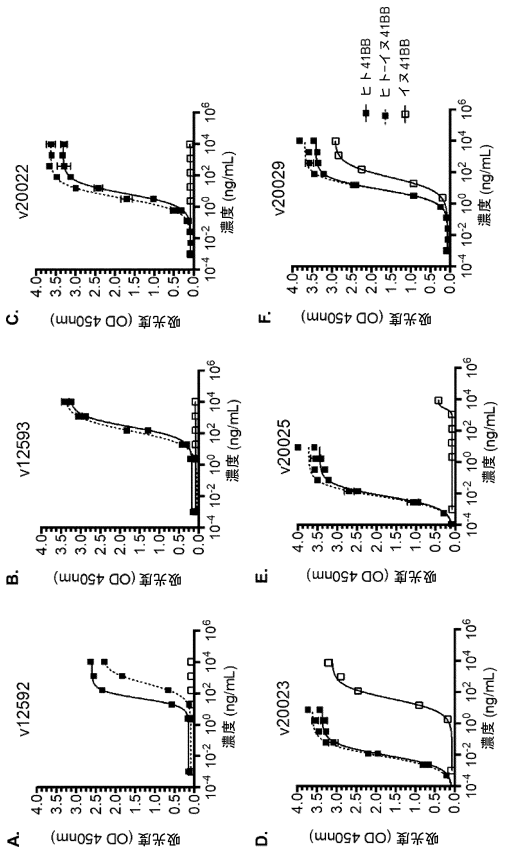
【図７】


RLU
20000
15000
10000
5000
0
v20020
v20021
v20022
v20023
v20024
v20025
v20026
v20027
v20028
v20029
v20030
v20031
v20032
v20033
v20034
v20035
v20036
v20037
v12592 + ESN
v12592 + RPMI
ESN + v16992

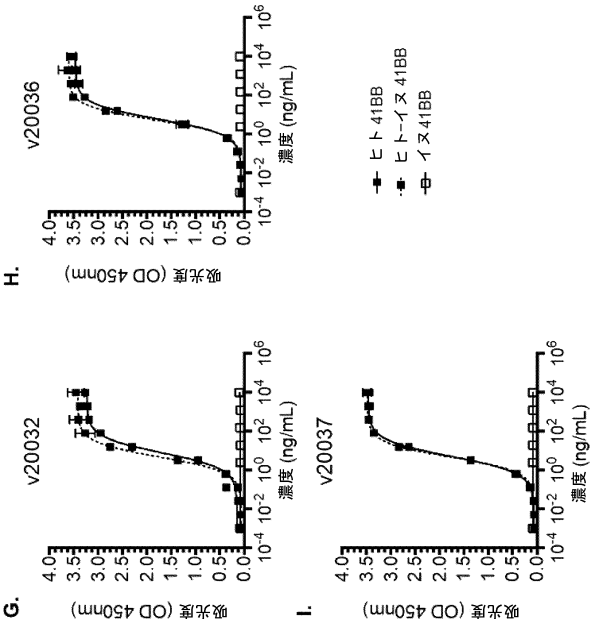
【図８】


A.
ヒト 4-1BB
イヌ 4-1BB
ヒトドメイン1-3 イヌドメイン4
B.
ヒト 4-1BB
ヒト 4-1BB ドメイン3/4

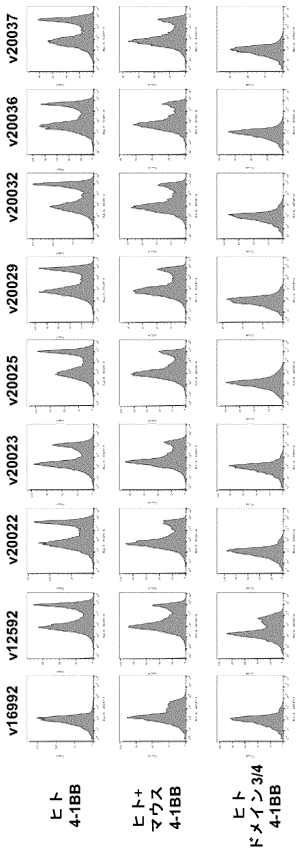
【図９－１】


A.
v12592
B.
v12593
C.
v20022
D.
v20023
E.
v20025
F.
v20029
吸光度 (OD 450nm)
濃度 (ng/mL)
ヒト 41BB
ヒト-イヌ 41BB
イヌ 41BB

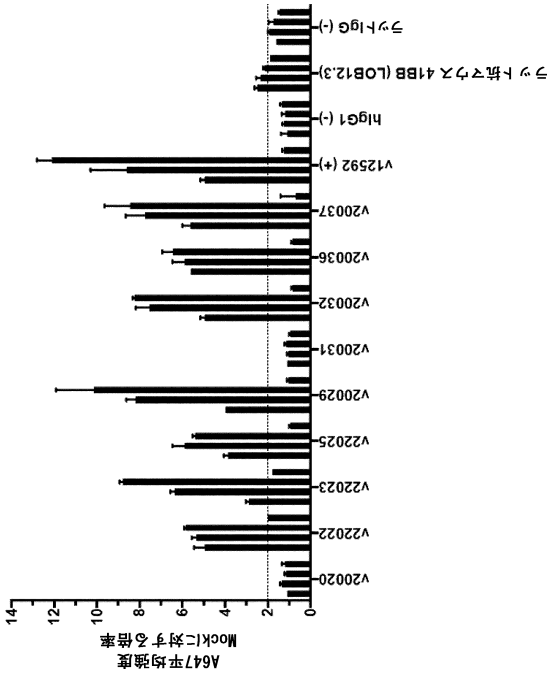
【図９－２】


G.
v20032
H.
v20036
I.
v20037
吸光度 (OD 450nm)
濃度 (ng/mL)
ヒト 41BB
ヒト-イヌ 41BB
イヌ 41BB

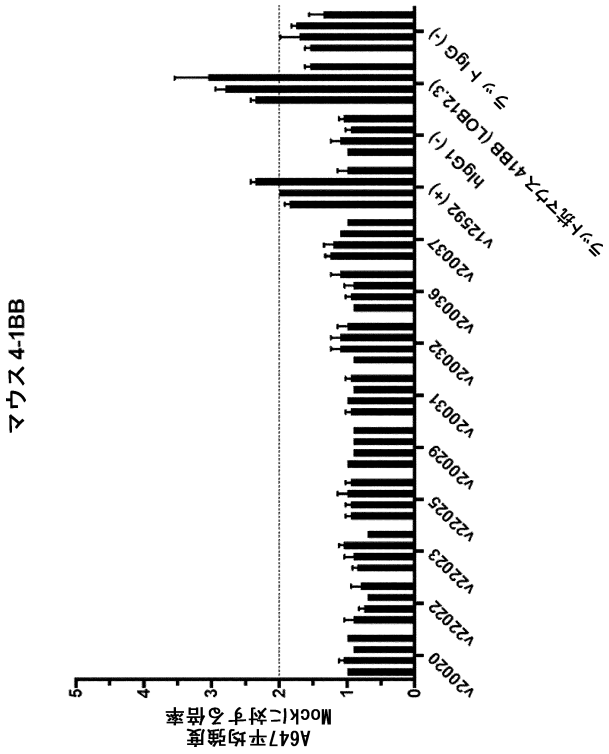
【図１０】



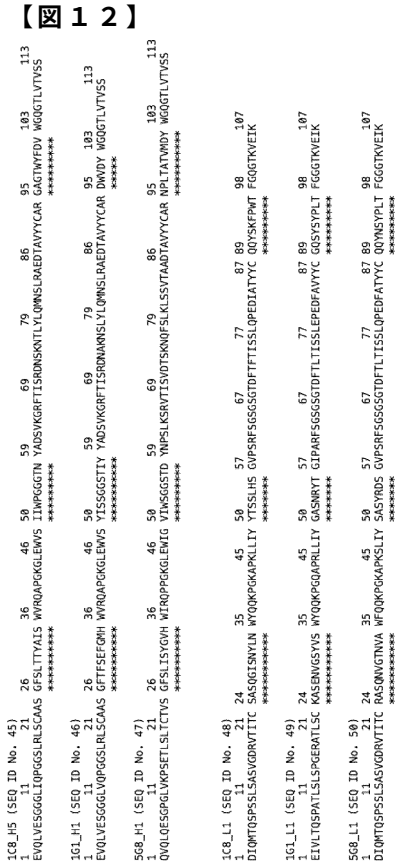
【図１１Ａ】



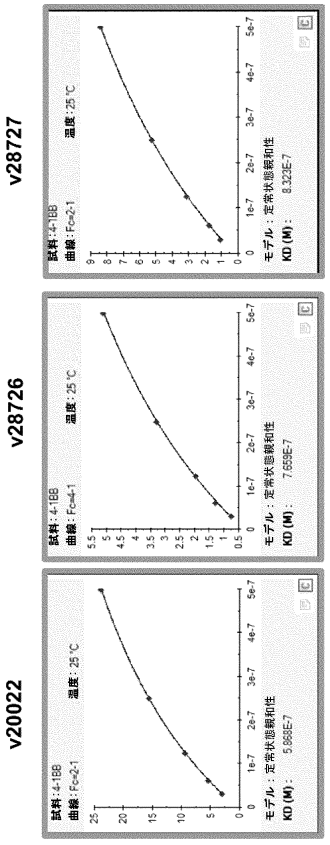
【図１１Ｂ】



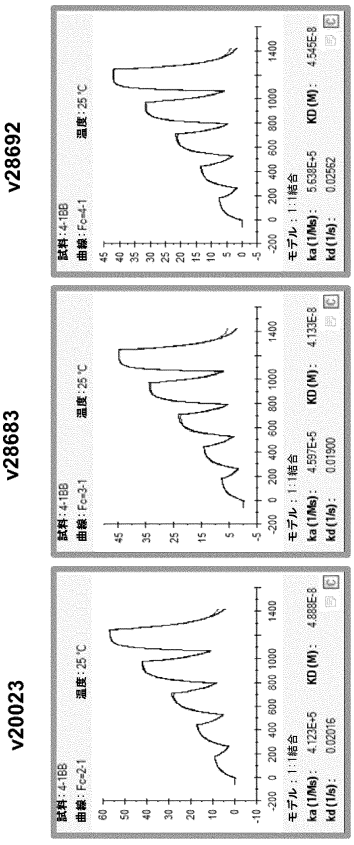
【図１２】



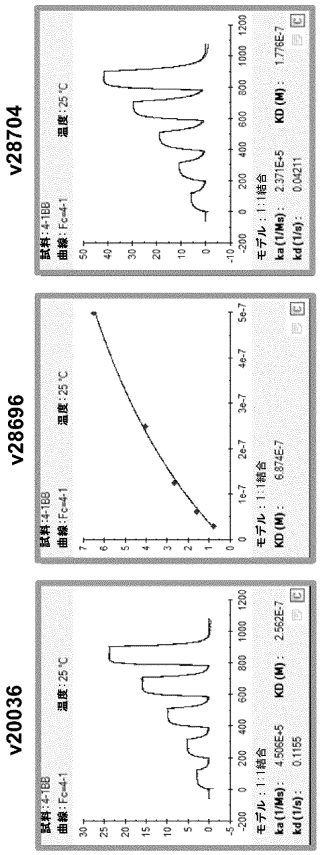
【図１３】



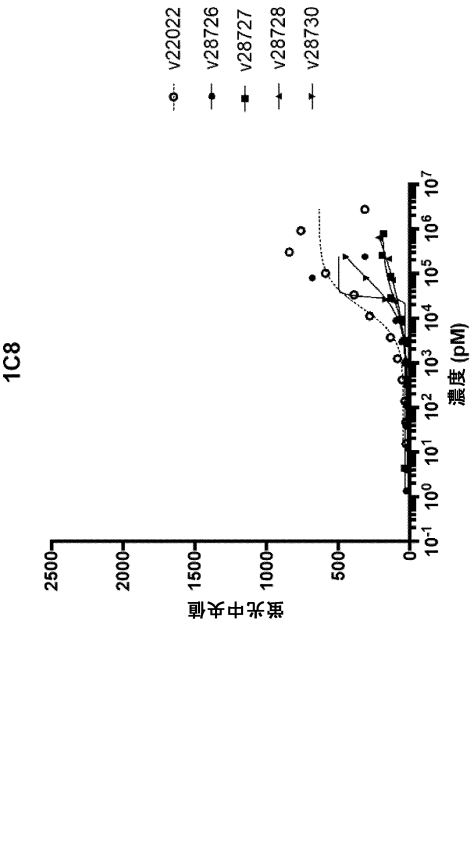
【図１４】



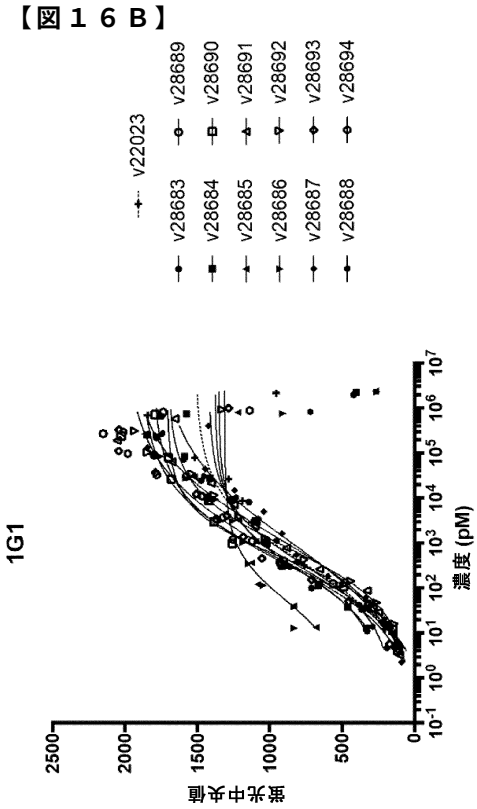
【図１５】



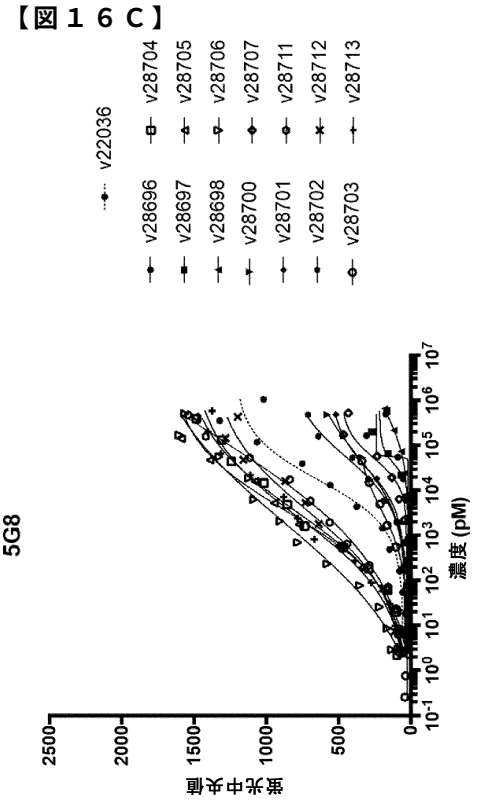
【図１６Ａ】



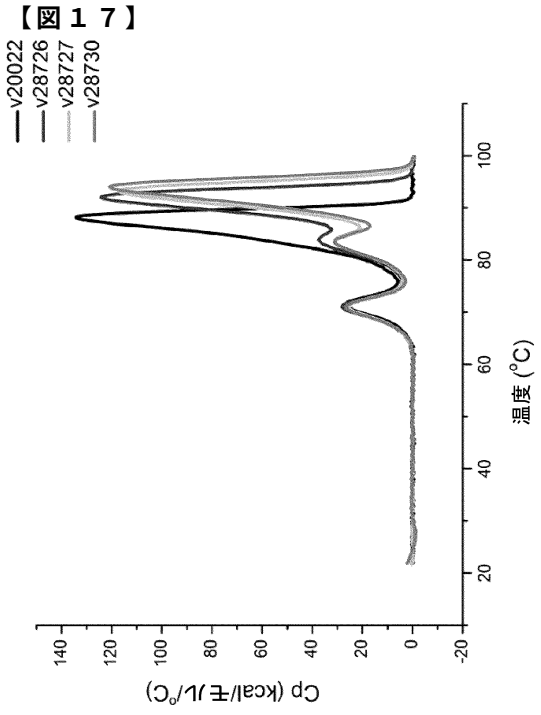
【図１６Ｂ】



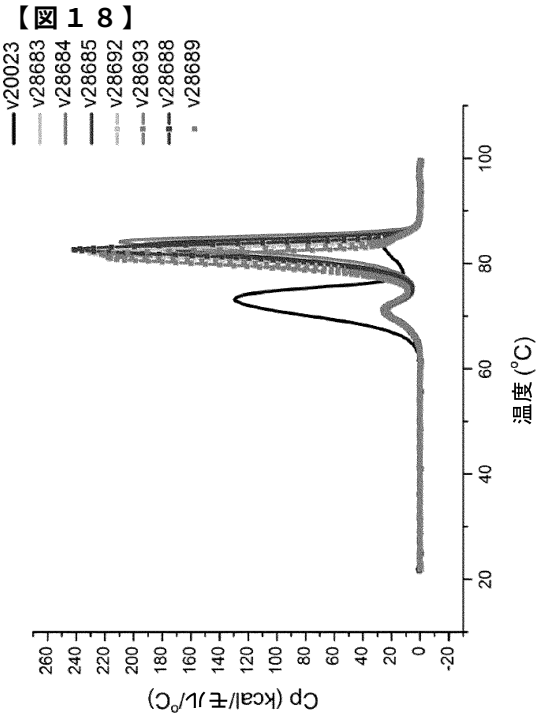
【図１６Ｃ】



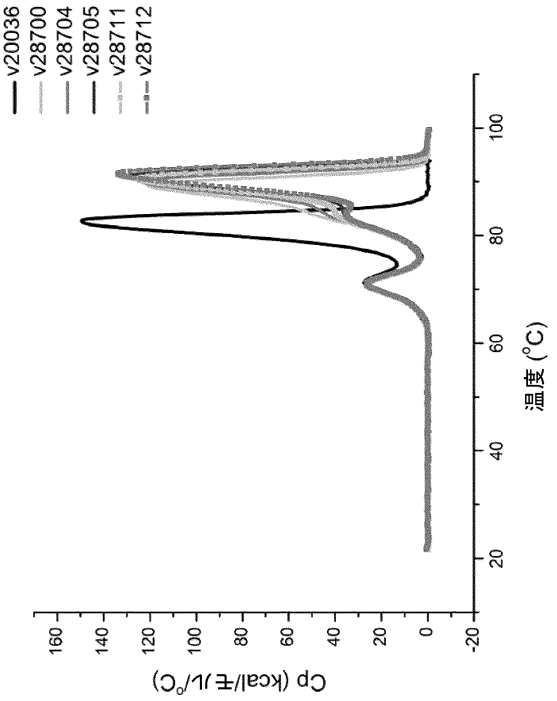
【図１７】



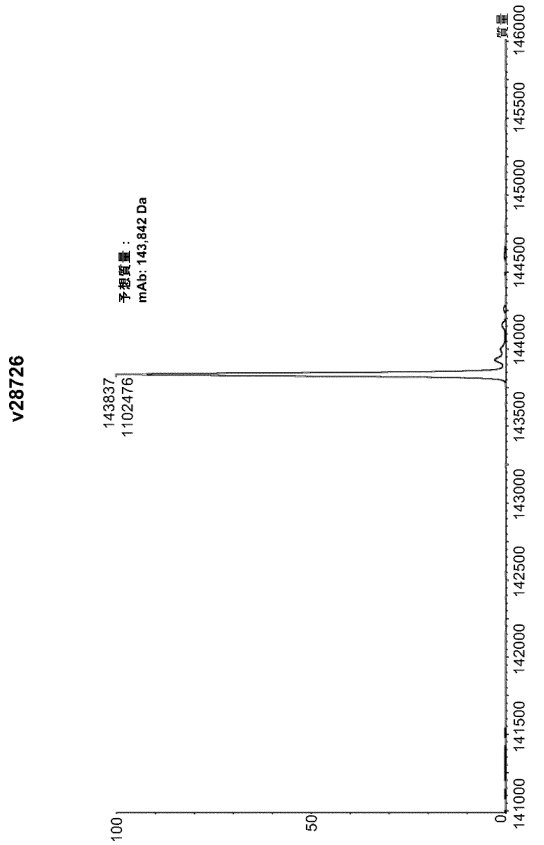
【図１８】



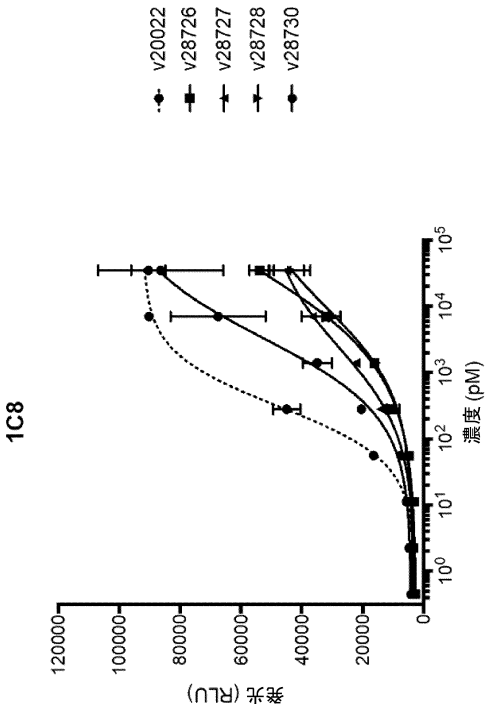
【図１９】



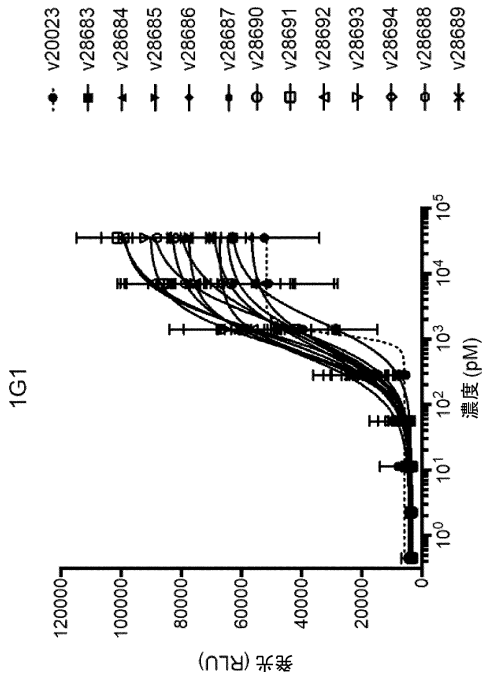
【図２０】



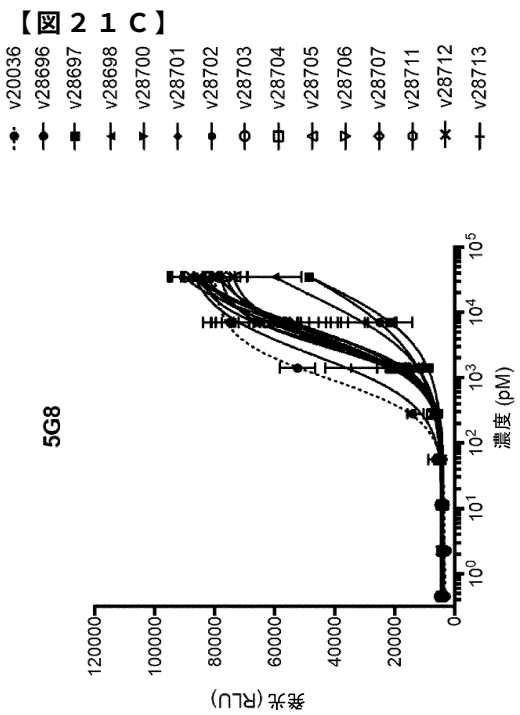
【図２１Ａ】



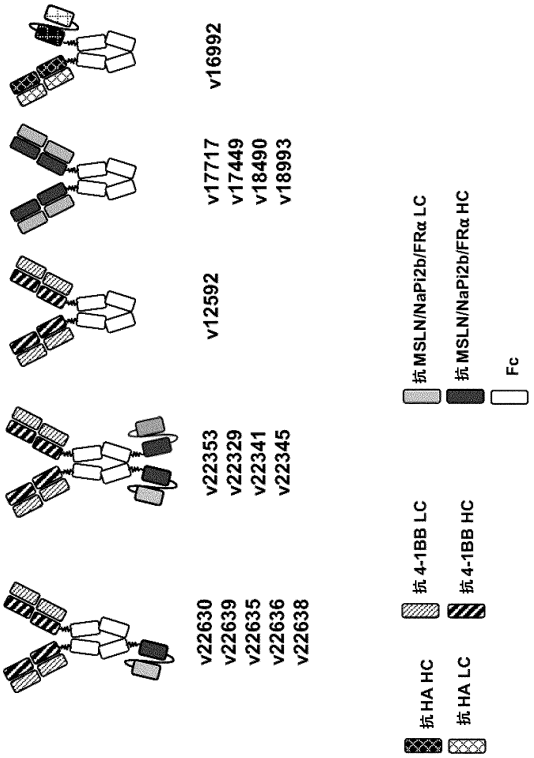
【図２１Ｂ】



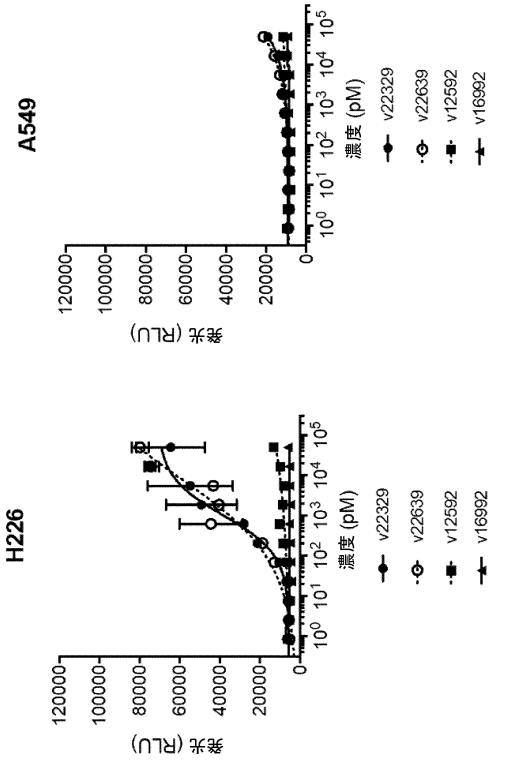
【図２１Ｃ】



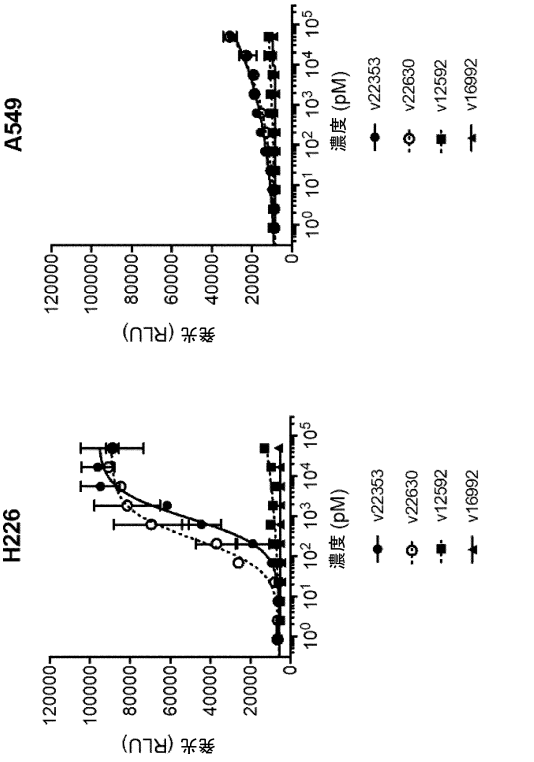
【図２２】



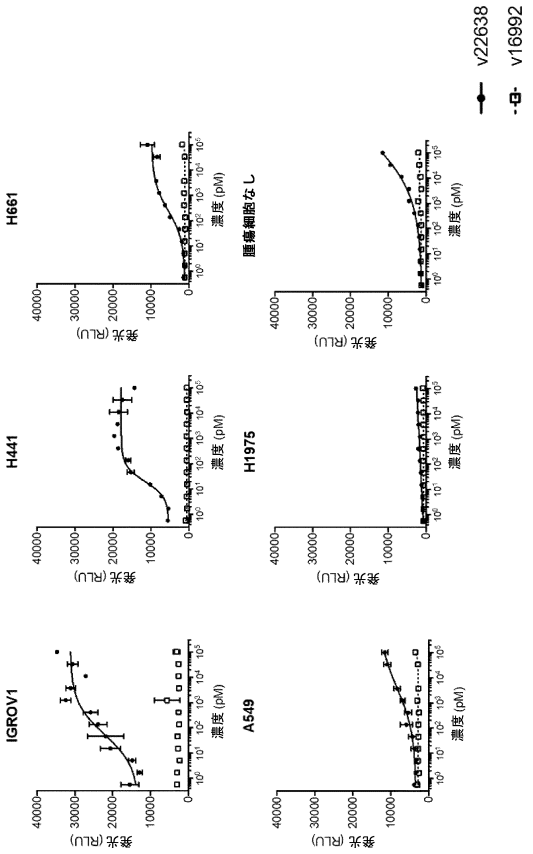
【図２３Ａ】



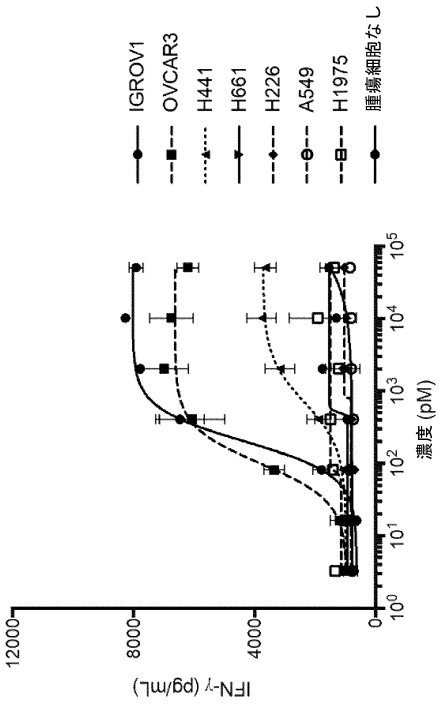
【図２３Ｂ】



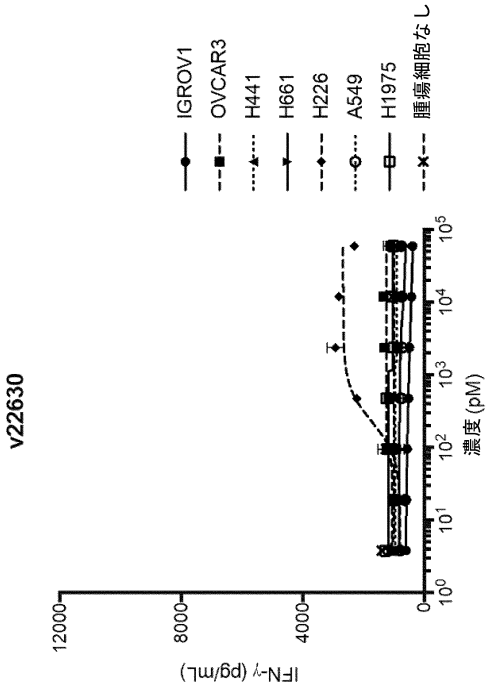
【図２４】



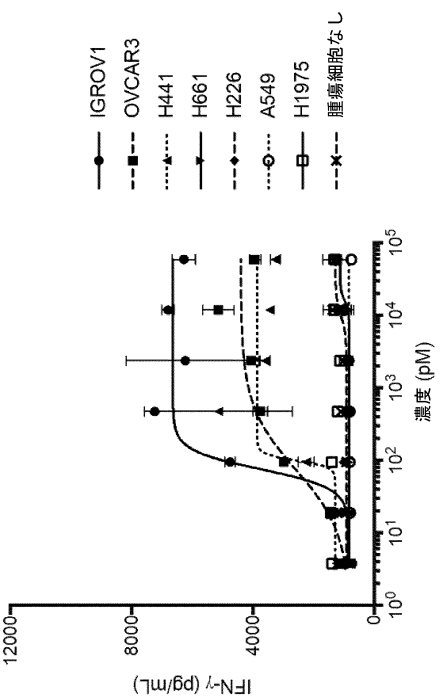
【図２５Ａ】



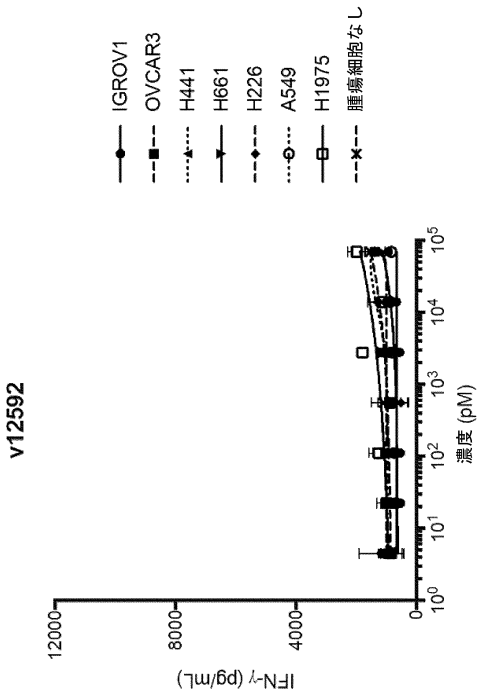
【図２５Ｂ】



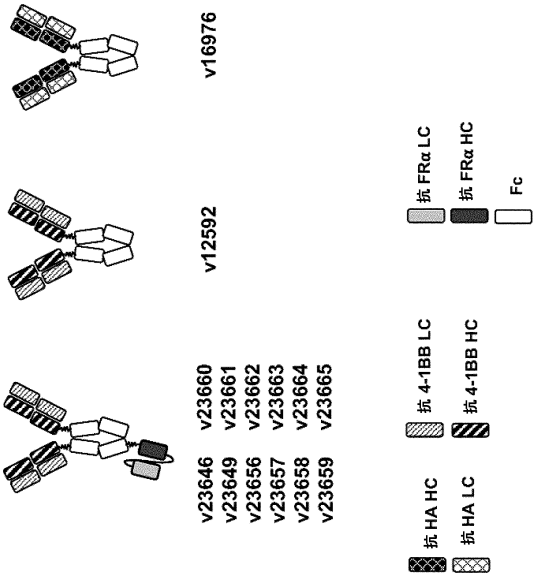
【図２５Ｃ】



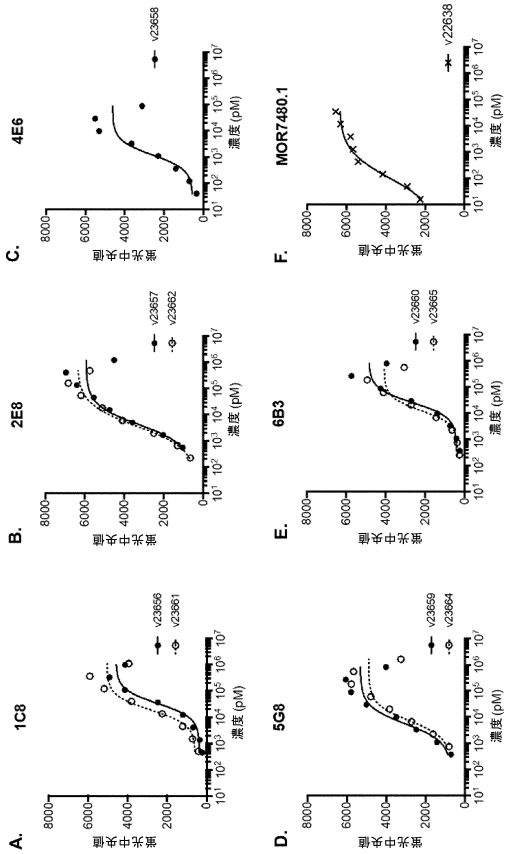
【図２５Ｄ】



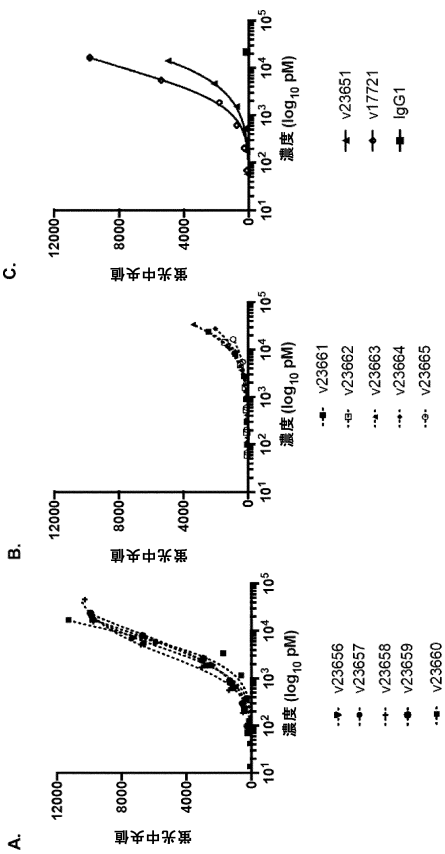
【図２６】



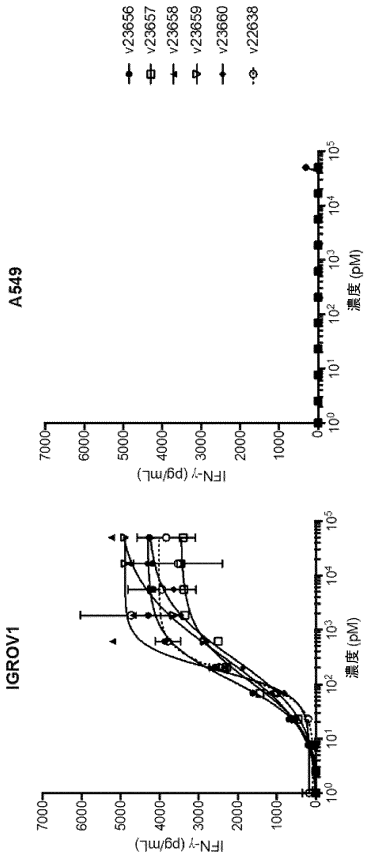
【図２７】



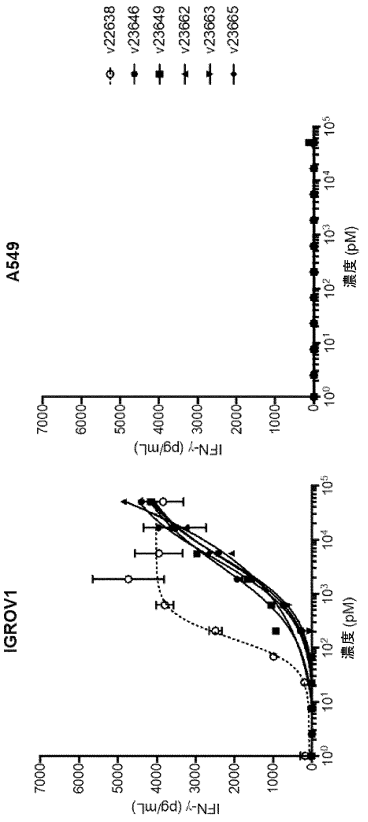
【図２８】



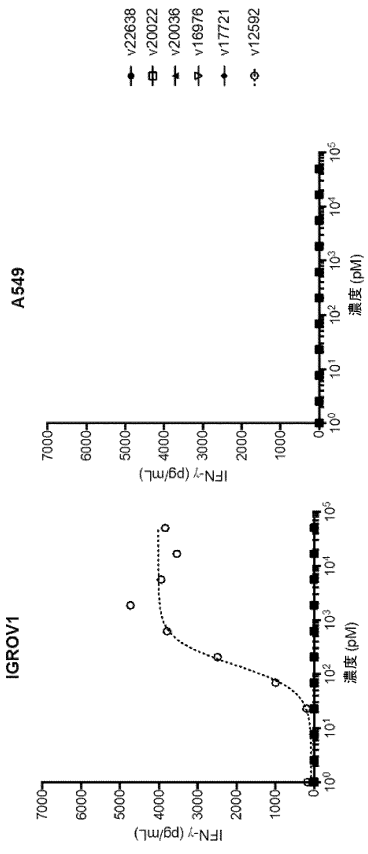
【図２９Ａ】



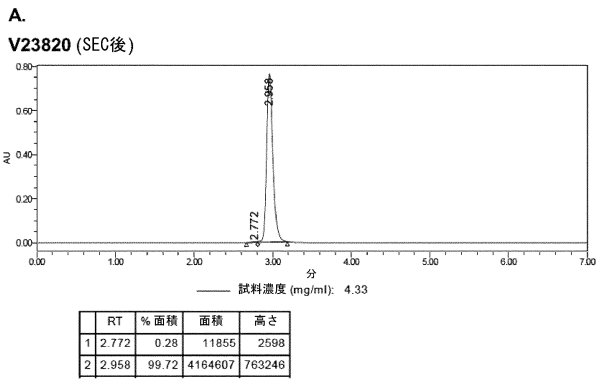
【図２９Ｂ】



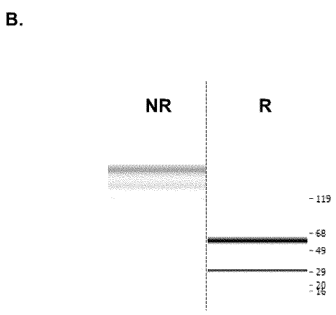
【図２９Ｃ】



【図３０－１】



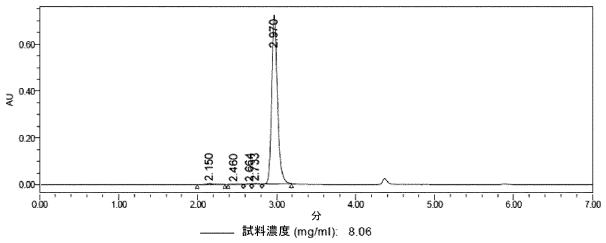
	RT	% 面積	面積	高さ
1	2.772	0.28	11855	2598
2	2.958	99.72	4164607	763246



【図３０－２】

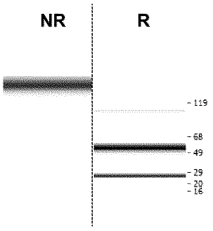
C.

V23807 (プロテインA後)

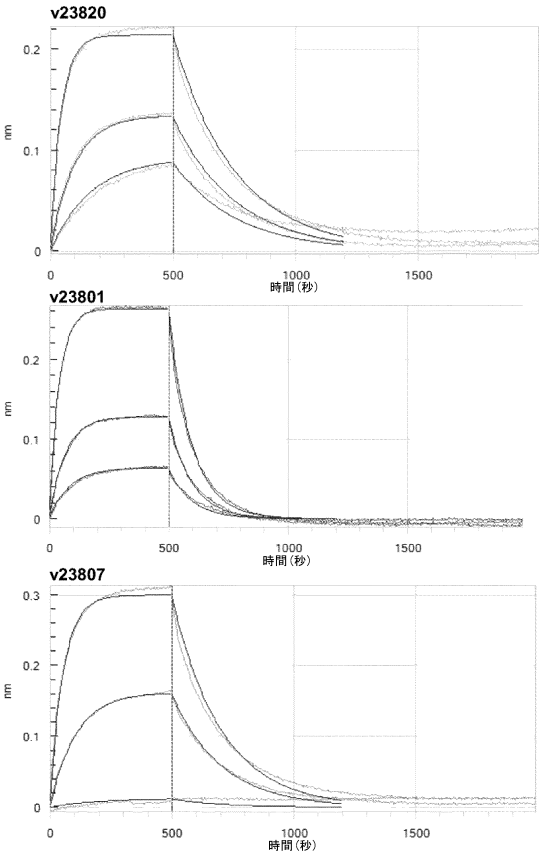


	RT	% 面積	面積	高さ
1	2.150	0.70	26108	5958
2	2.460	0.15	5569	898
3	2.664	0.21	7744	2028
4	2.733	0.37	13725	2506
5	2.970	98.57	3670313	722167

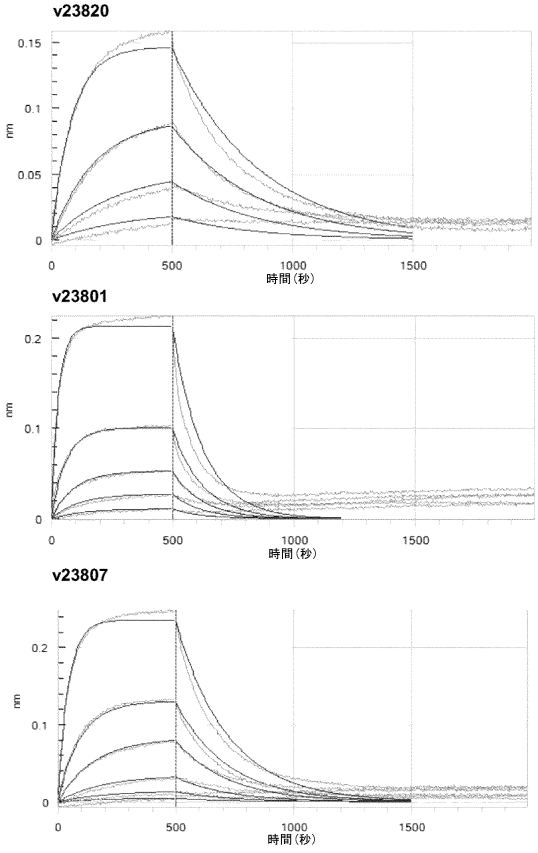
D.



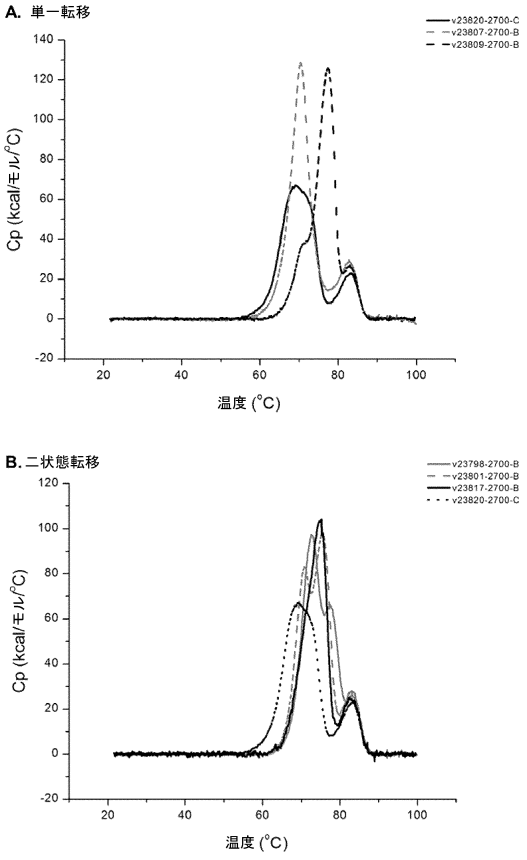
【図３１Ａ】



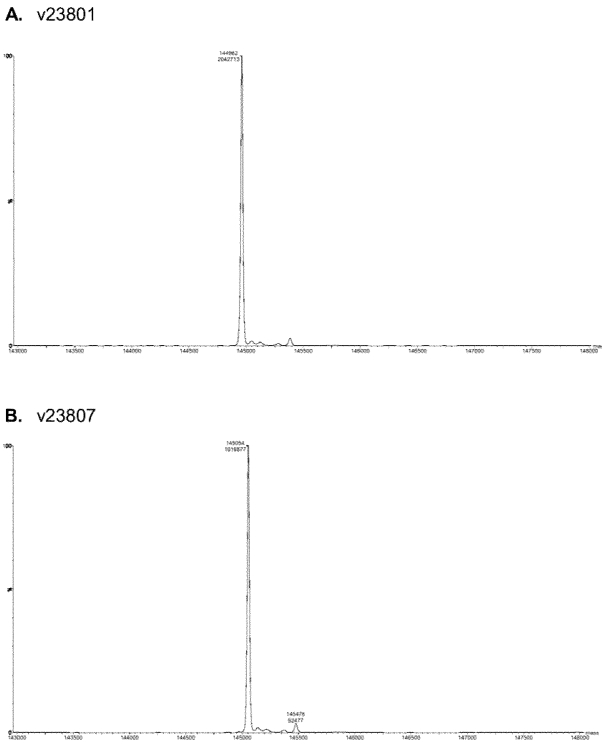
【図３１Ｂ】



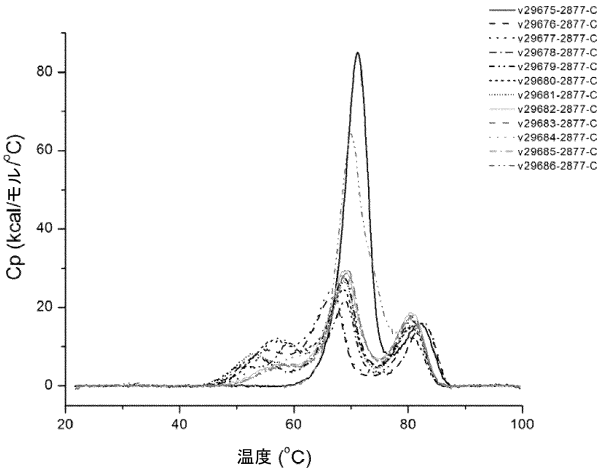
【図３２】



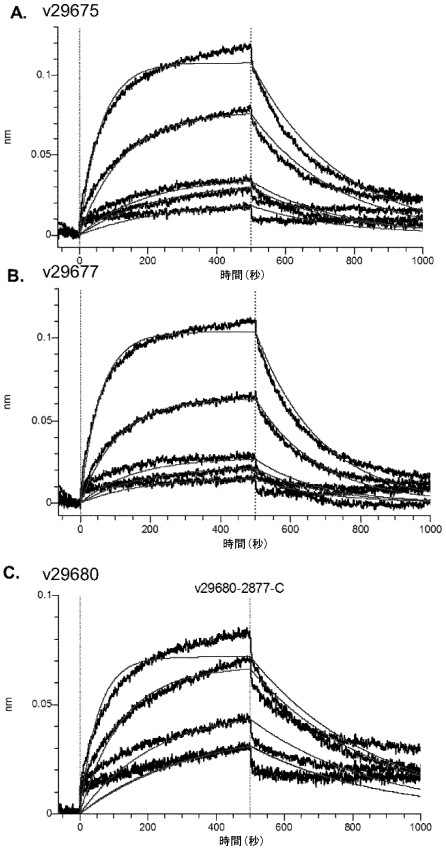
【図３３】



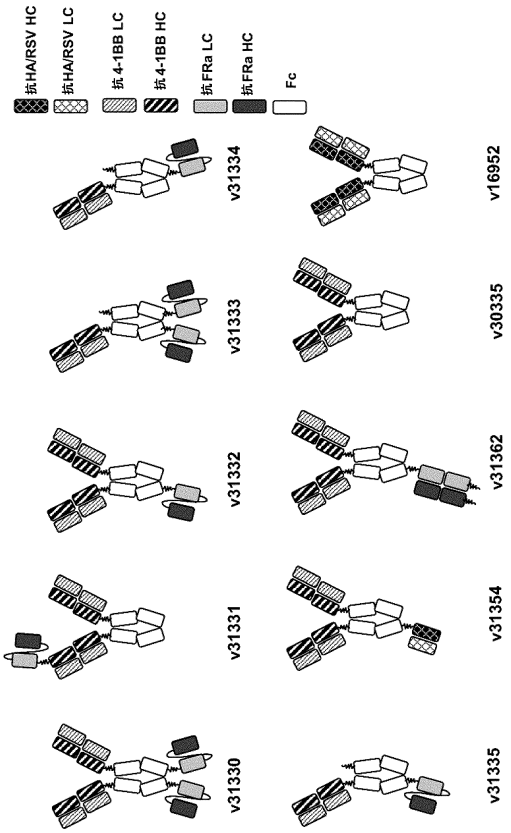
【図３４】



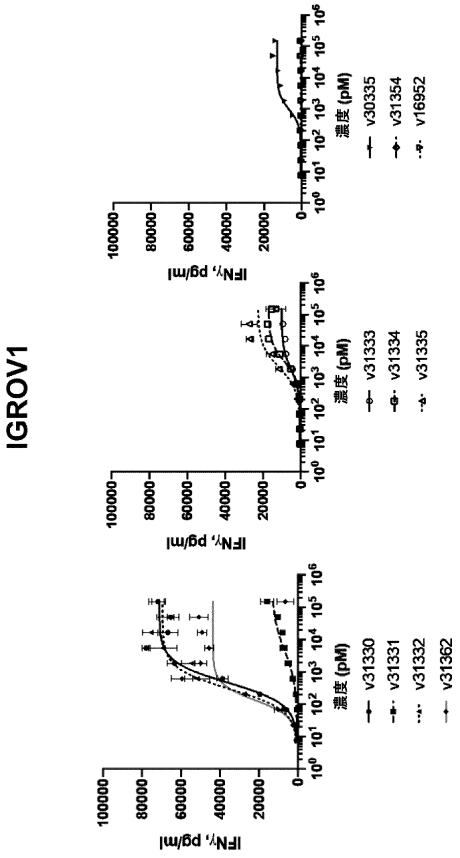
【図３５】



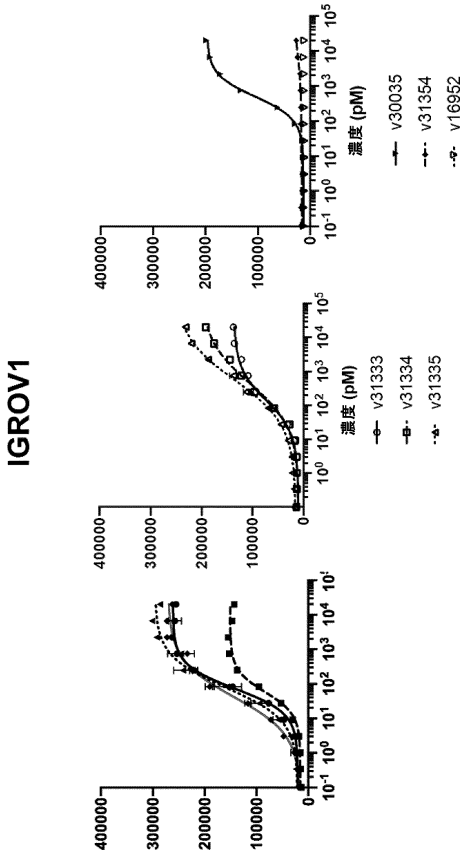
【図３６】



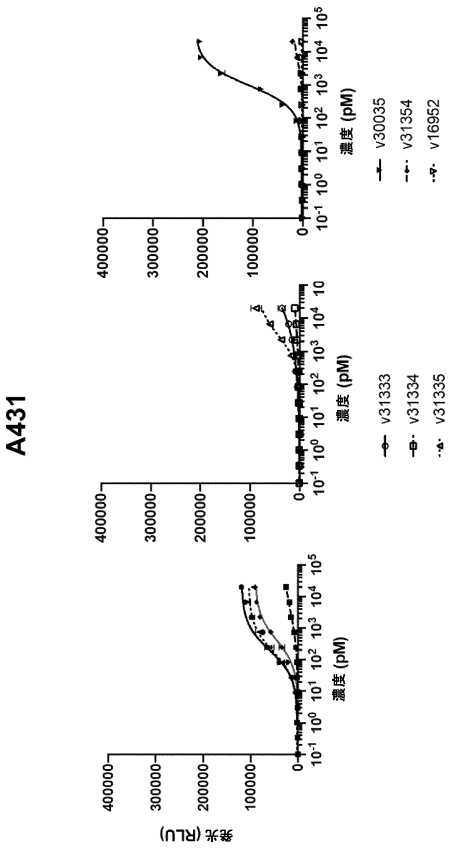
【図３７】



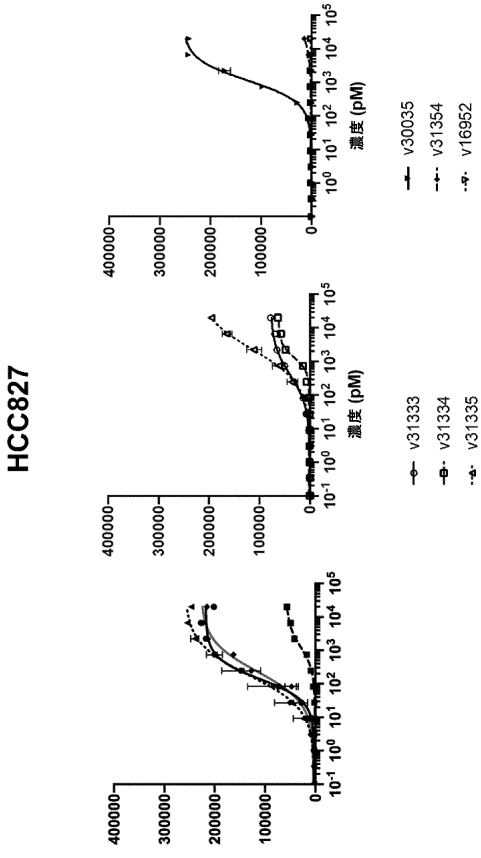
【図３８Ａ】



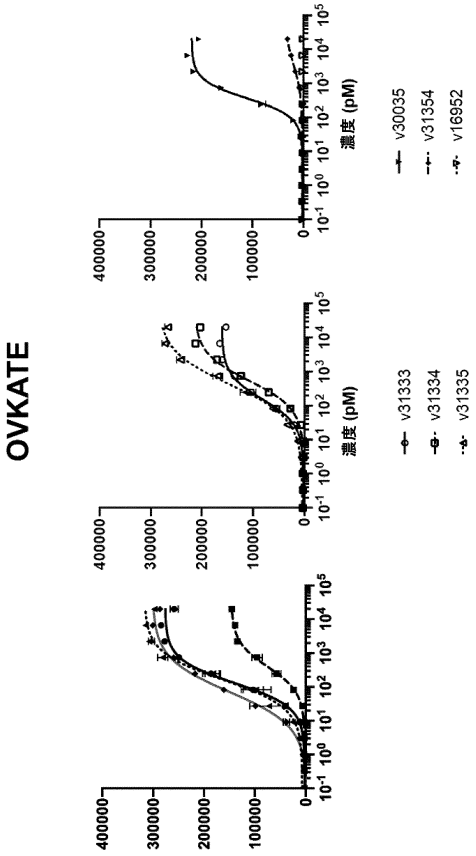
【図３８Ｂ】



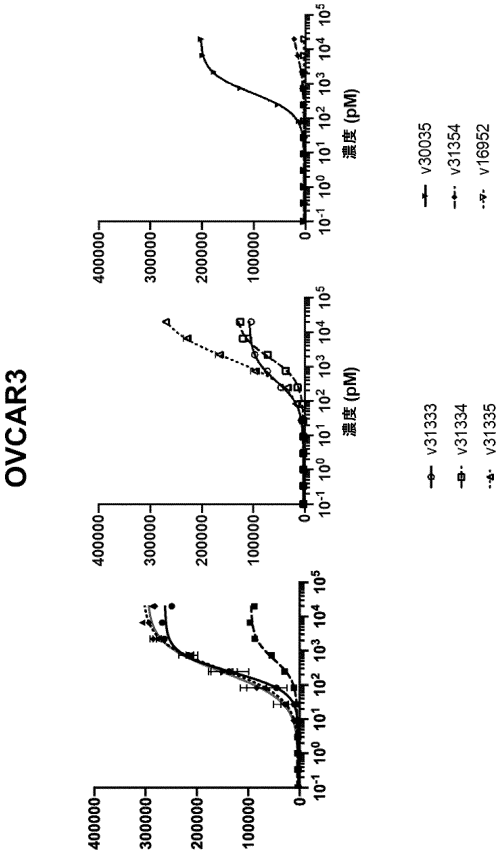
【図３８Ｃ】



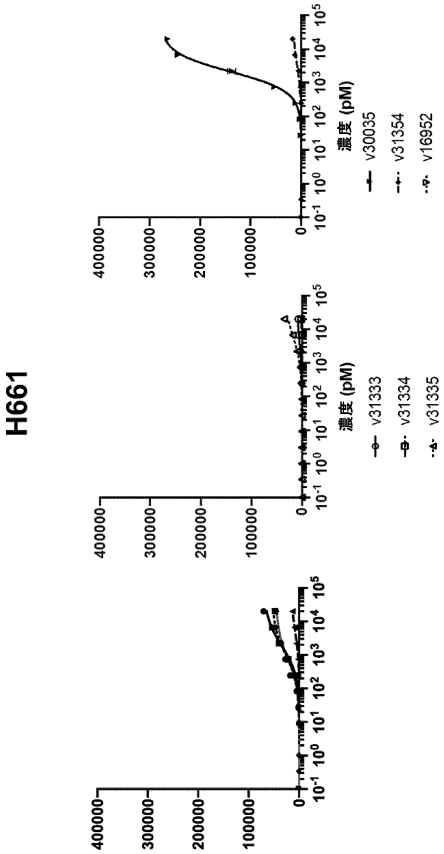
【図３８Ｄ】



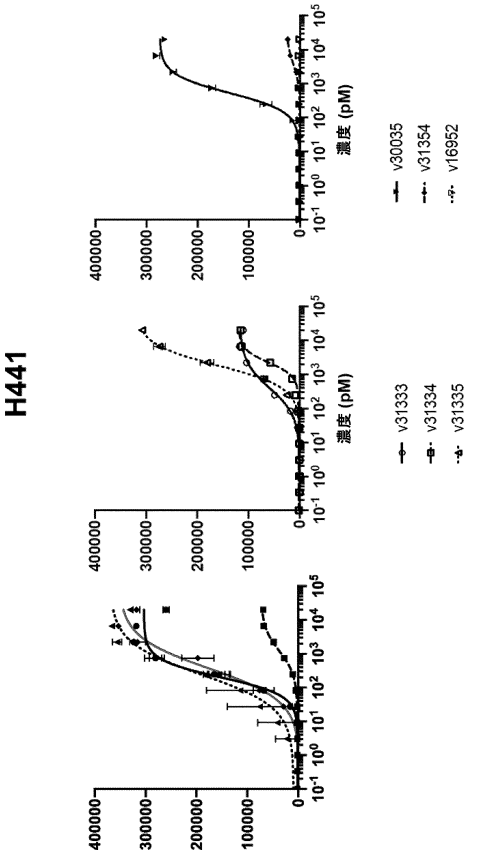
【図３８Ｅ】



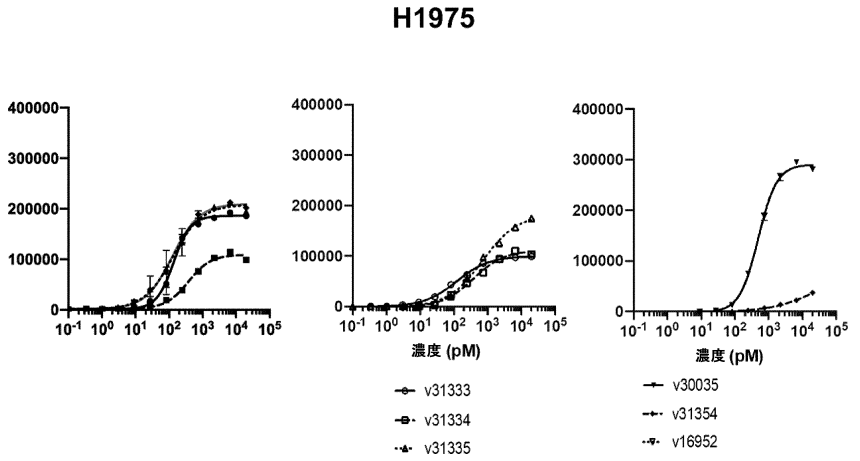
【図３８Ｆ】



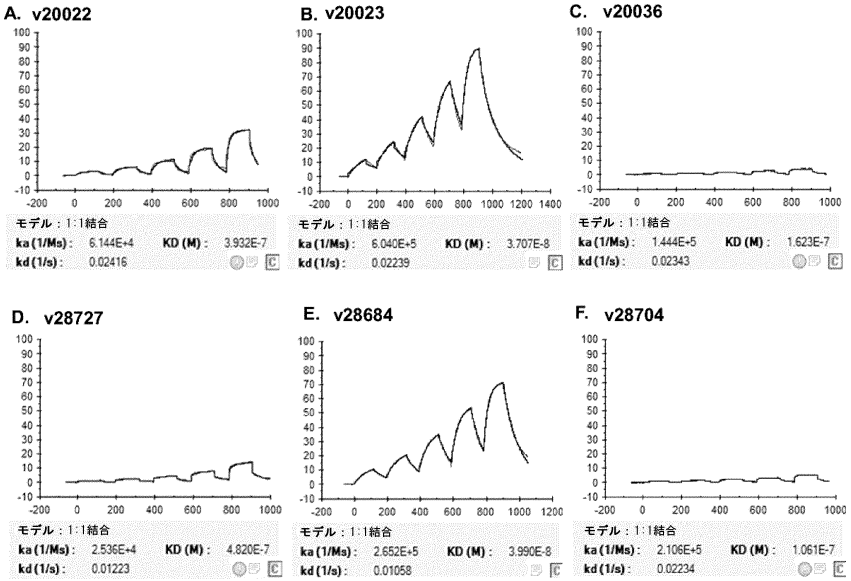
【図３８Ｇ】



【図３８Ｈ】



【図３９】



【図４０】

A.

生殖細胞系IGHV3-66*01のフレームワーク上に移植された重鎖ウサギ8K22 CDR(H0) (SEQ ID NO:306)

```
1        11        21    26        36        46  50        59        69        79        86        95       103       113
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTISNNYYMC WVRQAPGKGLEWVS CIYGGISGRTY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYVGTSNL WGQGTLVTVSS
                          ***********               **********                                          ********
```

B.

生殖細胞系IGKV1-39*01のフレームワーク上に移植された軽鎖ウサギ8K22 CDR(L0) (SEQ ID NO:313)

```
1        11        21  24        35        45    50        57        67        77        87 89        95D  98       107
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QASQSIYSSLA WYQQKPGKAPKLLIY DASHLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGWYSSAATYVPNT FGGGTKLEIK
                        ***********               *******                                         ***************
```

【配列表】
0007596263000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15	
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	D
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	39/395	N
		A61P	35/00	

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 パットン ダニエル ティー.
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 ミルズ デイビッド エム.
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 スプレター フォン クロイデンシュタイン トーマス
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 フォルカーズ ジサ
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 ウロセブ ダンジャ
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 フライブルガー リー
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 デューン ジュアン
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 ハルボルセン エリザベス
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 プラタプ ハーシュ
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス, インコーポレイテッド内
(72)発明者 クラベッテ ブランドン
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス

アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内
(72)発明者 フォン ロッスム アンナ
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス
アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内
(72)発明者 ブラウマン ダンカン
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス
アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内
(72)発明者 チャン ピーター ウィン イウ
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス
アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内
(72)発明者 チュイ ダニー
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス
アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内
(72)発明者 ジーン ロバート ウィリアム
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス
アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内
(72)発明者 ジャンコフスキー シルヴィア
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス
アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内
(72)発明者 カン スクービア シング
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス
アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内
(72)発明者 ズィアーズコウスキー パトリシア
カナダ ブイ６エイチ ３ブイ９ ブリティッシュ コロンビア州 バンクーバー ウエスト エイス
アベニュー １３８５ ５４０ ザイムワークス， インコーポレイテッド内

審査官 福澤 洋光
(56)参考文献 国際公開第２０１８／１５６７４０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１７／１８２６７２（WO，Ａ１）
特表２０１４－５０９８４１（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ １／００－１５／９０
Ｃ０７Ｋ １／００－１９／００
Ｃ１２Ｐ １／００－４１／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ
ＰｕｂＭｅｄ