

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成31年2月28日(2019.2.28)

【公表番号】特表2018-503401(P2018-503401A)

【公表日】平成30年2月8日(2018.2.8)

【年通号数】公開・登録公報2018-005

【出願番号】特願2017-556795(P2017-556795)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	16/28	Z N A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395	Y

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月17日(2019.1.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

2個、5個、または6個の二価結合単位を含む単離されたIgMまたはIgA抗体であって、各結合単位が、抗原結合ドメインとそれぞれ会合している2つのIgMもしくはIgA重鎖定常領域を含み、

IgM重鎖定常領域がそれぞれ、C μ 1ドメイン、C μ 2ドメイン、C μ 3ドメインおよびC μ 4-tpドメインを含むか、またはIgA重鎖定常領域がそれぞれ、C 1ドメイン、C 2ドメインおよびC 3-tpドメインを含み、

抗体の抗原結合ドメインのうちの少なくとも3個が、腫瘍壊死因子(TNF)スーパーファミリー受容体タンパク質に特異的かつ作動的に結合し、

抗体が、細胞の表面上に発現された少なくとも3つの同一のTNFスーパーファミリー受容体タンパク質を架橋することができ、それによって細胞中でシグナル伝達を活性化することができ、かつ

同様に同じTNFスーパーファミリー受容体タンパク質に特異的に結合しこれを作動させる

等量の二価IgG抗体よりも高い効力で、TNF受容体スーパーファミリー発現細胞においてTNFスーパーファミリー受容体媒介性シグナル伝達を活性化することができる、
単離されたIgMまたはIgA抗体。

【請求項2】

シグナル伝達の活性化により、受容体タンパク質が発現された細胞においてアポトーシス、増殖、および／または形態形成を誘発することができる、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

シグナル伝達によりアポトーシスを誘発することができ、かつTNFスーパーファミリー受容体タンパク質が、TNFR1(DR1)、TNFR2、TNFR1/2、CD40(p50)、Fas(CD95、Apo1)、DR2)、CD30、4-1BB(CD137、ILA)、TRAILR1(DR4、Apo2)、TRAILR2(DR5)、TRAILR3(DcR1)、TRAILR4(DcR2)、OPG(OCIF)、TWEAKR(FN14)、LIGHTR(HVEM)、DcR3、DR3、EDAR、XEDARまたはその組み合わせである、請求項2に記載の抗体。

【請求項4】

シグナル伝達により増殖を誘発することができ、かつTNFスーパーファミリー受容体タンパク質が、TNFR1/2、GITR(AITR)、TAC1、BCMA、TWEAKR(FN14)、RANK(TRANCER)、CD27、CD40(p50)、OX40(CD134)、LT-R、TNFR1(DR1)、TNFR2またはその組み合わせである、請求項2に記載の抗体。

【請求項5】

シグナル伝達により形態形成を誘発することができ、かつTNFスーパーファミリー受容体タンパク質が、Fas(CD95、Apo1)、DR2)、TRAILR1(DR4、Apo2)、DR5(TRAILR2)、TRAILR3(DcR1)、TRAILR4(DcR2)、OPG(OCIF)、CD40(p50)、EDAR、XEDAR、TNFR1/2またはその組み合わせである、請求項2に記載の抗体。

【請求項6】

少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または12個の同一の抗原結合ドメインを含み、該抗原結合ドメインが、細胞の表面上に発現された単一種のTNFスーパーファミリー受容体分子の同じ細胞外エピトープに特異的かつ作動的に結合し、それによって細胞中でシグナル伝達を活性化する、請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項7】

2個、5個、または6個の結合単位が、ヒト、ヒト化、またはキメラ免疫グロブリン結合単位である、請求項1～6のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項8】

2個の二価IgA結合単位またはその断片、J鎖またはその断片もしくは変種、および任意で分泌成分またはその断片もしくは変種を含む二量体IgA抗体であり、各結合単位が、抗原結合ドメインとそれぞれ会合している2つのIgA重鎖定常領域を含み、かつ各IgA重鎖定常領域が、C1ドメイン、C2ドメインおよびC3-tpドメインを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項9】

IgA重鎖定常領域がヒトIgA定常領域である、請求項8に記載の抗体。

【請求項10】

各結合単位が、IgA定常領域のアミノ末端側に位置するVHをそれぞれ含む2本のIgA重鎖と、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアミノ末端側に位置するVLをそれぞれ含む2本の免疫グロブリン軽鎖とを含む、請求項8または9に記載の抗体。

【請求項11】

5個または6個の二価IgM結合単位をそれぞれ含む五量体または六量体IgM抗体であって、各結合単位が、抗原結合ドメインとそれぞれ会合している2つのIgM重鎖定常領域を含み、かつ各IgM重鎖定常領域が、Cμ1ドメイン、Cμ2ドメイン、Cμ3ドメインおよびCμ4-tpドメインを含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項12】

IgM重鎖定常領域がヒトIgM定常領域である、請求項11に記載の抗体。

【請求項 1 3】

五量体であり、かつJ鎖またはその断片もしくは変種をさらに含む、請求項11または12に記載の抗体。

【請求項 1 4】

各結合単位が、IgM定常領域のアミノ末端側に位置するVHをそれぞれ含む2本のIgM重鎖と、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアミノ末端側に位置するVLをそれぞれ含む2本の免疫グロブリン軽鎖とを含む、請求項11～13のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 1 5】

シグナル伝達によりアポトーシスを誘発することができ、かつTNFスーパーファミリー受容体タンパク質がDR5である、請求項1～3または6～14のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 1 6】

少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または12個の同一の抗原結合ドメインを含み、該抗原結合ドメインが、DR5に特異的かつ作動的に結合し、該DR5抗原結合ドメインがそれぞれ、重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含み、該VHおよびVLが、6つの免疫グロブリン相補性決定領域HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、かつ該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3が、

それぞれ、SEQ ID NO: 1およびSEQ ID NO: 2 ; SEQ ID NO: 3およびSEQ ID NO: 4 ; SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6 ; SEQ ID NO: 7およびSEQ ID NO: 8 ; SEQ ID NO: 9およびSEQ ID NO: 10 ; SEQ ID NO: 11およびSEQ ID NO: 12 ; SEQ ID NO: 13およびSEQ ID NO: 14 ; SEQ ID NO: 15およびSEQ ID NO: 16 ; SEQ ID NO: 17およびSEQ ID NO: 18 ; SEQ ID NO: 19およびSEQ ID NO: 20 ; SEQ ID NO: 21およびSEQ ID NO: 22 ; SEQ ID NO: 23およびSEQ ID NO: 24 ; SEQ ID NO: 25およびSEQ ID NO: 26 ; SEQ ID NO: 27およびSEQ ID NO: 28 ; SEQ ID NO: 29およびSEQ ID NO: 30 ; SEQ ID NO: 31およびSEQ ID NO: 32 ; SEQ ID NO: 33およびSEQ ID NO: 34 ; SEQ ID NO: 35およびSEQ ID NO: 36 ; SEQ ID NO: 37およびSEQ ID NO: 38 ; SEQ ID NO: 39およびSEQ ID NO: 40 ; SEQ ID NO: 41およびSEQ ID NO: 42 ; SEQ ID NO: 43およびSEQ ID NO: 44 ; SEQ ID NO: 45およびSEQ ID NO: 46 ; SEQ ID NO: 47およびSEQ ID NO: 48 ; SEQ ID NO: 49およびSEQ ID NO: 50 ; SEQ ID NO: 51およびSEQ ID NO: 52 ; SEQ ID NO: 53およびSEQ ID NO: 54 ; SEQ ID NO: 55およびSEQ ID NO: 56 ; SEQ ID NO: 57およびSEQ ID NO: 58 ; SEQ ID NO: 59 ; SEQ ID NO: 60 ; SEQ ID NO: 61 ; SEQ ID NO: 62 ; SEQ ID NO: 63 ; SEQ ID NO: 64 ; SEQ ID NO: 65 ; SEQ ID NO: 66 ; SEQ ID NO: 67 ; SEQ ID NO: 68 ; SEQ ID NO: 69 ; SEQ ID NO: 70 ; SEQ ID NO: 71 ; SEQ ID NO: 72 ; もしくはSEQ ID NO: 73を含む抗体のCDRを含むか、またはCDRの1つもしくは複数において1つもしくは2つのアミノ酸置換を有する6つのCDRを含む、請求項15に記載の抗体。

【請求項 1 7】

少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または12個の同一の抗原結合ドメインを含み、該抗原結合ドメインがDR5に特異的かつ作動的に結合し、該DR5抗原結合ドメインがそれぞれ重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含み、該VHおよびVLが、それぞれSEQ NO: 1およびSEQ ID NO: 2 ; SEQ ID NO: 3およびSEQ ID NO: 4 ; SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6 ; SEQ ID NO: 9およびSEQ ID NO: 10 ; SEQ ID NO: 11およびSEQ ID NO: 12 ; SEQ ID NO: 15およびSEQ ID NO: 16 ; SEQ ID NO: 21およびSEQ ID NO: 22 ; SEQ ID NO: 23およびSEQ ID NO: 24 ; SEQ ID NO: 25およびSEQ ID NO: 26 ; SEQ ID NO: 27およびSEQ ID NO: 28 ; SEQ ID NO: 29およびSEQ ID NO: 30 ; SEQ ID NO: 31およびSEQ ID NO: 32 ; SEQ ID NO: 33およびSEQ ID NO: 34 ; SEQ ID NO: 35およびSEQ ID NO: 36 ; SEQ ID NO: 37およびSEQ ID NO: 38 ; SEQ ID NO: 39およびSEQ ID NO: 40 ; SEQ ID NO: 41およびSEQ ID NO: 42 ; SEQ ID NO: 43およびSEQ ID NO: 44 ; SEQ ID NO: 45およびSEQ ID NO: 46

; SEQ ID NO: 47およびSEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49およびSEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51およびSEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53およびSEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55およびSEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 82およびSEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 84およびSEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86およびSEQ ID NO: 87; もしくはSEQ ID NO: 88およびSEQ ID NO: 89と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列を含むか、

該VHおよびVLが、それぞれSEQ NO: 7およびSEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 13およびSEQ ID N O: 14; SEQ ID NO: 17およびSEQ ID NO: 18; もしくはSEQ ID NO: 19およびSEQ ID NO: 20に含まれるVHおよびVLアミノ酸配列と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列を含むか、または

該VHおよびVLが、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列を有するScFv中に含有される、

請求項15に記載の抗体。

【請求項18】

請求項1~17のいずれか一項に記載の抗体を含む、組成物。

【請求項19】

請求項1~17のいずれか一項に記載の抗体のポリペプチドサブユニットをコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項20】

ポリペプチドサブユニットが、IgMもしくはIgA重鎖定常領域と、少なくとも抗体の抗原結合ドメインの抗体VH部分とを含むか、またはポリペプチドサブユニットが、軽鎖定常領域と、抗体の抗原結合ドメインの抗体VL部分とを含む、請求項19に記載のポリヌクレオチド。

【請求項21】

ポリペプチドサブユニットが、HCDR1、HCDR2、およびHCDR3領域を含むVHのC末端に融合されたIgMまたはIgA重鎖定常領域を含み、HCDR1、HCDR2、およびHCDR3領域が、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41、SEQ ID N O: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86、もしくはSEQ ID NO: 88中のVHアミノ酸配列中に、もしくはScFvアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID N O: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73中に含有されるCDR；または

HCDRの1つまたは複数において1つまたは2つの單一アミノ酸置換を有する、VHアミノ酸配列SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9、SEQ ID N O: 11、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86、もしくはSEQ ID NO: 88中に、もしくはScFvアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID

NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73中に含有されるCDRを含む、請求項20に記載のポリヌクレオチド。

【請求項22】

ポリペプチドサブユニットが、VHのC末端に融合されたIgMまたはIgA重鎖定常領域を含み、該VHが、

SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86、もしくはSEQ ID NO: 88と、

SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 17、もしくはSEQ ID NO: 19に含まれるVHアミノ酸配列と、または

アミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73を有するScFvのVH部分と、

少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一であるアミノ酸配列を含む、

請求項20に記載のポリヌクレオチド。

【請求項23】

IgMまたはIgA重鎖定常領域が、ヒトIgMまたはIgA重鎖定常領域である、請求項21または22に記載のポリヌクレオチド。

【請求項24】

ポリペプチドサブユニットが、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3領域を含むVLのC末端に融合されたカッパもしくはラムダ軽鎖定常領域を含み、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3領域が、
VLアミノ酸配列SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87、もしくはSEQ ID NO: 89中に、もしくはScFvアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73中に含有されるCDR、または

LCDRの1つまたは複数において1つまたは2つの单一アミノ酸置換を有する、VLアミノ酸配列SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87、もしくはSEQ ID NO: 89中に、もしくはScFvアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73中に含有されるCDRを含む、請求項20に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 25】

ポリペプチドサブユニットが、

SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 12、SEQ ID N
O: 16、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 30
、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40、SEQ
ID NO: 42、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 50、SEQ ID N
O: 52、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87
、もしくはSEQ ID NO: 89と、

SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 18、もしくはSEQ ID NO: 20に含まれるVLア
ミノ酸配列と、または

アミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID N
O: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66
、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ
ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73を有するScFvのVL部分と

少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一である
アミノ酸配列を含むVLのC末端に融合されたカッパもしくはラムダ軽鎖定常領域を含む、
請求項20に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 26】

カッパまたはラムダ軽鎖定常領域が、ヒトカッパまたはラムダ軽鎖定常領域である、請
求項24または25に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 27】

請求項21～23のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドと、請求項24～26のいずれか一
項に記載のポリヌクレオチドとを含み、ポリヌクレオチドが単一のベクターに、または別
々のベクターに存在する、組成物。

【請求項 28】

J鎖またはその断片もしくは変種をコードする核酸配列をさらに含む、請求項27に記載
の組成物。

【請求項 29】

請求項19～26のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、または請求項27もしくは28に
記載の組成物を含み、請求項1～17のいずれか一項に記載の抗体またはそのサブユニット
を発現することができる、宿主細胞。

【請求項 30】

請求項29に記載の宿主細胞を培養する段階、および抗体を回収する段階を含む、請求項
1～17のいずれか一項に記載の抗体を生成する方法。

【請求項 31】

TNFスーパーファミリー受容体発現細胞を、請求項1～17のいずれか一項に記載の抗体と
接触させる段階を含む、TNFスーパーファミリー受容体発現細胞においてTNFスーパーファ
ミリー受容体媒介性アポトーシス、形態形成、または増殖を誘導するインピトロ方法。

【請求項 32】

処置を必要とする対象における癌の処置に使用するための、請求項1～17のいずれか一
項に記載の抗体であって、該対象における癌細胞が、アポトーシス活性を有するTNFス
ーパーファミリー受容体を発現し、かつ抗体が、同様に同じTNFスーパーファミリー受容体
タンパク質に特異的に結合しこれを作動させる等量の二価IgG抗体よりも高い効力で、癌
細胞においてTNFスーパーファミリー受容体媒介性アポトーシスを活性化することができ
、対象が任意でヒト対象である、
抗体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0029】**

別の局面において、本開示は、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書において提供される二量体、五量体、または六量体結合分子の有効量を投与する段階を含む方法を提供し、この場合、癌細胞は、アポトーシス活性を有するTNFスーパーファミリー受容体を発現する。ある特定の局面において、多量体結合分子は、非癌細胞、例えば正常肝細胞、例えば正常ヒト肝細胞よりも、癌細胞のより多くのアポトーシスを誘導し得る。ある特定の局面において、TNFスーパーファミリー受容体はDR5である。ある特定の局面において、対象はヒトである。

[本発明1001]

2個、5個、または6個の二価結合単位またはその変種もしくは断片を含む多量体結合分子であって、

各結合単位が、抗原結合ドメインとそれぞれ会合している2つのIgAもしくはIgM重鎖定常領域またはその断片を含み、

結合分子の抗原結合ドメインのうちの少なくとも3個が、腫瘍壊死因子(TNF)スーパーファミリー受容体タンパク質を発現している細胞のアポトーシスを誘導し得るTNFスーパーファミリー受容体タンパク質に特異的かつ作動的に結合し、かつ

結合分子が、細胞の表面上に発現された少なくとも3つの同一のTNFスーパーファミリー受容体タンパク質を架橋することができ、それによって細胞のアポトーシスを誘導することができる、

多量体結合分子。

[本発明1002]

同様に同じTNFスーパーファミリー受容体タンパク質に特異的に結合しこれを作動させる等量の二価IgG抗体またはその断片よりも高い効力で、TNF受容体スーパーファミリー発現細胞においてTNFスーパーファミリー受容体媒介性アポトーシスを誘導する、本発明1001の多量体結合分子。

[本発明1003]

TNFスーパーファミリー受容体タンパク質に特異的に結合しこれを作動させる少なくとも3個の抗原結合ドメインが、他のTNFスーパーファミリー受容体タンパク質と交差反応しない、本発明1001または本発明1002の多量体結合分子。

[本発明1004]

TNFスーパーファミリー受容体タンパク質に特異的に結合しこれを作動させる少なくとも3個の抗原結合ドメインが、他のTNFスーパーファミリー受容体タンパク質と交差反応することができる、本発明1001または本発明1002の多量体結合分子。

[本発明1005]

細胞の表面上に発現されたTNFスーパーファミリー受容体タンパク質に特異的かつ作動的に結合する少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または12個の抗原結合ドメインを含み、それによって細胞のアポトーシスを誘導する、本発明1003の多量体結合分子。

[本発明1006]

少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または12個の抗原結合ドメインが、細胞の表面上に発現された単一種のTNFスーパーファミリー受容体分子の同じ細胞外エピトープに結合する、本発明1005の多量体結合分子。

[本発明1007]

少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または12個の抗原結合ドメインがそれぞれ、細胞の表面上に発現された単一種のTNFスーパーファミリー受容体分子の2つまたはそれ以上の異なる細胞外エピトープの一群中の1つに特異的に結合する、

本発明1005の多量体結合分子。

[本発明1008]

2個、5個、または6個の結合単位が、ヒト、ヒト化、またはキメラ免疫グロブリン結合単位である、本発明1001～1007のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1009]

TNFスーパーフェミリー受容体タンパク質が、TNFR1 (DR1)、TNFR2、TNFR1/2、CD40 (p50)、Fas (CD95、Apo1、DR2)、CD30、4-1BB (CD137、ILA)、TRAILR1 (DR4、Apo2)、TRAILR2 (DR5)、TRAILR3 (DcR1)、TRAILR4 (DcR2)、OPG (OCIF)、TWEAKR (FN14)、LIGHTR (HVEM)、DcR3、DR3、EDAR、XEDAR、またはそれらの組み合わせである、本発明1001～1008のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1010]

少なくとも3個の抗原結合ドメインが、DR5に特異的かつ作動的に結合する、本発明1001～1009のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1011]

少なくとも3個の抗原結合ドメインが、DR4、DcR1、またはDcR2に特異的に結合することがない、本発明1010の多量体結合分子。

[本発明1012]

少なくとも3個の抗原結合ドメインが、DR4にも特異的に結合することができる、本発明1010の多量体結合分子。

[本発明1013]

細胞が癌細胞である、本発明1001～1011のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1014]

多量体結合分子の少なくとも3個の抗原結合ドメインがDR5結合ドメインであり、かつ少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または12個の抗原結合ドメインが、重鎖可変領域 (VH) および軽鎖可変領域 (VL) を含み、該VHおよびVLが、6つの免疫グロブリン相補性決定領域HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3を含み、該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3が、VHおよびVLアミノ酸配列、それぞれSEQ ID NO: 1およびSEQ ID NO: 2；SEQ ID NO: 3およびSEQ ID NO: 4；SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6；SEQ ID NO: 7およびSEQ ID NO: 8；SEQ ID NO: 9およびSEQ ID NO: 10；SEQ ID NO: 11およびSEQ ID NO: 12；SEQ ID NO: 13およびSEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 15およびSEQ ID NO: 16；SEQ ID NO: 17およびSEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 19およびSEQ ID NO: 20；SEQ ID NO: 21およびSEQ ID NO: 22；SEQ ID NO: 23およびSEQ ID NO: 24；SEQ ID NO: 25およびSEQ ID NO: 26；SEQ ID NO: 27およびSEQ ID NO: 28；SEQ ID NO: 29およびSEQ ID NO: 30；SEQ ID NO: 31およびSEQ ID NO: 32；SEQ ID NO: 33およびSEQ ID NO: 34；SEQ ID NO: 35およびSEQ ID NO: 36；SEQ ID NO: 37およびSEQ ID NO: 38；SEQ ID NO: 39およびSEQ ID NO: 40；SEQ ID NO: 41およびSEQ ID NO: 42；SEQ ID NO: 43およびSEQ ID NO: 44；SEQ ID NO: 45およびSEQ ID NO: 46；SEQ ID NO: 47およびSEQ ID NO: 48；SEQ ID NO: 49およびSEQ ID NO: 50；SEQ ID NO: 51およびSEQ ID NO: 52；SEQ ID NO: 53およびSEQ ID NO: 54；SEQ ID NO: 55およびSEQ ID NO: 56；SEQ ID NO: 82およびSEQ ID NO: 83；SEQ ID NO: 84およびSEQ ID NO: 85；SEQ ID NO: 86およびSEQ ID NO: 87；もしくはSEQ ID NO: 88およびSEQ ID NO: 89、またはScFv配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73を含む抗体のCDRを含むか、またはCDRの1つもしくは複数において1つもしくは2つのアミノ酸置換を有する6つのCDRを含む、本発明1001～1013のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1015]

多量体結合分子の少なくとも3個の抗原結合ドメインが抗DR5結合ドメインであり、かつ

少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、または12個の抗原結合ドメインが、抗体VHおよびVLを含み、該VHおよびVLが、それぞれSEQ NO: 1およびSEQ ID NO: 2 ; SEQ ID NO: 3およびSEQ ID NO: 4 ; SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6 ; SEQ ID NO: 7およびSEQ ID NO: 8 ; SEQ ID NO: 9およびSEQ ID NO: 10 ; SEQ ID NO: 11およびSEQ ID NO: 12 ; SEQ ID NO: 13およびSEQ ID NO: 14 ; SEQ ID NO: 15およびSEQ ID NO: 16 ; SEQ ID NO: 17およびSEQ ID NO: 18 ; SEQ ID NO: 19およびSEQ ID NO: 20 ; SEQ ID NO: 21およびSEQ ID NO: 22 ; SEQ ID NO: 23およびSEQ ID NO: 24 ; SEQ ID NO: 25およびSEQ ID NO: 26 ; SEQ ID NO: 27およびSEQ ID NO: 28 ; SEQ ID NO: 29およびSEQ ID NO: 30 ; SEQ ID NO: 31およびSEQ ID NO: 32 ; SEQ ID NO: 33およびSEQ ID NO: 34 ; SEQ ID NO: 35およびSEQ ID NO: 36 ; SEQ ID NO: 37およびSEQ ID NO: 38 ; SEQ ID NO: 39およびSEQ ID NO: 40 ; SEQ ID NO: 41およびSEQ ID NO: 42 ; SEQ ID NO: 43およびSEQ ID NO: 44 ; SEQ ID NO: 45およびSEQ ID NO: 46 ; SEQ ID NO: 47およびSEQ ID NO: 48 ; SEQ ID NO: 49およびSEQ ID NO: 50 ; SEQ ID NO: 51およびSEQ ID NO: 52 ; SEQ ID NO: 53およびSEQ ID NO: 54 ; SEQ ID NO: 55およびSEQ ID NO: 56 ; SEQ ID NO: 57およびSEQ ID NO: 58 ; SEQ ID NO: 59 ; SEQ ID NO: 60 ; SEQ ID NO: 61 ; SEQ ID NO: 62 ; SEQ ID NO: 63 ; SEQ ID NO: 64 ; SEQ ID NO: 65 ; SEQ ID NO: 66 ; SEQ ID NO: 67 ; SEQ ID NO: 68 ; SEQ ID NO: 69 ; SEQ ID NO: 70 ; SEQ ID NO: 71 ; SEQ ID NO: 72 ; もしくはSEQ ID NO: 73と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列を含むか、または該VHおよびVLが、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列を有するScFv中に含有される、本発明1001～1014のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1016]

少なくとも4個、少なくとも10個、または12個の抗原結合ドメインが、アミノ酸配列SEQ NO: 1およびSEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 84およびSEQ ID NO: 85、またはSEQ ID NO: 88およびSEQ ID NO: 89をそれぞれ含む抗体VHおよびVL領域を含む、本発明1015の多量体結合分子。

[本発明1017]

2個の二価IgA結合単位またはその断片とJ鎖またはその断片もしくは変種とを含む二量体結合分子である多量体結合分子であって、各結合単位が、抗原結合ドメインとそれら会合している2つのIgA重鎖定常領域またはその断片を含む、本発明1001～1016のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1018]

分泌成分またはその断片もしくは変種をさらに含む、本発明1017の多量体結合分子。

[本発明1019]

IgA重鎖定常領域またはその断片がそれぞれ、C 2ドメインまたはC 3-tpドメインを含む、本発明1017または本発明1018の多量体結合分子。

[本発明1020]

1つまたは複数のIgA重鎖定常領域またはその断片が、C 1ドメインをさらに含む、本発明1019の多量体結合分子。

[本発明1021]

IgA重鎖定常領域がヒトIgA定常領域である、本発明1017～1020のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1022]

各結合単位が、IgA定常領域またはその断片のアミノ末端側に位置するVHをそれぞれ含む2本のIgA重鎖と、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアミノ末端側に位置するVLをそれぞれ含む2本の免疫グロブリン軽鎖とを含む、本発明1017～1021のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1023]

5個または6個の二価IgM結合単位をそれぞれ含む五量体または六量体結合分子である多量体結合分子であって、各結合単位が、抗原結合ドメインとそれぞれ会合している2つのIgM重鎖定常領域またはその断片を含む、本発明1001～1016のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1024]

IgM重鎖定常領域またはその断片がそれぞれ、C μ 3ドメインおよびC μ 4-tpドメインを含む、本発明1023の多量体結合分子。

[本発明1025]

1つまたは複数のIgM重鎖定常領域またはその断片が、C μ 2ドメイン、C μ 1ドメイン、またはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、本発明1023または本発明1024の多量体結合分子。

[本発明1026]

五量体であり、かつJ鎖またはその断片もしくはその変種をさらに含む、本発明1023～1025のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1027]

IgM重鎖定常領域がヒトIgM定常領域である、本発明1023～1026のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1028]

各結合単位が、IgM定常領域またはその断片のアミノ末端側に位置するVHをそれぞれ含む2本のIgM重鎖と、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアミノ末端側に位置するVLをそれぞれ含む2本の免疫グロブリン軽鎖とを含む、本発明1023～1027のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1029]

各結合単位が2本の重鎖と2本の軽鎖とを含み、重鎖および軽鎖が、それぞれSEQ NO: 1およびSEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 3およびSEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6; SEQ ID NO: 7およびSEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9およびSEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11およびSEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13およびSEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 15およびSEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17およびSEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19およびSEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21およびSEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23およびSEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25およびSEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27およびSEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29およびSEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31およびSEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33およびSEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35およびSEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37およびSEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39およびSEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41およびSEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43およびSEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45およびSEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 47およびSEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49およびSEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51およびSEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53およびSEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55およびSEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 82およびSEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 84およびSEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86およびSEQ ID NO: 87; もしくはSEQ ID NO: 88およびSEQ ID NO: 89と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは100%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列を含むか、または重鎖および軽鎖が、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列を有するScFv中に含有されるVHおよびVLアミノ酸配列を含む、本発明1001～1028のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1030]

重鎖および軽鎖が、それぞれVHおよびVLアミノ酸配列SEQ NO: 1およびSEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 5およびSEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 84およびSEQ ID NO: 85、またはSEQ ID NO: 88およびSEQ ID NO: 89を含む、本発明1029の多量体結合分子。

[本発明1031]

J鎖をさらに含む五量体IgM分子である、本発明1001～1016または1023～1030のいずれかの多量体結合分子。

[本発明1032]

本発明1001～1031のいずれかの多量体結合分子を含む、組成物。

[本発明1033]

本発明1001～1031のいずれかの結合分子のポリペプチドサブユニットをコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1034]

ポリペプチドサブユニットが、IgM重鎖定常領域と、少なくとも多量体結合分子の抗原結合ドメインの抗体VH部分とを含む、本発明1033のポリヌクレオチド。

[本発明1035]

ポリペプチドサブユニットが、

(a) VHアミノ酸配列SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86、もしくはSEQ ID NO: 88中に、またはScFvアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73中に含有されるCDR；またはHCDRの1つまたは複数において1つまたは2つの单一アミノ酸置換を有する、VHアミノ酸配列SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86、もしくはSEQ ID NO: 88中に、またはScFvアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73中に含有されるCDRを含むHCDR1、HCDR2、およびHCDR3領域；あるいは

(b) SEQ ID NO: SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 86、もしくはSEQ ID NO: 88と、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73を有するScFvのVH部分と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一であるアミノ酸配列

を含むVHのC末端に融合されたヒトIgM定常領域またはその断片を含む、本発明1034のポリヌクレオチド。

[本発明1036]

ポリペプチドサブユニットが、軽鎖定常領域と、多量体結合分子の抗原結合ドメインの

抗体VL部分とを含む、本発明1033～1035のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1037]

ポリペプチドサブユニットが、

(a) VLアミノ酸配列SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87、もしくはSEQ ID NO: 89中に、またはScFvアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73中に含有されるCDR；またはLCDRの1つまたは複数において1つまたは2つの单一アミノ酸置換を有する、VLアミノ酸配列SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87、もしくはSEQ ID NO: 89中に、またはScFvアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73中に含有されるCDRを含むLCDR1、LCDR2、およびLCDR3領域；あるいは

(b) SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87、もしくはSEQ ID NO: 89と、またはアミノ酸配列SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、もしくはSEQ ID NO: 73を有するScFvのVL部分と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%同一であるアミノ酸配列

を含むVLのC末端に融合されたヒトカッパもしくはラムダ軽鎖定常領域またはその断片を含む、本発明1036のポリヌクレオチド。

[本発明1038]

本発明1033～1035のいずれかのポリヌクレオチドと、本発明1033、1036、または1037のいずれかのポリヌクレオチドとを含む、組成物。

[本発明1039]

ポリヌクレオチドが別々のベクター上にある、本発明1038の組成物。

[本発明1040]

ポリヌクレオチドが単一のベクター上にある、本発明1038の組成物。

[本発明1041]

J鎖またはその断片もしくはその変種をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドをさらに含む、本発明1038～1040のいずれかの組成物。

[本発明1042]

本発明1040のベクター。

[本発明1043]

本発明1039のベクター。

[本発明1044]

本発明1033～1037のいずれかのポリヌクレオチド、本発明1038～1041のいずれかの組成物、または本発明1042もしくは1043のいずれかの1つもしくは複数のベクターを含み、本発明1001～1031のいずれかの結合分子またはそのサブユニットを発現することができる、宿主細胞。

[本発明1045]

本発明1044の宿主細胞を培養する段階、および結合分子を回収する段階を含む、本発明1001～1031のいずれかの結合分子を生成する方法。

[本発明1046]

TNFスーパーファミリー受容体発現細胞を、本発明1001～1031のいずれかの多量体結合分子と接触させる段階を含む、TNFスーパーファミリー受容体発現細胞においてTNFスーパーファミリー受容体媒介性アポトーシスを誘導する方法。

[本発明1047]

TNFスーパーファミリー受容体発現細胞を、本発明1001～1031のいずれかの多量体結合分子と接触させる段階を含む、TNFスーパーファミリー受容体発現細胞においてTNFスーパーファミリー受容体脂質ラフト形成を誘導する方法。

[本発明1048]

処置を必要とする対象に、本発明1001～1031のいずれかの多量体結合分子の有効量を投与する段階を含む、癌を処置する方法であって、該対象における癌細胞が、アポトーシス活性を有するTNFスーパーファミリー受容体を発現し、かつ多量体結合分子が癌細胞のアポトーシスを誘導することができる、方法。

[本発明1049]

多量体結合分子が、非癌細胞よりも癌細胞のより多くのアポトーシスを誘導することができる、本発明1048の方法。

[本発明1050]

非癌細胞が正常肝細胞である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

TNFスーパーファミリー受容体がDR5である、本発明1048～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

前記対象がヒトである、本発明1048～1051のいずれかの方法。