

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-506580

(P2014-506580A)

(43) 公表日 平成26年3月17日(2014.3.17)

| (51) Int.Cl.                         | F I                 | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|
| <b>C07K 16/10 (2006.01)</b>          | C O 7 K 16/10 Z N A | 4 B O 6 4   |
| <b>A61K 39/395 (2006.01)</b>         | A 6 1 K 39/395 S    | 4 C O 8 4   |
| <b>A61K 39/295 (2006.01)</b>         | A 6 1 K 39/295      | 4 C O 8 5   |
| <b>A61K 39/39 (2006.01)</b>          | A 6 1 K 39/39       | 4 C O 8 6   |
| <b>A61P 31/16 (2006.01)</b>          | A 6 1 P 31/16       | 4 C 2 O 6   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 311 頁) 最終頁に続く |                     |             |

(21) 出願番号 特願2013-553646 (P2013-553646)  
 (86) (22) 出願日 平成24年2月14日 (2012.2.14)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年9月30日 (2013.9.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/024971  
 (87) 国際公開番号 W02012/112489  
 (87) 国際公開日 平成24年8月23日 (2012.8.23)  
 (31) 優先権主張番号 61/442,733  
 (32) 優先日 平成23年2月14日 (2011.2.14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 510032380  
 セラクロン サイエンスーズ, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ワシントン 98104  
 , シアトル, コロンビア ストリート  
 1124, スイート 300  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74) 代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏  
 (74) 代理人 100181641  
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インフルエンザの治療および診断のための組成物および方法

## (57) 【要約】

本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素およびマトリックス2外部ドメインポリペプチドに対して産生される抗体の組合せを使用して、インフルエンザ感染を診断、処置および予防するための組成物、ワクチン、および方法を提供する。さらに、本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質のエピトープに対して産生されるヒト抗体と、インフルエンザM2タンパク質のエピトープに対して産生されるヒトモノクローナル抗体とを含む診断用、予防用、および治療用組成物を提供する。さらに、これらの組成物は、医薬担体を含む医薬組成物である。これらの組成物は、インフルエンザウイルス感染症を強く中和するとともに、すべてのインフルエンザ株に共通のタンパク質内の定常領域を認識する医薬組成物についての当技術分野における長年にわたる必要性に対処する。

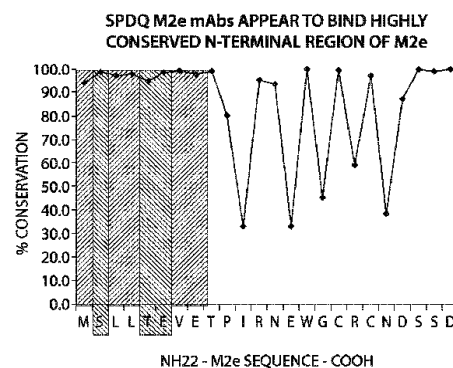


FIG. 8

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) インフルエンザウイルスの赤血球凝集素 (H A) 糖タンパク質のエピトープに特異的に結合する単離されたヒト抗体、および

(b) インフルエンザウイルスのマトリックス 2 外部ドメイン (M 2 e) ポリペプチドの細胞外ドメイン中のエピトープに特異的に結合する単離されたヒトモノクローナル抗体を含む、組成物。

## 【請求項 2】

前記 M 2 e ポリペプチドのエピトープに特異的に結合する前記単離されたヒトモノクローナル抗体が、

10

## 【数 8】

TCN-032 (8I10), 21B15, TCN-031

(23K12), 3241\_G23, 3244\_I10, 3243\_J07, 3259\_J21, 3245\_O19, 3244\_H04, 3136\_G05, 3252\_C13, 3255\_J06, 3420\_I23, 3139\_P23, 3248\_P18, 3253\_P10, 3260\_D19, 3362\_B11, または 3242\_P05

である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記 H A 糖タンパク質のエピトープに特異的に結合する前記単離されたヒト抗体が、

20

## 【数 9】

TCN-522 (3212\_I12), TCN-521 (3280\_D18), TCN-523

(5248\_A17), TCN-563 (5237\_B21), TCN-526 (5084\_C17), TCN-527 (5086\_C06), TCN-528 (5087\_P17), TCN-529 (5297\_H01), TCN-530 (5248\_H10), TCN-531 (5091\_H13), TCN-532 (5262\_H18), TCN-533 (5256\_A17), TCN-534 (5249\_B02), TCN-535 (5246\_P19), TCN-536 (5095\_N01), TCN-537 (3194\_D21), TCN-538 (3206\_O17), TCN-539 (5056\_A08), TCN-540 (5060\_F05), TCN-541 (5062\_M11), TCN-542 (5079\_A16), TCN-543 (5081\_G23), TCN-544 (5082\_A19), TCN-545 (5082\_I15), TCN-546 (5089\_L08), TCN-547 (5092\_F11), TCN-548 (5092\_P01), TCN-549 (5092\_P04), TCN-550 (5096\_F06), TCN-551 (5243\_D01), TCN-552 (5249\_I23), TCN-553 (5261\_C18), TCN-554 (5277\_M05), TCN-555 (5246\_L16), TCN-556 (5089\_K12), TCN-557 (5081\_A04), TCN 558 (5248\_H10b), TCN-559 (5097\_G08), TCN-560 (5084\_P10), TCN-504 (3251\_K17), SC06-141, SC06-255, SC06-257, SC06-260, SC06-261, SC06-262, SC06-268, SC06-272, SC06-296, SC06-301, SC06-307, SC06-310, SC06-314, SC06-323, SC06-325, SC06-327, SC06-328, SC06-329, SC06-331, SC06-332, SC06-334, SC06-336, SC06-339, SC06-342, SC06-343, SC06-344, CR6141, CR6255, CR6257, CR6260, CR6261, CR6262, CR6268, CR6272, CR6296, CR6301, CR6307, CR6310, CR6314, CR6323, CR6325, CR6327, CR6328, CR6329, CR6331, CR6332, CR6334, CR6336, CR6339, CR6342, CR6343, CR6344, 2A, D7, D8, F10, G17, H40, A66, D80, E88, E90, または H98

30

40

である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記 H A 糖タンパク質の前記エピトープが、

## 【数 1 0】

GVTNKNVNSIIDK ( 配列番号 198), GVTNKNVNSIINK ( 配列番号 283),  
 GVTNKENSIIDK ( 配列番号 202), GVTNKNVNRIIDK ( 配列番号 201),  
 GITNKNVNSVIEK ( 配列番号 281), GITNKENSVIEK ( 配列番号 257), GITNKNVNSIIDK  
 ( 配列番号 225), および KITSKVNIVDK ( 配列番号 216)

である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

10

前記 M 2 e ポリペプチドの前記エピトープが不連続エピトープである、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記 M 2 e ポリペプチドの前記エピトープが、

a) M S L L T E V E T P T R N E W G C R C N D S S D ( 配列番号 1 ) の 2 位、5 位、および 6 位のアミノ酸、または

b) S L L T E V ( 配列番号 4 2 ) の 2 位、5 位、および 6 位のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

( a ) 重鎖可変領域 ( V H ) ドメインおよび軽鎖可変 ( V L ) ドメインを含む単離されたヒト抗 H A 抗体またはその抗原結合断片であって、該 V H ドメインおよび該 V L ドメインは、それぞれ、3 つの相補性決定領域 1 ~ 3 ( C D R 1 ~ 3 ) を含み、それぞれの C D R は、以下のアミノ酸配列：

20

## 【数 1 1】

VH CDR1: 配列番号 247, 571, 586, 597, 603, 609, 615, 627, 633, 637, 643, 649, 658, 664, 670, 303, 251, 242, または 222;

VH CDR2: 配列番号 248, 572, 587, 592, 598, 604, 610, 616, 628, 634, 638, 644, 650, 655, 659, 665, 671, 306, 249, 307, または 221;

30

VH CDR3: 配列番号 568, 573, 588, 593, 599, 605, 611, 617, 629, 635, 639, 645, 651, 656, 660, 666, 672, 725, 246, 290, または 220;

VL CDR1: 配列番号 569, 574, 577, 580, 583, 589, 594, 612, 618, 621, 624, 640, 646, 652, 661, 667, 285, 289, 245, 224, または 219;

VL CDR2: 配列番号 570, 575, 578, 581, 584, 590, 595, 601, 607, 613, 619, 622, 625, 631, 653, 662, 668, 305, 223, または 231;

VL CDR3: 配列番号 289, 576, 579, 582, 585, 591, 596, 602, 608, 614, 620, 623, 626, 632, 636, 642, 648, 654, 657, 663, 669, 308, 250, 227, または 280;

40

を含む、単離されたヒト抗 H A 抗体またはその抗原結合断片、および

( b ) 重鎖可変 ( V H ) ドメインおよび軽鎖可変 ( V L ) ドメインを含む単離された抗マトリックス 2 外部ドメイン ( M 2 e ) 抗体またはその抗原結合断片であって、該 V H ドメインおよび該 V L ドメインは、それぞれ、3 つの相補性決定領域 1 ~ 3 ( C D R 1 ~ 3 ) を含み、それぞれの C D R は、以下のアミノ酸配列：

## 【数 1 2】

VH CDR1: 配列番号 72, 103, 179, 187, 203, 211, 228, 252, 260, 268, 284, 293, または 301;  
 VH CDR2: 配列番号 74, 105, 180, 188, 204, 212, 229, 237, 253, 261, 269, 285, または 294;  
 VH CDR3: 配列番号 76, 107, 181, 189, 197, 205, 213, 230, 238, 254, 262, 270, 286, または 295;  
 VL CDR1: 配列番号 59, 92, 184, 192, 208, 192, 233, 241, 265, または 273;  
 VL CDR2: 配列番号 61, 94, 185, 193, 209, 217, 226, 234, 258, 274, または 282; および  
 VL CDR3: 配列番号 63, 96, 186, 194, 210, 218, 243, 259, 267, 275, 291, または 300.

10

を含む、単離された抗マトリックス 2 外部ドメイン (M 2 e) 抗体またはその抗原結合断片

を含む、組成物。

## 【請求項 8】

(a) 重鎖可変領域 (VH) ドメインおよび軽鎖可変 (VL) ドメインを含む単離されたヒト抗 H A 抗体またはその抗原結合断片であって、該 VH ドメインおよび該 VL ドメインは、それぞれ、3 つの相補性決定領域 1 ~ 3 (CDR 1 ~ 3) を含み、それぞれの CDR は、以下のアミノ酸配列:

## 【数 1 3】

VH CDR1: 配列番号 247, 571, 586, 597, 603, 609, 615, 627, 633, 637, 643, 649, 658, 664, 670, 303, 251, 242, または 222;  
 VH CDR2: 配列番号 248, 572, 587, 592, 598, 604, 610, 616, 628, 634, 638, 644, 650, 655, 659, 665, 671, 306, 249, 307, または 221;  
 VH CDR3: 配列番号 568, 573, 588, 593, 599, 605, 611, 617, 629, 635, 639, 645, 651, 656, 660, 666, 672, 725, 246, 290, または 220;  
 VL CDR1: 配列番号 569, 574, 577, 580, 583, 589, 594, 612, 618, 621, 624, 640, 646, 652, 661, 667, 285, 289, 245, 224, または 219;  
 VL CDR2: 配列番号 570, 575, 578, 581, 584, 590, 595, 601, 607, 613, 619, 622, 625, 631, 653, 662, 668, 305, 223, または 231;  
 VL CDR3: 配列番号 289, 576, 579, 582, 585, 591, 596, 602, 608, 614, 620, 623, 626, 632, 636, 642, 648, 654, 657, 663, 669, 308, 250, 227, または 280;

20

30

を含む、単離されたヒト抗 H A 抗体またはその抗原結合断片、および

(b) 重鎖可変 (VH) ドメインおよび軽鎖可変 (VL) ドメインを含む単離された抗マトリックス 2 外部ドメイン (M 2 e) 抗体またはその抗原結合断片であって、該 VH ドメインおよび該 VL ドメインは、それぞれ、3 つの相補性決定領域 1 ~ 3 (CDR 1 ~ 3) を含み、それぞれの CDR は、以下のアミノ酸配列:

40



## 【数 1 4】

VH CDR1: 配列番号 109, 112, 182, 190, 206, 214, 239, 255, 263, 271, 287, 296, または 304;  
 VH CDR2: 配列番号 110, 113, 183, 191, 207, 215, 232, 240, 256, 264, 272, 288, または 297;  
 VH CDR3: 配列番号 76, 107, 181, 189, 197, 205, 213, 230, 238, 254, 262, 270, 286, または 295;  
 VL CDR1: 配列番号 59, 92, 184, 192, 208, 192, 223, 241, 265, または 273;  
 VL CDR2: 配列番号 61, 94, 185, 193, 209, 217, 226, 234, 258, 274, または 282; および  
 VL CDR3: 配列番号 63, 96, 186, 194, 210, 218, 243, 259, 267, 275, 291, または 300.

10

を含む、単離された抗マトリックス 2 外部ドメイン (M 2 e) 抗体またはその抗原結合断片

を含む、組成物。

## 【請求項 9】

(a) 以下のアミノ酸配列:

## 【数 1 5】

配列番号 309, 313, 317, 321, 325, 329, 333, 337, 341, 345,  
 349, 353, 357, 361, 365, 369, 373, 377, 381, 385, 389, 393, 397, 401, 405, 409, 199, 417, 423,  
 429, 435, 441, 447, 453, 459, 465, 471, 477, 483, 489, 495, 501, 507, 513, 519, 525, 531, 537,  
 543, 550, 556, または 562,

20

を含む重鎖可変領域 (VH) ドメイン、および以下のアミノ酸配列:

## 【数 1 6】

配列番号 310, 314, 318, 322, 326, 330, 334,  
 338, 342, 346, 350, 354, 358, 362, 366, 370, 374, 378, 382, 386, 390, 394, 398, 402, 406, 410,  
 414, 420, 426, 432, 438, 444, 450, 456, 462, 468, 474, 480, 486, 492, 498, 504, 510, 516, 522,  
 528, 534, 540, 547, 553, 559, または 565;

30

を含む軽鎖可変 (VL) ドメインを含む、単離されたヒト抗 HA 抗体またはその抗原結合断片、および

(b) 以下のアミノ酸配列:

## 【数 1 7】

配列番号 44, 277, 276, 50, 236, 235, 116, 120, 124, 128,  
 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, または 176,

を含む重鎖可変 (VH) ドメイン、および以下のアミノ酸配列:

## 【数 1 8】

配列番号  
 46, 292, 52, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, または 178

40

を含む軽鎖可変 (VL) ドメインを含む、単離された抗マトリックス 2 外部ドメイン (M 2 e) 抗体またはその抗原結合断片

を含む、組成物。

## 【請求項 10】

請求項 7、8、または 9 に記載の組成物を含む、多価ワクチン組成物。

## 【請求項 11】

50

請求項 1 に記載の組成物を含む、多価ワクチン組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1、7、8、または 9 に記載の組成物および医薬担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

被験体において免疫応答を刺激するための方法であって、該被験体に請求項 1 2 に記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 4】

インフルエンザウイルス感染症の処置を必要とする被験体においてインフルエンザウイルス感染症を処置するための方法であって、該被験体に請求項 1 2 に記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 5】

前記被験体がインフルエンザウイルスに曝露された、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記被験体がインフルエンザ感染症であると診断されていない、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

インフルエンザウイルス感染症の予防を必要とする被験体においてインフルエンザウイルス感染症を予防するための方法であって、インフルエンザウイルスへの該被験体の曝露の前に、該被験体に請求項 1 0 または 1 1 に記載のワクチンを投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 8】

抗ウイルス薬、ウイルス侵入阻害剤またはウイルス付着阻害剤を投与する工程をさらに含む、請求項 1 4 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記抗ウイルス薬が、ノイラミニダーゼ阻害剤、HA 阻害剤、シアル酸阻害剤、または M 2 イオンチャネル阻害剤である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 M 2 イオンチャネル阻害剤がアマンタジンまたはリマンタジンである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記ノイラミニダーゼ阻害剤がザナミビルまたはリン酸オセルタミビルである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

第 2 の抗インフルエンザ A 抗体を投与する工程をさらに含む、請求項 1 4 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記抗体が、インフルエンザウイルスへの曝露の前または後に投与される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記被験体は、インフルエンザ感染症にかかるリスクがある、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記組成物を、ウイルスのクリアランスを促進するためかまたはインフルエンザ感染細胞を排除するために十分な用量で投与する、請求項 1 4 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 6】

被験体においてインフルエンザウイルス感染の存在を決定するための方法であって、

(a) 該被験体から得た生物学的試料を請求項 1、7～9 のいずれか一項に記載の抗体と接触させる工程、

(b) 該生物学的試料に結合する該抗体の量を検出する工程、および

(c) 該生物学的試料に結合する抗体の量を対照値と比較することにより、該被験体に

10

20

30

40

50

おけるインフルエンザウイルスの存在を決定する工程を含む、方法。

【請求項 27】

前記対照値が、前記被験体から得た対照試料を請求項 1、7～9 のいずれか一項に記載の抗体と接触させ、そして該対照試料に結合する該抗体の量を検出することによって決定される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

請求項 1、7、8、または 9 に記載の組成物を含む、診断キット。

【請求項 29】

請求項 10 または 11 に記載のワクチンを含む、予防キット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2011 年 2 月 14 日に提出された仮出願 US N 61 / 442, 733 の利益を主張し、上記仮出願の内容は、その全容が参考として本明細書に援用される。

【0002】

配列表の援用

名称「37418-518001WO\_\_ST25. txt」のテキストファイル（2012 年 1 月 6 日に作成され、910 KB のサイズである）の内容は、その全容が参考として本明細書に援用される。

20

【0003】

発明の分野

本発明は、一般に、インフルエンザ感染症の予防、診断、治療、および監視に関する。より詳細には、本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素またはマトリックス 2 タンパク質に対して産生されるヒト抗体の組合せを含む組成物に関する。そのような組成物は、インフルエンザを予防および処置するため、ならびにインフルエンザ感染症を診断および監視するための医薬組成物において有用である。

【背景技術】

【0004】

30

発明の背景

インフルエンザウイルスは、米国において集団の 5～20% に感染し、毎年 30,000～50,000 件の死亡をもたらす。インフルエンザ A ウイルス感染によって引き起こされる疾患は、その周期性の性質を特徴とする。抗原ドリフトおよびシフトにより、異なる A 株が毎年出現することが可能になる。加えて、病原性の高い株が一般集団内に入ってしまう脅威により、インフルエンザ感染症の新規治療の必要性が重視されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

40

発明の概要

本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質に対して産生されるヒト抗体と、インフルエンザ M2 タンパク質に対して産生されるヒトモノクローナル抗体とを含む診断用、予防用、および治療用組成物を提供する。さらに、本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質のエピトープに対して産生された単離されたヒト抗体と、インフルエンザ M2 タンパク質のエピトープに対して産生された単離されたヒトモノクローナル抗体とを含む診断用、予防用、および治療用組成物を提供する。さらに、これらの組成物は、医薬担体を含む医薬組成物である。これらの組成物は、インフルエンザウイルス感染症を強く中和するとともに、すべてのインフルエンザ株に共通のタンパク質内の定常領域を認識する医薬組成物についての当技術分野における長年にわたる必要性に対処する。

【0006】

50

詳細には、本発明は、(a) インフルエンザウイルスの赤血球凝集素(HA)糖タンパク質のエピトープに特異的に結合する単離されたヒト抗体と、(b) インフルエンザウイルスのマトリックス2外部ドメイン(ectodomain)(M2e)ポリペプチドの細胞外ドメイン中のエピトープに特異的に結合する単離されたヒトモノクローナル抗体とを含む組成物を提供する。この組成物の特定の実施形態では、M2eポリペプチドのエピトープに特異的に結合する単離されたヒトモノクローナル抗体は、TCN-032(8I10)、21B15、TCN-031(23K12)、3241\_\_G23、3244\_\_I10、3243\_\_J07、3259\_\_J21、3245\_\_O19、3244\_\_H04、3136\_\_G05、3252\_\_C13、3255\_\_J06、3420\_\_I23、3139\_\_P23、3248\_\_P18、3253\_\_P10、3260\_\_D19、3362\_\_B11、  
 または3242\_\_P05である。さらに、HA糖タンパク質のエピトープに特異的に結合する単離されたヒト抗体は、任意選択でTCN-522(3212\_\_I12)、TCN-521(3280\_\_D18)、TCN-523(5248\_\_A17)、TCN-563(5237\_\_B21)、TCN-526(5084\_\_C17)、TCN-527(5086\_\_C06)、TCN-528(5087\_\_P17)、TCN-529(5297\_\_H01)、TCN-530(5248\_\_H10)、TCN-531(5091\_\_H13)、TCN-532(5262\_\_H18)、TCN-533(5256\_\_A17)、TCN-534(5249\_\_B02)、TCN-535(5246\_\_P19)、TCN-536(5095\_\_N01)、TCN-537(3194\_\_D21)、TCN-538(3206\_\_O17)、TCN-539(5056\_\_A08)、TCN-540(5060\_\_F05)、  
 TCN-541(5062\_\_M11)、TCN-542(5079\_\_A16)、TCN-543(5081\_\_G23)、TCN-544(5082\_\_A19)、TCN-545(5082\_\_I15)、TCN-546(5089\_\_L08)、TCN-547(5092\_\_F11)、TCN-548(5092\_\_P01)、TCN-549(5092\_\_P04)、TCN-550(5096\_\_F06)、TCN-551(5243\_\_D01)、TCN-552(5249\_\_I23)、TCN-553(5261\_\_C18)、TCN-554(5277\_\_M05)、TCN-555(5246\_\_L16)、TCN-556(5089\_\_K12)、TCN-557(5081\_\_A04)、TCN-558(5248\_\_H10b)、TCN-559(5097\_\_G08)、TCN-560(5084\_\_P10)、  
 TCN-504(3251\_\_K17)、SC06-141、SC06-255、SC06-257、SC06-260、SC06-261、SC06-262、SC06-268、SC06-272、SC06-296、SC06-301、SC06-307、SC06-310、SC06-314、SC06-323、SC06-325、SC06-327、SC06-328、SC06-329、SC06-331、SC06-332、SC06-334、SC06-336、SC06-339、SC06-342、SC06-343、SC06-344、CR6141、CR6255、CR6257、CR6260、CR6261、CR6262、CR6268、CR6272、CR6296、CR6301、CR6307、CR6310、CR6314、CR6323、CR6325、CR6327、CR6328、CR6329、CR6331、CR6332、CR6334、CR6336、CR6339、CR6342、CR6343、CR6344、2A、D7、D8、F10、G17、H40、A66、D80、E88、E90、またはH98である。

10

20

30

40

50

#### 【0007】

HA糖タンパク質のエピトープは、任意選択で、GVTNKVNNSIIDK(配列番号198)、GVTNKVNNSIINK(配列番号283)、GVTNKVNNSIIDK(配列番号202)、GVTNKVNRIIDK(配列番号201)、GITNKVNNSVIEK(配列番号281)、GITNKVNNSVIEK(配列番号257)、GITNKVNNSIIDK(配列番号225)、およびKITSKVNNIVDK(配列番号216)である。インフルエンザ赤血球凝集素(HA)糖タンパク質は、HA1およびHA2サブユニットを含む。HA糖タンパク質の例示的なエピトープは、HA1サブユニット、H

A 2 サブユニット、または H A 1 および H A 2 サブユニットの両方を含む。その代わりに、またはそれに加えて、M 2 e ポリペプチドのエピトープは、不連続エピトープである。例えば、M 2 e ポリペプチドのエピトープは、M S L L T E V E T P T R N E W G C R C N D S S D (配列番号 1) の 2 位、5 位、および 6 位のアミノ酸、または S L L T E V (配列番号 4 2) の 2 位、5 位、および 6 位のアミノ酸を含む。

# 【0008】

本発明は、さらに、(a) 重鎖可変領域 (VH) ドメインおよび軽鎖可変 (VL) ドメインを含み、前記 VH ドメインおよび前記 VL ドメインがそれぞれ、3 つの相補性決定領域 1 ~ 3 (CDR 1 ~ 3) を含み、それぞれの CDR が、以下のアミノ酸配列：VH CDR 1 : 配列番号 2 4 7、5 7 1、5 8 6、5 9 7、6 0 3、6 0 9、6 1 5、6 2 7、6 3 3、6 3 7、6 4 3、6 4 9、6 5 8、6 6 4、6 7 0、3 0 3、2 5 1、2 4 2、または 2 2 2 ; VH CDR 2 : 配列番号 2 4 8、5 7 2、5 8 7、5 9 2、5 9 8、6 0 4、6 1 0、6 1 6、6 2 8、6 3 4、6 3 8、6 4 4、6 5 0、6 5 5、6 5 9、6 6 5、6 7 1、3 0 6、2 4 9、3 0 7、または 2 2 1 ; VH CDR 3 : 配列番号 5 6 8、5 7 3、5 8 8、5 9 3、5 9 9、6 0 5、6 1 1、6 1 7、6 2 9、6 3 5、6 3 9、6 4 5、6 5 1、6 5 6、6 6 0、6 6 6、6 7 2、7 2 5、2 4 6、2 9 0、または 2 2 0 ; VL CDR 1 : 配列番号 5 6 9、5 7 4、5 7 7、5 8 0、5 8 3、5 8 9、5 9 4、6 1 2、6 1 8、6 2 1、6 2 4、6 4 0、6 4 6、6 5 2、6 6 1、6 6 7、2 8 5、2 8 9、2 4 5、2 2 4、または 2 1 9 ; VL CDR 2 : 配列番号 5 7 0、5 7 5、5 7 8、5 8 1、5 8 4、5 9 0、5 9 5、6 0 1、6 0 7、6 1 3、6 1 9、6 2 2、6 2 5、6 3 1、6 5 3、6 6 2、6 6 8、3 0 5、2 2 3、または 2 3 1 ; VL CDR 3 : 配列番号 2 8 9、5 7 6、5 7 9、5 8 2、5 8 5、5 9 1、5 9 6、6 0 2、6 0 8、6 1 4、6 2 0、6 2 3、6 2 6、6 3 2、6 3 6、6 4 2、6 4 8、6 5 4、6 5 7、6 6 3、6 6 9、3 0 8、2 5 0、2 2 7、または 2 8 0 を含む、単離されたヒト抗 H A 抗体またはその抗原結合断片と、(b) 重鎖可変 (VH) ドメインおよび軽鎖可変 (VL) ドメインを含み、前記 VH ドメインおよび前記 VL ドメインがそれぞれ、3 つの相補性決定領域 1 ~ 3 (CDR 1 ~ 3) を含み、それぞれの CDR が、以下のアミノ酸配列：VH CDR 1 : 配列番号 7 2、1 0 3、1 7 9、1 8 7、2 0 3、2 1 1、2 2 8、2 5 2、2 6 0、2 6 8、2 8 4、2 9 3、または 3 0 1 ; VH CDR 2 : 配列番号 7 4、1 0 5、1 8 0、1 8 8、2 0 4、2 1 2、2 2 9、2 3 7、2 5 3、2 6 1、2 6 9、2 8 5、または 2 9 4 ; VH CDR 3 : 配列番号 7 6、1 0 7、1 8 1、1 8 9、1 9 7、2 0 5、2 1 3、2 3 0、2 3 8、2 5 4、2 6 2、2 7 0、2 8 6、または 2 9 5 ; VL CDR 1 : 配列番号 5 9、9 2、1 8 4、1 9 2、2 0 8、1 9 2、2 3 3、2 4 1、2 6 5、または 2 7 3 ; VL CDR 2 : 配列番号 6 1、9 4、1 8 5、1 9 3、2 0 9、2 1 7、2 2 6、2 3 4、2 5 8、2 7 4、または 2 8 2 ; および VL CDR 3 : 配列番号 6 3、9 6、1 8 6、1 9 4、2 1 0、2 1 8、2 4 3、2 5 9、2 6 7、2 7 5、2 9 1、または 3 0 0 を含む、単離された抗マトリックス 2 外部ドメイン (M 2 e) 抗体またはその抗原結合断片とを含む組成物を提供する。

# 【0009】

あるいは、または加えて、本発明は、(a) 重鎖可変領域 (VH) ドメインおよび軽鎖可変 (VL) ドメインを含み、前記 VH ドメインおよび前記 VL ドメインがそれぞれ、3 つの相補性決定領域 1 ~ 3 (CDR 1 ~ 3) を含み、それぞれの CDR が、以下のアミノ酸配列：VH CDR 1 : 配列番号 2 4 7、5 7 1、5 8 6、5 9 7、6 0 3、6 0 9、6 1 5、6 2 7、6 3 3、6 3 7、6 4 3、6 4 9、6 5 8、6 6 4、6 7 0、3 0 3、2 5 1、2 4 2、または 2 2 2 ; VH CDR 2 : 配列番号 2 4 8、5 7 2、5 8 7、5 9 2、5 9 8、6 0 4、6 1 0、6 1 6、6 2 8、6 3 4、6 3 8、6 4 4、6 5 0、6 5 5、6 5 9、6 6 5、6 7 1、3 0 6、2 4 9、3 0 7、または 2 2 1 ; VH CDR 3 : 配列番号 5 6 8、5 7 3、5 8 8、5 9 3、5 9 9、6 0 5、6 1 1、6 1 7、6 2 9、6 3 5、6 3 9、6 4 5、6 5 1、6 5 6、6 6 0、6 6 6、6 7 2、7 2 5、2 4 6、2 9 0、または 2 2 0 ; VL CDR 1 : 配列番号 5 6 9、5 7 4、5 7 7、5 8 0

、583、589、594、612、618、621、624、640、646、652、661、667、285、289、245、224、または219；VL CDR2：配列番号570、575、578、581、584、590、595、601、607、613、619、622、625、631、653、662、668、305、223、または231；VL CDR3：配列番号289、576、579、582、585、591、596、602、608、614、620、623、626、632、636、642、648、654、657、663、669、308、250、227、または280を含む、単離されたヒト抗HA抗体またはその抗原結合断片と、(b) 重鎖可変(VH)ドメインおよび軽鎖可変(VL)ドメインを含み、前記VHドメインおよび前記VLドメインがそれぞれ、3つの相補性決定領域1～3(CDR1～3)を含み、それぞれのCDRが、以下のアミノ酸配列：VH CDR1：配列番号109、112、182、190、206、214、239、255、263、271、287、296、または304；VH CDR2：配列番号110、113、183、191、207、215、232、240、256、264、272、288、または297；VH CDR3 配列番号76、107、181、189、197、205、213、230、238、254、262、270、286、または295；VL CDR1：配列番号59、92、184、192、208、192、233、241、265、または273；VL CDR2：配列番号61、94、185、193、209、217、226、234、258、274、または282；およびVL CDR3：配列番号63、96、186、194、210、218、243、259、267、275、291、または300を含む、単離された抗マトリックス2外部ドメイン(M2e)抗体またはその抗原結合断片とを含む組成物を提供する。

#### 【0010】

本発明は、(a) 以下のアミノ酸配列：配列番号309、313、317、321、325、329、333、337、341、345、349、353、357、361、365、369、373、377、381、385、389、393、397、401、405、409、199、417、423、429、435、441、447、453、459、465、471、477、483、489、495、501、507、513、519、525、531、537、543、550、556、または562を含む重鎖可変領域(VH)ドメイン、および以下のアミノ酸配列：配列番号310、314、318、322、326、330、334、338、342、346、350、354、358、362、366、370、374、378、382、386、390、394、398、402、406、410、414、420、426、432、438、444、450、456、462、468、474、480、486、492、498、504、510、516、522、528、534、540、547、553、559、または565を含む軽鎖可変(VL)ドメインを含む、単離されたヒト抗HA抗体またはその抗原結合断片と、(b) 以下のアミノ酸配列：配列番号44、277、276、50、236、235、116、120、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、または176を含む重鎖可変(VH)ドメイン、および以下のアミノ酸配列：配列番号46、292、52、118、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、または178を含む軽鎖可変(VL)ドメインを含む、単離された抗マトリックス2外部ドメイン(M2e)抗体またはその抗原結合断片とを含む組成物を提供する。

#### 【0011】

さらに、本発明は、単離されたヒト抗HA抗体またはその抗原結合断片と、単離された抗マトリックス2外部ドメイン(M2e)抗体またはその抗原結合断片とを含む、本明細書中に記載の組成物のいずれかを含む多価ワクチン組成物を提供する。あるいは、多価ワクチンは、本発明の抗体が結合するエピトープに結合する抗体を含む。本発明の例示的な抗体には、それだけには限定されないが、TCN-032(8I10)、21B15、T

CN-031 (23K12)、3241\_\_G23、3244\_\_I10、3243\_\_J07  
 、3259\_\_J21、3245\_\_O19、3244\_\_H04、3136\_\_G05、325  
 2\_\_C13、3255\_\_J06、3420\_\_I23、3139\_\_P23、3248\_\_P1  
 8、3253\_\_P10、3260\_\_D19、3362\_\_B11、3242\_\_P05、TC  
 N-522 (3212\_\_I12)、TCN-521 (3280\_\_D18)、TCN-52  
 3 (5248\_\_A17)、TCN-563 (5237\_\_B21)、TCN-526 (50  
 84\_\_C17)、TCN-527 (5086\_\_C06)、TCN-528 (5087\_\_P  
 17)、TCN-529 (5297\_\_H01)、TCN-530 (5248\_\_H10)、  
 TCN-531 (5091\_\_H13)、TCN-532 (5262\_\_H18)、TCN-  
 533 (5256\_\_A17)、TCN-534 (5249\_\_B02)、TCN-535 ( 10  
 5246\_\_P19)、TCN-536 (5095\_\_N01)、TCN-537 (3194  
 \_\_D21)、TCN-538 (3206\_\_O17)、TCN-539 (5056\_\_A08  
 )、TCN-540 (5060\_\_F05)、TCN-541 (5062\_\_M11)、TC  
 N-542 (5079\_\_A16)、TCN-543 (5081\_\_G23)、TCN-54  
 4 (5082\_\_A19)、TCN-545 (5082\_\_I15)、TCN-546 (50  
 89\_\_L08)、TCN-547 (5092\_\_F11)、TCN-548 (5092\_\_P  
 01)、TCN-549 (5092\_\_P04)、TCN-550 (5096\_\_F06)、  
 TCN-551 (5243\_\_D01)、TCN-552 (5249\_\_I23)、TCN  
 -553 (5261\_\_C18)、TCN-554 (5277\_\_M05)、TCN-555  
 (5246\_\_L16)、TCN-556 (5089\_\_K12)、TCN-557 (508 20  
 1\_\_A04)、TCN 558 (5248\_\_H10b)、TCN-559 (5097\_\_G  
 08)、TCN-560 (5084\_\_P10)、TCN-504 (3251\_\_K17)、  
 SC06-141、SC06-255、SC06-257、SC06-260、SC06  
 -261、SC06-262、SC06-268、SC06-272、SC06-296  
 、SC06-301、SC06-307、SC06-310、SC06-314、SC0  
 6-323、SC06-325、SC06-327、SC06-328、SC06-32  
 9、SC06-331、SC06-332、SC06-334、SC06-336、SC  
 06-339、SC06-342、SC06-343、SC06-344、CR6141  
 、CR6255、CR6257、CR6260、CR6261、CR6262、CR62  
 68、CR6272、CR6296、CR6301、CR6307、CR6310、CR 30  
 6314、CR6323、CR6325、CR6327、CR6328、CR6329、  
 CR6331、CR6332、CR6334、CR6336、CR6339、CR634  
 2、CR6343、CR6344、D7、D8、F10、G17、H40、A66、D8  
 0、E88、E90、およびH98が含まれる。例えば、多価ワクチンは、そのネイティ  
 ブコンフォメーションで提供される、以下のエピトープのうちの1つまたは複数を含むこ  
 とができる：GVTNKVN S I I D K (配列番号198)、GVTNKVN S I I N K  
 (配列番号283)、GVTNKVN S I I D K (配列番号202)、GVTNKVN R  
 I I D K (配列番号201)、G I T N K V N S V I E K (配列番号281)、G I T N  
 K E N S V I E K (配列番号257)、G I T N K V N S I I D K (配列番号225)、  
 K I T S K V N N I V D K (配列番号216)、M S L L T E V E T P T R N E W G C R 40  
 C N D S S D (配列番号1)、およびM S L L T E V E T P T R N E W G C R C N D S S  
 D (配列番号1)。

#### 【0012】

多価ワクチンは、(a) インフルエンザウイルスの赤血球凝集素(HA)糖タンパク質  
 のエピトープに特異的に結合するヒト抗体と、(b) インフルエンザウイルスのマトリッ  
 クス2外部ドメイン(M2e)ポリペプチドの細胞外ドメイン中のエピトープに特異的に  
 結合するヒトモノクローナル抗体とを含む組成物も含む。

#### 【0013】

本発明は、本明細書中に記載の組成物のいずれか1つを含む医薬組成物を提供する。さ  
 らに、医薬組成物は、医薬担体を含む。

## 【0014】

本発明は、被験体において免疫応答を刺激するための方法であって、被験体に本明細書中に記載の医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。医薬組成物は、インフルエンザウイルスへの被験体の曝露の前または後に投与することができる。

## 【0015】

本発明は、処置を必要とする被験体においてインフルエンザウイルス感染症を治療するための方法であって、被験体に本明細書中に記載の医薬組成物を投与することを含む方法も提供する。被験体は、インフルエンザウイルスに曝露されていてもよい。あるいは、または加えて、被験体は、インフルエンザ感染症であると診断されていなくてもよい。医薬組成物は、インフルエンザウイルスへの被験体の曝露の前または後に投与することができる。好ましくは、医薬組成物は、ウイルスのクリアランスを促進するか、またはインフルエンザ感染細胞を排除するために十分な用量で投与される。

10

## 【0016】

本発明は、予防を必要とする被験体においてインフルエンザウイルス感染症を予防するための方法であって、インフルエンザウイルスへの被験体の曝露の前に、被験体に本明細書中に記載のワクチン組成物を投与することを含む方法をさらに提供する。この方法の特定の実施形態では、被験体は、インフルエンザ感染症にかかるリスクがある。医薬組成物は、インフルエンザウイルスへの被験体の曝露の前または後に投与することができる。好ましくは、医薬組成物は、ウイルスのクリアランスを促進するか、またはインフルエンザ感染細胞を排除するために十分な用量で投与される。

20

## 【0017】

本発明によって提供される処置および予防方法は、抗ウイルス薬、ウイルス侵入阻害剤 (viral entry inhibitor)、またはウイルス付着阻害剤 (viral attachment inhibitor) を投与することをさらに含む。例示的な抗ウイルス薬には、それだけには限定されないが、ノイラミニダーゼ阻害剤、HA阻害剤、シアル酸阻害剤、またはM2イオンチャネル阻害剤が含まれる。これらの方法の特定の態様では、M2イオンチャネル阻害剤はアマンタジンまたはリマンタジンである。これらの方法の他の態様では、ノイラミニダーゼ阻害剤はザナミビルまたはリン酸オセルタミビルである。抗ウイルス薬は、インフルエンザウイルスへの被験体の曝露の前または後に投与することができる。

30

## 【0018】

本発明によって提供される処置および予防方法は、第2の抗インフルエンザA抗体を投与することをさらに含む。第2の抗体は、任意選択で、本明細書中に記載の抗体である。第2の抗体は、インフルエンザウイルスへの被験体の曝露の前または後に投与することができる。

## 【0019】

本発明は、被験体においてインフルエンザウイルス感染の存在を決定するための方法であって、(a) 被験体から得た生物学的試料を本明細書中に記載の抗体または医薬組成物のいずれか1つと接触させる工程と、(b) 生物学的試料に結合する抗体の量を検出する工程と、(c) 生物学的試料に結合する抗体の量を対照値と比較し、それから被験体におけるインフルエンザウイルスの存在を決定する工程とを含む方法を提供する。任意選択で、対照値は、被験体から得た対照試料を本明細書中に記載の抗体または医薬組成物のいずれか1つと接触させ、対照試料に結合する抗体の量を検出することによって決定される。

40

## 【0020】

本発明は、本明細書中に記載の抗体、組成物、または医薬組成物のいずれか1つを含む診断キットも提供する。

## 【0021】

本発明は、本明細書中に記載のワクチン組成物を含む予防キットをさらに提供する。ワクチンは多価ワクチンであることが好ましい。用語「多価ワクチン」は、1つを超える感染性因子 (infectious agent)、例えば、インフルエンザHA糖タンパ

50



ク質およびインフルエンザM2eポリペプチド、または分子のいくつかの異なるエピトープ、例えば、配列番号198、283、202、201、281、257、225、および216に示すHAエピトープに対して免疫応答を誘発する単一ワクチンを表す。あるいは、または加えて、用語多価ワクチンは、1つを超える感染性因子、例えば、インフルエンザHA糖タンパク質およびインフルエンザM2eポリペプチドに対して産生されるヒト抗体の組合せの投与を表すことを意味する。

【0022】

本発明の他の特長および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであり、それに包含される。

【図面の簡単な説明】

10

【0023】

【図1】図1は、遊離のM2ペプチドの有無における、M2発現構築体または対照ベクターをトランスフェクトした293-HEK細胞に対する本発明の3種の抗体、および対照hu14C2抗体の結合を示す写真である。

【図2】図2Aは、インフルエンザA/Puerto Rico/8/32に結合するヒトモノクローナル抗体を示すグラフである。図2Bは、インフルエンザA/Puerto Rico/8/32に結合するヒトモノクローナル抗体を示すグラフである。

【図3-1】図3Aは、M2バリエーションの細胞外ドメインのアミノ酸配列を示す表である（出現順に、それぞれ、配列番号1~3、679および5~40）。

【図3-2】図3Bは、図3Aに示されるM2バリエーションに結合するヒトモノクローナル抗インフルエンザ抗体の結合を示す棒グラフである。

20

【図3-3】図3Bは、図3Aに示されるM2バリエーションに結合するヒトモノクローナル抗インフルエンザ抗体の結合を示す棒グラフである。

【図3-4】図3Cは、図3Aに示されるM2バリエーションに結合するヒトモノクローナル抗インフルエンザ抗体の結合を示す棒グラフである。

【図3-5】図3Cは、図3Aに示されるM2バリエーションに結合するヒトモノクローナル抗インフルエンザ抗体の結合を示す棒グラフである。

【図4A】図4Aは、アラニンスキャニング変異誘発に供されたM2ペプチドに結合するヒトモノクローナル抗インフルエンザ抗体の結合を示す棒グラフである。

【図4B】図4Bは、アラニンスキャニング変異誘発に供されたM2ペプチドに結合するヒトモノクローナル抗インフルエンザ抗体の結合を示す棒グラフである。

30

【図5】図5は、CHO細胞株であるDG44において安定に発現されたインフルエンザ株A/HK/483/1997配列を表すM2タンパクへのMAb 8i10および23K12の結合を示す一連の棒グラフである。

【図6A】図6Aは、変異M2ペプチドへの抗M2抗体の交差反応結合を示す表である（出現順に、それぞれ、配列番号680~704）。

【図6B】図6Bは、切断されたM2ペプチドへのM2抗体の結合活性を示す表である（出現順に、それぞれ、配列番号680、705~724および19）。

【図7】図7は、ヒト抗インフルエンザモノクローナル抗体で処理されたインフルエンザ感染マウスの生存を示すグラフである。

40

【図8】図8は、抗M2抗体がM2eのN末端の高度に保存された領域に結合することを示す説明図である（配列番号19）。

【図9】図9は、粗製上清からの抗M2 rHMAbクローンがELISA上でインフルエンザに結合し、一方、対照の抗M2e mAb 14C2は容易にウイルスに結合しなかったことを示すグラフである。

【図10】図10は、抗M2 rHMAbがインフルエンザ感染細胞に結合したことを示す一連の写真である。MDCK細胞は、インフルエンザ（influenza）A/PR/8/32に感染させたかまたは感染させなかった。24時間後に粗製上清からのAb結合を試験した。データはFMA Tプレートスキャナーから収集した。

【図11】図11は、粗製上清からの抗M2 rHMAbクローンがインフルエンザのサブ

50

タイプであるH3N2、HK483、およびVN1203 M2タンパク質をトランスフェクトした細胞に結合したことを示すグラフである。インフルエンザ株であるH3N2、HK483、およびVN1203に対応する完全長M2 cDNAをコードするプラスミド、ならびに空の（モック（mock））プラスミド対照を293細胞に一過性にトランスフェクトした。14C2、8i10、23K12、および21B15 mAbはトランスフェクタントへの結合について試験され、AF647を結合体化した抗ヒトIgG二次抗体を用いて検出された。FACS分析後の特異的なmAb結合の平均蛍光強度を示す。

【図12-1】図12A~Bは、抗M2e mAbの可変領域のアミノ酸配列である。VHおよびVkについてのフレームワーク領域1~4（FR1~4）および相補性決定領域1~3（CDR1~3）を示す。FR、CDR、および遺伝子の名称は、IMGTデータベース（IMGT（登録商標）、International ImmunoGenetics Information system（登録商標）<http://www.imgt.org>）における命名法を使用して定義する。灰色ボックスは、薄青色ボックスで示されている生殖系列配列との同一性を表し、ハイフンはギャップを表し、白色ボックスは、生殖系列からのアミノ酸置換変異である。

10

【図12-2】図12A~Bは、抗M2e mAbの可変領域のアミノ酸配列である。VHおよびVkについてのフレームワーク領域1~4（FR1~4）および相補性決定領域1~3（CDR1~3）を示す。FR、CDR、および遺伝子の名称は、IMGTデータベース（IMGT（登録商標）、International ImmunoGenetics Information system（登録商標）<http://www.imgt.org>）における命名法を使用して定義する。灰色ボックスは、薄青色ボックスで示されている生殖系列配列との同一性を表し、ハイフンはギャップを表し、白色ボックスは、生殖系列からのアミノ酸置換変異である。

20

【図12-3】図12A~Bは、抗M2e mAbの可変領域のアミノ酸配列である。VHおよびVkについてのフレームワーク領域1~4（FR1~4）および相補性決定領域1~3（CDR1~3）を示す。FR、CDR、および遺伝子の名称は、IMGTデータベース（IMGT（登録商標）、International ImmunoGenetics Information system（登録商標）<http://www.imgt.org>）における命名法を使用して定義する。灰色ボックスは、薄青色ボックスで示されている生殖系列配列との同一性を表し、ハイフンはギャップを表し、白色ボックスは、生殖系列からのアミノ酸置換変異である。

30

【図12-4】図12A~Bは、抗M2e mAbの可変領域のアミノ酸配列である。VHおよびVkについてのフレームワーク領域1~4（FR1~4）および相補性決定領域1~3（CDR1~3）を示す。FR、CDR、および遺伝子の名称は、IMGTデータベース（IMGT（登録商標）、International ImmunoGenetics Information system（登録商標）<http://www.imgt.org>）における命名法を使用して定義する。灰色ボックスは、薄青色ボックスで示されている生殖系列配列との同一性を表し、ハイフンはギャップを表し、白色ボックスは、生殖系列からのアミノ酸置換変異である。

【図13】図13は、抗M2e mAbのパネルのTCN-032 Fabとの競合結合分析の結果を表すグラフである。指示された抗M2e mAbは、10μg/mLのTCN-032 Fab断片を用いて、または用いずにあらかじめ処理されたA/Hong Kong/483/97のM2を発現する安定CHOトランスフェクタントに結合させるために使用した。細胞表面に結合した抗M2e mAbは、ヤギ抗huIgG FcAlexafluor488 FACSで検出し、フローサイトメトリーによって分析した。結果は、1つの実験に由来する。

40

【図14A】図14Aは、抗M2e mAb TCN-032およびTCN-031がM2e由来合成ペプチドには結合しないが、ウイルス粒子およびウイルス感染細胞に結合する能力を表すグラフである。精製インフルエンザウイルス（A/Puerto Rico/8/34）をELISAウェル上に10μg/mLでコーティングし、抗M2e mAb

50

b TCN-031、TCN-032、ch14C2、およびHCMV mAb 2N9の結合を、HRP標識ヤギ抗ヒトFcを使用して評価した。示した結果は、3つの実験を代表している。

【図14B】図14Bは、抗M2e mAb TCN-032およびTCN-031がM2e由来合成ペプチドには結合しないが、ウイルス粒子およびウイルス感染細胞に結合する能力を表すグラフである。A/Fort Worth/1/50に由来するM2の23merの合成ペプチドを、ELISAウェル上に1μg/mlでコーティングし、mAb TCN-031、TCN-032、ch14C2、および2N9の結合をパネルaと同様に評価した。示した結果は、3つの実験を代表している。

【図14C】図14Cは、抗M2e mAb TCN-032およびTCN-031がM2e由来合成ペプチドには結合しないが、ウイルス粒子およびウイルス感染細胞に結合する能力を表すグラフである。MDCK細胞をA/Puerto Rico/8/34 (PR8)に感染させ、続いてmAb TCN-031、TCN-032、ch14C2、およびHCMV mAb 5J12を用いて染色した。抗体の結合をAlexafluor 647結合体化ヤギ抗ヒトIgG H&L抗体を使用して検出し、フローサイトメトリーによって定量化した。示した結果は、3つの実験を代表している。

【図14D】図14Dは、A/Fort Worth/1/50 (D20)のM2外部ドメインを安定にトランスフェクトしたHEK293細胞を、mAb TCN-031、TCN-032、または対照ch14C2を含む一過性トランスフェクション上清を用いて染色し、5μg/mlのM2eペプチドの有無において、M2への結合についてFMA Tによって分析したことを表す一連の写真である。モック(mock)トランスフェクト細胞は、ベクターだけを安定にトランスフェクトした293細胞である。示した結果は、1つの実験を代表している。

【図15A】図15A～Dは、マウスにおける抗M2 mAb TCN-031およびTCN-032の治療的有効性を表すグラフである。マウス(n=10)を5×LD<sub>50</sub> A/Vietnam/1203/04 (H5N1) (パネルA～B)に、またはマウス(n=5)を5×LD<sub>50</sub> A/Puerto Rico 8/34 (H1N1) (パネルC～D)に、鼻腔内接種によって感染させ、その後、感染後24、72、および120時間でmAbを3回腹腔内(ip)注射し(マウス1匹当たり合計3回のmAb注射)、14日間毎日計量した。生存率をaおよびcに示し、一方、マウスの体重変化率をBおよびDに示す。A/Vietnam/1203/04 (H5N1)に感染したマウスの処置試験について示した結果は、2つの実験を代表している。

【図15B】図15A～Dは、マウスにおける抗M2 mAb TCN-031およびTCN-032の治療的有効性を表すグラフである。マウス(n=10)を5×LD<sub>50</sub> A/Vietnam/1203/04 (H5N1) (パネルA～B)に、またはマウス(n=5)を5×LD<sub>50</sub> A/Puerto Rico 8/34 (H1N1) (パネルC～D)に、鼻腔内接種によって感染させ、その後、感染後24、72、および120時間でmAbを3回腹腔内(ip)注射し(マウス1匹当たり合計3回のmAb注射)、14日間毎日計量した。生存率をaおよびcに示し、一方、マウスの体重変化率をBおよびDに示す。A/Vietnam/1203/04 (H5N1)に感染したマウスの処置試験について示した結果は、2つの実験を代表している。

【図15C】図15A～Dは、マウスにおける抗M2 mAb TCN-031およびTCN-032の治療的有効性を表すグラフである。マウス(n=10)を5×LD<sub>50</sub> A/Vietnam/1203/04 (H5N1) (パネルA～B)に、またはマウス(n=5)を5×LD<sub>50</sub> A/Puerto Rico 8/34 (H1N1) (パネルC～D)に、鼻腔内接種によって感染させ、その後、感染後24、72、および120時間でmAbを3回腹腔内(ip)注射し(マウス1匹当たり合計3回のmAb注射)、14日間毎日計量した。生存率をaおよびcに示し、一方、マウスの体重変化率をBおよびDに示す。A/Vietnam/1203/04 (H5N1)に感染したマウスの処置試験について示した結果は、2つの実験を代表している。

10

20

30

40

50

【図15D】図15A～Dは、マウスにおける抗M2 mAb TCN-031およびTCN-032の治療的有効性を表すグラフである。マウス (n=10) を  $5 \times 10^5$  A/Vietnam/1203/04 (H5N1) (パネルA～B) に、またはマウス (n=5) を  $5 \times 10^5$  A/Puerto Rico 8/34 (H1N1) (パネルC～D) に、鼻腔内接種によって感染させ、その後、感染後24、72、および120時間でmAbを3回腹腔内 (i.p.) 注射し (マウス1匹当たり合計3回のmAb注射)、14日間毎日計量した。生存率をaおよびcに示し、一方、マウスの体重変化率をBおよびDに示す。A/Vietnam/1203/04 (H5N1) に感染したマウスの処置試験について示した結果は、2つの実験を代表している。

【図16】図16は、H5N1 A/Vietnam/1203/04でチャレンジした後に抗M2e mAb TCN-031およびTCN-032で処置したマウスの肺、肝臓、および脳におけるウイルス力価を表す一連のグラフである。BALB/Cマウス (n=19) を、 $400 \mu\text{g} / 200 \mu\text{L}$  の用量のTCN-031、TCN-032、対照ヒトmAb 2N9、対照キメラmAb ch14C2、PBSのi.p.注射で処置するか、または未処置のままにした。組織ウイルス力価を、肺において (局所的な複製の指標として)、ならびに肝臓および脳において (H5N1感染の特徴である全身性拡散の指標として)、感染後第3日目および第6日目に1群当たり3匹のマウスから決定した。

【図17】図17は、NK細胞による細胞溶解を増強することができるTCN-031およびTCN-032の能力を表すグラフである。MDC K細胞をA/Solomon Island/3/2006 (H1N1) ウイルスに感染させ、mAb TCN-031、TCN-032、またはサブクラスがマッチした陰性対照mAb 2N9で処理した。その後、細胞を精製ヒトNK細胞でチャレンジし、細胞溶解の結果として放出される乳酸脱水素酵素を吸光度によって測定した。結果は、2つの異なる正常なヒトドナーを用いた2つの別々の実験を代表している。

【図18】図18は、抗M2 mAbに結合したM2発現細胞の補体依存性細胞溶解 (CDC) を表すグラフである。A/Hong Kong/483/97のM2を発現する安定トランスフェクタントおよびモック対照を指示されたmAbで処理し、続いてヒト補体でチャレンジした。溶解した細胞をヨウ化プロビジウム染色に続くFACS分析によって可視化した。データは2つの実験を代表している。

【図19A】図19A～Cは、エピトープがM2eの高度に保存されたN末端に位置することを示す、抗M2e mAb TCN-031およびTCN-032のM2変異体への結合を表すグラフである。A/Fort Worth/1/50 (D20) (A) のM2外部ドメインの各位置で置換されたアラニンを含む変異体、またはA/Vietnam/1203/04 (VN) およびA/Hong Kong/483/97 (HK) (B) を含む40の野生型M2変異体を、293の細胞に一過性にトランスフェクトした。それぞれの野生型M2変異体の同一性を表6に列挙する。トランスフェクト細胞をmAb TCN-031、TCN-032、または対照ch14C2を用いて染色し、トランスフェクション後24時間におけるM2への結合についてFACSによって分析した。mAb TCN-031およびTCN-032は、M2eの1位、4位、または5位にアミノ酸置換を有するバリエーションに結合しない。(C) TCN-031およびTCN-032についての推定エピトープは、M2eの高度に保存された領域に生じ、ch14C2について見られる推定エピトープと異なる。(A) および (B) について示した結果は、3つの実験を代表している。

【図19B】図19A～Cは、エピトープがM2eの高度に保存されたN末端に位置することを示す、抗M2e mAb TCN-031およびTCN-032のM2変異体への結合を表すグラフである。A/Fort Worth/1/50 (D20) (A) のM2外部ドメインの各位置で置換されたアラニンを含む変異体、またはA/Vietnam/1203/04 (VN) およびA/Hong Kong/483/97 (HK) (B) を含む40の野生型M2変異体を、293の細胞に一過性にトランスフェクトした。それぞれの野生型M2変異体の同一性を表6に列挙する。トランスフェクト細胞をmAb T

10

20

30

40

50

CN-031、TCN-032、または対照ch14C2を用いて染色し、トランスフェクション後24時間におけるM2への結合についてFACSによって分析した。mAb TCN-031およびTCN-032は、M2eの1位、4位、または5位にアミノ酸置換を有するバリエーションに結合しない。(C) TCN-031およびTCN-032についての推定エピトープは、M2eの高度に保存された領域に生じ、ch14C2について見られる推定エピトープと異なる。(A)および(B)について示した結果は、3つの実験を代表している。

【図19C】図19A~Cは、エピトープがM2eの高度に保存されたN末端に位置することを示す、抗M2e mAb TCN-031およびTCN-032のM2変異体への結合を表すグラフである。A/Fort Worth/1/50(D20)(A)のM2外部ドメインの各位置で置換されたアラニンを含む変異体、またはA/Vietnam/1203/04(VN)およびA/Hong Kong/483/97(HK)(B)を含む40の野生型M2変異体を、293の細胞に一過性にトランスフェクトした。それぞれの野生型M2変異体の同一性を表6に列挙する。トランスフェクト細胞をmAb TCN-031、TCN-032、または対照ch14C2を用いて染色し、トランスフェクション後24時間におけるM2への結合についてFACSによって分析した。mAb TCN-031およびTCN-032は、M2eの1位、4位、または5位にアミノ酸置換を有するバリエーションに結合しない。(C) TCN-031およびTCN-032についての推定エピトープは、M2eの高度に保存された領域に生じ、ch14C2について見られる推定エピトープと異なる。(A)および(B)について示した結果は、3つの実験を代表している。

【図20】図20は、mAb TCN-031およびTCN-032がM2e上の同じ領域を認識することを表すグラフである。A/Hong Kong/483/97のM2を安定に発現するCHOトランスフェクタントを10 $\mu$ g/mLのTCN-031、TCN-032、または2N9を用いて染色し、その後、Alexafluor 647-標識TCN-031(TCN-031AF647)またはTCN-032(TCN-032AF647)を用いて検出し、フローサイトメトリーによって分析した。結果は3つの実験を代表している。

【図21】図21は、抗M2e mAb TCN-031およびTCN-032がH1N1 A/California/4/09に感染した細胞に結合することを表すグラフである。MDCK細胞をインフルエンザA株H1N1 A/Memphis/14/96、H1N1 A/California/4/09に感染させ、またはモック感染させた。感染後24時間で、細胞をmAb TCN-031、TCN-032、または対照ch14C2を用いて染色し、M2への結合についてFACSによって分析した。示した結果は1つの実験についてのものである。

【発明を実施するための形態】

#### 【0024】

詳細な説明

インフルエンザウイルスは、A、BおよびCの3つの型からなる。インフルエンザAウイルスは、ヒト、ウマ、海洋哺乳動物、ブタ、フェレット、およびニワトリを含めた多種多様なトリおよび哺乳動物に感染する。動物において、ほとんどのインフルエンザAウイルスは、気道および腸管の軽度の局所的な感染を引き起こす。しかし、死亡率が100%に達する場合のある、家禽における全身性感染を引き起こす、H5N1などの病原性の高いインフルエンザA株が存在する。インフルエンザAに感染した動物は、しばしばインフルエンザウイルスのリザーバとして作用し、特定のサブタイプは、種の壁を越えてヒトに渡ることが示されている。

#### 【0025】

インフルエンザAウイルスは、ウイルス付着および細胞放出に必要とされる表面糖タンパク質、すなわち、赤血球凝集素(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)をコードする2つの遺伝子の抗原性領域内の対立遺伝子変異に基づいてサブタイプに分類することがで

きる。他の主要なウイルスタンパク質には、核タンパク質、ヌクレオカプシド構造タンパク質、膜タンパク質（M1およびM2）、ポリメラーゼ（PA、PBおよびPB2）、ならびに非構造タンパク質（NS1およびNS2）が含まれる。現在、HAの16のサブタイプ（H1～H16）および9つのNA（N1～N9）抗原バリエーションがインフルエンザAウイルスにおいて公知である。以前は、わずか3つのサブタイプがヒトに広まることが公知であった（H1N1、H1N2、およびH3N2）。

#### 【0026】

しかし、近年、トリインフルエンザAの病原性のH5N1サブタイプは、1997年および2003年に香港で記録されたように種の壁を越え、ヒトに感染し、数人の患者の死に至ったことが報告されている。ヒトにおいて、トリインフルエンザウイルスは、気道ならびに腸管、肝臓、脾臓、腎臓、および他の臓器の細胞に感染する。トリインフルエンザ感染症の症状には、発熱、息切れおよび咳を含めた呼吸困難、リンパ球減少症、下痢、ならびに血糖値調節障害が含まれる。季節性インフルエンザと対照的に、最もリスクのある群は、集団の大部分を構成する健康な成人である。特定のトリインフルエンザAサブタイプ、特にH5N1の高い病原性、およびクロスオーバーしてヒトに感染するその実証された能力のために、実際の流行および世界的流行の脅威を含めた、これらのウイルス株に関連した重大な経済的リスクおよび公衆衛生リスクが存在する。脅威の規模は、5000万人を超える人が死亡した1918年のインフルエンザの世界的流行によって例示される。

#### 【0027】

現在、H5N1感染症の有効なワクチンは利用可能でなく、したがって、免疫グロブリンを用いた受動免疫療法が代替の戦略となり得る。1918年の世界的流行の間の受動免疫の使用により、死亡率が半減したと報告されている。したがって、ヒトにおける抗体の治療上の利益の観点から、H5N1を含めたインフルエンザ感染症を中和することができる抗体、好ましくはヒト抗体の必要性が存在する。

#### 【0028】

本発明は、2つのインフルエンザタンパク質、すなわち、赤血球凝集素（HA）およびマトリックス2外部ドメイン（M2e）に対して産生されるヒト抗体を含む組成物を提供し、これらの組成物は、医薬品、特にH5N1を含めたインフルエンザ感染症の診断、予防、および処置のための医薬品において使用することができることを示す。

#### 【0029】

##### HuM2e抗体

本発明は、M2eに対して特異的である完全ヒトモノクローナル抗体を提供する。任意選択で、抗体は、ヒトドナーのB細胞から単離される。例示的なモノクローナル抗体には、本明細書中に記載のTCN-032（8I10）、21B15、TCN-031（23K12）、3241\_\_G23、3244\_\_I10、3243\_\_J07、3259\_\_J21、3245\_\_O19、3244\_\_H04、3136\_\_G05、3252\_\_C13、3255\_\_J06、3420\_\_I23、3139\_\_P23、3248\_\_P18、3253\_\_P10、3260\_\_D19、3362\_\_B11、および3242\_\_P05が含まれる。あるいは、モノクローナル抗体は、TCN-032（8I10）、21B15、TCN-031（23K12）、3241\_\_G23、3244\_\_I10、3243\_\_J07、3259\_\_J21、3245\_\_O19、3244\_\_H04、3136\_\_G05、3252\_\_C13、3255\_\_J06、3420\_\_I23、3139\_\_P23、3248\_\_P18、3253\_\_P10、3260\_\_D19、3362\_\_B11、および3242\_\_P05と同じエピトープに結合する抗体である。この抗体は、本明細書中でそれぞれhuM2e抗体と呼ぶ。huM2e抗体は、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含む：a）インフルエンザウイルスのマトリックス2外部ドメイン（M2e）ポリペプチドの細胞外ドメイン中のエピトープに結合する；b）インフルエンザA感染細胞に結合する；またはc）インフルエンザAウイルスに結合する。

#### 【0030】

huM2e抗体が結合するエピトープは、M2ポリペプチドの非直鎖状エピトープであ

る。好ましくは、エピトープは、M2eポリペプチドのアミノ末端領域を含む。より好ましくは、エピトープは、アミノ酸配列SLLTEV（配列番号42）を完全に、または部分的に含む。最も好ましくは、エピトープは、配列番号1に従う番号付けにおいて、M2eポリペプチドの2位、5位および6位のアミノ酸を含む。2位のアミノ酸はセリンであり、5位のアミノ酸はトレオニンであり、6位のアミノ酸はグルタミン酸である。

#### 【0031】

huM2e抗体は、配列番号44、277、276、50、236、235、116、120、124、128、132、136、140、144、148、152、156、160、164、168、172、または176のアミノ酸配列を有する重鎖可変、および配列番号46、52、118、122、126、130、134、138、142、146、150、154、158、162、166、170、174、または178のアミノ酸配列を有する軽鎖可変を含む。好ましくは、3つの重鎖CDRは、配列番号72、74、76、103、105、107、179、180、181、187、188、189、197、203、204、205、21、212、213、228、229、230、237、238、252、253、254、260、261、262、268、269、270、284、285、286、293、294、295、および301（Kabata方法によって決定）または配列番号109、110、76、112、113、107、182、183、181、190、191、189、197、206、207、205、214、215、213、232、230、239、240、238、255、256、254、263、264、262、271、272、270、287、288、286、296、297、295、および304（Chothia方法によって決定）のアミノ酸配列と少なくとも90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号59、60、61、92、94、96、184、185、186、192、193、194、208、209、210、217、218、226、223、234、241、243、258、259、265、267、273、274、275、282、291、および300（Kabata方法によって決定）または配列番号59、60、61、92、94、96、184、185、186、192、193、194、208、209、210、217、218、226、223、234、241、243、258、259、265、267、273、274、275、282、291、および300（Chothia方法によって決定）のアミノ酸配列と少なくとも90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む3つのCDRを有する。抗体はM2eに結合する。

#### 【0032】

M2e抗体の重鎖は、例えば、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子などの生殖系列V（可変）遺伝子に由来する。

#### 【0033】

本発明のM2e抗体は、ヒトIgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列によってコードされる可変重鎖（V<sub>H</sub>）領域を含む。IgHV4生殖系列遺伝子配列は、例えば、受託番号L10088、M29812、M95114、X56360およびM95117として示される。IgHV3生殖系列遺伝子配列は、例えば、受託番号X92218、X70208、Z27504、M99679およびAB019437として示される。本発明のM2e抗体は、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列と少なくとも80%相同である核酸配列によってコードされるV<sub>H</sub>領域を含む。好ましくは、核酸配列は、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列と少なくとも98%、99%相同である。M2e抗体のV<sub>H</sub>領域は、IgHV4またはIgHV3 V<sub>H</sub>生殖系列遺伝子配列によってコードされるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列と少なくとも80%相同である。好ましくは、M2e抗体のV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列は、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、IgHV4またはIgHV

3 生殖系列遺伝子配列によってコードされる配列と少なくとも 98%、99% 相同である。

#### 【0034】

本発明の M2e 抗体は、ヒト IgKV1 生殖系列遺伝子配列によってコードされる可変軽鎖 (V<sub>L</sub>) 領域も含む。ヒト IgKV1 V<sub>L</sub> 生殖系列遺伝子配列は、例えば、受託番号 X59315、X59312、X59318、J00248 および Y14865 として示される。あるいは、M2e 抗体は、IgKV1 生殖系列遺伝子配列と少なくとも 80% 相同である核酸配列によってコードされる V<sub>L</sub> 領域を含む。好ましくは、核酸配列は、IgKV1 生殖系列遺伝子配列と少なくとも 90%、95%、96%、97% 相同であり、より好ましくは、IgKV1 生殖系列遺伝子配列と少なくとも 98%、99% 相同である。M2e 抗体の V<sub>L</sub> 領域は、IgKV1 生殖系列遺伝子配列によってコードされる V<sub>L</sub> 領域のアミノ酸配列と少なくとも 80% 相同である。好ましくは、M2e 抗体の V<sub>L</sub> 領域のアミノ酸配列は、IgKV1 生殖系列遺伝子配列によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも 90%、95%、96%、97% 相同であり、より好ましくは、IgKV1 生殖系列遺伝子配列によってコードされる配列と少なくとも 98%、99% 相同である。

10

#### 【0035】

別の態様では、本発明は、本発明による h u M 2 e 抗体を含む組成物を提供する。様々な態様では、組成物は、抗ウイルス薬、ウイルス侵入阻害剤、またはウイルス付着阻害剤をさらに含む。抗ウイルス薬は、例えば、ノイラミニダーゼ阻害剤、HA 阻害剤、シアル酸阻害剤、または M2 イオンチャネル阻害剤である。M2 イオンチャネル阻害剤は、例えば、アマンタジンまたはリマンタジンである。ノイラミニダーゼ阻害剤は、例えば、ザナミビルまたはリン酸オセルタミビルである。さらなる態様では、組成物は、第 2 の抗インフルエンザ A 抗体をさらに含む。

20

#### 【0036】

さらなる態様では、本発明による h u M 2 e 抗体は、治療剤または検出可能な標識と作動可能に連結している。

#### 【0037】

さらに、本発明は、被験体に h u M 2 e 抗体を投与することによって、免疫応答を刺激し、インフルエンザウイルス感染症の症状を処置し、予防し、または緩和するため方法を提供する。

30

#### 【0038】

任意選択で、被験体に、それだけには限定されないが、インフルエンザウイルス抗体、抗ウイルス薬 (ノイラミニダーゼ阻害剤、HA 阻害剤、シアル酸阻害剤もしくは M2 イオンチャネル阻害剤など)、ウイルス侵入阻害剤またはウイルス付着阻害剤などの第 2 の薬剤をさらに投与する。M2 イオンチャネル阻害剤は、例えば、アマンタジンまたはリマンタジンである。ノイラミニダーゼ阻害剤は、例えば、ザナミビルまたはリン酸オセルタミビルである。被験体は、インフルエンザウイルス感染症を患っているか、またはそれを発症する素因がある (例えば自己免疫疾患または炎症性障害など)。

#### 【0039】

別の態様では、本発明は、インフルエンザウイルスへの曝露の前および／または後に、被験体に本発明の h u M 2 e 抗体を投与する方法を提供する。例えば、本発明の h u M 2 e 抗体を用いて、拒絶インフルエンザ感染症を処置または予防する。h u M 2 e 抗体は、ウイルスのクリアランスを促進するか、またはインフルエンザ A 感染細胞を排除するために十分な用量で投与される。

40

#### 【0040】

また、本発明は、患者から得た生物学的試料を h u m M 2 e 抗体と接触させること；生物学的試料に結合する抗体の量を検出すること；生物学的試料に結合する抗体の量を対照値と比較することによる、患者中におけるインフルエンザウイルス感染症の存在を決定するため方法を含む。

#### 【0041】

50



本発明はさらに、h u M 2 e 抗体を含む診断キットを提供する。

【0042】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであり、それに包含される。

【0043】

本発明は、マトリックス2 (M2) ポリペプチドの細胞外ドメインに対して特異的な完全ヒトモノクローナル抗体を提供する。この抗体は、本明細書中でそれぞれh u M 2 e 抗体と呼ぶ。

【0044】

M2とは、インフルエンザウイルスおよびウイルス感染した細胞の表面上にホモ四量体として存在する、96個のアミノ酸の膜貫通タンパク質である。M2は、インフルエンザA株全体にわたって高度に保存されている23個のアミノ酸の外部ドメイン(M2e)を含む。1918年に流行した株以降はわずかなアミノ酸変化しか起こっておらず、したがって、M2eはインフルエンザ治療の魅力的な標的である。以前の研究では、M2eの直鎖状配列に対応するペプチドを用いて免疫化して、M2外部ドメイン(M2e)に特異的なモノクローナル抗体を誘導していた。対照的に、本発明は、完全長M2を細胞系内で発現させ、これにより、この細胞によって発現されたM2eに結合したヒト抗体の同定が可能となる新規プロセスを提供する。h u M 2 e 抗体は、M2をトランスフェクトした細胞上のコンフォメーション決定基、ならびにインフルエンザ感染細胞上またはウイルス自体上のネイティブM2に結合することが示されている。h u M 2 e 抗体は、直鎖状M2eペプチドには結合しなかったが、やはり細胞系内へのcDNAのトランスフェクトによって発現される、いくつかの天然のM2バリエーションには結合する。したがって、本発明は、非常に幅広い範囲のインフルエンザAウイルス株に対して新規の特異性を示す、ヒトモノクローナル抗体の同定および産生を可能にする。これらの抗体は、インフルエンザA感染症を同定するために診断的に、かつインフルエンザA感染症を処置するために治療的に使用し得る。

【0045】

本発明のh u M 2 e 抗体は、以下の特徴のうちの1つまたは複数を有する：h u M 2 e 抗体は、a) インフルエンザウイルスのマトリックス2 (M2) ポリペプチドの細胞外ドメイン中のエピトープに結合する；b) インフルエンザA感染細胞に結合する；および/またはc) インフルエンザAウイルス(すなわちバイロン(v i r o n))に結合する。本発明のh u M 2 e 抗体は、ADCCなどの免疫エフェクター機構によってインフルエンザ感染細胞を排除し、インフルエンザバイロンに結合することによって直接のウイルス排除を促進する。本発明のh u M 2 e 抗体は、M2eポリペプチドのアミノ末端領域に結合する。好ましくは、本発明のh u M 2 e 抗体は、N末端のメチオニン残基が存在しないM2eポリペプチドのアミノ末端領域に結合する。例示的なM2e配列には、以下の表1に記載の配列が含まれる。

【0046】

10

20

30

【表 1 - 1】

表1

| 型 | 名称                                  | サブタイプ   | M2E 配列                    | 配列番号    |
|---|-------------------------------------|---------|---------------------------|---------|
| A | BREVIG MISSION.1.1918               | H1N1    | MSLLTEVETPTRNEWGCRCNDSSD  | 配列番号 1  |
| A | FORT MONMOUTH.1.1947                | H1N1    | MSLLTEVETPTKNEWGCRCNDSSD  | 配列番号 2  |
| A | .SINGAPORE.02.2005                  | H3N2    | MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD  | 配列番号 3  |
| A | WISCONSIN.10.98                     | H1N1    | MSLLTEVETPIRNGWECKCNDSSD  | 配列番号 4  |
| A | WISCONSIN.301.1976                  | H1N1    | MSLLTEVETPIRSEWGCRCNDSSD  | 配列番号 5  |
| A | PANAMA.1.66                         | H2N2    | MSFLPEVETPIRNEWGCRCNDSSD  | 配列番号 6  |
| A | NEW YORK.321.1999                   | H3N2    | MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSN  | 配列番号 7  |
| A | CARACAS.1.71                        | H3N2    | MSLLTEVETPIRKEWGCRCNDSSD  | 配列番号 8  |
| A | TAIWAN.3.71                         | H3N2    | MSFLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD  | 配列番号 9  |
| A | WUHAN.359.95                        | H3N2    | MSLPTEVETPIRSEWGCRCNDSSD  | 配列番号 10 |
| A | HONG KONG.1144.99                   | H3N2    | MSLLPEVETPIRNEWGCRCNDSSD  | 配列番号 11 |
| A | HONG KONG.1180.99                   | H3N2    | MSLLPEVETPIRNGWGCRCNDSSD  | 配列番号 12 |
| A | HONG KONG.1774.99                   | H3N2    | MSLLTEVETPTRNGWECCRCGSSD  | 配列番号 13 |
| A | NEW YORK.217.02                     | H1N2    | MSLLTEVETPIRNEWWEYRCNDSSD | 配列番号 14 |
| A | NEW YORK.300.2003                   | H1N2    | MSLLTEVETPIRNEWWEYRCSDSSD | 配列番号 15 |
| A | SWINE.SPAIN.54008.2004              | H3N2    | MSLLTEVETPTRNGWECCRYSDSSD | 配列番号 16 |
| A | GUANGZHOU.333.99                    | H9N2    | MSFLTEVETLTRNGWECCRCSDSSD | 配列番号 17 |
| A | HONG KONG.1073.99                   | H9N2    | MSLLTEVETLTRNGWECCRCSDSSD | 配列番号 18 |
| A | HONG KONG.1.68                      | H3N2    | MSLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD  | 配列番号 19 |
| A | SWINE.HONG KONG.126.1982            | H3N2    | MSLLTEVETPIRSEWGCRCNDSGD  | 配列番号 20 |
| A | NEW YORK.703.1995                   | H3N2    | MSLLTEVETPIRNEWGCRCNGSSD  | 配列番号 21 |
| A | SWINE.QUEBEC.192.81                 | H1N1    | MSLPTEVETPIRNEWGCRCNDSSD  | 配列番号 22 |
| A | PUERTO RICO.8.34                    | H1N1    | MSLLTEVETPIRNEWGCRCNGSSD  | 配列番号 23 |
| A | HONG KONG.485.97                    | H5N1    | MSLLTEVDTLTRNGWGCRCSDSSD  | 配列番号 24 |
| A | HONG KONG.542.97                    | H5N1    | MSLLTEVETLTRNGWGCRCSDSSD  | 配列番号 25 |
| A | SILKY<br>CHICKEN.SHANTOU.1826.2004  | H9N2    | MSLLTEVETPTRNGWECKCSDSSD  | 配列番号 26 |
| A | CHICKEN.TAIWAN.0305.04              | H6N1    | MSLLTEVETHTRNGWECKCSDSSD  | 配列番号 27 |
| A | QUAIL.ARKANSAS.16309-7.94           | H7N3NSA | MSLLTEVETPTRNGWECKCSDSSD  | 配列番号 28 |
| A | HONG KONG.486.97                    | H5N1    | MSLLTEVETLTRNGWGCRCSDSSD  | 配列番号 29 |
| A | CHICKEN.PENNSYLVANIA.1355<br>2-1.98 | H7N2NSB | MSLLTEVETPTRDGWECKCSDSSD  | 配列番号 30 |

10

20

30

40

【 0 0 4 7 】

【表 1 - 2】

|   |                                      |      |                           |         |
|---|--------------------------------------|------|---------------------------|---------|
| A | CHICKEN.HEILONGJIANG.48.01           | H9N2 | MSLLTEVETPTRNGWGCRCSDDSSD | 配列番号 31 |
| A | SWINE.KOREA.S5.2005                  | H1N2 | MSLLTEVETPTRNGWECKCNDSSD  | 配列番号 32 |
| A | HONG KONG.1073.99                    | H9N2 | MSLLTEVETLTRNGWECKCSDSSD  | 配列番号 33 |
| A | WISCONSIN.3523.88                    | H1N1 | MSLLTEVETPIRNEWGCKCNDSSD  | 配列番号 34 |
| A | X-31 ワクチン株                           | H3N2 | MSFLTEVETPIRNEWGCRGNGSSD  | 配列番号 35 |
| A | CHICKEN.ROSTOCK.8.1934               | H7N1 | MSLLTEVETPTRNGWEKRCNDSSD  | 配列番号 36 |
| A | ENVIRONMENT.NEW<br>YORK.16326-1.2005 | H7N2 | MSLLTEVETPIRKGWECNCSDSSD  | 配列番号 37 |
| A | INDONESIA.560H.2006                  | H5N1 | MSLLTEVETPTRNEWECRCSDSSD  | 配列番号 38 |
| A | CHICKEN.HONG KONG.SF1.03             | H9N2 | MSLLTGVETHTRNGWGCKCSDSSD  | 配列番号 39 |
| A | CHICKEN.HONGKONG.YU427.0<br>3        | H9N2 | MSLLPEVETHTRNGWGCRCSDDSSD | 配列番号 40 |

10

20

30

一実施形態では、本発明の h u M 2 e 抗体は、配列番号 1 に従う番号付けにおいて、M 2 e の 2 位～7 位のアミノ酸残基を完全にまたは部分的に含む M 2 e に結合する。例えば、本発明の h u M 2 e 抗体は、アミノ酸配列 S L L T E V E T (配列番号 4 1) に完全にまたは部分的に結合し、最も好ましくは、本発明の h u M 2 e 抗体は、アミノ酸配列 S L L T E V (配列番号 4 2) に完全にまたは部分的に結合し、好ましくは、本発明の h u M 2 e 抗体は、M 2 e タンパク質の非直鎖状エピトープに結合する。例えば、h u M 2 e 抗体は、配列番号 1 に従う番号付けにおいて、M 2 e ポリペプチドの 2 位、5 位および 6 位を含むエピトープに結合し、ここで、a) 2 位のアミノ酸はセリンであり；b) 5 位のアミノ酸はトレオニンであり；c) 6 位のアミノ酸はグルタミン酸である。このエピトープに結合する例示的な h u M 2 e モノクローナル抗体は、本明細書中に記載の T C N - 0 3 2 ( 8 I 1 0 )、2 1 B 1 5、T C N - 0 3 1 ( 2 3 K 1 2 )、3 2 4 1 \_ \_ G 2 3、3 2 4 4 \_ \_ I 1 0、3 2 4 3 \_ \_ J 0 7、3 2 5 9 \_ \_ J 2 1、3 2 4 5 \_ \_ O 1 9、3 2 4 4 \_ \_ H 0 4、3 1 3 6 \_ \_ G 0 5、3 2 5 2 \_ \_ C 1 3、3 2 5 5 \_ \_ J 0 6、3 4 2 0 \_ \_ I 2 3、3 1 3 9 \_ \_ P 2 3、3 2 4 8 \_ \_ P 1 8、3 2 5 3 \_ \_ P 1 0、3 2 6 0 \_ \_ D 1 9、3 3 6 2 \_ \_ B 1 1、および 3 2 4 2 \_ \_ P 0 5 抗体である。

## 【0048】

T C N - 0 3 2 ( 8 I 1 0 ) 抗体は、以下の配列番号 4 3 に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域 (配列番号 4 4)、以下の配列番号 2 7 8 に示す核酸配列によってコードされる短い重鎖可変領域 (配列番号 2 7 7)、以下の配列番号 1 9 6 に示す核酸配列によってコードされる長い重鎖可変領域 (配列番号 2 7 6)、および配列番号 4 5 に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域 (配列番号 4 6) を含む。

## 【0049】

以下の配列中で、C h o t h i a, C ら (1989 年、Nature、342 巻：877～883 頁) によって定義される C D R を包含するアミノ酸に下線を引き、K a b a t E. A. ら (1991 年、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第 5 版、NIH Publication 91～3242 号、U. S. Department of Health and Human Services.) によって定義される C D R を太字で強調する。

## 【0050】

T C N - 0 3 2 ( 8 I 1 0 ) 抗体の重鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：N Y Y W S (配列番号 7 2)、F I Y Y G G N T K Y N P S L K S (配列番号 7 4) および A S C S G G Y C I L D (配列番号 7 6)。T C N - 0 3 2 ( 8 I 1 0 ) 抗体の軽鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q N I Y K Y L

40

50

N（配列番号59）、AASGLQS（配列番号61）およびQQSYSPLT（配列番号63）。

【0051】

TCN-032（8I10）抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GSSISN（配列番号109）、FIYYGGNTK（配列番号110）およびASCSSGGYCILD（配列番号76）。TCN-032（8I10）抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQNIYKYL N（配列番号59）、AASGLQS（配列番号61）およびQQSYSPLT（配列番号63）。

【0052】

【化 1】

## TCN-032 (8I10) VHヌクレオチド配列 : ( 配列番号 43)

CAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTCTCCCTGACGATGAG  
 CTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCGTCTTGTAGTGGTGGTT  
 ACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCG

## TCN-032 (8I10) VH アミノ酸配列 : ( 配列番号 44)

10

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q        | V        | Q        | L | Q        | E        | S        | G        | P        | G        | L        | V        | K        | P        | S        | E        | T        | L        | S        | L        | T        |
| C        | T        | V        | S | <u>G</u> | <u>S</u> | <u>S</u> | <u>I</u> | <u>S</u> | <b>N</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>W</b> | <b>S</b> | W        | I        | R        | Q        | S        | P        | G        |
| K        | G        | L        | E | <u>W</u> | <u>I</u> | <u>G</u> | <b>F</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>N</b> | <b>T</b> | <b>K</b> | <b>Y</b> | <b>N</b> | <b>P</b> | <b>S</b> | <b>L</b> |
| <b>K</b> | <b>S</b> | R        | V | T        | I        | S        | Q        | D        | T        | S        | K        | S        | Q        | V        | S        | L        | T        | M        | S        | S        |
| V        | T        | A        | A | E        | S        | A        | V        | Y        | F        | C        | A        | R        | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>C</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> | <b>C</b> |
| <u>I</u> | <u>L</u> | <u>D</u> | Y | W        | G        | Q        | G        | T        | L        | V        | T        | V        | S        |          |          |          |          |          |          |          |

## TCN-032 (8I10) VH 短いヌクレオチド配列 : ( 配列番号 278)

20

CAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTCTCCCTGACGATGAG  
 CTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCGTCTTGTAGTGGTGGTT  
 ACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGT

## TCN-032 (8I10) VH 短いアミノ酸配列 : ( 配列番号 277)

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q        | V        | Q        | L | Q        | E        | S        | G        | P        | G        | L        | V        | K        | P        | S        | E        | T        | L        | S        | L        | T        |
| C        | T        | V        | S | <u>G</u> | <u>S</u> | <u>S</u> | <u>I</u> | <u>S</u> | <b>N</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>W</b> | <b>S</b> | W        | I        | R        | Q        | S        | P        | G        |
| K        | G        | L        | E | <u>W</u> | <u>I</u> | <u>G</u> | <b>F</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>N</b> | <b>T</b> | <b>K</b> | <b>Y</b> | <b>N</b> | <b>P</b> | <b>S</b> | <b>L</b> |
| <b>K</b> | <b>S</b> | R        | V | T        | I        | S        | Q        | D        | T        | S        | K        | S        | Q        | V        | S        | L        | T        | M        | S        | S        |
| V        | T        | A        | A | E        | S        | A        | V        | Y        | F        | C        | A        | R        | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>C</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> | <b>C</b> |
| <u>I</u> | <u>L</u> | <u>D</u> | Y | W        | G        | Q        | G        | T        | L        | V        | T        |          |          |          |          |          |          |          |          |          |

30

## TCN-032 (8I10) VH 長いヌクレオチド配列 : ( 配列番号 196)

CAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTCTCCCTGACGATGAG  
 CTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCGTCTTGTAGTGGTGGTT  
 ACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

40

【 0 0 5 3 】

【化 2】

## TCN-032 (8I10) VH 長いアミノ酸配列

:( 配列番号 276)

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q        | V        | Q        | L | Q        | E        | S        | G        | P        | G        | L        | V        | K        | P        | S        | E        | T        | L        | S        | L        | T        |
| C        | T        | V        | S | <u>G</u> | <u>S</u> | <u>S</u> | <u>I</u> | <u>S</u> | <u>N</u> | <u>Y</u> | <u>Y</u> | <u>W</u> | <u>S</u> | <u>W</u> | <u>I</u> | <u>R</u> | <u>Q</u> | <u>S</u> | <u>P</u> | <u>G</u> |
| K        | G        | L        | E | <u>W</u> | <u>I</u> | <u>G</u> | <u>F</u> | <u>I</u> | <u>Y</u> | <u>Y</u> | <u>G</u> | <u>G</u> | <u>N</u> | <u>T</u> | <u>K</u> | <u>Y</u> | <u>N</u> | <u>P</u> | <u>S</u> | <u>L</u> |
| <b>K</b> | <b>S</b> | R        | V | T        | I        | S        | Q        | D        | T        | S        | K        | S        | Q        | V        | S        | L        | T        | M        | S        | S        |
| V        | T        | A        | A | E        | S        | A        | V        | Y        | F        | C        | A        | R        | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>C</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> | <b>C</b> |
| <u>I</u> | <u>L</u> | <u>D</u> | Y | W        | G        | Q        | G        | T        | L        | V        | T        | V        | S        | S        |          |          |          |          |          |          |

10

## TCN-032 (8I10) VL ヌクレオチド配列

:( 配列番号 45)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCGAGTCAGAACATTTACAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCAGGGA  
 AAGCCCCTAAGGGCCTGATCTCTGCTGCATCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT  
 AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTT  
 TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAGGG  
 TGGAGATCAAAC

## TCN-032 (8I10) VL アミノ酸配列

:( 配列番号 46)

Kabatは太字、Chothiaは下線

|   |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---|---|---|---|---|---|---|
| D | I | Q        | M        | T        | Q        | S        | P        | S        | S        | L        | S        | A        | S        | V | G | D | R | V | T | I |
| T | C | <b>R</b> | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>Q</b> | <b>N</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>K</b> | <b>Y</b> | <b>L</b> | <b>N</b> | W        | Y | Q | Q | R | P | G | K |
| A | P | K        | G        | L        | I        | S        | <b>A</b> | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>L</b> | <b>Q</b> | <b>S</b> | G | V | P | S | R | F | S |
| G | S | G        | S        | G        | T        | D        | F        | T        | L        | T        | I        | T        | S        | L | Q | P | E | D | F | A |
| T | Y | Y        | C        | <u>Q</u> | <u>Q</u> | <u>S</u> | <u>Y</u> | <u>S</u> | <u>P</u> | <u>P</u> | <u>L</u> | <u>T</u> | F        | G | G | G | T | R | V | E |
| I | K |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |   |   |   |   |   |   |   |

20

21B15抗体は、以下の配列番号47に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号44）、以下の配列番号278に示す核酸配列によってコードされる短い重鎖可変領域（配列番号277）、以下の配列番号196に示す核酸配列によってコードされる長い重鎖可変領域（配列番号276）、および配列番号48に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号46）を含む。

30

【0054】

以下の配列中で、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

【0055】

21B15抗体の重鎖CDRは、Kabat定義に従った以下の配列を有する：NYYSWS（配列番号72）、FIYYGGNTKYNPSSLKS（配列番号74）およびASCSGGYCI LD（配列番号76）。21B15抗体の軽鎖CDRは、Kabat定義に従った以下の配列を有する：RASQNIYKYLN（配列番号59）、AASGLQS（配列番号61）およびQQSYSPPLT（配列番号63）。

40

【0056】

21B15抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GSSISN（配列番号109）、FIYYGGNTK（配列番号110）およびASCSGGYCI LD（配列番号76）。21B15抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQNIYKYLN（配列番号59）、AASGLQS（配列番号61）およびQQSYSPPLT（配列番号63）。

【0057】

【化 3】

**21B15 VH ヌクレオチド配列 : ( 配列番号 47)**

CAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTCTCCCTGACGATGAG  
 CTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCGTCTTGTAAGTGGTGGTT  
 ACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG

**21B15 VH アミノ酸配列 : ( 配列番号 44)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q        | V        | Q        | L | Q        | E        | S        | G        | P        | G        | L        | V        | K        | P        | S        | E        | T        | L        | S        | L        | T        |
| C        | T        | V        | S | <u>G</u> | <u>S</u> | <u>S</u> | <u>I</u> | <u>S</u> | <b>N</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>W</b> | <b>S</b> | W        | I        | R        | Q        | S        | P        | G        |
| K        | G        | L        | E | <u>W</u> | <u>I</u> | <u>G</u> | <b>F</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>N</b> | <b>T</b> | <b>K</b> | <b>Y</b> | <b>N</b> | <b>P</b> | <b>S</b> | <b>L</b> |
| <b>K</b> | <b>S</b> | R        | V | T        | I        | S        | Q        | D        | T        | S        | K        | S        | Q        | V        | S        | L        | T        | M        | S        | S        |
| V        | T        | A        | A | E        | S        | A        | V        | Y        | F        | C        | A        | R        | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>C</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> | <b>C</b> |
| <u>I</u> | <u>L</u> | <u>D</u> | Y | W        | G        | Q        | G        | T        | L        | V        | T        | V        | S        |          |          |          |          |          |          |          |

**21B15 VH 短いヌクレオチド配列 : ( 配列番号 278)**

CAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTCTCCCTGACGATGAG  
 CTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCGTCTTGTAAGTGGTGGTT  
 ACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT

**21B15 VH 短いアミノ酸配列 : ( 配列番号 277)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q        | V        | Q        | L | Q        | E        | S        | G        | P        | G        | L        | V        | K        | P        | S        | E        | T        | L        | S        | L        | T        |
| C        | T        | V        | S | <u>G</u> | <u>S</u> | <u>S</u> | <u>I</u> | <u>S</u> | <b>N</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>W</b> | <b>S</b> | W        | I        | R        | Q        | S        | P        | G        |
| K        | G        | L        | E | <u>W</u> | <u>I</u> | <u>G</u> | <b>F</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>N</b> | <b>T</b> | <b>K</b> | <b>Y</b> | <b>N</b> | <b>P</b> | <b>S</b> | <b>L</b> |
| <b>K</b> | <b>S</b> | R        | V | T        | I        | S        | Q        | D        | T        | S        | K        | S        | Q        | V        | S        | L        | T        | M        | S        | S        |
| V        | T        | A        | A | E        | S        | A        | V        | Y        | F        | C        | A        | R        | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>C</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> | <b>C</b> |
| <u>I</u> | <u>L</u> | <u>D</u> | Y | W        | G        | Q        | G        | T        | L        | V        | T        |          |          |          |          |          |          |          |          |          |

【0058】

【化 4】

**21B15 VH 長いヌクレオチド配列 : ( 配列番号 196)**

CAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTCTCCCTGACGATGAG  
 CTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCGTCTTGTAGTGGTGGTT  
 ACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

**21B15 VH 長いアミノ酸配列 : ( 配列番号 276)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q        | V        | Q        | L | Q        | E        | S        | G        | P        | G        | L        | V        | K        | P        | S        | E        | T        | L        | S        | L        | T        |
| C        | T        | V        | S | G        | S        | S        | I        | S        | <b>N</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>W</b> | <b>S</b> | W        | I        | R        | Q        | S        | P        | G        |
| K        | G        | L        | E | <u>W</u> | <u>I</u> | <u>G</u> | <u>F</u> | <u>I</u> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>N</b> | <b>T</b> | <b>K</b> | <b>Y</b> | <b>N</b> | <b>P</b> | <b>S</b> | <b>L</b> |
| <b>K</b> | <b>S</b> | R        | V | T        | I        | S        | Q        | D        | T        | S        | K        | S        | Q        | V        | S        | L        | T        | M        | S        | S        |
| V        | T        | A        | A | E        | S        | A        | V        | Y        | F        | C        | A        | R        | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>C</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> | <b>C</b> |
| <u>I</u> | <u>L</u> | <u>D</u> | Y | W        | G        | Q        | G        | T        | L        | V        | T        | V        | S        | S        |          |          |          |          |          |          |

**21B15 VL ヌクレオチド配列 : ( 配列番号 48)**

GACATCCAGGTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGCGCGAGTCAGAACATTTACAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCAGGGA  
 AAGCCCCTAAGGGCCTGATCTCTGCTGCATCCGGGTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC  
 AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTT  
 TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAGGG  
 TGGATATCAAAC

**21B15 VL アミノ酸配列 : ( 配列番号 292)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

|   |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---|---|---|---|---|---|---|
| D | I | Q        | V        | T        | Q        | S        | P        | S        | S        | L        | S        | A        | S        | V | G | D | R | V | T | I |
| T | C | <b>R</b> | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>Q</b> | <b>N</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>K</b> | <b>Y</b> | <b>L</b> | <b>N</b> | W        | Y | Q | Q | R | P | G | K |
| A | P | K        | G        | L        | I        | S        | <b>A</b> | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>L</b> | <b>Q</b> | <b>S</b> | G | V | P | S | R | F | S |
| G | S | G        | S        | G        | T        | D        | F        | T        | L        | T        | I        | T        | S        | L | Q | P | E | D | F | A |
| T | Y | Y        | C        | <u>Q</u> | <u>Q</u> | <b>S</b> | <b>Y</b> | <b>S</b> | <b>P</b> | <b>P</b> | <b>L</b> | <b>T</b> | F        | G | G | G | T | R | V | D |
| I | K |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |   |   |   |   |   |   |   |

TCN-031 (23K12) 抗体は、以下の配列番号 49 に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域 (配列番号 50)、以下の配列番号 244 に示す核酸配列によってコードされる短い重鎖可変領域 (配列番号 236)、以下の配列番号 235 に示す核酸配列によってコードされる長い重鎖可変領域 (配列番号 195)、および配列番号 51 に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域 (配列番号 52) を含む。

【0059】

以下の配列中で、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

【0060】

TCN-031 (23K12) 抗体の重鎖CDRは、Kabat定義に従った以下の配列を有する: SNYMS (配列番号 103)、VIYSGGSTYYADSVK (配列番号 105) および CLSRMRGYGLDV (配列番号 107)。TCN-031 (23

10

20

30

40

50



K 1 2) 抗体の軽鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R T S Q S I S S Y L N (配列番号 9 2)、A A S S L Q S G V P S R F (配列番号 9 4) および Q Q S Y S M P A (配列番号 9 6)。

【0061】

T C N - 0 3 1 ( 2 3 K 1 2 ) 抗体の重鎖 C D R は、C h o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：G F T V S S N (配列番号 1 1 2)、V I Y S G G S T Y (配列番号 1 1 3) および C L S R M R G Y G L D V (配列番号 1 0 7)。T C N - 0 3 1 ( 2 3 K 1 2 ) 抗体の軽鎖 C D R は、C h o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：R T S Q S I S S Y L N (配列番号 9 2)、A A S S L Q S G V P S R F (配列番号 9 4) および Q Q S Y S M P A (配列番号 9 6)。

【0062】

【化 5】

**TCN-031 (23K12) VH ヌクレオチド配列 : ( 配列番号 49)**

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAATCTC  
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAG  
GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTTATAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCC  
GTGAAGGGCAGATTCTCCTTCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACAGTGTTTCTTCAAATGAA  
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATGTCTGAGCAGGATGCGGG  
GTTACGGTTTACAGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCG

**TCN-031 (23K12) VH アミノ酸配列 : ( 配列番号 50)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| E        | V        | Q        | L        | V        | E        | S        | G        | G        | G        | L        | V        | Q        | P        | G        | G        | S        | L        | R        | I        | S        |
| C        | A        | A        | S        | <u>G</u> | <u>F</u> | <u>T</u> | <u>V</u> | <u>S</u> | <b>S</b> | <b>N</b> | <b>Y</b> | <b>M</b> | <b>S</b> | W        | V        | R        | Q        | A        | P        | G        |
| K        | G        | L        | E        | W        | V        | S        | <b>V</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>S</b> | <b>T</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>A</b> | <b>D</b> | <b>S</b> | <b>V</b> |
| <b>K</b> | G        | R        | F        | S        | F        | S        | R        | D        | N        | S        | K        | N        | T        | V        | F        | L        | Q        | M        | N        | S        |
| L        | R        | A        | E        | D        | T        | A        | V        | Y        | Y        | C        | A        | R        | <b>C</b> | <b>L</b> | <b>S</b> | <b>R</b> | <b>M</b> | <b>R</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> |
| <b>G</b> | <b>L</b> | <b>D</b> | <b>V</b> | W        | G        | Q        | G        | T        | T        | V        | T        | V        | S        |          |          |          |          |          |          |          |

【0063】

10

20

30

【化 6】

**TCN-031 (23K12) VH 短いヌクレオチド配列 : ( 配列番号 244)**

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAATCTC  
 CTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAG  
 GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTTATAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCC  
 GTGAAGGGCAGATTCTCCTTCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACAGTGTTTCTTCAAATGAA  
 CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATGTCTGAGCAGGATGCGGG  
 GTTACGGTTTAGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT

**TCN-031 (23K12) VH 短いアミノ酸配列 : ( 配列番号 236)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |          |   |   |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|----------|---|---|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| E        | V        | Q        | L        | V | E | S | G        | G        | G        | L        | V        | Q        | P        | G        | G        | S        | L        | R        | I        | S        |
| C        | A        | A        | S        | G | F | T | V        | S        | <b>S</b> | <b>N</b> | <b>Y</b> | <b>M</b> | <b>S</b> | W        | V        | R        | Q        | A        | P        | G        |
| K        | G        | L        | E        | W | V | S | <b>V</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>S</b> | <b>T</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>A</b> | <b>D</b> | <b>S</b> | <b>V</b> |
| <b>K</b> | G        | R        | F        | S | F | S | R        | D        | N        | S        | K        | N        | T        | V        | F        | L        | Q        | M        | N        | S        |
| L        | R        | A        | E        | D | T | A | V        | Y        | Y        | C        | A        | R        | <b>C</b> | <b>L</b> | <b>S</b> | <b>R</b> | <b>M</b> | <b>R</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> |
| <b>G</b> | <b>L</b> | <b>D</b> | <b>V</b> | W | G | Q | G        | T        | T        | V        | T        | V        | S        |          |          |          |          |          |          |          |

**TCN-031 (23K12) VH 長いヌクレオチド配列 : ( 配列番号 195)**

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAATCTC  
 CTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAG  
 GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTTATAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCC  
 GTGAAGGGCAGATTCTCCTTCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACAGTGTTTCTTCAAATGAA  
 CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATGTCTGAGCAGGATGCGGG  
 GTTACGGTTTAGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

**TCN-031 (23K12) VH 長いアミノ酸配列 : ( 配列番号 235)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

|          |          |          |          |   |   |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|----------|----------|----------|----------|---|---|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| E        | V        | Q        | L        | V | E | S | G        | G        | G        | L        | V        | Q        | P        | G        | G        | S        | L        | R        | I        | S        |
| C        | A        | A        | S        | G | F | T | V        | S        | <b>S</b> | <b>N</b> | <b>Y</b> | <b>M</b> | <b>S</b> | W        | V        | R        | Q        | A        | P        | G        |
| K        | G        | L        | E        | W | V | S | <b>V</b> | <b>I</b> | <b>Y</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>G</b> | <b>S</b> | <b>T</b> | <b>Y</b> | <b>Y</b> | <b>A</b> | <b>D</b> | <b>S</b> | <b>V</b> |
| <b>K</b> | G        | R        | F        | S | F | S | R        | D        | N        | S        | K        | N        | T        | V        | F        | L        | Q        | M        | N        | S        |
| L        | R        | A        | E        | D | T | A | V        | Y        | Y        | C        | A        | R        | <b>C</b> | <b>L</b> | <b>S</b> | <b>R</b> | <b>M</b> | <b>R</b> | <b>G</b> | <b>Y</b> |
| <b>G</b> | <b>L</b> | <b>D</b> | <b>V</b> | W | G | Q | G        | T        | T        | V        | T        | V        | S        | S        |          |          |          |          |          |          |

**TCN-031 (23K12) VL ヌクレオチド配列 : ( 配列番号 51)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGACAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA  
 AAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC  
 AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGGTCTGCAACCTGAAGATTT  
 TGCAACCTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTATGCCTGCCTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG  
 AGATCAAA

【 0 0 6 4 】

【化 7】

**TCN-031 (23K12) VL アミノ酸配列 : ( 配列番号 52)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

|   |   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |   |
|---|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---|
| D | I | Q        | M        | T        | Q        | S        | P        | S        | S        | L        | S        | A        | S        | V        | G        | D        | R        | V        | T        | I |
| T | C | <b>R</b> | <b>T</b> | <b>S</b> | <b>Q</b> | <b>S</b> | <b>I</b> | <b>S</b> | <b>S</b> | <b>Y</b> | <b>L</b> | <b>N</b> | W        | Y        | Q        | Q        | K        | P        | G        | K |
| A | P | K        | L        | L        | I        | Y        | <b>A</b> | <b>A</b> | <b>S</b> | <b>S</b> | <b>L</b> | <b>Q</b> | <b>S</b> | <b>G</b> | <b>V</b> | <b>P</b> | <b>S</b> | <b>R</b> | <b>F</b> | S |
| G | S | G        | S        | G        | T        | D        | F        | T        | L        | T        | I        | S        | G        | L        | Q        | P        | E        | D        | F        | A |
| T | Y | Y        | C        | <u>Q</u> | <u>Q</u> | <b>S</b> | <b>Y</b> | <b>S</b> | <b>M</b> | <b>P</b> | <b>A</b> | F        | G        | Q        | G        | T        | K        | L        | E        | I |

10

3 2 4 1 \_\_ G 2 3 抗体（本明細書で G 2 3 とも呼ばれる）は、以下の配列番号 1 1 5 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 1 1 6）、および配列番号 1 1 7 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 1 1 8）を含む。

【0 0 6 5】

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

【0 0 6 6】

G 2 3 抗体の重鎖CDRは、Kabat定義に従った以下の配列を有する：GGGYSWN（配列番号179）、FMFHSGSPRYNPTLKS（配列番号180）およびVGQMDKYYAMDV（配列番号181）。G 2 3 抗体の軽鎖CDRは、Kabat定義に従った以下の配列を有する：RASQSIGAYVN（配列番号184）、GASNLS（配列番号185）およびQQTYSTPIT（配列番号186）。

20

【0 0 6 7】

G 2 3 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GGPVSGGG（配列番号182）、FMFHSGSPR（配列番号183）およびVGQMDKYYAMDV（配列番号181）。G 2 3 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSIGAYVN（配列番号184）、GASNLS（配列番号185）およびQQTYSTPIT（配列番号186）。

30

【0 0 6 8】

【化 8】

**3241\_G23 VH ヌクレオチド配列 ( 配列番号 115)**

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCAC  
TTGCACTGTCTCTGGTGGCCCCGTCAGCGGTGGTGGTTACTCCTGGAAGTGGATCCGCCAAC  
GCCAGGACAGGGCCTGGAGTGGGTTGGGTTTCATGTTTCACAGTGGGAGTCCCCGCTACAAT  
CCGACCCTCAAGAGTCGAATTACCATCTCAGTCGACACGTCTAAGAACCTGGTCTCCCTGAA  
GCTGAGCTCTGTGACGGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTTGTGCGCGAGTGGGGCAGATGG  
ACAAGTACTATGCCATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

40

**3241\_G23 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 116)**

Kabatは太字、Chothiaは下線

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCTVSGGPVSGGGYSWNWIRQRPQGQLEWVGFMFHSGSPRYN  
PTLKSRLTISVDTSKLVSLKLSSVTAADTAVYFCARVVGQMDKYYAMDVWGQGTITVTVSS

【0 0 6 9】

【化 9】

**3241\_G23 VL ヌクレオチド配列 (配列番号 117)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTTCCTCTGTCTCGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGCGCCTATGTAAATTGGTATCAACAGAAAGCAGGGA  
 AAGCCCCCAGGTCTGATCTTTGGTGCTTCCAATTTACAAAGCGGGGTCCCATCAAGGTTT  
 AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGACTT  
 TGCAACTTACTTCTGTCAACAGACTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGAC  
 TGGAGATTAAACG

**3241\_G23 VL アミノ酸配列 (配列番号 118)**

10

Kabatは太字、Chothiaは下線

DIQMTQSPSSLSSSVGDRVTITC**RASQSIGAYV**NWYQQKAGKAPQVLIFGASNLOSGVPSRF  
 SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQTYSTPITFGQGRLEIK

3244\_I10 抗体（本明細書で I10 とも呼ばれる）は、以下の配列番号 119 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 120）、および配列番号 121 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 122）を含む。

【0070】

20

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

【0071】

I10 抗体の重鎖CDRは、Kabat定義に従った以下の配列を有する：SDYWS（配列番号187）、FFYNGGSTKYNP SLKS（配列番号188）およびHDAKFSGSYVAS（配列番号189）。I10 抗体の軽鎖CDRは、Kabat定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLN（配列番号192）、GATNLQS（配列番号193）およびQQSYNTPLI（配列番号194）。

【0072】

30

I10 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GGSTITS（配列番号190）、FFYNGGSTK（配列番号191）およびHDAKFSGSYVAS（配列番号189）。I10 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLN（配列番号192）、GATNLQS（配列番号193）およびQQSYNTPLI（配列番号194）。

【0073】

【化10】

**3244\_I10 VH ヌクレオチド配列 (配列番号 119)**

CAGGTCCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGCTGAAGCCTTCGGACACCCTGGCCCTCAC  
 TTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCACCAGTGA<sup>11</sup>CTACTGGAGCTGGATCCGGCAACCCCCAG  
 GGAGGGGACTGGACTGGATCGGATTCTTCTATAACGGCGGAAGCACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTCAAGAGTCGAGTCACCATTTACGCGACACGTCCAAGAACCAGTTGTCCCTGAAATTGAC

40

【0074】

## 【化 1 1】

CTCTGTGACCGCCGCAGACACGGGCGTGTATTATTGTGGGAGACATGATGCCAAATTTAGTG  
GGAGCTACTACGTTGCCTCCTGGGGCCAGGGAACCCGAGTCACCGTCTCGAGC

## 3244\_I10 VH アミノ酸配列

( 配列番号 120)

QVQLQESGPGLLKPSDTLALTCTVSGGSITSSDYWSWIRQPPGRGLDWIGFFYNGGST  
KYNPSLKSRVTISADTSKNQLSLKLTSVTAADTGVYYCARHDAKFSGSYVVASWG  
QGTRVTVSS

10

## 3244\_I10 VL ヌクレオチド配列

( 配列番号 121)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
CTCTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAATFGGTATCAGCAGCAACCTGGGA  
AAGCCCCTAAGGTCCTCATTTTTGGTGCAACCAACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCTCGCTTC  
AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATT  
TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAATACCCCCCTCATTTTTGGCCAGGGGACCAAGC  
TGGAGATCAAACG

## 3244\_I10 VL アミノ酸配列

( 配列番号 122)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQSISTYLNWYQQQPGKAPKVLIFGATNLQSG  
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOOSYNTPLIFGQGTKLEIK

20

3 2 4 3 \_\_ J 0 7 抗体（本明細書で J 0 7 と呼ばれる）は、以下の配列番号 1 2 3 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 1 2 4）、および配列番号 1 2 5 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 1 2 6）を含む。

## 【0075】

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabataら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

30

## 【0076】

J 0 7 抗体の重鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：SDYWS（配列番号187）、FFYNGGSTKYNPSSLKS（配列番号188）およびHDVKFSGSYVVAS（配列番号197）。J 0 7 抗体の軽鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLN（配列番号192）、GATNLQS（配列番号193）およびQQSYNTPLI（配列番号194）。

## 【0077】

J 0 7 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GGSITS（配列番号190）、FFYNGGSTK（配列番号191）およびHDVKFSGSYVVAS（配列番号197）。J 0 7 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLN（配列番号192）、GATNLQS（配列番号193）およびQQSYNTPLI（配列番号194）。

40

## 【0078】

【化 1 2】

**3243\_J07 VH ヌクレオチド配列 (配列番号 123)**

CAGGTCCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCCAGGACTGCTGAAGCCTTCGGACACCCTGGCCCTCAC  
TTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCACCAGTGA TACTGGAGCTGGATCCGGCAACCCCCAG  
GGAGGGGACTGGACTGGATCGGATTCTTCTATAACGGCGGGAGCACCAAGTACAATCCCTCC  
CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGCGGACACGTCCAAGAACCAGTTGTCCCTGAAATTGAC  
CTCTGTGACCGCCGCAGACACGGGCGTGTATTATTGTGCGAGACATGATGTCAAATTTAGTG  
GGAGCTACTACGTTGCCTCCTGGGGCCAGGGAACCCGAGTCACCGTCTCGAGC

**3243\_J07 VH アミノ酸配列 (配列番号 124)**

QVQLQESGPGLLKPSDTLALTCTVSGGSITS**SDY**WSWIRPPGRGLDWIG**FFYNGGST**  
**KYNPSLKSRVTISADTSKNQLSLKLT**SVTAADTGVYYCAR**HDVKFSGSYVVASWG**  
QGTRVTVSS

10

**3243\_J07 VL ヌクレオチド配列 (配列番号 125)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
CTCTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAATTGGTATCAGCAGCAACCTGGGA  
AAGCCCCTAAGGTCCTGATCTCTGGTGCAACCAACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCTCGCTTC  
AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTT  
TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAATACCCCCCTCATTTTTGGCCAGGGGACCAAGC  
TGGAGATCAAACG

20

**3243\_J07 VL アミノ酸配列 (配列番号 126)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQSISTYLNWYQQPGKAPKVLIS**GATN**LOS**G**  
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYNTPLIF**GQGTKLEIK

3 2 5 9 \_\_ J 2 1 抗体 (本明細書で J 2 1 と呼ばれる) は、以下の配列番号 1 2 7 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域 (配列番号 1 2 8)、および配列番号 1 2 9 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域 (配列番号 1 3 0) を含む。

【0079】

30

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatraら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

【0080】

J 2 1 抗体の重鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：SYNWI (配列番号203)、HIYDYGRTFYNSSLQS (配列番号204) およびPLGILHYAMD L (配列番号205)。J 2 1 抗体の軽鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：RASQSIDKFLN (配列番号208)、GASN LHS (配列番号200) およびQQSF SVPA (配列番号210)。

【0081】

40

J 2 1 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GGSISS (配列番号206)、HIYDYGRTF (配列番号207) およびPLGILHYAMD L (配列番号205)。J 2 1 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSIDKFLN (配列番号208)、GASN LHS (配列番号209) およびQQSF SVPA (配列番号210)。

【0082】

【化 1 3】

## 3259\_J21 VH ヌクレオチド配列 (配列番号 127)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCCACGAGTGGTGAGGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
CTGCACTGTCTCGGGGGGCTCCATCAGTTCTTACAACCTGGATTTGGATCCGGCAGCCCCCTG  
GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCACATATATGACTATGGGAGGACCTTCTACAACCTCCTCC  
CTCCAGAGTCGACCTACCATACTGTAGACGCGTCCAAGAATCAGCTCTCCCTGCGATTGAC  
CTCTGTGACCGCCTCAGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGACCTCTCGGTATACTCCACT  
ACTACGCGATGGACCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

## 3259\_J21 VH アミノ酸配列 (配列番号 128)

QVQLQESGPRVVRPSETLSLTCTVSGGSISSYNWIWIRQPPGKGLEWIGHIYDYGRTE  
YNSSLQSRPTISVDASKNQLSLRLTSVTASDTAVYYCARPLGILHYYAMDLWGQGT  
TVTVSS

## 3259\_J21 VL ヌクレオチド配列 (配列番号 129)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATTATCCGTGTCTGTATCTGTCTCGGGGACAGGGTCACCAT  
CGCTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTGACAAGTTTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA  
AAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGGTGCCCTCAATTTGCACAGTGGGGCCCCATCAAGGTTT  
AGTGCCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTAACAATCACCAATATACAGACTGAAGATTT  
CGCAACTTACCTCTGTCAACAGAGTTTCAGTGTCCCCGCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTTG  
AGATCAACG

## 3259\_J21 VL アミノ酸配列 (配列番号 130)

DIQMTQSPLSVSVSVGDRVTIACRASQSIDKFLNWFYQQKPGKAPKLLIYGASNLHSG  
APSRFASGSGTDFLTITNIQTEDFATYLCQQSFVPAPFGGGTKVEIK

3 2 4 5 \_\_ O 1 9 抗体（本明細書で O 1 9 とも呼ばれる）は、以下の配列番号 1 3 1 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 1 3 2）、および配列番号 1 3 3 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 1 3 4）を含む。

## 【0083】

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatraら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

## 【0084】

O 1 9 抗体の重鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：STYMN（配列番号211）、VFYSETRTYYADSVKG（配列番号212）およびVQRLSYGMDV（配列番号213）。O 1 9 抗体の軽鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLN（配列番号192）、GASTLQS（配列番号217）およびQQTYSIPL（配列番号218）。

## 【0085】

O 1 9 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GLSVSS（配列番号214）、VFYSETRTY（配列番号215）およびVQRLSYGMDV（配列番号213）。O 1 9 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLN（配列番号192）、GASTLQS（配列番号217）およびQQTYSIPL（配列番号218）。

## 【0086】

10

20

30

40

【化 1 4】

**3245\_O19 VH スクレオチド配列 ( 配列番号 131)**

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGAGGGGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC  
CTGTACGGCCTCTGGGTTAAGTGTCAAGTCCACCTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG  
GGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCAGTTTTTTATAGTGAGACCAGGACGTACTACGCAGACTCC  
GTGAAGGGCCGATTACCGTCTCCAGACACAATTCACAACACGCTCTATCTTCAGATGAA  
CAGCCTGAGAGTTGAAGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGTCCAGAGATTGTCGTACG  
GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

**3245\_O19 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 132)**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGLSVSSTYMNWVRQAPGKGLEWVS**VFYSET**  
**RTYYADSVKGRFTVSRHNSNNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARVQRLSYGMDVW**  
GQGTITVTVSS

10

**3245\_O19 VL スクレオチド配列 ( 配列番号 133)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGAGTCACCAT  
CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAATTGGTATCAGAAGAGACCAGGGA  
AAGCCCCCTAAACTCCTGGTCTATGGTGCATCCACTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT  
AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGCCAGTCTGCAACCTGAAGATTC  
TGCAACTTACTACTGTCAACAGACTTACAGTATCCCCCTCTTCGGCCAGGGGACACGGCTGG  
AGATTAAACG

20

**3245\_O19 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 134)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASOSISTYLNWYQKRP GKAPKLLVYGASTLQSG  
VPSRFSGSGSGTDFTLTIASLQPEDSATYYC**QQTYSIPL**FGQGTREIK

3 2 4 4 \_\_H 0 4 抗体 (本明細書でH 0 4 とも呼ばれる) は、以下の配列番号 1 3 5 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域 (配列番号 1 3 6)、および配列番号 1 3 7 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域 (配列番号 1 3 8) を含む。

**【0087】**

30

以下の配列中、Ch o t h i a ら、1 9 8 9 年によって定義される C D R を包含するアミノ酸に下線を引き、K a b a t ら、1 9 9 1 年によって定義される C D R を太字で強調する。

**【0088】**

H 0 4 抗体の重鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：S T Y M N (配列番号 2 1 1)、V F Y S E T R T Y Y A D S V K G (配列番号 2 1 2) および V Q R L S Y G M D V (配列番号 2 1 3)。H 0 4 抗体の軽鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S T Y L N (配列番号 1 9 2)、G A S S L Q S (配列番号 2 2 6) および Q Q T Y S I P L (配列番号 2 1 8)。

**【0089】**

40

H 0 4 抗体の重鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：G L S V S S (配列番号 2 1 4)、V F Y S E T R T Y (配列番号 2 1 5) および V Q R L S Y G M D V (配列番号 2 1 3)。H 0 4 抗体の軽鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S T Y L N (配列番号 1 9 2)、G A S S L Q S (配列番号 2 2 6) および Q Q T Y S I P L (配列番号 2 1 8)。

**【0090】**



【化 1 5】

**3244\_H04 VH ヌクレオチド配列 (配列番号 135)**

GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGAGGGGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC  
 CTGTACAGCCTCTGGGTAAAGCGTCAGTTCCACCTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG  
 GGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCAGTTTTTTATAGTGAAACCAGGACGTATTACGCAGACTCC  
 GTGAAGGGCCGATTACCGTCTCCAGACACAATTCCAAACAACACGCTGTATCTTCAAATGAA  
 CAGCCTGAGAGCTGAAGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGTCCAGAGACTGTCATACG  
 GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

**3244\_H04 VH アミノ酸配列 (配列番号 136)**

10

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGLSVSSTYMNWVRQAPGKGLEWVSVFYSET  
RTYYADSVKGRFTVSRHNSNNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVQRLSYGMVDV  
 GQGTITVTVSS

**3244\_H04 VL ヌクレオチド配列 (配列番号 137)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCGTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAATTGGTATCAGAAGAGACCAGGGA  
 AAGCCCCCTAAACTCCTGGTCTATGGTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT  
 AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGCCAGTCTGCAACCTGAAGATTC  
 TGCAGTTTATTACTGTCAACAGACTTACAGTATCCCCCTCTTCGGCCAGGGGACACGACTGG  
 AGATTAAACG

20

**3244\_H04 VL アミノ酸配列 (配列番号 138)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQKRP GKAPKLLVYGASSLQSG  
 VPSRFSGSGSGTDFTLTIASLQPEDSAVYYCQOTYSIPLFGQGRLEIK

3 1 3 6 \_\_ G 0 5 抗体 (本明細書で G 0 5 とも呼ばれる) は、以下の配列番号 1 3 9 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域 (配列番号 1 4 0)、および配列番号 1 4 1 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域 (配列番号 1 4 2) を含む。

**【0091】**

30

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatraら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

**【0092】**

G 0 5 抗体の重鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：SDFWS (配列番号 2 2 8)、YVYNRGSTKYSPSLKS (配列番号 2 2 9) およびNGRSSTSWGIDV (配列番号 2 3 0)。G 0 5 抗体の軽鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLH (配列番号 2 3 3)、AASSLQS (配列番号 2 3 4) およびQQSYSPPLT (配列番号 6 3)。

**【0093】**

40

G 0 5 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GGSISS (配列番号 2 0 6)、YVYNRGSTK (配列番号 2 3 2) およびNGRSSTSWGIDV (配列番号 2 3 0)。G 0 5 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLH (配列番号 2 3 3)、AASSLQS (配列番号 2 3 4) およびQQSYSPPLT (配列番号 6 3)。

**【0094】**

【化 1 6】

**3136\_G05 VH ヌクレオチド配列 ( 配列番号 139)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
CTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATTAGTAGTGTATTTCTGGAGTTGGATCCGACAGCCCCCAG  
GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATGTCTATAACAGAGGGAGCACTAAGTACAGTCCCTCC  
CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGCAGACATGTCCAAGAACCAGTTTTCCCTGAATATGAG  
TTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAAATGGTCGAAGTAGCACCA  
GTTGGGGCATCGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

**3136\_G05 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 140)**

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGGSISDFWSWIRQPPGKGLEWIGYVYNRGST  
KYSPSLKSRVTISADMSKNQFSLNMSSVTAADTAVYYCAKNGRSSTSWGIDVWGK  
GTTVTVSS

10

**3136\_G05 VL ヌクレオチド配列 ( 配列番号 141)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGACTCACCAT  
CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA  
AAGCCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTT  
AGTGGCAGTAGATCAGGAACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGATGACTT  
TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCCCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAG  
TGGATATGAAACG

20

**3136\_G05 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 142)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRLTITCRASQSISTYLHWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV  
PSRFSGRSGTDFTLTISLQPD<sup>1</sup>DFATYYCQQSYPPLTFGPGTKVDMK

3 2 5 2 \_\_ C 1 3 抗体（本明細書で C 1 3 と呼ばれる）は、以下の配列番号 1 4 3 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 1 4 4）、および配列番号 1 4 5 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 1 4 6）を含む。

30

**【 0 0 9 5 】**

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatra、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

**【 0 0 9 6 】**

C 1 3 抗体の重鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：SDYWS（配列番号187）、YIYNRGSTKYTPSLKS（配列番号237）およびHVGGH<sup>1</sup>TYGIDY（配列番号238）。C 1 3 抗体の軽鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：RASQSISNYLN（配列番号241）、AASSLQS（配列番号234）およびQQSYNTPIT（配列番号243）。

40

**【 0 0 9 7 】**

C 1 3 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GASISS（配列番号239）、YIYNRGSTK（配列番号240）およびHVGGH<sup>1</sup>TYGIDY（配列番号238）。C 1 3 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSISNYLN（配列番号241）、AASSLQS（配列番号234）およびQQSYNTPIT（配列番号243）。

**【 0 0 9 8 】**

【化 1 7】

**3252\_C13 VH ヌクレオチド配列 ( 配列番号 143)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTGCCTCCATCAGTAGTGACTACTGGAGCTGGATCCGGCTGCCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATAATAGAGGGAGTACCAAGTACACCCCCTCC  
 CTGAAGAGTCGAGTCACCATATCACTAGACACGGCCGAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAG  
 GTCGGTGACCGCCGACACACGGCCATCTATTAAGTGTGCGAGACATGTAGGTGGCCACACCT  
 ATGGAATTGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

**3252\_C13 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 144)**

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSDYWSWIRLPPGKGLEWIGYIYNRGSTK  
YTPSLKSRVTISLDTAENQFSLRLRSVTAADTAIYYCARHVGGHTYGIDYWGQGL  
 VTVSS

10

**3252\_C13 VL ヌクレオチド配列 ( 配列番号 145)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCGTCCCTGTCTGCCTCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAACACAAACCTGGGG  
 AAGCCCCCAAGTCTCTGAAGTATGCTGCGTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT  
 AGTGCCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTTCAACCTGAAGATTT  
 TGCCACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAATACTCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGAC  
 TGGAAATTAAACG

20

【0 0 9 9】

【化 1 8】

**3252\_C13 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 146)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISNYLNWYQHKGPEAPKLLNYAASSLQSG  
 VPSRFSASGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNTPITFGQGRLEIK

3 2 5 9 \_\_ J 0 6 抗体（本明細書で J 0 6 とも呼ばれる）は、以下の配列番号 1 4 7 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 1 4 8）、および配列番号 1 4 9 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 1 5 0）を含む。

30

【0 1 0 0】

以下の配列中、Ch o t h i a ら、1 9 8 9 年によって定義される C D R を包含するアミノ酸に下線を引き、K a b a t ら、1 9 9 1 年によって定義される C D R を太字で強調する。

【0 1 0 1】

J 0 6 抗体の重鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：S D Y W S（配列番号 1 8 7）、Y I Y N R G S T K Y T P S L K S（配列番号 2 3 7）および H V G G H T Y G I D Y（配列番号 2 3 8）。J 0 6 抗体の軽鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S N Y L N（配列番号 2 4 1）、A A S S L Q S（配列番号 2 3 4）および Q Q S Y N T P I T（配列番号 2 4 3）。

40

【0 1 0 2】

J 0 6 抗体の重鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：G A S I S S（配列番号 2 3 9）、Y I Y N R G S T K（配列番号 2 4 0）および H V G G H T Y G I D Y（配列番号 2 3 8）。J 0 6 抗体の軽鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S N Y L N（配列番号 2 4 1）、A A S S L Q S（配列番号 2 3 4）および Q Q S Y N T P I T（配列番号 2 4 3）。

【0 1 0 3】

50

【化 1 9】

**3255\_J06 VH ヌクレオチド配列 ( 配列番号 147)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTGCCTCCATCAGTAGTGACTACTGGAGCTGGATCCGGCTGCCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATAATAGAGGGAGTACCAAGTACACCCCTCC  
 CTGAAGAGTCGAGTCACCATATCACTAGACACGGCCGAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAG  
 GTCGGTGACCGCCGCAGACACGGCCGTCTATTACTGTGGGAGACATGTGGGTGGCCACACCT  
 ATGGAATTGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

**3255\_J06 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 148)**

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSDYWSWIRLPPGKGLEWIGYIYNRGSTK  
 YTPSLKSRVTISLDTAENQFSRLRSVTAADTAVYYCARHVGGHYGYIDYWGQGT  
 LVTVSS

【 0 1 0 4】

【化 2 0】

**3255\_J06 VL ヌクレオチド配列 ( 配列番号 149)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCGTCCCTGTCTGCCTCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAACACAAACCTGGGG  
 AAGCCCCCAAGCTCCTGAAGTATGCTGCGTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC  
 AGTGCCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAGCATCAGCGGTCTTCAACCTGAAGATTT  
 TGCCACTTACTACTGTCAACAGAGCTACAATACTCCGATCACCTTCGGCCCAGGGACACGAC  
 TGGAATTAAACG

**3255\_J06 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 150)**

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASOSISNYLNWYQHKGPEAPKLLNYAASSLQSG  
 VPSRFSASGSGTDFTLSISGLQPEDFATYYCQOQSYNTPITFGPGTRLEIK

3 4 1 0 \_\_ I 2 3 抗体（本明細書で I 2 3 とも呼ばれる）は、以下の配列番号 1 5 1 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 1 5 2）、および配列番号 1 5 3 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 1 5 4）を含む。

【 0 1 0 5】

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatraら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

【 0 1 0 6】

I 2 3 抗体の重鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：SYSW S（配列番号 2 5 2）、YLYYSGSTKYNP SLKS（配列番号 2 5 3）およびTGSESTTG YGM DV（配列番号 2 5 4）。I 2 3 抗体の軽鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLN（配列番号 1 9 2）、AASSLHS（配列番号 2 5 8）およびQQSYSPPI T（配列番号 2 5 9）。

【 0 1 0 7】

I 2 3 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GDSISS（配列番号 2 5 5）、YLYYSGSTKS（配列番号 2 5 6）およびTGSESTTG YGM DV（配列番号 2 5 4）。I 2 3 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSISTYLN（配列番号 1 9 2）、AASSLHS（配列番号 2 5 8）およびQQSYSPPI T（配列番号 2 5 9）。

【 0 1 0 8】

10

20

30

40

50

【化 2 1】

**3420\_I23 VHヌクレオチド配列 (配列番号 151)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCGTCAC  
 CTGCAAAGTCTCTGGTGAAGTCCATCAGTAGTTATTCTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGGTGGCTATTTGTATTATAGTGGGAGCACCAAGTACAACCCCTCC  
 CTCAAGAGTTCGAACACCACATATCAGTAGACACGTCCACGAACCAGTTGTCCCTGAAGTTGAG  
 TTTTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAACCGGCTCGGAATCTACTA  
 CCGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCACCGTCTCGAGC

【0 1 0 9】

10

【化 2 2】

**3420\_I23 VH アミノ酸配列 (配列番号 152)**

QVQLQESGPGLVKPSSETLSVTCKVSGDSISSYSSWSWIRQPPGKGLEWVGYLYYSGST  
KYNPSLKSRTTISVDSTNQLSLKLSFVTAADTAVYFCARTGSESTTGYGMDVWGQ  
 GTTVTVSS

**3420\_I23 VLヌクレオチド配列 (配列番号 153)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA  
 AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTGCACAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT  
 AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTGCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTT  
 TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGAC  
 TGGAGATTAAACG

20

**3420\_I23 VL アミノ酸配列 (配列番号 154)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASOSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLHSG  
 VPSRFGSGSGTDFALTISSLQPEDFATYYCQQSYPPIITFGQGRLEIK

3 1 3 9 \_\_ P 2 3 抗体（本明細書で P 2 3 と呼ばれる）は、以下の配列番号 1 5 5 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 1 5 6）、および配列番号 1 5 7 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 1 5 8）を含む。

30

【0 1 1 0】

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatraら、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

【0 1 1 1】

P 2 3 抗体の重鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：NSFWG（配列番号 2 6 0）、YVYNSGNTKYNPSSLKS（配列番号 2 6 1）およびHDDASHGYSIS（配列番号 2 6 2）。P 2 3 抗体の軽鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：RASQTISTYLN（配列番号 2 6 5）、AASGLQS（配列番号 6 1）およびQQSYNTPLT（配列番号 2 6 7）。

40

【0 1 1 2】

P 2 3 抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GGSI SN（配列番号 2 6 3）、YVYNSGNTK（配列番号 2 6 4）およびHDDASHGYSIS（配列番号 2 6 2）。P 2 3 抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQTISTYLN（配列番号 2 6 5）、AASGLQS（配列番号 6 1）およびQQSYNTPLT（配列番号 2 6 7）。

【0 1 1 3】

50

【化 2 3】

**3139\_P23 VH ヌクレオチド配列 ( 配列番号 155)**

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCCAAGACTGGTGAAGCCTTCGGAGAGCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATTAGTAATTCCTTCTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCAG  
 GGGAGGGACTGGAGTGGATTGGTTATGTCTATAACAGTGGCAACACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTC AAGAGTCGAGTCACCATTTTCGCGCGACACGTCCAAGAGTCAACTCTACATGAAGCTGAG  
 GTCTGTGACCGCCGCTGACACGGCCGTGTACTACTGTGCGAGGCATGACGACGCAAGTCATG  
 GCTACAGCATCTCCTGCGGGCCACGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

**3139\_P23 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 156)**

QVQLQESGPRLVKPSESLSLTCTVSGGSISNSFWGWIRQPPGEGLEWIGYVYNSGNT  
KYNPSLKSRVTISRDTSKSQLYMKLRSVTAADTAVYYCARHDDASHGYSISWGHG  
 TLVTVSS

10

**3139\_P23 VL ヌクレオチド配列 ( 配列番号 157)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGGGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGACCATTAGTACTTATTTAAATTGGTATCAACAGAAATCAGGGA  
 AAGCCCCTAAGTCTCTGATCTATGCTGCATCCGGTTTGCAAAGTGGAGTCCCATCAAGGTTT  
 AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTTCAACCTGAAGATTT  
 TGCAACTTACTTCTGTCAACAGAGTTACAATACTCCCTGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG  
 TGGAAATCAAA

20

**3139\_P23 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 158)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISTYLNWYQQKSGKAPKLLIYAASGLQSG  
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQOSYNTPLTFGQGTKVEIK

3 2 4 8 \_\_ P 1 8 抗体 (本明細書で P 1 8 とも呼ばれる) は、以下の配列番号 1 5 9 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域 (配列番号 1 6 0)、および配列番号 1 6 1 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域 (配列番号 1 6 2) を含む。

**【0 1 1 4】**

30

以下の配列中、Ch o t h i a ら、1 9 8 9 年によって定義される C D R を包含するアミノ酸に下線を引き、K a b a t ら、1 9 9 1 年によって定義される C D R を太字で強調する。

**【0 1 1 5】**

P 1 8 抗体の重鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：A Y H W S (配列番号 2 6 8)、H I F D S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 2 6 9) および P L G S R Y Y Y G M D V (配列番号 2 7 0)。P 1 8 抗体の軽鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S R Y L N (配列番号 2 7 3)、G A S T L Q N (配列番号 2 7 4) および Q Q S Y S V P A (配列番号 2 7 5)。

**【0 1 1 6】**

40

P 1 8 抗体の重鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：G G S I S A (配列番号 2 7 1)、H I F D S G S T Y (配列番号 2 7 2) および P L G S R Y Y Y G M D V (配列番号 2 7 0)。P 1 8 抗体の軽鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S R Y L N (配列番号 2 7 3)、G A S T L Q N (配列番号 2 7 4) および Q Q S Y S V P A (配列番号 2 7 5)。

**【0 1 1 7】**

【化 2 4】

**3248\_P18 VH ヌクレオチド配列 ( 配列番号 159)**

CAGGTGCAACTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAC  
 CTGCACTGTCTCGGGTGGCTCCATCAGTGCTTACCACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG  
 GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCACATCTTTGACAGTGGGAGCACTTACTACAACCCCTCC  
 CTTAAGAGTCGAGTCACCATATCACTAGACGCGTCCAAGAACCAGCTCTCCCTGAGATTGAC  
 CTCTGTGACCGCCTCAGACACGGCCATATATTACTGTGCGAGACCTCTCGGGAGTCGGTACT  
 ATTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

**3248\_P18 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 160)**

10

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISAYHWSWIRQPPGKGLEWIGHIFDSGST  
 YYNPSLKS RVTVISLDASKNQLSLRLTSVTASDTAIYYCARPLGSRYYYGMDVWGQG  
 TTVTVSS

**3248\_P18 VL ヌクレオチド配列 ( 配列番号 161)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCGTCCTCCCTGTCTGCATCTGTTCGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA  
 AAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCCTCCACTTTGCAAAATGGGGCCCCATCAAGGTTT  
 AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTACAACCTGAAGATTC  
 CGCAACTTACCTCTGTCAACAGAGTTACAGTGTCCCTGCTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGG  
 AGGTCAAA

20

**3248\_P18 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 162)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASOSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLONG  
 APSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYLCQOSYSVPAFGGGTKVEVK

3 2 5 3 \_\_ P 1 0 抗体 (本明細書で P 1 0 とも呼ばれる) は、以下の配列番号 1 6 3 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域 (配列番号 1 6 4)、および配列番号 1 6 5 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域 (配列番号 1 6 6) を含む。

**【0 1 1 8】**

30

以下の配列中、Ch o t h i a ら、1 9 8 9 年によって定義される C D R を包含するアミノ酸に下線を引き、K a b a t ら、1 9 9 1 年によって定義される C D R を太字で強調する。

**【0 1 1 9】**

3 2 5 3 \_\_ P 1 0 抗体の重鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：S D Y W S (配列番号 1 8 7)、F F Y N G G S T K Y N P S L K S (配列番号 1 8 8) および H D A K F S G S Y Y V A S (配列番号 1 8 9)。3 2 5 3 \_\_ P 1 0 抗体の軽鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S T Y L N (配列番号 1 9 2)、G A T D L Q S (配列番号 2 8 2) および Q Q S Y N T P L I (配列番号 1 9 4)。

40

**【0 1 2 0】**

3 2 5 3 \_\_ P 1 0 抗体の重鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：G G S I T S (配列番号 1 9 0)、F F Y N G G S T K (配列番号 1 9 1) および H D A K F S G S Y Y V A S (配列番号 1 8 9)。3 2 5 3 \_\_ P 1 0 抗体の軽鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S T Y L N (配列番号 1 9 2)、G A T D L Q S (配列番号 2 8 2) および Q Q S Y N T P L I (配列番号 1 9 4)。

**【0 1 2 1】**

【化 2 5】

**3253\_P10 VH ヌクレオチド配列 ( 配列番号 163)**

CAGGTCCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGCTGAAGCCTTCGGACACCCTGGCCCTCAC  
 TTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCACCAGTGACTACTGGAGCTGGATCCGGCAACCCCCAG  
 GGAGGGGACTGGACTGGATCGGATTCTTCTATAACGGCGGGAGCACCAAGTACAATCCCTCC  
 CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGCGGACACGTCCAAGAACCAGTTGTCCCTGAAATTGAC  
 CTCTGTGACCGCCGAGACACGGGCGTGTATTATTGTGCGAGACATGATGCCAAATTTAGTG  
 GGAGCTACTACGTTGCCTCCTGGGGCCAGGGAACCCGAGTCACCGTCTCGAGC

**3253\_P10 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 164)**

QVQLQESGPGLLKPSDTLALTCTVSGGSITSDYWSWIRQPPGRGLDWIGFFYNGGST  
KYNPSLKSRVTISADTSKNQLSLKLTSVTAADTGVYYCARHDAKFSGSYVVASWG  
 QGTRVTVSS

10

**3253\_P10 VL ヌクレオチド配列 ( 配列番号 165)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CTCTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAATTGGTATCAGCAGCAACCTGGGA  
 AAGCCCCTAAGGTCTGATCTCTGGTGCAACCGACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCTCGCTTC  
 AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAACATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTT  
 TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAATACCCCCCTCATTTTTGGCCAGGGGACCAAGC  
 TGGAGATCAAA

20

**3253\_P10 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 166)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQSISTYLNWYQQQPGKAPKVLISGATDLOSG  
VPSRFGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQOQSYNTPLIFGQGTKLEIK

3260\_\_D19抗体（本明細書でD19とも呼ばれる）は、以下の配列番号167に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号168）、および配列番号169に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号170）を含む。

30

**【0122】**

以下の配列中、Chothiaら、1989年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、Kabatra、1991年によって定義されるCDRを太字で強調する。

**【0123】**

3260\_\_D19抗体の重鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：DNYIN（配列番号284）、VFYSADRTSYADSVKG（配列番号285）およびVQKSYYGMDV（配列番号286）。3260\_\_D19抗体の軽鎖CDRは、Kabata定義に従った以下の配列を有する：RASQSISRVLN（配列番号273）、GASSLQS（配列番号226）およびQQTFSLPL（配列番号291）。

40

**【0124】**

3260\_\_D19抗体の重鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：GFSVSD（配列番号287）、VFYSADRTS（配列番号288）およびVQKSYYGMDV（配列番号286）。3260\_\_D19抗体の軽鎖CDRは、Chothia定義に従った以下の配列を有する：RASQSISRVLN（配列番号273）、GASSLQS（配列番号226）およびQQTFSLPL（配列番号291）。

**【0125】**



【化 2 6】

**3260\_D19 VHヌクレオチド配列 ( 配列番号 167)**

GACATGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCCGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTC  
 CTGCGCAGCCTCTGGGTTTTCCGTCAGTGACAACTACATAAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG  
 GGAAGGGGCTGGACTGGGTCTCAGTCTTTTATAGTGCTGATAGAACATCCTACGCAGACTCC  
 GTGAAGGGCCGATTACCGTCTCCAGCCACGATTCCAAGAACACAGTGTACCTTCAAATGAA  
 CAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGTTCAGAAGTCCTATTACG  
 GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAACCGTCTCGAGC

**3260\_D19 VHアミノ酸配列 ( 配列番号 168)**

10

DMQLVESGGGLVPPGGSRLRLSCAASGFSVSDNYINWVRQAPGKGLDWVS**VFYSADRTSYADS**  
**VKGRFTVSSHDSKNTVYLQMNSLRRAEDTAVYYCARVQKSYYGMDVWGQGTITVTVSS**

**3260\_D19 VLヌクレオチド配列 ( 配列番号 169)**

GGCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATTTAAATTGGTATCTGCAGAAACCAGGGA  
 AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC  
 AGTGGCACTGGGTCTGGGACAGAATTCAGTCTCACCATCAGCAGTTTGCAACCTGAAGATTT  
 TGCAACTTACTACTGTCAACAGACTTTTCAGTATCCCTCTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGG  
 AGATCAAA

20

**3260\_D19 VLアミノ酸配列 ( 配列番号 170)**

GIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQISIRYLNWYLQPGKAPKLLIS**GASSLQSGV**  
**PSRFSGTGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQTFSIPLFGQGTKVEIK**

3 3 6 2 \_\_ B 1 1 抗体（本明細書でB 1 1とも呼ばれる）は、以下の配列番号1 7 1に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号1 7 2）、および配列番号1 7 3に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号1 7 4）を含む。

【0 1 2 6】

30

以下の配列中、Ch o t h i aら、1 9 8 9 年によって定義されるCDRを包含するアミノ酸に下線を引き、K a b a tら、1 9 9 1 年によって定義されるCDRを太字で強調する。

【0 1 2 7】

B 1 1 抗体の重鎖CDRは、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：S G A Y Y W T（配列番号2 9 3）、Y I Y Y S G N T Y Y N P S L K S（配列番号2 9 4）およびA A S T S V L G Y G M D V（配列番号2 9 5）。B 1 1 抗体の軽鎖CDRは、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S R Y L N（配列番号2 7 3）、A A S S L Q S（配列番号2 3 4）およびQ Q S Y S T P L T（配列番号3 0 0）。

【0 1 2 8】

40

B 1 1 抗体の重鎖CDRは、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：G D S I T S G A（配列番号2 9 6）、Y I Y Y S G N T Y（配列番号2 9 7）およびA A S T S V L G Y G M D V（配列番号2 9 5）。B 1 1 抗体の軽鎖CDRは、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S R Y L N（配列番号2 7 3）、A A S S L Q S（配列番号2 3 4）およびQ Q S Y S T P L T（配列番号3 0 0）。

【0 1 2 9】

【化 2 7】

**3362\_B11 VH ヌクレオチド配列 ( 配列番号 171)**

CAGGTGCAGCTGCAGGCGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCAGAGACCCCTGTCCCTCAC  
CTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCACCAGTGGTGCTTACTACTGGACCTGGATCCGCCAGC  
ACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAAC  
CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCACTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAA  
GGTGAACCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGAGCTGCTTCGACTT  
CAGTGCTAGGATACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

**3362\_B11 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 172)**

QVQLQASGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSITSGAYYWTWIRQHPGKGLEWIGYIYYSG  
NTYYNPSLKSRVTISLDTSKNQFSLKVNSVTAADTAVYYCARAAASTSVLGYGMDV  
WGQGTTVTVSS

**3362\_B11 VL ヌクレオチド配列 ( 配列番号 173)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTGCTATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATTTAAATTGGTATCAGCAGGAACCAGGGA  
AGGCCCTAAGCTCCTGGTCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT  
AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATAAGCAGTCTTCAACCTGAAGATTT  
TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTATAGTACCCCCCTCACCTTCGGCCAAGGGACACGAC  
TGGAGATTAAA

**3362\_B11 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 174)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRYLNWYQQEPGKAPKLLVYAAASSLQSG  
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOSYSTPLTFGQGTRLEIK

3 2 4 2 \_\_ P 0 5 抗体（本明細書で P 0 5 とも呼ばれる）は、以下の配列番号 1 7 5 に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 1 7 6）、および配列番号 1 7 7 に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 1 7 8）を含む。

**【0 1 3 0】**

以下の配列中、Ch o t h i a ら、1 9 8 9 年によって定義される C D R を包含するアミノ酸に下線を引き、K a b a t ら、1 9 9 1 年によって定義される C D R を太字で強調する。

**【0 1 3 1】**

3 2 4 2 \_\_ P 0 5 抗体の重鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：V S D N Y I N（配列番号 3 0 1）、V F Y S A D R T S Y A D S V K G（配列番号 2 8 5）および V Q K S Y Y G M D V（配列番号 2 8 6）。3 2 4 2 \_\_ P 0 5 抗体の軽鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S R Y L N（配列番号 2 7 3）、G A S S L Q S（配列番号 2 2 6）および Q Q T F S I P L（配列番号 2 9 1）。

**【0 1 3 2】**

3 2 4 2 \_\_ P 0 5 抗体の重鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：S G F S V（配列番号 3 0 4）、V F Y S A D R T S（配列番号 2 8 8）および V Q K S Y Y G M D V（配列番号 2 8 6）。3 2 4 2 \_\_ P 0 5 抗体の軽鎖 C D R は、Ch o t h i a 定義に従った以下の配列を有する：3 2 4 2 \_\_ P 0 5 抗体の軽鎖 C D R は、K a b a t 定義に従った以下の配列を有する：R A S Q S I S R Y L N（配列番号 2 7 3）、G A S S L Q S（配列番号 2 2 6）および Q Q T F S I P L（配列番号 2 9 1）。

【 0 1 3 3 】

【 化 2 8 】

**3242\_P05 VHヌクレオチド配列 ( 配列番号 175)**

GACATGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCCGCCGGGGGGTCCCTGAGACTCTC  
 CTGCGCAGCCTCTGGGTTTTCCGTCAGTGACAACATACATAAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG  
 GGAAGGGGCTGGACTGGGTCTCAGTCTTTTATAGTGCTGATAGAACATCCTACGCAGACTCC  
 GTGAAGGGCCGATTACCGTCTCCAGCCACGATTCCAAGAACACAGTGTACCTTCAAATGAA  
 CAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGTTCAGAAGTCCTATTACG  
 GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

10

**3242\_P05 VHアミノ酸配列 ( 配列番号 176)**

DMQLVESGGGLVPPGGSRLRLSCAASGFSVSDNYINWVRQAPGKGLDWVSVFYSD  
RTSYADSVKGRFTVSSHDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARVQKSYGMDVW  
 GQGTTVTVSS

**3242\_P05 VLヌクレオチド配列 ( 配列番号 177)**

GGCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT  
 CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATTTAAATTGGTATCTGCAGAAACCAGGGA  
 AAGCCCCTAAGTCTCTGATCTCTGGTGCATCCAATTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT  
 AGTGGCACTGGGTCTGGGACAGAATTCACCTCTACCATCAGCAGTTTGCAACCTGAAGATT

20

【 0 1 3 4 】

【 化 2 9 】

TGCAACTTACTACTGTCAACAGACTTTCAGTATCCCTCTTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGG  
 AGATCAAA

**3242\_P05 VLアミノ酸配列 ( 配列番号 178)**

GIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISRYLNWYLQKPGKAPKLLISGASSLQSGV  
PSRFSGTGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQOTFSIPLFGQGTKVEIK

30

また、本発明の h u M 2 e 抗体には、配列番号 4 4、2 7 7、2 7 6、5 0、2 3 6、  
 2 3 5、1 1 6、1 2 0、1 2 4、1 2 8、1 3 2、1 3 6、1 4 0、1 4 4、1 4 8、  
 1 5 2、1 5 6、1 6 0、1 6 4、1 6 8、1 7 2 または 1 7 6 のアミノ酸配列と少なく  
 とも 9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % もしくはそれを超えて同一である  
 重鎖可変アミノ酸配列、および／または配列番号 4 6、5 2、1 1 8、1 2 2、1 2 6、  
 1 3 0、1 3 4、1 3 8、1 4 2、1 4 6、1 5 0、1 5 4、1 5 8、1 6 2、1 6 6、  
 1 7 0、1 7 4、1 7 8 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、  
 9 8 %、9 9 % もしくはそれを超えて同一である軽鎖可変アミノ酸を含む抗体も含まれる  
 。

40

【 0 1 3 5 】

あるいは、モノクローナル抗体は、T C N - 0 3 2 ( 8 I 1 0 )、2 1 B 1 5、T C N  
 - 0 3 1 ( 2 3 K 1 2 )、3 2 4 1 \_ G 2 3、3 2 4 4 \_ I 1 0、3 2 4 3 \_ J 0 7、3  
 2 5 9 \_ J 2 1、3 2 4 5 \_ O 1 9、3 2 4 4 \_ H 0 4、3 1 3 6 \_ G 0 5、3 2 5 2 \_  
 C 1 3、3 2 5 5 \_ J 0 6、3 4 2 0 \_ I 2 3、3 1 3 9 \_ P 2 3、3 2 4 8 \_ P 1 8、  
 3 2 5 3 \_ P 1 0、3 2 6 0 \_ D 1 9、3 3 6 2 \_ B 1 1、または 3 2 4 2 \_ P 0 5 と同  
 じエピトープに結合する抗体である。

【 0 1 3 6 】

M 2 e 抗体の重鎖は、例えば I g H V 4 または I g H V 3 生殖系列遺伝子などの生殖系  
 列 V ( 可変 ) 遺伝子に由来する。

50

## 【0137】

本発明のM2e抗体は、ヒトIgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列によってコードされる可変重鎖（V<sub>H</sub>）領域を含む。IgHV4生殖系列遺伝子配列は、例えば、受託番号L10088、M29812、M95114、X56360およびM95117に示されている。IgHV3生殖系列遺伝子配列は、例えば、受託番号X92218、X70208、Z27504、M99679およびAB019437に示されている。本発明のM2e抗体は、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列と少なくとも80%相同である核酸配列によってコードされるV<sub>H</sub>領域を含む。好ましくは、核酸配列は、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列と少なくとも98%、99%相同である。M2e抗体のV<sub>H</sub>領域は、IgHV4またはIgHV3 V<sub>H</sub>生殖系列遺伝子配列によってコードされるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列と少なくとも80%相同である。好ましくは、M2e抗体のV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列は、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、IgHV4またはIgHV3生殖系列遺伝子配列によってコードされる配列と少なくとも98%、99%相同である。また、本発明のM2e抗体は、ヒトIgKV1生殖系列遺伝子配列によってコードされる可変軽鎖（V<sub>L</sub>）領域も含む。ヒトIgKV1 V<sub>L</sub>生殖系列遺伝子配列は、例えば、受託番号X59315、X59312、X59318、J00248、およびY14865に示されている。あるいは、M2e抗体は、IgKV1生殖系列遺伝子配列と少なくとも80%相同である核酸配列によってコードされるV<sub>L</sub>領域を含む。好ましくは、核酸配列は、IgKV1生殖系列遺伝子配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、IgKV1生殖系列遺伝子配列と少なくとも98%、99%相同である。M2e抗体のV<sub>L</sub>領域は、IgKV1生殖系列遺伝子配列によってコードされるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列と少なくとも80%相同である。好ましくは、M2e抗体のV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列は、IgKV1生殖系列遺伝子配列によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、IgKV1生殖系列遺伝子配列によってコードされる配列と少なくとも98%、99%相同である。

## 【0138】

## HA抗体I

本発明のHA抗体はまた、ウイルス付着および細胞放出に必要とされる表面糖タンパク質である赤血球凝集素（HA）およびノイラミニダーゼ（NA）、または膜タンパク質（M1およびM2）などのインフルエンザウイルスH5N1の1つまたは複数の断片に特異的に結合することができるものであり得る。特定の実施形態では、本発明のHA抗体は、H5N1株のHA分子に特異的に結合することができる。これらは、HA分子のHA1および／またはHA2サブユニットに特異的に結合することができるものであり得る。これらは、HA分子のHA1および／またはHA2サブユニット上の直鎖状エピトープ、構造エピトープおよび／またはコンフォメーションエピトープに特異的に結合することができるものであり得る。HA分子は、ウイルスから精製するか、または組換え的に産生し、任意選択で使用前に単離することができる。あるいは、HAは、細胞の表面に発現され得る。

## 【0139】

診断目的のために、HA抗体はまた、核タンパク質、ヌクレオカプシド構造タンパク質、ポリメラーゼ（PA、PBおよびPB2）、ならびに非構造タンパク質（NS1およびNS2）を含めた、H5N1の表面上に存在しないタンパク質に特異的に結合することができるものであり得る。様々なH5N1株のタンパク質のヌクレオチドおよび／またはアミノ酸配列は、GenBankデータベース、NCBI Influenza Virus Sequence Database、Influenza Sequence Database（ISD）、EMBLデータベースおよび／または他のデータベース中に

見つけることができる。それぞれのデータベース中でそのような配列を見つけることは、十分に当業者の理解の範囲内である。別の実施形態では、本発明のH A抗体は、上述したタンパク質および／またはポリペプチドの断片に特異的に結合することができ、断片は少なくとも、本発明のH A抗体によって認識される抗原決定基を含む。本明細書中で使用する「抗原決定基」は、検出可能な抗原抗体複合体を形成するために十分に高い親和性で本発明のH A抗体に結合することができる部分である。本明細書中で使用する用語「抗原決定基」および「エピトープ」は等価である。本発明のH A抗体は、H Aの細胞外部分（本明細書中で可溶性H A（s H A）とも呼ばれる）に特異的に結合することができても、できなくともよい。

#### 【0140】

本発明のH A抗体は、ポリクローナル抗体もしくはモノクローナル抗体などのインタクトな免疫グロブリン分子であってもよく、またはH A抗体は、それだけには限定されないが、F a b、F（a b'）、F（a b'）<sub>2</sub>、F v、d A b、F d、相補性決定領域（C D R）断片、単鎖抗体（s c F v）、二価単鎖抗体、単鎖ファージ抗体、二重特異性抗体（d i a b o d y）、三重特異性抗体（t r i a b o d y）、四重特異性抗体（t e t r a b o d y）、およびインフルエンザウイルスH 5 N 1株もしくはその断片への特異的抗原結合を与えるのに十分である免疫グロブリンの断片を少なくとも含む（ポリ）ペプチドを含めた抗原結合断片であってもよい。好ましい実施形態では、H A抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。

#### 【0141】

H A抗体は、単離されていない形または単離された形で使用することができる。さらに、H A抗体は、単独で、あるいは少なくとも1つのH A抗体（またはそのバリエーションもしくは断片）を含む混合物で使用することができる。したがって、H A抗体は、例えば、本発明の2つ以上の抗体、これらのバリエーションまたは断片を含む医薬組成物として、組み合わせて使用することができる。例えば、異なるが相補的な活性を有する抗体を単一の治療において組み合わせて、所望の予防上、治療上または診断上の効果を達成することができ、あるいは、同一の活性を有する抗体を単一の治療において組み合わせて、所望の予防上、治療上または診断上の効果を達成することもできる。任意選択で、混合物は、少なくとも1つの他の治療剤をさらに含む。好ましくは、例えば、M 2阻害剤（例えば、アマンタジン（a m a n t i d i n e）、リマンタジン）および／またはノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル、オセルタミビル）などの治療剤は、インフルエンザウイルスH 5 N 1感染の予防および／または処置において有用である。

#### 【0142】

典型的には、H A抗体は、その結合パートナー、すなわち、インフルエンザウイルスH 5 N 1またはその断片に、 $0.2 \times 10^{-4}$  M、 $1.0 \times 10^{-5}$  M、 $1.0 \times 10^{-6}$  M、 $1.0 \times 10^{-7}$  M未満、好ましくは $1.0 \times 10^{-8}$  M未満、より好ましくは $1.0 \times 10^{-9}$  M未満、より好ましくは $1.0 \times 10^{-10}$  M未満、さらにより好ましくは $1.0 \times 10^{-11}$  M未満、特に、 $1.0 \times 10^{-12}$  M未満である親和定数（K d値）で結合することができる。親和定数は、抗体アイソタイプによって異なる場合がある。例えば、I g Mアイソタイプの親和結合は、少なくとも約 $1.0 \times 10^{-7}$  Mの結合親和性を指す。親和定数は、例えば、表面プラズモン共鳴を使用して（例えばB I A C O R Eシステム（P h a r m a c i a B i o s e n s o r A B、U p p s a l l a、スウェーデン）を使用して）測定することができる。

#### 【0143】

H A抗体は、例えば、試料もしくは懸濁液中で、可溶性の形におけるインフルエンザウイルスH 5 N 1もしくはその断片に結合することができ、または担体（c a r r i e r）もしくは支持層、例えば、マイクロタイタープレート、膜およびビーズなどに結合もしくは付着したインフルエンザウイルスH 5 N 1もしくはその断片に結合することができる。担体または支持層は、ガラス、プラスチック（例えば、ポリスチレン）、多糖、ナイロン、ニトロセルロース、またはテフロン（登録商標）などでできていてもよい。そのような

支持体 (support) の表面は、固体または多孔質であってもよく、任意の好都合な形状のものであってもよい。さらに、HA抗体は、精製された／単離された形または精製されていない／単離されていない形でインフルエンザウイルスH5N1に結合することができる。

#### 【0144】

HA抗体は中和活性を示す。中和活性は、例えば、国際特許出願PCT／EP2007／059356（公開第WO2008／028946号、その内容全体が本明細書に組み込まれる）に記載されたように測定することができる。中和活性を測定する代替のアッセイは、例えば、WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance、Geneva：World Health Organization、2005年、2002. 5版に記載されている。

10

#### 【0145】

本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質 (HA) のHA2サブユニット中のエピトープを認識し、これに結合する単離されたヒトHA抗体であって、前記HA抗体が、例えば、H5サブタイプのHAを含めたインフルエンザウイルスに対する中和活性を有することを特徴とするHA抗体に関する。H5サブタイプのそのようなHAを含む、世界的流行の脅威の観点から重要な株であるインフルエンザ株の例は、H5N1、H5N2、H5N8、およびH5N9である。H5N1インフルエンザ株を少なくとも中和するHA抗体が特に好ましい。好ましくは、HA抗体は、HAタンパク質に結合するために、前記HAタンパク質のHA1サブユニット中のエピトープに依存しない。

20

#### 【0146】

##### 定義

用語「ヒトHA抗体」は、キメラ、ヒト化もしくはヒトモノクローナル抗体などのモノクローナル抗体を含めたインタクトな免疫グロブリン、または免疫グロブリンの結合パートナー、例えば、H5N1への特異的な結合をインタクトな免疫グロブリンと競合する免疫グロブリンの断片を含む抗原結合ドメインおよび／もしくは可変ドメインを表す。構造にかかわらず、抗原結合断片は、インタクトな免疫グロブリンによって認識される同じ抗原に結合する。抗原結合断片は、HA抗体のアミノ酸配列の少なくとも2、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、または250の連続したアミノ酸残基のアミノ酸配列を含むペプチドまたはポリペプチドを含むことができる。

30

#### 【0147】

用語「HA抗体」は、当技術分野で公知のすべての免疫グロブリンのクラスおよびサブクラスを含む。HA抗体の重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、HA抗体は、インタクトな抗体の5つの主要なクラス、すなわち、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMに分割することができ、これらのうちのいくつかは、サブクラス (アイソタイプ)、例えば、IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4にさらに分割される場合がある。

#### 【0148】

抗原結合断片には、とりわけ、Fab、F(ab')、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、dAb、Fd、相補性決定領域 (CDR) 断片、単鎖抗体 (scFv)、二価単鎖抗体、単鎖ファージ抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、および免疫グロブリンの断片を少なくとも含む (ポリ) ペプチド (上記断片は、上記 (ポリ) ペプチドへ特異的な抗原結合を与えるのに十分である) などが含まれる。上記断片は、合成で、またはインタクトな免疫グロブリンの酵素切断もしくは化学切断によって作製することができ、あるいは上記断片は、組換えDNA技術によって遺伝子操作することができる。作製方法は当技術分野で周知であり、例えば、Antibodies：A Laboratory Manual、E. HarlowおよびD. Lane編 (1988年)、Cold Spring Harbor Laboratory、Cold Spring Harbor、New Yorkに記載されており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

40

50

H A 抗体またはその抗原結合断片は、1 つまたは複数の結合部位を有することができる。1 つを超える結合部位が存在する場合、結合部位は互いに同一であってもよく、または結合部位は異なってもよい。

#### 【0149】

H A 抗体に関して、本明細書で使用する用語「相補性決定領域」(C D R) は、抗原上で認識されるエピトープと形状および荷電分布において相補的である抗原結合部位にかなりの程度まで通常寄与する、免疫グロブリンなどのH A 抗体の可変領域内の配列を意味する。H A 抗体のC D R 領域は、ネイティブコンフォメーションでタンパク質上に存在する場合の、または場合によっては、例えば、S D S 中の可溶化によって変性されたものとしてのタンパク質上に存在する場合の、タンパク質またはタンパク質断片の直鎖状エピトープ、不連続エピトープ、またはコンフォメーションエピトープに特異的となり得る。H A 抗体のエピトープは、タンパク質の翻訳後修飾からなる場合もある。

10

#### 【0150】

本明細書で使用する用語「機能性バリエーション」は、親H A 抗体のヌクレオチドおよび／またはアミノ酸配列と比較して、1 つまたは複数のヌクレオチドおよび／またはアミノ酸によって変更されているが、依然として親H A 抗体と結合パートナー、例えばH 5 N 1 への結合を競合することができるヌクレオチドおよび／またはアミノ酸配列を含むH A 抗体を指す。言い換えれば、親H A 抗体のアミノ酸および／またはヌクレオチド配列における修飾により、そのヌクレオチド配列によってコードされる、またはそのアミノ酸配列を含むH A 抗体の結合特性は著しく影響されず、変化もしない、すなわち、抗体は依然としてその標的を認識し、これに結合することができる。機能性バリエーションは、ヌクレオチドおよびアミノ酸の置換、付加、および欠失を含む保存的な配列修飾を有することができる。これらの修飾は、部位特異的変異誘発およびランダムP C R 媒介性変異誘発などの標準的な当技術分野で公知の技術によって導入することができ、天然ならびに非天然のヌクレオチドおよびアミノ酸を含むことができる。

20

#### 【0151】

保存的なアミノ酸置換には、アミノ酸残基が同様の構造的または化学的性質を有するアミノ酸残基と置き換えられる置換が含まれる。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、無荷電の極性側鎖（例えば、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、 $\beta$ -分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン）を有するアミノ酸が含まれる。上記に使用した分類以外のアミノ酸残基ファミリーの分類も使用することができる。当業者に明確になる。さらに、H A 抗体機能性バリエーションは、非保存的なアミノ酸置換、例えば、異なる構造的または化学的特性を有するアミノ酸残基とのアミノ酸の置き換えを有することができる。同様の軽微な変異はまた、アミノ酸の欠失もしくは挿入、または両方を含むことができる。免疫学的活性を無効にすることなく、どのアミノ酸残基を置換、挿入、または欠失させることができるのかを判定することにおけるガイダンスは、当技術分野で周知であるコンピュータプログラムを使用して見つけることができる。

30

40

#### 【0152】

ヌクレオチド配列内の変異は、トランジション変異もしくはトランスバージョン変異など、遺伝子座で行われる単一の変異（点変異）であってもよく、または代わりに、複数のヌクレオチドを単一の遺伝子座で挿入、欠失、もしくは変更することができる。加えて、1 つまたは複数の変異を、ヌクレオチド配列内の任意の数の遺伝子座で行ってもよい。変異は、当技術分野で公知の任意の適切な方法によって実施することができる。

#### 【0153】

H A 抗体に適用する場合、用語「ヒト」は、ヒトに直接由来するか、またはヒト配列に

50

基づく分子を指す。H A抗体がヒト配列に由来するか、またはこれに基づき、続いて修飾される場合、このH A抗体は、依然として、本明細書全体にわたって使用するようヒトとみなされる。言い換えれば、H A抗体に適用する場合、用語ヒトは、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来するか、またはヒトもしくはヒトリンパ球中に存在する可変領域もしくは定常領域に基づき、何らかの形で修飾された可変領域および定常領域を有する抗体を含むことを意図する。したがって、ヒトH A抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基を含み、置換および／または欠失（例えば、*in vitro*でのランダムもしくは部位特異的な変異誘発、または*in vivo*での体細胞変異によって導入される変異）を含む場合がある。本明細書で使用する「基づく」とは、核酸配列が、鋳型から正確に、もしくは誤りがちなPCR方法などによって軽微な変異を伴ってコピーされ得るか、または鋳型に正確に、もしくは軽微な修飾を伴ってマッチするよう合成的に作製され得る状況を指す。ヒト配列に基づく半合成分子も、本明細書で使用するようヒトとみなされる。

10

#### 【0154】

##### 単鎖H A抗体

H A抗体の重鎖は、例えば、VH1またはVH3生殖系列遺伝子などの生殖系列V（可変）遺伝子に由来する（Tomlinson IM、Williams SC、Ignatovitch O、Corbett SJ、Winter G. V-BASE Sequence Directory. Cambridge、英国：MRC Centre for Protein Engineering（1997年）を参照）。本発明のH A抗体は、VH1またはVH3生殖系列遺伝子配列と少なくとも80%相同である核酸配列によってコードされるV<sub>H</sub>領域を含む。好ましくは、核酸配列は、VH1またはVH3生殖系列遺伝子配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、VH1またはVH3生殖系列遺伝子配列と少なくとも98%、99%相同である。H A抗体のV<sub>H</sub>領域は、VH1またはVH3 V<sub>H</sub>生殖系列遺伝子配列によってコードされるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列と少なくとも80%相同である。好ましくは、H A抗体のV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列は、VH1またはVH3生殖系列遺伝子配列によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、VH1またはVH3生殖系列遺伝子配列によってコードされる配列と少なくとも98%、99%相同である。

20

30

#### 【0155】

本発明の特定の態様では、VH1生殖系列遺伝子は、VH1（1～2）、VH1（1～18）、VH1（3～23）、またはVH1（1～69）である。本発明の他の態様では、VH3生殖系列遺伝子はVH3（3～21）である。

#### 【0156】

本発明のH A抗体はまた、VKI、VKII、VKIII、VKIV、VL1、VL2、およびVL3からなる群より選択されるヒト生殖系列遺伝子配列によってコードされる可変軽鎖（V<sub>L</sub>）領域を含む（Tomlinson IM、Williams SC、Ignatovitch O、Corbett SJ、Winter G. V-BASE Sequence Directory. Cambridge、英国：MRC Centre for Protein Engineering（1997年）を参照）。あるいは、H A抗体は、VKI、VKII、VKIII、VKIV、VL1、VL2、またはVL3の生殖系列遺伝子配列と少なくとも80%相同である核酸配列によってコードされるV<sub>L</sub>領域を含む。好ましくは、核酸配列は、VKI、VKII、VKIII、VKIV、VL1、VL2またはVL3の生殖系列遺伝子配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、VKI、VKII、VKIII、VKIV、VL1、VL2またはVL3の生殖系列遺伝子配列と少なくとも98%、99%相同である。H A抗体のV<sub>L</sub>領域は、VKI、VKII、VKIII、VKIV、VL1、VL2またはVL3の生殖系列遺伝子配列によってコードされるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列と少なくとも80%相同である。好ましくは、H A抗体のV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列は、VKI

40

50



、VKII、VKIII、VKIV、VL1、VL2またはVL3の生殖系列遺伝子配列によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは、VKI、VKII、VKIII、VKIV、VL1、VL2またはVL3の生殖系列遺伝子配列によってコードされる配列と少なくとも98%、99%相同である。

#### 【0157】

本発明の特定の態様では、VKI生殖系列遺伝子はVKI(A20)であり、VKII生殖系列遺伝子はVKII(A3)であり、VKIII生殖系列遺伝子はVKIII(A27)であり、VKIV生殖系列遺伝子はVKIV(B3)である。本発明の他の態様では、VL1生殖系列遺伝子は、VL1(V1~13)、VL1(V1~16)、VL1(V1~17)、またはVL1(V1~19)である。あるいは、VL2生殖系列遺伝子は、VL2(V1~3)またはVL2(V1~4)である。さらに、VL3生殖系列遺伝子は、VL3(V2~14)である。

10

#### 【0158】

VH遺伝子座とHL遺伝子座の具体的な組合せが、以下に記載されるそれぞれのHA抗体について提供される。

#### 【0159】

本発明のHA抗体のCDR領域は、Sequences of Proteins of Immunological Interestに記載されているように、Kabataら(1991年)によって決定された。本発明の特定の実施形態では、HA抗体は、本明細書に開示した2、3、4、5、または6つすべてのCDR領域を含む。好ましくは、HA抗体は、本明細書に開示したCDRのうちの少なくとも2つを含む。

20

#### 【0160】

SC06-141 HA特異的単鎖Fv抗体は、配列番号311に示す核酸配列および配列番号312に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域(配列番号309)および軽鎖可変領域(配列番号310)を含む。VH遺伝子座はVH1(1~18)であり、VL遺伝子座はHKIV(B3)である。

#### 【0161】

CDRを包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-141抗体の重鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：GY<sup>Y</sup>VY(HCDR1、配列番号247)、WISAYNGNTNYAQKFQG(HCDR2、配列番号248)およびSRSLDV(HCDR3、配列番号568)。SC06-141抗体の軽鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：KSSQSVLYSSNNKNYLA(LCDR1、配列番号569)、WASTRES(LCDR2、配列番号570)およびQQYYSTPLT(LCDR3、配列番号289)。

30

#### 【0162】

【化 3 0】

**SC06-141 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 311)**

```

gagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc      60
tcctgcaagg cttctgggta cacccttcacc ggctactatg tgtactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat      180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaagtaga      300
tccttgagc tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cgagcgggtac gggcggttca      360
ggcggaaacc gcagcggcac tggcgggtcg acggatgttg tgatgactca gtctccagac      420
tcctggctg tgtctctggg cgagagggcc accatcaact gcaagtccag ccagagtgtt      480
ttatacagct ccaacaataa gaactactta gcttggtacc agcagaaacc aggacagcct      540
cctaagctgc tcattttactg ggcattctacc cgggaatccg ggggccctga ccgattcagt      600
ggcagcgggt ctgggacaga ttctactctc accatcagca gcctgcaggc tgaagatgtg      660
gcagttttatt actgtcagca atattatagt actcctctca ctttcggcgg agggacaaa      720
gtggatatca aacgt                                     735

```

10

**SC06-141 アミノ酸配列 ( 配列番号 312)**

```

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVYWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN
YAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSRLDVWGQGTITVTVSSGTGGS
GGTSGTGGSTDVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPP
KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYYSTPLTFGGGKVDIK
R

```

20

**SC06-141 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 309)**

```

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVYWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN
YAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSRLDVWGQGTITVTVSS

```

**SC06-141 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 310)**

```

DVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYYSTPLTFGGGKVDIKR

```

30

SC06-255 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 315 に示す核酸配列および配列番号 316 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 313）および軽鎖可変領域（配列番号 314）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL1（V1～16）である。

【0163】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-255 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号 571）、GIIPIFGTTKYAPKFQG（HCDR2、配列番号 572）および HMGYQVRETMDV（HCDR3、配列番号 573）。SC06-255 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SGSTFNIGSNAVD（LCDR1、配列番号 574）、SNNQRPS（LCDR2、配列番号 575）および AAWDDILNV PV（LCDR3、配列番号 576）。

【0164】

40

【化 3 1】

**SC06-255 スクレオチド配列 ( 配列番号 315)**

|            |             |             |            |            |            |     |
|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| gaggtgcagc | tgggtggagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaagtc | 60  |
| tcttgcaagg | cttctggagg  | ccccctccgc  | agctatgcta | tcagctgggt | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcctgagtg  | gatgggaggg  | atcatcccta | tttttggtac | aacaaaatac | 180 |
| gcaccgaagt | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggacg | atttcgcggg | cacagtttac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgcg  | atctgaggac  | acggccatgt | actactgtgc | gaaacatatg | 300 |
| gggtaccagg | tgcgcgaaac  | tatggacgtc  | tggggcaaag | ggaccacggt | caccgtctcg | 360 |
| agcggtagcg | gcggttcagg  | cgggaaccggc | agcggcactg | gcgggtcgac | gtcctatgtg | 420 |
| ctgactcagc | caccctcagc  | gtctgggacc  | cccgggcaga | gggtcaccat | ctcttggtct | 480 |
| ggaagcacgt | tcaacatcgg  | aagtaatgct  | gtagactggt | accggcagct | cccaggaacg | 540 |
| gcccccaaac | tcctcatcta  | tagtaataat  | cagcggcctc | caggggtccc | tgaccgattc | 600 |
| tctggctcca | ggtctggcac  | ctcagcctcc  | ctggccatca | gtgggtcca  | gtctgaggat | 660 |
| gaggtcgatt | attactgtgc  | agcatgggat  | gacatcctga | atgttcgggt | attcggcgga | 720 |
| gggaccaagc | tgaccgtcct  | aggt        |            |            |            | 744 |

10

**SC06-255 アミノ酸配列 ( 配列番号 316)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSSG  
 TGGSGGTGSGTGGSTSYVLTQPPSASGTPGQRTVISCSTFNIGSNVDWYRQLPGTAPKLLI  
 YSNNQRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDILNVPVFGGGTKLTVLG

**SC06-255 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 313)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYA  
 PKFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGK  
 TTVTVSS

20

**SC06-255 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 314)**

SYVLTQPPSASGTPGQRTVISCSTFNIGSNVDWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRF  
 SGRSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDILNVPVFGGGTKLTVLG

SC06-257 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 319 に示す核酸配列および配列番号 320 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 317）および軽鎖可変領域（配列番号 318）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL2（V1～4）である。

30

【0165】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-257 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号 571）、GIIPIFGTTKYAPKFQG（HCDR2、配列番号 572）および HMGYQVRETMDV（HCDR3、配列番号 573）。SC06-257 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：TGTSSDVGGYNYVS（LCDR1、配列番号 577）、EVSNNRPS（LCDR2、配列番号 578）および SSYTSSSTY（LCDR3、配列番号 579）。

【0166】

40

【化 3 2】

**SC06-257 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 319)**

```

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc      60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttcgcg agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac      180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac      240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg      300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggg caccgtctcg      360
agcggtagcg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gcagtctgcc      420
ctgactcagc ctgccgccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcaccat ctctgcact      480
ggaaccagca gtgacgttg tggtataac tatgtctctc ggtaccaaca gcaccaggc      540
aaagcccca aactcatgat ttatgaggtc agtaatcggc cctcaggggt ttctaatcgc      600
ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca tctctgggct ccaggctgag      660
gacgaggtcg attattactg cagctcatat acaagcagca gcacttatgt cttcggaact      720
gggaccaagg tcaccgtcct aggt                                     744

```

10

**SC06-257 アミノ酸配列 ( 配列番号 320)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYAP  
KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTTTVTVSSG  
TGGSGGTGSGTGGSTQSALTQPAAVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK  
LMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTVL  
G

20

**SC06-257 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 317)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYA  
PKFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTTTVTVS  
S

**SC06-257 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 318)**

QSALTQPAAVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSNRPSGVSN  
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTVLG

SC06-260 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 323 に示す核酸配列および配列番号 324 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 321）および軽鎖可変領域（配列番号 322）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL1（V1～17）である。

30

【0167】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-260 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号 571）、GIIPIFGTTKYAPKFQG（HCDR2、配列番号 572）および HMGYQVRETMDV（HCDR3、配列番号 573）。SC06-260 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SGSRSNVGDNSVY（LCDR1、配列番号 580）、KNTQRPS（LCDR2、配列番号 581）および VAWDDSDGYV（LCDR3、配列番号 582）。

40

【0168】

【化 3 3】

**SC06-260 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 323)**

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc      60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttccgc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac      180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac      240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg      300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg      360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gtcctatgtg      420
ctgactcagc caccctcagt ctctgggacc cccgggcaga gggtcaccat ctcttgctct      480
ggaagccgct ccaacgtcgg agataattct gtatattggt atcaacacgt cccagaaatg      540
gccccaaaac tcctcgtcta taagaatact caacggccct caggagtccc tgcccggttt      600
tccggctcca agtctggcac ttcagcctcc ctgggcatca ttggcctcca gtccggcgat      660
gaggctgatt attattgtgt ggcatgggat gacagcgtag atggctatgt ctccggatct      720
gggaccaagg tcaccgtcct aggt                                     744

```

10

**SC06-260 アミノ酸配列 ( 配列番号 324)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSSG  
 TGGSGGTGSGTGGSTSYVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSRNSVGDNSVYQYHVPKMAPKL  
 LVYKNTQRPSGVPARFSGSGTSASLAHGLQSGDEADYYCVAWDDSDGYVFGSGTKVTV  
 LG

**SC06-260 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 321)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYA  
 PKFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVS  
 S

20

**SC06-260 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 322)**

SYVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSRNSVGDNSVYQYHVPKMAPKLLVYKNTQRPSGVP  
 ARFSGSGTSASLAHGLQSGDEADYYCVAWDDSDGYVFGSGTKVTVLG

SC06-261 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 327 に示す核酸配列および配列番号 328 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 325）および軽鎖可変領域（配列番号 326）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL1（V1～19）である。

30

【0169】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-261 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号 571）、GIIPIFGTTKYAPKFQG（HCDR2、配列番号 572）および HMGYQVRETMDV（HCDR3、配列番号 573）。SC06-261 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SGSSSNIGNDYVS（LCDR1、配列番号 583）、DNNKRPS（LCDR2、配列番号 584）および ATWDRRPTAYVV（LCDR3、配列番号 585）。

40

【0170】

【化 3 4】

**SC06-261 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 327)**

|            |             |             |            |             |            |     |
|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-----|
| gaggtgcagc | tgggtggagtc | tgggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc  | ggtgaaagtc | 60  |
| tcttgcaagg | cttctggagg  | cccttccgc   | agctatgcta | tcagctgggt  | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcctgagtg  | gatgggaggg  | atcatcccta | tttttggtac  | aacaaaatac | 180 |
| gcaccgaagt | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggacg | atttcgcggg  | cacagtttac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgcg  | atctgaggac  | acggccatgt | actactgtgc  | gaaacatatg | 300 |
| gggtaccagg | tgcgcgaaac  | tatggacgtc  | tggggcaaag | ggaccacggt  | caccgtctcg | 360 |
| agcggtagcg | gcggttcagg  | cggaaaccggc | agcggcactg | gcgggtcgac  | gcagtctgtg | 420 |
| ttgacgcagc | cgccttcagt  | gtctgcggcc  | ccaggacaga | aggtcacccat | ctcctgctct | 480 |
| ggaagcagct | ccaacattgg  | gaatgattat  | gtatcctggg | accagcagct  | cccaggaaca | 540 |
| gcccccaaac | tcctcattta  | tgacaataat  | aagcgaccct | cagggattcc  | tgaccgattc | 600 |
| tctggctcca | agtctggcac  | gtcagccacc  | ctgggcatca | ccggactcca  | gactggggac | 660 |
| gaggccaact | attactgocg  | aacatgggat  | cgccgcccga | ctgcttatgt  | tgtcttcggc | 720 |
| ggagggacca | agctgaccgt  | cctaggt     |            |             |            | 747 |

10

**SC06-261 アミノ酸配列 ( 配列番号 328)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTTVTVSSG  
 TGGSGGTGSGTGGSTQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNDYVSWYQQLPGTAPKLL  
 IYDNNKRPSGIPDRFSKSGTSATLGITGLQTGDEANYCATWDRRPTAYVVFVGGGTKLTV  
 LG

**SC06-261 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 325)**

20

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYA  
 PKFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTTVTVS  
 S

**SC06-261 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 326)**

SVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNDYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFS  
 GSKSGTSATLGITGLQTGDEANYCATWDRRPTAYVVFVGGGTKLTVLG

SC06-262 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 331 に示す核酸配列および  
 配列番号 332 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 329  
 ）および軽鎖可変領域（配列番号 330）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）で  
 あり、VL 遺伝子座は VK1（A20）である。

30

【0171】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-262 抗  
 体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：GSAIS（HCDR1、配列番号 58  
 6）、GISPLFGTTNYAQKFQG（HCDR2、配列番号 587）および GP  
 KYYS EYMDV（HCDR3、配列番号 588）。SC06-262 抗体の軽鎖 CDR  
 は、以下の CDR 配列を有する：RASQG I SSYLA（LCDR1、配列番号 58  
 9）、DASTLRS（LCDR2、配列番号 590）および QRYNSAPP I（LC  
 DR3、配列番号 591）。

【0172】

40

【化 3 5】

**SC06-262 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 331)**

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| caggtacagc | tgcagcagtc | aggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaggtc | 60  |
| tcctgcaagg | tttccggagt | cattttcagc | ggcagtgcca | tcagctgggt | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | gccttgagtg | gatgggaggg | atcagccctc | tctttggcac | aacaaattac | 180 |
| gcacaaaagt | tccagggcag | agtcacgatt | accgcggacc | aatccacgaa | cacaacctac | 240 |
| atggaggtga | acagcctgag | atatgaggac | acggccgtgt | atttctgtgc | gcgaggtcca | 300 |
| aaatattaca | gtgagtacat | ggacgtctgg | ggcaaaggga | ccacggtcac | cgtctcgagc | 360 |
| ggtacgggcg | gttcaggcgg | aaccggcagc | ggcactggcg | ggtcgacgga | catccagatg | 420 |
| accaggtctc | catcctccct | gtctgcatct | gtaggagaca | gagtcaccat | cacttgccgg | 480 |
| gcgagtcagg | gcattagcag | ttatttagcc | tggtatcagc | agaagccagg | gaaagttcct | 540 |
| acactcctga | tctatgatgc | atccactttg | cgatcagggg | tcccatctcg | cttcagtggc | 600 |
| agtggatctg | cgacagattt | cactctcacc | atcagcagcc | tgacgctga  | agatgttgca | 660 |
| acttattact | gtcaaaggta | taacagtgcc | cccccgatca | ccttcggcca | agggacacga | 720 |
| ctggagatta | aacgt      |            |            |            |            | 735 |

10

**SC06-262 アミノ酸配列 ( 配列番号 332)**

QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCK VSGVIFSGSAISWVRQAPGQGLEWMGGISPLFGTTNYAQ  
 KFQGRVTITADQSTNTTYMEVNSLR YEDTAVYFCARGPKYYSEYMDVWGKGTITVTVSSGT  
 GSGGGTSGSGTGGSTDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKVP TLLIY  
 DASTLRSGVPSRFSGSGSATDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNSAPPITFGQGT RLEIKR

**SC06-262 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 329)**

QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCK VSGVIFSGSAISWVRQAPGQGLEWMGGISPLFGTTNYA  
 QKFQGRVTITADQSTNTTYMEVNSLR YEDTAVYFCARGPKYYSEYMDVWGKGTITVTVSS

20

**SC06-262 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 330)**

DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKVP TLLIYDASTLRSGVPSRFS  
 GSGSATDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNSAPPITFGQGT RLEIKR

SC06-268 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 335 に示す核酸配列および配列番号 336 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 333）および軽鎖可変領域（配列番号 334）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL3（V2～14）である。

30

【0173】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-268 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号 571）、GIMGMFGTTNYAQKFQG（HCDR2、配列番号 592）および SSGYYPEYFQD（HCDR3、配列番号 593）。SC06-268 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SGHKLGDKYVS（LCDR1、配列番号 594）、QDNRRPS（LCDR2、配列番号 595）および QAWDSSTA（LCDR3、配列番号 596）。

【0174】

【化 3 6】

**SC06-268 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 335)**

```

caggtccagc tggtagcagc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagt agttatgcta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagga atcatgggta tgtttggcac aactaactac      180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcgagcg aattcacgag cgcagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgaggac acggccgtct actactgtgc gaggtctagt      300
ggttattacc ccgaataactt ccaggactgg ggccaggcca ccctgggtcac cgtctcgagc      360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggccactggcg ggtcgacgca gtctgtgctg      420
actcagccac cctcagagtc cgtgtcccca ggacagacag ccagcgtcac ctgctctgga      480
cataaattgg gggataaata tgtttcgtgg tatcagcaga agccaggcca gtcccctgta      540
ttactcatct atcaagataa caggcggccc tcagggatcc ctgagcgatt cataggctcc      600
aactctggga acacagccac tctgaccatc agcgggaccc aggctctgga tgaggctgac      660
tattactgtc aggcgtggga cagcagcaact gcggttttcg gcggaggggac caagctgacc      720
gtcctaggt                                     729

```

10

**SC06-268 アミノ酸配列 ( 配列番号 336)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIMGMFGTTNY  
 AQKFQGRVTITADEFTSAAYMELRSLRSEDTAVYYCARSSGYYPEYFQDWGQGLTVTVSSG  
 TGGSGGTSGTGGSTQSVLTQPPSESVSPGQTASVTCSGHKLGDKEYVSWYQQKPGQSPVLLI  
 YQDNRRPSGIPERFIGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVLG

**SC06-268 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 333)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIMGMFGTTN  
 YAQKFQGRVTITADEFTSAAYMELRSLRSEDTAVYYCARSSGYYPEYFQDWGQGLTVTVS  
 S

20

**SC06-268 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 334)**

QSVLTQPPSESVSPGQTASVTCSGHKLGDKEYVSWYQQKPGQSPVLLIYQDNRRPSGIPERFI  
 GSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVLG

SC06-272 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 339 に示す核酸配列および配列番号 340 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 337）および軽鎖可変領域（配列番号 338）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL2（V1～3）である。

30

【0175】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-272 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIT（HCDR1、配列番号 597）、GIIGMFGSTNYAQNFGQ（HCDR2、配列番号 598）および STGYYPAYLHH（HCDR3、配列番号 599）。SC06-272 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：TGTSSDVGGYNYVS（LCDR1、配列番号 577）、DVSKRPS（LCDR2、配列番号 601）および SSYTSSSTHV（LCDR3、配列番号 602）。

【0176】



【化 3 7】

**SC06-272 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 339)**

|            |             |            |            |             |             |     |
|------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-----|
| cagatgcagc | tggtgcagtc  | tggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc  | ggtgaaggtc  | 60  |
| tcctgcaagg | cttctggagg  | caccttctcc | agttatgcta | tcacctgggt  | gcgacaggcc  | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg  | gatgggaggg | atcatcggtg | tgtttggttc  | aacaaactac  | 180 |
| gcacagaact | tccagggcag  | agtcacgatt | accgcggacg | aatccacgag  | cacagcctac  | 240 |
| atggagctga | gcagcctcag  | atctgaggac | acggcogtgt | attactgtgc  | gagaagtact  | 300 |
| ggttattacc | ctgcatacct  | ccaccactgg | ggccagggca | ccctgggtcac | cgtctcgagc  | 360 |
| ggtacgggcg | gttcaggcgg  | aaccggcagc | ggcactggcg | ggtcgacgca  | gtctgccctg  | 420 |
| actcagcctc | gctcagtgct  | cgggtctcct | ggacagtcag | tcaccatctc  | ctgcactgga  | 480 |
| accagcagtg | atgttggtgg  | ttataactat | gtctcctggg | accaacagca  | cccaggcaaa  | 540 |
| gcccccaaac | tcattgattta | tgatgtcagt | aagcggccct | caggggtccc  | tgatcgcttc  | 600 |
| tctggctcca | agtctggcaa  | cacggcctcc | ctgaccatct | ctgggctcca  | ggctgaggat  | 660 |
| gaggctgatt | attactgcag  | ctcatataca | agcagcagca | ctcatgtctt  | cggaaactggg | 720 |
| accaaggtca | ccgtcctagg  | t          |            |             |             | 741 |

10

**SC06-272 アミノ酸配列 ( 配列番号 340)**

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIGMFGSTY AQ  
 NFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSTGYYPAYLHHWGQGLTVTVS  
 SGTGGSGGTGSGTGGSTQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG  
 KAPKLMYDVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTHVFGTG  
 TKVTVLG

**SC06-272 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 337)**

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIGMFGSTNY  
 AQNFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSTGYYPAYLHHWGQGLTVTVSS

20

**SC06-272 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 338)**

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVP  
 DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTHVFGTGTGVTVLG

SC06-296 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 343 に示す核酸配列および配列番号 344 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 341）および軽鎖可変領域（配列番号 342）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～2）であり、VL 遺伝子座は VK111（A27）である。

30

【0177】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-296 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SY YMH（HCDR1、配列番号 603）、WINPNSGGTNYA QKFQG（HCDR2、配列番号 604）および E G K W G P Q A A F D I（HCDR3、配列番号 605）。SC06-296 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：R A S Q S V S S S Y L A（LCDR1、配列番号 646）、D A S S R A T（LCDR2、配列番号 607）および Q Q Y G S S L W（LCDR3、配列番号 608）。

【0178】

40

【化 3 8】

**SC06-296 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 343)**

```

gaggtgcagc tgggtggagac cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt      60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaactat      180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac      240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagggg      300
aaatggggac ctcaagcggc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctcg      360
agcggtagcg gcggttcagg cggaaaccggc agcggcactg gcgggtcgac ggaaattgtg      420
atgacgcagt ctccaggcac cctgtctttg tctccagggg aaagagccac cctctcctgc      480
agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcctggt accagcagaa acctggccag      540
gtccccaggc tcctcatcta tgatgcatcc agcagggccca ctgacatccc agacaggttc      600
agtggcagtg ggtctgggac agacttcaact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat      660
tttgacgtgt attactgtca gcagtatggt agctcacttt ggacgttcgg ccaagggacc      720
aaggtggaga tcaaactg                                     738

```

10

**SC06-296 アミノ酸配列 ( 配列番号 344)**

```

EVQLVETGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTN
YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAREGKWGPQAAFDIWGQGMVTV
SSGTGGSGGTGSGTGSGSTEIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP
RLLIYDASSRATDIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLWTFGQGTKVEIKR

```

**SC06-296 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 341)**

20

```

EVQLVETGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTN
YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAREGKWGPQAAFDIWGQGMVTV
VSS

```

**SC06-296 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 342)**

```

EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATDIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLWTFGQGTKVEIKR

```

SC06-301 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 347 に示す核酸配列および配列番号 348 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 345）および軽鎖可変領域（配列番号 346）を含む。VH 遺伝子座は VH1（3～23）であり、VL 遺伝子座は VK1I（A3）である。

30

【0179】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-301 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：IYAMS（HCDR1、配列番号 609）、A I S S S G D S T Y Y A D S V K G（HCDR2、配列番号 610）および A Y G Y T F D P（HCDR3、配列番号 611）。SC06-301 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：R S S Q S L L H S N G Y N Y L D（LCDR1、配列番号 612）、L G S N R A S（LCDR2、配列番号 613）および M Q A L Q T P L（LCDR3、配列番号 614）。

【0180】

40

【化 3 9】

**SC06-301 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 347)**

```

gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc atctatgcca tgagctgggt ccgccaggca 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtagta gtggtgatag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca acgccaggaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggcgtgtg attactgtgc gagagcgtat 300
ggctacacgt tcgaccctcg gggccaggga accctgggtc ccgtctcgag cggtaagggc 360
ggttcaggcg gaaccggcag cggcactggc gggtcgacgg aaattgtgct gactcagtct 420
ccactctccc tgcccgtcac ccctggagag ccggcctcca tctcctgcag gtctagtcag 480
agcctcctgc atagtaatgg atacaactat ttggatttgt acctgcagaa gccagggcag 540
tctccacagc tctctgatcta tttgggttct aatcgggctt ccgggggtccc tgacaggttc 600
agtggcagtg gatcaggcac agattttaca ctgaaatca gcagagtgga ggctgaggat 660
gttgggggtt attactgcat gcaagctcta caaactcccc tcactttcgg cggagggacc 720
aaggtggaga tcaaactg 738

```

10

**SC06-301 アミノ酸配列 ( 配列番号 348)**

```

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISSSGDSTYYAD
SVKGRFTISRDNARNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYGYTFDPWGQGTLLTVSSGTGGSG
GTGSGTGGSTEIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY
LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGGTKVEIKR

```

**SC06-301 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 345)**

```

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISSSGDSTYYA
DSVKGRFTISRDNARNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYGYTFDPWGQGTLLTVSS

```

20

**SC06-301 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 346)**

```

EIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGV
PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGGTKVEIKR

```

SC06-307 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 351 に示す核酸配列および配列番号 352 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 349）および軽鎖可変領域（配列番号 350）を含む。VH 遺伝子座は VH3（3～21）であり、VL 遺伝子座は VKIII（A27）である。

30

【0181】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-307 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYSMN（HCDR1、配列番号 615）、SISSSSSYIYYVDSVKG（HCDR2、配列番号 616）および GGSYGAYEGFDY（HCDR3、配列番号 617）。SC06-307 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：RASQRVSSYLA（LCDR1、配列番号 618）、GASTRAA（LCDR2、配列番号 619）および QQYGRTPLT（LCDR3、配列番号 620）。

【0182】

【化 4 0】

**SC06-307 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 351)**

```

cagggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct      120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac      180
gtagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggtgt      300
gggagctacg gggcctacga aggctttgac tactggggcc agggcaccct ggtcaccgtc      360
tcgagcggta cgggcgggtc aggcggaacc ggcagcgga ctggcgggtc gacggaaatt      420
gtgctgactc agtctccagg caccctgtct ttgtctccag gggaaagagc caccctctcc      480
tgcagggccca gtcagcgtgt tagcagctac ttagcctggt accaacagaa acctggccag      540
gctcccaggc tcctcatcta tgggtgcatcc accagggccg ctggcatccc agacaggttc      600
agtggcagtg ggtctgggac agacttcaact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat      660
tctgcagtgt attactgtca gcagtatggt aggacaccgc tcactttcgg cggagggacc      720
aagggtggaga tcaaactgt                                     738

```

10

**SC06-307 アミノ酸配列 ( 配列番号 352)**

QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYVD  
SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGSYGAYEGFDYWGQGLTVTVSS  
GTGGSGGTGSGTGGSTEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSYLAWYQQKPGQAPRLL  
IYGASTRAAGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYGRTPITFGGGTKVEIKR

**SC06-307 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 349)**

QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYVD  
SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGSYGAYEGFDYWGQGLTVTVSS

20

**SC06-307 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 350)**

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAAGIPDRFS  
GSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYGRTPITFGGGTKVEIKR

SC06-310 HA特異的単鎖Fv抗体は、配列番号355に示す核酸配列および配列番号356に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号353）および軽鎖可変領域（配列番号354）を含む。VH遺伝子座はVH1（1～69）であり、VL遺伝子座はVL3（V2～14）である。

30

【0183】

CDRを包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-310抗体の重鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号571）、GIIPIFGTTKYAPKFQG（HCDR2、配列番号572）およびHMGYQVRETMDV（HCDR3、配列番号573）。SC06-310抗体の軽鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：GGNNIGSKSVH（LCDR1、配列番号621）、DDSDRPS（LCDR2、配列番号622）およびQVWDSSSDHAV（LCDR3、配列番号623）。

【0184】

【化 4 1】

**SC06-310 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 355)**

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc      60
tcttgcaagg cttctggagg ccccttcgcg agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggaggg atcatcccta tttttggtac aacaaaatac      180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg atttcgcggg cacagtttac      240
atggagctga gcagcctgcg atctgaggac acggccatgt actactgtgc gaaacatatg      300
gggtaccagg tgcgcgaaac tatggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcg      360
agcggtagcg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gtcctatgtg      420
ctgactcagc caccctcggg gtcagtggcc ccaggacaga cggccaggat tacctgtggg      480
ggaacaaca ttggaagtaa aagtgtgcac tggtagcagc agaagccagg ccaggcccct      540
gtgctggtcg tctatgatga tagcgacogc ccctcaggga tccctgagcg attctctggc      600
tccaactctg ggaacacggc caccctgacc atcagcaggg tcgaagccgg ggatgaggcc      660
gactattact gtcagggtgtg ggatagtagt agtgatcatg ctgtgttcgg aggaggcacc      720
cagctgaccg tcctcggg                                     738

```

10

**SC06-310 アミノ酸配列 ( 配列番号 356)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTTTVTVSSG  
 TGGSGGTGSGTGGSTSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVV  
 YDDSDRPSGIPERFSGNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSDDHAFVGGGTQLTLVLG

**SC06-310 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 353)**

20

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYA  
 PKFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTTTVTVS  
 S

**SC06-310 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 354)**

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS  
 GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSDDHAFVGGGTQLTLVLG

SC06-314 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 359 に示す核酸配列および配列番号 360 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 357）および軽鎖可変領域（配列番号 358）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL1（V1～17）である。

30

【0185】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-314 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号 571）、GIIPIFGTTKYAPKFQG（HCDR2、配列番号 572）および HMGYQVRETMDV（HCDR3、配列番号 573）。SC06-314 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SGSSSNIGSNYVY（LCDR1、配列番号 624）、RDGQRP S（LCDR2、配列番号 625）および ATWDDNLSG PV（LCDR3、配列番号 626）。

【0186】

40

【化 4 2】

**SC06-314 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 359)**

|            |             |             |             |             |            |     |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-----|
| gaggtgcagc | tgggtggagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc  | ctgggtcctc  | ggtgaaagtc | 60  |
| tcttgcaagg | cttctggagg  | ccccctccgc  | agctatgcta  | tcagctgggt  | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcctgagtg  | gatgggaggg  | atcatcccta  | tttttggtac  | aacaaaatac | 180 |
| gcaccgaagt | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggacg  | atttcgcggg  | cacagtttac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgcg  | atctgaggac  | acggccatgt  | actactgtgc  | gaaacatatg | 300 |
| gggtaccagg | tgcgcgaaac  | tatggacgtc  | tggggcaaaag | ggaccacggt  | caccgtctcg | 360 |
| agcggtagcg | gcggttcagg  | cgggaaccggc | agcggcactg  | gcgggtcgac  | gtcctatgtg | 420 |
| ctgactcagc | caccctcagc  | gtctgggacc  | cccgggcaga  | gggtcaccat  | ctcttgttct | 480 |
| ggaagcagct | ccaacatcgg  | aagtaattat  | gtatactggt  | accagcagct  | cccaggcacg | 540 |
| gcccccaaac | tcctcatcta  | tagggatggt  | cagcggccct  | caggggctccc | tgaccgattc | 600 |
| tctggctcca | agtctggcac  | ctcagcctcc  | ctggccatca  | gtggactccg  | gtccgatgat | 660 |
| gaggctgatt | attactgtgc  | aacatgggat  | gacaacctga  | gtggtccagt  | attcggcgga | 720 |
| gggaccaagc | tgaccgtcct  | aggt        |             |             |            | 744 |

10

**SC06-314 アミノ酸配列 ( 配列番号 360)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMELSSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSSG  
 TGGSGGTGSGTGGSTSYVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYYVYQQLPGTAPKLLI  
 YRDGQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSDDEADYYCATWDDNLSGPVFGGGTKLTVLG

**SC06-314 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 357)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYA  
 PKFQGRVTITADDFAGTVYMELSSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVS  
 S

20

**SC06-314 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 358)**

SYVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYYVYQQLPGTAPKLLIYRDGQRPSGVPDRF  
 SGSKSGTSASLAISGLRSDDEADYYCATWDDNLSGPVFGGGTKLTVLG

SC06-323 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 363 に示す核酸配列および  
 配列番号 364 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 361  
 ）および軽鎖可変領域（配列番号 362）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）で  
 あり、VL 遺伝子座は VK111（A27）である。

30

【0187】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-323 抗  
 体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYGIS（HCDR1、配列番号 62  
 7）、DIIIGMFGSTNYAQNFQG（HCDR2、配列番号 628）およびSS  
 GYYPAYLPH（HCDR3、配列番号 629）。SC06-323 抗体の軽鎖 CDR  
 は、以下の CDR 配列を有する：RASQSVSSSYLA（LCDR1、配列番号 6  
 46）、GASSRAT（LCDR2、配列番号 631）およびQQYGSSSPRT（L  
 CDR3、配列番号 632）。

【0188】

40

【化 4 3】

**SC06-323 スクレオチド配列 ( 配列番号 363)**

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc cagggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgtaagg cctctggagg caccttctcc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagac atcatcggtg tgcttggttc aacaaactac 180
gcacagaact tccagggcag actcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagt 300
ggttattacc ctgcatacct ccccccactgg ggccagggtc ccttggtcac cgtctcgagc 360
ggtagcggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggcaactggc ggtcgacgga aattgtgttg 420
accagtcctc caggcaccct gtctttgtct ccaggggaaa gagccaccct ctctcgagc 480
gccagtcaga gtgttagcag cagctactta gcctggtacc agcagaaacc tggccaggct 540
cccaggctcc tcctctatgg tgcattccagc agggccactg gcatccaga caggttcagt 600
ggcagtggtt ctgggacaga cttactctc accatcagca gactggagcc tgaagatttt 660
gcagtgtatt actgtcagca gtatgtagc tcaccagaa ctttcggcgg agggaccaag 720
gtggagatca aacgt 735

```

10

**SC06-323 アミノ酸配列 ( 配列番号 364)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGISWVRQAPGQGLEWMGDIIGMFGSTNYA  
 QNFQGRITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSGYYPAYLPHWGQGLTVTVSSGTG  
 GSGGTGSGTGGSTEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIY  
 GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPRTFGGGTKVEIKR

**SC06-323 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 361)**

20

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGISWVRQAPGQGLEWMGDIIGMFGSTNYA  
 QNFQGRITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSGYYPAYLPHWGQGLTVTVSS

**SC06-323 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 362)**

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPRTFGGGTKVEIKR

SC06-325 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 367 に示す核酸配列および配列番号 368 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 365）および軽鎖可変領域（配列番号 366）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL2（V1～4）である。

30

【0189】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-325 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：FYSMS（HCDR1、配列番号 633）、GIIPMF GTTNYA QKFQG（HCDR2、配列番号 634）および GDKGIY Y Y YMDV（HCDR3、配列番号 635）。SC06-325 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：TGTSSDVG GYNYS（LCDR1、配列番号 577）、EVS NRPS（LCDR2、配列番号 578）および SSYTSSSTLV（LCDR3、配列番号 636）。

【0190】

40

【化 4 4】

**SC06-325 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 367)**

|             |             |            |            |            |             |     |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| gaggtgcagc  | tgggtggagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | cggggtcctc | ggtgaaggtc  | 60  |
| tcctgcaagg  | cttctggagg  | caccttcagc | ttctattcta | tgagctgggt | gcgacaggcc  | 120 |
| cctggacaag  | gacttgagtg  | gatgggaggg | atcatcccta | tgtttggtac | aacaaactac  | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcacgatt | accgcggtcg | aatccacgag | cacagcctac  | 240 |
| atggagggtga | gcagcctgag  | atctgaggac | acggccgttt | attactgtgc | gagagggtgat | 300 |
| aagggtatct  | actactacta  | catggacgtc | tggggcaaag | ggaccacggg | caccgtctcg  | 360 |
| agcggtagcg  | gcggttcagg  | cggaaccggc | agcggcactg | gcgggtcgac | gcagtctgcc  | 420 |
| ctgactcagc  | ctgcctccgt  | gtctgggtct | cctggacagt | cgatcaccat | ctcctgcact  | 480 |
| ggaaccagca  | gtgacgttg   | tggttataac | tatgtctcct | ggtaccaaca | gcaccaggc   | 540 |
| aaagccccc   | aactcatgat  | ttatgaggtc | agtaatcggc | cctcaggggt | ttctaactcg  | 600 |
| ttctctggct  | ccaagtctgg  | caacacggcc | tccctgacca | tctctgggct | ccaggctgag  | 660 |
| gacgaggctg  | attattactg  | cagctcatat | acaagcagca | gcactcttgt | cttcggaact  | 720 |
| gggaccaagg  | tcaccgtcct  | aggt       |            |            |             | 744 |

10

**SC06-325 アミノ酸配列 ( 配列番号 368)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSFYMSWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTTNYA  
QKFQGRVTITAVESTSTAYMEVSSLRSED<sup>15</sup>TA<sup>16</sup>VYYCARGDKGI<sup>17</sup>YYY<sup>18</sup>YMDVWGKGT<sup>19</sup>TVTVSSG  
TGGSGGTGSGTGGSTQ<sup>20</sup>SALTQ<sup>21</sup>PASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK  
LMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA<sup>25</sup>EAD<sup>26</sup>EADYYCSSYTSSSTLVFGTGTKVTVL  
G

20

**SC06-325 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 365)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSFYMSWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTTNY  
AQKFQGRVTITAVESTSTAYMEVSSLRSED<sup>15</sup>TA<sup>16</sup>VYYCARGDKGI<sup>17</sup>YYY<sup>18</sup>YMDVWGKGT<sup>19</sup>TVTVS  
S

**SC06-325 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 366)**

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYIEVSNRPSGVSN  
RFSGSKSGNTASLTISGLQA<sup>25</sup>EAD<sup>26</sup>EADYYCSSYTSSSTLVFGTGTKVTVLG

SC06-327 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 371 に示す核酸配列および配列番号 372 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 369）および軽鎖可変領域（配列番号 370）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL3（V2～14）である。

30

【0191】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-327 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：THAIS（配列番号 637）、GIIAIFGTANYAQKFQG（配列番号 638）および GSGYHI STPF DN（配列番号 639）。SC06-327 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：GGNNIGSKGVH（配列番号 640）、DDSDRPS（配列番号 622）および QVWDSSSDHVV（配列番号 642）。

【0192】

40



【化 4 5】

**SC06-327 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 371)**

```

gaggtgcagc tgggtggagac cgggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cctctggagg caccctcagg acccatgcta tcagttgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcgcta tcttcggaac agcaaaactac 180
gcacagaagt tccaggggcag aatcacgatt accgcggacg aatccacgag tacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttctgtgc gagaggcagt 300
ggttatcata tatcgacacc ctttgacaac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcg 360
agcggtaagg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gtcctatgtg 420
ctgactcagc caccctcggg gtcagtggcc ccaggacaga cggccaggat tacctgtggg 480
ggaaacaaca ttggaagtaa aggtgtgcac tggtagcagc agaagcctgg ccaggcccct 540
gtgctggtcg tctatgatga tagcgaccgg ccctcaggga tccctgagcg attctctggc 600
tccaactctg ggaacacggc caccctgacc atcagcaggg tcgaagccgg ggatgaggcc 660
gactattact gtcagggtgt ggatagtagt agtgatcatg tggatttcgg cggagggacc 720
aagctgaccg tcctaggt 738

```

10

**SC06-327 アミノ酸配列 ( 配列番号 372)**

```

EVQLVETGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRTHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTANYA
QKFQGRITITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGSGYHISTPFDNWGQGLTVTVSSG
TGGSGGTGSGTGGSTSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKGVHWYQQKPGQAPVLV
VYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
G

```

20

**SC06-327 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 369)**

```

EVQLVETGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRTHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTANYA
QKFQGRITITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGSGYHISTPFDNWGQGLTVTVSS

```

**SC06-327 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 370)**

```

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKGVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLG

```

SC06-328 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 375 に示す核酸配列および配列番号 376 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 373）および軽鎖可変領域（配列番号 374）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VK111（A27）である。

30

【0193】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-328 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：GYAIS（HCDR1、配列番号 643）、GIIPIFGTTNYAQKFQG（HCDR2、配列番号 644）および VKDGYCTLTSCPVGWYFDL（HCDR3、配列番号 645）。SC06-328 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：RASQSVSSSYLA（LCDR1、配列番号 646）、GASSRAT（LCDR2、配列番号 631）および QQYGSSLT（LCDR3、配列番号 648）。

【0194】

40

【化 4 6】

**SC06-328 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 375)**

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggaca catcttcagc ggctatgcaa tcagttgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac      180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacc aatccacgag cacagcctac      240
atggacctga gcaacttgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagagtgaag      300
gatggatatt gtactcttac cagctgccct gtcggctggt acttcgatct ctggggccgt      360
ggcaccctgg tcaactgtctc gagcgttacg ggcggttcag gcggaaccgg cagcggcact      420
ggcgggtcga cggaaattgt gatgacgcag tctccaggca ccctgtcttt gtctccaggg      480
gaaagagcca ccctctcgtg cagggccagt cagagtgtta gcagcagcta cttagcctgg      540
taccagcaga aacctggcca ggctcccagg ctctcatctc ttggtgcctc cagcagggcc      600
actggcatcc cagacaggtt cagtggcagt gggctctggga cagacttcac tctcaccatc      660
agcagactgg agcctgaaga ttttgagtg tattactgtc agcagtatgg tagctcactc      720
actttcgccg gagggaccaaa gctggagatc aaacgt      756

```

10

**SC06-328 アミノ酸配列 ( 配列番号 376)**

EVALVESGAEVKKPGSSVKVSCASGHIFSGYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTTNYAQ  
KFQGRVTITADQSTSTAYMDLSNLRSEDTAVYYCARVKDGYCTLTSCPVGWYFDLWGRGTL  
VTVSSGTGGSGGTGSGTGGSTEIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ  
QKPGQAPRLLIFGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLT  
FGGGTKLEIKR

**SC06-328 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 373)**

EVALVESGAEVKKPGSSVKVSCASGHIFSGYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTTNYA  
QKFQGRVTITADQSTSTAYMDLSNLRSEDTAVYYCARVKDGYCTLTSCPVGWYFDLWGR  
GTLVTVSS

20

**SC06-328 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 374)**

EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGASSRATG  
IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKLEIKR

SC06-329 HA特異的単鎖Fv抗体は、配列番号379に示す核酸配列および配列番号380に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号377）および軽鎖可変領域（配列番号378）を含む。VH遺伝子座はVH1（1～69）であり、VL遺伝子座はVKIII（A27）である。

30

【0195】

CDRを包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-329抗体の重鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：SNSIS（HCDR1、配列番号649）、GIFALFGTTDYAQKFQG（HCDR2、配列番号650）およびGSGYTTRNYFDY（HCDR3、配列番号651）。SC06-329抗体の軽鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：RASQSVSSNYLG（LCDR1、配列番号652）、GASSRAS（LCDR2、配列番号653）およびQQYGSSPLT（LCDR3、配列番号654）。

40

【0196】

【化 4 7】

**SC06-329 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 379)**

|            |             |             |            |            |             |     |
|------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-----|
| gaggtccagc | tggtagagtc  | tggggctgag  | gttaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaggtc  | 60  |
| tcctgcaagg | cttctggagg  | catcttcaga  | agcaattcta | tcagttgggt | gcgacaggcc  | 120 |
| cctgggcaag | ggcttgagtg  | gatgggaggg  | atcttcgctc | ttttcggaac | aacagactac  | 180 |
| gcgcagaagt | tccaggggcag | agtcacgatt  | accgcgagc  | aatcttcgac | cacagtctac  | 240 |
| ctggagctga | gtagcctgac  | atctgaggac  | acggccgttt | attactgtgc | gagaggcagt  | 300 |
| ggctacacca | cacgcaacta  | ctttgactac  | tggggccagg | gcaccctggg | caccgtctcg  | 360 |
| agcggtagcg | gcgggttcagg | cggaaaccggc | agcggcactg | gcgggtcgac | ggaaattgtg  | 420 |
| ctgactcagt | ctccaggcac  | cctgtctttg  | tctccagggg | aaagagccac | actctcctgc  | 480 |
| aggggcagtc | agagtgttag  | cagcaactac  | ttaggtcgtg | accagcagaa | acctggccag  | 540 |
| gctcccaggc | tcctgatcta  | tgggtgcatcc | agcagggcc  | gtggcatccc | agacaggttc  | 600 |
| agtggcggtg | gggtctgggac | agacttcaact | ctcaccatca | gcagactgga | gcctgaagat  | 660 |
| tttgacgtgt | attactgtca  | gcagtatggg  | agctcacccc | tcactttcgg | cggaggggacc | 720 |
| aaggtggaga | tcaaactg    |             |            |            |             | 738 |

10

**SC06-329 アミノ酸配列 ( 配列番号 380)**

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGIFRNSISWVRQAPGQGLEWMGGIFALFGTTDYAQ  
 KFQGRVTITADESSTTVYLELSSLTSEDTAVYYCARGSGYTTRNYFDYWGQGLVTVSSGTG  
 GSGGTGSGTGGSTEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLGWTQQKPGQAPRLLIY  
 GASSRASGIPDRFSGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQYSSPLTFGGGTKEIKR

**SC06-329 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 377)**

20

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGIFRNSISWVRQAPGQGLEWMGGIFALFGTTDYA  
 QKFQGRVTITADESSTTVYLELSSLTSEDTAVYYCARGSGYTTRNYFDYWGQGLVTVSS

**SC06-329 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 378)**

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLGWTQQKPGQAPRLLIYGASSRASGIPDRFS  
 GGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQYSSPLTFGGGTKEIKR

SC06-331 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 383 に示す核酸配列および配列番号 384 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 381）および軽鎖可変領域（配列番号 382）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL3（V2～14）である。

30

【0197】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-331 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号 571）、GIIGMFGTANYAQKFQG（HCDR2、配列番号 655）および GNYYYESSLDY（HCDR3、配列番号 656）。SC06-331 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：GGNNIGSKSVH（LCDR1、配列番号 621）、DDSDRPS（LCDR2、配列番号 622）および QVWDSSSDH（LCDR3、配列番号 657）。

【0198】

【化 4 8】

**SC06-331 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 383)**

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcggtg tggttcggtac agcaaaactac      180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatttacgag cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaat      300
tattactatg agagtagtct cgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcgagc      360
ggtacgggcg gttcaggcgg aaccggcagc ggactggcg ggtcgacgca gtctgtcgtg      420
acgcagccgc cctcggtgtc agtggcccca ggacagacgg ccaggattac ctgtggggga      480
aacaacattg gaagtaaaag tgtgcaactgg taccagcaga agccaggcca ggcccctgtg      540
ctggctcgtc atgatgatag cgaccggccc tcagggatcc ctgagcgatt ctctggctcc      600
aactctggga acacggccac cctgaccatc agcagggtcg aagccgggga tgaggccgac      660
tattactgtc aggtgtggga tagtagtagt gatcattatg tcttcggaac tgggaccaag      720
gtcaccgtcc taggt                                     735

```

10

**SC06-331 アミノ酸配列 ( 配列番号 384)**

```

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIGMFGTANYA
QKFQGRVTITADEFTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYYESSLDYWGQGLTVTVSSGT
GSGGSGSGTGGSTQSVVTPPSVSVAPGQTARITCGGNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVV
YDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLG

```

**SC06-331 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 381)**

```

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIGMFGTANY
AQKFQGRVTITADEFTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYYESSLDYWGQGLTVTVSS

```

20

**SC06-331 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 382)**

```

QSVVTPPSVSVAPGQTARITCGGNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS
GNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLG

```

SC06-332 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 387 に示す核酸配列および配列番号 388 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 385）および軽鎖可変領域（配列番号 386）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VK1（A20）である。

30

【0199】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-332 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：NFAIN（HCDR1、配列番号 658）、GIIAVFGTTKYAHKFQ G（HCDR2、配列番号 659）および GP HYYS SYMDV（HCDR3、配列番号 660）。SC06-332 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：RASQGI STYLA（LCDR1、配列番号 661）、AASTLQS（LCDR2、配列番号 662）および QKYN SAPS（LCDR3、配列番号 663）。

【0200】

【化 4 9】

**SC06-332 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 387)**

|            |             |             |             |            |             |     |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-----|
| caggtgcagc | tgggtgcagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc  | ctgggtcctc | ggta'aaggtc | 60  |
| tcttgcaagg | cttctggagg  | ccccttccgc  | aatttttgcta | tcàactgggt | gcgacaggcc  | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg  | gatgggaggg  | atcatcgctg  | tctttgggac | gacaaagtac  | 180 |
| gcacataagt | tccagggcag  | agtcaccatc  | accgcggaag  | actccacaaa | tacagcttac  | 240 |
| atggagctgg | gcagcctgaa  | atctgaggac  | acggccgtgt  | attactgtgc | gagaggtccc  | 300 |
| cactactact | cctcctacat  | ggacgtcttg  | ggcgaaggga  | ccacggtcac | cgtctcgagc  | 360 |
| ggtacgggag | gttcaggcgg  | aaccggcagc  | ggcactggcg  | ggtcgacgga | catccagttg  | 420 |
| accagtcctc | catectccct  | gtctgcatct  | gtaggagaca  | gagtcaccat | cacttgccgg  | 480 |
| gcgagtcagg | gcattagcac  | ttatcttagcc | tggatcagc   | agaaaccggg | gaaagtccct  | 540 |
| aaactcctga | tctatgctgc  | atccactttg  | caatcagggg  | tcccatctcg | gttcagtggc  | 600 |
| agtggatctg | ggacagattt  | cactctcacc  | atcagcagcc  | tgcagcctga | agatgttgca  | 660 |
| acttattact | gtcaaaagta  | taacagtgcc  | ccttctttcg  | gccctgggac | caaagtggat  | 720 |
| atcaaacgt  |             |             |             |            |             | 729 |

10

**SC06-332 アミノ酸配列 ( 配列番号 388)**

QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSCASGGPFRNFAINWVRQAPGQGLEWMGGIIAVFGTTKYA  
 HKFQGRVTITADDSTNTAYMELGSLKSEDTAVYYCARGPHYYSYMDVWGEGETTVTVSSGT  
 GGDGGTGSSTGGSTDIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISTYLAWYQQKPGKVPKLLIY  
 AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQKYNAPSFGPGTKVDIKR

**SC06-332 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 385)**

QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSCASGGPFRNFAINWVRQAPGQGLEWMGGIIAVFGTTKY  
 AHKFQGRVTITADDSTNTAYMELGSLKSEDTAVYYCARGPHYYSYMDVWGEGETTVTVSS

20

**SC06-332 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 386)**

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISTYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASLQSGVPSRFS  
 GSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQKYNAPSFGPGTKVDIKR

SC06-334 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 391 に示す核酸配列および配列番号 392 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 389）および軽鎖可変領域（配列番号 390）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VL3（V2～14）である。

30

【0201】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-334 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SNAV S（HCDR1、配列番号 664）、GILGVFGSPSYAQKFQG（HCDR2、配列番号 665）および GP T Y Y Y S Y M D V（HCDR3、配列番号 666）。SC06-334 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：GGNN I GRNSVH（LCDR1、配列番号 667）、DDSDRPS（LCDR2、配列番号 622）および QVWHSSSDHYV（LCDR3、配列番号 669）。

【0202】

【化 5 0】

**SC06-334 ヌクレオチド配列 ( 配列番号 391)**

```

gaggtgcagc tgggtggagac tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
ccctgcaaat cttctggaag ccccttcagg agtaatgctg tcagctgggt gcgacaggcc      120
cccggaacaag ggcttgagtg ggtgggagga atcctcggtg tctttggttc accaagctac      180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccaccaa cacagtccac      240
atggagctga gaggtttgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgc gagaggtcct      300
acctactact actcctacat ggacgtctgg ggcaaaggga ccacggtcac cgtctcgagc      360
ggtacgggag gttcaggcgg aaccggcagc ggcaactggc ggtcgacgac ctatgtgctg      420
actcagccac cctcggagtc agtgccccca ggacagacgg ccaggattac ctgtggggga      480
aataacattg gaagaaatag tgtgcactgg tatcagcaga agccaggcca ggcccctgtg      540
ctggtcgtgt atgatgatag cgaccggccc tcagggatcc ctgagcgatt ttctggctcc      600
aagtctggga acacggccac cctgattatc agcagggtcg aagtcgggga tgaggccgac      660
tactactgtc aggtgtggca tagtagtagt gatcattatg tcttcggaac tgggaccaag      720
gtcaccgtcc taggt                                     735

```

10

**SC06-334 アミノ酸配列 ( 配列番号 392)**

```

EVALVETGAEVKKPGSSVKVPCCKSSGSPFRSNAVSWVRQAPGQGLEWVGGILGVFGSPSYA
QKFQGRVTITADESTNTVHME LRGLRSED TAVYYCARGPTYYYSYMDVWGKGTITVTVSSG
TGGSGGTSGTGGSTSYVLTQPPSESVAPGQTARITCGGNNIGRNSVHWYQQKPGQAPVLVY
YDDSDRPSGIPERFSGSKSGNTATLIIRVEVGDEADYYCQVWHSSSDHYVFGTGTKVTVLG

```

**SC06-334 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 389)**

```

EVALVETGAEVKKPGSSVKVPCCKSSGSPFRSNAVSWVRQAPGQGLEWVGGILGVFGSPSYA
QKFQGRVTITADESTNTVHME LRGLRSED TAVYYCARGPTYYYSYMDVWGKGTITVTVSS

```

20

**SC06-334 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 390)**

```

SYVLTQPPSESVAPGQTARITCGGNNIGRNSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPERFS
GSKSGNTATLIIRVEVGDEADYYCQVWHSSSDHYVFGTGTKVTVLG

```

SC06-336 HA 特異的単鎖 Fv 抗体は、配列番号 395 に示す核酸配列および配列番号 396 に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 393）および軽鎖可変領域（配列番号 394）を含む。VH 遺伝子座は VH1（1～69）であり、VL 遺伝子座は VK111（A27）である。

30

【0203】

CDR を包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-336 抗体の重鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号 670）、GIFGMFGTANYAQKFQG（HCDR2、配列番号 671）およびSSGYYPQYFQD（HCDR3、配列番号 672）。SC06-336 抗体の軽鎖 CDR は、以下の CDR 配列を有する：RASQSVSSSYLA（LCDR1、配列番号 646）、GASSRAT（LCDR2、配列番号 631）およびQQYGSSSLT（LCDR3、配列番号 308）。

【0204】

【化 5 1】

**SC06-336 スクレオチド配列 (配列番号 395)**

```

cagatgcagc tggatcaatc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggct 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagg atcttcggta tgtttgggac agcaaactac 180
gcgcagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aattcacgag cgcggcctac 240
atggagctga gcagcctggg atctgaggac acggccatgt attactgtgc gaggtctagt 300
ggttattacc cccaatactt ccaggactgg gccagggca ccctggtcac cgtctcgagc 360
ggtacgggcg gttcaggcg aaccggcagc ggccactggcg ggtcgacgga aattgtgatg 420
acacagtctc caggcaccct gtctttgtct ccagggcaaa gagccaccct ctctgcagg 480
gccagtcaga gtgttagcag cagctactta gcctggtagc agcagaaacc tggccaggct 540
cccagactcc tcatgtatgg tgcattccagc agggccactg gcatccaga caggttcagt 600
ggcagtggtg ctgggacaga cttcactctc accatcagca gactggagcc tgaagatttt 660
gcagtgattt actgtcagca gtatggtagc tcatcgctca ctttcggcgg agggaccaag 720
ctggagatca aacgt 735

```

10

**SC06-336 アミノ酸配列 (配列番号 396)**

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIFGMFGTANY  
 AQKFQGRVTITADEFTSAAYMELSSLGSEDTAMYYCARSSGYYPQYFQDWGQGTGLVTVSSG  
 TGGSGGTGSGTGGSTEIVMTQSPGTLSPGQRATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL  
 LMYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSSLTFGGGTKLEIKR

**SC06-336 VH アミノ酸配列 (配列番号 393)**

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIFGMFGTAN  
 YAQKFQGRVTITADEFTSAAYMELSSLGSEDTAMYYCARSSGYYPQYFQDWGQGTGLVTVS  
 S

20

**SC06-336 VL アミノ酸配列 (配列番号 394)**

EIVMTQSPGTLSPGQRATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRATGIPDR  
 FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSSLTFGGGTKLEIKR

SC06-339 HA特異的単鎖Fv抗体は、配列番号399に示す核酸配列および配列番号400に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号397）および軽鎖可変領域（配列番号398）を含む。VH遺伝子座はVH1（1～69）であり、VL遺伝子座はVL3（V2～14）である。

30

【0205】

CDRを包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-339抗体の重鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号303）、GIIAIFHTPKYAQKFQG（HCDR2、配列番号306）およびGSTYDFSSGLDY（HCDR3、配列番号725）。SC06-339抗体の軽鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：GGNNIGSKSVH（LCDR1、配列番号621）、DDSDRPS（LCDR2、配列番号622）およびQVWDSSSDHVV（LCDR3、配列番号642）。

【0206】

40

【化 5 2】

**SC06-339ヌクレオチド配列 (配列番号 399)**

```

gaggtgcagc tgggtggagtc cggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg catcttcaac agttatgcta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggc atcatcgcta tctttcatac accaaagtac      180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgaa cacagcctac      240
atggaactga gaagcctgaa atctgaggac acggccctgt attactgtgc gagagggtcc      300
acttacgatt tttcgagtggt ccttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcg      360
agcggtacgg gcggttcagg cggaaccggc agcggcactg gcgggtcgac gcaggcaggg      420
ctgactcagc caccctcggt gtcagtggcc ccaggacaga cggccaggat tacctgtggg      480
ggaaacaaca ttggaagtaa aagtgtgcac tggtaaccag agaagccagg ccaggcccct      540
gtcctagtcg tctatgatga tagcgaccgg ccctcaggga tccctgagcg attctctggc      600
tccaactctg ggaacacggc caccctgacc atcagcaggg tcgaagccgg ggatgaggcc      660
gactattact gtcagggtgtg ggatagtagt agtgatcatg tggatttcgg cggagggacc      720
aagctgaccg tcctaggt      738

```

10

**SC06-339 アミノ酸配列 (配列番号 400)**

EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGIFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFHTPKYAQ  
KFQGRVTITADESTNTAYMELRSLKSEDTALYYCARGSTYDFSSGLDYWGQGTLVTVSSGTG  
SGSGTSGTGGSTQAGLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVY  
DDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLG

**SC06-339 VH アミノ酸配列 (配列番号 397)**

EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGIFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFHTPKYA  
QKFQGRVTITADESTNTAYMELRSLKSEDTALYYCARGSTYDFSSGLDYWGQGTLVTVSS

20

**SC06-339 VL アミノ酸配列 (配列番号 398)**

QAGLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPERF  
GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLG

SC06-342 HA特異的単鎖Fv抗体は、配列番号403に示す核酸配列および配列番号404に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号401）および軽鎖可変領域（配列番号402）を含む。VH遺伝子座はVH1（1～69）であり、VL遺伝子座はVKIV（B3）である。

30

【0207】

CDRを包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-342抗体の重鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：SYAIS（HCDR1、配列番号251）、GVIPIFRTANYAQNFGG（HCDR2、配列番号249）およびLN~~Y~~HD~~S~~GT~~Y~~YN~~A~~PRGW~~F~~DP（HCDR3、配列番号246）。SC06-342抗体の軽鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：KSSQSILNSSNNKNYL~~A~~（LCDR1、配列番号245）、WASTRES（LCDR2、配列番号570）およびQQYYSSPPT（LCDR3、配列番号250）。

【0208】



【化 5 3】

**SC06-342 ヌクレオチド配列 (配列番号 403)**

```

cagggtccagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcttgcaagg cttctggagg cttcttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgccaggcc      120
cctggacaag gacttgagtg gatggggggg gtcattcccta tctttcgtac agcaaaactac      180
gcacagaact tccagggcag agtcaccatt accgcggacg aattcacatc gtatatggag      240
ctgagcagcc tgagatctga cgacacggcc gtgtattact gtgcgaggtt gaattacat      300
gattcgggga cttattataa cgcccccccg ggctggttcg acccctgggg ccagggaacc      360
ctgggtcaccg tctcgagcgg tacggggcgg tcaggcgga cgggcagcgg cactggcggg      420
tcgacggaca tccagatgac ccagtcctca gactccctgg ctgtgtctct gggcgagaag      480
gccaccatca actgcaagtc cagccagagt attttaaaaca gctccaacaa taagaactac      540
ttagcttggt accagcagaa accaggacag cctcctaagc tgctcattta ctgggcatct      600
acccggaat ccgggggtccc tgaccgattc agtggcagcg ggtctgggac agatttcact      660
ctcaccatca gcagcctgca ggctgaagat gtggcagttt attactgtca gcaatattat      720
agtagtccgc cgacgttcgc ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgt      768

```

10

**SC06-342 アミノ酸配列 (配列番号 404)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGFFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGVPIFRTANYA  
 QNFQGRVTITADEFTSYMELSSLRSDDTAVYYCARLNYHDSGTYYNAPRGWFDWPWGQGLV  
 TVSSGTGGSGGTGSGTGGSTDIQMTQSPDSLAVSLGEKATINCKSSQSILNSSNNKNYLAWYQ  
 QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPPTFGQ  
 GTKVEIKR

20

**SC06-342 VH アミノ酸配列 (配列番号 401)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGFFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGVPIFRTANYA  
 QNFQGRVTITADEFTSYMELSSLRSDDTAVYYCARLNYHDSGTYYNAPRGWFDWPWGQGT  
 LVTVSS

**SC06-342 VL アミノ酸配列 (配列番号 402)**

DIQMTQSPDSLAVSLGEKATINCKSSQSILNSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES  
 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPPTFGQGTKVEIKR

SC06-343 HA特異的単鎖Fv抗体は、配列番号407に示す核酸配列および配列番号408に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号405）および軽鎖可変領域（配列番号406）を含む。VH遺伝子座はVH1（1～69）であり、VL遺伝子座はVL3（V2～14）である。

30

【0209】

CDRを包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-343抗体の重鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：YYAMS（HCDR1、配列番号242）、GISPMFGTTTYAQKFQG（HCDR2、配列番号307）およびSSNYYSVYDY（HCDR3、配列番号290）。SC06-343抗体の軽鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：GGHNIGSNSVH（LCDR1、配列番号224）、DNSDRPS（LCDR2、配列番号223）およびQVWGSSSDH（LCDR3、配列番号227）。

40

【0210】

【化 5 4】

**SC06-343 ヌクレオチド配列 (配列番号 407)**

```

caggtccagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtccctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagt caccttcagt tactatgcta tgagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagga atcagcccta tgtttgggac aacaacctac      180
gcacagaagt tccaggggcag agtcacgatt actgcgagc actccacgag tacagcctac      240
atggaggtga ggagcctgag atctgaggac acggcctgtg attactgtgc gagatcttcg      300
aattactatg atagtgtata tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcgagc      360
ggtacgggcg gtccaggcg aaccggcagc ggccactggc ggtcgacgca gtctgtcgtg      420
acgcagccgc cctcggagtc agtggcccca ggacagacgg ccaggattac ctgtggggga      480
cataacattg gaagtaatag tgtgcaactggt taccagcaga agccaggcca ggcccctgtg      540
ctggtcgtgt atgataatag cgaccggccc tcagggatcc ctgagcgatt ctctggctcc      600
aactctggga acacggccac cctgaccatc agcagggtcg aagccgggga tgaggccgac      660
tattactgtc aggtgtgggg tagtagtagt gaccattatg tcttcggaac tgggaccaag      720
gtcacccgtcc taggt                                     735

```

10

**SC06-343 アミノ酸配列 (配列番号 408)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGVTFSSYYAMSWVRQAPGQGLEWMGGISPMFGTTTY  
 AQKFQGRVTITADDSTSTAYMEVRLRSED<sup>T</sup>AVYYCARSSNYYDSVYDYWGQGLTVTVSSG  
 TGGSGGTGSGTGGSTQSVVTQPPSESVAPGQTARITCGGHNIGSNSVHWYQKPGQAPVLVV  
 YDNSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWGSSSDHYVFGTGTKVTVLG

**SC06-343 VH アミノ酸配列 (配列番号 405)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGVTFSSYYAMSWVRQAPGQGLEWMGGISPMFGTTT  
 YAQKFQGRVTITADDSTSTAYMEVRLRSED<sup>T</sup>AVYYCARSSNYYDSVYDYWGQGLTVTVS  
 S

20

**SC06-343 VL アミノ酸配列 (配列番号 406)**

QSVVTQPPSESVAPGQTARITCGGHNIGSNSVHWYQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFS  
 GNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWGSSSDHYVFGTGTKVTVLG

SC06-344 HA特異的単鎖Fv抗体は、配列番号411に示す核酸配列および配列番号412に示すアミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号409）および軽鎖可変領域（配列番号410）を含む。VH遺伝子座はVH1（1～69）であり、VL遺伝子座はVL1（V1～13）である。

30

【0211】

CDRを包含するアミノ酸を、以下の配列中で、太字で強調する。SC06-344抗体の重鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：NYAMS（HCDR1、配列番号222）、GI<sup>I</sup>AI<sup>F</sup>GT<sup>P</sup>KYAQKFQG（HCDR2、配列番号221）およびIPHYNFGSGSYFDY（HCDR3、配列番号220）。SC06-344抗体の軽鎖CDRは、以下のCDR配列を有する：TGS<sup>S</sup>SNIGAGYDVH（LCDR1、配列番号219）、GNSNRPS（LCDR2、配列番号231）およびGTWDSLSAYV（LCDR3、配列番号280）。

【0212】

40

【化 5 5】

**SC06-344 ヌクレオチド配列 (配列番号 411)**

|             |            |            |            |            |             |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| cagggtgcagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgagagtc  | 60  |
| tcctgcaagg  | cttctggaag | catcttcaga | aactatgcta | tgagctgggt | gcgacaggcc  | 120 |
| cctggacaag  | ggcttgagtg | gatgggaggg | atcatcgcta | tttttgggac | accaaagtac  | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag | agtcacgatt | accgcggacg | aatcgacgag | caactgtctac | 240 |
| atggaactga  | gcgactgag  | atctgaggac | acggccatgt | attactgtgc | gaggattccc  | 300 |
| cactataatt  | ttggttcggg | gagttatttc | gactactggg | gccagggaac | cctggtcacc  | 360 |
| gtctcgagcg  | gtacgggagg | ttcaggcgga | accggcagcg | gcactggcgg | gtcgacgact  | 420 |
| gtgttgacac  | agccgccctc | agtgtctggg | gccccagggc | agagggtcac | catctcctgc  | 480 |
| actgggagca  | gctccaacat | cggggcaggt | tatgatgtac | actggtacca | gcagcttcca  | 540 |
| ggaacagccc  | ccaaactcct | catctatggg | aacagcaatc | ggccctcagg | ggtccttgac  | 600 |
| cgattctctg  | gctccaagtc | tggcacgtca | gccaccctgg | gcataccggg | actccagact  | 660 |
| ggggacgagg  | ccgattatta | ctgcggaaca | tgggatagca | gcctgagtgc | ttatgtcttc  | 720 |
| ggaactggga  | ccaaggtcac | cgtcctaggt |            |            |             | 750 |

10

**SC06-344 アミノ酸配列 (配列番号 412)**

QVQLVQSGAEVKKKPGSSVRVSCASGSIFRNYAMSWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTPKYA  
 QKFQGRVTITADESTSTVYMELSGLRSEDTAMYYCARIPHYNFGSGSYFDYWGQGLTVTVSS  
 GTGGSGGTGSGTGGSTTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPK  
 LLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWSSLSAYVFGTGTKVT  
 VLG

20

**SC06-344 VH アミノ酸配列 (配列番号 409)**

QVQLVQSGAEVKKKPGSSVRVSCASGSIFRNYAMSWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTPKY  
 AQKFQGRVTITADESTSTVYMELSGLRSEDTAMYYCARIPHYNFGSGSYFDYWGQGLTVT  
 VSS

**SC06-344 VL アミノ酸配列 (配列番号 410)**

TVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDR  
 FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWSSLSAYVFGTGTKVTVLG

I g G H A 抗体

C R 6 1 4 1 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 2 7 9 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 4 1 3 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 1 9 9）を含む。C R 6 1 4 1 H A 特異的 I g G 抗体はまた、配列番号 4 1 5 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 4 1 6 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 4 1 4）を含む。

30

【0 2 1 3】

【化 5 6】

## CR6141 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 279)

|            |             |             |             |            |             |      |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| gaggtccagc | tgggtgcagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc  | ctggggcctc | agtgaaggtc  | 60   |
| tcctgcaagg | cttctgggta  | caccttcacc  | ggctactatg  | tgtactgggt | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag | ggcttgagtg  | gatgggatgg  | atcagcgctt  | acaatggtaa | cacaaactat  | 180  |
| gcacagaagt | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggaca  | aatccaagag | cacagctac   | 240  |
| atggagctga | gcagcctgag  | atctgaagac  | acggctgtgt  | attactgtgc | gagaagtaga  | 300  |
| tccctggacg | tctggggcca  | agggaccacg  | gtcaccgtct  | cgagtgtctg | caccaagggc  | 360  |
| cccagcgtgt | tccccctggc  | ccccagcagc  | aagagcacca  | gcggcggcac | agccgccttg  | 420  |
| ggctgccttg | tgaaggacta  | cttccccgag  | cccggtgaccg | tgagctggaa | cagcggcgcc  | 480  |
| ttgaccagcg | gcgtgcacac  | cttccccgcc  | gtgctgcaga  | gcagcggcct | gtacagcctg  | 540  |
| agcagcgtgg | tgaccgtgcc  | cagcagcagc  | ctgggcaccc  | agacctacat | ctgcaacgtg  | 600  |
| aaccacaagg | ccagcaacac  | caagggtggac | aaacgcgtgg  | agcccaagag | ctgcgacaag  | 660  |
| acccacacct | gccccccctg  | ccctgcccc   | gagctgctgg  | gcggaccctc | cgtgttctctg | 720  |
| ttccccccca | agcccaagga  | cacctcatg   | atcagccgga  | cccccgaggt | gacctgcgtg  | 780  |
| gtggtggacg | tgagccacga  | ggaccccgag  | gtgaagttca  | actggtacgt | ggacggcgtg  | 840  |
| gaggtgcaca | acgccaagac  | caagccccgg  | gaggagcagt  | acaacagcac | ctaccgggtg  | 900  |
| gtgagcgtgc | tcaccgtgct  | gcaccaggac  | tggctgaacg  | gcaaggagta | caagtgcagg  | 960  |
| gtgagcaaca | agccctggcc  | tgcccccatc  | gagcaagcca  | tcagcaaggc | caagggccag  | 1020 |
| ccccgggagc | cccaggtgta  | cacctgcgcc  | cccagccggg  | aggagatgac | caagaaccag  | 1080 |
| gtgtccctca | cctgtctggt  | gaagggtctc  | taccacagcg  | acatcgccgt | ggagtgggag  | 1140 |
| agcaacggcc | agcccgagaa  | caactacaag  | accaccccc   | ctgtgctgga | cagcgacggc  | 1200 |
| agcttcttcc | tgtacagcaa  | gctcaccgtg  | gacaagagcc  | ggtggcagca | gggcaacgtg  | 1260 |
| ttcagctgca | gcgtgatgca  | cgaggccctg  | cacaaccact  | acaccagaa  | gagcctgagc  | 1320 |
| ctgagccccg | gcaag       |             |             |            |             | 1335 |

10

20

## CR6141 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 413)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVYWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN  
YAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSRLDVWGQGTITVTVSSASTKGP  
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL  
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  
FSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6141 VH アミノ酸配列

( 配列番号 199)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVYWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN  
YAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSRLDVWGQGTITVTVSS

30

## CR6141 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 415)

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gatgttgta  | tgactcagtc | tccagactcc | ctggctgtgt | ctctgggcga | gagggccacc | 60  |
| atcaactgca | agtccagcca | gagtggttta | tacagctcca | acaataagaa | ctacttagct | 120 |
| tggtagcagc | agaaaccagg | acagcctcct | aagctgtctc | tttactgggc | atctaccctg | 180 |
| gaatccgggg | tccctgaccg | attcagtgcc | agcgggtctg | ggacagattt | cactctcacc | 240 |
| atcagcagcc | tgaggctga  | agatgtggca | gtttattact | gtcagcaata | ttatagtact | 300 |
| cctctcactt | tggcgaggag | gaccaaagt  | gatatcaaac | gtgcggccgc | acccagcgtg | 360 |
| ttcatcttcc | ccccctccga | cgagcagctg | aagagcggca | ccgccagcgt | ggtgtgcctg | 420 |
| ctgaacaact | tctacccccg | ggaggccaag | gtgcagtggg | aggtggacaa | cgccctgcag | 480 |
| agcggcaaca | gccaggagag | cgtgaccgag | caggacagca | aggactccac | ctacagcctg | 540 |
| agcagcacc  | tcaccctgag | caaggccgac | tacgagaagc | acaaggtgta | cgccctgcag | 600 |
| gtgaccacc  | agggcctgag | cagccccgtg | accaagagct | tcaaccgggg | cgagtgt    | 657 |

40

## CR6141 軽鎖アミノ酸配列

( 配列番号 416)

DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES  
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPLTFGGGTKVDIKRAAAPSVFIFPPS

【 0 2 1 4】

【化 5 7】

DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSK  
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**CR6141 VL アミノ酸配列****( 配列番号 414)**

DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES  
GVPDFRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVDIKR

CR6255 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 418 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 419 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 417）を含む。また CR6255 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 421 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 422 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 420）を含む。

【0 2 1 5】

【化 5 8】

**CR6255 重鎖ヌクレオチド配列****( 配列番号 418)**

|             |             |             |            |            |            |      |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| gaggtgcagc  | tgggtggagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaagtc | 60   |
| tcttgcaagg  | cttctggagg  | ccccttcgcg  | agctatgcta | tcagctgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | ggcctgagtg  | gatgggaggg  | atcatcccta | tttttggtac | aacaaaatac | 180  |
| gcaccgaagt  | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggacg | atttcgcggg | cacagtttac | 240  |
| atggagctga  | gcagcctgcg  | atctgaggac  | acggccatgt | actactgtgc | gaaacatatg | 300  |
| gggtaccagg  | tgcgcgaaac  | tatggacgtc  | tggggcaaag | ggaccacggg | caccgtctcg | 360  |
| agtgtctagca | ccaagggccc  | cagcgtgttc  | cccctggccc | ccagcagcaa | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag  | ccgccctggg  | ctgcctgggtg | aaggactact | tccccgagcc | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca  | gcggcgccct  | gaccagcggc  | gtgcacacct | tccccgccgt | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt  | acagcctgag  | cagcgtgggt  | accgtgccda | gcagcagcct | gggcaccag  | 600  |
| acctacatct  | gcaacgtgaa  | ccacaagccc  | agcaaaccca | aggtggacaa | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct  | gcgacaagac  | ccacacctgc  | ccccctgcc  | ctgccccga  | gctgctgggc | 720  |
| ggaccctccg  | tgttcctgtt  | cccccccaag  | cccaaggaca | ccctcatgat | cagccggacc | 780  |
| cccagagtgga | cctgcgtggg  | ggtggacgtg  | agccacgagg | accccgaggt | gaagttcaac | 840  |
| tgttacgttg  | acggcgtgga  | ggtgcacaac  | gccaaagacc | agccccggga | ggagcagtac | 900  |
| aacagcacct  | accgggtggg  | gagcgtgttc  | accgtgtgtc | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagctaca | agtgcgaagg  | gagcaacaag  | gccctgcctg | cccccatcga | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca  | agggccagcc  | ccgggagccc  | caggtgtaca | ccctgcccc  | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca  | agaaccaggt  | gtccctcacc  | tgtctggtga | agggtctcta | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg  | agtgggagag  | caacggccag  | cccgaagaac | actacaagac | cacccccct  | 1200 |
| gtgctggaca  | gcgacggcag  | cttcttcctg  | tacagcaagc | tcaccgtgga | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg  | gcaacgtgtt  | cagctgcagc  | gtgatgcacg | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaaga   | gcctgagcct  | gagccccggc  | aag        |            |            | 1353 |

**CR6255 重鎖アミノ酸配列****( 配列番号 419)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYAP  
KFQGRVTITADDFAGTVYMELSSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSSA  
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS  
SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLG  
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY  
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0 2 1 6】

【化 5 9】

**CR6255 VH アミノ酸配列**

( 配列番号 417)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKY  
APKFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKTTTVTS  
S

**CR6255 軽鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 421)

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| tcctatgtgc | tgactcagcc | accctcagcg | tctgggaccc | ccgggcagag | ggtcaccatc | 60  |
| tcttgttctg | gaagcacgtt | caacatcgga | agtaatgctg | tagactggta | ccggcagctc | 120 |
| ccaggaacgg | cccccaact  | cctcatctat | agtaataatc | agcgccctc  | aggggtccct | 180 |
| gaccgattct | ctggctccag | gtctggcacc | tcagcctccc | tggccatcag | tgggctccag | 240 |
| tctgaggatg | aggctgatta | ttactgtgca | gcatgggatg | acatcctgaa | tgttcggta  | 300 |
| ttcggcggag | ggaccaagct | gaccgtccta | ggtgcggccg | caggccagcc | caaggccgct | 360 |
| cccagcgtga | ccctgttccc | cccctcctcc | gaggagctgc | aggccaacaa | ggccaccctg | 420 |
| gtgtgcctca | tcagcgactt | ctaccctggc | gccgtgaccg | tggcctggaa | ggccgacagc | 480 |
| agccccgtga | aggccggcgt | ggagaccacc | acccccagca | agcagagcaa | caacaagtac | 540 |
| gccgccagca | gctacctgag | cctcaccccc | gagcagtgga | agagccaccg | gagctacagc | 600 |
| tgccaggtga | cccacgaggg | cagcaccgtg | gagaagaccg | tggcccccac | cgagtgcagc | 660 |

10

**CR6255 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 422)

SYVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSTFNIGSNAVDWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFS  
GSRSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDILNVPVFGGGTKLTVLGAAAGQPKAAPSVTLF  
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL  
TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

**CR6255 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 420)

SYVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSTFNIGSNAVDWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFS  
GSRSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDILNVPVFGGGTKLTVLG

C R 6 2 5 7 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 4 2 4 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 4 2 5 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 4 2 3）を含む。また C R 6 2 5 7 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 4 2 7 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 4 2 8 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 4 2 6）を含む。

30

【 0 2 1 7 】

【化 6 0】

## CR6257 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 424)

|             |             |             |            |            |            |      |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| cagggtccagc | tgggtgcagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaagtc | 60   |
| tcttgcaagg  | cttctggagg  | cccttccgc   | agctatgcta | tcagctgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | ggcctgagtg  | gatgggaggg  | atcatcccta | tttttggtac | aacaaaatac | 180  |
| gcaccgaagt  | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcgagc  | atttcgcggg | cacagtttac | 240  |
| atggagctga  | gcagcctgcg  | atctgaggac  | acggccatgt | actactgtgc | gaaacatatg | 300  |
| gggtaccagg  | tgcgcgaaac  | tatggacgtc  | tggggcaaac | ggaccacggt | caccgtctcg | 360  |
| agtgtagca   | ccaagggccc  | cagcgtgttc  | cccttgccc  | ccagcagcaa | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag  | cgcctctggg  | ctgcctggtg  | aaggactact | tccccgagcc | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca  | gcggcgcctt  | gaccagcggc  | gtgcacacct | tccccgccgt | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt  | acagcctgag  | cagcgtggtg  | accgtgcccc | gcagcagcct | gggcacccag | 600  |
| acctacatct  | gcaacgtgaa  | ccacaagccc  | agcaacacca | aggtggacaa | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct  | gcgacaagac  | ccacacctgc  | ccccctgcc  | ctgccccga  | gctgctgggc | 720  |
| ggacctccg   | tgttctctgt  | cccccccaag  | cccaaggaca | ccctcatgat | cagccggacc | 780  |
| cccagagtga  | cctgcgtggt  | ggtggacgtg  | agccacgagg | accccgaggt | gaagttcaac | 840  |
| tggtagctgg  | acggcggtga  | ggtgcacaac  | gccaagacca | agccccggga | ggagcagtag | 900  |
| aacagcacct  | accgggtggt  | gagcgtgctc  | accgtgctgc | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca  | agtgaaggt   | gagcaacaag  | gccctgcctg | cccccatcga | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca  | agggccagcc  | ccgggagccc  | caggtgtaca | ccctgcccc  | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca  | agaaccaggt  | gtccctcacc  | tgtctggtga | agggcttcta | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg  | agtgggagag  | caacggccag  | cccgagaaca | actacaagac | cacccccct  | 1200 |
| gtgctggaca  | gcgacggcag  | cttcttctctg | tacagcaagc | tcaccgtgga | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg  | gcaacgtggt  | cagctgcagc  | gtgatgcagc | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaaga   | gcctgagcct  | gagccccggc  | aag        |            |            | 1353 |

10

20

## CR6257 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 425)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKY  
 APKFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVS  
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  
 YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF  
 PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY  
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRE  
 EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
 WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

## CR6257 VHアミノ酸配列

( 配列番号 423)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKY  
 APKFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVS  
 S

## CR6257 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 427)

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagtctgccc  | tgactcagcc | tgcgcgcgtg | tctgggtctc | ctggacagtc | gatcaccatc | 60  |
| tcttgcaactg | gaaccagcag | tgacgttggg | ggttataact | atgtctcctg | gtaccaacag | 120 |
| caccagggca  | aagcccccaa | actcatgatt | tatgaggtca | gtaatcgccc | ctcagggggt | 180 |
| tctaatoctt  | tctctggctc | caagtctggc | aacacggcct | ccctgacct  | ctctgggctc | 240 |
| caggctgagg  | acgaggctga | ttattactgc | agctcatata | caagcagcag | cacttatgtc | 300 |
| ttcggaactg  | ggaccaaggt | caccgtccta | ggtgcggccg | caggccagcc | caaggccgct | 360 |
| cccagcgtga  | ccctgttccc | ccccctctcc | gaggagctgc | aggccaacaa | ggccaccctg | 420 |
| gtgtgcctca  | tcagcgactt | ctaccctggc | gccttgaccg | tggcctggaa | ggccgacagc | 480 |
| agccccgtga  | aggccggcgt | ggagaccacc | acccccagca | agcagagcaa | caacaagtac | 540 |
| gccgccagca  | gctacctgag | cctcaccccc | gagcagtgga | agagccaccg | gagctacagc | 600 |
| tgcagggtga  | cccacgaggg | cagcaccgtg | gagaagaccg | tggccccac  | cgagtgcagc | 660 |

40

【 0 2 1 8】

【化 6 1】

**CR6257 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 428)

QSALTQPAAVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSN  
 RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTVLGAAAGQPKAAPSRTL  
 FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL  
 TPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6257 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 426)

QSALTQPAAVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSN  
 RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTVLG

10

CR6260 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 430 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 431 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 429）を含む。また CR6260 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 433 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 434 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 432）を含む。

【0 2 1 9】

【化 6 2】

**CR6260 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 430)

20

|             |            |             |             |            |            |      |
|-------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------|
| gaggtgcagc  | tggtggagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc  | ctgggtcctc | ggtgaaagtc | 60   |
| tcttgcaagg  | cttctggagg | ccccctccgc  | agctatgcta  | tcagctgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | ggcctgagtg | gatgggagg   | atcatcccta  | tttttggtac | aacaaaatac | 180  |
| gcaccgaagt  | tccagggcag | agtcacgatt  | accgcggacg  | atttcgcggg | cacagtttac | 240  |
| atggagctga  | gcagcctgcg | atctgaggac  | acggccatgt  | actactgtgc | gaaacatatg | 300  |
| gggtaccagg  | tgcgcgaaac | tatggacgtc  | tggggcaaag  | ggaccacggt | caccgtctcg | 360  |
| agtgcctagca | ccaagggcc  | cagcgtgttc  | cccctggccc  | ccagcagcaa | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag  | ccgcctggg  | ctgcctggtg  | aaggactact  | tccccgagcc | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca  | gcggcgccct | gaccagcggc  | gtgcacacct  | tccccgcctg | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt  | acagcctgag | cagcgtggtg  | accgtgccc   | gcagcagcct | gggcacccag | 600  |
| acctacatct  | gcaacgtgaa | ccacaagccc  | agcaacacca  | aggtggacaa | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct  | gcgacaagac | ccacacctgc  | ccccctgcc   | ctgcccccca | gctgctgggc | 720  |
| ggaccctccg  | tgttcctgtt | cccccccaag  | cccaaggaca  | ccctcatgat | cagccggacc | 780  |
| cccgagggtga | cctgcgtggt | ggtggacgtg  | agccacgagg  | accccagagt | gaagttcaac | 840  |
| tggtacgtgg  | acggcgtgga | ggtgcacaac  | gccaaagacca | agccccggga | ggagcagtag | 900  |
| aacagcacct  | accgggtggt | gagcgtgttc  | accgtgctgc  | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca  | agtgcaaggt | gagcaacaag  | gccctgcctg  | cccccatcga | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca  | agggccagcc | ccgggagccc  | caggtgtaca  | ccctgcccc  | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca  | agaaccaggt | gtccctcacc  | tgtctggtga  | agggcttcta | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg  | agtgggagag | caacggccag  | cccgagaaca  | actacaagac | cacccccct  | 1200 |
| gtgctggaca  | gcgacggcag | cttcttctctg | tacagcaagc  | tcaccgtgga | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg  | gcaacgtgtt | cagctgcagc  | gtgatgcagc  | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaaga   | gcctgagcct | gagccccggc  | aag         |            |            | 1353 |

30

**CR6260 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 431)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYCYCAKHMGYQVRETMDVWGKTTVTVSSA  
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

40

【0 2 2 0】



【化 6 3】

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
VKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCSVMH  
EALHNHYTQKSLSLSPGK

**CR6260 VH アミノ酸配列**

( 配列番号 429)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYAP  
KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSS

**CR6260 軽鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 433)

|            |            |            |            |             |            |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| tcctatgtgc | tgactcagcc | accctcagtc | tctgggaccc | ccgggcagag  | ggtcaccatc | 60  |
| tcttgctctg | gaagccgctc | caacgtcgga | gataattctg | tatattggta  | tcaacacgtc | 120 |
| ccagaaatgg | ccccaaact  | cctcgtctat | aagaatactc | aacggccctc  | aggagtcctc | 180 |
| gcccggtttt | ccggctccaa | gtctggcaat | tcagcctccc | tggccatcat  | tggcctccag | 240 |
| tccggcgatg | aggctgatta | ttattgtgtg | gcatgggatg | acagcgtaga  | tggctatgtc | 300 |
| ttcggatctg | ggaccaaggt | caccgtccta | ggtgcggccg | caggccagcc  | caaggccgct | 360 |
| cccagcgatg | ccctgttccc | cccctcctcc | gaggagctgc | aggccaacaa  | ggccaccctg | 420 |
| gtgtgcctca | tcagcgactt | ctaccctggc | gccgtgaccg | tggcctggaa  | ggccgacagc | 480 |
| agccccgtga | aggccggcgt | ggagaccacc | acccccagca | agcagagcaa  | caacaagtac | 540 |
| gccgccagca | gctacctgag | cctcaccccc | gagcagtga  | agagccaccg  | gagctacagc | 600 |
| tgccaggtga | cccacgaggg | cagcaccgtg | gagaagaccg | tggccccccac | cgagtgcagc | 660 |

10

**CR6260 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 434)

SYVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSRNVGDNSVYQHVPEMAPKLLVYKNTQRPSGVP  
ARFSGSKSGTSASLAIIQLQSGDEADYYCVAWDDSDGYVFGSGTKVTVLGAAAGQPKAAP  
SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKY  
AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

**CR6260 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 432)

SYVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSRNVGDNSVYQHVPEMAPKLLVYKNTQRPSGVP  
ARFSGSKSGTSASLAIIQLQSGDEADYYCVAWDDSDGYVFGSGTKVTVLG

CR6261 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 436 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 437 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 435）を含む。また CR6261 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 439 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 440 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 438）を含む。

30

【0221】

【化 6 4】

## CR6261 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 436)

|             |             |            |            |            |            |      |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gaggtgcagc  | tgggtggagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaagtc | 60   |
| tcttgcaagg  | cttctggagg  | ccccctccgc | agctatgcta | tcagctgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | ggcctgagtg  | gatgggaggg | atcatcccta | tttttggtac | aacaaaatac | 180  |
| gcaccgaagt  | tccagggcag  | agtcacgatt | accgcggacg | atttcgcggg | cacagtttac | 240  |
| atggagctga  | gcagcctgcg  | atctgaggac | acggccatgt | actactgtgc | gaaacatatg | 300  |
| gggtaccagg  | tgcgcgaaac  | tatggacgtc | tggggcaaag | ggaccacggt | caccgtctcg | 360  |
| agtgtctagca | ccaaggggccc | cagcgtgttc | cccctggccc | ccagcagcaa | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag  | ccgccctggg  | ctgcctggtg | aaggactact | tccccgagcc | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca  | gcggcgccct  | gaccagcggc | gtgcacacct | tccccgccgt | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt  | acagcctgag  | cagcgtggtg | accgtgccca | gcagcagcct | gggcaccacg | 600  |
| acctacatct  | gcaacgtgaa  | ccacaagccc | agcaacacca | aggtggacaa | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct  | gcgacaagac  | ccacacctgc | ccccctgcc  | ctgccccga  | gctgctgggc | 720  |
| ggaccctccg  | tgttcctgtt  | cccccccaag | cccaaggaca | ccctcatgat | cagccggacc | 780  |
| cccaggtga   | cctgcgtggt  | ggtggacgtg | agccacgagg | accccagagt | gaagttcaac | 840  |
| tggtagctgg  | acggcgtgga  | ggtgcacaac | gccaagacca | agccccggga | ggagcagtag | 900  |
| aacagcacct  | accgggtggt  | gagcgtgctc | accgtgctgc | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca  | agtgcgaagt  | gagcaacaag | gccctgcctg | cccccatcga | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca  | agggccagcc  | ccgggagccc | caggtgtaca | ccctgcccc  | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca  | agaaccaggt  | gtccctcacc | tgtctggtga | agggcttcta | ccccagcgac | 1140 |
| atgcctgtgg  | agtgggagag  | caacggccag | cccgagaaça | actacaagac | cacccccctt | 1200 |
| gtgctggaca  | gcgacggcag  | cttcttcctg | tacagcaagc | tcaccgtgga | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg  | gcaacgtgtt  | cagctgcagc | gtgatgcacg | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaaga   | gcctgagcct  | gagccccggc | aag        |            |            | 1353 |

10

20

## CR6261 重鎖 アミノ酸配列

( 配列番号 437)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCSKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSED TAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGT TVTVSSA  
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6261 VH アミノ酸配列

( 配列番号 435)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCSKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSED TAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGT TVTVSS

30

## CR6261 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 439)

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagtctgtgt | tgacgcagcc | gccctcagtg | tctgcggccc | caggacagaa | ggtcaccatc | 60  |
| tcctgctctg | gaagcagctc | caacattggg | aatgattatg | tatcctggta | ccagcagctc | 120 |
| ccaggaacag | ccccaaact  | cctcatttat | gacaataata | agcgaccctc | aggattcct  | 180 |
| gaccgattct | ctggctccaa | gtctggcagc | tcagccaccc | tgggcatcac | cggactccag | 240 |
| actggggagc | aggccaacta | ttactgcgca | acatgggacg | gccgcccagc | tgcttatgtt | 300 |
| gtcttcggcg | gagggaccaa | gctgaccgtc | ctaggtgcgg | ccgcaggcca | gcccaggcc  | 360 |
| gtccccagcg | tgaccctgtt | ccccccctcc | tccgaggagc | tgagggccaa | caaggccacc | 420 |
| ctgggtgtgc | tcacagcgga | cttctaccct | ggcgtccgtg | ccgtggcctg | gaaggccgac | 480 |
| agcagccccg | tgaaggccgg | cgtggagacc | accaccccc  | gcaagcagag | caacaacaag | 540 |
| tacggcgcca | gcagctacct | gagcctcacc | cccagcagct | ggaagagcca | ccggagctac | 600 |
| agctgccagg | tgaccacaga | gggcagcacc | gtggagaaga | ccgtggcccc | caccgagtgc | 660 |

40

【 0 2 2 2】

【化 6 5】

**CR6261 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 440)

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNDYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFS  
 GSKSGTSATLGITGLQTGDEANYCATWDRRPTAYVVFVGGGTKLTVLGAAAGQPKAAPSVT  
 LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS  
 LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6261VL アミノ酸配列**

( 配列番号 438)

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNDYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFS  
 GSKSGTSATLGITGLQTGDEANYCATWDRRPTAYVVFVGGGTKLTVLG

10

CR6262 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 442 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 443 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 441）を含む。また CR6262 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 445 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 446 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 444）を含む。

【0 2 2 3】

【化 6 6】

**CR6262 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 442)

|             |            |             |            |            |             |      |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|------|
| caggtacagc  | tgcagcagtc | aggggctgag  | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaggtc  | 60   |
| tcctgcaagg  | tttcggagt  | cattttcagc  | ggcagtgoga | tcagctgggt | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag  | gccttgagt  | gatgggagg   | atcagccctc | tccttgccac | aacaaattac  | 180  |
| gcacaaaagt  | tccagggcag | agtcacgatt  | accgcggacc | aatccacgaa | cacaacctac  | 240  |
| atggagggtga | acagcctgag | atatgaggac  | acggccgtgt | atttctgtgc | gcgagggtcca | 300  |
| aaatattaca  | gtgagtacat | ggacgtctgg  | ggcaaaggga | ccacggtcac | cgtctcgagt  | 360  |
| gctagcacca  | agggccccag | cgtgttcccc  | ctggccccca | gcagcaagag | caccagcggc  | 420  |
| ggcacagccg  | ccctgggctg | cctggtgaag  | gactacttcc | ccgagcccgt | gaccgtgagc  | 480  |
| tggaacagcg  | gcgccttgac | cagcggcggt  | cacaccttcc | ccgccgtgct | gcagagcagc  | 540  |
| ggcctgtaca  | gcctgagcag | cgtggtgacc  | gtgcccagca | gcagcctggg | caccagagcc  | 600  |
| tacatctgca  | acgtgaacca | caagcccagc  | aacaccaagg | tggacaaacg | cgtggagccc  | 660  |
| aagagctgcg  | acaagaccca | cacctgcccc  | ccctgcccct | cccccgagct | gctggggcgga | 720  |
| ccctccgtgt  | tcctgttccc | ccccaaagccc | aaggacaccc | tcagtatcag | ccggaccccc  | 780  |
| gaggtgacct  | gcgtggtggt | ggacgtgagc  | cacgaggacc | ccgaggtgaa | gttcaactgg  | 840  |
| tacgtggacg  | gcgtggagg  | gcacaacgcc  | aagaccaagc | ccggggagga | gcagtacaac  | 900  |
| agcacctacc  | gggtggtgag | cgtgctcacc  | gtgctgcacc | aggactggct | gaacggcaag  | 960  |
| gagtaacaagt | caagagtgag | caacaaggcc  | ctgcctgccc | ccatcgagaa | gacctacagc  | 1020 |
| aaggccaagg  | gccagccccg | ggagccccag  | gtgtacaccc | tgccccccag | ccgggaggag  | 1080 |
| atgaccaaga  | accaggtgtc | cctcacctgt  | ctggtgaagg | gcttctaccc | cagcgacatc  | 1140 |
| gccgtggagt  | gggagagcaa | cggccagccc  | gagaacaact | acaagaccac | ccccctgtg   | 1200 |
| ctggacagcg  | acggcagctt | cttcctgtac  | agcaagctca | ccgtggacaa | gagccgggtg  | 1260 |
| cagcagggca  | acgtgttcag | ctgcagcggt  | atgcacgagg | ccctgcacaa | ccactacacc  | 1320 |
| cagaagagcc  | tgagcctgag | ccccggcaag  |            |            |             | 1350 |

20

30

**CR6262 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 443)

QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSQVIFSGSAISWVRQAPGQGLEWMGGISPLFGTTNYAQ  
 KFQGRVTITADQSTNTTYMEVNSLRVEDTAVYFCARGPKYYSEYMDVWGKGTITVTVSSAST  
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  
 SVVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK

40

【0 2 2 4】

【化 6 7】

GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK

**CR6262 VH アミノ酸配列**

( 配列番号 441)

QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSQVIFSGSAISWVRQAPGQGLEWMGGISPLFGTTNYAQ  
KFQGRVTITADQSTNTTYMEVNSLRVEDTAVYFCARGPKYYSEYMDVWGKGTITVTVSS

**CR6262 軽鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 445)

|            |            |            |            |             |             |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-----|
| gacatccaga | tgacccagtc | tccatcctcc | ctgtctgcat | ctgtaggaga  | cagagtcacc  | 60  |
| atcacttgcc | gggcgagtc  | gggcattagc | agttatttag | cctgggtatca | gcagaagcca  | 120 |
| gggaaagtcc | ctacactcct | gatctatgat | gcaccactt  | tgcatcagg   | gggtcccatct | 180 |
| cgcttcagtg | gcagtggatc | tgcgacagat | ttcactctca | ccatcagcag  | cctgcagcct  | 240 |
| gaagatgttg | caacttatta | ctgtcaaagg | tataacagtg | cccccccgat  | caccttcggc  | 300 |
| caagggacac | gactggagat | taaacgtgcg | gccgcaccca | gcgtgttcat  | cttccccccc  | 360 |
| tccgacgagc | agctgaagag | cggcaccgcc | agcgtggtgt | gcctgctgaa  | caacttctac  | 420 |
| ccccgggagg | ccaaggtgca | gtggaaggtg | gacaacgccc | tgcatagcgg  | caacagccag  | 480 |
| gagagcgtga | ccgagcagga | cagcaaggac | tccacctaca | gcctgagcag  | cacctcacc   | 540 |
| ctgagcaagg | ccgactacga | gaagcacaag | gtgtacgcct | gcgaggtgac  | ccaccagggc  | 600 |
| ctgagcagcc | ccgtgaccaa | gagcttcaac | cggggcgagt | gt          |             | 642 |

10

**CR6262 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 446)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSYLAWYQQKPGKVPTLLIYDASTLRSGVPSRFSG  
SGSATDFTLTISLQPEDVATYYCQRYNSAPPITFGQGTTRLEIKRAAAPSVFIFPPSDEQLKSGT  
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHK  
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

**CR6262 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 444)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSYLAWYQQKPGKVPTLLIYDASTLRSGVPSRFSG  
SGSATDFTLTISLQPEDVATYYCQRYNSAPPITFGQGTTRLEIKR

CR6268 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 448 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 449 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 447）を含む。また CR6268 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 451 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 452 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 450）を含む。

30

【0225】

【化 6 8】

## CR6268 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 448)

|             |            |             |             |            |             |      |
|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| cagggtccagc | tggtacagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc  | ctgggtcctc | ggtgaaggtc  | 60   |
| tcctgcaagg  | cttctggagg | caccttcagt  | agttatgcta  | tcagctgggt | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag  | ggcttgagtg | gatgggagga  | atcatgggta  | tgtttggcac | aactaactac  | 180  |
| gcacagaagt  | tccagggcag | agtcacgatt  | accgcggacg  | aattcacgag | cgcagcctac  | 240  |
| atggagctga  | ggagcctgag | atctgaggac  | acggccgtct  | actactgtgc | gagggtctagt | 300  |
| ggttattacc  | ccgaataact | ccaggactgg  | ggccagggca  | ccctggtcac | cgtctcgagt  | 360  |
| gctagcacca  | agggccccag | cgtgttcccc  | ctggccccc   | gcagcaagag | caccagcggc  | 420  |
| ggcacagccg  | ccctgggctg | cctggtgaag  | gactacttcc  | ccgagcccg  | gaccgtgagc  | 480  |
| tggaacagcg  | ggccttgac  | cagcggcggtg | cacaccttcc  | ccgccgtgct | gcagagcagc  | 540  |
| ggcctgtaca  | gcctgagcag | cgtggtgacc  | gtgcccagca  | gcagcctggg | caccagacc   | 600  |
| tacatctgca  | acgtgaacca | caagcccagc  | aacaccaagg  | tggacaaacg | cgtggagccc  | 660  |
| aagagctgcg  | acaagaccca | cacctgcccc  | ccctgcccctg | cccccgagct | gctgggcgga  | 720  |
| ccctccgtgt  | tcctgttccc | ccccaagccc  | aaggacaccc  | tcatgatcag | ccggaccccc  | 780  |
| gaggtgacct  | gcgtggtggt | ggacgtgagc  | cacgaggacc  | ccgaggtgaa | gttcaactgg  | 840  |
| tacgtggacg  | gcgtggaggt | gcacaacgcc  | aagaccaagc  | cccgggagga | gcagtacaac  | 900  |
| agcacctacc  | gggtggtgag | cgtgctcacc  | gtgctgcacc  | aggactggct | gaacggcaag  | 960  |
| gagtacaagt  | gcaaggtgag | caacaaggcc  | ctgcctgccc  | ccatcgagaa | gaccatcagc  | 1020 |
| aaggccaagg  | gccagccccg | ggagccccag  | gtgtacaccc  | tgccccccag | ccgggaggag  | 1080 |
| atgaccaaga  | accaggtgtc | cctcacctgt  | ctggtgaagg  | gcttctaccc | cagcgacatc  | 1140 |
| gccgtggagt  | gggagagcaa | cggccagccc  | gagaacaact  | acaagaccac | ccccctgtg   | 1200 |
| ctggacagcg  | acggcagctt | cttcctgtac  | agcaagctca  | ccgtggacaa | gagccggtgg  | 1260 |
| cagcagggca  | acgtgttcag | ctgcagcgtg  | atgcacgagg  | ccctgcacaa | ccactacacc  | 1320 |
| cagaagagcc  | tgagcctgag | ccccggcaag  |             |            |             | 1350 |

10

20

## CR6268 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 449)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGMFGTTNY  
 AQKFQGRVTITADEFTSAAYMELRSLRSED TAVYYCARSSGYYPEYFQDWGQGLTVTVSSA  
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTEPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6268 VH アミノ酸配列

( 配列番号 447)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGMFGTTNY  
 AQKFQGRVTITADEFTSAAYMELRSLRSED TAVYYCARSSGYYPEYFQDWGQGLTVTVSS

30

## CR6268 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 451)

|             |            |             |            |            |            |     |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| cagtctgtgc  | tgactcagcc | accctcagag  | tccgtgtccc | caggacagac | agccagcgtc | 60  |
| acctgctctg  | gacataaatt | gggggataaa  | tatgtttcgt | ggtatcagca | gaagccaggc | 120 |
| cagtccccctg | tattactcat | ctatcaagat  | aacaggcggc | cctcagggat | ccctgagcga | 180 |
| ttcataggct  | ccaactctgg | gaacacagcc  | actctgacca | tcagcgggac | ccaggctctg | 240 |
| gatgagcgctg | actattactg | tcaggcgtgg  | gacagcagca | ctgcggtttt | cgccggaggg | 300 |
| accaagctga  | ccgtectagg | tgccggccgca | ggccagccca | aggccgctcc | cagcgtgacc | 360 |
| ctgttcccc   | cctcctccga | ggagctgcag  | gccaacaagg | ccaccctggt | gtgcctcatc | 420 |
| agcgacttct  | accctggcgc | cgtgaccgtg  | gcctggaagg | ccgacagcag | ccccgtgaag | 480 |
| gccggcggtg  | agaccaccac | ccccagcaag  | cagagcaacg | acaagtacgc | cgccagcagc | 540 |
| tacctgagcc  | tcacccccga | gcagtggag   | agccaccgga | gctacagctg | ccaggtgacc | 600 |
| cacgagggca  | gcaccgtgga | gaagaccgtg  | gccccaccg  | agtcgacg   |            | 648 |

40

【 0 2 2 6】

【化 6 9】

**CR6268 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 452)

QSVLTQPPSESVSPGQTASVTCSGHKLGDYVSWYQQKPGQSPVLLIYQDNRPSGIPERFIG  
 SNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVLGAAAGQPKAAPSVTLFPPS  
 SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPSKQSNKYAASSYLSTPE  
 QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6268 VLアミノ酸配列**

( 配列番号 450)

QSVLTQPPSESVSPGQTASVTCSGHKLGDYVSWYQQKPGQSPVLLIYQDNRPSGIPERFIG  
 SNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVLG

10

CR6272 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 454 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 455 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 453）を含む。また CR6272 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 457 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 458 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 456）を含む。

【0 2 2 7】

【化 7 0】

**CR6272 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 454)

|            |            |             |             |             |             |      |
|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| cagatgcagc | tggtgcagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc  | ctgggtcctc  | ggtgaaggctc | 60   |
| tcttgcaagg | cttctggagg | caccttctcc  | agttatgcta  | tcacctgggt  | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaggg  | atcatcggtta | tgtttggttc  | aacaaactac  | 180  |
| gcacagaact | tccagggcag | agtcacgatt  | accgcggacg  | aatccacgag  | cacagcctac  | 240  |
| atggagctga | gcagcctcag | atctgaggac  | acggccgtgt  | attactgtgc  | gagaagtact  | 300  |
| ggttattacc | ctgcatacct | ccaccactgg  | ggccagggca  | ccctgggtcac | cgtctcgagt  | 360  |
| gctagacca  | agggccccag | cgtgttcccc  | ctggcccca   | gcagcaagag  | caccagcggc  | 420  |
| ggcacagccg | ccctgggctg | cctggtgaag  | gactacttcc  | ccgagcccgt  | gaccgtgagc  | 480  |
| tggaacagcg | gcgccttgac | cagcggcggtg | cacaccttcc  | ccgccgtgct  | gcagagcagc  | 540  |
| ggcctgtaca | gcctgagcag | cgtggtgacc  | gtgcccagca  | gcagcctggg  | caccagacc   | 600  |
| tacatctgca | acgtgaacca | caagcccagc  | aacaccaagg  | tggacaaacg  | cgtggagccc  | 660  |
| aagagctgcg | acaagacca  | cacctgcccc  | ccctgccctg  | ccccgagct   | gctgggcgga  | 720  |
| ccctccgtgt | tctgttccc  | ccccagccc   | aaggacacc   | tcatgatcag  | ccggaccccc  | 780  |
| gaggtgacct | gcgtggtggt | ggacgtgagc  | cacgaggacc  | ccgaggtgaa  | gttcaactgg  | 840  |
| tacgtggacg | gcgtggaggt | gcacaacgcc  | aagaccaagc  | ccggggagga  | gcagtacaac  | 900  |
| agcacctacc | gggtggtgag | cgtgctcacc  | gtgctgcacc  | aggactggct  | gaacggcaag  | 960  |
| gagtacaagt | gcaaggtgag | caacaaggcc  | ctgcctgccc  | ccatcgagaa  | gaccatcagc  | 1020 |
| aaggccaagg | gccagccccg | ggagccccag  | gtgtacaccc  | tgccccccag  | ccgggaggag  | 1080 |
| atgaccaaga | accaggtgtc | cctcacctgt  | ctggtgaagg  | gcttctaccc  | cagcgacatc  | 1140 |
| gccgtggagt | gggagagcaa | cggccagccc  | gagaacaact  | acaagaccac  | ccccctgtg   | 1200 |
| ctggacagcg | acggcagctt | cttctgttac  | agcaagctca  | ccgtggacaa  | gagccggtgg  | 1260 |
| cagcagggca | acgtgttcag | ctgcagcgtg  | atgcacgagg  | ccctgcacaa  | ccactacacc  | 1320 |
| cagaagagcc | tgagcctgag | ccccggcaag  |             |             |             | 1350 |

20

30

**CR6272 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 455)

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGCTFSSYAIVWRQAPGQGLEWMGGIIGMFGSTNYA  
 QNFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTGYYPAYLHHWGQGLTVTVSSAST  
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  
 SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK

40

【0 2 2 8】

## 【化 7 1】

GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK

**CR6272 VH アミノ酸配列**

( 配列番号 453)

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAITWVRQAPGQGLEWMGGIIGMFGSTNYA  
QNFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTGYYPAYLHHWGQGTLLTVSS

**CR6272 軽鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 457)

|            |            |            |            |             |            |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| cagtcctgcc | tgactcagcc | tgcctcagtg | tccgggtctc | ctggacagtc  | agtcaccatc | 60  |
| tcctgcactg | gaaccagcag | tgatgttggt | ggttataact | atgtctcctg  | gtaccaacag | 120 |
| caccagga   | aagcccccaa | actcatgatt | tatgatgtca | gtaagcggcc  | ctcaggggtc | 180 |
| cctgatcgct | tctctggctc | caagtctggc | aacacggcct | ccctgaccat  | ctctgggctc | 240 |
| caggctgagg | atgaggctga | ttattactgc | agctcatata | caagcagcag  | cactcatgtc | 300 |
| ttcggaactg | ggaccaaggt | caccgtccta | ggtgcggccg | caggccagcc  | caaggccgct | 360 |
| cccagcgtga | ccctgttccc | cccctcctcc | gaggagctgc | aggccaacaa  | ggccaccctg | 420 |
| gtgtgcctca | tcagcgactt | ctaccctggc | gccgtgaccg | tggcctggaa  | ggccgacagc | 480 |
| agccccgtga | aggccggcgt | ggagaccacc | acccccagca | agcagagcaa  | caacaagtac | 540 |
| gccgccagca | gctacctgag | cctcaccccc | gagcagtgga | agagccaccg  | gagctacagc | 600 |
| tgccaggtga | cccacgaggg | cagcaccgtg | gagaagaagg | tggccccccac | cgagtgcagc | 660 |

10

**CR6272 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 458)

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPD  
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTHVFGTGTKVTVLGAAAGQPKAAPSVTL  
FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL  
TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

**CR6272 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 456)

GSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPD  
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTHVFGTGTKVTVLG

CR696 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 460 に示す重鎖ヌクレオチド配列および配列番号 461 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号 459）を含む。また CR6296 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 463 に示す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 464 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号 462）を含む。

30

【0229】

【化 7 2】

## CR6296 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 460)

|            |             |             |            |            |            |      |
|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| gaggtgcagc | tgggtggagac | cgggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60   |
| tcttgcaagg | catctggata  | caccttcacc  | agctactata | tgcactgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag | ggcttgagtg  | gatgggatgg  | atcaacccta | acagtgggtg | cacaaactat | 180  |
| gcacagaagt | ttcagggcag  | ggtcaccatg  | accagggaca | cgtccatcag | cacagcctac | 240  |
| atggagctga | gcaggctgag  | atctgacgac  | acggccgtgt | attactgtgc | gagagagggg | 300  |
| aaatggggac | ctcaagcggc  | ttttgatata  | tggggccaag | ggacaatggt | caccgtctcg | 360  |
| agtgtagca  | ccaagggccc  | cagcgtgttc  | cccctggccc | ccagcagcaa | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag | cgcgcctggg  | ctgcctggtg  | aaggactact | tccccgagcc | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca | gcggcgccct  | gaccagcggc  | gtgcacacct | tccccgccgt | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt | acagcctgag  | cagcgtggtg  | accgtgccca | gcagcagcct | gggcacccag | 600  |
| acctacatct | ccacaagccc  | ccacaagccc  | agcaacacca | aggtggacaa | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct | gcgacaagac  | ccacacctgc  | ccccctgcc  | ctgccccga  | gctgctgggc | 720  |
| ggaccctccg | tgttcctgtt  | ccccccaag   | cccaaggaca | ccctcatgat | cagccggacc | 780  |
| cccaggtga  | cctgcgtggt  | ggtggacgtg  | agccacgagg | accccaggt  | gaagttcaac | 840  |
| tggtagctgg | acggcgtgga  | ggtgcacaac  | gccaaagaca | agccccggga | ggagcagtac | 900  |
| aacagcacct | accgggtggt  | gagcgtgctc  | accgtgctgc | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca | agtgaagggt  | gagcaacaag  | gccttgccct | cccccatcga | gaagaccate | 1020 |
| agcaaggcca | agggcagccc  | cggggagccc  | caggtgtaca | ccctgcccc  | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca | agaaccaggt  | gtccctcacc  | tgtctggtga | agggcttcta | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg | agtgggagag  | caacggccag  | cccgagaaca | actacaagac | cacccccct  | 1200 |
| gtgctggaca | gcgacggcag  | cttcttctct  | tacagcaagc | tcaccgtgga | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg | gcaacgtgtt  | cagctgcagc  | gtgatgcacg | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaaga  | gcctgagcct  | gagccccggc  | aag        |            |            | 1353 |

10

20

## CR6296 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 461)

EVQLVETGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTN  
YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAREGKWGPQAAFDIWGQGTMTVT  
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG  
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL  
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6296 VH アミノ酸配列

( 配列番号 459)

EVQLVETGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTN  
YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAREGKWGPQAAFDIWGQGTMTVT  
SS

30

## CR6296 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 463)

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gaaattgtga | tgacgcagtc | tccaggcacc | ctgtctttgt | ctccagggga | aagagccacc | 60  |
| ctctcctgca | gggccagtc  | gagtgtagc  | agcagctact | tagcctggt  | ccagcagaaa | 120 |
| cctggccagg | ctcccaggct | cctcatctat | gatgcatcca | gcagggccac | tgacatccca | 180 |
| gacaggttca | gtggcagtg  | gtctgggaca | gacttcactc | tcaccatcag | cagactggag | 240 |
| cctgaagatt | ttgcagtgt  | ttactgtcag | cagtatggta | gctcactttg | gacgttcggc | 300 |
| caagggacca | aggtggagat | caaacgtgcg | gccgcaccca | gcgtgttcac | cttccccccc | 360 |
| tccgacgagc | agctgaagag | cggcaccgcc | agcgtggtgt | gcctgctgaa | caacttctac | 420 |
| ccccgggagg | ccaaggtgca | gtggaaggtg | gacaacgccc | tgacagcg   | caacagccag | 480 |
| gagagcgtga | ccgagcagga | cagcaaggac | tccacctaca | gcctgagcag | caccctcacc | 540 |
| ctgagcaagg | ccgactacga | gaagcacaag | gtgtacgcct | gcgaggtgac | ccaccagggc | 600 |
| ctgagcagcc | ccgtgaccaa | gagcttcaac | cggggcgagt | gt         |            | 642 |

40

【0 2 3 0】



【化 7 3】

**CR6296 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 464)

EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA<sup>W</sup>YQQKPGQAPRLLIYDASSRATDIPDRFS  
 GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS<sup>L</sup>WTFGQGTKVEIKRAAAPSVFIFPPSDEQLKSG  
 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSS<sup>T</sup>LTLSKADYEKH  
 K<sup>V</sup>YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

**CR6296 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 462)

EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA<sup>W</sup>YQQKPGQAPRLLIYDASSRATDIPDRFS  
 GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS<sup>L</sup>WTFGQGTKVEIKR

10

CR 6 3 0 1 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 4 6 6 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 4 6 7 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 4 6 5）を含む。また CR 6 3 0 1 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 4 6 9 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 4 7 0 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 4 6 8）を含む。

【0 2 3 1】

【化 7 4】

**CR6301 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 466)

|            |             |            |            |             |            |      |
|------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|------|
| gaggtgcagc | tggttagagtc | tgggggaggc | ttggtacagc | ctgggggggtc | cctgagactc | 60   |
| tcctgtgcag | cctctggatt  | cacctttagc | atctatgcca | tgagctgggt  | ccgccaggca | 120  |
| ccagggaaag | ggctggagtg  | ggtctcagct | attagtagta | gtggtgatag  | cacatactac | 180  |
| gcagactccg | tgaagggccg  | gttcaccatc | tccagagaca | acgccaggaa  | cacgctgtat | 240  |
| ctgcaaatga | acagtctgag  | agccgaggac | acggctgtgt | attactgtgc  | gagagcgtat | 300  |
| ggctacacgt | tgcacccctg  | gggccaggga | accctggtea | ccgtctcgag  | tgctagcacc | 360  |
| aagggcccca | gcgtgttccc  | cctggccccc | agcagcaaga | gcaccagcgg  | cggcacagcc | 420  |
| gccttgggct | gcctggtgaa  | ggactacttc | cccagagccg | tgaccgtgag  | ctggaacagc | 480  |
| ggcgccctga | ccagcggcgt  | gcacaccttc | cccgccgtgc | tgcagagcag  | cggcctgtac | 540  |
| agcctgagca | gcgtggtgac  | cgtgcccagc | agcagcctgg | gcacccagac  | ctacatctgc | 600  |
| aacgtgaacc | acaagcccag  | caacaccaag | gtggacaaac | gcgtggagcc  | caagagctgc | 660  |
| gacaagaccc | acacctgccc  | cccctgccct | gcccccgagc | tgctgggcgg  | accctccgtg | 720  |
| ttcctgttcc | cccccaagcc  | caaggacacc | ctcatgatca | gccggacccc  | cgaggtgacc | 780  |
| tgcgtggtgg | tggacgtgag  | ccacgaggac | cccaggttga | agttcaactg  | gtacgtggac | 840  |
| ggcgtggagg | tgcacaacgc  | caagaccaag | ccccgggagg | agcagtacaa  | cagcacctac | 900  |
| cgggtggtga | gcgtgctcac  | cgtgctgcac | caggactggc | tgaacggcaa  | ggagtacaag | 960  |
| tgcaaggtga | gcaacaaggc  | cctgcctgcc | cccatcgaga | agaccatcag  | caaggccaag | 1020 |
| ggccagcccc | gggagcccca  | ggtgtacacc | ctgcccccca | gccgggagga  | gatgaccaag | 1080 |
| aaccaggtgt | ccctcacctg  | tctggtgaag | ggcttctacc | ccagcgacat  | cgccgtggag | 1140 |
| tgggagagca | acggccagcc  | cgagaacaac | tacaagacca | ccccccctgt  | gctggacagc | 1200 |
| gacggcagct | tcttcctgta  | cagcaagctc | accgtggaca | agagccggtg  | gcagcagggc | 1260 |
| aacgtgttca | gctgcagcgt  | gatgcacgag | gccttgcaca | accactacac  | ccagaagagc | 1320 |
| ctgagcctga | gccccgcaa   | g          |            |             |            | 1341 |

20

30

**CR6301 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 467)

EVQLVESGGGLVQP<sup>G</sup>GLRLSCAASGFTFSIYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISSSGDSTYYAD  
 SVKGRFTISRDNARNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC<sup>A</sup>RAYGYTFDPWGQGLTVTVSSASTKGP  
 SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP<sup>P</sup>CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  
 LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

40

【0 2 3 2】

【化 7 5】

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN  
 HYTKQSLSLSPGK

**CR6301 VH アミノ酸配列**

( 配列番号 465)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISSSGDSTYYAD  
 SVKGRFTISRDNARNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYGYTFDPWGQGTLVTVSS

**CR6301 軽鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 469)

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gaaattgtgc  | tgactcagtc | tccactctcc | ctgcccgtca | cccctggaga | gccggcctcc | 60  |
| atctcctgca  | ggctctagtc | gagcctcctg | catagtaatg | gatacaacta | tttggattgg | 120 |
| tacctgcaga  | agccagggca | gtctccacag | ctcctgatct | atttggttc  | taatcgggcc | 180 |
| tccgggggtcc | ctgacaggtt | cagtggcagt | ggatcaggca | cagattttac | actgaaaatc | 240 |
| agcagagtgg  | aggctgagga | tgttgggggt | tattactgca | tgcaagctct | acaaactccc | 300 |
| ctcactttcg  | gcgaggggac | caaggtggag | atcaaactg  | cggccgcacc | cagcgtgttc | 360 |
| atcttcccc   | cctccgacga | gcagctgaag | agcggcaccg | ccagcgtggt | gtgcctgctg | 420 |
| aacaacttct  | acccccggga | ggccaaggtg | cagtgggaag | tggaacaacg | cctgcagagc | 480 |
| ggcaacagcc  | aggagagcgt | gaccgagcag | gacagcaagg | actccaccta | cagcctgagc | 540 |
| agcaccctca  | ccctgagcaa | ggccgactac | gagaagcaca | aggtgtacgc | ctgcgaggtg | 600 |
| accaccaggg  | gcctgagcag | ccccgtgacc | aagagcttca | accggggcga | gtgt       | 654 |

10

**CR6301 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 470)

EIVLTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP  
 DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKRAAAPSVFIFPPSDE  
 QLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKA  
 DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

20

**CR6301 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 468)

EIVLTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP  
 DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKR

CR6307 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 472 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 473 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 471）を含む。また CR6307 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 475 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 476 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 474）を含む。

30

【0 2 3 3】

【化 7 6】

## CR6307 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 472)

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| cagggtccagc | tgggtgcagtc | tggggggaggc | ctgggtcaagc | ctgggggggtc | cctgagactc  | 60   |
| tcctgtgcag  | cctctggatt  | caccttcagt  | agctatagca  | tgaactgggt  | ccgccaggct  | 120  |
| ccagggaagg  | ggctggagtg  | ggtctcatcc  | attagtagta  | gtagtagtta  | catatactac  | 180  |
| gtagactcag  | tgaagggccg  | attcaccatc  | tccagagaca  | acgccaaaga  | ctcactgtat  | 240  |
| ctgcaaatga  | acagcctgag  | agccgaggac  | acggctgtgt  | attactgtgc  | gagaggtggt  | 300  |
| gggagctacg  | gggcctacga  | aggctttgac  | tactggggcc  | agggcaccct  | ggtcaccgtc  | 360  |
| tcgagtgtcta | gcaccaaggg  | ccccagcgtg  | ttccccctgg  | cccccagcag  | caagagcacc  | 420  |
| agcggcgcca  | acgccgccct  | gggctgcctg  | gtgaaggact  | acttccccga  | gcccgtgacc  | 480  |
| gtgagctgga  | acagcggcgc  | cttgaccagc  | ggcgtgcaca  | ccttccccgc  | cgtgctgcag  | 540  |
| agcagcggcc  | tgtacagcct  | gagcagcgtg  | gtgaccgtgc  | ccagcagcag  | cctgggcacc  | 600  |
| cagacctaca  | tctgcaacgt  | gaaccacaag  | cccagcaaca  | ccaaggtgga  | caaacgcgtg  | 660  |
| gagcccaaga  | gctgcgacaa  | gaccacaccc  | tgtccccctt  | gcccctgccc  | cgagctgctg  | 720  |
| ggcggaccct  | ccgtgttcct  | gttccccccc  | aagcccaagg  | acaccctcat  | gatcagccgg  | 780  |
| acccccgagg  | tgacctgcgt  | ggtggtggac  | gtgagccacg  | aggacccccg  | ggtgaagtcc  | 840  |
| aactggtacg  | tggacggcgt  | ggaggtgcac  | aacgccaaaga | ccaagccccg  | ggaggagcag  | 900  |
| tacaacagta  | cttaccgggt  | ggtgagcgtg  | ctcaccgtgc  | tgcaccagga  | ctggctgaac  | 960  |
| ggcaaggagt  | acaagtgcac  | ggtgagcaac  | aaggccctgc  | ctgcccccat  | cgagaagacc  | 1020 |
| atcagcaagg  | ccaagggcca  | gccccgggag  | ccccaggtgt  | acaccctgcc  | ccccagccgg  | 1080 |
| gaggagatga  | ccaagaacca  | ggtgtccctc  | acctgtctgg  | tgaagggctt  | ctacccccagc | 1140 |
| gacatcgccg  | tggagtggga  | gagcaacggc  | cagcccagga  | acaactacaa  | gaccaccccc  | 1200 |
| cctgtgctgg  | acagcgacgg  | cagcttcttc  | ctgtacagca  | agctcaccgt  | ggacaagagc  | 1260 |
| cgggtggcagc | agggcaacgt  | gttcagctgc  | agcgtgatgc  | acgaggccct  | gcacaaccac  | 1320 |
| tacaccaga   | agagcctgag  | cctgagcccc  | ggcaag      |             |             | 1356 |

10

20

## CR6307 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 473)

QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSSIYYVD  
SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGSYGAYEGFDYWGGQTLTVSS  
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6307 VH アミノ酸配列

( 配列番号 471)

QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSSIYYVD  
SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGSYGAYEGFDYWGGQTLTVSS

30

## CR6307 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 475)

|            |            |            |             |            |            |     |
|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-----|
| gaaattgtgc | tgactcagtc | tccaggcacc | ctgtctttgt  | ctccagggga | aagagccacc | 60  |
| ctctcctgca | gggccagtea | gcgtgttagc | agctacttag  | cctggtacca | acagaaacct | 120 |
| ggccaggctc | ccaggctcct | catctatggt | gcattccacca | gggccgctgg | catcccagac | 180 |
| aggttcagtg | gcagtgggtc | tgggacagac | ttcacttcca  | ccatcagcag | actggagcct | 240 |
| gaagattctg | cagtgtatta | ctgtcagcag | tatggttaga  | caccgctcac | tttcggcgga | 300 |
| gggaccaagg | tggagatcaa | acgtgcggcc | gcacccagcg  | tgttcatctt | ccccccctcc | 360 |
| gacgagcagc | tgaagagcgg | caccgccagc | gtggtgtgcc  | tgctgaacaa | cttctacccc | 420 |
| cgggaggcca | aggtgcagtg | gaaggtggac | aacgccctgc  | agagcggcaa | cagccaggag | 480 |
| agcgtgaccg | agcaggacag | caaggactcc | acctacagcc  | tgagcagcac | cctcaccctg | 540 |
| agcaaggccg | actacagaaa | gcacaagggt | tacgcctgcg  | aggtgaccca | ccagggcctg | 600 |
| agcagccccg | tgaccaagag | cttcaaccgg | ggcgagtgt   |            |            | 639 |

40

【 0 2 3 4】

【化 77-1】

**CR6307 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 476)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAAGIPDRFSG  
SGSGTDFLTISRLEPEDSAVYYCQQYGRTPFTFGGGTKVEIKRAAAPSVFIFPPSDEQLKSGT  
ASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHK  
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**CR6307 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 474)

EIVLYQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAAGIPDRFS  
SGSGTDFLTISRLEPEDSAVYYCQQYGRTPFTFGGGTKVEIKR

10

CR6310 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 478 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 479 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 477）を含む。また CR6310 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 481 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 482 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 480）を含む。

【0235】

【化 77-2】

**CR6310 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 478)

|            |            |             |             |            |             |      |
|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| gaggtgcagc | tggtggagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc  | ctgggtcctc | ggtgaaagtc  | 60   |
| tcttgcaagg | cttctggagg | ccccttccgc  | agctatgcta  | tcagctgggt | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag | ggcctgagtg | gatgggaggg  | atcatcccta  | tttttggtac | aacaaaatac  | 180  |
| gcaccgaagt | tccagggcag | agtcacgatt  | accgcggacg  | atttcgcggg | cacagtttac  | 240  |
| atggagctga | gcagcctgcg | atctgaggac  | acggccatgt  | actactgtgc | gaaacatatg  | 300  |
| gggtaccagg | tgcgcgaaac | tatggacgtc  | tggggcaaag  | ggaccacggt | caccgtctcg  | 360  |
| agtgtagca  | ccaagggccc | cagcgtgttc  | cccctggccc  | ccagcagcaa | gagcaccagc  | 420  |
| ggcgcgacag | ccgccttggg | ctgcctggtg  | aaggactact  | tccccgagcc | cgtgaccgtg  | 480  |
| agctggaaca | gcggcgccct | gaccagcggc  | gtgcacacct  | tccccgccgt | gctgcagagc  | 540  |
| agcggcctgt | acagcctgag | cagcgtggtg  | accgtgcca   | gcagcagcct | gggcaccag   | 600  |
| acctacatct | gcaacgtgaa | ccacaagccc  | agcaacacca  | aggtggacaa | acgcgtggag  | 660  |
| cccaagagct | gcgacaagac | ccacacctgc  | ccccctgcc   | ctgccccga  | gctgctgggc  | 720  |
| ggaccctccg | tgttcctgtt | cccccccaag  | cccaaggaca  | ccctcatgat | cagccggacc  | 780  |
| cccagagtg  | cctgcgtggt | ggtggacgtg  | agccacgagg  | accccgaggt | gaagttcaac  | 840  |
| tggtagctgg | acggcgtgga | ggtgcacaac  | gccaaagacca | agccccggga | ggagcagtac  | 900  |
| aacagcacct | accgggtggt | gagcgtgttc  | accgtgtgtc  | accaggactg | gctgaacggc  | 960  |
| aaggagtaca | agtgcgaagt | gagcaacaag  | gccctgctg   | cccccatcga | gaagaccatc  | 1020 |
| agcaaggcca | agggccagcc | ccgggagccc  | caggtgtaca  | ccctgcccc  | cagccggggag | 1080 |
| gagatgacca | agaaccaggt | gtccctcacc  | tgtctggtga  | agggcttcta | ccccagcgac  | 1140 |
| atcgccgtgg | agtgggagag | caacggccag  | cccgagaaca  | actacaagac | cacccccct   | 1200 |
| gtgctggaca | gcgacggcag | cttcttctctg | tacagcaagc  | tcaccgtgga | caagagccgg  | 1260 |
| tggcagcagg | gcaacgtgtt | cagctgcagc  | gtgatgcacg  | aggccctgca | caaccactac  | 1320 |
| accagaaga  | gcctgagcct | gagccccggc  | aag         |            |             | 1353 |

20

30

**CR6310 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 479)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYAP  
KFQGRVTITADDFAGTVYMELSSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSSA  
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVÉPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL

40

【0236】

【化 7 8】

VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH  
EALHNHYTQKSLSLSPGK

**CR6310 VH アミノ酸配列****( 配列番号 477)**

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPPEWMGGIPIFGTTKYAP  
KFQGRVTITADDFAGTVYMELSSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSS

**CR6310 軽鎖ヌクレオチド配列****( 配列番号 481)**

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| tcctatgtgc  | tgactcagcc | accctcggtg | tcagtggccc | caggacagac | ggccaggatt | 60  |
| acctgtgggg  | gaaacaacat | tggagtaaa  | agtgtgcact | ggtaccagca | gaagccaggc | 120 |
| caggccccctg | tgctggtcgt | ctatgatgat | agcgaccggc | cctcagggat | ccctgagcga | 180 |
| ttctctggct  | ccaactctgg | gaacacggcc | accctgacca | tcagcagggt | cgaagccggg | 240 |
| gatgaggccg  | actattactg | tcagggtgtg | gatagtagta | gtgatcatgc | tgtgttcgga | 300 |
| ggaggcacc   | agctgaccgt | cctcggtgcg | gccgcaggcc | agcccaaggc | cgctcccagc | 360 |
| gtgaccctgt  | tccccccctc | ctccgaggag | ctgcaggcca | acaaggccac | cctggtgtgc | 420 |
| ctcatcagcg  | acttctaccc | tggcgccgtg | accgtggcct | ggaaggccga | cagcagcccc | 480 |
| gtgaaggccg  | gcgtggagac | caccaccccc | agcaagcaga | gcaacaacaa | gtacgccgcc | 540 |
| agcagctacc  | tgagcctcac | ccccgagcag | tggaaagagc | accggagcta | cagctgccag | 600 |
| gtgaccacag  | agggcagcac | cgtggagaag | accgtggccc | ccaccgagtg | cagc       | 654 |

10

**CR6310 軽鎖アミノ酸配列****( 配列番号 482)**

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIPERFSG  
SNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHAVFGGGTQLTVLGAAAGQPKAAPSVTLF  
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL  
TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

**CR6310 VL アミノ酸配列****( 配列番号 480)**

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIPERFSG  
SNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHAVFGGGTQLTVLG

CR6314 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 484 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 485 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 483）を含む。また CR6314 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 487 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 488 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 486）を含む。

30

【0237】

【化 7 9】

## CR6314 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 484)

|             |             |            |            |            |            |      |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gaggtgcagc  | tgggtggagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaagtc | 60   |
| tcttgcaagg  | cttctggagg  | ccccctccgc | agctatgcta | tcagctgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | ggcctgagtg  | gatgggaggg | atcatcccta | tttttggtac | aacaaaatac | 180  |
| gcaccgaagt  | tccagggcag  | agtcacgatt | accgcggacg | atttcgcggg | cacagtttac | 240  |
| atggagctga  | gcagcctgcg  | atctgaggac | acggccatgt | actactgtgc | gaaacatatg | 300  |
| gggtaccagg  | tgcgcgaaac  | tatggacgtc | tggggcaaag | ggaccacggc | caccgtctcg | 360  |
| agtgtctagc  | ccaagggccc  | cagcgtgttc | cccctggccc | ccagcagcaa | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag  | ccgcccctggg | ctgcctggtg | aaggactact | tccccgagcc | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca  | gcggcgccct  | gaccagcggc | gtgcacacct | tccccgcctg | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt  | acagcctgag  | cagcgtggtg | accgtgcccc | gcagcagcct | gggcacccag | 600  |
| acctacatct  | ccaacgtgaa  | ccacaagccc | agcaaaccca | aggtggacaa | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct  | gcgacaagac  | ccacacctgc | ccccctgccc | ctgcccccca | gctgctgggc | 720  |
| ggaccctccg  | tgttctctgt  | cccccccaag | cccaaggaca | ccctcatgat | cagccggacc | 780  |
| cccagaggtga | cctgcgtggt  | ggtggacgtg | agccacgagg | accccagagt | gaagttcaac | 840  |
| tggtagctgg  | acggcgtgga  | ggtgcacaac | gccaaagcca | agccccggga | ggagcagtag | 900  |
| aacagcacct  | accgggtggt  | gagcgtgtct | accgtgtctc | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaga  | agtgaagggt  | gagcaacaag | gccctgcctg | ccccatcga  | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca  | agggcgagcc  | ccgggagccc | caggtgtaca | ccctgcccc  | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca  | agaaccaggt  | gtccctcacc | tgtctggtga | agggcttcta | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg  | agtgggagag  | caacggccag | cccagagaac | actacaagac | cacccccctt | 1200 |
| gtgctggaca  | gcgacggcag  | cttcttctct | tacagcaagc | tcaccgtgga | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg  | gcaacgtgtt  | cagctgcagc | gtgatgcacg | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaaga   | gcctgagcct  | gagccccggc | aag        |            |            | 1353 |

10

20

## CR6314 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 485)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSSA  
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6314 VHアミノ酸配列

( 配列番号 483)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGPFRSYAISWVRQAPGQGPEWMGGIPIFGTTKYAP  
 KFQGRVTITADDFAGTVYMESSLRSEDAMYYCAKHMGYQVRETMDVWGKGTITVTVSS

30

## CR6314 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 487)

|            |            |            |            |            |             |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| tcctatgtgc | tgactcagcc | accctcagcg | tctgggaccc | ccgggcagag | ggtcaccatc  | 60  |
| tcttggtctg | gaagcagctc | caacatcgga | agtaattatg | tatactggta | ccagcagctc  | 120 |
| ccaggcacgg | cccccaaact | cctcatctat | agggatggtc | agcggccctc | aggggtccct  | 180 |
| gaccgattct | ctggctccaa | gtctggcacc | tcagcctccc | tggccatcag | tggactccgg  | 240 |
| tccgatgatg | aggctgatta | ttactgtgca | acatgggatg | acaacctgag | tggctccagta | 300 |
| ttcggcgagg | ggaccaagct | gaccgtccta | ggtgcggccg | caggccagcc | caaggccgct  | 360 |
| cccagcgtga | ccctgttccc | ccccctctcc | gaggagctgc | aggccaacaa | ggccaccctg  | 420 |
| gtgtgcctca | tcagcgactt | ctaccctggc | gccgtgaccg | tggcctggaa | ggccgacagc  | 480 |
| agccccgtga | aggccggcgt | ggagaccacc | acccccagca | agcagagcaa | caacaagtac  | 540 |
| gccgccagca | gctacctgag | cctcaccccc | gagcagtgga | agagccaccg | gagctacagc  | 600 |
| tgccaggtga | cccacgaggg | cagcaccgtg | gagaagaccg | tggcccccac | cagagtgcagc | 660 |

40

【0 2 3 8】

【化 8 0】

**CR6314 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 488)

SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRDGQRPSGVPDRFS  
 GSKSGTSASLAISGLRSDDEADYYCATWDDNLSGPVFGGGTKLTVLGAAAQPKAAPSVTLFP  
 PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLT  
 PGQWKSHRSYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECSG

**CR6314 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 486)

SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRDGQRPSGVPDRFS  
 GSKSGTSASLAISGLRSDDEADYYCATWDDNLSGPVFGGGTKLTVLG

10

CR6323 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 490 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 491 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 489）を含む。また CR6323 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 493 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 494 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 492）を含む。

【0 2 3 9】

【化 8 1】

**CR6323 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 490)

|            |            |             |            |             |             |      |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| gaggtgcagc | tggtggagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc | cagggtcctc  | ggtgaaggct  | 60   |
| tcctgtaagg | cctctggagg | caccttctcc  | agctatggta | tcagctgggt  | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggagac  | atcatcggtg | tgtttgggtc  | aacaaactac  | 180  |
| gcacagaact | tccagggcag | actcacgatt  | accgcggacg | aatccacgag  | cacagcctac  | 240  |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac  | acggccgtgt | attactgtgc  | gagaagtagt  | 300  |
| ggttattacc | ctgcatacct | ccccactggg  | ggccagggca | ccttggtcac  | cgtctcgagt  | 360  |
| gctagcacca | agggccccag | cgtgttcccc  | ctggccccc  | gcagcaagag  | caccagcggc  | 420  |
| ggcacagccg | ccctgggctg | cctggtgaag  | gactacttcc | ccgagcccgt  | gaccgtgagc  | 480  |
| tggaacagcg | gcgccttgac | cagcggcggt  | cacaccttcc | ccgccgtgct  | gcagagcagc  | 540  |
| ggcctgtaca | gcctgagcag | cgtggtgacc  | gtgcccagca | gcagcctggg  | caccagacc   | 600  |
| tacatctgca | acgtgaacca | caagcccagc  | aacaccaagg | tggacaaacg  | cgtggagccc  | 660  |
| aagagctgcg | acaagaccca | cacctgcccc  | ccctgccctg | cccccagagc  | gctgggaggga | 720  |
| ccctccgtgt | tcctgttccc | ccccaaagcc  | aaggacaccc | tccttgatcag | ccggaccccc  | 780  |
| gaggtgacct | gcgtggtggt | ggacgtgagc  | cacgaggacc | ccgaggtgaa  | gttcaactgg  | 840  |
| tacgtggacg | gcgtggaggt | gcacaacgcc  | aagaccaagc | cccgggaggga | gcagtacaac  | 900  |
| agcacctacc | gggtggtgag | cgtgctcacc  | gtgctgcacc | aggactggct  | gaacggcaag  | 960  |
| gagtacaagt | gcaaggtgag | caacaaggcc  | ctgcctgccc | ccatcgagaa  | gacctacagc  | 1020 |
| aaggccaagg | gccagccccg | ggagcccccag | gtgtacaccc | tgccccccag  | ccgggaggag  | 1080 |
| atgaccaaga | accaggtgtc | cctcacctgt  | ctggtgaagg | gcttctaccc  | cagcgacatc  | 1140 |
| gccgtggagt | gggagagcaa | cggccagccc  | gagaacaact | acaagaccac  | ccccctgtg   | 1200 |
| ctggacagcg | acggcagctt | cttcctgtac  | agcaagctca | ccgtggacaa  | gagccggtgg  | 1260 |
| cagcagggca | acgtgttcag | ctgcagcgtg  | atgcacgagg | ccctgcacaa  | ccactacacc  | 1320 |
| cagaagagcc | tgagcctgag | ccccggcaag  |            |             |             | 1350 |

20

30

**CR6323 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 491)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGISWVRQAPGQGLEWMGDIIGMFGSTNYA  
 QNFQGRITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSGYYPAYLPHWGQGLTVTVSSAST  
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  
 SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK  
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

40

【0 2 4 0】

## 【化 8 2】

LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK

## CR6323 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 489)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGISWVRQAPGQGLEWMGDIIGMFGSTNYA  
QNFQGRITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSGYYPAYLPHWGQGTLVTVSS

## CR6323 軽鎖ヌクレオチド配列 ( 配列番号 493)

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gaaattgtgt | tgacccagtc | tccaggcacc | ctgtctttgt | ctccagggga | aagagccacc | 60  |
| ctctcctgca | gggccagtc  | gagtgttagc | agcagctact | tagcctggta | ccagcagaaa | 120 |
| cctggccagg | ctcccaggct | cctcatctat | ggtgcatcca | gcagggccac | tggcatccca | 180 |
| gacaggttca | gtggcagtg  | gtctgggaca | gacttcactc | tcaccatcag | cagactggag | 240 |
| cctgaagatt | ttgcagtgt  | ttactgtcag | cagtatggt  | gctcaccag  | aactttcggc | 300 |
| ggagggacca | aggtggagat | caaacgtgcg | gccgcaccca | gcgtgttcat | cttccccccc | 360 |
| tccgacgagc | agctgaagag | cggcaccgcc | agcgtggtgt | gcctgctgaa | caacttctac | 420 |
| ccccgggagg | ccaaggtgca | gtggaagggt | gacaacgccc | tgcagagcgg | caacagccag | 480 |
| gagagcgtga | ccgagcagga | cagcaaggac | tccacctaca | gcctgagcag | caccctcacc | 540 |
| ctgagcaagg | ccgactacga | gaagcacaag | gtgtacgcct | gcgaggtgac | ccaccagggc | 600 |
| ctgagcagcc | ccgtgaccaa | gagcttcaac | cggggcgagt | gt         |            | 642 |

10

## CR6323 軽鎖アミノ酸配列 ( 配列番号 494)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS  
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPRTFGGGTKVEIKRAAAPSVFIFPPSDEQLKSG  
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKH  
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

## CR6323 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 492)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS  
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPRTFGGGTKVEIKR

CR6325 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 496 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 497 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 495）を含む。また CR6325 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 499 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 500 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 498）を含む。

30

## 【0241】



【化 8 3】

## CR6325 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 496)

|             |             |             |             |             |            |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------|
| gaggtgcagc  | tgggtggagtc | tggggctgag  | gtgaagaagc  | cgggggtcctc | ggtgaaggtc | 60   |
| tcttgcaagg  | cttctggagg  | caccttcagc  | ttctattcta  | tgagctgggt  | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | gacttgagtg  | gatgggaggg  | atcatcccta  | tgtttggtac  | aacaaactac | 180  |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggtcg  | aatccacgag  | cacagcctac | 240  |
| atggagggtga | gcagcctgag  | atctgaggac  | acggccggtt  | attactgtgc  | gagaggtgat | 300  |
| aagggtatct  | actactacta  | catggacgtc  | tggggcaaag  | ggaccacggt  | caccgtctcg | 360  |
| agtgtctagca | ccaagggtccc | cagcgtgttc  | cccctggccc  | ccagcagcaa  | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag  | ccgcccgtgg  | ctgcctggtg  | aaggactact  | tccccgagcc  | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca  | gcggcgccct  | gaccagcggc  | gtgcacacct  | tccccgccgt  | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt  | acagcctgag  | cagcgtggtg  | accgtgccca  | gcagcagcct  | gggcacccag | 600  |
| acctacatct  | gcaacgtgaa  | ccacaagccc  | agcaacacca  | aggtggacaa  | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct  | gcgacaagac  | ccacacctgc  | ccccctgcc   | ctgccccga   | gctgctgggc | 720  |
| ggaccctccg  | tgttctctgt  | cccccccaag  | cccaaggaca  | ccctcatgat  | cagccggacc | 780  |
| cccagagtg   | cctgcgtggt  | ggtggacgtg  | agccacgagg  | accccgaggt  | gaagttcaac | 840  |
| tggtagcttg  | acggcgtgga  | ggtgcacaac  | gccaagacca  | agccccggga  | ggagcagtag | 900  |
| aacagcacct  | accgggtggt  | gagcgtgtgc  | accgtgtgtc  | accaggactg  | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca  | agtgaagggt  | gagcaacaag  | gccctgcctg  | cccccatcga  | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca  | agggccagcc  | ccgggagccc  | caggtgtaca  | ccctgcccc   | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca  | agaaccaggt  | gtccctcacc  | tgtctggtga  | agggcttcta  | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg  | agtgggagag  | caacggccag  | cccagagaaca | actacaagac  | cacccccct  | 1200 |
| gtgctggaca  | gcgacggcag  | cttcttctctg | tacagcaagc  | tcaccgtgga  | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg  | gcaacgtgtt  | cagctgcagc  | gtgatgcacg  | aggccctgca  | caaccactac | 1320 |
| accagaaga   | gcctgagcct  | gagccccggc  | aag         |             |            | 1353 |

10

20

## CR6325 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 497)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSFYMSWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTTNYA  
 QKFQGRVTITAVESTSTAYMEVSSLRSEDNAVYYCARGDKGIYYYYMDVWGKGTITVTVSSA  
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6325 VH アミノ酸配列

( 配列番号 495)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSFYMSWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTTNYA  
 QKFQGRVTITAVESTSTAYMEVSSLRSEDNAVYYCARGDKGIYYYYMDVWGKGTITVTVSS

30

## CR6325 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 499)

|             |            |            |            |             |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| cagtctgccc  | tgactcagcc | tgcctccgtg | tctgggtctc | ctggacagtc  | gateaccatc | 60  |
| tcttgcaactg | gaaccagcag | tgacgttggg | ggttataact | atgtctcctg  | gtaccaacag | 120 |
| cacccaggca  | aagcccccaa | actcatgatt | tatgaggtca | gtaatcggcc  | ctcaggggtt | 180 |
| tctaactcgt  | tctctggctc | caagtctggc | aacacggcct | ccctgaccat  | ctctgggctc | 240 |
| caggctgagg  | acgaggtcta | ttattactgc | agctcatata | caagcagcag  | cactcttgct | 300 |
| ttcggaactg  | ggaccaaggt | caccgtccta | ggtgcggccg | caggccagcc  | caaggccgct | 360 |
| ccagcgtga   | ccctgttccc | cccctcctcc | gaggagctgc | aggccaacaa  | ggccaccctg | 420 |
| gtgtgcctca  | tcagcgactt | ctaccctggc | gccgtgaccg | tggcctggaa  | ggccgacagc | 480 |
| agccccgtga  | aggccggcgt | ggagaccacc | acccccagca | agcagagcaa  | caacaagtac | 540 |
| gccgccagca  | gctacctgag | cctcaccccc | gagcagtgga | agagccaccg  | gagctacagc | 600 |
| tgccaggtga  | cccacgaggg | cagcaccgtg | gagaagaccg | tggccccccac | cgagtgcagc | 660 |

40

【 0 2 4 2】

【化 8 4】

**CR6325 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 500)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNR  
 FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLVFGTGTKVTVLGAAGQPKAAPSVTLF  
 PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL  
 TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6325 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 498)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNR  
 FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLVFGTGTKVTVLG

10

CR 6 3 2 7 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 5 0 2 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 5 0 3 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 5 0 1）を含む。また CR 6 3 2 7 H A 特異的 I g G 抗体は、配列番号 5 0 5 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 5 0 6 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 5 0 4）を含む。

【 0 2 4 3】

【化 8 5】

**CR6327 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 502)

20

|            |            |             |            |            |            |      |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| gaggtgcagc | tggtggagac | cggggctgag  | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaggtc | 60   |
| tcctgcaagg | cctctggagg | caccttcagg  | acccatgcta | tcagttgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaggg  | atcatcgcta | tcttcggaac | agcaaactac | 180  |
| gcacagaagt | tccagggcag | aatcacgatt  | accgcggacg | aatccacgag | tacagcctac | 240  |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac  | acggccgtgt | atttctgtgc | gagaggcagt | 300  |
| ggttatcata | tatcgacacc | ctttgacaac  | tggggccagg | gaacctggt  | caccgtctcg | 360  |
| agtgcctaga | ccaagggccc | cagcgtgttc  | cccctggccc | ccagcagcaa | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag | cgcacctggg | ctgcctgggt  | aaggactact | tccccgagcc | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca | gcggcgcctt | gaccagcggc  | gtgcacacct | tccccgccgt | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt | acagcctgag | cagcgtggtg  | accgtgccc  | gcagcagcct | gggcacccag | 600  |
| acctacatct | gcaacgtgaa | ccacaagccc  | agcaacacca | aggtggacaa | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct | gcgacaagac | ccacacctgc  | ccccctgcc  | ctgcccccca | gctgctgggc | 720  |
| ggacctccg  | tgttctctgt | cccccccaag  | cccaaggaca | ccctcatgat | cagccggacc | 780  |
| cccagagtga | cctgcgtggt | ggtggacgtg  | agccacgagg | accccgaggt | gaagttcaac | 840  |
| tggtacgtgg | acggcgtgga | ggtgcacaac  | gccaagacca | agccccggga | ggagcagtag | 900  |
| aacagcacct | accgggtggt | gagcgtgctc  | accgtgctgc | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca | agtgcgaagg | gagcaacaag  | gccttgctg  | ccccatcga  | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca | agggccagcc | ccgggagccc  | caggtgtaca | ccctgcccc  | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca | agaaccaggt | gtccctcacc  | tgtctggtga | agggcttcta | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg | agtgggagag | caacggccag  | cccgagaaca | actacaagac | cacccccctt | 1200 |
| gtgctggaca | gcgacggcag | cttcttctctg | tacagcaagc | tcaccgtgga | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg | gcaacgtggt | cagctgcagc  | gtgatgcacg | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaaga  | gcctgagcct | gagccccggc  | aag        |            |            | 1353 |

30

**CR6327 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 503)

EVQLVETGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRTHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTANYA  
 QKFQGRITITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGSGYHISTPFDNWGQGLTVTVSSAST  
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  
 SVVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK  
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

40

【 0 2 4 4】

【化 8 6】

LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK

**CR6327 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 501)**

EVQLVETGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRTHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTANYA  
QKFQGRITTADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYFCARGSGYHISTPFDNWGQGLTVTVSS

**CR6327 軽鎖ヌクレオチド配列 ( 配列番号 505)**

|             |             |             |              |            |            |     |
|-------------|-------------|-------------|--------------|------------|------------|-----|
| tcctatgtgc  | tgactcagcc  | accctcgggtg | tcagtggccc   | caggacagac | ggccaggatt | 60  |
| acctgtgggg  | gaaacaacat  | tggaagtaaa  | ggtgtgcaact  | ggtaccagca | gaagcctggc | 120 |
| caggccccctg | tgctggctcgt | ctatgatgat  | agcgaccggc   | cctcagggat | ccctgagcga | 180 |
| ttctctggct  | ccaactctgg  | gaacacggcc  | accctgacca   | tcagcagggt | cgaagccggg | 240 |
| gatgaggccg  | actattactg  | tcagggtgtgg | gatatagtagta | gtgatcatgt | ggtattcggc | 300 |
| ggagggacca  | agctgaccgt  | cctaggtgcg  | gccgcaggcc   | agcccaaggc | cgctcccagc | 360 |
| gtgaccctgt  | tccccccctc  | ctccgaggag  | ctgcaggcca   | acaaggccac | cctggtgtgc | 420 |
| ctcatcagcg  | acttctaccc  | tggcgccgtg  | accgtggcct   | ggaaggccga | cagcagcccc | 480 |
| gtgaaggccg  | gcgtggagac  | caccaccccc  | agcaagcaga   | gcaacaacaa | gtacgcgcgc | 540 |
| agcagctacc  | tgagcctcac  | ccccgagcag  | tggaagagcc   | accggagcta | cagctgccag | 600 |
| gtgaccacg   | agggcagcac  | cgtggagaag  | accgtggccc   | ccaccgagtg | cagc       | 654 |

10

**CR6327 軽鎖アミノ酸配列 ( 配列番号 506)**

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKGVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPERFS  
GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGAAAGQPKAAPSVTL  
FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETITPSKQSNNKYAASSYLSL  
TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

**CR6327 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 504)**

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKGVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPERFS  
GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLG

CR6328 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 508 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 509 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 507）を含む。また CR6328 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 511 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 512 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 510）を含む。

30

【0245】

【化 8 7】

## CR6328 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 508)

|            |            |             |            |             |            |      |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|------|
| gaggtgcagc | tggtggagtc | tggtggagtc  | gtgaagaagc | ctgggtcctc  | ggtgaaggct | 60   |
| tcctgcaagg | cttctggaca | catcttcagc  | ggctatgcaa | tcagttgggt  | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaggg  | atcatcccta | tctttggtac  | aacaaactac | 180  |
| gcacagaagt | tccagggcag | agtcacgatt  | accgcggacc | aatccacgag  | cacagcctac | 240  |
| atggacctga | gcaacttgag | atctgaggac  | acggccgtct | attactgtgc  | gagagtgaag | 300  |
| gatggatatt | gtactcttac | cagctgccct  | gtcggctggg | acttcgatct  | ctggggccgt | 360  |
| ggcacccttg | tcactgtctc | gagtgtctagc | accaaggggc | ccagcgtgtt  | ccccctggcc | 420  |
| cccagcagca | agagcaccag | cggcggcaca  | gccgccctgg | gctgcctggg  | gaaggactac | 480  |
| ttccccgagc | ccgtgaccgt | gagctggaac  | agcggcgcc  | tgaccagcgg  | cgtgcacacc | 540  |
| ttccccgccg | tgctgcagag | cagcggcctg  | tacagcctga | gcagcgtggg  | gaccgtgccc | 600  |
| agcagcagcc | tggtgaccca | gacctacatc  | tgcaacgtga | accacaagcc  | cagcaacacc | 660  |
| aagggtggga | aacgcgtgga | gccccagagc  | tgcgacaaga | cccacacctg  | ccccccctgc | 720  |
| cctgcccccg | agctgctggg | cggaccctcc  | gtgttctctg | ttccccccaa  | gccccagga  | 780  |
| accctcatga | tcagccggac | ccccgaggtg  | acctgctggg | tggtggacgt  | gagccacgag | 840  |
| gacccccagg | tgaagttcaa | ctggtacgtg  | gacggcgtgg | aggtgcacaa  | cgccaagacc | 900  |
| aagccccggg | aggagcagta | caacagcacc  | taccgggtgg | tgagcgtgct  | caccgtgctg | 960  |
| caccaggact | ggctgaacgg | caaggagtac  | aagtgcagg  | tgagcaacaa  | ggccctgcct | 1020 |
| gcccccatcg | agaagaccat | cagcaaggcc  | aaggccagc  | cccgggagcc  | ccaggtgtac | 1080 |
| accctgcccc | ccagccggga | ggagatgacc  | aagaaccagg | tgctccctcac | ctgtctggtg | 1140 |
| aagggtctct | acccagcgga | catcgccgtg  | gagtgggaga | gcaacggcca  | gcccagaga  | 1200 |
| aactacaaga | ccaccccccc | tgtgctggac  | agcgacggca | gcttcttctc  | gtacagcaag | 1260 |
| ctcaccgtgg | acaagagccg | gtggcagcag  | ggcaacgtgt | tcagctgcag  | cgtgatgcac | 1320 |
| gaggccctgc | acaaccacta | caccagaag   | agcctgagcc | tgagcccccg  | caag       | 1374 |

10

20

## CR6328 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 509)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGHIFSGYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTTNYAQ  
 KFQGRVTITADQSTSTAYMDLSNLRSEDTAVYYCARVKDGYCTLTSCPVGWYFDLWGRGTL  
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
 SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS  
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
 RVVSVLTIVLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  
 VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6328 VHアミノ酸配列

( 配列番号 507)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCKASGHIFSGYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTTNYAQ  
 KFQGRVTITADQSTSTAYMDLSNLRSEDTAVYYCARVKDGYCTLTSCPVGWYFDLWGRGTL  
 VTVSS

30

## CR6328 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 511)

|            |            |             |            |            |            |     |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| gaaattgtga | tgacgcagtc | tccaggcacc  | ctgtctttgt | ctccagggga | aagagccacc | 60  |
| ctctcgtgca | gggccagtc  | gagtgttagc  | agcagctact | tagcctggta | ccagcagaaa | 120 |
| cctggccagg | ctcccaggct | cctcatcttt  | ggtgcctcca | gcaggccac  | tggtatccca | 180 |
| gacaggttca | gtggcagtg  | gtctgggaca  | gacttcactc | tcaccatcag | cagactggag | 240 |
| cctgaagatt | ttgcagtgt  | ttactgtcag  | cagtatggta | gctcactcac | tttcggcgga | 300 |
| gggaccaagc | tgagatcaa  | acgtgcggcc  | gcacccagcg | tggtcatctt | ccccccctcc | 360 |
| gacgagcagc | tgaagagcgg | caccgcccagc | gtgggtgtgc | tgctgaacaa | cttctacccc | 420 |
| cgggaggcca | aggtgcagtg | gaaggtggac  | aacgccctgc | agagcgga   | cagccaggag | 480 |
| agcgtgaccg | agcaggacag | caaggactcc  | acctacagcc | tgagcagcac | cctcaccctg | 540 |
| agcaaggccg | actacgagaa | gcacaagggtg | tacgcctgcg | aggtgaccca | ccagggcctg | 600 |
| agcagccccg | tgaccaagag | cttcaaccgg  | ggcgagtgt  |            |            | 639 |

40

【 0 2 4 6 】

【化 8 8】

**CR6328 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 512)

EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGASSRATGIPDRFS  
 GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKLEIKRAAAPSVFIFPPSDEQLKSGT  
 ASVVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHK  
 VYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

**CR6328 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 510)

EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGASSRATGIPDRFS  
 GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKLEIKR

10

CR6329 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 514 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 515 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 513）を含む。また CR6329 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 517 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 518 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 516）を含む。

【0 2 4 7】

【化 8 9】

**CR6329 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 514)

20

|            |            |            |             |            |            |      |
|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------|
| gaggtccagc | tggtacagtc | tggggctgag | gttaagaagc  | ctgggtcctc | ggtgaaggct | 60   |
| tcctgcaagg | cttctggagg | catcttcaga | agcaattcta  | tcagttgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctgggcaag | ggcttgagtg | gatgggaggg | atcttcgctc  | ttttcggaac | aacagactac | 180  |
| gcgcagaagt | tccagggcag | agtcacgatt | accgcggacg  | aatcttcgac | cacagtctac | 240  |
| ctggagctga | gtagcctgac | atctgaggac | acggccgttt  | attactgtgc | gagaggcagt | 300  |
| ggctacacca | cacgcaacta | ctttgactac | tggggccagg  | gcaccctggg | caccgtctcg | 360  |
| agtgctagca | ccaagggcc  | cagcgtgttc | cccctggccc  | ccagcagcaa | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag | ccgcctggg  | ctgcctgggt | aaggactact  | tccccgagcc | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca | gcggcgccct | gaccagcggc | gtgcacacct  | tccccgccgt | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt | acagcctgag | cagcgtgggt | accgtgccc   | gcagcagcct | gggcacccag | 600  |
| acctacatct | gcaacgtgaa | ccacaagccc | agcaacacca  | aggtggacaa | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct | gcgacaagac | ccacacctgc | ccccctgcc   | ctgccccga  | gctgctgggc | 720  |
| ggaccctccg | tgttcctgtt | cccccccaag | cccaaggaca  | ccctcatgat | cagccggacc | 780  |
| cccgaggtga | cctgcgtggt | ggtggacgtg | agccacgagg  | accccgaggt | gaagttcaac | 840  |
| tggtacgtgg | acggcgtgga | ggtgcacaac | gccaaagacca | agccccggga | ggagcagtac | 900  |
| aacagcacct | accgggtggt | gagcgtgctc | accgtgctgc  | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca | agtgaaggt  | gagcaacaag | gccctgcctg  | cccccatcga | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca | agggccagcc | ccgggagccc | caggtgtaca  | ccctgcccc  | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca | agaaccaggt | gtccctcacc | tgtctggtga  | agggtttcta | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg | agtgggagag | caacggccag | cccagaaca   | actacaagac | cacccccct  | 1200 |
| gtgctggaca | gcgacggcag | cttcttcctg | tacagcaagc  | tcaccgtgga | caagagccgg | 1260 |
| tggcagcagg | gcaacgtgtt | cagctgcagc | gtgatgcacg  | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaaga  | gcctgagcct | gagccccggc | aag         |            |            | 1353 |

30

**CR6329 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 515)

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCSKASGGIFRSNSISWVRQAPGQGLEWMGGIFALFGTTDYAQ  
 KFQGRVTITADESSTTVYLELSSLTSEDFAVYYCARGSGYTTRNYFDYWGQGLTVTVSSAST  
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  
 SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

40

【0 2 4 8】

【化 9 0】

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLSPGK

**CR6329 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 513)**

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGIFRNSISWVRQAPGQGLEWMGGIFALFGTTDYAQ  
KFQGRVTITADESSTTVYLELSSLTSEDYAVYYCARGSGYTTRNYFDYWGQGLTVTVSS

**CR6329 軽鎖ヌクレオチド配列 ( 配列番号 517)**

|            |            |             |             |            |             |     |
|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|-----|
| gaaattgtgc | tgactcagtc | tccagggcacc | ctgtctttgt  | ctccagggga | aagagccaca  | 60  |
| ctctcctgca | gggccagtca | gagtgttagc  | agcaactact  | taggctggta | ccagcagaaa  | 120 |
| cctggccagg | ctcccaggct | cctgatctat  | ggtgcatcca  | gcagggccag | tggcatccca  | 180 |
| gacaggttca | gtggcggtgg | gtctgggaca  | gacttcactc  | tcaccatcag | cagactggag  | 240 |
| cctgaagatt | ttgcagtgt  | ttactgtcag  | cagtatggta  | gtcaccacct | cactttcggc  | 300 |
| ggagggacca | aggtggagat | caaacgtgcg  | gccgcaggcc  | agcccaaggc | cgctcccagc  | 360 |
| gtgacctgt  | tccccctc   | ctccgaggag  | ctgcaggcca  | acaaggccac | cctgggtgtgc | 420 |
| ctcatcagcg | acttctaccc | tggcgccgtg  | accgtggcct  | ggaaggccga | cagcagcccc  | 480 |
| gtgaaggccg | gcgtggagac | caccaccccc  | agcaagcaga  | gcaacaacaa | gtacgccgcc  | 540 |
| agcagctacc | tgagcctcac | ccccgagcag  | tggaaagagcc | accggagcta | cagctgccag  | 600 |
| gtgaccacg  | agggcagcac | cgtggagaag  | accgtggccc  | ccaccgagtg | cagc        | 654 |

**CR6329 軽鎖アミノ酸配列 ( 配列番号 518)**

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLGWYQQKPGQAPRLLIYGASSRASGIPDRFS  
GGGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRAAAGQPKAAPSVTLPFPSS  
EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ  
WKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6329 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 516)**

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLGWYQQKPGQAPRLLIYGASSRASGIPDRFS  
GGGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKR

CR6331 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 520 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 521 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 519）を含む。また CR6331 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 523 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 524 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 522）を含む。

【0249】

10

20

30

【化 9 1】

## CR6331 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 520)

|             |             |             |            |            |             |      |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------|
| gaggtgcagc  | tggtggagtc  | tggggctgag  | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaggtc  | 60   |
| tcctgcaagg  | cttctggagg  | caccttcagc  | agctatgcta | tcagctgggt | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag  | ggcttgagtg  | gatgggaggg  | atcatcggtg | tggtcggtag | agcaaactac  | 180  |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggacg | aatttacgag | cacagcctac  | 240  |
| atggagctga  | gcagcctgag  | atctgaggac  | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaat  | 300  |
| tattactatg  | agagtagtct  | cgactactgg  | ggccaggga  | ccctggtcac | cgtctcgagt  | 360  |
| gctagcacca  | agggccccag  | cgtgttcccc  | ctggccccc  | gcagcaagag | caccagcggc  | 420  |
| ggcacagccg  | ccctgggctg  | cctgggtgaag | gactacttec | ccgagcccg  | gaccgtgagc  | 480  |
| tggaaacagc  | gcgccttgac  | cagcggcgtg  | cacaccttec | ccgccgtgct | gcagagcagc  | 540  |
| ggcctgtaca  | gcctgagcag  | cgtgggtgacc | gtgcccagca | gcagcctggg | caccagagacc | 600  |
| tacatctgca  | acgtgaacca  | caagcccagc  | aacaccaagg | tggacaaacg | cgtggagccc  | 660  |
| aagagctgcg  | acaagaccca  | cacctgcccc  | ccctgcctcg | cccccgagct | gctgggcgga  | 720  |
| ccctccgtgt  | tcctgttccc  | ccccaaagccc | aaggacaccc | tcctgatcag | ccggaccccc  | 780  |
| gaggtgacct  | gcgtggtggt  | ggacgtgagc  | cacgaggacc | ccgaggtgaa | gttcaactgg  | 840  |
| tacgtggacg  | gcgtggaggt  | gcacaacgcc  | aagaccaagc | cccgggagga | gcagtacaac  | 900  |
| agcacctacc  | gggtgggtgag | cgtgctcacc  | gtgtgcacc  | aggactggct | gaacggcaag  | 960  |
| gagtacaagt  | gcaaggtgag  | caacaaggcc  | ctgcctgccc | ccatcgagaa | gacctacagc  | 1020 |
| aaggccaagg  | gccagccccg  | ggagccccag  | gtgtacaccc | tgccccccag | ccgggaggag  | 1080 |
| atgaccaaga  | accaggtgtc  | cctcacctgt  | ctggtgaagg | gcttctaccc | cagcgacatc  | 1140 |
| gccgtggaggt | gggagagcaa  | cggccagccc  | gagaacaact | acaagaccac | ccccctgtg   | 1200 |
| ctggacagcg  | acggcagctt  | cttcctgtac  | agcaagctca | ccgtggacaa | gagccggtgg  | 1260 |
| cagcagggca  | acgtgttcag  | ctgcagcgtg  | atgcacgagg | ccctgcacaa | ccactacacc  | 1320 |
| cagaagagcc  | tgagcctgag  | ccccggcaag  |            |            |             | 1350 |

10

20

## CR6331 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 521)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIGMFGTANYA  
 QKFQGRVTITADEFTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYYYESSLDYWGQGLTVTVSSAST  
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  
 SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL  
 HNHYTQKSLSLSPGK

## CR6331 VH アミノ酸配列

( 配列番号 519)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIGMFGTANYA  
 QKFQGRVTITADEFTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYYYESSLDYWGQGLTVTVSS

30

## CR6331 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 523)

|            |            |             |             |            |             |     |
|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|-----|
| cagtctgtcg | tgacgcagcc | gccctcggtg  | tcagtggccc  | caggacagac | ggccaggatt  | 60  |
| acctgtgggg | gaaacaacat | tgggaagtaa  | agtgtgcaact | ggtaccagca | gaagccaggc  | 120 |
| caggcccctg | tgctgggtcg | ctatgatgat  | agcgaccggc  | cctcagggat | ccctgagcga  | 180 |
| ttctctggct | ccaactctgg | gaacacggcc  | accctgacca  | tcagcagggt | cgaagccggg  | 240 |
| gatgaggccg | actattactg | tcaggtgtgg  | gatagtagta  | gtgatcatta | tgtcttcgga  | 300 |
| actgggacca | aggtcacctg | cctaggtgctg | gccgcaggcc  | agcccaaggc | cgtctcccagc | 360 |
| gtgaccctgt | ttccccctc  | ctccgaggag  | ctgcaggcca  | acaaggccac | cctggtgtgc  | 420 |
| ctcatcagcg | acttctaccc | tggcgccgtg  | accgtggcct  | ggaaggccga | cagcagcccc  | 480 |
| gtgaaggccg | gcgtggagac | caccaccccc  | agcaagcaga  | gcaacaacaa | gtacgcccgc  | 540 |
| agcagctacc | tgagcctcac | ccccgagcag  | tggaaagagc  | accggagcta | cagctgccag  | 600 |
| gtgaccacac | agggcagcac | cgtggagaag  | accgtggccc  | ccaccgagtg | cagc        | 654 |

40

【0 2 5 0】

【化 9 2】

**CR6331 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 524)

QSVVTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIPERFS  
 GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLGAAAGQPKAAPSRTL  
 FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL  
 TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6331 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 522)

QSVVTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIPERFS  
 GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLG

10

CR6332 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 526 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 527 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 525）を含む。また CR6332 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 529 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 530 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 528）を含む。

【0 2 5 1】

【化 9 3】

**CR6332 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 526)

20

|             |             |             |             |             |            |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------|
| cagggtgcagc | tggtgcagtc  | tggggctgag  | gtgaagaagc  | ctgggtcctc  | ggtaaaggtc | 60   |
| tcctgcaagg  | cttctggagg  | ccccttccgc  | aattttgcta  | tcaactgggt  | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | ggcttgagtg  | gatgggaggg  | atcatcgctg  | tctttgggac  | gacaaagtac | 180  |
| gcacataagt  | tccagggcag  | agtcaccatc  | accgcggacg  | actccacaaa  | tacagcttac | 240  |
| atggagctgg  | gcagcctgaa  | atctgaggac  | acggcctgtg  | attactgtgc  | gagaggtccc | 300  |
| cactactact  | cctcctacat  | ggacgtctgg  | ggcgaaggga  | ccacggtcac  | cgtctcgagt | 360  |
| gctagcacca  | agggccccag  | cgtgttcccc  | ctggccccca  | gcagcaagag  | caccagcggc | 420  |
| ggcacagccg  | ccctgggctg  | cctgggtgaag | gactacttcc  | ccgagcccgt  | gaccgtgagc | 480  |
| tggaacagcg  | gcgccttgac  | cagcggcgtg  | cacaccttcc  | ccgccgtgct  | gcagagcagc | 540  |
| ggcctgtaca  | gcctgagcag  | cgtggtgacc  | gtgcccagca  | gcagcctggg  | caccagagcc | 600  |
| tacatctgca  | acgtgaacca  | caagcccagc  | aacaccaagg  | tggacaaacg  | cgtggagccc | 660  |
| aagagctgcg  | acaagaccca  | cacctgcccc  | ccctgcccctg | cccccgagct  | gctgggcgga | 720  |
| ccctccgtgt  | tcctgttccc  | ccccaaagccc | aaggacaccc  | tcattgatcag | ccggaccccc | 780  |
| gaggtgacct  | gcgtgggtgg  | ggacgtgagc  | cacgaggacc  | ccgaggtgaa  | gttcaactgg | 840  |
| tacgtggacg  | gcgtggaggt  | gcacaacgcc  | aagaccaagc  | cccgggagga  | gcagtacaac | 900  |
| agcacctacc  | gggtgggtgag | cgtgctcacc  | gtgctgcacc  | aggactggct  | gaacggcaag | 960  |
| gagtacaagt  | gcaaggtgag  | caacaaggcc  | ctgcctgcgc  | ccatcgagaa  | gaccatcagc | 1020 |
| aaggccaagg  | gccagccccg  | ggagccccag  | gtgtacaccc  | tgccccccag  | ccgggaggag | 1080 |
| atgaccaaga  | accaggtgtc  | cctcacctgt  | ctggtgaagg  | gcttctaccc  | cagcgacatc | 1140 |
| gccgtggagt  | gggagagcaa  | cggccagccc  | gagaacaact  | acaagaccac  | ccccctgtg  | 1200 |
| ctggacagcg  | acggcagctt  | cttctgttac  | agcaagctca  | ccgtggacaa  | gagccggtgg | 1260 |
| cagcagggca  | acgtgttcag  | ctgcagcgtg  | atgcacgagg  | ccctgcacaa  | ccactacacc | 1320 |
| cagaagagcc  | tgagcctgag  | ccccggcaag  |             |             |            | 1350 |

30

**CR6332 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 527)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGPFRNFAINWVRQAPGQGLEWMGGIIAVFGTTKYA  
 HKFQGRVTITADDSTNTAYMELGSLKSEDTAVYYCARGPHYYSYMDVWGEGETTVTVSSAS  
 TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK  
 PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

40

【0 2 5 2】



【化 9 4】

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV  
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGK

**CR6332 VH アミノ酸配列**

( 配列番号 525)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGPFRNFAINWVRQAPGQGLEWMGGIIAVFGTTKYA  
HKFQGRVTITADDSTNTAYMELGSLKSEDTAVYYCARGPHYYSYMDVWGEGTTTVTVSS

**CR6332 軽鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 529)

|            |            |            |            |             |            |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| gacatccagt | tgacccagtc | tccatcctcc | ctgtctgcat | ctgtaggaga  | cagagtcacc | 60  |
| atcacttgcc | gggcgagtc  | gggcattagc | acttatttag | cctgggtatca | gcagaaaccc | 120 |
| gggaaagttc | ctaaactcct | gatctatgct | gcatccactt | tgcaatcagg  | ggtcccatct | 180 |
| cggttcagtg | gcagtggatc | tgggacagat | ttcactctca | ccatcagcag  | cctgcagcct | 240 |
| gaagatgttg | caacttatta | ctgtcaaaag | tataacagtg | ccccctcttt  | cggccctggg | 300 |
| accaaagtgg | atatcaaacg | tgcgccgca  | cccagcgtgt | tcattctccc  | ccccccgac  | 360 |
| gagcagctga | agagcggcac | cgcagcgtg  | gtgtgcctgc | tgaacaactt  | ctacccccgg | 420 |
| gaggccaagg | tgcatgggaa | ggtggacaac | gccctgcaga | gcggcaacag  | ccaggagagc | 480 |
| gtgaccgagc | aggacagcaa | ggactccacc | tacagcctga | gcagcaccct  | caccctgagc | 540 |
| aaggccgact | acgagaagca | caaggtgtac | gcctgcgagg | tgaccaccca  | gggcctgagc | 600 |
| agccccgtga | ccaagagctt | caaccggggc | gagtggt    |             |            | 636 |

10

**CR6332 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 530)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISTYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTQSGVPSRFSG  
SGSGTDFLTITSLQPEDVATYYCQKYNAPSFGPGTKVDIKRAAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA  
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV  
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

**CR6332 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 528)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISTYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTQSGVPSRFSG  
SGSGTDFLTITSLQPEDVATYYCQKYNAPSFGPGTKVDIKR

CR6334 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 532 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 533 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 531）を含む。また CR6334 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 535 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 536 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 534）を含む。

30

【0253】

【化 9 5】

## CR6334 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 532)

|            |             |             |            |             |             |      |
|------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| gaggtgcagc | tggtggagac  | tggggctgag  | gtgaagaagc | ctgggtccctc | ggtgaaggtc  | 60   |
| ccctgcaaat | cttctggaag  | ccccttcagc  | agtaatgctg | tcagctgggt  | gcgacaggcc  | 120  |
| cccggacaag | ggcttgagtg  | ggtgggagga  | atcctcggtg | tctttgggtc  | accaagctac  | 180  |
| gcacagaagt | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcgagc  | aatccacca   | cacagtccac  | 240  |
| atggagctga | gaggtttgag  | atctgaggac  | acggccgtgt | attattgtgc  | gagaggtcct  | 300  |
| acctactact | actcctacat  | ggacgtctgg  | ggcaaaggga | ccacggtcac  | cgtctcgagt  | 360  |
| gctagcacca | agggccccag  | cgtgttcccc  | ctggccccca | gcagcaagag  | caccagcggc  | 420  |
| ggcacagccg | ccctgggctg  | cctgggtgaag | gactacttcc | ccgagcccgt  | gaccgtgagc  | 480  |
| tggaacagcg | gcgccttgac  | cagcggcggtg | cacaccttcc | ccgccgtgct  | gcagagcagc  | 540  |
| ggcctgtaca | gcctgagcag  | cgtgggtgacc | gtgcccagca | gcagcctggg  | caccacagacc | 600  |
| tacatctgca | acgtgaacca  | caagcccagc  | aacaccaagg | tggacaaacg  | cgtggagccc  | 660  |
| aagagctgcg | acaagaccca  | cacctgcccc  | ccctgccttg | cccccgagct  | gctgggcgga  | 720  |
| ccctccgtgt | tcctgttccc  | ccccaaagccc | aaggacaccc | tcattgatcag | ccggaccccc  | 780  |
| gaggtgacct | gcgtgggtgt  | ggacgtgagc  | cacgaggacc | ccgaggtgaa  | gttcaactgg  | 840  |
| tacgtggagc | gcgtggaggt  | gcacaacgcc  | aagaccaagc | cccgggagga  | gcagtacaac  | 900  |
| agcacctacc | gggtgggtgag | cgtgtctacc  | gtgtctgacc | aggactggct  | gaacggcaag  | 960  |
| gagtacaagt | gcaagggtgag | caacaaggcc  | ctgcctgccc | ccatcgagaa  | gaccatcagc  | 1020 |
| aaggccaagg | gccagccccg  | ggagccccag  | gtgtacaccc | tgccccccag  | ccgggagggag | 1080 |
| atgaccaaga | accaggtgtc  | cctcacctgt  | ctggtgaagg | gcttctaccc  | cagcgacatc  | 1140 |
| gccgtggagt | gggagagcaa  | cggccagccc  | gagaacaact | acaagaccac  | ccccctgtg   | 1200 |
| ctggacagcg | acggcagctt  | cttcctgtac  | agcaagctca | ccgtggacaa  | gagccggtgg  | 1260 |
| cagcagggca | acgtgttcag  | ctgcagcgtg  | atgcacgagg | ccctgcacaa  | ccactacacc  | 1320 |
| cagaagagcc | tgagcctgag  | ccccggcaag  |            |             |             | 1350 |

10

20

## CR6334 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 533)

EVQLVETGAEVKKPGSSVKVPCCKSSGSPFRSNAVSWVRQAPGQGLEWVGGILGVFGSPSYA  
 QKFQGRVTITADESTNTVHME LRGLRSED TAVYYCARGPTYYYSYMDVWGKGTITVTVSSA  
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6334 VH アミノ酸配列

( 配列番号 531)

EVQLVETGAEVKKPGSSVKVPCCKSSGSPFRSNAVSWVRQAPGQGLEWVGGILGVFGSPSYA  
 QKFQGRVTITADESTNTVHME LRGLRSED TAVYYCARGPTYYYSYMDVWGKGTITVTVSS

30

## CR6334 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 535)

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| tcctatgtgc  | tgactcagcc | accctcgag  | tcagtggccc | caggacagac | ggccaggatt | 60  |
| acctgtgggg  | gaaataacat | tggaagaaat | agtgtgact  | ggtatcagca | gaagccaggc | 120 |
| caggccccctg | tgctggtcgt | gtatgatgat | agcgaccggc | cctcagggat | ccctgagcga | 180 |
| ttttctggct  | ccaagtctgg | gaacacggcc | accctgatta | tcagcagggt | cgaagtccgg | 240 |
| gatgaggccg  | actactactg | tcagggtgtg | catagtagta | gtgatcatta | tgtcttcgga | 300 |
| actgggacca  | aggtcaccgt | cctaggtgag | gccgcaggcc | agcccaaggc | cgtctccagc | 360 |
| gtgacctgtg  | tccccccctc | ctccgaggag | ctgcaggcca | acaaggccac | cctggtgtgc | 420 |
| ctcatcagcg  | acttctaccc | tggcgcctg  | accgtggcct | ggaaggccga | cagcagcccc | 480 |
| gtgaaggccg  | gcgtggagac | caccaccccc | agcaagcaga | gcaacaacaa | gtacgcggcc | 540 |
| agcagctacc  | tgagcctcac | ccccgagcag | tggaagagcc | accggagcta | cagctgccag | 600 |
| gtgaccacag  | agggcagcac | cgtggagaag | accgtggccc | ccaccgagtg | cagc       | 654 |

40

【0 2 5 4】

【化 9 6】

**CR6334 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 536)

SYVLTQPPSESVAPGQTARITCGGNNIGRNSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSG  
 SKSGNTATLIISRVEVGDEADYYCQVWHSSSDHYVFGTGTKVTVLGAAAGQPKAAPSVTLFP  
 PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLT  
 PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6334 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 534)

SYVLTQPPSESVAPGQTARITCGGNNIGRNSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSG  
 SKSGNTATLIISRVEVGDEADYYCQVWHSSSDHYVFGTGTKVTVLG

10

CR6336 HA 特異的 Ig G 抗体は、配列番号 538 に示す重鎖スクレオチド配列  
 および配列番号 539 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 537）を含む。また CR6336 HA 特異的 Ig G 抗体は、配列番号 541 に示  
 す軽鎖スクレオチド配列および配列番号 542 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 540）を含む。

【0 2 5 5】

【化 9 7】

**CR6336 重鎖スクレオチド配列**

( 配列番号 538)

|            |             |             |             |             |             |      |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| cagatgcagc | tggatcaatc  | tggagctgag  | gtgaagaagc  | ctgggtcctc  | ggtgaaggct  | 60   |
| tcctgcaagg | cttctggagg  | caccttcagc  | agctatgcta  | tcagctgggt  | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag | ggcttgagtg  | gatgggaggg  | atcttcggta  | tgtttgggac  | agcaaaactac | 180  |
| gcgcagaagt | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggacg  | aattcacgag  | cgcgccctac  | 240  |
| atggagctga | gcagcctggg  | atctgaggac  | acggccatgt  | attactgtgc  | gaggtctagt  | 300  |
| ggttattacc | cccaataactt | ccaggactgg  | ggccagggca  | ccctggtcac  | cgtctcgagt  | 360  |
| gctagcacca | agggccccag  | cgtgttcccc  | ctggccccca  | gcagcaagag  | caccagcggc  | 420  |
| ggcacagccg | ccctgggctg  | cctgggtgaag | gactacttcc  | ccgagcccgt  | gaccgtgagc  | 480  |
| tggaacagcg | gcgccttgac  | cagcggcgctg | cacaccttcc  | ccgcccgtgt  | gcagagcagc  | 540  |
| ggcctgtaca | gcctgagcag  | cgtgggtgacc | gtgcccagca  | gcagcctggg  | caccagacc   | 600  |
| tacatctgca | acgtgaacca  | caagcccagc  | aacaccaagg  | tgacaaacg   | cgtggagccc  | 660  |
| aagagctgcg | acaagaccca  | cacctgcccc  | ccctgcccctg | cccccgagct  | gctgggcgga  | 720  |
| ccctccgtgt | tcctgttccc  | ccccaaagccc | aaggacaccc  | tcattgatcag | ccggaccccc  | 780  |
| gaggtgacct | gcgtgggtgt  | ggacgtgagc  | cacgaggacc  | ccgaggtgaa  | gttcaactgg  | 840  |
| tacgtggacg | gcgtggaggt  | gcacaacgcc  | aagaccaagc  | ccggggagga  | gcagtacaac  | 900  |
| agcacctacc | gggtgggtgag | cgtgctcacc  | gtgctgcacc  | aggactggct  | gaacggcaag  | 960  |
| gagtacaagt | gcaagggtgag | caacaaggcc  | ctgcctgccc  | ccatcgagaa  | gaccatcagc  | 1020 |
| aaggccaagg | gccagccccg  | ggagccccag  | gtgtacaccc  | tgccccccag  | ccgggaggag  | 1080 |
| atgaccaaga | accaggtgtc  | cctcacctgt  | ctggtgaagg  | gcttctaccc  | cagcgacatc  | 1140 |
| gccgtggagt | gggagagcaa  | cggccagccc  | gagaacaact  | acaagaccac  | ccccctgtg   | 1200 |
| ctggacagcg | acggcagctt  | cttctgttac  | agcaagctca  | ccgtggacaa  | gagccggtgg  | 1260 |
| cagcagggca | acgtgttcag  | ctgcagcgtg  | atgcacgagg  | ccctgcacaa  | ccactacacc  | 1320 |
| cagaagagcc | tgaacctgag  | ccccggcaag  |             |             |             | 1350 |

20

30

**CR6336 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 539)

QMQLVQSGAEVKKKPGSSVKVSKKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIFGMFGTANY  
 AQKFQGRVTITADEFTSAAYMELSSLGSEDTAMYYCARSSGYYPQYFQDWGQGLVTVSSA  
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

40

【0 2 5 6】

【化 9 8】

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH  
EALHNHYTQKSLSLSPGK

**CR6336 VH アミノ酸配列**

( 配列番号 537)

QMLVQSGAEVKKKPGSSVKVSKKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIFGMFGTANY  
AQKFQGRVTITADEFTSAAYMELSSLGSEDAMYYCARSSGYYPQYFQDWGQGTLVTVSS

**CR6336 軽鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 541)

|            |            |             |            |            |            |     |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| gaaattgtga | tgacacagtc | tccaggcacc  | ctgtctttgt | ctccagggca | aagagccacc | 60  |
| ctctcctgca | gggccagtc  | gagtggttagc | agcagctact | tagcctggta | ccagcagaaa | 120 |
| cctggccagg | ctcccagact | cctcatgtat  | ggtgcatcca | gcagggccac | tggcatccca | 180 |
| gacaggttca | gtggcagtg  | gtctgggaca  | gacttcact  | tcaccatcag | cagactggag | 240 |
| cctgaagatt | ttgcagtgt  | ttactgtcag  | cagtatggt  | gctcatcgct | cactttcggc | 300 |
| ggagggacca | agctggagat | caaacgtgcg  | gccgcaccca | gcgtgttcat | cttccccccc | 360 |
| tccgacgagc | agctgaagag | cggcaccgcc  | agcgtggtgt | gcctgctgaa | caacttctac | 420 |
| ccccgggagg | ccaaggtgca | gtggaagggtg | gacaacgcc  | tgacagagcg | caacagccag | 480 |
| gagagcgtga | ccgagcagga | cagcaaggac  | tccacctaca | gcctgagcag | cacctcacc  | 540 |
| ctgagcaagg | ccgactacga | gaagcacaag  | gtgtacgct  | gcgaggtgac | ccaccagggc | 600 |
| ctgagcagcc | ccgtgaccaa | gagcttcaac  | cggggcgagt | gt         |            | 642 |

10

**CR6336 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 542)

EIVMTQSPGTLSSLSPGQRATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRATGIPDRF  
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSSLTFGGGTKLEIKRAAAPSVFIFPPSDEQLKSG  
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKH  
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

**CR6336 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 540)

EIVMTQSPGTLSSLSPGQRATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRATGIPDRF  
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSSLTFGGGTKLEIKR

CR6339 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 545 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 546 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 543）を含む。また CR6339 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 548 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 549 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 547）を含む。

30

【0257】

【化 9 9】

## CR6339 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 545)

|             |             |             |             |             |            |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------|
| gaggtgcagc  | tgggtggagtc | cgggggctgag | gtgaagaagc  | ctgggtcctc  | ggtgaaggtc | 60   |
| tcctgcaagg  | cttctggagg  | catcttcaac  | agttatgcta  | tcagctgggt  | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | ggcttgagtg  | gatgggaggg  | atcatcgcta  | tctttcatac  | accaaagtac | 180  |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcacgatt  | accgcggacg  | aatccacgaa  | cacagcctac | 240  |
| atggaactga  | gaagcctgaa  | atctgaggac  | acggccctgt  | attactgtgc  | gagagggtcc | 300  |
| acttacgatt  | tttcgagtg   | ccttgactac  | tggggccagg  | gaaccctggt  | caccgtctcg | 360  |
| agtgcctagca | ccaaggggccc | cagcgtgttc  | cccctggccc  | ccagcagcaa  | gagcaccagc | 420  |
| ggcggcacag  | cccctctggg  | ctgcctggtg  | aaggactact  | tccccgagcc  | cgtgaccgtg | 480  |
| agctggaaca  | gcggcgccctt | gaccagcggc  | gtgcacacct  | tccccgccgt  | gctgcagagc | 540  |
| agcggcctgt  | acagcctgag  | cagcgtggtg  | accgtgccc   | gcagcagcct  | gggacccag  | 600  |
| acctacatct  | gcaacgtgaa  | ccacaagccc  | agcaacacca  | aggtggacaa  | acgcgtggag | 660  |
| cccaagagct  | gcgacaagac  | ccacacctgc  | ccccctgcc   | ctgccccga   | gctgctgggc | 720  |
| ggaccctccg  | tgttctctgtt | cccccccaag  | cccaaggaca  | ccctcatgat  | cagccggacc | 780  |
| cccagagtg   | cctgcgtggt  | ggtggacgtg  | agccacgagg  | accccagaggt | gaagttcaac | 840  |
| tggtagctgg  | acggcgtgga  | ggtgcacaac  | gccaagacca  | agccccggga  | ggagcagtag | 900  |
| aacagcacct  | accgggtggt  | gagcgtgctc  | accgtgctgc  | accaggactg  | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca  | agtcaagggt  | gagcaacaag  | gccctgcctg  | cccccatcga  | gaagaccatc | 1020 |
| agcaaggcca  | agggccagcc  | ccgggagccc  | caggtgtaca  | ccctgcccc   | cagccgggag | 1080 |
| gagatgacca  | agaaccaggt  | gtccctcacc  | tgtctggtga  | agggcttcta  | ccccagcgac | 1140 |
| atcgccgtgg  | agtgggagag  | caacggccag  | cccagagaaca | actacaagac  | cacccccctt | 1200 |
| gtgctggaca  | gcgacggcag  | cttcttctctg | tacagcaagc  | tcaccgtgga  | caagagcccg | 1260 |
| tggcagcagg  | gcaacgtgtt  | cagctgcagc  | gtgatgcacg  | aggccctgca  | caaccactac | 1320 |
| accagaaga   | gcctgagcct  | gagccccggc  | aag         |             |            | 1353 |

10

20

## CR6339 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 546)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGIFNSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFHTPKYAQ  
 KFQGRVTITADESTNTAYMELRSLKSEDTALYYCARGSTYDFSSGLDYWGQGTLVTVSSAST  
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  
 SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLKLTVDKSR  
 WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6339 VH アミノ酸配列

( 配列番号 543)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGIFNSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFHTPKYAQ  
 KFQGRVTITADESTNTAYMELRSLKSEDTALYYCARGSTYDFSSGLDYWGQGTLVTVSS

30

## CR6339 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 548)

|             |            |             |             |            |             |     |
|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|-----|
| caggcagggc  | tgactcagcc | accctcgggtg | tcagtggccc  | caggacagac | ggccaggatt  | 60  |
| acctgtgggg  | gaaacaacat | tggaaagtaaa | agtgtgcaact | ggtaccagca | gaagccaggc  | 120 |
| caggccccctg | tcctagtcgt | ctatgatgat  | agcgaccggc  | cctcagggat | ccctgagcga  | 180 |
| ttctctggct  | ccaactctgg | gaacacggcc  | accctgacca  | tcagcagggt | cgaagccggg  | 240 |
| gatgaggccg  | actattactg | tcaggtgtgg  | gatagtagta  | gtgatcatgt | ggtattcggc  | 300 |
| ggagggacca  | agctgaccgt | cctaggtgcg  | gccgcaggcc  | agcccaaggc | cgtctccagc  | 360 |
| gtgaccctgt  | tccccccctc | ctccgaggag  | ctgcaggcca  | acaaggccac | cctgggtgtgc | 420 |
| ctcatcagcg  | acttctaccc | tggcgccgtg  | accgtggcct  | ggaaggccga | cagcagcccc  | 480 |
| gtgaaggccg  | gcgtggagac | caccaccccc  | agcaagcaga  | gcaacaacaa | gtacgcgcgc  | 540 |
| agcagctacc  | tgagcctcac | ccccgagcag  | tggaaagagcc | accggagcta | cagctgccag  | 600 |
| gtgaccacag  | agggcagcac | cgtggagaag  | accgtggccc  | ccaccgagtg | cagc        | 654 |

40

【0 2 5 8】

【化 1 0 0】

**CR6339 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 549)

QAGLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS  
 GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGAAAGQPKAAPSRTL  
 FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL  
 TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6339 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 547)

QAGLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS  
 GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLG

10

CR6342 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 551 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 552 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 550）を含む。また CR6342 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 554 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 555 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 553）を含む。

【0 2 5 9】

【化 1 0 1】

**CR6342 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 551)

20

|             |             |            |             |             |             |      |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| caggtccagc  | tgggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc  | ctgggtcctc  | ggtgaaggtc  | 60   |
| tcttgcaagg  | cttctggagg  | cttcttcagc | agctatgcta  | tcagctgggt  | gcgccaggcc  | 120  |
| cctggacaag  | gacttgagtg  | gatggggggg | gtcatcccta  | tctttcgtac  | agcaaactac  | 180  |
| gcacagaact  | tccagggcag  | agtcaccatt | accgcggacg  | aattcacatc  | gtatatggag  | 240  |
| ctgagcagcc  | tgagatctga  | cgacacggcc | gtgtattact  | gtgcgagggt  | gaattaccat  | 300  |
| gattcgggga  | cttattataa  | cgcccccccg | ggctgggttcg | acccctgggg  | ccagggaacc  | 360  |
| ctgggtcaccg | tctcgagtg   | tagcaccaag | ggccccagcg  | tgttccccct  | ggccccccagc | 420  |
| agcaagagca  | ccagcgcgcg  | cacagccgcc | ctgggctggc  | tgggtgaagga | ctacttcccc  | 480  |
| gagcccgtag  | ccgtgagctg  | gaacagcggc | gccttgacca  | gcggcgtaga  | caccttcccc  | 540  |
| gccgtgctgc  | agagcagcgg  | cctgtacagc | ctgagcagcg  | tgggtgaccgt | gcccagcagc  | 600  |
| agcctgggca  | cccagacctc  | catctgcaac | gtgaaccaca  | agcccagcaa  | caccaagggtg | 660  |
| gacaaacgcg  | tggagcccaa  | gagctgcgac | aagaccacca  | cctgcccccc  | ctgccctgcc  | 720  |
| cccagctgct  | tggcgggacc  | ctccgtgttc | ctgttcccc   | ccaagcccaa  | ggacacccctc | 780  |
| atgacagcgc  | ggacccccga  | ggtgacctgc | gtggtggtgg  | acgtgagcca  | cgaggacccc  | 840  |
| gaggtgaagt  | tcaactggta  | cgtggaccgg | gtggagggtg  | acaacgcca   | gaccaagccc  | 900  |
| cgggaggagc  | agtacaacag  | cacctaccgg | gtggtgagcg  | tgctcaccgt  | gctgcaccag  | 960  |
| gactggctga  | acggcaagga  | gtacaagtgc | aagggtgagc  | acaaggccct  | gcctgcccc   | 1020 |
| atcgagaaga  | ccatcagcaa  | ggccaagggc | cagccccggg  | agccccaggt  | gtacacctctg | 1080 |
| ccccccagcc  | gggaggagat  | gaccaagaac | caggtgtccc  | tcacctgtct  | ggtgaagggc  | 1140 |
| ttctacccca  | gcgacatcgc  | cgtggagtgg | gagagcaacg  | gccagcccga  | gaacaactac  | 1200 |
| aagaccaccc  | cccctgtgct  | ggacagcgac | ggcagcttct  | tcctgtacag  | caagctcacc  | 1260 |
| gtggacaaga  | gccggtggca  | gcagggaac  | gtgttcagct  | gcagcgtgat  | gcacgaggcc  | 1320 |
| ctgcacaacc  | actacaccca  | gaagagcctg | agcctgagcc  | ccggcaag    |             | 1368 |

30

**CR6342 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 552)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGFFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGVPIFRTANYA  
 QNFQGRVTITADEFTSYMELSSLRSDDTAVYYCARLNYHDSGTYYNAPRGWFDPPWGQGLV  
 TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS  
 SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGS

40

【0 2 6 0】

【化 1 0 2】

VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
RVVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**CR6342 VH アミノ酸配列 ( 配列番号 550)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGFFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGVPIFRTANYA  
QNFGQGRVTITADEFTSYMELSSLRSDDTAVYYCARLNYHDSGTYYNAPRGWFDPPWGQGLV  
TVSS

10

**CR6342 軽鎖ヌクレオチド配列 ( 配列番号 554)**

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gacatccaga | tgacccagtc | tccagactcc | ctggctgtgt | ctctgggcga | gaaggccacc | 60  |
| atcaactgca | agtccagcca | gagtatttta | aacagctcca | acaataagaa | ctacttagct | 120 |
| tggtaccagc | agaaaccagg | acagcctcct | aagctgctca | tttactgggc | atctaccggg | 180 |
| gaatccgggg | tccctgaccg | attcagtggc | agcgggtctg | ggacagattt | cactctcacc | 240 |
| atcagcagcc | tgcaggctga | agatgtggca | gtttattact | gtcagcaata | ttatagtagt | 300 |
| ccgccgacgt | tcggccaagg | gaccaagggt | gaaatcaaac | gtgcggccgc | acccagcgtg | 360 |
| ttcatcttcc | ccccctccga | cgagcagctg | aagagcggca | ccgccagcgt | ggtgtgcctg | 420 |
| ctgaacaact | tctacccccg | ggaggccaag | gtgcagtggg | aggtggacaa | cgccctgcag | 480 |
| agcggcaaca | gccaggagag | cgtgaccgag | caggacagca | aggactccac | ctacagcctg | 540 |
| agcagcacc  | tcaccctgag | caaggccgac | tacgagaagc | acaagggtga | cgcttgcgag | 600 |
| gtgacccacc | agggcctgag | cagccccgtg | accaagagct | tcaaccgggg | cgagtgt    | 657 |

20

**CR6342 軽鎖アミノ酸配列 ( 配列番号 555)**

DIQMTQSPDSLAVSLGEKATINCKSSQSILNSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG  
VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPPTFGQGTKVEIKRAAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA  
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**CR6342 VL アミノ酸配列 ( 配列番号 553)**

DIQMTQSPDSLAVSLGEKATINCKSSQSILNSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG  
VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPPTFGQGTKVEIKR

30

CR6343 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 557 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
および配列番号 558 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
番号 556）を含む。また CR6343 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 560 に示  
す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 561 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
れる軽鎖可変領域（配列番号 559）を含む。

【0 2 6 1】

【化 1 0 3】

## CR6343 重鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 557)

|             |            |             |            |            |            |      |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| cagggtccagc | tggtgcagtc | tggagctgag  | gtgaagaagc | ctgggtcctc | ggtgaaggtc | 60   |
| tcttgcaagg  | cttctggagt | caccttcagt  | tactatgcta | tgagctgggt | gcgacaggcc | 120  |
| cctggacaag  | ggcttgagtg | gatgggagga  | atcagcccta | tgtttgggac | aacaacctac | 180  |
| gcacagaagt  | tccagggcag | agtcacgatt  | actgcggacg | actccacgag | tacagcctac | 240  |
| atggagggtga | ggagcctgag | atctgaggac  | acggccgtgt | attactgtgc | gagatcttcg | 300  |
| aattactatg  | atagtgtata | tgactactgg  | ggccaggga  | ccctggtcac | cgtctcgagt | 360  |
| gctagcacca  | agggccccag | cgtgttcccc  | ctggcccca  | gcagcaagag | caccagcggc | 420  |
| ggcacagccg  | ccctgggctg | cctgggtgaag | gactacttcc | ccgagcccgt | gaccgtgagc | 480  |
| tggaacagcg  | gcgccttgac | cagcgggcgtg | cacaccttcc | ccgccgtgct | gcagagcagc | 540  |
| ggcctgtaca  | gcctgagcag | cgtggtgacc  | gtgcccagca | gcagcctggg | caccagacc  | 600  |
| tacatctgca  | acgtgaacca | caagcccagc  | aacaccaagg | tggaacaacg | cgtggagccc | 660  |
| aagagctgcg  | acaagaccca | cacctgcccc  | cctgcccctg | cccccgagct | gctgggcgga | 720  |
| ccctccgtgt  | tctgttccc  | ccccagcccc  | aaggacaccc | tcatgatcag | ccggaccccc | 780  |
| gaggtgacct  | gcgtggtggt | ggacgtgagc  | cacgaggacc | ccgaggtgaa | gttcaactgg | 840  |
| tacgtggacg  | gcgtggaggt | gcacaacgcc  | aagaccaagc | cccgggagga | gcagtacaac | 900  |
| agcacctacc  | gggtggtgag | cgtgctcacc  | gtgctgcacc | aggactggct | gaacggcaag | 960  |
| gagtacaagt  | gcaaggtgag | caacaaggcc  | ctgcctgccc | ccatcgagaa | gaccatcagc | 1020 |
| aaggccaagg  | gcagccccg  | ggagccccag  | gtgtacaccc | tgccccccag | ccgggaggag | 1080 |
| atgccaagga  | accaggtgtc | cctcacctgt  | ctggtgaagg | gcttctaccc | cagcgacatc | 1140 |
| gccgtggagt  | gggagagcaa | cggccagccc  | gagaacaact | acaagaccac | ccccctgtg  | 1200 |
| ctggacagcg  | acggcagctt | cttctgttac  | agcaagctca | ccgtggacaa | gagccggtgg | 1260 |
| cagcagggca  | acgtgttcag | ctgcagcgtg  | atgcacgagg | ccctgcacaa | ccactacacc | 1320 |
| cagaagagcc  | tgagcctgag | ccccggcaag  |            |            |            | 1350 |

10

20

## CR6343 重鎖アミノ酸配列

( 配列番号 558)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGVTFSSYYAMSWVRQAPGQGLEWMGGISPMFGTTTY  
 AQKFQGRVTITADDSTSTAYMEVRLRSEDYAVYYCARSSNYYDSVYDYWGQGLTVTVSSA  
 STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMH  
 EALHNHYTQKSLSLSPGK

## CR6343 VH アミノ酸配列

( 配列番号 556)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGVTFSSYYAMSWVRQAPGQGLEWMGGISPMFGTTTY  
 AQKFQGRVTITADDSTSTAYMEVRLRSEDYAVYYCARSSNYYDSVYDYWGQGLTVTVSS

30

## CR6343 軽鎖ヌクレオチド配列

( 配列番号 560)

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagtctgtcg  | tgacgcagcc | gccctcggag | tcagtggccc | caggacagac | ggccaggatt | 60  |
| acctgtgggg  | gacataacat | tggaagtaat | agtgtgcact | ggtaccagca | gaagccaggc | 120 |
| caggccccctg | tgctggctgt | gtatgataat | agcgaccggc | cctcagggat | ccctgagcga | 180 |
| ttctctggct  | ccaactcttg | gaacacggcc | accctgacca | tcagcagggt | cgaagccggg | 240 |
| gatgaggccg  | actattactg | tcaggtgtgg | ggtagtagta | gtgaccatta | tgtcttcgga | 300 |
| actgggacca  | aggtcacctg | cctaggtgcg | gccgcaggcc | agcccaaggc | cgtctccagc | 360 |
| gtgacctgt   | tccccccctc | ctccgaggag | ctgcaggcca | acaaggccac | cctggtgtgc | 420 |
| ctcatcagcg  | acttctaccc | tggcgcctgt | accgtggcct | ggaaggccga | cagcagcccc | 480 |
| gtgaaggccg  | gcgtggagac | caccaccccc | agcaagcaga | gcaacaacaa | gtacgcgcgc | 540 |
| agcagctacc  | tgagcctcac | ccccgagcag | tggaagagcc | accggagcta | cagctgccag | 600 |
| gtgaccacag  | agggcagcac | cgtggagaag | accgtggccc | ccaccgagtg | cagc       | 654 |

40

【 0 2 6 2】



【化 1 0 4】

**CR6343 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 561)

QSVVTQPPSESVAPGQTARITCGGHNIGSNSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSG  
 SNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWGSSSDHYVFGTGTKVTVLGAAAGQPKAAPSVTLF  
 PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSL  
 TPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

**CR6343 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 559)

QSVVTQPPSESVAPGQTARITCGGHNIGSNSVHWYQQKPGQAPVLVVYDNSDRPSGIPERFSG  
 SNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWGSSSDHYVFGTGTKVTVLG

10

CR6344 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 563 に示す重鎖ヌクレオチド配列  
 および配列番号 564 に示す重鎖アミノ酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列  
 番号 562）を含む。また CR6344 HA 特異的 IgG 抗体は、配列番号 566 に示  
 す軽鎖ヌクレオチド配列および配列番号 567 に示す軽鎖アミノ酸配列によってコードさ  
 れる軽鎖可変領域（配列番号 565）を含む。

【0 2 6 3】

【化 1 0 5】

**CR6344 重鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 563)

20

|            |            |            |            |             |             |      |
|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------|
| caggtgcagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc  | ggtgagagtc  | 60   |
| tcctgcaagg | cttctggaag | catcttcaga | aactatgcta | tgagctgggt  | gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaggg | atcatcgcta | tttttgggac  | accaaagtac  | 180  |
| gcacagaagt | tccagggcag | agtcacgatt | accgcggacg | aatcgacgag  | cactgtctac  | 240  |
| atggaactga | gcggactgag | atctgaggac | acggccatgt | attactgtgc  | gaggattccc  | 300  |
| cactataatt | ttggttcggg | gagttatttc | gactactggg | gccagggaac  | cctggtcacc  | 360  |
| gtctcgagtg | ctagcaccaa | gggccccagc | gtgttcccc  | tggccccag   | cagcaagagc  | 420  |
| accagcggcg | gcacagccgc | cctgggctgc | ctggtgaagg | actacttccc  | cgagcccgctg | 480  |
| accgtgagct | ggaacagcgg | cgccttgacc | agcggcgtgc | acaccttccc  | cgccgtgctg  | 540  |
| cagagcagcg | gcctgtacag | cctgagcagc | gtggtgaccg | tgcccagcag  | cagcctgggc  | 600  |
| accagacact | acatctgcaa | cgtgaaccac | aagcccagca | acaccaaggt  | ggacaaacgc  | 660  |
| gtggagccca | agagctgcga | caagaccac  | acctgcccc  | cctgcccctgc | ccccgagctg  | 720  |
| ctgggcggac | cctccgtgtt | cctgttcccc | cccaagccca | aggacacct   | catgatcagc  | 780  |
| cggacccccg | aggtgacctg | cgtggtggtg | gacgtgagcc | acgaggaccc  | cgaggtgaag  | 840  |
| ttcaactggt | acgtggacgg | cgtggaggtg | cacaacgcca | agaccaagcc  | ccgggaggag  | 900  |
| cagtacaaca | gcacctaccg | ggtggtgagc | gtgctcacog | tgctgcacca  | ggactggctg  | 960  |
| aacggcaagg | agtacaagtg | caaggtgagc | aacaaggccc | tgctgcccc   | catcgagaag  | 1020 |
| accatcagca | aggccaaggg | ccagccccgg | gagccccagg | tgtacacct   | gccccccagc  | 1080 |
| cgggaggaga | tgaccaagaa | ccaggtgtcc | ctcacctgtc | tgggtgaagg  | cttctacccc  | 1140 |
| agcgacatcg | ccgtggagtg | ggagagcaac | ggccagcccg | agaacaacta  | caagaccacc  | 1200 |
| ccccctgtgc | tgacagcga  | cggcagcttc | ttcctgtaca | gcaagctcac  | cgtggacaag  | 1260 |
| agccggtggc | agcagggcaa | cgtgttcagc | tgcagcgtga | tgcacgaggc  | cctgcacaac  | 1320 |
| cactacaccc | agaagagcct | gagcctgagc | cccggcaag  |             |             | 1359 |

30

**CR6344 重鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 564)

QVQLVQSGAEVVKPGSSVRVSCASGSIFRNYAMSWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTPKYA  
 QKFQGRVTITADESTSTVYMELSLRSEDAMYYCARIPHYNFGSGSYFDYWGQGLTVTVSS  
 ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
 SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

40

【0 2 6 4】

## 【化 1 0 6】

LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**CR6344 VH アミノ酸配列**

( 配列番号 562)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGSIFRNYAMSWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFGTPKYA  
QKFQGRVTITADESTSTVYMEISGLRSEDAMYCARIPHYNFGSGSYFDYWGGTLTVSS

**CR6344 軽鎖ヌクレオチド配列**

( 配列番号 566)

|            |             |            |            |             |            |     |
|------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| actgtgttga | cacagccgcc  | ctcagtgtct | ggggccccag | ggcagagggt  | caccatctcc | 60  |
| tgcactggga | gcagctccaa  | catcggggca | ggttatgatg | tacactggta  | ccagcagctt | 120 |
| ccaggaacag | cccccaact   | cctcatctat | ggtaacagca | atcggccctc  | agggggccct | 180 |
| gaccgattct | ctggctccaa  | gtctggcacg | tcagccaccc | tgggcatcac  | cggactccag | 240 |
| actggggacg | aggccgatta  | ttactgcgga | acatgggata | gcagcctgag  | tgcttatgtc | 300 |
| ttcggaactg | ggaccaaggt  | caccgtccta | ggtgcggccg | caggccagcc  | caaggccgct | 360 |
| cccagcgtga | ccctgttccc  | cccctectcc | gaggagctgc | aggccaacaa  | ggccaccctg | 420 |
| gtgtgcctca | tcagcgactt  | ctaccctggc | gccgtgaccg | tggcctggaa  | ggccgacagc | 480 |
| agccccgtga | aggccggcgt  | ggagaccacc | acccccagca | agcagagcaa  | caacaagtac | 540 |
| gccgccagca | gctaccctgag | cctcaccccc | gagcagtgga | agagccaccg  | gagctacagc | 600 |
| tgccaggtga | cccacgaggg  | cagcaccgtg | gagaagaccg | tggccccccac | cgagtgcagc | 660 |

10

**CR6344 軽鎖アミノ酸配列**

( 配列番号 567)

TVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRF  
SGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWSSLSAYVFGTGTKVTVLGAAAGQPKAAPSVT  
LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS  
LTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

**CR6344 VL アミノ酸配列**

( 配列番号 565)

TVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRF  
SGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWSSLSAYVFGTGTKVTVLG

**H A 抗体エピトープ**

本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素 (h a e m a g g l u t i n i n) タンパク質 (H A) (赤血球凝集素 (h e m a g g l u t i n i n) (H A) としても公知) の H A 2 サブユニット内のエピトープを認識し、これに結合することができる単離されたヒト H A 抗体であって、上記 H A 抗体が H 5 サブタイプの H A を含むインフルエンザウイルス 5 に対して中和活性を有することを特徴とする抗体に関する。H 5 サブタイプのそのような H A を含む、世界的流行の脅威の観点から重要な株であるインフルエンザ株の例は、H 5 N 1、H 5 N 2、H 5 N 8、および H 5 N 9 である。H 5 N 1 インフルエンザ株を少なくとも中和する H A 抗体が特に好ましい。好ましくは、本発明の H A 抗体は、H A タンパク質に結合するのに、前記 H A タンパク質の H A 1 サブユニット内のエピトープに依存しない。

30

## 【 0 2 6 5】

本発明のいくつかの抗体 (C R 6 3 0 7 および C R 6 3 2 3 など) は、コンフォメーションエピトープに依存せず、還元型においてさえ H A 2 エピトープを認識する (ウエスタンブロッティングにおいて使用される場合)。これは、当技術分野の抗体に勝る利点である。なぜならば、タンパク質の別の部分における何らかの変異により H A タンパク質内でコンフォメーション変化が誘導される際、そのようなコンフォメーション変化は、本発明の抗体が H A 2 エピトープに結合するのを妨害しない可能性が高く、一方、コンフォメーションに依存する抗体は、そのような変異が起こる際に結合しにくい場合があるからである。

40

## 【 0 2 6 6】

別の好ましい実施形態では、本発明の H A 抗体は、H 1 サブタイプの H A を含むインフ

50

ルエンザウイルスに対する中和活性も有し、好ましくは、HA抗体は、H2、H6および／またはH9サブタイプのHAを含むインフルエンザウイルスに対する中和活性も有する。本発明のHA抗体は、H5、H1、H2、H6、およびH9サブタイプ中に存在するHA2エピトープ内に存在するエピトープと相互作用する（国際特許出願PCT／EP2007／059356を参照、WO2008／028946として公開、参照によりその内容全体が組み込まれる）。本発明のHA抗体は、このエピトープ共有のために、インフルエンザサブタイプ間で交差中和することが示されている。

#### 【0267】

本発明の別の好ましい態様では、本発明のHA抗体は、アミノ酸配列：GVTNKVN  
SII DK（配列番号198）、GVTNKVN SII NK（配列番号283）、GV T  
NKENSII DK（配列番号202）、GV TNKVNRII DK（配列番号201）  
、GITNKVNSVIEK（配列番号281）、GITNKENS VIEK（配列番号  
257）、GITNKVN SII DK（配列番号225）、およびKITSKVNNI V  
DK（配列番号216）からなる群より選択されるエピトープに結合する。本発明の特定  
のHA抗体、すなわち、CR6261、CR6325、およびCR6329は、H5N1  
中に存在するGVTNKVN SII DK（配列番号198）エピトープと相互作用し、C  
179の結合に確かに影響するHA1中のTGLRN（配列番号200）エピトープ内の  
変異によって妨害されない。さらに、CR6307およびCR6323などの一部のHA  
抗体は、Okunoら（1993年）に開示されているように、6位でのバリン→グル  
タミン酸変異（GV TNKENSII DK（配列番号202）によって例示）を伴うエス  
ケープ変異体によってでさえ妨害されない。このエピトープは、HA2領域内の伸長され  
たアルファヘリックスの一部である。最も溶媒に曝露されると予測される、この推定エピ  
トープ内の残基を太字で強調する：GV-TNKENSII DK（配列番号202）。こ  
れらのアミノ酸は、HA抗体に最もアクセス可能であり、したがって、エピトープの最も  
重要な領域を形成する場合がある。この概念と一致して、強調された（太字の）アミノ酸  
は、示されているすべての配列において同一性および位置において絶対的に保存されてい  
る。この知識は、上記と同じ配列を担持しないインフルエンザサブタイプ（すなわち、H  
3、H7、およびB株）においてエピトープへの結合を予測するのに使用することができる。

#### 【0268】

##### HA抗体II

本発明は、インフルエンザAウイルスに結合し、インフルエンザAウイルスが細胞に感  
染するのを阻害する中和ヒトモノクローナル抗体を提供する。本発明の中和ヒトモノクロー  
ナル抗体は、インフルエンザウイルスの表面上に露出されているタンパク質内のエピト  
ープに結合するが、本発明は、比較的不変のインフルエンザ赤血球凝集素（HA）タンパ  
ク質に着目する。インフルエンザHAタンパク質に対して産生される中和MAbは、その  
ネイティブコンフォメーションで維持され、これは、アミノ酸配列に対する小さい変化に  
依存しないので、すべてのインフルエンザA株に対して優れた治療をもたらす。

#### 【0269】

インフルエンザ赤血球凝集素（HA）タンパク質は、感染前の標的細胞の表面上の単糖  
シアル酸含有受容体に結合することによって、ウイルスが標的細胞を認識することに関与  
している。さらに、インフルエンザHAタンパク質は、宿主エンドソーム膜をウイルス膜  
に融合させることによって、標的細胞内へのウイルスゲノムの侵入に関与している。

#### 【0270】

インフルエンザ赤血球凝集素（HA）タンパク質は、インフルエンザウイルスの表面上  
に見つかるホモ三量体内在性膜糖タンパク質である。宿主細胞のタンパク質合成機構を使用  
して、インフルエンザHAタンパク質は、小胞体中で単鎖前駆体ポリペプチド（HA0）  
として最初に合成され、そこでさらにホモ三量体としてアセンブルされる。得られるH  
Aホモ三量体は、その後、ゴルジネットワークを介して細胞表面にエクスポートされる。  
細胞表面上に位置したHAホモ三量体は、宿主で産生されるプロテアーゼによって切断さ

れて、2つのより小さいペプチドサブユニット、すなわち、H A 1 および H A 2 になる。H A 2 サブユニットは、ウイルス膜に繋ぎ止められた長いヘリックス鎖を形成し、一方、H A 1 サブユニットは、H A 2 サブユニットを覆って大きい小球を形成する。H A 0 前駆体を、H A 1 および H A 2 サブユニットを含有する成熟 H A タンパク質に変換する切断工程は、インフルエンザのウイルス病原性に必須である。構造的に、成熟 H A タンパク質は、中心の  $\alpha$ -ヘリックスコイルを含有し、3つの球状ヘッドを有する全体的に円筒の形状をもたらす。H A タンパク質、特に、成熟 H A タンパク質の H A 1 サブユニットは、宿主細胞上の末端シアル酸を含むグリカンを含む受容体に結合する。シアル酸がガラクトースに接続される様式、例えば、トリ血清型に見られる  $\alpha 2-3$  連結対ヒト血清型に見られる  $\alpha 2-6$  連結は、インフルエンザウイルスの種特異性を決定するだけでなく、異種間感染も予防する。しかし、H 1 および H 3 などの H A の特定の血清型内で、トリからヒトに種特異性を変換するのに、フレームワーク配列中の2つのアミノ酸変異のみが要求される。

10

#### 【0271】

感染を媒介するために、インフルエンザ H A タンパク質は、標的細胞の表面上に存在するシアル酸含有受容体に最初に結合する。これによって、標的細胞膜は、インフルエンザウイルスをエンドサイトーシスするか、または飲み込む。エンドソーム内部に入り、宿主細胞がそのコンパートメントを酸性化すると、インフルエンザ H A タンパク質は、部分的にアンフォールドし、非常に疎水性の融合ペプチドを現し、これは、それ自体をエンドソーム膜内に挿入する。インフルエンザ H A タンパク質の残りがリフォールドする際に、融合タンパク質は、エンドソーム膜を収縮させ、それをウイルス膜と融合する。細胞膜とウイルス膜が融合した後、ウイルスゲノムを含むウイルスの内容物が標的細胞の細胞質内に放出される。

20

#### 【0272】

少なくとも16の異なるインフルエンザ A 赤血球凝集素血清型または抗原、すなわち、H 1 ~ H 16 が同定されている。H A 血清型の H 1 ~ H 3 のみが、通常、ヒトインフルエンザ感染を媒介する。しかし、特定のトリ種または哺乳動物種のみに感染すると考えられているインフルエンザ株は、変異してヒトに感染し得る。上述したように、インフルエンザが種の壁を越えることを可能にするのに、数個のアミノ酸のみがタンパク質全体の長さに沿って変化する必要がある。例えば、H 5 サブタイプの配列中の1つのアミノ酸変化は、トリに特異的なインフルエンザ株がヒトに感染性となることを可能にした (H 5 N 1)。ブタ種に一般的なインフルエンザ株がヒトに対して致死性となったとき (H 1 N 1)、世界的流行が発生した。インフルエンザ A とは対照的に、インフルエンザ B および C ウイルスはそれぞれ、H A タンパク質の1つの形態のみを含有する。

30

#### 【0273】

具体的には、本発明は、以下の特徴を有する単離された完全ヒトモノクローナル抗体を提供する：a) インフルエンザ A ウイルスに結合する；b) インフルエンザ A と接触した細胞に結合する；c) インフルエンザ A ウイルスタンパク質のエピトープに結合する；任意選択で、d) インフルエンザ A ウイルス感染を中和する。インフルエンザ A ウイルス感染を中和しない抗体を、例えば、コンジュゲート療法に使用することができる。特定の態様では、この抗体は、真核細胞に結合する。さらに、細胞は、任意選択でヒト細胞である。

40

#### 【0274】

別の態様では、この抗体は、ヒトドナーの B 細胞から単離される。B 細胞からの本発明の完全ヒトモノクローナル抗体の単離は、組換え法を使用して実施される。代替としてまたは追加的に、本発明の単離された完全ヒトモノクローナル抗体は、*in vitro* または *ex vivo* のいずれかで培養された形質細胞の上清から単離される。形質細胞は、分化 B 細胞、形質 B 細胞、プラスマ細胞、またはエフェクター B 細胞としても公知である。B 細胞または形質細胞のいずれかから単離される完全ヒトモノクローナル抗体は、中和活性を示す。

50

## 【0275】

本発明の抗体は、インフルエンザ A ウイルス赤血球凝集素 (H A) タンパク質のエピトープに結合する。本発明の抗体が結合する例示的な H A エピトープには、赤血球凝集素前駆体ペプチド (H A 0)、H A 1 サブユニット、H A 2 サブユニット、H A 1 および H A 2 を含有する成熟タンパク質、ならびに組換え H A ポリペプチドが含まれる。あるいは、本発明の抗体は、赤血球凝集素前駆体ペプチド (H A 0)、H A 1 サブユニット、H A 2 サブユニット、H A 1 および H A 2 を含有する成熟タンパク質、または組換え H A ポリペプチド内のエピトープに結合する。組換え H A ポリペプチドは、例えば、配列番号 7 2 7、7 2 8、7 2 9、7 3 0、7 3 1、7 3 2、7 3 3、7 3 4、7 3 5、7 3 6、7 3 7、7 3 8、7 3 9、7 4 0、7 4 1、7 4 2、7 4 3、または 7 4 4 の配列によってコードされる。

10

## 【0276】

本発明の抗体は、直鎖状または非直鎖状であるエピトープに結合する。本発明の特定の態様では、非直鎖状エピトープは、不連続エピトープである。

## 【0277】

本発明の抗体は、

## 【0278】

## 【数 1】

TCN-522 (3212\_I12), TCN-521 (3280\_D18), TCN-523 (5248\_A17), TCN-563 (5237\_B21), TCN-526 (5084\_C17), TCN-527 (5086\_C06), TCN-528 (5087\_P17), TCN-529 (5297\_H01), TCN-530 (5248\_H10a), TCN-531 (5091\_H13), TCN-532 (5262\_H18), TCN-533 (5256\_A17), TCN-534 (5249\_B02), TCN-535 (5246\_P19), TCN-536 (5095\_N01), TCN-537 (3194\_D21), TCN-538 (3206\_O17), TCN-539 (5056\_A08), TCN-540 (5060\_F05), TCN-541 (5062\_M11), TCN-542 (5079\_A16), TCN-543 (5081\_G23), TCN-544 (5082\_A19), TCN-545 (5082\_I15), TCN-546 (5089\_L08), TCN-547 (5092\_F11), TCN-548 (5092\_P01), TCN-549 (5092\_P04), TCN-550 (5096\_F06), TCN-551 (5243\_D01), TCN-552 (5249\_I23), TCN-553 (5261\_C18), TCN-554 (5277\_M05), TCN-555 (5246\_L16), TCN-556 (5089\_K12), TCN-557 (5081\_A04), TCN-558 (5248\_H10b), TCN-559 (5097\_G08), TCN-560 (5084\_P10), または TCN-504 (3251\_K17).

20

30

である。

## 【0279】

本発明はさらに、

## 【0280】

## 【数 2】

TCN-

522 (3212\_I12), TCN-521 (3280\_D18), TCN-523 (5248\_A17), TCN-563 (5237\_B21), TCN-526 (5084\_C17), TCN-527 (5086\_C06), TCN-528 (5087\_P17), TCN-529 (5297\_H01), TCN-530 (5248\_H10a), TCN-531 (5091\_H13), TCN-532 (5262\_H18), TCN-533 (5256\_A17), TCN-534 (5249\_B02), TCN-535 (5246\_P19), TCN-536 (5095\_N01), TCN-537 (3194\_D21), TCN-538 (3206\_O17), TCN-539 (5056\_A08), TCN-540 (5060\_F05), TCN-541 (5062\_M11), TCN-542 (5079\_A16), TCN-543 (5081\_G23), TCN-544 (5082\_A19), TCN-545 (5082\_I15), TCN-546 (5089\_L08), TCN-547 (5092\_F11), TCN-548 (5092\_P01), TCN-549 (5092\_P04), TCN-550 (5096\_F06), TCN-551 (5243\_D01), TCN-552 (5249\_I23), TCN-553 (5261\_C18), TCN-554 (5277\_M05), TCN-555 (5246\_L16), TCN-556 (5089\_K12), TCN-557 (5081\_A04), TCN-558 (5248\_H10b), TCN-559 (5097\_G08), TCN-560 (5084\_P10), または TCN-504 (3251\_K17).

10

と同じエピトープに結合する抗体を包含する。

## 【0281】

本発明は、CDR1およびCDR2を含む可変重鎖（V<sub>H</sub>）領域を含み、V<sub>H</sub>領域は、ヒトIGHV1（もしくは特に、IGHV1-18、IGHV1-2、IGHV1-69、IGHV1-8）、IGHV2（もしくは特に、IGHV2-5）、IGHV3（もしくは特に、IGHV3-30、IGHV3-33、IGHV3-49、IGHV3-53、66、IGHV3-7）、IGHV4（もしくは特に、IGHV4-31、IGHV4-34、IGHV4-39、IGHV4-59、IGHV4-61）、もしくはIGHV5（もしくは特に、IGHV5-51）V<sub>H</sub>生殖系列配列またはその対立遺伝子、あるいはIGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、もしくはIGHV5 V<sub>H</sub>生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と相同である核酸配列によってコードされる、単離された完全ヒトモノクローナル抗HA抗体またはその断片を提供する。一態様では、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、またはIGHV5 V<sub>H</sub>生殖系列配列と相同である核酸配列は、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、またはIGHV5 V<sub>H</sub>生殖系列配列またはその対立遺伝子と少なくとも75%相同である。例示的な対立遺伝子には、それだけには限定されないが、

20

30

## 【0282】

## 【数 3】

IGHV1-

18\*01, IGHV1-2\*02, IGHV1-2\*04, IGHV1-69\*01, IGHV1-69\*05, IGHV1-69\*06, IGHV1-69\*12, IGHV1-8\*01, IGHV2-5\*10, IGHV3-30-3\*01, IGHV3-30\*03, IGHV3-30\*18, IGHV3-33\*05, IGHV3-49\*04, IGHV3-53\*01, IGHV3-66\*03, IGHV3-7\*01, IGHV4-31\*03, IGHV4-31\*06, IGHV4-34\*01, IGHV4-34\*02, IGHV4-34\*03, IGHV4-34\*12, IGHV4-39\*01, IGHV4-59\*01, IGHV4-59\*03, IGHV4-61\*01, IGHV4-61\*08, および IGHV5-51\*01.

40

が含まれる。

## 【0283】

本発明の抗体、または特に、本明細書に記載の任意の抗体は、治療剤または検出可能な標識に作動可能に連結することができる。

## 【0284】

本発明はさらに、本明細書に記載の抗体および薬学的担体を含む医薬組成物を提供する。この組成物は、抗ウイルス薬、ウイルス侵入阻害剤、またはウイルス付着阻害剤を任意

50

選択で含む。例示的な抗ウイルス薬には、それだけには限定されないが、ノイラミニダーゼ阻害剤、H A阻害剤、シアル酸阻害剤、およびM 2 イオンチャネル阻害剤が含まれる。この組成物の一実施形態では、M 2 イオンチャネル阻害剤は、アマンタジンまたはリマンタジンである。代替としてまたは追加的に、ノイラミニダーゼ阻害剤は、ザナミビルまたはリン酸オセルタミビルである。この組成物は、第2の抗インフルエンザA抗体も含むことができる。第2の抗インフルエンザA抗体は、任意選択で本明細書に記載の抗体である。

#### 【0285】

本発明は、被験体に本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む、被験体において免疫応答を刺激する方法を提供する。

10

#### 【0286】

さらに、本発明は、被験体に本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む、被験体においてインフルエンザウイルス感染症を処置するための方法を提供する。この方法はさらに、抗ウイルス薬、ウイルス侵入阻害剤、またはウイルス付着阻害剤を投与することを含む。

#### 【0287】

本発明は、インフルエンザウイルスへの被験体の曝露前、または感染前に、被験体に本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む、被験体においてインフルエンザウイルス感染症を予防するための方法も提供する。この方法はさらに、抗ウイルス薬、ウイルス侵入阻害剤、またはウイルス付着阻害剤を投与することを含む。この方法は、ワクチン接種の方法とすることができる。

20

#### 【0288】

これらの方法の被験体は、インフルエンザ感染症を有している場合があり、またはインフルエンザウイルス感染症を発症する素因がある。インフルエンザ感染症を発症する素因がある被験体、あるいは感染症に罹患するリスクが上昇し得る被験体は、自己免疫疾患のために免疫系が損なわれている被験体、免疫抑制療法を受けている人（例えば、臓器移植の後に）、ヒト免疫不全症候群（H I V）、または後天性免疫不全症候群（A I D S）、白血球を激減もしくは破壊する特定の形態の貧血に苦しめられている人、放射線療法または化学療法を受けている人、あるいは炎症性障害に苦しめられている人である。さらに、極端な幼齢または老齢の被験体は、リスクが増大している。感染した個体と物理的に接触している任意の人、または物理的にごく接近している任意の人は、インフルエンザウイルス感染症を発症するリスクが増大している。さらに、例えば、人口密集都市に居住している被験体、またはインフルエンザウイルスの感染が確認されたか、もしくはその疑いのある被験体にごく接近している被験体、または選択された職業、例えば、病院従事者、製薬研究者、感染地域への旅行者、または頻繁に飛行機を利用する人は、疾患のアウトブレイクに近接していることに起因してインフルエンザ感染症に罹患するリスクがある。

30

#### 【0289】

本明細書に記載の方法によれば、例示的な抗ウイルス薬には、それだけには限定されないが、ノイラミニダーゼ阻害剤、H A阻害剤、シアル酸阻害剤、およびM 2 イオンチャネルが含まれる。これらの方法の一態様では、M 2 イオンチャネル阻害剤は、アマンタジンまたはリマンタジンである。代替としてまたは追加的に、ノイラミニダーゼ阻害剤は、ザナミビルまたはリン酸オセルタミビルである。

40

#### 【0290】

これらの方法は、第2の抗インフルエンザA抗体を投与することを任意選択で含む。例えば、抗体は、インフルエンザウイルスへの曝露前またはその後に投与される。これらの方法の特定の態様では、抗体は、ウイルスのクリアランスを促進するか、またはインフルエンザA感染細胞を排除するために十分な用量で投与される。第2の抗体は、任意選択で本明細書に記載の抗体である。

#### 【0291】

本発明はさらに、被験体においてインフルエンザウイルス感染症の存在を決定するため

50

の方法であって、(a)被験体から得た生物学的試料を、本明細書に記載の抗体または本明細書に記載の医薬組成物と接触させる工程、(b)生物学的試料に結合する抗体の量を検出する工程、および(c)生体試料に結合する抗体の量を対照値と比較し、それから被験体におけるインフルエンザウイルスの存在を決定する工程を含む、方法を提供する。

【0292】

本発明は、本明細書に記載の抗体を含むワクチン組成物を提供する。この組成物は、薬学的担体を任意選択で含有する。

【0293】

あるいは、本発明は、本明細書に記載の抗体のエピトープを含むワクチン組成物を提供する。この組成物は、薬学的担体を任意選択で含有する。

【0294】

本発明のワクチンは、多価ワクチンである。用語「多価ワクチン」は、2つ以上の感染性因子、例えば、インフルエンザAの複数の株に由来する組換えホモ三量体HA0タンパク質もしくはこれらの断片(表9を参照されたい)、または分子のいくつかの異なるエピトープ、例えば、インフルエンザAの1つの株に由来する同じ組換えホモ三量体HA0タンパク質もしくはこれらの断片の直鎖状エピトープおよび不連続エピトープに対して免疫応答を誘発する単一ワクチンを表すように意味する。代替としてまたは追加的に、用語、多価ワクチンは、2つ以上の感染性因子に対して産生されるヒト抗体の組合せ、例えば、インフルエンザAの複数の株に由来する組換えホモ三量体HA0タンパク質またはこれらの断片に対して産生されるHuMHA抗体の組合せの投与を表すように意味する(表9を参照されたい)。

【0295】

本発明は、本明細書に記載の抗体を含む診断キットを提供する。

【0296】

本発明は、本明細書に記載の抗体または本明細書に記載の抗体のエピトープを含む予防キットを提供する。代替としてまたは追加的に、本発明は、本明細書に記載のワクチン組成物を含む予防キットを提供する。

【0297】

好ましい実施形態では、本発明は、インフルエンザ感染を中和する、インフルエンザ赤血球凝集素糖タンパク質に対して特異的である完全ヒトモノクローナル抗体を提供する。任意選択で、抗体は、哺乳動物ドナー、好ましくはヒトドナーのB細胞から単離される。本発明の特定の実施形態では、抗体は、インタクトなインフルエンザウイルスまたは全インフルエンザウイルスに結合するその能力について同定される。代替としてまたは追加的に、抗体は、複数のインフルエンザ株から単離される、または表9に示したインフルエンザAウイルス株などの組換えタンパク質として作製される組換えホモ三量体インフルエンザHA0タンパク質またはHAタンパク質(複数可)のエピトープに結合するその能力について同定および単離される。代替としてまたは追加的に、抗体は、感受性真核細胞のウイルス感染を阻害または中和するその能力について同定される。このプロファイルの例示的な中和抗体には、それだけには限定されないが、表10に列挙した抗体が含まれる。あるいは、モノクローナル抗体は、表10に示した抗体と同じエピトープに結合する抗体である。特定の実施形態では、本発明の中和ヒトモノクローナル抗体は、抗HA抗体である。本発明のモノクローナル抗HA抗体は、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含む：  
a) インフルエンザ赤血球凝集素(HA)タンパク質のHA1サブユニット中のエピトープに結合する；  
b) インフルエンザ赤血球凝集素(HA)タンパク質のHA2サブユニット中のエピトープに結合する；  
c) HA1サブユニットおよびHA2サブユニットからなるインフルエンザ赤血球凝集素(HA)タンパク質の細胞外ドメイン中のエピトープに結合する；  
d) 組換えホモ三量体インフルエンザHA0タンパク質のエピトープに結合する；  
e) 感染細胞上に発現したインフルエンザHAタンパク質のエピトープに結合する；  
f) 改変細胞上に発現したインフルエンザHAタンパク質のエピトープに結合する；  
g) インフルエンザウイルスに結合する；または  
h) 感受性真核細胞のウイルス感染を阻害する



。

## 【0298】

本発明の改変細胞は、インフルエンザHAタンパク質をコードするポリヌクレオチド、またはその任意の断片をトランスフェクトされ、またはそれで形質転換されている。用語「インフルエンザHAタンパク質断片」は、全タンパク質より小さい、またはそれ未満であるタンパク質の任意の部分を表すように意味する。本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドは、必ずしも機能的なインフルエンザHAタンパク質をコードするとは限らない。

## 【0299】

本発明の感染細胞は、起源が哺乳動物、好ましくはヒトである。具体的には、哺乳動物細胞は、*in vivo*、*in vitro*、*in situ*、*ex vivo*、培養液中、およびこれらの任意の組合せで、インフルエンザAウイルスに感染させられる。細胞は、活性または不活性ビリオンに感染させられる。例示的な不活性ビリオンは、これらの表面上でHAタンパク質を表示するが、これらは複製欠損性であり、したがって、細胞または被験体内で増殖することができない。

## 【0300】

本発明のヒトモノクローナル抗体のエピトープは、膜貫通または内在性膜インフルエンザAタンパク質を含む。具体的には、本発明のヒトモノクローナル抗体のエピトープは、インフルエンザ赤血球凝集素(HA)タンパク質を含む。

## 【0301】

本発明のヒトモノクローナル抗体のエピトープは、インフルエンザ赤血球凝集素(HA)タンパク質の1つまたは複数のサブユニットを含む。本発明のHAタンパク質には、赤血球凝集素前駆体タンパク質(HA0)、HA1サブユニット、HA2サブユニット、HA1およびHA2サブユニットを含有する成熟タンパク質、ならびに組換えHAタンパク質が含まれる。組換えHAタンパク質は、配列番号726を含有する。例示的な組換えタンパク質には、それだけには限定されないが、配列番号727~744によって記述されるタンパク質が含まれる。

## 【0302】

本発明のヒトモノクローナル抗体のエピトープは、直鎖状または非直鎖状である。例えば、非直鎖状エピトープは不連続である。不連続エピトープは、インフルエンザHAタンパク質がそのネイティブホモ三量体コンフォメーションで維持される場合にのみ、抗体結合に利用可能である。抗体が不連続エピトープに結合する場合、抗体は、標的タンパク質、すなわち、インフルエンザHAタンパク質の3次元表面に結合し、並べて置かれているアミノ酸が代わりに露出またはマスクされる。

## 【0303】

本発明の組換えホモ三量体HA0タンパク質は、例えば、配列番号727~744のいずれか1つによって記述される配列によってコードされる。本発明の特定の実施形態では、本明細書に記載のヒトモノクローナル抗体、またはモノクローナル抗HA抗体は、膜結合性または可溶性組換えホモ三量体インフルエンザHAタンパク質に結合する。あるいは、本明細書に記載のモノクローナル抗HA抗体は、膜結合性および可溶性組換えホモ三量体インフルエンザHAタンパク質に結合する。本発明の特定の実施形態では、本明細書に記載のモノクローナル抗HA抗体は、インフルエンザウイルスサブタイプH1、H2、およびH3に結合し、これらを中和する。本発明の他の実施形態では、モノクローナル抗HA抗体は、インフルエンザウイルスサブタイプH1、H2、およびH3に結合し、これらのサブタイプ、例えば、H1、H2、またはH3などの1つを中和する。特定の実施形態では、モノクローナル抗HA抗体は、インフルエンザサブタイプH1N1、H2N2、およびH3N2に結合し、H1N1を中和する。

## 【0304】

一態様では、可溶性および組換えホモ三量体インフルエンザHAタンパク質のHA前駆体ポリペプチド(HA0)は、ファージT4フィブリチン内でコードされる三量体形成ド

メイン（フォールドン（foldon））を含有する。ファージT4フィブリチンから単離される例示的な三量体形成ドメインは、以下の配列を有し、ここでトロンピン切断部位はイタリック体および太字で示され、T4三量体形成ドメインまたは配列に下線が引かれ、V5タグは四角で囲まれ、ヘキサヒスチジン（His）タグは太字で示されている：

【0305】

【化107】

**SGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHH**

**HHH（配列番号 726）.**

本明細書で使用する、用語「中和抗体」は、インフルエンザA感染症を阻害または防止するか、細胞内へのインフルエンザAウイルス侵入を阻害または防止するか、インフルエンザ複製を阻害もしくは防止するか、宿主細胞からのインフルエンザ放出を阻害もしくは防止するか、または細胞、生物学的試料、もしくは被験体におけるインフルエンザA力価を低減する抗体を表すように意味する。好ましい実施形態では、本発明の中和抗体は、宿主細胞の細胞質コンパートメント内へのウイルス侵入を防止する。

【0306】

本発明は、インフルエンザウイルスに結合し、感染を中和する完全ヒトモノクローナル抗体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質に対して特異的な完全ヒトモノクローナル中和抗体を提供する。本明細書でそれぞれ参照される抗体は、ヒトモノクローナル抗HA（huMHA）抗体である。

【0307】

インフルエンザ赤血球凝集素（HA）タンパク質は、インフルエンザウイルスの表面上に見つかるホモ三量体内在性膜糖タンパク質である。このホモ三量体タンパク質のネイティブコンフォメーションを模倣するために、本発明の方法は、ファージT4フィブリチンタンパク質の三量体形成ドメインまたはフォールドンドメインに作動可能に連結した単離HAタンパク質前駆体を提供する。

【0308】

【化108】

**(SGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHH**

**HHH（配列番号 726）.**

得られる組換えホモ三量体フォールドンHAタンパク質は、ネイティブインフルエンザ赤血球凝集素ホモ三量体コンフォメーションを保持するだけでなく、可溶性にもなり、すなわち、このタンパク質は、ウイルス膜または細胞膜にもはや結合されない。具体的には、これらの組換えHAホモ三量体タンパク質は、内在性膜ドメインまたは膜貫通ドメインを欠いている。特定の実施形態では、これらの組換えHAホモ三量体タンパク質は、HA1およびHA2サブユニット、ならびに三量体形成ドメインを含み、得られる組換えHAホモ三量体タンパク質は、1～50、50～100、100～150、150～200、200～250、250～300、300～350、350～400、400～450、450～500、500～550、550～600のアミノ酸（aa）、またはその間の任意の長さのアミノ酸を含有する。好ましくは、これらの組換えHAホモ三量体タンパク質は、565～575のアミノ酸（aa）を含有する。組換えHAホモ三量体タンパク質は、15～25のaaを含有するN末端におけるシグナル切断部位をさらに含む。代替としてまたは追加的に、組換えHAホモ三量体タンパク質は、インフルエンザAウイルスサブタイプに応じてHAのアミノ酸525～535に位置した膜貫通ドメインをさらに含む。好ましい実施形態では、HAタンパク質は、インフルエンザAウイルスの1つまたは複数の株に由来する。本発明の組換えHAホモ三量体タンパク質は、分泌を可能にするためにネイティブシグナル配列を保持する。さらに、本発明の組換えHAホモ三量体タンパク質は、HAに由来しない同じシグナル配列を含有する。さらに、本発明の組換えHAホモ三量体タンパク質とともに使用されるシグナル配列には、免疫グロブリンカップ軽鎖のシ

10

20

30

40

50

グナル配列などの、タンパク質の効率的な分泌を可能にする当技術分野で公知のシグナル配列が含まれる。あるいは、組換えH Aホモ三量体タンパク質、またはそのH A 0前駆体は、Immune Technology Corp. (<http://www.immune-tech.com/>)によって使用される発現コンストラクト中のネイティブシグナル配列を有することができる。シグナル配列は、例えば、*in vitro*で維持される、当技術分野で認められている細胞系、例えば、293HEK細胞からの効率的な分泌を可能にするように保持または操作される。

#### 【0309】

組換えH Aホモ三量体タンパク質は、ネイティブH A 1/H A 2プロテアーゼ切断部位を保持することができ、これは、ウイルス病原性にとって極めて重要である。本発明の一態様では、組換えH Aホモ三量体タンパク質は、置換されたH A 1/H A 2プロテアーゼ切断部位を含有する。例えば、配列番号737によってコードされる組換えH Aタンパク質は、ネイティブ切断部位を有するのではなく、別のH Aタンパク質から置換された切断部位を有する。さらに、これらのタンパク質は、H A 1サブユニット内にシアル酸含有受容体結合部位を任意選択で保持する。

#### 【0310】

本発明の方法によれば、血液、血清、血漿、または脳脊髄液から得られるヒト抗体は、*in vitro*で本発明の組換えおよび可溶性H Aホモ三量体と接触し、ここで、組換えおよび可溶性H Aホモ三量体は、ヒト抗体が結合するための標的として作用して、そのネイティブコンフォメーションでのインフルエンザH Aホモ三量体に対する単離されたヒト抗体の特異性を確実にする。全体として方法は、感染性因子に感染したかまたはそれに対するワクチン接種を受けた被験体または患者から血清または血漿試料を得ることを含む。次いで、これらの血清または血漿試料は、感染性因子に関連する特定のポリペプチド、例えば、感染性因子感染細胞の表面に特異的に発現されるが、未感染細胞では発現されないポリペプチドなどに特異的な抗体を含有するものを同定するためにスクリーニングされる。具体的な実施形態では、血清または血漿試料は、感染細胞の表面に発現されるポリペプチドを発現する発現ベクターをトランスフェクトした細胞を試料と接触させることによってスクリーニングされる。具体的な実施形態では、血清または血漿試料は、例えば、インフルエンザAウイルスの赤血球凝集素などの感染性因子の特定のタンパク質を代表する組換えタンパク質を試料と接触させることによってスクリーニングされる。具体的な実施形態では、血清または血漿試料は、インフルエンザAウイルスのインタクトな全ビリオンなどの感染性因子の精製形態を試料と接触させることによってスクリーニングされる。具体的な実施形態では、血清または血漿試料は、例えば、インフルエンザAウイルスのインタクトな全ビリオンなどの感染性因子の生きた形態を試料と接触させて、感受性細胞の感染を阻害または中和する血清抗体の存在を決定することによってスクリーニングされる。例示的な感受性細胞は、MDCK細胞などの真核細胞または哺乳動物細胞である。

#### 【0311】

対象とする感染性因子ポリペプチドまたはウイルスに特異的な抗体を含有する血清または血漿を有すると被験体または患者が同定されると、同じ被験体または患者から得られる単核細胞および/またはB細胞は、本明細書に記載の任意の方法または当技術分野において利用可能な任意の方法を使用して抗体を産生する細胞またはそのクローンを同定するために、使用される。抗体を産生するB細胞が同定されると、抗体の可変領域またはその断片をコードするcDNAが、標準的RT-PCRベクターおよび保存された抗体配列に特異的なプライマーを使用してクローニングされ、対象とする感染性因子ポリペプチドに特異的なモノクローナル抗体の組換え産生のために使用される発現ベクターにサブクローニングされ得る。

#### 【0312】

より具体的には、B細胞は、特定のドナー、すなわち、H Aに特異的な抗体を含有する血清または血漿を有すると同定される被験体または患者から収集され、培養され、抗体は、これらのB細胞から培地中に分泌される。培地はこれらのB細胞から分離され、B細胞

は溶解され、次いで貯蔵のために凍結される。次いで培地は、*in vitro*で様々なH A 標的への抗体結合および／または感染の阻害／中和についてスクリーニングされる。培養ウェルが所望の特異性の抗体を有すると同定される場合、抗体可変領域を増幅し、その後クローニングし、発現させ、組換え抗体の結合および機能について試験するために、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（R T - P C R）がB細胞可溶化物に施される。

#### 【0313】

組換えおよび可溶性H A ホモ三量体に結合し、かつ／または全ビリオンに結合し、生ウイルスの感染を任意選択で阻害または中和する、表10に列挙したM A bなどのヒト抗体は、組換えで増幅させられ、インフルエンザウイルスに接触するリスクのある被験体に投与するための医薬組成物に処方される。さらに、組換えおよび可溶性H A ホモ三量体は、インフルエンザAウイルスの複数の株を含めた、インフルエンザウイルスの複数の株由来する。例示的なヒト抗体は、インフルエンザAに特異的に結合し、インフルエンザBおよびCウイルス株に結合することができないことについて選択することができる。

#### 【0314】

本発明はさらに、完全長H Aを哺乳動物細胞系内で発現させ、これにより、この細胞によって発現されたH Aに結合するヒト抗体の同定を可能とする新規プロセスを提供する。h u M H A抗体は、H Aをトランスフェクトした細胞上のコンフォメーション決定基およびネイティブH A（単離し得るか、またはインフルエンザ感染細胞上もしくはインフルエンザAウイルス上に提示される場合にh u M H A抗体に接触し得る）に結合することが示されている。代替としてまたは追加的に、h u M H A抗体は、ネイティブH A、組換えホモ三量体H A、精製ウイルス、感染細胞、直鎖状ペプチド、合成H A ペプチド、H Aをトランスフェクトした哺乳動物細胞、および遺伝子改変されたバクテリオファージウイルスの表面に発現したH A（これらは、遺伝子断片ディスプレイアッセイに使用される）に結合する。したがって、本発明は、非常に幅広い範囲のインフルエンザAウイルス株に対して新規の特異性を示すヒトモノクローナル抗体の同定および産生を可能にする。これらの抗体は、インフルエンザA感染症を予防するために予防的に、インフルエンザA感染症を同定するために診断的に、さらにインフルエンザA感染症を処置するために治療的に使用し得る。さらに、本発明のh u M H A抗体が結合するエピトープは、インフルエンザA感染症を予防するためのワクチンとして使用される。

#### 【0315】

本発明のh u M H A抗体は、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含む：a）インフルエンザ赤血球凝集素（H A）タンパク質のH A 1サブユニット内のエピトープに結合する；b）インフルエンザ赤血球凝集素（H A）タンパク質のH A 2サブユニット内のエピトープに結合する；c）H A 1サブユニットおよびH A 2サブユニットからなるインフルエンザ赤血球凝集素（H A）タンパク質の細胞外ドメイン内のエピトープに結合する；d）組換えホモ三量体インフルエンザH A 0タンパク質のエピトープに結合する；e）感染細胞上に発現されるインフルエンザH Aタンパク質のエピトープに結合する；f）改変細胞上に発現されるインフルエンザH Aタンパク質のエピトープに結合する；g）インフルエンザウイルスに結合する；またはh）感受性真核細胞のウイルス感染を阻害する。本発明のh u M H A抗体は、A D C Cおよび／またはC D Cなどの免疫エフェクター機構によってインフルエンザ感染細胞を排除し、インフルエンザビリオンに結合することによって、直接のウイルスのクリアランスを促進する。

#### 【0316】

ヒト血漿試料、B細胞培養上清（B C C S N）、およびモノクローナルトランスフェクション上清をスクリーニングするのに使用される例示的なインフルエンザA株（M Nを以下の表8に示す）。生きた株を本明細書に記載の中和アッセイに使用した。不活化された株を本明細書に記載のウイルス結合アッセイに使用した。組換えホモ三量体H Aタンパク質を三量体H A結合アッセイに使用した。

#### 【0317】

【表 8】

表 8

| ウイルス                                      | サブタイプ | 中和 | ウイルス結合 | 三量体HA結合 |
|-------------------------------------------|-------|----|--------|---------|
| A/California/4/09                         | H1    |    |        | +       |
| A/Solomon Islands/3/06                    | H1    | +  | +      | +       |
| A/South Carolina/1/18                     | H1    |    |        | +       |
| A/Japan/305/57                            | H2    |    | +      | +       |
| A/Wisconsin/67/05                         | H3    | +  | +      | +       |
| A/swine/Ontario/01911-2/99                | H4    |    |        | +       |
| A/Vietnam/1203/04                         | H5    |    |        | +       |
| A/Indonesia/5/05                          | H5    |    |        | +       |
| A/Egypt/3300-NAMRU3/08                    | H5    |    |        | +       |
| A/common magpie/Hong Kong/5052/07         | H5    |    |        | +       |
| A/Anhui/1/05                              | H5    |    |        | +       |
| A/chicken/Vietnam/NCVD-016/08             | H5    |    |        | +       |
| A/Hong Kong/156/97                        | H5    |    |        | +       |
| A/northern shoveler/California/HKWF115/07 | H6    |    |        | +       |
| A/Netherlands/219/03                      | H7    |    |        | +       |
| A/duck/Yangzhou/02/05                     | H8    |    |        | +       |
| A/Hong Kong/2108/03                       | H9    |    |        | +       |
| A/Hong Kong/1073/99                       | H9    |    |        | +       |

例示的な H A 配列には、以下の表 9 に列挙した配列が含まれる。

【 0 3 1 8 】

【表 9】

表 9

| 型 | GenBank<br>受託番号 | サブ<br>タイプ | 株由来のHA配列                                          | 配列番号     |
|---|-----------------|-----------|---------------------------------------------------|----------|
| A | ACP41105        | H1        | A/California/04/2009(H1N1)                        | 配列番号 727 |
| A | ABU99109        | H1        | A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)                    | 配列番号 728 |
| A | AF117241        | H1        | A/South Carolina/1/18 (H1N1)                      | 配列番号 729 |
| A | AA A43185       | H2        | A/Japan/305/1957(H2N2)                            | 配列番号 730 |
| A | ACF54576        | H3        | A/Wisconsin/67/2005(H3N2)                         | 配列番号 731 |
| A | AA G17427       | H4        | A/Swine/Ontario/01911-2/99 (H4N6)                 | 配列番号 732 |
| A | AF028709        | H5        | A/Hong Kong/156/97 (H5N1)                         | 配列番号 733 |
| A | AA T73274       | H5        | A/VietNam/1203/2004(H5N1)                         | 配列番号 734 |
| A | ABW06108        | H5        | A/Indonesia/5/2005(H5N1)                          | 配列番号 735 |
| A | ACI06185        | H5        | A/Egypt/3300-NAMRU3/2008(H5N1)                    | 配列番号 736 |
| A | ACJ26242        | H5        | A/common magpie/Hong Kong/5052/2007(H5N1)         | 配列番号 737 |
| A | ABD28180        | H5        | A/Anhui/1/2005(H5N1)                              | 配列番号 738 |
| A | ACO07033        | H5        | A/chicken/Vietnam/NCVD-016/2008(H5N1)             | 配列番号 739 |
| A | ACE81692        | H6        | A/northern shoveler/California/HKWF115/2007(H6N1) | 配列番号 740 |
| A | AA R02640       | H7        | A/Netherlands/219/03(H7N7)                        | 配列番号 741 |
| A | ABK32094        | H8        | A/duck/Yangzhou/02/2005(H8N4)                     | 配列番号 742 |
| A | ABB58945        | H15       | A/HK/2108/2003(H9N2)                              | 配列番号 743 |
| A | NC_004908       | H9        | A/Hong Kong/1073/99 (H9N2)                        | 配列番号 744 |

一実施形態では、本発明の h u M H A 抗体は、配列番号 7 2 7 ~ 7 4 4 に従って番号付けしたとき、インフルエンザ赤血球凝集素の 1 位 ~ 5 2 5 位のアミノ酸残基を完全にまたは部分的に含む H A に結合する。あるいは、モノクローナル抗体は、表 1 0 に列挙した m A b と同じエピトープに結合する抗体である。

【 0 3 1 9 】

## 【表 10】

表 10

| BCCウェルID  | Theraclone ID | BCCウェルID | Theraclone ID | BCCウェルID | Theraclone ID | BCCウェルID  | Theraclone ID |
|-----------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|-----------|---------------|
| 3251_K17  | TCN-504       | 5091_H13 | TCN-531       | 5062_M11 | TCN-541       | 5243_D01  | TCN-551       |
| 3280_D18  | TCN-521       | 5262_H18 | TCN-532       | 5079_A16 | TCN-542       | 5249_I23  | TCN-552       |
| 3212_I12  | TCN-522       | 5256_A17 | TCN-533       | 5081_G23 | TCN-543       | 5261_C18  | TCN-553       |
| 5248_A17  | TCN-523       | 5249_B02 | TCN-534       | 5082_A19 | TCN-544       | 5277_M05  | TCN-554       |
| 5237_B21  | TCN-524       | 5246_P19 | TCN-535       | 5082_I15 | TCN-545       | 5246_L16  | TCN-555       |
| 5084_C17  | TCN-526       | 5095_N01 | TCN-536       | 5089_L08 | TCN-546       | 5089_K12  | TCN-556       |
| 5086_C06  | TCN-527       | 3194_D21 | TCN-537       | 5092_F11 | TCN-547       | 5081_A04  | TCN-557       |
| 5087_P17  | TCN-528       | 3206_O17 | TCN-538       | 5092_P01 | TCN-548       | 5248_H10b | TCN-558       |
| 5297_H01  | TCN-529       | 5056_A08 | TCN-539       | 5092_P04 | TCN-549       | 5097_G08  | TCN-559       |
| 5248_H10a | TCN-530       | 5060_F05 | TCN-540       | 5096_F06 | TCN-550       | 5084_P10  | TCN-560       |

本発明の抗体は、インフルエンザAを中和することができる。モノクローナル抗体は、例えば、「Monoclonal Antibodies and Functional Cell Lines; Progress and Applications」、Plenum Press (New York)、1984年においてR. Kennetらによって記載された公知の手順によって産生させることができる。適用されるさらなる物質および方法は、例えば、J. Virol.、67巻：6642～6647頁、1993年に記載されたものなどの公知の手順に基づく。

## 【0320】

これらの抗体は、適切に処方した後、予防剤もしくは治療剤として、または診断ツールとして使用することができる。

## 【0321】

「中和抗体」は、その病原体が宿主内および／または *in vitro* の標的細胞内で感染を開始し、かつ／または永続させる能力を中和することができるものである。本発明は、好ましくはHAタンパク質に由来するインフルエンザウイルスの抗原を認識する中和モノクローナルヒト抗体を提供する。好ましくは本発明による抗体は、TCN-522 (BCCプレートおよびウェルの位置3212\_I12に対応)、

## 【0322】

## 【数4】

TCN-521 (3280\_D18),

TCN-523 (5248\_A17), TCN-563 (5237\_B21), TCN-526 (5084\_C17), TCN-527 (5086\_C06),

TCN-528 (5087\_P17), TCN-529 (5297\_H01), TCN-530 (5248\_H10a), TCN-531

(5091\_H13), TCN-532 (5262\_H18), TCN-533 (5256\_A17), TCN-534 (5249\_B02), TCN-535

(5246\_P19), TCN-536 (5095\_N01), TCN-537 (3194\_D21), TCN-538 (3206\_O17), TCN-539

(5056\_A08), TCN-540 (5060\_F05), TCN-541 (5062\_M11), TCN-542 (5079\_A16), TCN-

543 (5081\_G23), TCN-544 (5082\_A19), TCN-545 (5082\_I15), TCN-546 (5089\_L08), TCN-

547 (5092\_F11), TCN-548 (5092\_P01), TCN-549 (5092\_P04), TCN-550 (5096\_F06), TCN-

551 (5243\_D01), TCN-552 (5249\_I23), TCN-553 (5261\_C18), TCN-554 (5277\_M05),

TCN-555 (5246\_L16), TCN-556 (5089\_K12), TCN-557 (5081\_A04), TCN-558

(5248\_H10b), TCN-559 (5097\_G08), TCN-560 (5084\_P10), および TCN-504 (3251\_K17).

と本明細書で呼ばれる新規モノクローナル抗体である。これらの抗体は、ヒト試料から最初に単離され、

## 【0323】

## 【数 5】

3212\_I12, 3280\_D18, 5248\_A17, 5237\_B21, 5084\_C17, 5086\_C06,  
 5087\_P17, 5297\_H01, 5248\_H10a, 5091\_H13, 5262\_H18, 5256\_A17, 5249\_B02, 5246\_P19,  
 5095\_N01, 3194\_D21, 3206\_O17, 5056\_A08, 5060\_F05, 5062\_M11, 5079\_A16, 5081\_G23,  
 5082\_A19, 5082\_I15, 5089\_L08, 5092\_F11, 5092\_P01, 5092\_P04, 5096\_F06, 5243\_D01,  
 5249\_I23, 5261\_C18, 5277\_M05, 5246\_L16, 5089\_K12, 5081\_A04, 5248\_H10b,  
 5097\_G08, 5084\_P10, および 3251\_K17.

と呼ばれる B 細胞培養物によって産生される。これらの抗体は、*in vitro* でインフルエンザ A に対して幅広い中和活性または幅広い結合活性を有する。 10

## 【0324】

抗体重鎖の CDR はそれぞれ、CDRH1、CDRH2、および CDRH3 と呼ばれる。同様に、抗体軽鎖の CDR はそれぞれ、CDRL1、CDRL2、および CDRL3 と呼ばれる。CDR アミノ酸の位置は、CDR1—IMGT 位置 27～38、CDR2—IMGT 位置 56～65、および CDR3—IMGT 位置 105～117 のように IMGT 番号方式によって定義される (Lefranc, M. P. ら、2003 年、IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable regions and Ig superfamily V-like domains、Dev Comp Immunol.、27 巻 (1 号) : 55～77 頁; Lefranc, M. P.、1997 年、Unique database numbering system for immunogenetic analysis、Immunology Today、18 巻 : 509 号; Lefranc, M. P.、1999 年、The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains、The Immunologist、7 巻 : 132～136 頁)。 20

## 【0325】

指定した抗体のガンマ重鎖およびカッパまたはラムダ軽鎖の可変領域の配列を含む、抗体の配列が決定される。さらに、抗体配列をコードするポリヌクレオチドおよびポリペプチドのそれぞれの配列を、 30

## 【0326】

## 【数 6】

## TCN-522 (3212\_I12), TCN-521

(3280\_D18), TCN-523 (5248\_A17), TCN-563 (5237\_B21), TCN-526 (5084\_C17), TCN-527 (5086\_C06), TCN-528 (5087\_P17), TCN-529 (5297\_H01), TCN-530 (5248\_H10a), TCN-531 (5091\_H13), TCN-532 (5262\_H18), TCN-533 (5256\_A17), TCN-534 (5249\_B02), TCN-535 (5246\_P19), TCN-536 (5095\_N01), TCN-537 (3194\_D21), TCN-538 (3206\_O17), TCN-539 (5056\_A08), TCN-540 (5060\_F05), TCN-541 (5062\_M11), TCN-542 (5079\_A16), TCN-543 (5081\_G23), TCN-544 (5082\_A19), TCN-545 (5082\_I15), TCN-546 (5089\_L08), TCN-547 (5092\_F11), TCN-548 (5092\_P01), TCN-549 (5092\_P04), TCN-550 (5096\_F06), TCN-551 (5243\_D01), TCN-552 (5249\_I23), TCN-553 (5261\_C18), TCN-554 (5277\_M05), TCN-555 (5246\_L16), TCN-556 (5089\_K12), TCN-557 (5081\_A04), TCN-558 (5248\_H10b), TCN-559 (5097\_G08), TCN-560 (5084\_P10), および TCN-504 (3251\_K17).

について決定した。

## 【0327】

太字の文字列で示した可変領域の N 末端 (または 5' エンド) におけるシグナルペプチ 50

ドおよびC末端（または3'エンド）における定常領域とともに、重鎖および軽鎖のポリペプチドおよびポリヌクレオチド配列を以下に示す。

【0328】

【化109】

TCN-504 (3251\_K17) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAACTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGGAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCTGTCTCT  
GGTGTCTCCATCAGCAATATTGATTTCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTAGAATGGATT  
GGCAATATCTATTATACGGGGATCACCTTCTACAACCCGTCCCTCAGCAGTCGAGTCGCCATATCCATTGACACC  
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGACTCTGACTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTATGTATTACTGTGCGAGACAT  
TACGGTGACTCCGAGGCAATAAACGATGCCTTTGACATCTGGGGCCAAGGGACAATGCTCACCGTCTCGAGC  
( 配列番号 745)

10

TCN-504 (3251\_K17) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:

(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGVSI**NIDFY**WGWRPPGKGLEWIG**NIYYTGITFY**NPSLSSRV  
AISIDTSKNQFSLTSLTSVTAADTAMYICAR**HYGDSEAINDAFDI**WGQGTMLTVSS ( 配列番号 746)

【0329】



【化 1 1 0】

TCN-504 (3251\_K17) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: NIDFYWG ( 配列番号 747)  
 CDR 2: NIYYTGITFYNPSSLSS ( 配列番号 748)  
 CDR 3: HYGDSEAINDAFDI ( 配列番号 749)

TCN-504 (3251\_K17) ガンマ重鎖Chothia CDR  
 CDR 1: GVSISN ( 配列番号 750)  
 CDR 2: NIYYTGITF ( 配列番号 751)  
 CDR 3: HYGDSEAINDAFDI ( 配列番号 749)

10

TCN-504 (3251\_K17) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 GAGATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
 AGTCAGAGTGTGGCAATAGTTTAGCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTACGGT  
 GCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCACCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAATTCACITCTCACCATC  
 AGCAGCCTGCAGACTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAACAATATATTAAGTGGCGTCCGCTCAGTTTGGC  
 GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA ( 配列番号 752)

TCN-504 (3251\_K17) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGNSLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRATGIPPRFSGSGSGT  
 EFTLTISLQTEDFAVYYCQQYINWRPLSFGGGTKVEIK ( 配列番号 753)

20

TCN-504 (3251\_K17) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RASQSVGNSLA ( 配列番号 754)  
 CDR 2: GASTRAT ( 配列番号 755)  
 CDR 3: QQYINWRPLS ( 配列番号 756)

TCN-504 (3251\_K17) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RASQSVGNSLA ( 配列番号 754)  
 CDR 2: GASTRAT ( 配列番号 755)  
 CDR 3: QQYINWRPLS ( 配列番号 756)

30

TCN-521 (3280\_D18) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 GAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCGCCTGTGTAGTCTCT  
 GGGTTCACCGTCACCAGCAATTATATAACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTT  
 ATTTATAGTCATGGTCGCGCATATTATTCAGCCTCCGTGAATGCCGATTACCATCTCCAGACACACTTCCAAG  
 AACACAGTTTATCTTGAAATGAACAGCCTGAGACCTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGGGCGGGGGCCTA  
 GTCGGTGGCTACGACGAATATTTCTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGCCACCGTCTCTCTCA ( 配列番号  
 758)

TCN-521 (3280\_D18) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLACVVSGFTVTSSNYITWVRQAPGKGLEWVSVIYSHGRAYYSASVNGRF  
 TISRHTSKNTVYLEMNSLRPEDTAVYYCAGGGLVGGYDEYFFDYWGQGLATVSS ( 配列番号 759)

40

TCN-521 (3280\_D18) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: SNYIT ( 配列番号 760)  
 CDR 2: VIYSHGRAYYSASVNG ( 配列番号 761)  
 CDR 3: GGLVGGYDEYFFDY ( 配列番号 762)

【0 3 3 0】

【化 1 1 1】

TCN-521 (3280\_D18) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GFTVTS ( 配列番号 763)  
 CDR 2: VIYSHGRAY ( 配列番号 764)  
 CDR 3: GGLVGGYDEYFFDY ( 配列番号 762)

TCN-521 (3280\_D18) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 GAAACTGTCTTGACGCAATCTCCAGGCACCTTGTCTTTGACTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGAGTC  
 GGTGAGAGTGTTAGCGGCAGCCACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT  
 GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCCGGTGGCAGTGTGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC  
 ATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTCTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATGGTGAATCACGATACACTTTTGGC  
 CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA ( 配列番号 765)

10

TCN-521 (3280\_D18) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

ETVLTQSPGTLSTLTPGERATLSCRVGQSVSGSHLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFGGSVSG  
 TDFLTISRLEPEDSAVYYCQQYGDSRYTFGQGTKLEIK ( 配列番号 766)

TCN-521 (3280\_D18) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RVGQSVSGSHLA ( 配列番号 767)  
 CDR 2: GASSRAT ( 配列番号 768)  
 CDR 3: QQYGDSRYT ( 配列番号 769)

20

TCN-521 (3280\_D18) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RVGQSVSGSHLA ( 配列番号 767)  
 CDR 2: GASSRAT ( 配列番号 768)  
 CDR 3: QQYGDSRYT ( 配列番号 769)

TCN-522 (3212\_I12) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTTTTGAAACCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCT  
 GGGGGGTCCCTCACTGATTACTCTTGGAAGTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTGAC  
 ACCCTTCATAATGGCTACACCAACTACAACCCGTCCTCAGGGGTGAGTTTCCATCTCAATAGACACGTCCAAG  
 AACCAGGTCTCACTCAGGCTGACCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTCTTTATTACTGTGCGAGAGGCTCAGGT  
 GGATAAGGTGGCTTCGATTATTTTGGCAAGCTCCGGACATGGGACTTCTGGGGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTC  
 TCCTCA ( 配列番号 770)

30

TCN-522 (3212\_I12) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQQWAGLLKPSETLSLTCTVSGGSLTDYSWNWIRQPPGKGLEWIGDTLHNGYTNYNPSLRGR  
 VSISIDTSKNQVSLRLTSVTAADTALYYCARGSGGYGGFDYFGKLRTWDFWGQGLTVTVSS ( 配列  
 番号 771)

TCN-522 (3212\_I12) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: DYSWN ( 配列番号 772)  
 CDR 2: DTLHNGYTNYNPSLRG ( 配列番号 773)  
 CDR 3: GSGGYGGFDYFGKLRTWDF ( 配列番号 774)

40

TCN-522 (3212\_I12) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GGS LTD ( 配列番号 775)  
 CDR 2: DTLHNGYTN ( 配列番号 776)  
 CDR 3: GSGGYGGFDYFGKLRTWDF ( 配列番号 774)

【0 3 3 1】

【化 1 1 2】

TCN-522 (3212\_I12) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

GACATTGAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
AGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAAAAACAGGGAACGCCCTAAGCGCCTGATCTTTGGT  
GCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACAATC  
AGCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAG  
GGGACCAAGCTGGAGATCAAG ( 配列番号 777)

TCN-522 (3212\_I12) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASOGIRNDLGWYQQKPGNAPKRLIFCASSLQSGVPSRFSGSGSGT  
EFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPYTFGQGTKLEIK ( 配列番号 778)

10

TCN-522 (3212\_I12) 軽鎖Kabat CDR:

CDR 1: RASQGIRNDLG ( 配列番号 779)

CDR 2: GASSLQS ( 配列番号 780)

CDR 3: LQHNSYPYT ( 配列番号 781)

TCN-522 (3212\_I12) 軽鎖Chothia CDR

CDR 1: RASQGIRNDLG ( 配列番号 779)

CDR 2: GASSLQS ( 配列番号 780)

CDR 3: LQHNSYPYT ( 配列番号 781)

20

TCN-523 (5248\_A17) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAACTGGTGAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCAGCTTCAGCAACTATGCCTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ACCATCCCTCTACTTGGTACAACAACTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACGAITTCGCGGACCAATTC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGGGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGACGAAA  
ATGACTACGGCTTTTGACTCCTGGGGCCAGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA ( 配列番号 782)

TCN-523 (5248\_A17) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGSFNSYAFSWVRQAPGQGLEWMGGTIPLLGTTNYAQKFQ  
GRVTISADQFTSTAYMELGSLRSEDTAVYYCTRRKMTTAFDSWGQGLTVTVSS ( 配列番号 783)

30

TCN-523 (5248\_A17) ガンマ重鎖Kabat CDR:

CDR 1: NYAFS ( 配列番号 784)

CDR 2: GTIPLLGTTNYAQKFQ ( 配列番号 785)

CDR 3: RKMTTAFDS ( 配列番号 786)

TCN-523 (5248\_A17) ガンマ重鎖Chothia CDR:

CDR 1: GGSFSN ( 配列番号 787)

CDR 2: GTIPLLGTTN ( 配列番号 788)

CDR 3: RKMTTAFDS ( 配列番号 786)

40

TCN-523 (5248\_A17) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGCCTGTTCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTACACTCACCTGCACCCTGAGC  
AGCGCCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCGCTTTGTGATGCGAGTG  
GGCACTGGTGGGATGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAAT  
CGGTACCTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGG  
AGCAACTTCGTGTCCTTACGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTTCTA ( 配列番号 789)

【0 3 3 2】

【化 1 1 3】

TCN-523 (5248\_A17) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSAYSNYKVDWYQQRPGKGPRFVMRVGTTGGIVGSKGDGIPDRF  
SVLGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGSGSNFVSPYVFGGGTKLTVL ( 配列番号 790)

TCN-523 (5248\_A17) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: TLSSAYSNYKVD ( 配列番号 791)  
CDR 2: VGTGGIVGSKGD ( 配列番号 792)  
CDR 3: GADHGSGSNFVSPYV ( 配列番号 793)

10

TCN-523 (5248\_A17) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: TLSSAYSNYKVD ( 配列番号 791)  
CDR 2: VGTGGIVGSKGD ( 配列番号 792)  
CDR 3: GADHGSGSNFVSPYV ( 配列番号 793)

TCN-563 (5237\_B21) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGCAGCTGGCGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCTCGGTGAAAGTCTCATGCACGGCTTCT  
GGAGGCATCTTCAGGAAGAATGCAATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCGCAGTCTTTAACACAGCAAATTACGCGCAGAAAGTTTCAGGGCAGAGTCAAAATTACCGCAGACGAATCC  
GGGAATACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTCACCCA  
AAATATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATCCGGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列  
番号 794)

20

TCN-563 (5237\_B21) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLAQSGAEVKRPGSSVKVSCTASGGIFRKNAISWVRQAPGQGLEWMGGHIAVFNTANYAQKFQG  
RVKITADESGNTAYMELSSLRSDDTAVYYCASHHPKYFYGSGSYPDFFWGQGLTVTVSS ( 配列番号  
795)

TCN-563 (5237\_B21) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: KNAIS ( 配列番号 796)  
CDR 2: GIIAVFNTANYAQKFQG ( 配列番号 797)  
CDR 3: HPKYFYGSGSYPDF ( 配列番号 798)

30

TCN-563 (5237\_B21) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGIFRK ( 配列番号 799)  
CDR 2: GIIAVFNTAN ( 配列番号 800)  
CDR 3: HPKYFYGSGSYPDF ( 配列番号 798)

TCN-563 (5237\_B21) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAATCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAAGC  
AGCAGTGATGTTGGTGCTTCTAACTCTGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACCTCGTTATT  
TATGATGTCACTGAGCGACCCCTCAGGGGTCCCTCATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTG  
ACCGTCTCTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCTGCGCATATGGAGGCAAATATCTTGTGGTC  
TTCGGCGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTC ( 配列番号 801)

40

【0 3 3 3】

【化 1 1 4】

TCN-563 (5237\_B21) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGSSSDVGASNSVSWYQQHPGKAPKLVIYD**VDTERPS**GVPHRFSGSKS  
GNTASLTVSGLQPEDEADYFC**CAYGGKYL**VVFGGGTKVTVL ( 配列番号 802)

TCN-563 (5237\_B21) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: TGSSSDVGASNSVS ( 配列番号 803)  
CDR 2: DVTERPS ( 配列番号 804)  
CDR 3: CAYGGKYL ( 配列番号 805)

10

TCN-563 (5237\_B21) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: TGSSSDVGASNSVS ( 配列番号 803)  
CDR 2: DVTERPS ( 配列番号 804)  
CDR 3: CAYGGKYL ( 配列番号 805)

TCN-526 (5084\_C17) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GAGGTGCTGATGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCGTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCT  
GGATTTCAGTTTCAGTAGTCATTGGATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAAC  
ATAGAGGACGATGGAGGTGACAAGTACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTTCATTATCTCCAGAGACAACGCC  
AAGAATTCAGTGTATCTGCAATGAACAGCCTAAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTCTGTGCGAGAGGTTCCG  
GGGAGCTCTGATAGAAGTGATTATGACCCCTACTACTACTTGGACGTCTGGGGCAAAGGGGCCACGGTC  
ACCGTCTCCTCA ( 配列番号 806)

20

TCN-526 (5084\_C17) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

EVL MVESGGGLVQPGGSVRLSCVASGFSFSSHWMTWYRQAPGKGLEWVAN**NIEDDGGDKYYVDSVK**  
GRFIISRDNKNSVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR**GSGSSDRSDYDPHYYYLDV**WVGKATVTVSS  
( 配列番号 807)

TCN-526 (5084\_C17) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SHWMT ( 配列番号 808)  
CDR 2: NIEDDGGDKYYVDSVKG ( 配列番号 809)  
CDR 3: GSGSSDRSDYDPHYYYLDV ( 配列番号 810)

30

TCN-526 (5084\_C17) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GFSFSS ( 配列番号 811)  
CDR 2: NIEDDGGDKY ( 配列番号 812)  
CDR 3: GSGSSDRSDYDPHYYYLDV ( 配列番号 810)

TCN-526 (5084\_C17) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
AGTCAGAGCATTAGTAGGTAATTTAAATTGGTATCAGCAAAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGCTGTTTGCT  
GCTTCTACTTTGCTAGATGGGGTCCCATCAAGATTTCAGTGCGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC  
AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTTACTACTGTCAACGGAATCACAGTCCCTCGTGGACGTTTCGGCCAA  
GGGACCAGGGTGGAATCAAA ( 配列番号 813)

40

【0 3 3 4】

【化 1 1 5】

TCN-526 (5084\_C17) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQISIRYLNWYQQKPGKAPKLLLF~~AASTLLD~~GVP~~SRFSGSGSGT~~  
DFTLTISLQPEDFATYYC~~QRNHSPSWT~~FGQGTRVEIK ( 配列番号 814)

TCN-526 (5084\_C17) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RASQISIRYLN ( 配列番号 815)  
CDR 2: AASTLLD ( 配列番号 816)  
CDR 3: QRNHSPSWT ( 配列番号 817)

10

TCN-526 (5084\_C17) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RASQISIRYLN ( 配列番号 815)  
CDR 2: AASTLLD ( 配列番号 816)  
CDR 3: QRNHSPSWT ( 配列番号 817)

TCN-527 (5086\_C06) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGCAGCTGCAAGAGTCGGGCCCCGGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAACTGCGCTGTCTCT  
GGAGGCTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGCTAT  
ATCTCTTACAATGGGAGGCCCAAGTACAACCCCTCCCTCACGAGTCGAGTCACCATATCCGTCGACACGTCCAAG  
GACCAGTTCTCCCTGGAGCTGCGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCCTTTATTACTGTGCGAGAGAAACGCGG  
TTCGGGGAGTTATTATCTCCCTATGATGCTTTTGAAATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA  
( 配列番号 818)

20

TCN-527 (5086\_C06) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLNCASVGGISINYYWSWIRQPPGKLEWIGYISYNGR~~PKYNPSLTS~~RVTI  
SVDTSKDQFSLELRVTAADTALYYCARE~~ETRFGELLSPYDAFEI~~WGQGTMTVTVSS ( 配列番号 819)

TCN-527 (5086\_C06) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: NYYWS ( 配列番号 820)  
CDR 2: YISYNGR~~PKYNPSLTS~~ ( 配列番号 821)  
CDR 3: ETRFGELLSPYDAFEI ( 配列番号 822)

30

TCN-527 (5086\_C06) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGSISN ( 配列番号 824)  
CDR 2: YISYNGR~~PK~~ ( 配列番号 823)  
CDR 3: ETRFGELLSPYDAFEI ( 配列番号 822)

TCN-527 (5086\_C06) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATGACTTGCCGGGCA  
AGTCAGAACATTAGAAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCAGGGACAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCT  
GCATCCACTTTACACAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCGGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC  
AATAATCTGCAACCTGAAGATTTTGCATCTTACTACTGTCAACAGAGTTACGATAACCCTCAGACGTTCCGGCCAA  
GGGACCAAGGTGGAATCAAA ( 配列番号 825)

40

TCN-527 (5086\_C06) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTMTCRASONIRSYLNWYQQRPGTAPKLLIYA~~ASTLHSG~~VPSRFSGGGSG  
TDFTLTINNLQPEDFASYC~~QOSYDNPQT~~FGQGTKVEIK ( 配列番号 826)

【0 3 3 5】

【化 1 1 6】

TCN-527 (5086\_C06) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RASQNIRSYLN ( 配列番号 827)  
 CDR 2: AASTLHS ( 配列番号 828)  
 CDR 3: QQSYDNPQT ( 配列番号 829)

TCN-527 (5086\_C06) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RASQNIRSYLN ( 配列番号 827)  
 CDR 2: AASTLHS ( 配列番号 828)  
 CDR 3: QQSYDNPQT ( 配列番号 829)

10

TCN-528 (5087\_P17) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGTCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
 GGATACACCTTCACCAATTATGACATCAACTGGATTGACAGGCCCCCTGGTCAAGGACTTGAGTGGATGGGCTGG  
 ATAAATCCCAACAGTGAACACGGGCTCTGCACAGAGGTTCAGGGCAGAGTCACCATAACCGTGGACACCTCC  
 ATAACCACAGTCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCATTTACTACTGCGCGAGAGGCCGT  
 GAGCTCCTCCGGCTTCAACATTTTTGACTGACTCCAGTCCGAGAGGAGGGACTGCTTCGACCCCTGGGGCCAG  
 GGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA ( 配列番号 830)

TCN-528 (5087\_P17) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGSEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYDINWIRQAPGQGLEWMGWWINPNSGTTGSAQRFQG  
 RVTITVDTSITTVYMELSSLRSDDTAIYYCARGRELLRLQHFLTDSQSERRDCFDPWGQGLTVTVSS  
 ( 配列番号 831)

20

TCN-528 (5087\_P17) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: NYDIN ( 配列番号 832)  
 CDR 2: WINPNSGTTGSAQRFG ( 配列番号 833)  
 CDR 3: GRELLRLQHFLTDSQSERRDCFDP ( 配列番号 834)

TCN-528 (5087\_P17) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GYTFTN ( 配列番号 835)  
 CDR 2: WINPNSGTTG ( 配列番号 836)  
 CDR 3: GRELLRLQHFLTDSQSERRDCFDP ( 配列番号 834)

30

TCN-528 (5087\_P17) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 GATATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
 AATCAAGACATTGGCATTATTTAAATTGGTATCAACAGAATCCAGGGAAAGTCCCTAACTCCTGCTCCATGGT  
 GCGTCCAGTTTGAGGGCGGGTCCCATCAAGTTTCAAGTCCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATT  
 CACAGTCTACAACCTGAAGATTTAGCAACCTACTACTGTCAACAGAGTCGCCGTCTACCGTACACTTTTGCCAG  
 GGGACCAGGGTGAACCAAA ( 配列番号 837)

TCN-528 (5087\_P17) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRANODIGIYLNWYQQNPGKVPKLLHGGASSLOGGVPSRFSASGSG  
 TDFTLTIHSLQPEDLATYYCQOSRRLPYTFGQGRVELK ( 配列番号 838)

40

【 0 3 3 6】

【化 1 1 7】

TCN-528 (5087\_P17) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RANQDIGIYLN ( 配列番号 839)  
 CDR 2: GASSLQG ( 配列番号 840)  
 CDR 3: QQSRRLPYT ( 配列番号 841)

TCN-528 (5087\_P17) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RANQDIGIYLN ( 配列番号 839)  
 CDR 2: GASSLQG ( 配列番号 840)  
 CDR 3: QQSRRLPYT ( 配列番号 841)

10

TCN-529 (5297\_H01) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 CAGATCACCTTGAGGGAGTCTGGTCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCT  
 GGGTTTTCTACTCAGCACTAATGGAGTGAATGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTT  
 GCACTCATTTACTGGGATGATGATAAGCGCTACAGTCCGCTCTGAAGAGAAGGCTCACCATCACCAGGACACC  
 TCCAAAACCAAGTGGTCTTACACTGACCAACATGGACCCGTAGATACAGCCACATATTACTGTGCACACAGA  
 CCCGACTTCTATGGTGACTTCGAGTACTGGGGCCCGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA ( 配列番号  
 842)

TCN-529 (5297\_H01) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QITLRESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTNGVNVGWIRPPGKALEWLALIYWDDDKRYSPSLKRR  
 LTITKDTSKNQVVLTLTNMDPVDATATYYCAHRPDFYGDFEYWGPGTLVTVSS ( 配列番号 843)

20

TCN-529 (5297\_H01) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: TNGVNVG ( 配列番号 844)  
 CDR 2: LIYWDDDKRYSPSLKR ( 配列番号 845)  
 CDR 3: RPDFYGDFEY ( 配列番号 846)

TCN-529 (5297\_H01) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GFSLS TNG ( 配列番号 847)  
 CDR 2: LIYWDDDKR ( 配列番号 848)  
 CDR 3: RPDFYGDFEY ( 配列番号 846)

30

TCN-529 (5297\_H01) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 CAGTCTGCACTGACTCAGCCTGCCTCCGTGICTGGGTCTCCCGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAAGC  
 AGCAGTGACATTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAGGCCCCCAAACCTCATGATT  
 TACGATGTCAATAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTG  
 ACTATCTCTGGGCTCCAGACTGACGACGAGGCTGATTATTACTGCGGCTCATATACAGGCAGTCCTCATTATGTC  
 TTCGGAAGTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA ( 配列番号 849)

TCN-529 (5297\_H01) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDIGGYNYSWYQQHPGKAPKLMYDDVNNRPSGVSNRFSGSKS  
 GNTASLTISGLQTDDEADYYCGSYTGSPHYVFGTGTKYTVL ( 配列番号 850)

40

TCN-529 (5297\_H01) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: TGSSSDIGGYNYS ( 配列番号 851)  
 CDR 2: DVNNRPS ( 配列番号 852)  
 CDR 3: GSYTGSPHYV ( 配列番号 853)

【0 3 3 7】



【化 1 1 8】

TCN-529 (5297\_H01) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: TGSSSDIGGYNYVS ( 配列番号 851)  
CDR 2: DVNNRPS ( 配列番号 852)  
CDR 3: GSYTGSPHYV ( 配列番号 853)

TCN-530 (5248\_H10a) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTCCAACCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCCCTTCATGAGTTATGCTATCGGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCAACCCTGTGTTTGGTAGACCGCACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCGCCACGGACGACTCC  
ACGAAGACATCGTACATGGAAGTGAAGTACGCTGACGTCTGAGGACACGGGCATGTATTACTGTGCGAGTAGGTAT  
AGTAGGTCGTCCCCAGGGACCTTTGAGTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号  
854)

10

TCN-530 (5248\_H10a) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSKKASGGPFMSYAIGWVRQAPGQGLEWMGGINPVFGRPHYAQKFQ  
GRVTIATDDSTKTSYMESSLTSEDGMYYCASRYSRSSPGTFESWGQGTLLTVSS ( 配列番号 855)

TCN-530 (5248\_H10a) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SYAIG ( 配列番号 856)  
CDR 2: GINPVFGRPHYAQKFQ ( 配列番号 857)  
CDR 3: RYSRSSPGTFES ( 配列番号 858)

20

TCN-530 (5248\_H10a) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGPFMS ( 配列番号 859)  
CDR 2: GINPVFGRPH ( 配列番号 860)  
CDR 3: RYSRSSPGTFES ( 配列番号 858)

TCN-530 (5248\_H10a) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GAAATAGTGATGACGCAGTTTCCAGCCACCCTGTCTGTGCTCCCGGGGAACGAGTCACCCCTCTCCTGTAGGGCC  
AGTCAGAGTGTTAGCAACAATTTAGCCTGGTACCAGCAAAACCTGGCCAGCCTCCAGGCTCCTCATCTATGAT  
GCATCTACCAGGGCCACGGGTGTCCAGCCAAGTTCACTGGCACTGGGTCTGGCACAGAGTTCACTCTCAGCATC  
AGCAGCCTGCAGTCCGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCACAACTGGCCTCCCTCGTACAGTTTT  
GGCCTGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA ( 配列番号 861)

30

TCN-530 (5248\_H10a) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

EIVMTQFPATLSVSPGERVTLSRRASQSVSNNLAWYQQKPGQPRLLIYDASTRATGVPAKFSGTSGT  
EFTLSISLQSEDFAVYYCQYHNWPPSYSFGLGTKLEIK ( 配列番号 862)

TCN-530 (5248\_H10a) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RASQSVSNNLA ( 配列番号 863)  
CDR 2: DASTRAT ( 配列番号 864)  
CDR 3: QYHNWPPSYS ( 配列番号 865)

40

TCN-530 (5248\_H10a) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RASQSVSNNLA ( 配列番号 863)  
CDR 2: DASTRAT ( 配列番号 864)  
CDR 3: QYHNWPPSYS ( 配列番号 865)

【0 3 3 8】

【化 1 1 9】

TCN-531 (5091\_H13) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAAACTCTCCTGCACAGGTTCT  
 GGATTACCTTTGGTGATTATGGTGTGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTC  
 ATTAGAACCAGACCTTGGGGTGGGACAGCAGATACCGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACTATTTCAAGAGAT  
 GATTCCAAAAGTCTCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTTGTAGA  
 GATGCCCCCTCCAAATGTGGAAGTGGCTTCTATGACCAACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTC  
 ACCGTCTCCTCA ( 配列番号 866)

TCN-531 (5091\_H13) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

EVQLVESGGDLVQPGRSLKLSCTGSGFTFGD**YGV**TVWRQAPGKGLEWVGF**FIRTRPWGGTADTAASV**  
 KGRFTISRDDSKSLAYLQMNSLKTEDAVYYCCRD**APPNVEVASMTNWF**DLWGRGTLTVSS  
 ( 配列番号 867)

TCN-531 (5091\_H13) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: DYGVT ( 配列番号 868)  
 CDR 2: FIRTRPWGGTADTAASVKG ( 配列番号 869)  
 CDR 3: DAPPNVEVASMTNWFYDL ( 配列番号 870)

TCN-531 (5091\_H13) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GFTFGD ( 配列番号 871)  
 CDR 2: FIRTRPWGGTAD ( 配列番号 872)  
 CDR 3: DAPPNVEVASMTNWFYDL ( 配列番号 870)

TCN-531 (5091\_H13) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCG  
 AGTCAGGGCATTCTCAATTGTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCGGGGAAAGTTCCTAACCTCCTGATGTATGCT  
 GCATCCACATTGCAGTCAGGGGTCCCATCTCGGTTTCAGCGGCAGTGGATTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC  
 AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAACGTATGGCGGTGTCTCTACTTTTCGGCGGAGGG  
 ACCAAGGTGGAGATCAGA ( 配列番号 873)

TCN-531 (5091\_H13) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASOGILNCLAWYQQKPGKVPNLLMYAA**ASTLQ**SGVPSRFSGSGFG  
 TDFTLTISSLQPEDVATYYCQ**TYGGVST**FGGGTKVEIR ( 配列番号 874)

TCN-531 (5091\_H13) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RASQGILNCLA ( 配列番号 875)  
 CDR 2: AASTLQS ( 配列番号 876)  
 CDR 3: QTYGGVST ( 配列番号 877)

TCN-531 (5091\_H13) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RASQGILNCLA ( 配列番号 875)  
 CDR 2: AASTLQS ( 配列番号 876)  
 CDR 3: QTYGGVST ( 配列番号 877)

【 0 3 3 9】

10

20

30

40

【化 1 2 0】

TCN-532 (5262\_H18) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGGCTCCGTCAGCAGTGAGACTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTAGAGTGGATT  
GGATATATCTATTACATTGGGAACACCGACTACAGGCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCACTGGACACG  
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGC  
GCTTATTATGATAGTAGTGTTACCCGGCTTTTATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA  
( 配列番号 878)

TCN-532 (5262\_H18) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSETYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYIGNTDYRPSLKSR  
VTISLDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGAYYDSSGYPAFYIHWGQGTMTVSS ( 配列番号 879)

TCN-532 (5262\_H18) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SETYYWS ( 配列番号 880)  
CDR 2: YIYYIGNTDYRPSLK ( 配列番号 881)  
CDR 3: GAYYDSSGYPAFYI ( 配列番号 882)

TCN-532 (5262\_H18) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGSVSSET ( 配列番号 883)  
CDR 2: YIYYIGNTD ( 配列番号 884)  
CDR 3: GAYYDSSGYPAFYI ( 配列番号 882)

TCN-532 (5262\_H18) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGC  
AGCTCCAACATCGGGTCAGATTATGATGTGCACTGGTACAAGCAACTTCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATC  
TTTGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTG  
GCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAATCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGTTTT  
CATGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA ( 配列番号 885)

TCN-532 (5262\_H18) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSDYDVHWHYKQLPGTAPKLLIFGNSNRPSGVPDRFSGSKS  
GTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGFHVFGSGTKVTVL ( 配列番号 886)

TCN-532 (5262\_H18) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: TGSSSNIGSDYDVH ( 配列番号 887)  
CDR 2: GNSNRPS ( 配列番号 888)  
CDR 3: QSYDSSLSGFHV ( 配列番号 889)

TCN-532 (5262\_H18) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: TGSSSNIGSDYDVH ( 配列番号 887)  
CDR 2: GNSNRPS ( 配列番号 888)  
CDR 3: QSYDSSLSGFHV ( 配列番号 889)

【 0 3 4 0】

10

20

30

40

【化 1 2 1】

TCN-533 (5256\_A17) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGACGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGACGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
 GGAGGCAGCTTCAGCAACTATGGAATCAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGGA  
 ATCATCCCTCTCATTAATGCACCGAACTACGCACCGAAGTTCAGGGCAGAGTGACGATTACCGCGGACATGTTC  
 TCGAATATAGTCTCCTTGACGTTGACCAGCCTGAGAACTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGACGAAAA  
 ATGACTACGGCTATTGACTATTGGGGCCAGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA ( 配列番号 890)

TCN-533 (5256\_A17) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

10

QVQLVQSGADVKKPGSSVTVSCKASGGFSN**NYGIN**WVRQAPGQGLEWMGG**GIPLINAPNYAPKFQG**  
 RVTITADMFSNIVSLQLTSLRDTDAVYYCARR**RKMTTAIDY**WGQGLTVTVSS ( 配列番号 891)

TCN-533 (5256\_A17) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: NYGIN ( 配列番号 892)  
 CDR 2: GIPLINAPNYAPKFQG ( 配列番号 893)  
 CDR 3: RKMTTAIDY ( 配列番号 894)

TCN-533 (5256\_A17) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GGSFSN ( 配列番号 787)  
 CDR 2: GIPLINAPN ( 配列番号 895)  
 CDR 3: RKMTTAIDY ( 配列番号 894)

20

TCN-533 (5256\_A17) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 CAGCCTGTGTTGAGTCAGCCACCTTCTGCATCGGCCTCCCTGGGAGCCTCCGTCACACTCACCTGCAC  
 CCTGAGTAGCGGCTTCGATAATTATCAAGTGGCCTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGCT  
 TTGTGATGCGGGTGGGCAATGGTGGGAATGTGGCTTCCAAGGGGGATGGCATTCTGATCGTTTCTCA  
 GTCTCGGGCTCAGGCCTGAATCGGTACCTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGACGATGAGAGTGACTA  
 TTATTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGGAACAACCTTCGTGTCCCTTATGTGTTTGGCGGAGGGACCA  
 AGCTGACCGTTCTA ( 配列番号 896)

TCN-533 (5256\_A17) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

30

QPVLSPPSASASLGASVTLTCT**TLSSGFDNYQVA**WYQORPGKGPRFVMRV**VGNGGNVASKG**  
**DGIPDRFSVSGSLNRYLT**IKNIQEDDES**YCGADHGS**GNNFVSPYVFGGGTKLTVI ( 配列  
 番号 897)

TCN-533 (5256\_A17) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: TLSSGFDNYQVA ( 配列番号 898)  
 CDR 2: VGNGGNVASKGD ( 配列番号 899)  
 CDR 3: GADHGSNNFVSPYV ( 配列番号 900)

TCN-533 (5256\_A17) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: TLSSGFDNYQVA ( 配列番号 898)  
 CDR 2: VGNGGNVASKGD ( 配列番号 899)  
 CDR 3: GADHGSNNFVSPYV ( 配列番号 900)

40

【 0 3 4 1】

【化 1 2 2】

TCN-534 (5249\_B02) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTCACAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAGGGAATCT  
 GGAGGCACCTTCAACGGCTACACTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGGCAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGG  
 ATCATCCCTAIGATGGGGACAGTCAACTACGCACAGAAGTTGCAGGGCAGAGTCACCATTACCACGGACTATTTT  
 ACGAAAACAGCCTACATGGATCTGAACAATTTAAGATCTGAAGACACGGCCATGTATTATTGTGTGAAAATCAGA  
 TATACTGGGCAGCAGCTGCTCTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCA ( 配列番号 901)

TCN-534 (5249\_B02) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRESGGTFNGYTITWVRQAPGQGLEWMGGIIPMMGTVNYAQKLQ  
 GRVTITTDYFTKTA YMDLNNLRSEDTAMYYCVKIRYTGQQLLWGQGLTVTVSS ( 配列番号 902)

10

TCN-534 (5249\_B02) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: GYTIT ( 配列番号 903)  
 CDR 2: IIPMMGTVNYAQKLQG ( 配列番号 904)  
 CDR 3: IRYTGQQLL ( 配列番号 905)

TCN-534 (5249\_B02) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GGTFNG ( 配列番号 906)  
 CDR 2: IIPMMGTVN ( 配列番号 907)  
 CDR 3: IRYTGQQLL ( 配列番号 905)

20

TCN-534 (5249\_B02) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCGGCATCTATAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCC  
 AGTCAGAGTATTGCAAGTTGGTTGGCCTGGTATCAGCAAAAACAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAG  
 GCAGTTAATTTAGAAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC  
 AGCAGCCTGCAGCCCGATGATTTTGCAACTTATTTCTGCCAACATTATGGTACTATTTCTCAGACCTTCGGCGGA  
 GGGACCAAGGTGGAGATCAAA ( 配列番号 908)

TCN-534 (5249\_B02) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASOSIASWLA WYQQKPGKAPKLLIYEAVNLESGVPSRFSGSGSGT  
 DFTLTISLQPDFATYFCQHYGTISQTFGGGTKVEIK ( 配列番号 909)

30

TCN-534 (5249\_B02) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RASQSIASWLA ( 配列番号 910)  
 CDR 2: EAVNLES ( 配列番号 911)  
 CDR 3: QHYGTISQT ( 配列番号 912)

TCN-534 (5249\_B02) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RASQSIASWLA ( 配列番号 910)  
 CDR 2: EAVNLES ( 配列番号 911)  
 CDR 3: QHYGTISQT ( 配列番号 912)

40

【 0 3 4 2】

【化 1 2 3】

TCN-535 (5246\_P19) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGGAGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGACCTCGGTGAAGGTCTCCTGCACGGCCTCT  
 GGAAGTGTCTTCACCAATTATGGAATTAGTTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
 ATCATCCCTCTCTTTGGGCGCAGCCAAGTACGCACAGAAATTCAGGGCAGAGTCACCATCACAGCGGACGAATCC  
 ACGAAGACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGACATCTAAAGACACGGCCATATATTTCTGTGCGAAGGCCCCC  
 CGTGTCTACGAGTACTACTTTGATCAGTGGGGCCAGGGAACCCAGTCACCGTCTCTCA ( 配列番号  
 913)

TCN-535 (5246\_P19) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

10

QVQLVQSGSEVKKPGTSVKVSC**TASGSVFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGGI****PLFGAAKYAQKFQ****G**  
 RVTITADESTKTVYMELSR**LT**SKDTAIYFC**AKAPRVYEYYFDQ**WGQGPVTVSS ( 配列番号 914)

TCN-535 (5246\_P19) ガンマ重鎖Kabat CDR:

CDR 1: NYGIS ( 配列番号 915)  
 CDR 2: **GI****PLFGAAKYAQKFQ****G** ( 配列番号 916)  
 CDR 3: **APRVYEYYFDQ** ( 配列番号 917)

TCN-535 (5246\_P19) ガンマ重鎖Chothia CDR:

CDR 1: GSVFTN ( 配列番号 918)  
 CDR 2: GIPLFGAAK ( 配列番号 919)  
 CDR 3: APRVYEYYFDQ ( 配列番号 917)

20

TCN-535 (5246\_P19) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
 AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGTCAATTAGCCTGGTACCAGCAAAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCATCATCTAT  
 GGTGCGTCCACCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGAAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCTCACC  
 ATCGGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTTTTCTGTCAGCAGTATAGTACCTCACCTCCGACGTTCCGC  
 CAAGGGACCAAGGTGGATTTCAAA ( 配列番号 920)

TCN-535 (5246\_P19) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

30

EIVLTQSPGTL**SL**SPGERAT**LS**CRASQSVSS**SQLA**WYQKPGQAPRLI**YG****ASTRAT****G**IPDRFSGSGSGT  
 DFTLTIGRLEPEDFAVFFC**QQYSTSPPT**FGQGTKVDFK ( 配列番号 921)

TCN-535 (5246\_P19) 軽鎖Kabat CDR:

CDR 1: **RASQSVSSSQLA** ( 配列番号 922)  
 CDR 2: **GASTRAT** ( 配列番号 755)  
 CDR 3: **QQYSTSPPT** ( 配列番号 923)

TCN-535 (5246\_P19) 軽鎖Chothia CDR:

CDR 1: RASQSVSSSQLA ( 配列番号 922)  
 CDR 2: GASTRAT ( 配列番号 755)  
 CDR 3: QQYSTSPPT ( 配列番号 923)

40

【 0 3 4 3】

【化 1 2 4】

TCN-536 (5095\_N01) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTAT  
 GGTGGGTCTTCAGTGTCAGTGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGATT  
 GGGGAAATCAGTCATGGTGGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTGGACACG  
 ACCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGACTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGGG  
 ACAGACCCTGACACGGAAGTATATTGTCGTGTTGGTAACTGCGCGGCCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAAGCCTG  
 GTCACCGTCTCTCA ( 配列番号 924)

TCN-536 (5095\_N01) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC~~AVYGG~~~~SFSV~~~~SGYY~~WSWIRPPGRGLEWIGEEISHGGSTNYNPSLKS  
 RVTISVDTTKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARGTDPDTEVYCRVGNCAAFDYWGQGS~~LVTVSS~~ ( 配列  
 番号 925)

TCN-536 (5095\_N01) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: VSGYYWS ( 配列番号 926)  
 CDR 2: EISHGGSTNYNPSLKS ( 配列番号 927)  
 CDR 3: GTDPDTEVYCRVGNCAAFDY ( 配列番号 928)

TCN-536 (5095\_N01) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GGSFVS~~SG~~ ( 配列番号 929)  
 CDR 2: EISHGGSTN ( 配列番号 930)  
 CDR 3: GTDPDTEVYCRVGNCAAFDY ( 配列番号 928)

TCN-536 (5095\_N01) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

GAAATTATATTGGCGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAGAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
 AGCCAGTTTGTAGCACCAGATCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCAGACTCCTCATCTAT  
 GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACGCTCACC  
 ATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCACTATGGTTACTACCTAGGTACGCTTTT  
 GGCCAGGGGTCCAAGTTGAGATCAAA ( 配列番号 931)

TCN-536 (5095\_N01) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

EIILAQSPGTLSPGERATLS~~CRASQFVSTRSLA~~WYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT  
 DFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGYSPRYAFGQGS~~SKVEIK~~ ( 配列番号 932)

TCN-536 (5095\_N01) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RASQFVSTRSLA ( 配列番号 933)  
 CDR 2: GASSRAT ( 配列番号 768)  
 CDR 3: QHYGYSPRYA ( 配列番号 934)

TCN-536 (5095\_N01) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RASQFVSTRSLA ( 配列番号 933)  
 CDR 2: GASSRAT ( 配列番号 768)  
 CDR 3: QHYGYSPRYA ( 配列番号 934)

【 0 3 4 4】

10

20

30

40

【化 1 2 5】

TCN-537 (3194\_D21) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTCCAACAGTGGGGCTCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTAT  
GGTGGGTCTTCAGAGATGACTACTGGACCTGGATTTCGCCAGCCCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAA  
ATCAATCATAGTGAAGAACAACACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCCTG  
AAACAGTTCTCCTTGAAGGTGATTTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTTTATTACTGTGCGAGAGGGACGAGC  
CATGTTTCCCGGIATTTTGATTGGTTACCAACCCACCAACTGGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCAGGTCACC  
GTCTCGAGC ( 配列番号 935)

TCN-537 (3194\_D21) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

10

QVQLQQWGSGLLPSETLSLTCAVYGGSF~~DDY~~WTWIRQPPGKGLEWIGEEINHSGRTNYNPSLKSRV  
TISVDTSCLKQFSKVISVTAADTAVYYCARGTSHVSR~~YFDWLPPTNW~~FDPWGQGTQVTVSS ( 配列  
番号 936)

TCN-537 (3194\_D21) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: DDYWT ( 配列番号 937)  
CDR 2: EINHSGRTNYPNPSLKS ( 配列番号 938)  
CDR 3: GTSHVSR~~YFDWLPPTNW~~FDP ( 配列番号 939)

TCN-537 (3194\_D21) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGSFRD ( 配列番号 940)  
CDR 2: EINHSGRTN ( 配列番号 941)  
CDR 3: GTSHVSR~~YFDWLPPTNW~~FDP ( 配列番号 939)

20

TCN-537 (3194\_D21) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GACATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCGTCATGTAT  
GGTGCAGCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGCCAGACTTCACTCTCACC  
ATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAACACCCGATCACCTTCGGC  
CAAGGGACACGACTGGAGATCAAA ( 配列番号 942)

TCN-537 (3194\_D21) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

30

DIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA~~WYQ~~KPGQAPRLVMYGAAT~~RAT~~GIPDRFSGSGS  
GPDFLTISRLEPEDFAMYYCQYGN~~SPIT~~FGQGTRLEIK ( 配列番号 943)

TCN-537 (3194\_D21) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RASQSVSSSYLA ( 配列番号 944)  
CDR 2: GAATRAT ( 配列番号 945)  
CDR 3: QYGN~~SPIT~~ ( 配列番号 946)

TCN-537 (3194\_D21) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RASQSVSSSYLA ( 配列番号 944)  
CDR 2: GAATRAT ( 配列番号 945)  
CDR 3: QYGN~~SPIT~~ ( 配列番号 946)

40

【 0 3 4 5】



【化 1 2 6】

TCN-538 (3206\_O17) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACACTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACACTGACCTGCGTCTTCTCT  
 GGGTTCTCAGCATTACTGGAGTGCCTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTT  
 GCACTCATTTCTTGGGATGATGAAAAGCACTACAGCCCATCTCTGCAGAGTAGGCTCACCATCACCAGGACACC  
 TCCAAAACAGGTGGTCCTTACAATGACCAACCTGGACCCTGTCGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTCA  
 ACCGACAGGGGCCACGTCTTACGATATTTGGCTGGATGTTACCGGGTGATGCATTGATGTCTGGGGCCAAGGG  
 ACAATGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号 947)

TCN-538 (3206\_O17) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCVFSGFSLSITGVRVGWIRQPPGKALEWLLISWDDEKHHYSPSLQSRL  
 TITKDTSKNQVVLMTNLDPVDTATYYCARSTDRGHVLRYFGWMLPGDAFDVWQGQTMVTVSS  
 ( 配列番号 948)

TCN-538 (3206\_O17) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: ITGVRVG ( 配列番号 949)  
 CDR 2: LISWDDEKHYSPLQS ( 配列番号 950)  
 CDR 3: STDRGHVLR YFGWMLPGDAFDV ( 配列番号 951)

TCN-538 (3206\_O17) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GFSLSITG ( 配列番号 952)  
 CDR 2: LISWDDEKH ( 配列番号 953)  
 CDR 3: STDRGHVLR YFGWMLPGDAFDV ( 配列番号 951)

TCN-538 (3206\_O17) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTTCCTGCCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC  
 AGCCAGAGAGTTTTATACAGCTCCAACAATAAAAACTACTTAGCTTGGTACCAGCTGAAACCAGGGCAGCCTCCT  
 AAGTTGATCATTATTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACA  
 GAATTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAACAATATTATAGTCGT  
 CCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTCGAGATCAAA ( 配列番号 954)

TCN-538 (3206\_O17) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

DIVMTQSPDFLPVSLGERATINCKSSQRVLYSSNNKNYLAWYQLKPGQPPKLIYWASTRESGVPDFRS  
 GSGSGTEFTLTISLQAEDVAVYYCQYYSRPYTFGQGTKLEIK ( 配列番号 955)

TCN-538 (3206\_O17) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: KSSQRVLYSSNNKNYLA ( 配列番号 956)  
 CDR 2: WASTRES ( 配列番号 957)  
 CDR 3: QYYSRPYT ( 配列番号 958)

TCN-538 (3206\_O17) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: KSSQRVLYSSNNKNYLA ( 配列番号 956)  
 CDR 2: WASTRES ( 配列番号 957)  
 CDR 3: QYYSRPYT ( 配列番号 958)

【 0 3 4 6】

10

20

30

40

【化 1 2 7】

TCN-539 (5056\_A08) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
 GAAATCACCTTCATTACCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTT  
 ATATCAGATGATGGAAGCAATAAATTCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCC  
 AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGCTTATTACTGTGCGAGAGAAGGG  
 GTTTACTTTGATTCGGGGACTTATAGGGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGAAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC  
 ( 配列番号 959)

TCN-539 (5056\_A08) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

10

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAASEITFIT**TYAMH**WVRQAPGKGLEWVALISDDGS**NKFYADSVKG**  
 RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCARE**EGVYFDSGTYRGYFDY**WGQETLVTVSS ( 配列番号  
 960)

TCN-539 (5056\_A08) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: **TYAMH** ( 配列番号 961)  
 CDR 2: **LISDDGSNKFYADSVKG** ( 配列番号 962)  
 CDR 3: **EGVYFDSGTYRGYFDY** ( 配列番号 963)

TCN-539 (5056\_A08) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: EITFIT ( 配列番号 964)  
 CDR 2: LISDDGSNKF ( 配列番号 965)  
 CDR 3: EGVYFDSGTYRGYFDY ( 配列番号 963)

20

TCN-539 (5056\_A08) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCTTTTGCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
 AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGAT  
 GCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC  
 AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCCACTGGCCTCCGATCACCTTCGGC  
 CAAGGGACACGACTGGAGATCAAA ( 配列番号 966)

TCN-539 (5056\_A08) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

30

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSYLA**WYQKPGQAPRLLIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTD  
 FTLTISSLEPEDFAVYYC**QQRSHWPPIT**FGQGRLEIK ( 配列番号 967)

TCN-539 (5056\_A08) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: **RASQSVSSYLA** ( 配列番号 968)  
 CDR 2: **DASNRAT** ( 配列番号 969)  
 CDR 3: **QQRSHWPPIT** ( 配列番号 970)

TCN-539 (5056\_A08) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: **RASQSVSSYLA** ( 配列番号 968)  
 CDR 2: **DASNRAT** ( 配列番号 969)  
 CDR 3: **QQRSHWPPIT** ( 配列番号 970)

40

【 0 3 4 7】

【化 1 2 8】

TCN-540 (5060\_F05) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTGGTACAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
 GGATTACCTTCAGTAGCTACGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCTATT  
 ATATCATACGACGAAATGATCAATACTATACAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAGCTCC  
 AAAGTGTATCTCCAAATGCACAGGCTGAGACCTGAGGACACGGCTGTTTATTACTGTGCGAAAGAATTGAAACT  
 AGTGGTTATTTTCATGGGAGTTTGGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号  
 971)

TCN-540 (5060\_F05) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:

(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGNDQYYTDSVKG  
 RFTISRDSKVYLQMHRLRPEDTAVYYCAKEEFETSGYFHGSFDYWGQILVTVSS ( 配列番号 972)

TCN-540 (5060\_F05) ガンマ重鎖Kabat CDR:

CDR 1: SYAMH ( 配列番号 973)

CDR 2: IISYDGNDQYYTDSVKG ( 配列番号 974)

CDR 3: EFETSGYFHGSFDY ( 配列番号 975)

TCN-540 (5060\_F05) ガンマ重鎖Chothia CDR:

CDR 1: GFTFSS ( 配列番号 976)

CDR 2: IISYDGNDQY ( 配列番号 977)

CDR 3: EFETSGYFHGSFDY ( 配列番号 975)

TCN-540 (5060\_F05) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACC  
 AGCAGTGACGTTGGTGGTTATACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACCTCTTGATT  
 TATGAGGTCACTAATTGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCTCCCTG  
 ACAATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCAGCTCATATGCGGGCAGCAGCACTTGGGTG  
 TTCGGCGGAGGGACCAGGGTGACCGTTCTA ( 配列番号 978)

TCN-540 (5060\_F05) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLLIYEEVTNWPSGVSNRFSGSK  
 SGN TASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSSTWVFGGGTRVTVL ( 配列番号 : 979)

TCN-540 (5060\_F05) 軽鎖Kabat CDR:

CDR 1: TGTSSDVGGYNYVS ( 配列番号 980)

CDR 2: EVTNWPS ( 配列番号 981)

CDR 3: SSYAGSSTWV ( 配列番号 982)

TCN-540 (5060\_F05) 軽鎖Chothia CDR:

CDR 1: TGTSSDVGGYNYVS ( 配列番号 980)

CDR 2: EVTNWPS ( 配列番号 981)

CDR 3: SSYAGSSTWV ( 配列番号 982)

【 0 3 4 8】

10

20

30

40

【化 1 2 9】

TCN-541 (5062\_M11) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGGCTCCATCAATAGTTACTACTGGAAGTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGCTAT  
ATCTATCACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCCGGTAGACACGTCCAAG  
AACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACTCCGGACG  
GACTACGGTGACCCCGACTCGGTATACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCG  
AGC ( 配列番号 983)

TCN-541 (5062\_M11) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSINSYYWNWIRQPPGKGLEWIGYIYHSGSTNYPNPSLKSRVTI  
SVDTSKNQFSLQLSSVTAADTAVYYCARLRTDYGDPDSVYYYGMDVWGQGTTVTVSS ( 配列番号  
984)

TCN-541 (5062\_M11) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SYYWN ( 配列番号 985)  
CDR 2: YIYHSGSTNYPNPSLK ( 配列番号 986)  
CDR 3: LRTDYGDPDSVYYYGMDV ( 配列番号 987)

TCN-541 (5062\_M11) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGSINS ( 配列番号 988)  
CDR 2: YIYHSGSTN ( 配列番号 989)  
CDR 3: LRTDYGDPDSVYYYGMDV ( 配列番号 987)

TCN-541 (5062\_M11) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT  
GCATTGCCAAAGCAAATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGCTGATATATAAAGAC  
AGTGAGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCAGT  
GGAGTCCAGGCAGAGGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTCTTGGGTGTTCGGC  
GGAGGGACCAAACCTGACCGTTCTA ( 配列番号 990)

TCN-541 (5062\_M11) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQNAYWYQKPGQAPVLLIYKDSERPSGIPERFSGSSSGTT  
VTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSGTSWVFGGGTKLTVL ( 配列番号 991)

TCN-541 (5062\_M11) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SGDALPKQNAY ( 配列番号 994)  
CDR 2: KDSERPS ( 配列番号 995)  
CDR 3: QSADSSGTSWV ( 配列番号 996)

TCN-541 (5062\_M11) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: SGDALPKQNAY ( 配列番号 994)  
CDR 2: KDSERPS ( 配列番号 995)  
CDR 3: QSADSSGTSWV ( 配列番号 996)

【 0 3 4 9】

【化 1 3 0】

TCN-542 (5079\_A16) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
 GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTAATTACTACTGGAAGTGGGTCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATT  
 GGGTACATCTATTACAGAGGGAGCACCTTCTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTGACCATATCAATAGACACG  
 TCTAAGAACCAGTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACGGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAGGAT  
 ACAAGGTCGAGCCTAGACAATTACCAGTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAACCGTCTCGAGC  
 ( 配列番号 992)

TCN-542 (5079\_A16) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGIS<sup>SGNY</sup>WNWVRQHPGKGLEWIG<sup>YIYYRGSTFYNPSL</sup>KSR  
 VTISIDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCAKDTRSSLDNYQYGMDVWGQGT<sup>TVTVSS</sup> ( 配列番号  
 993)

TCN-542 (5079\_A16) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: <sup>SGNY</sup>WN ( 配列番号 997)  
 CDR 2: <sup>YIYYRGSTFYNPSL</sup>KS ( 配列番号 998)  
 CDR 3: DTRSSLDNYQYGMDV ( 配列番号 999)

TCN-542 (5079\_A16) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: <sup>SG</sup>ISSN ( 配列番号 1000)  
 CDR 2: <sup>YIYYRGSTF</sup> ( 配列番号 1001)  
 CDR 3: DTRSSLDNYQYGMDV ( 配列番号 999)

TCN-542 (5079\_A16) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGACTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGCTTCCAGC  
 ACTGGAGCAGTCACCCAGTAGTTACTTTCCAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAAGCGCCAGGCCACTGATT  
 TATAGTACAACATATCAGACACTCCTGGACCCCGGCCCGATTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTG  
 ACACGTGTCAGGTGTGCAGCCTGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCTGCTCTACTCTGCTGGTGGTGATCCAGTGGCT  
 TTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCGTTCTA ( 配列番号 1002)

TCN-542 (5079\_A16) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCA<sup>ASSTGAVTSSYFPN</sup>WFQKPGQAPRPLIY<sup>STTIRHS</sup>WTPARFSGSLL  
 GGKAALTLSGVQPEDEADYYC<sup>LLYSGGDPVA</sup>FGGGTKLTVL ( 配列番号 1003)

TCN-542 (5079\_A16) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: <sup>ASSTGAVTSSYFPN</sup> ( 配列番号 1004)  
 CDR 2: <sup>STTIRHS</sup> ( 配列番号 1005)  
 CDR 3: <sup>LLYSGGDPVA</sup> ( 配列番号 1006)

TCN-542 (5079\_A16) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: <sup>ASSTGAVTSSYFPN</sup> ( 配列番号 1004)  
 CDR 2: <sup>STTIRHS</sup> ( 配列番号 1005)  
 CDR 3: <sup>LLYSGGDPVA</sup> ( 配列番号 1006)

【 0 3 5 0】

10

20

30

40

【化 1 3 1】

TCN-543 (5081\_G23) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTTTCATCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGACTCAGTGAAGGTCTCCTGTAAGACTTCT  
GGTTACACCTTTTCCACCTATCCTGTCGCCTGGGTGCGACAGGTCCCCGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
ATCAGCACTTACAATGGAAACACAACTTTGCACAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACCCTGACCACAGACACAACC  
ACGAACACAGCCTACATGGAAGTGAGGAGCCTGAAATTTGACGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGTGGAA  
GGCTCGTACAGGGATTTTGGGAATAATCAAAACAGATTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG  
AGC ( 配列番号 1007)

TCN-543 (5081\_G23) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

10

QVHLVQSGAEVRKPGDSVKVSCKTSQYTFSTYPVAWVRQVPGQGLEWMGWISTYNGNTNFAQNFQ  
GRVTLTDTTNTAYMEVRSCLKFDDTAVVYCARVEGSYRDFWNNQNRFPDPWGQGLVTVSS ( 配列  
番号 1008)

TCN-543 (5081\_G23) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: TYPVA ( 配列番号 1009)  
CDR 2: WISTYNGNTNFAQNFQG ( 配列番号 1010)  
CDR 3: VEGSYRDFWNNQNRFP ( 配列番号 1011)

TCN-543 (5081\_G23) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GYTFST ( 配列番号 1012)  
CDR 2: WISTYNGNTN ( 配列番号 1013)  
CDR 3: VEGSYRDFWNNQNRFP ( 配列番号 1011)

20

TCN-543 (5081\_G23) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
TCCTATGTACTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTTCTGTGGGGGAAGC  
AACATTGGAGGGAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCTGCTATGATGAT  
AGCGGCCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGGACACGGCCACCCTGACCATCAGC  
AGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTTCTGTCAGGTGTGGGATAATTTCTGGGGGAGTCTTCGGAACCTGGG  
ACCAAGGTCACCGTTCTA ( 配列番号 1014)

TCN-543 (5081\_G23) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

30

SYVLTQPPSVSVAPGQTARISCGGSNIGGKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSNSGD  
TATLTISRVEAGDEADYFCQVWDNFGGVFGTGTKVTVL ( 配列番号 1015)

TCN-543 (5081\_G23) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: GGSNIGGKSVH ( 配列番号 1016)  
CDR 2: DDSGRPS ( 配列番号 1017)  
CDR 3: QVWDNFGGV ( 配列番号 1018)

TCN-543 (5081\_G23) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGSNIGGKSVH ( 配列番号 1016)  
CDR 2: DDSGRPS ( 配列番号 1017)  
CDR 3: QVWDNFGGV ( 配列番号 1018)

40

TCN-544 (5082\_A19) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGGCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
CGTGGCTCCATCGGTCACTTCTGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGTTAT  
ATCTCTTACAGTGGGAGCACCAAGTACAACCCCTCCCTCAGGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG

【0 3 5 1】

【化 1 3 2】

AACCAGTTCTCCCTGAATCTGAACTCTGTACCGCTACGGACACGGCCCTATATTACTGTGCGAGAGAGGATTAC  
GATATTTTACTGGGGCGGGACCCGGTATGGAGGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列  
番号 1019)

TCN-544 (5082\_A19) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSRSGSIGHYFWSWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTKYNPSLRSRVTIS  
VDTSKNQFSLNLSVTATDTALYYCAREEDYDILTGAGPGMEVWGQGTTVTVSS ( 配列番号 1020)

10

TCN-544 (5082\_A19) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: HYFWS ( 配列番号 1021)  
CDR 2: YISYSGSTKYNPSLRS ( 配列番号 1022)  
CDR 3: EDYDILTGAGPGMEV ( 配列番号 1023)

TCN-544 (5082\_A19) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RGSIGH ( 配列番号 1024)  
CDR 2: YISYSGSTK ( 配列番号 1025)  
CDR 3: EDYDILTGAGPGMEV ( 配列番号 1023)

TCN-544 (5082\_A19) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGTCTATGTTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGGAGC  
AGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTCAACTGGTTCAAACATCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCATCTAC  
AGAAATGATCTGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCC  
ATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTGAATGGTTTTAT  
GTCTTCGGAACCTGGGACCAAAGTCACCGTTCTA ( 配列番号 1026)

20

TCN-544 (5082\_A19) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

QSMLTQPPSASGTPGQRTVISCSGSSSNIGSNTVNWFKHLPGTAPKLLIYRNDLRPSGVDPDRFSGSKSGT  
SASLAISGLQSEADYYCATWDDSLNGFYVVFGTGTKVTVL ( 配列番号 1027)

TCN-544 (5082\_A19) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SGSSSNIGSNTVN ( 配列番号 1028)  
CDR 2: RNDLRPS ( 配列番号 1029)  
CDR 3: ATWDDSLNGFYV ( 配列番号 1030)

30

TCN-544 (5082\_A19) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: SGSSSNIGSNTVN ( 配列番号 1028)  
CDR 2: RNDLRPS ( 配列番号 1029)  
CDR 3: ATWDDSLNGFYV ( 配列番号 1030)

TCN-545 (5082\_I15) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCTCCTGCGCTGTCTTT  
GGTGGGTCCTTCAGTGATTACTACTGGACCTGGATACGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGCGAA  
ATCAAACATAGTGAAGAACCAACTACAACCCGTCCCTTGAGAGTCGAGTCACCATATCAGTGGACACGTCCAAG  
AACCAGTTTTCCCTGAAACTGAGTTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTATATATTATTGTGCGAGAGGGACAGAC  
CCTGACACGGAGGATATTGTCGTAGTGGTAGCTGCTCGGCCCTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC  
GTCTCGAGC ( 配列番号 1031)

40

【 0 3 5 2】

【化 1 3 3】

TCN-545 (5082\_I15) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLSCAVFGGSFSDYYWTWIRQPPGKGLEWIGEIKHSGRTNYPNPSLESRV  
TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARGTDPDTEGYCRSGSCSAFDFWGQGLTVTVSS ( 配列番号  
1032)

TCN-545 (5082\_I15) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: DYYWT ( 配列番号 1033)  
CDR 2: EIKHSGRTNYPNPSLES ( 配列番号 1034)  
CDR 3: GTDPDTEGYCRSGSCSAFDF ( 配列番号 1035)

10

TCN-545 (5082\_I15) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGSFSD ( 配列番号 1036)  
CDR 2: EIKHSGRTN ( 配列番号 1037)  
CDR 3: GTDPDTEGYCRSGSCSAFDF ( 配列番号 1035)

TCN-545 (5082\_I15) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
AGTCACTTTGTGAACACTACAGGTCCCTTAGCCTGGTACCAGCAGACACCTGGCCAGGTTCACAGGCTCCTCATCTAT  
GGTGCCTCCACCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGCTCTGGACAGACTTCACTCTCACC  
ATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTTCTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACCTAGGTACACTTTT  
GGCCAGGGGACCAGGCTGGAGATCAAA ( 配列番号 1038)

20

TCN-545 (5082\_I15) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASHFVNYSRLAWYQQTPGQVPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGSGT  
DFTLTISRLEPEDFAVYFCQQYGGSPRYTFGQGTGLEIK ( 配列番号 1039)

TCN-545 (5082\_I15) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RASHFVNYSRLA ( 配列番号 1040)  
CDR 2: GASTRAT ( 配列番号 755)  
CDR 3: QQYGGSPRYT ( 配列番号 1041)

30

TCN-545 (5082\_I15) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RASHFVNYSRLA ( 配列番号 1040)  
CDR 2: GASTRAT ( 配列番号 755)  
CDR 3: QQYGGSPRYT ( 配列番号 1041)

TCN-546 (5089\_L08) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGGTGTCTAT  
GGTGGGTCCCTCAGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAA  
ATCAATCATAGTGGAGGCACCAACTACAATCCGTCCCTCAAGAGACGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCAAAG  
AAGCAATTCTCCCTGAAGATGAACCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGGGACAGAC  
CCTGACACGGAAGTATATTGTCGTGCTGGTAACTGCGCGCCTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC  
GTCTCGAGC ( 配列番号 1042)

40

【 0 3 5 3】



【化 1 3 4】

TCN-546 (5089\_L08) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCGVYGGSLSDYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGGTNYNPSLKRRV  
TISVDTSKKQFSLKMNSVTAADTAVYYCARGTDPDTEVYCRAGNCAAFDFWGGQGLTVTVSS ( 配列  
番号 1043)

TCN-546 (5089\_L08) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: DYYWS ( 配列番号 1044)  
CDR 2: INHSGGTNYNPSLKR ( 配列番号 1045)  
CDR 3: GTDPDTEVYCRAGNCAAFDF ( 配列番号 1046)

10

TCN-546 (5089\_L08) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGSLSD ( 配列番号 1047)  
CDR 2: INHSGGTN ( 配列番号 1048)  
CDR 3: GTDPDTEVYCRAGNCAAFDF ( 配列番号 1046)

TCN-546 (5089\_L08) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAGAGAGCCACCCTCTCCTGCCGGGCC  
AGTCACCTTTGTTATAGGCAGGGCTGTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAC  
GGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCGGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCTCTCACC  
ATCAGCAGACTGGAGACTGAAGATTTTGTCTGTGTTTACTGTCTCAGCACTATGGTAGCTCACCTAGGTACGCTTTT  
GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA ( 配列番号 1049)

20

TCN-546 (5089\_L08) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASHFVIGRAVAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT  
DFTLTISRLETEDFAVFYCYQHYGSSPRYAFGQGTKLEIK ( 配列番号 1050)

TCN-546 (5089\_L08) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RASHFVIGRAVA ( 配列番号 1051)  
CDR 2: GASSRAT ( 配列番号 768)  
CDR 3: QHYGSSPRYAF ( 配列番号 1052)

30

TCN-546 (5089\_L08) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RASHFVIGRAVA ( 配列番号 1051)  
CDR 2: GASSRAT ( 配列番号 768)  
CDR 3: QHYGSSPRYAF ( 配列番号 1052)

TCN-547 (5092\_F11) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGTCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGACTCCATTAGTAGTGTGATCACTACTGGAGCTGGATCCGCCAACACCCAGTGAAGGGCCTGGAGTGGATT  
GGGTTTCATGTATTACAGTGCAGCACCTATTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAACGGACACG  
TCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGTTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGGC  
ACTTGTGCTGGTGACTGCTCCCTTCACTACTACTACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGAGGACGGTCACC  
GTCTCGAGC ( 配列番号 1053)

40

【 0 3 5 4】

【化 1 3 5】

TCN-547 (5092\_F11) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSISSVDHYWSWIRQHPVKGLEWIGFMYYSASTYYNPSLKSR  
VTISTDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARGTCAGDCSLHYYYYGLDVWGQGRVTTVSS ( 配列番号  
1054)

TCN-547 (5092\_F11) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SVDHYWS ( 配列番号 1055)  
CDR 2: FMYYSASTYYNPSLKS ( 配列番号 1056)  
CDR 3: GTCAGDCSLHYYYYGLDV ( 配列番号 1057)

10

TCN-547 (5092\_F11) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GDSISSVD ( 配列番号 1058)  
CDR 2: FMYYSASTY ( 配列番号 1059)  
CDR 3: GTCAGDCSLHYYYYGLDV ( 配列番号 1057)

TCN-547 (5092\_F11) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCACAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATGTATGCT  
GTATCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGGCAGATTTCACTCTCACCATC  
AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTTCCCGCTCACTTTCGGCGGA  
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA ( 配列番号 1060)

20

TCN-547 (5092\_F11) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQHKGPKAPKVLAMYAVSILQSGVPSRFRSGSGSGA  
DFTLTISLQPEDFATYYCQOSYSSPLTFGGGTKVEIK ( 配列番号 1061)

TCN-547 (5092\_F11) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RASQSISSYLN ( 配列番号 1062)  
CDR 2: AVSILQS ( 配列番号 1063)  
CDR 3: QOSYSSPLT ( 配列番号 1064)

30

TCN-547 (5092\_F11) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RASQSISSYLN ( 配列番号 1062)  
CDR 2: AVSILQS ( 配列番号 1063)  
CDR 3: QOSYSSPLT ( 配列番号 1064)

TCN-548 (5092\_P01) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
AGTGGCCCCATGAGTGATTACTTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCAT  
GTCTCTGTCTCTCACGGAGGGAGGACCAATCCATCCCTCCGTCATGAGTCGAGTCACCATTTAGTAGAAACG  
TCCAAGAACCAATTCTCCCTGAACTGACCTCCGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGATTA  
AATTACTATGATAGAAGTGGTTATCATTCGCCTGACGGCCCCCTCGAACAACCTGGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGGA  
ACCCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号 1065)

40

【 0 3 5 5】

【化 1 3 6】

TCN-548 (5092\_P01) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGPMSDYYWSWIRQPPGKGLEWIGHVSVSHGGRTKSNPSVMS  
RVTISVETSKNQFSLKLTSTVTAADTAVYYCARLNY~~YDRSGYHSPDGPSNNWFDP~~WGQGLVTVSS  
(配列番号 1066)

TCN-548 (5092\_P01) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: DYYWS (配列番号 1044)  
CDR 2: HVS~~VSHGGRTKSNPSVMS~~ (配列番号 1067)  
CDR 3: LNY~~YDRSGYHSPDGPSNNWFDP~~ (配列番号 1068)

10

TCN-548 (5092\_P01) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: SGPMSD (配列番号 1069)  
CDR 2: HVS~~VSHGGRTK~~ (配列番号 1070)  
CDR 3: LNY~~YDRSGYHSPDGPSNNWFDP~~ (配列番号 1068)

TCN-548 (5092\_P01) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC  
AGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT  
AAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGTCCCTGACCGAATCAGCGGCAGCGGGTCTGGGGCA  
GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATTTGCTACT  
CCTCGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA (配列番号 1071)

20

TCN-548 (5092\_P01) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS~~QSVLYSSNNKNYLA~~WYQQKPGQPPKLLIYW~~ASTRES~~GVDPRI  
SGSGSGADFTLTISSLQAEDVAVYYCQ~~QYFATPRT~~FGQGTKVEIK (配列番号 1072)

TCN-548 (5092\_P01) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: KSS~~QSVLYSSNNKNYLA~~ (配列番号 1073)  
CDR 2: W~~ASTRES~~ (配列番号 957)  
CDR 3: QQY~~FATPRT~~ (配列番号 1074)

30

TCN-548 (5092\_P01) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: KSS~~QSVLYSSNNKNYLA~~ (配列番号 1073)  
CDR 2: W~~ASTRES~~ (配列番号 957)  
CDR 3: QQY~~FATPRT~~ (配列番号 1074)

TCN-549 (5092\_P04) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTACAGCTGGTGCACTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
ATCAACCCTAACAGTGGTGACACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCC  
ATCACCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTCC  
CCCTATAGCAGCAGCTGGTCCTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC (配列番号  
1075)

40

【 0 3 5 6】

【化 1 3 7】

TCN-549 (5092\_P04) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKF  
QGRVTMTRDTSITTAYMELSSLRSDDTAVYYCARDSPYSSWSFFDYWGQGPLTVSS ( 配列番号  
1076)

TCN-549 (5092\_P04) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: GYYMH ( 配列番号 1077)  
CDR 2: WINPNSGDTNYAQKFQG ( 配列番号 1078)  
CDR 3: DSPYSSWSFFDY ( 配列番号 1079)

10

TCN-549 (5092\_P04) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GYTFTG ( 配列番号 1080)  
CDR 2: WINPNSGDTN ( 配列番号 1081)  
CDR 3: DSPYSSWSFFDY ( 配列番号 1079)

TCN-549 (5092\_P04) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC  
AGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAGCCACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT  
AAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGCTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACA  
GATTTACCCCTCATCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAGGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATTTTCT  
CCCCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA ( 配列番号 1082)

20

TCN-549 (5092\_P04) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKSHLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF  
SGSGSGTDFTLISSLQAEDVAVYYCQQYYFSPLTFGGGTKVEIK ( 配列番号 1083)

TCN-549 (5092\_P04) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: KSSQSVLYSSNNKSHLA ( 配列番号 1084)  
CDR 2: WASTRES ( 配列番号 957)  
CDR 3: QQYYFSPLT ( 配列番号 1085)

30

TCN-549 (5092\_P04) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: KSSQSVLYSSNNKSHLA ( 配列番号 1084)  
CDR 2: WASTRES ( 配列番号 957)  
CDR 3: QQYYFSPLT ( 配列番号 1085)

TCN-550 (5096\_F06) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGCCTCCATCAATAGTCACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTAT  
GTCTAFTACAGTGGGAGCACCACCTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCTTATCAGTAGATACGTCCAAG  
AACCAGTTCTCCCTGAACCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGCCTTCTATTACTGTGCGAGACATCCCTAC  
GATGTTTTGACTGGTTCGGGGGACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列  
番号 1086)

40

【 0 3 5 7】

【化 1 3 8】

TCN-550 (5096\_F06) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGASINSHYWSWIRQPPGKGLEWIGYVYYSGSTTYPNPSLKSRVT  
LSVDTSKNQFSLNLSSVTAADTAFFYCARHPYDVLTTGSGDWFDPPWGQGLTVTVSS ( 配列番号  
1087)

TCN-550 (5096\_F06) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SHYWS ( 配列番号 1088)  
CDR 2: YVYYSGSTTYPNPSLKS ( 配列番号 1089)  
CDR 3: HPYDVLTTGSGDWFDPP ( 配列番号 1090)

10

TCN-550 (5096\_F06) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GASINSH ( 配列番号 1091)  
CDR 2: YVYYSGSTT ( 配列番号 1092)  
CDR 3: HPYDVLTTGSGDWFDPP ( 配列番号 1090)

TCN-550 (5096\_F06) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
TCCTATGTTCTGACTCAGGCACCCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAAT  
GCCATTGGAAGTAAAAAGTTCACTGGTACCAGCACAAAGGCAGGCCAGGCCCTGTACTCGTCTATGATGAT  
ACAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTTTGGAGCACGGCCACCCGACCATCAAC  
AGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATTTTACCATTGATCATGTGGTCTTCGGC  
GGAGGGACCAAGCTGACCGTTCTA ( 配列番号 1093)

20

TCN-550 (5096\_F06) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

SYVLTQAPSVSVAPGQTARITCGGNAIGSKKVHWHYQHKAGQAPVLVVYDDTDRPSGIPERFSGSNSW  
STATLTINRVEAGDEADYYCQVWDFTIDHVVFGGGTKLTVL ( 配列番号 1094)

TCN-550 (5096\_F06) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: GGNAIGSKKVH ( 配列番号 1095)  
CDR 2: DDTDRPS ( 配列番号 1096)  
CDR 3: QVWDFTIDHVV ( 配列番号 1097)

30

TCN-550 (5096\_F06) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGNAIGSKKVH ( 配列番号 1095)  
CDR 2: DDTDRPS ( 配列番号 1096)  
CDR 3: QVWDFTIDHVV ( 配列番号 1097)

TCN-551 (5243\_D01) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GAGGTGCAACTGGTTCAGTCTGGATCAGAGGIGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT  
GGCTACAGCTTTAGCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCACATGCCCGGGAAAGGCCTGGAATGGATGGGGATC  
ATTTATCCTGGTGAATCTGATACCAGATACAGCCCGTCTTCCAAGGCCAGGTCACCATGTCAGCCGACAAGTCC  
AGCAGCACCGTCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATTTATTATTGTGCGAGACGGGGC  
GGACATAGTTTTGGATATGGGTGCGGGGGGGACACGCACAGTGAATTCGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC  
ACCGTCTCGAGC ( 配列番号 1098)

40

【 0 3 5 8】

【化 1 3 9】

TCN-551 (5243\_D01) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

EVQLVQSGSEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRHMPGKGLEWMGIIYPGDSTRYSPSFQGG  
VTMSADKSSSTVYLQWSSLKASDTAIYYCARRGGHSFGYGSGGDTHSEFDSWGQGLTVTVSS ( 配  
列番号 1099)

TCN-551 (5243\_D01) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: NYWIG ( 配列番号 1100)  
CDR 2: IIYPGDSTRYSPSFQG ( 配列番号 1101)  
CDR 3: RGGHSFGYGS GGDTHSEFDS ( 配列番号 1102)

10

TCN-551 (5243\_D01) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GYSFSN ( 配列番号 1103)  
CDR 2: IIYPGDS DTR ( 配列番号 1104)  
CDR 3: RGGHSFGYGS GGDTHSEFDS ( 配列番号 1102)

TCN-551 (5243\_D01) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGTCTGTATTGACGCAGTCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCACTCTCCTGCTCTGGAAGC  
GACTCCAACATTGGTGATTATTTTGTATGTTGGTACCAGCACCTCCCAGGAAAACCCCCCACTCCTCATCTAT  
GAAAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCCTGGGC  
ATCACCGGAATCCAGACCGGGGACGAGGCCGATTACTACTGCGCAACTTGGGATGGCAGCCTGAGTCTTGGGTG  
TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTTCTA ( 配列番号 1105)

20

TCN-551 (5243\_D01) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

QSVLTQSPSVSAAPGQKVTISCSGSDSNIGDYFVCWYQHLPKPPQLLIYENNKRPSGIPDRFSGSKSGT  
SATLGITGIQTGDEADYYCATWDGSLSAWVFGGGTKLTVL ( 配列番号 1106)

TCN-551 (5243\_D01) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: SGSDSNIGDYFVC ( 配列番号 1107)  
CDR 2: ENNK RPS ( 配列番号 1108)  
CDR 3: ATWDGSLSAWV ( 配列番号 1109)

30

TCN-551 (5243\_D01) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: SGSDSNIGDYFVC ( 配列番号 1107)  
CDR 2: ENNK RPS ( 配列番号 1108)  
CDR 3: ATWDGSLSAWV ( 配列番号 1109)

TCN-552 (5249\_I23) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTCCAAGTGGTGACGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAGGGTCTCCTGCCAGGCTTCT  
GGAGGCACCTTCATGAATTATGCTATCATTTGGGTGCGACGGGCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCCCTGTCTTTCTACACCAAACCTACGCACAGATGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTTCCACGGACGAATCC  
AGGAGCACATCCTTCTTGAAGTACCAACCTGAGATATGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGCGAATT  
TATCACGGTGGTAACTCCGGCTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号  
1110)

40

【 0 3 5 9】

【化 1 4 0】

TCN-552 (5249\_I23) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQVVQSGAEVKKPGSSVRVSCQASGCTFMNYAIIWVRRAPGQGLEWMGGIIPVFPTPNYAQMFAQ  
RVTISTDESSTSFLELTNLRYEDTAVYYCAR**RIYHGGNSGFDF**WGQGLTLTVSS ( 配列番号 1111)

TCN-552 (5249\_I23) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: NYAII ( 配列番号 1112)  
CDR 2: IIPVFPTPNYAQMFAQ ( 配列番号 1113)  
CDR 3: RIYHGGNSGFDF ( 配列番号 1114)

10

TCN-552 (5249\_I23) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GGTFMN ( 配列番号 1115)  
CDR 2: IIPVFPTPN ( 配列番号 1116)  
CDR 3: RIYHGGNSGFDF ( 配列番号 1114)

TCN-552 (5249\_I23) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GAAATTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
AGTCAGAGTGTGGCAACTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGAT  
TCATCCAACAGGGCCCTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC  
AGCAGCCTCGCGCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAAGTGGCCTCCCATGTACAGTTTT  
GGCCATGGGACCAAGCTGGAGATCAAA ( 配列番号 1117)

20

TCN-552 (5249\_I23) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNLYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRAPGIPARFSGSGSGT  
DFTLTISSLAPEDFAVYYC**QQRSKWPPMYS**FGHGTKLEIK ( 配列番号 1118)

TCN-552 (5249\_I23) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RASQSVGNLYLA ( 配列番号 1119)  
CDR 2: DSSNRAP ( 配列番号 1120)  
CDR 3: QQRSKWPPMYS ( 配列番号 1121)

30

TCN-552 (5249\_I23) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RASQSVGNLYLA ( 配列番号 1119)  
CDR 2: DSSNRAP ( 配列番号 1120)  
CDR 3: QQRSKWPPMYS ( 配列番号 1121)

TCN-553 (5261\_C18) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTCCAGGTGGTGCAGTCTGGGACTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCCAGACTTCT  
GGAGGCAGGTTCATGAGTTATGCTATCACCTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGC  
ATCGTCCCTGTCTTCGGAACAGCAAACACGCTCAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATCACCACGGACGATTCC  
ACGCGCACAGCCTATATGGAGTTGAGCAGCCTGAGAAGTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGGGTTCCGATAC  
GGCTCTGGTTACGGGTTTGACTCCTGGGGCCAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号 1122)

40

TCN-553 (5261\_C18) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQVVQSGTEVKKPGSSVKVSCQTSGGRFMSYAITWVRQAPGQGLEWMGGIVPVFGTANYAQKFQ  
GRVTITDDSTRTAYMELSSLRSEDFAVYYCGF**RYGSGYGFDS**WGQGLTLTVSS ( 配列番号 1123)

【 0 3 6 0】

【化 1 4 1】

TCN-553 (5261\_C18) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: SYAIT ( 配列番号 1124)  
 CDR 2: GIVPVFGTANYAQKFQG ( 配列番号 1125)  
 CDR 3: RYGSYGFDS ( 配列番号 1126)

TCN-553 (5261\_C18) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GGRFMS ( 配列番号 1127)  
 CDR 2: GIVPVFGTAN ( 配列番号 1128)  
 CDR 3: RYGSYGFDS ( 配列番号 1126)

10

TCN-553 (5261\_C18) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
 AGTCAGAGTGTTAGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTATCAGAAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT  
 GGTGCTTCCACTAGGGCCACTGGCATCCCGGACCGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAGC  
 ATCAGTAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCACTTTGGTACCTCAGTCTTCACTTTCGGC  
 GGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA ( 配列番号 1129)

TCN-553 (5261\_C18) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

EIVLTQSPGTL~~SL~~SPGERATL~~SC~~RASQSVSSSYLA~~WYQKKPGQAPRLLIY~~GASTRATGIPDRFTGSGSGT  
 DFTLSISRLEPEDFAVYYCQHFGTSVFTFGGGTKVEIK ( 配列番号 1130)

20

TCN-553 (5261\_C18) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RASQSVSSSYLA ( 配列番号 944)  
 CDR 2: GASTRAT ( 配列番号 755)  
 CDR 3: QHFGTSVFT ( 配列番号 1131)

TCN-553 (5261\_C18) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RASQSVSSSYLA ( 配列番号 944)  
 CDR 2: GASTRAT ( 配列番号 755)  
 CDR 3: QHFGTSVFT ( 配列番号 1131)

30

TCN-554 (5277\_M05) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGATCTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
 GGATACACCTTCACCGACTACTATATTCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
 ATCAACCCTGAAAGTGGTGACACAAAGTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCC  
 ATCACCACAGCCTACATGGAGCTGGGTAGGCTGAGATCCGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGTA  
 AGTACGACCTGGAGCTGGTTCGCCCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号  
 1132)

TCN-554 (5277\_M05) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGADLKPGASVKVSKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPESGDTKYAQKFQ  
 GRVTMTDRDTSITTAYMELGRLRSDDTAVYYCARDVSTTWSWFAPWGQGLTVTVSS ( 配列番号  
 1133)

40

TCN-554 (5277\_M05) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: DYYIH ( 配列番号 1134)  
 CDR 2: WINPESGDTKYAQKFQG ( 配列番号 1135)  
 CDR 3: DVSTTWSWFAP ( 配列番号 1136)

【 0 3 6 1】



【化 1 4 2】

TCN-554 (5277\_M05) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GYTFTD ( 配列番号 1137)  
CDR 2: WINPESGDTK ( 配列番号 1138)  
CDR 3: DVSTTWSWFAP ( 配列番号 1136)

TCN-554 (5277\_M05) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCAGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAGGTCC  
AGCCAGAGTATTTCCACAACCTCCAACAATGAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT  
AAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACA  
GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATAATGCT  
CCGCTCACITTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA ( 配列番号 1139)

10

TCN-554 (5277\_M05) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSIFHNSNNENYLAWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRF  
SGSGSGTDFTLTSSLQAEDVAVYFCQQYYNAPLTFGGGTKEIK ( 配列番号 1140)

TCN-554 (5277\_M05) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RSSQSIFHNSNNENYLA ( 配列番号 1141)  
CDR 2: WASTRES ( 配列番号 957)  
CDR 3: QQYYNAPLT ( 配列番号 1142)

20

TCN-554 (5277\_M05) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RSSQSIFHNSNNENYLA ( 配列番号 1141)  
CDR 2: WASTRES ( 配列番号 957)  
CDR 3: QQYYNAPLT ( 配列番号 1142)

TCN-555 (5246\_L16) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCATGCACGGCTTCT  
GGAGGCATCTTCAGGAAGAATGCAATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCGCAGTCTTTAACACAGCAAATTACGCGCAGAAGTTCAGAACAGAGTCAAAATTACCGCAGACGAGTCA  
GGCAATACGGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGACATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTCACCCA  
AAATATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATCCGGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列  
番号 1143)

30

TCN-555 (5246\_L16) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSTASGGIFRKN~~NAIS~~WVRQAPGQGLEWMGCI~~IAV~~NTANYAQKFQN  
RVKITADESGNTAYMELSSLTSDDTAVYYCASH~~PKYFY~~SGSYPDFWGGTGLVTVSS ( 配列番号  
1144)

TCN-555 (5246\_L16) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: KNAIS ( 配列番号 796)  
CDR 2: GIIAVNTANYAQKFQN ( 配列番号 797)  
CDR 3: HPKYFYSGSYPDF ( 配列番号 798)

40

【 0 3 6 2】

【化 1 4 3】

TCN-555 (5246\_L16) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GGIFRK ( 配列番号 799)  
 CDR 2: GIIAVFNTAN ( 配列番号 800)  
 CDR 3: HPKYFYGSGSYPDF ( 配列番号 798)

TCN-555 (5246\_L16) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 CAATCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTCTCTGGACAGTCAATCACCATCTCCTGTACTGGTGGC  
 AGCAGTGATATTGGTGGCTTCTAACTCTGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCGTTATT  
 TTTGATGTCACTGAGCGACCCTCAGGGGTCCCGCATCGGTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTG  
 ACCGTCTCTGGGCTCCAGCCTGACGACGAGGCTGATTATTTCTGCTGCGCATATGGAGGCAAATATCTTGTGGTC  
 TTCCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTTCTA ( 配列番号 1145)

10

TCN-555 (5246\_L16) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

QSALTQPRSVSGSPGQSITISCTGGSSDIGASNSVSWYQHPGKAPKLVIFDVTERPSGVPHRFSGSKSG  
 NTASLTVSGLQPDDEADYFCCAYGGKYLVVFGGGTKVTVL ( 配列番号 1146)

TCN-555 (5246\_L16) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: TGGSSDIGASNSVS ( 配列番号 1147)  
 CDR 2: DVTERPS ( 配列番号 804)  
 CDR 3: CAYGGKYL ( 配列番号 805)

20

TCN-555 (5246\_L16) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: TGGSSDIGASNSVS ( 配列番号 1147)  
 CDR 2: DVTERPS ( 配列番号 804)  
 CDR 3: CAYGGKYL ( 配列番号 805)

TCN-556 (5089\_K12) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 CAGGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
 GGATACACCTTCATCGGCTATGATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
 ATCAACGCTAAAAGAGGTGGCACAACTATGCACAAAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCT  
 ATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAACAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGTG  
 GGGTCACGAACCTACGATTTTGGAGTTCTCAACCCGGAATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC  
 TCGAGC ( 配列番号 1148)

30

TCN-556 (5089\_K12) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIGYDMHWVRQAPGQGLEWMGWINAKRGGTNYAQKF  
 QGRVTMTRDTSISTAYMELNSLRSDDAVYYCARGVGSRTTIFGVLNPEFDYWGQGLTVTVSS ( 配  
 列番号 1149)

TCN-556 (5089\_K12) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: GYDMH ( 配列番号 1150)  
 CDR 2: WINAKRGGTNYAQKFQG ( 配列番号 1151)  
 CDR 3: GVGSRRTTIFGVLNPEFDY ( 配列番号 1152)

40

TCN-556 (5089\_K12) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GYTFIG ( 配列番号 1153)  
 CDR 2: WINAKRGGTN ( 配列番号 1154)  
 CDR 3: GVGSRRTTIFGVLNPEFDY ( 配列番号 1152)

【 0 3 6 3】

【化 1 4 5】

TCN-556 (5089\_K12) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGATCC  
AGCAGTGACGTTGGTGGTTATGACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCAACTCCTGATT  
TATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTG  
ACCGTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGCGGGCAACTACAATCATGTC  
TTCGGACCTGGGACCAAGGTCACCGTTCTA ( 配列番号 1155)

TCN-556 (5089\_K12) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGSSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPKLLIYE**VT**KRPSGVPDRFSGSKS  
GNTASLTVSGLQAEDEADYYC**SSYAGNYNHV**FGPGTKVTVL ( 配列番号 1156)

TCN-556 (5089\_K12) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: TGSSSDVGGYDYVS ( 配列番号 1157)  
CDR 2: EVTKRPS ( 配列番号 1158)  
CDR 3: SSYAGNYNHV ( 配列番号 1159)

TCN-556 (5089\_K12) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: TGSSSDVGGYDYVS ( 配列番号 1157)  
CDR 2: EVTKRPS ( 配列番号 1158)  
CDR 3: SSYAGNYNHV ( 配列番号 1159)

TCN-557 (5081\_A04) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGACACACCTTACCCGGCTACTACATACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
ATCAACCCTGACAGTGGTGCCACCAGTTCTGCACAGAACTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCGGGGACACGTCC  
TCTAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGTAGGCTGAGTTTTGACGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGTACTG  
TTTACCAGTCTTTTACTTCTGGGGTGAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号 1160)

TCN-557 (5081\_A04) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GHTFTG**YYIHWVRQAPGQGLEWMG**WINPDSGATSSAQN**FQ  
GRVTMTGDTSSSTAYMELSRFSDDTAVYYCAR**VLFTSP**PDFWGEGLTVTVSS ( 配列番号 1161)

TCN-557 (5081\_A04) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: GYYIH ( 配列番号 1162)  
CDR 2: WINPDSGATSSAQN**FQ** ( 配列番号 1163)  
CDR 3: **VLFTSP**PDF ( 配列番号 1164)

TCN-557 (5081\_A04) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: **GHTFTG** ( 配列番号 1165)  
CDR 2: WINPDSG**ATS** ( 配列番号 1166)  
CDR 3: **VLFTSP**PDF ( 配列番号 1164)

TCN-557 (5081\_A04) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGGCTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGGCTCCAGC  
ACTGGAGCTGTCAACAGGGGTCAATTATCCCTATTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGGCACTCATT  
TATGATAGTGCAGGCAACAGACACTCCTGGACTCCCGCCGATTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCC

【 0 3 6 4 】

## 【化 1 4 6】

CTGACCCTTTTCGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGAGTATTACTGCTTGCTCTCCTATAGTGGTGTCTGGGTG  
TTCGGCGGAGGGACGAAGCTGACCGTTCTA ( 配列番号 1167)

TCN-557 (5081\_A04) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

QAVVTQEPSLAVSPGGTVTLTCGSSTGAVTRGHYPYWFQKPGQAPRALIYDSAGNRHSWTPARFSG  
SLLGGKAALTLGAQPEDEAEYYCLLSYSGVWVFGGGTKLTVL ( 配列番号 1168)

TCN-557 (5081\_A04) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: GSSTGAVTRGHYPY ( 配列番号 1169)  
CDR 2: DSAGNRHS ( 配列番号 1170)  
CDR 3: LLSYSGVWV ( 配列番号 1171)

10

TCN-557 (5081\_A04) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GSSTGAVTRGHYPY ( 配列番号 1169)  
CDR 2: DSAGNRHS ( 配列番号 1170)  
CDR 3: LLSYSGVWV ( 配列番号 1171)

TCN-558 (5248\_H10b) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGGAGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGACCTCGGTGAAGGTCTCCTGCACGGCCTCT  
GGAAGTGTCTTCACCAATTATGGAATTAGTTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCCCTCTCTTTGGCGCAGCCAAGTACGCACAGAAATTCCAGGGCAGAGTCACCATCACAGCGGACGAATCC  
ACGAAGACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGACATCTAAAGACACGGCCATATATTTCTGTGCGAAGGCCCCC  
CGTGTCTACGAGTACTACTTTGATCAGTGGGGCCAGGGAACCCAGTCACCGTCTCCTCA ( 配列番号  
1172)

20

TCN-558 (5248\_H10b) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QVQLVQSGSEVKKPGTSVKVSCTASGSVFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGGIPLFGAAKYAQKFQ  
RVTITADESTKTVYMELSRLLTSKDTAIYFCAKAPRVYEYYFDQWGQGTPTVTVSS ( 配列番号 914)

TCN-558 (5248\_H10b) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: NYGIS ( 配列番号 915)  
CDR 2: GIPLFGAAKYAQKFQG ( 配列番号 916)  
CDR 3: APRVYEYYFDQ ( 配列番号 917)

30

TCN-558 (5248\_H10b) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: GSVFTN ( 配列番号 918)  
CDR 2: GIPLFGAAK ( 配列番号 919)  
CDR 3: APRVYEYYFDQ ( 配列番号 917)

TCN-558 (5248\_H10b) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
GAAATAGTGATGACGCAGTTTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGGGAACGAGTCACCCCTCTCCTGTAGGGCC  
AGTCAGAGTGTAGCAACAATTTAGCCTGGTACCAGCAAAAACCTGGCCAGCCTCCAGGCTCCTCATCTATGAT  
GCATCTACCAGGGCCACGGGTGTCCAGCCAAGTTAGTGGCACTGGGTCTGGCACAGAGTTCACTCTCAGCATC  
AGCAGCCTGCAGTCCGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGTCAGCAGTATCACAACTGGCCTCCCTCGTACAGTTTT  
GGCCTGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA ( 配列番号 1173)

40

## 【0 3 6 5】

【化 1 4 7】

TCN-558 (5248\_H10b) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

EIVMTQFPATLSVSPGERVTLSCRASQSVSNLAWYQQKPGQPRLLIYDASTRATGVPAKFSGTGSGT  
EFTLSISLQSEDFAVYYCQQYHNWPPSYSFGLGTKLEIK ( 配列番号 862)

TCN-558 (5248\_H10b) 軽鎖Kabat CDR:  
CDR 1: RASQSVSNLA ( 配列番号 863)  
CDR 2: DASTRAT ( 配列番号 864)  
CDR 3: QQYHNWPPSYS ( 配列番号 865)

10

TCN-558 (5248\_H10b) 軽鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RASQSVSNLA ( 配列番号 863)  
CDR 2: DASTRAT ( 配列番号 864)  
CDR 3: QQYHNWPPSYS ( 配列番号 865)

TCN-559 (5097\_G08) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAAGAGCAGCTGGTGCACTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
AGAAAGTCCTTCATTGGCTACTATGTACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
ATCAGCCCTGACAGTGATGCCACAAAGTACGCACAGAAGTTTCAGGGCTCCGTCATCATGACCAGGGACACGTCC  
GTCAGCACAGTGTACATGGAGCTGAGTAGGCTGACATCTGAÇGACACGGCCCTTTATTACTGTCTCCTTTTCGA  
GGTGGAAACTCCCTCTCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号 1174)

20

TCN-559 (5097\_G08) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
(Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

QEQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASRKSEFIGYYVHWVRQAPGQGLEWMGWISPDSDATKYAQKFQ  
GSVIMTRDTSVSTVYMELSRLLTSDDTALYYCLLFRGGSLSSWGQGLTVTVSS ( 配列番号 1175)

TCN-559 (5097\_G08) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
CDR 1: GYYVH ( 配列番号 1176)  
CDR 2: WISPDSATKYAQKFQG ( 配列番号 1177)  
CDR 3: FRGGSLS ( 配列番号 1178)

30

TCN-559 (5097\_G08) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
CDR 1: RKSFIG ( 配列番号 1179)  
CDR 2: WISPDSATK ( 配列番号 1180)  
CDR 3: FRGGSLS ( 配列番号 1178)

TCN-559 (5097\_G08) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCAAGGAGGACAGTCACCCTCACCTGTGGCTCCAGC  
ACTGGACCTGTACCAGTGGTCATTATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGACATTGATT  
TCTGCTACATCCAACACACACTCCTGGACACCTGCCCGCTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAGAGCTGCCCTG  
ACCTTTTCGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGACTATTATTGCTTTCTCTCCTACAGTGGTGCTTGGGTGTTT  
GGCGGAGGGACCACGCTGACÇGTTCTA ( 配列番号 1181)

40

TCN-559 (5097\_G08) 軽鎖可変領域アミノ酸配列 (Kabat CDRは太字、  
Chothia CDRは下線)

QAVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGPVTSGHYPYWFQQKPGQAPRTLISATSNTHSWTPARFSGSL  
LGGRAALTLGAQPEDEADYYCFLSYSGAWVFGGGTTLTVL ( 配列番号 1182)

【0 3 6 6】

【化 1 4 8】

TCN-559 (5097\_G08) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: GSSTGPVTS GHYPY ( 配列番号 1183)  
 CDR 2: ATSNTHS ( 配列番号 1184)  
 CDR 3: FLSYSGAWV ( 配列番号 1185)

TCN-559 (5097\_G08) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GSSTGPVTS GHYPY ( 配列番号 1183)  
 CDR 2: ATSNTHS ( 配列番号 1184)  
 CDR 3: FLSYSGAWV ( 配列番号 1185)

10

TCN-560 (5084\_P10) 重鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 GAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
 GGATTTATCTTTAGAAATTACTGGATGAGCTGGGTCCGGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAAAC  
 ATAAACAAGATGGAAGAGAGAAGTACTATGTGGACTCTCTGAGGGGCCGAGTCAACATCTCCAGAGACAACGCC  
 GAGAACTCATTGTATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTTTATTTCTGTGCGAGAGCTCGG  
 ATGGTGGTGGTTACTGGCGATGGTTTTGATGTCTGGGGCCATGGGACAATGGTCACCGTCTCGAGC ( 配列番号  
 1186)

TCN-560 (5084\_P10) ガンマ重鎖可変領域アミノ酸配列:  
 (Kabat CDRは太字、Chothia CDRは下線)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIERNYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGREKYYVDSLRL  
 GRVNSIRDNAENSLYLMNSLRVEDTAVYFCARARMVVVTGDGFDVWGHGTMVTVSS ( 配列番号  
 1187)

20

TCN-560 (5084\_P10) ガンマ重鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: NYWMS ( 配列番号 1188)  
 CDR 2: NIKQDGREKYYVDSLRLG ( 配列番号 1189)  
 CDR 3: ARMVVVTGDGFDV ( 配列番号 1190)

TCN-560 (5084\_P10) ガンマ重鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: GFIFRN ( 配列番号 1191)  
 CDR 2: NIKQDGREKY ( 配列番号 1192)  
 CDR 3: ARMVVVTGDGFDV ( 配列番号 1190)

30

TCN-560 (5084\_P10) 軽鎖可変領域ヌクレオチド配列:  
 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
 AGTCAGAATATTAAGAGGTATTTCAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT  
 GCATCCAATTTAGAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGCCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC  
 AGCAGTCTGCAACCTGAGGATTTTGC GACTTATTACTGTCAGCAGAGTTTCAGTAAATCGTGGACATTTCGGCCAA  
 GGGACCAACGTGGACATCAAA ( 配列番号 1193)

TCN-560 (5084\_P10) 軽鎖可変領域アミノ酸配列(Kabat CDRは太字、  
 Chothia CDRは下線)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASONIKRYFNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLENGVPSRFSGSGSGT  
 DFTLTISLQPEDFATYYCQQSFSKSWTFGQGTNVDIK ( 配列番号 1194)

40

TCN-560 (5084\_P10) 軽鎖Kabat CDR:  
 CDR 1: RASQNIKRYFN ( 配列番号 1195)  
 CDR 2: AASNLEN ( 配列番号 1196)  
 CDR 3: QQSFSKSWT ( 配列番号 1197)

【0 3 6 7】

【化 1 4 9】

TCN-560 (5084\_P10) 軽鎖Chothia CDR:  
 CDR 1: RASQNIKRYFN ( 配列番号 1195)  
 CDR 2: AASNLEN ( 配列番号 1196)  
 CDR 3: QQSFSKSWT ( 配列番号 1197)

本発明は、CDR 1 および CDR 2 を含む可変重鎖 (V<sub>H</sub>) 領域を含み、V<sub>H</sub> 領域は、ヒトIGHV1 (もしくは特に、IGHV1-18、IGHV1-2、IGHV1-69、IGHV1-8)、IGHV2 (もしくは特に、IGHV2-5)、IGHV3 (もしくは特に、IGHV3-30、IGHV3-33、IGHV3-49、IGHV3-53、66、IGHV3-7)、IGHV4 (もしくは特に、IGHV4-31、IGHV4-34、IGHV4-39、IGHV4-59、IGHV4-61)、もしくはIGHV5 (もしくは特に、IGHV5-51) V<sub>H</sub> 生殖系列配列またはその対立遺伝子、あるいはIGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、もしくはIGHV5 V<sub>H</sub> 生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と相同である核酸配列によってコードされる、単離された完全ヒトモノクローナル抗HA抗体またはその断片を提供する。一態様では、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、またはIGHV5 V<sub>H</sub> 生殖系列配列と相同である核酸配列は、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、またはIGHV5 V<sub>H</sub> 生殖系列配列またはその対立遺伝子と少なくとも75%相同である。例示的な対立遺伝子には、それだけには限定されないが、

【0368】

【化 1 5 0】

## IGHV1-

18\*01, IGHV1-2\*02, IGHV1-2\*04, IGHV1-69\*01, IGHV1-69\*05, IGHV1-69\*06, IGHV1-69\*12, IGHV1-8\*01, IGHV2-5\*10, IGHV3-30-3\*01, IGHV3-30\*03, IGHV3-30\*18, IGHV3-33\*05, IGHV3-49\*04, IGHV3-53\*01, IGHV3-66\*03, IGHV3-7\*01, IGHV4-31\*03, IGHV4-31\*06, IGHV4-34\*01, IGHV4-34\*02, IGHV4-34\*03, IGHV4-34\*12, IGHV4-39\*01, IGHV4-59\*01, IGHV4-59\*03, IGHV4-61\*01, IGHV4-61\*08, および IGHV5-51\*01

が含まれる。各対立遺伝子の例示的な配列を以下に示す。

【0369】

【化 1 5 1】

## IGHV1-18\*01ヌクレオチド配列 ( 配列番号 1198)

CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
 GGTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
 ATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCC  
 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

## IGHV1-2\*02ヌクレオチド配列 ( 配列番号 1199)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
 GGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
 ATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCC  
 ATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

## IGHV1-2\*04ヌクレオチド配列 ( 配列番号 1200)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
 GGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
 ATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCTGGGTACCATGACCAGGGACACGTCC  
 ATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

【0370】

10

20

30

40

50

【化 1 5 2】

## IGHV1-69\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1201)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

## IGHV1-69\*05 ヌクレオチド配列 (配列番号 1202)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGAGA

10

## IGHV1-69\*06 ヌクレオチド配列 (配列番号 1203)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGAGAGA

## IGHV1-69\*12 ヌクレオチド配列 (配列番号 1204)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGAGAGA

20

## IGHV1-8\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1205)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGATACACCTTCACCAAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
ATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTCC  
ATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGAGAGG

## IGHV2-5\*10 ヌクレオチド配列 (配列番号 1206)

CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCCTACGCTGGTGAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCT  
GGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTT  
GCACCTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAGGACACC  
TCCAAAACAGGTGGTCCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGG

30

## IGHV3-30\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1207)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
GGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT  
ATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCC  
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAGA

## IGHV3-30\*03 ヌクレオチド配列 (配列番号 1208)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
GGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT  
ATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCC  
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAGAGA

## IGHV3-30\*18 ヌクレオチド配列 (配列番号 1209)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
GGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT  
ATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCC  
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGA

40

【0 3 7 1】



【化 1 5 3】

## IGHV3-33\*05 ヌクレオチド配列 (配列番号 1210)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCT  
GGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTT  
ATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCC  
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

## IGHV3-49\*04 ヌクレオチド配列 (配列番号 1211)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCT  
GGATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTC  
ATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGAT  
GATTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACTAGA  
GA

10

## IGHV3-53\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1212)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
GGGTTCACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTT  
ATTTATAGCGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG  
AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

## IGHV3-66\*03 ヌクレオチド配列 (配列番号 1213)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCATGAGGTGAAGCAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGTTACAGTTTACCACCTATGGTATGAATTGGGTGCCACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
TTCAACACCTACACTGGGAACCCAACATATGCCAGGGCTTCACAGGACGGTTTGTCTTCTCCATGGACACCTCT  
GCCAGCACAGCATACCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACATGGCCATGTATTACTGTGCGAGATA

20

## IGHV3-7\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1214)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT  
GGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAAC  
ATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCC  
AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

## IGHV4-31\*03 ヌクレオチド配列 (配列番号 1215)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT  
GGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACG  
TCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

30

## IGHV4-31\*06 ヌクレオチド配列 (配列番号 1216)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT  
GGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACG  
TCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

## IGHV4-34\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1217)

CAGCTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT  
GGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATAATCCGTAGACACG  
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

## IGHV4-34\*02 ヌクレオチド配列 (配列番号 1218)

CAGGTGCAGCTACAACAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTAT  
GGTGGGTCCCTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAA  
ATCAATCATAGTGGGAAGCACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG  
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG

40

【0 3 7 2】

【化 1 5 4】

## IGHV4-34\*03 ヌクレオチド配列 (配列番号 1219)

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTAT  
GGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAA  
ATCAATCATAGTGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG  
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTG

## IGHV4-34\*12 ヌクレオチド配列 (配列番号 1220)

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTAT  
GGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAA  
ATCATTATAGTGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG  
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA

10

## IGHV4-39\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1221)

CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT  
GGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACG  
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACA

## IGHV4-59\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1222)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTAAAGACTGGAGGGGTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC  
TGGATTACCTTCAGTAGCTCTGCTATGCACTGGGTCCACCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAGTGGGTCTCAGT  
TATTAGTACAAGTGGTGATACCGTACTCTACACAGACTCTGTGAAGGGCTGATTACCATCTCTAGAGACAATGC  
CCAGAATTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGACGACATGGCTGTGTATTACTGTGTGAAAGA

20

## IGHV4-59\*03 ヌクレオチド配列 (配列番号 1223)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTAT  
ATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG  
AACCAATTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG

## IGHV4-61\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1224)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT  
GGTGGCTCCGTGAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATT  
GGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACG  
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

30

## IGHV4-61\*08 ヌクレオチド配列 (配列番号 1225)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCATGAGGTGAAGCAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGCCTTCT  
GGTTACAGTTTCACCACCTATGGTATGAATTGGGTGCCACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG  
TTCAACACCTACACTGGGAACCCAAACATATGCCAGGGCTTCACAGGACGGTTTGTCTTCTCCATGGACACCTCT  
GCCAGCACAGCATACCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACATGGCCATGTATTACTGTGCGAGATA

## IGHV5-51\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1226)

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT  
GGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC  
ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC  
ATCAGCACCGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACA

本発明の特定の実施形態では、抗体は、ヒト I G K V 1 (または特に、I G K V 1-1  
7、I G K V 1-27、I G K V 1-39、I G K V 1 D-39、I G K V 1-5)、I  
G K V 2 (または特に、I G K V 2-30)、I G K V 3 (または特に、I G K V 3-1  
1、I G K V 3-15、I G K V 3-20)、I G K V 4 (または特に、I G K V 4-1  
、I G K V 4-1)、I G L V 1 (または特に、I G L V 1-40、I G L V 1-44、  
I G L V 1-55)、I G L V 2 (または特に、I G L V 2-11、I G L V 2-14、  
I G L V 2-8)、I G L V 3 (または特に、I G L V 3-21もしくはI G L V 3-2  
5)、I G L V 7 (または特に、I G L V 7-43もしくはI G L V 7-46)、または  
I G L V 9 (または特に、I G L V 9-49)、あるいはその対立遺伝子によってコード  
される可変軽鎖 (V L) 領域をさらに含む。V<sub>L</sub> 生殖系列遺伝子配列 I G K V 1、I G K  
V 2、I G K V 3、I G K V 4、I G L V 1、I G L V 2、I G L V 3、I G L V 7、も

40

50

しくは I G L V 9 またはその対立遺伝子、あるいは I G K V 1、I G K V 2、I G K V 3、I G K V 4、I G L V 1、I G L V 2、I G L V 3、I G L V 7、もしくは I G L V 9

V<sub>L</sub> 生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と相同であるヌクレオチド酸配列。さらに、I G K V 1、I G K V 2、I G K V 3、I G K V 4、I G L V 1、I G L V 2、I G L V 3、I G L V 7、もしくは I G L V 9 V<sub>L</sub> 生殖系列配列またはその対立遺伝子と相同である核酸配列は、I G K V 1、I G K V 2、I G K V 3、I G K V 4、I G L V 1、I G L V 2、I G L V 3、I G L V 7、もしくは I G L V 9 V<sub>L</sub> 生殖系列配列またはその対立遺伝子と少なくとも 65% 相同である。

【0373】

【化155】

10

**IGKV1-17\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1227)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
AGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCT  
GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCATCTCACAATC  
AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCC

**IGKV1-27\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1228)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCG  
AGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATGCT  
GCATCCACTTTGCAATCAGGGGTCCCATCTCGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC  
AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAGTATAACAGTGCCCTCC

20

**IGKV1-39\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1229)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT  
GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC  
AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCC

**IGKV1D-39\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1230)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT  
GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC  
AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCC

**IGKV1-5\*03 ヌクレオチド配列 (配列番号 1231)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCC  
AGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAG  
GCGTCTAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCATCTCACCATC  
AGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTCTCC

30

**IGKV2-30\*02 ヌクレオチド配列 (配列番号 1232)**

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCT  
AGTCAAAGCCTCGTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGG  
CGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCAGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTACGCGGCAGTGGGTACAGGCACTGAT  
TTCACACTGAAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCT  
CC

【0374】

40

【化 1 5 6】

## IGKV3-11\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1233)

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGAT  
GCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC  
AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCC

## IGKV3-15\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1234)

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
AGTCAGAGTGTTAGCAGCACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGAT  
GCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATC  
AGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCC

10

## IGKV3-20\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1235)

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT  
GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC  
ATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCC

## IGKV4-1\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1236)

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC  
AGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT  
AAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACA  
GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAIATTATAGTACT  
CCTCC

20

## IGLV1-40\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1237)

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGC  
AGCTCCAACATCGGGCAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATC  
TATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTG  
GCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGTTC

## IGLV1-44\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1238)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGC  
AGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTAT  
AGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCC  
ATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTCC

30

## IGLV1-51\*02 ヌクレオチド配列 (配列番号 1239)

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGC  
AGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATCTAT  
GAAAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTACGCCACCCTGGGC  
ATCACCAGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGTCTG

## IGLV2-11\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1240)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACC  
AGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACCTCATGATT  
TATGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTG  
ACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTTC

40

## IGLV2-14\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1241)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACC  
AGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACCTCATGATT  
TATGAGGTCACTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTG  
ACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAGCAGCAGCACTCTC

【0 3 7 5】

【化 1 5 7】

## IGLV2-8\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1242)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACC  
AGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACCTCATGATT  
TATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCCTCCCTG  
ACCGTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGCAGGCAGCAACAATTTT

## IGLV3-21\*02 ヌクレオチド配列 (配列番号 1243)

TCCTATGAGCTGACACAGCTACCCCTCGGTGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT  
GTACTGGGGGAAAAATTATGCTGACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGAGTTGGTGATATACGAAGAT  
AGTGAGCGGTACCCCTGGAATCCCTGAACGATTCTCTGGGTCCACCTCAGGGAACACGACCACCCCTGACCATCAGC  
AGGGTCTTGACCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTTTGTCTGGGGATGAGGACAATCC

10

## IGLV3-25\*03 ヌクレオチド配列 (配列番号 1244)

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCCTCGGTGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACAGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT  
GCATTGCCAAAGCAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTGATATATAAAGAC  
AGTGAGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCAGT  
GGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAGCAGTGGT

## IGLV7-43\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1245)

CAGACTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACCTCTCACCTGTGCTTCCAGC  
ACTGGAGCAGTCACCACTGGTTACTATCCAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAAGCACCCAGGGCACTGATT  
TATAGTACAAGCAACAACTCCTGACCCCTGCCCGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTG  
ACACTGTGAGGTGTGCAGCCTGAGGACGAGGCTGAGTATTACTGCCTGCTCTACTATGGTGGTGCTCAG

20

## IGLV7-46\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1246)

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACCTCTCACCTGTGGCTCCAGC  
ACTGGAGCTGTACCACTGGTCAATTATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGACACTGATT  
TATGATACAAGCAACAACTCCTGGACACCTGCCCGTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTG  
ACCCCTTTCCGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGAGTATTACTGCTTGCTCTCCTATAGTGGTGCTCGG

## IGLV7-46\*02 ヌクレオチド配列 (配列番号 1247)

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACCTCTCACCTGTGGCTCCAGC  
ACTGGAGCTGTACCACTGGTCAATTATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGACACTGATT  
TATGATACAAGCAACAACTCCTGGACACCTGCCCGTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTG  
ACCCCTTTTGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGAGTATTACTGCTTGCTCTCCTATAGTGGTGCTCGG

30

## IGLV9-49\*01 ヌクレオチド配列 (配列番号 1248)

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTACACTCACCTGCACCCTGAGC  
AGCGGCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGGTTTGTGATGCGAGTG  
GGCACTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAAT  
CGGTACCTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGG  
AGCAACTTCGTGTAACC

## IGLV9-49\*03 ヌクレオチド配列 (配列番号 1249)

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTACACTCACCTGCACCCTGAGC  
AGCGGCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGATTGTGATGCGAGTG  
GGCACTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAAT  
CGGTACCTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGG  
AGCAACTTCGTGTAACC

40

単離されたモノクローナル抗赤血球凝集素 (H A) 抗体 (すなわち、本発明の抗赤血球凝集素抗体) の重鎖は、生殖系列 V (可変) 遺伝子、例えば、IGHV 1、IGHV 2、IGHV 3、IGHV 4、もしくは IGHV 5 生殖系列遺伝子など、またはその対立遺伝子に由来する。

【0 3 7 6】

本発明の H A 抗体は、ヒト IGHV 1、IGHV 2、IGHV 3、IGHV 4、もしくは IGHV 5 生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子によってコードされる可変重鎖 (V<sub>H</sub>) 領域を含む。IGHV 1、IGHV 2、IGHV 3、IGHV 4、または IGHV 5 生殖系列遺伝子配列は、例えば、配列番号 457 ~ 485 に示されている。本発明の H

50

A抗体は、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、もしくはIGHV5生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と少なくとも75%相同である核酸配列によってコードされるV<sub>H</sub>領域を含む。好ましくは、核酸配列は、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、もしくはIGHV5生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくはIGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、もしくはIGHV5生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と少なくとも98%、99%相同である。HA抗体のV<sub>H</sub>領域は、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、もしくはIGHV5 V<sub>H</sub>生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子によってコードされるV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列と少なくとも75%相同である。好ましくはHA抗体のV<sub>H</sub>領域のアミノ酸配列は、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%の生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくは75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%の生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子によってコードされる配列と少なくとも98%、99%相同である。

10

#### 【0377】

本発明のHA抗体は、ヒトIGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、もしくはIGLV9生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子によってコードされる可変軽鎖(V<sub>L</sub>)領域も含む。ヒトIGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、もしくはIGLV9 V<sub>L</sub>生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子は、例えば、配列番号486~508に示されている。あるいは、HA抗体は、IGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、もしくはIGLV9生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と少なくとも65%相同である核酸配列によってコードされるIGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、またはIGLV9 V<sub>L</sub>領域を含む。好ましくは、核酸配列は、IGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、もしくはIGLV9生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と少なくとも65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくはIGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、もしくはIGLV9生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子と少なくとも98%、99%相同である。HA抗体のV<sub>L</sub>領域は、IGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、もしくはIGLV9生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子によってコードされるV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列と少なくとも65%相同である。好ましくはHA抗体のV<sub>L</sub>領域のアミノ酸配列は、IGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、もしくはIGLV9生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%相同であり、より好ましくはIGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV7、もしくはIGLV9生殖系列遺伝子配列またはその対立遺伝子によってコードされる配列と少なくとも98%、99%相同である。

20

30

40

#### 【0378】

##### HA抗体III

本発明は、インフルエンザウイルスの赤血球凝集素タンパク質のステム領域の標的ペプチドに対して抗体を誘導することができる免疫原に関する。免疫原は、ペプチドまたは合成ペプチドである。特に、本発明の免疫原は、1つまたは複数のエピトープまたはエピトープユニットを含む。任意選択で、免疫原は、一般的な免疫刺激剤をさらに含む。本発明のこれらの免疫原は、ウイルスによる感染を予防するためのインフルエンザAウイルスに対する抗体を誘導することができる。

50

## 【0379】

一態様では、本発明は、インフルエンザウイルスの赤血球凝集素タンパク質のステム領域に対して特異性を有する保護モノクローナル抗体によって認識されるエピトープまたはエピトープユニットを有する免疫原を提供する。

## 【0380】

抗体は、HA 1 および HA 2 ペプチドの両方に結合する。いくつかの実施形態では、エピトープは、モノクローナル抗体 D 7、D 8、F 1 0、G 1 7、H 4 0、A 6 6、D 8 0、E 8 8、E 9 0、もしくは H 9 8、またはモノクローナル抗体 D 7、D 8、F 1 0、G 1 7、H 4 0、A 6 6、D 8 0、E 8 8、E 9 0、もしくは H 9 8 の HA タンパク質への結合と競合するモノクローナル抗体によって認識される。好ましくは、エピトープは F 1 0 エピトープである。

10

## 【0381】

いくつかの実施形態では、赤血球凝集素タンパク質は、中性 pH コンフォメーションにある。

## 【0382】

免疫原は、ペプチドまたは合成ペプチドである。

## 【0383】

いくつかの態様では、免疫原は、F 1 0 エピトープの三次構造を模倣する非直鎖状配列と一緒に形成するように互いに空間的に位置した 1 つまたは複数のペプチドまたはペプチド断片を有する結合体である。任意選択で、1 つまたは複数のペプチドまたはペプチド断片は、主鎖に連結されている。結合体は、モノクローナル抗体 F 1 0 の HA タンパク質への結合と競合する。

20

## 【0384】

エピトープの e コンフォメーションは、赤血球凝集素が中性 pH コンフォメーションにあるとき、HA 1 のアミノ酸残基 1 8、3 8、3 9、4 0、および 2 9 1、ならびに HA 2 の 1 8、1 9、2 0、2 1、3 8、4 1、4 2、4 5、4 9、5 2、5 3、および 5 6 によって定義される。

## 【0385】

いくつかの実施形態では、免疫原は、以下のアミノ酸配列のうちの 1 つまたは複数を含むペプチドである。

30

## 【0386】

$[Xaa_0]_m - Xaa_1 - Xaa_2 - [Xaa_0]_p$ 、式中、好ましくは、 $Xaa_1$  は、S、T、F、H、または Y であり、 $Xaa_2$  は、H、Y、M、L、または Q である。最も好ましくは、 $Xaa_1$  は Y である。最も好ましくは、 $Xaa_2$  は、H である。

## 【0387】

$[Xaa_0]_m - Xaa_1 - Xaa_2 - [Xaa_0]_p$ 、式中、好ましくは、 $Xaa_1$  は、H、Q、Y、S、D、N、または T であり、 $Xaa_2$  は、Q、E、K、I、V、M、E、R、または T である。最も好ましくは、 $Xaa_1$  は H である。最も好ましくは、 $Xaa_2$  は Q である。

## 【0388】

$[Xaa_0]_m - Xaa_1 - Xaa_2 - Xaa_3 - Xaa_4 - [Xaa_0]_p$ 、式中、好ましくは、 $Xaa_1$  は I、V、M、または L であり、 $Xaa_2$  は、D、N、H、Y、D、A、S、または E であり、 $Xaa_3$  は G または A であり、 $Xaa_4$  は W、R、または G である。最も好ましくは、 $Xaa_1$  は V であり、 $Xaa_2$  は D であり、 $Xaa_3$  は G であり、 $Xaa_4$  は W である。

40

## 【0389】

$[Xaa_0]_m - Xaa_1 - [Xaa_0]_q Xaa_2 - Xaa_3 - [Xaa_0]_q Xaa_4 - [Xaa_0]_r Xaa_5 - [Xaa_0]_q - Xaa_6 Xaa_7 - [Xaa_0]_q - Xaa_8 - [Xaa_0]_p$ 、および  $[Xaa_0]_m - Xaa_1 - [Xaa_0]_q Xaa_2 - Xaa_3 - [Xaa_0]_q Xaa_4 - [Xaa_0]_r Xaa_5 - [Xaa_0]_q - Xaa_6 Xaa_7 - [Xaa_0]_q - Xaa_8 - [Xaa_0]_p$ 、および  $[Xaa_0]_m - Xaa_1 - [Xaa_0]_q Xaa_2 - Xaa_3 - [Xaa_0]_q Xaa_4 - [Xaa_0]_r Xaa_5 - [Xaa_0]_q - Xaa_6 Xaa_7 - [Xaa_0]_q - Xaa_8 - [Xaa_0]_p$ 、

50

$a_6 X a a_7 - [X a a_0]_s - [X a a_8]_t - [X a a_0]_p$ 、式中、好ましくは  $X a a_1$  は K、Q、R、N、L、G、F、H、または Y であり、 $X a a_2$  は S または T であり、 $X a a_3$  は Q または P であり、 $X a a_4$  は F、V、I、M、L、または T であり、 $X a a_5$  は I、T、S、N、Q、D、または A であり、 $X a a_6$  は I、V、M、または L であり、 $X a a_7$  は N、S、T、または D であり、 $X a a_8$  は I、F、V、A、または T である。最も好ましくは、 $X a a_1$  は K であり、 $X a a_2$  は T であり、 $X a a_3$  は Q であり、 $X a a_4$  は I であり、 $X a a_5$  は T であり、 $X a a_6$  は V であり、 $X a a_7$  は N であり、 $X a a_8$  は I である。

#### 【0390】

前述の配列のすべてについて、m および p は、独立して 0 または 1～100、好ましくは約 1～90、1～80、1～70、1～60、1～50、1～40、1～30、1～20、もしくは 1～10 であり、q は 2 であり、r は 3 であり、s は 0 または 2 であり、t は 0 または 1 であり、 $X a a_0$  は、独立して任意のアミノ酸である。好ましくは、s は 2 であり、t は 1 である。

#### 【0391】

本発明のいくつかの態様では、1 つまたは複数のアミノ酸は D-アミノ酸である。

#### 【0392】

任意選択で、免疫原は、アジュバントをさらに含み、または担体に結合体化されている。

#### 【0393】

様々な態様では、本発明は、1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、および／またはアジュバントと一緒に免疫原を含有する組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、抗インフルエンザ抗体またはその抗原結合断片をさらに含む。好ましくは、抗体は、モノクローナル抗体 D7、D8、F10、G17、H40、A66、D80、E88、E90、もしくは H98、またはモノクローナル抗体 D7、D8、F10、G17、H40、A66、D80、E88、E90、もしくは H98 の HA タンパク質への結合と競合するモノクローナル抗体である。本発明の免疫原をコートする核酸、およびこの核酸を含む組成物も本発明によって提供される。

#### 【0394】

本発明は、インフルエンザウイルスによって引き起こされる疾患または障害を罹患するリスクのある人に本明細書に記載の免疫原組成物を投与することによって前記疾患または障害を予防する方法をさらに含む。任意選択で、この方法は、抗ウイルス薬、ウイルス侵入阻害剤、またはウイルス付着阻害剤をさらに投与することを含む。抗ウイルス薬は、ノイラミニダーゼ阻害剤、HA 阻害剤、シアル酸阻害剤、または M2 イオンチャネルである。M2 イオンチャネル阻害剤はアマンタジン、またはリマンタジンである。ノイラミニダーゼ阻害剤はザナミビル、またはリン酸オセルタミビルである。

#### 【0395】

別の態様では、この方法は、群 I インフルエンザウイルスおよび／または群 II インフルエンザウイルスに特異的な 1 つまたは複数の抗体をさらに投与することを含む。抗体は、インフルエンザウイルスを中和するのに十分な用量で投与される。

#### 【0396】

投与は、インフルエンザウイルスへの曝露前またはその後である。

#### 【0397】

被験体を処置する方法、および抗体をスクリーニングし、産生させる方法も開示されている。例えば、インフルエンザ感染症を罹患しているか、またはそのリスクのある被験体を処置する方法であって、開示した HA ステム抗体などの開示した抗体の 1 つまたは複数の被験体に投与することを含む、方法が開示されている。例えば、被験体を処置する方法であって、インフルエンザウイルスの他の成分から単離されている中性 pH コンフォメーションでのインフルエンザ赤血球凝集素のステム領域を被験体に投与することを含み、被験体は、ステム領域に対して免疫応答を生じる、方法が開示されている。例えば、被験体

10

20

30

40

50



を処置する方法であって、赤血球凝集素のヘッド領域から単離されている中性pHコンフォメーションでのインフルエンザ赤血球凝集素のステム領域を被験体に投与することを含み、被験体は、ステム領域に対して免疫応答を生じる、方法が開示されている。例えば、被験体を処置する方法であって、インフルエンザウイルスの他の成分から単離されている中性pHコンフォメーションでのインフルエンザ赤血球凝集素を被験体に投与することを含み、赤血球凝集素のヘッド領域は、ヘッド領域の抗原性を低減するように修飾されており、被験体は、ステム領域に対して免疫応答を生じる、方法が開示されている。例えば、表面に固定された赤血球凝集素に結合するように赤血球凝集素と反応する抗体をスクリーニングし、それによって対象とする抗体を同定することを含む方法が開示されている。例えば、赤血球凝集素のヘッド領域から単離されている中性pHコンフォメーションでのインフルエンザ赤血球凝集素のステム領域に結合するように赤血球凝集素と反応する抗体をスクリーニングし、それによって対象とする抗体を同定することを含む方法が開示されている。例えば、インフルエンザウイルスの他の成分から単離されている中性pHコンフォメーションでのインフルエンザ赤血球凝集素に結合するように赤血球凝集素と反応する抗体をスクリーニングし、それによって対象とする抗体を同定することを含み、赤血球凝集素のヘッド領域は、ヘッド領域の抗原性を低減するように修飾されている方法が開示されている。

10

#### 【0398】

いくつかの形態では、赤血球凝集素のヘッド領域は、グリコシル化部位を除去するか、または置きかえることによって修飾され得る。いくつかの形態では、赤血球凝集素のヘッド領域は、グリコシル化部位を付加することによって修飾され得る。いくつかの形態では、赤血球凝集素のヘッド領域は、ヘッド領域のすべてまたは一部を除去することによって修飾され得る。

20

#### 【0399】

いくつかの形態では、開示した抗体、開示した赤血球凝集素、および開示した方法は、被験体において免疫反応を生じさせることができる。例えば、いくつかの形態では、被験体は、インフルエンザ感染症を予防するかまたはその重症度を低減する、免疫応答を生じさせることができる。いくつかの形態では、免疫応答は、サブタイプ内のインフルエンザウイルスに反応性であり得る。いくつかの形態では、免疫応答は、クラスター内の各サブタイプにおけるインフルエンザウイルスに反応性であり得る。いくつかの形態では、免疫応答は、群内の各クラスターにおけるインフルエンザウイルスに反応性であり得る。いくつかの形態では、免疫応答は、群内の各サブタイプにおけるすべてのインフルエンザウイルスに反応性であり得る。いくつかの形態では、免疫応答は、群1内のインフルエンザウイルスに反応性であり得る。

30

#### 【0400】

いくつかの形態では、開示した方法は、抗体F10が赤血球凝集素に結合することへの競合について対象とする抗体をスクリーニングし、それによってF10と競合する抗体を同定することをさらに含むことができる。いくつかの形態では、赤血球凝集素は、群2インフルエンザウイルスの赤血球凝集素であり得る。いくつかの形態では、赤血球凝集素は、群1インフルエンザウイルスの赤血球凝集素であり得る。いくつかの形態では、開示した方法は、同定した抗体を産生させることをさらに含むことができる。開示した方法によって産生される抗体も開示されている。開示した方法によって同定される抗体も開示されている。

40

#### 【0401】

開示した組成物および方法は、インフルエンザウイルス、例えば、インフルエンザAウイルスを中和するモノクローナル抗体の発見に基づく。インフルエンザAウイルスは、H1クラスターインフルエンザウイルスなどの群IインフルエンザAウイルスである。H1クラスターインフルエンザウイルスは、H1aクラスターまたはH1bクラスターである。モノクローナル抗体は完全ヒトである。いくつかの形態では、モノクローナル抗体は、二価抗体、一価抗体、単鎖抗体、またはその断片であり得る。具体的には、このようなモ

50

ノクローナルは、H A 1 または H A 2 ポリペプチドなどの赤血球凝集素タンパク質 (H A) のステム領域上のエピトープに結合することができる。エピトープは非直鎖状であり得る。

#### 【0402】

エピトープは、H A 1 および H A 2 の両方を含むことができる。エピトープは非直鎖状であり得る。いくつかの形態では、エピトープは、H A 1 ポリペプチドの 18 位、38 位、40 位、291 位におけるアミノ酸、ならびに H A 2 ポリペプチドの 18 位、19 位、20 位、21 位、38 位、41 位、42 位、45 位、49 位、52 位、53 位、および 56 位におけるアミノ酸を含むことができる。

#### 【0403】

開示した組成物および方法は、H A のステム領域内の高度に保存されたエピトープを標的にする、幅広く中和するヒト抗体を生成するためのプロトコルの発見にさらに基づく。プラスチック表面に吸収される短い N-グリカンおよび無荷電マンノースを産生するバキュロウイルス内で発現される三量体 H 5 外部ドメインを使用すると、通常免疫優性の球状ヘッドをマスクしながらステムエピトープの支配的な提示が可能になった。したがって、単鎖または F a b 発現ライブラリーをウイルスの膜融合タンパク質に曝露し、前記タンパク質に特異的に結合するライブラリー中の抗体を同定し、ライブラリーから抗体を単離することによって、病原性エンベロープウイルスに特異的に結合する単離抗体を産生させる方法も開示されている。融合タンパク質は、固体表面、例えば、プラスチックに固定することができる。いくつかの形態では、融合タンパク質は、野生型融合タンパク質と比較して、修飾されたグリコシル化を有することができる。例えば、融合は、昆虫細胞などの非哺乳動物細胞内で生じさせることができる。融合タンパク質は、例えば、三量体赤血球凝集素 (H A) タンパク質であり得る。

#### 【0404】

例えば、生物学的適合性マトリックスにおいてコーティングされた、またはそれに埋め込まれた膜融合タンパク質 (例えば、三量体赤血球凝集素 (H A) タンパク質) を被験体に投与することによって、インフルエンザウイルスなどの病原性エンベロープウイルスに対して被験体にワクチン接種する方法も開示されている。いくつかの形態では、融合タンパク質は、野生型融合タンパク質と比較して、修飾されたグリコシル化を有することができる。

#### 【0405】

本明細書に記載のモノクローナル抗体を含む組成物、ならびに 1 つまたは複数の容器中の組成物および使用するための指示書を含むキットも開示されている。本発明はさらに、対象とする化合物と F 10 抗体を接触させ、化合物-抗体複合体を検出することによって、前記 F 10 抗体への結合について化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法によって同定される化合物、および免疫原としてのこれらの使用も本発明に含まれる。

#### 【0406】

高親和性、交差サブタイプ、幅広く中和するヒト抗 H A m A b が同定されている。具体的には、H 5 N 1 「トリインフルエンザ」および H 1 N 1 「スペイン風邪」および「ブタインフルエンザ」株を含めた群 1 インフルエンザウイルスの中の著しく広い範囲に対する 10 の中和 m A b (n A b) を選択するために、ヒト A b ファージディスプレイライブラリーおよび H 5 赤血球凝集素 (H A) 外部ドメインを使用した。これらの n A b は、コンフォメーション変化の重要なエレメント、すなわち、融合ペプチドおよびヘリックス a A の露出面が接近して並置される位置で、ステム領域内の新規の高度に保存された中和エピトープを認識することによって、付着後融合プロセスを阻害する。H 5 N 1 H A に結合した 1 つの m A b (m A b F 10) の結晶構造により、重鎖のみが H A ステム領域内の高度に保存されたポケット内に入り、膜融合に必要とされるコンフォメーション変化を阻害することが明らかになる。このポケットを標的にする n A b は、季節性および汎発性インフルエンザ A 感染症の両方に対して幅広く保護することができることが発見された。結晶構造によりさらに、F 10 m A b が結合するエピトープが H A 1 のアミノ酸残基 18

10

20

30

40

50

、38、39、40、および291ならびにHA2の18、19、20、21、38、41、42、45、49、52、53、および56によって定義されることが明らかになった。このエピトープは、F10エピトープと本明細書で呼ばれる。16すべてのHAサブタイプの構造解析および配列分析により、このエピトープの2つのバリエーションのみが存在し、HAの2つの系統発生的分類（群1および2）に対応することが指摘される。この発見は、各群のサブセットに由来するnAbの小カクテルは、季節性および汎発性インフルエンザの両方に対して幅広く保護することができることを示す。

#### 【0407】

注目すべきことに、非免疫ライブラリーから、同じVH生殖系列遺伝子、IGHV1-69\*01を利用し、Y102と等価な位置でチロシンを含むCDR3ループをコードするnAbが単離された。これは、おそらくH1、および1968年より前に生まれたライブラリードナーについてはH2サブタイプに以前に曝露されていたことにより、幅広い抗HA交差免疫がH5にナীবな集団に予め存在することを示す。この生殖系列VHセグメントの反復使用、N挿入および／または生殖系列D遺伝子アセンブリーによって導入されるCDR3チロシンの共通性、ならびに発見されたnAbによるVL遺伝子の無差別使用は、このエピトープを認識することができる再配列VHセグメントの前駆体頻度が著しいことを示す。このことは、ここで同定したF10エピトープに適当に曝露すると、これらの広域スペクトルnAbは、in vivoで容易に誘導され得ることを示す。これらの発見により、両群中のウイルスサブタイプに対するユニバーサル保護をもたらすための単純な解決策が開示された。

#### 【0408】

3つの独特な抗HA-1 scFvが58のHA-1陽性クローンの配列決定分析によって同定された。これらのscFvは、38Bおよび1Cと指定された。2AのVHおよびVLアミノ酸配列を本明細書に示す。10の独特な抗HAO scFvが97のHAO陽性クローンの配列決定分析によって同定された。これらのscFvは、7、8、10、17、40、66、80、88、90、および98と指定された。6つの異なるVH遺伝子および10の異なるVL遺伝子が明らかになった。いくつかのscFvは、同じVH遺伝子を共有した。6つの異なるVH遺伝子のうちの5つは、IGHV1-69遺伝子ファミリーに属した。10のVL遺伝子のうちの3つは、カップ鎖であった。2A scFvは、中程度の中和抗体であり、38Bおよび1Cは、非中和抗体である。10のscFv、すなわち、7、8、10、17、40、66、80、88、90、および98は、強力な中和抗体である。インフルエンザ中和抗体の核酸およびアミノ酸配列を以下に示す。これらの抗体を作製する方法は、PCT/US2009/054950（公開第WO2010/027818号）に開示されており、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0409】

10

20

30

【化 1 5 8】

## 抗体 2A: 可変領域核酸配列

## 2AのVH鎖 ( 配列番号 1305)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCACCTTCAGTGACAATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGGGC  
ATCATTCTATCTTTGGAAAACCAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACTGCGGACGAATCC  
ACGAGCACAGCCTACATGGACCTGAGGAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGATTCA  
GACGCGTATTACTATGGTTCGGGGGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

## 2AのVL鎖 ( 配列番号 1306)

CTGCCTGTGCTGACTCAATCATCTCTGCCTCTGCTTCCCTGGGATCCTCGGTCAAGCTCACCTGCACTCTGAGC  
AGTGGGCATAGTAACATCATCGCATGGCATCAACAGCAGCCAGGGAAGGCCCTCGGTACTTGATGAAGGTT  
AATAGTGATGGCAGCCACACCAAGGGGGACGGGATCCCTGATCGCTTCTCAGGCTCCAGCTCTGGGGCTGACCGC  
TACCTCACCATCTCCAACCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTAGTTATTTCTGTGAGACCTGGGACACTAAGATTCTAT  
GTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCTCCGTCTCAG

10

## 抗体 2A: 可変領域アミノ酸配列

## 2AのVH鎖 ( 配列番号 1307)

QVQLVQSGAEVVKPGSSVKVSCKASGGTFSDNAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGKPNYAQ  
KFQGRVTITADESTSTAYMDLRSLRSEDVAVYYCARDSDAYYYGSGGMDVWVGQGLVTVS  
S

20

## 2AのVL鎖 ( 配列番号 1308)

LPVLTQSSSASASLGSSVKLTCTLSSGHSNYIIAWHQQPGKAPRYLMKVNSDGSHTKGDGI  
PDRFSGSSSGADRYLTISNLQSEDEASYFCETWDTKIHFVGTGTVSVL

## 抗体 D7: 可変領域核酸配列

## D7のVH鎖 ( 配列番号 1309)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTCCT  
GGAGGTATCTTCAACACCAATGCTTTTCAGCTGGGTCCGACAGGCCCCGGACAAGGTCTTGAGTGGGTGGGAGGG  
GTCATCCCTTTGTTTCGAACAGCAAGCTACGCACAGAACGTCCAGGGCAGAGTCACCATTACCGCGGACGAATCC  
ACGAACACAGCCTACATGGAGCTTACCAGCCTGAGATCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGTAGT  
GGTTACCATTTTAGGAGTCACTTTGACTCCTGGGGCCTGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

30

## D7のVL鎖 ( 配列番号 1310)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGCGTCTCCGGGGAAGACGGTGACCATCTCCTGCACCGGCAGC  
AGTGGCAACATTGCCGCAACTATGTGCAGTGGTACCAACAACGTCCGGGCAGTGCCCCACTACTGTGATCTAT  
GAGGATGACCGAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATCGACAGGTCCCTCCAACCTCTGCCTCC  
CTCACCATCTCAGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACTACTGTCAGACTTATGATACCAACAATCATGCT  
GTGTTGCGAGGAGGCACCCACCTGACCGTCCTC

【 0 4 1 0 】

【化 1 5 9】

**抗体 H98: 可変領域核酸配列****H98のVH鎖 ( 配列番号 1311)**

CAGGTGCAGCTGGTGCATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTCCT  
GGAGGTATCTTCAACACCAATGCTTTACAGTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGTCTTGAGTGGGTGGGAGGG  
GTCATCCCTTTGTTTCGAACAGCAAGCTACGCACAGAACGTCCAGGGCAGAGTCACCATTACCGCGGACGAATCC  
ACGAACACAGCCTACATGGAGCTTACCAGCCTGAGATCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGTAGT  
GGTTACCATTTTAGGAGTCACCTTGACTCCTGGGGCTGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

**H98のVL鎖 ( 配列番号 1312)**

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGAAACACGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAGGC  
ACCTCCAACATCGGACGTAATCATGTTAACTGGTACCAGCAACTCCCAGGAACGGCCCCAACTCCTCATCTAT  
AGTAATGAACAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAATCTGGCACCTCCGCTCCCTGGCC  
GTGAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCATCATGGGATGACAACCTTGAGTGGTTGGGTG  
TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

10

**抗体 D7 および H98: 可変領域鎖アミノ酸配列****D7およびH98のVH鎖 ( 配列番号 1313)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPGGIFNTNAPFSWVRQAPGQGLEWVGGVIPLFRTASYA  
QNVQGRVTITADESTNTAYMELTSLSRADTAVYYCARSSGYHFRSHFDSWGLGTLTVSS

20

**D7のVL鎖 ( 配列番号 1314)**

NFMLTQPHSVSASPGKTVTISCTGSSGNIAANYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDDRRPSGVPDRF  
SGSIDRSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDTNNHAVFGGGTHLTVL

**H98のVL鎖 ( 配列番号 1315)**

SYELTQPPSASGKHGQRTVISCSSGGSNIGRNHVNWYQQLPGTAPKLLIYSNEQRPSGVPDRF  
SGSKSGTSASLAVSGLQSEDEADYYCASWDDNLSGWVFGGGTKLTVL

**抗体 D8: 可変領域核酸配列****D8のVH鎖 ( 配列番号 1316)**

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCACCTTCAGCGCTTATGCTTTACCTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGC  
ATCACCAGGAATGTTTGGCACAGCAAACTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAACCTC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGCTCCCTGACATCTGAAGACACGGCCCTTTATTATTGTGCGAGAGGATTG  
TATTACTATGAGAGTAGTCTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

30

**D8のVL鎖 ( 配列番号 1317)**

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACC  
AGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGCTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAACTCATGATT  
TATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGCCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTG  
ACCGTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTTCTGCTGCTCATATGCAGGCCACAGTGCTTATGTC  
TTCGGAAC TGGGACCAAGGTCACCGTCCTG

40

**抗体 D80: 可変領域核酸配列****D80のVH鎖 ( 配列番号 1318)**

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAGGGCTTCT  
GGAGGCACCTTCAGCGCTTATGCTTTACCTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGC

【 0 4 1 1】

【化 1 6 0】

ATCACCGGAATGTTTGGCACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAACTC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGCTCCCTGACATCTGAAGACACGGCCCTTTATTATTGTGCGAGAGGATTG  
TATTACTATGAGAGTAGTCTTGACTATTGGGGCCAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

**D80のVK鎖 ( 配列番号 1319)**

GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
AGTCAGAGTCTTAGCAGCAAGTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT  
GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCCTCACC  
ATCAGTAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTCTGTGACAGTATGATGGCGTACCTCGGACGTTCGGC  
CAAGGGACCACGGTGGAAATCAAA

10

**抗体 D8および D80: 可変領域鎖アミノ酸配列****D8およびD80のVH鎖 ( 配列番号 1320)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYFTWVRQAPGQGLEWMGGITGMFGTANY  
AQKFQGRVTITADELTSTAYMELSSLTSEDALYYCARGLYYYESSLDYWGQGLTVTVSS

**D8のVL鎖 ( 配列番号 1321)**

QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYEVTKRPSGVPD  
RFSASKSGNTASLTVSGLQAEDEADYFCCSYAGHSAYVFGTGTKVTVL

20

**D80のVK鎖 ( 配列番号 1322)**

EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSLSSKYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG  
IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYSCQQYDGVPRTFGQGTVEIK

**抗体 F10: 可変領域核酸配列****F10のVH鎖 ( 配列番号 1323)**

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCACGTCTCTCT  
GAAGTCACCTTCAGTAGTTTTGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGCTGGGAGGG  
ATCAGCCCTATGTTTGGAAACACCTAATTACGCGCAGAAGTTCCAAGGCAGAGTCACCATTACCGCGGACCAGTCC  
ACGAGGACAGCCTACATGGACCTGAGGAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGATCTCCT  
TCTTACATTTGTTCTGGTGGAAACCTGCGTCTTTGACCATTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

30

**F10のVL鎖 ( 配列番号 1324)**

CAGCCTGGGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCCAAGGGCTTGAGACAGACCGCCACACTCACCTGCACTGGGAAC  
AGCAACAATGTTGGCAACCAAGGAGCAGCTTGCTGTCAGCAGCACCAGGGCCACCCTCCCAAACCTCCTATCCTAC  
AGGAATAATGACCGCCCTCAGGGATCTCAGAGAGATTCTCTGCATCCAGGTCAAGAAACACAGCCTCCCTGACC  
ATTACTGGACTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCTCAACATGGGACAGCAGCCTCAGTGCTGTGGTA  
TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCA

**抗体 E90: 可変領域核酸配列****E90のVH鎖 ( 配列番号 1325)**

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCACGTCTCTCT  
GAAGTCACCTTCAGTAGTTTTGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGCTGGGAGGG  
ATCAGCCCTATGTTTGGAAACACCTAATTACGCGCAGAAGTTCCAAGGCAGAGTCACCATTACCGCGGACCAGTCC  
ACGAGGACAGCCTACATGGACCTGAGGAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGATCTCCT  
TCTTACATTTGTTCTGGTGGAAACCTGCGTCTTTGACCATTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

40

**E90のVL鎖 ( 配列番号 1326)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA  
AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTATAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT

【 0 4 1 2】

【化 1 6 1】

GCATCCAGTTTGCAGAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATT  
AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGATAGTTACCGTACACTTTTGGCCAG  
GGGACCAAGGTAGAGATCAAA

**抗体 F10 および E90 可変領域アミノ酸配列****F10およびE90のVH鎖 ( 配列番号 1327)**

QVQLVQSGAEVKKPGS SVKVSCTSSSEVTFSSFAISWVRQAPGQGLEWLGGISPMFGT  
PNYAQKFQGRVTITADQSTRTA YMDLRSLSRSED TAVYYCARSPSYICSGGTCTVFDHWGQGT  
LVTVSS

10

**F10のVL鎖 ( 配列番号 1328)**

QPGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGHPPKLLSYRNNDRPSGISER  
FSASRSGNTASLTITGLQPEDÉADYYCSTWDSSLSAVVFGGGTKLTVL

**E90のVL鎖 ( 配列番号 1329)**

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQRGVPSRFSG  
SGSGTDFLTITSLQPEDFAVYYCQQYDSSPYTFGQGTKVEIK

**抗体 G17: 可変領域核酸配列****G17のVH鎖 ( 配列番号 1330)**

CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGACTTCT  
GGAGTCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGTTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG  
ATCATCGGTGTCTTTGGTGTACCAAAGTACGCGCAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACAATTACCGCGGACAAACCG  
ACGAGTACAGTCTACATGGAGCTGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGCCC  
GGGTACTACGTAGGAAAGAATGGTTTTGATGTCTGGGGCCAAGGGAATGGTCACCGTCTCTTCA

20

**G17のVL鎖 ( 配列番号 1331)**

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCCAAGGGCTTGAGACAGACCGCCATACTCACCTGCACTGGAGAC  
AGCAACAATGTTGGCCACCAAGGTACAGCTTGGCTGCAACAACACAGGGCCACCCTCCCAAACCTCTATCCTAC  
AGGAATGGCAACCGGCCCTCAGGGATCTCAGAGAGATTCTCTGCATCCAGGTCAGGAAATACAGCCTCCCTGACC  
ATTATTGGACTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGACTACTACTGCTCAGTATGGGACAGCAGCCTCAGTGCCTGGGTG  
TTGGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

30

**抗体 G17 可変領域アミノ酸配列****G17のVH鎖 ( 配列番号 1332)**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGVTFFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIGVFGV PKYA  
QNFQGRVTITADKPTSTVYME LNSLRAEDTAVYYCAREPGYYVGKNGFDVWGQGTMTVVS  
S

**G17のVL鎖 ( 配列番号 1333)**

SYELTQPPSVSKGLRQTAILTCTGDSNNVGHQGTAWLQQHQGHPPKLLSYRNGNRPSGISER  
FSASRSGNTASLTIIHLQPEDEADYYCSVWDSSLSAWVFGGGTKLTVL

40

**抗体 H40: 可変領域核酸配列****H40のVH鎖 ( 配列番号 1334)**

CAGGTGCAGCTGGTGCACTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCATGTAAGGCTTCT  
GGATACACCTTCACCGGTATTATATTTACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGTGG  
ATCAACCCTATGACTGGTGCCACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGTCTGGGTACCATGACCCGGGACACGTCC  
ATCAACACAGCCTACATGGAGGTGAGCAGGCTGACATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGGGCT

【 0 4 1 3】

【化 1 6 2】

TCCGTATTACGATATTTTGGCTGGCAGCCCCGAGGCTCTTGATATCTGGGGCCTCGGGACCACGGTCACCGTCTCC  
TCA

**H40のVL鎖 ( 配列番号 1335)**

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGCATTCCCTGTGGGGGGAAC  
AACATTGGAGGCTACAGTGTACACTGGTACCAACAAAAGCCGGGCCAGGCCCCCTCTTGGTCATTATGACGAT  
AAAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCGCCAACCTCTGGGAGCACGGCCACCCTGACAATCAGC  
AGGGTCGAAGCCGGGATGAGGGCGACTACTACTGTCAGGTGTGGGATAGTGGTAATGATCGTCCGCTGTTCGGC  
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCTA

**抗体 H40: 可変領域アミノ酸配列****H40のVH鎖 ( 配列番号 1336)**

QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPMTGGTN  
YAKFKQVWVTMTRDTSINTAYMEVSRLTSDDTAVYYCARGASVLRVFDWQPEALDIWGLG  
TTVTVSS

**H40のVL鎖 ( 配列番号 1337)**

QPVLTQPPSVSVAPGQTASIPCGGNNIGGYSVHWYQQKPGQAPLLVIYDDKDRPSGIPERFSG  
ANSGSTATLTISRVEAGDEGDYYCQVWDSGNDRLPLFGGGTKLTVL

**抗体 A66 可変領域核酸配列****A66のVH鎖 ( 配列番号 1338)**

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCGGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCCCCCTTCAGCATGACTGCTTTACCTGGCTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTGGG  
ATCAGCCCTATCTTTCGTACACCGAAGTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC  
ACGAACACAGCCAACATGGAGCTGACCAGCCTGAAATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAACCCTT  
TCCTCCTACCAACCGAATAATGATGCTTTTGCTATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

**A66のVK鎖 ( 配列番号 1339)**

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC  
AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGAT  
GCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGCCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC  
AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTCTATTTCTGTTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCAATTCGGCCAAGGG  
ACACGACTGGAGATTAAA

**抗体 A66 可変領域アミノ酸配列****A66のVH鎖 ( 配列番号 1340)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGPFSMTAFTWLRQAPGQGLEWMGGISPIFRTPKYA  
QKFQGRVTITADESTNTANMELTSLSKSEDTAVYYCARTLSSYQPNNDFAIWGQGTMVTVS  
S

**A66のVK鎖 ( 配列番号 1341)**

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG  
SGSGTDFLTLSRLEPEDFAVYFCQQYGSSPQFGQGRLEIK

**抗体 E88 可変領域核酸配列****E88のVH鎖 ( 配列番号 1342)**

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCGGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCT  
GGAGGCCCCCTTCAGCATGACTGCTTTACCTGGCTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTGGG

【 0 4 1 4】

10

20

30

40



【化 1 6 3】

ATCAGCCCTATCTTTTCGTACACCGAAGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC  
ACGAACACAGCCAACATGGAGCTGACCAGCCTGAAATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAACCCTT  
TCCTCCTACCAACCGAATAATGATGCTTTTGCTATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

**E88のVL鎖 ( 配列番号 1343)**

CTGCCITGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGC  
AGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTAT  
AGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAGGTCAGGCACCTCAGCCTCCCTGGCC  
ATCATTGGACTCCGGCCTGAGGATGAAGCTGATTATTACTGTCTAGTCGTATGACAGCAGGCTCAGTGCTTCTCTC  
TTCGGAAGTGGGACCACGGTCACCGTCCTC

10

**抗体 E88 可変領域アミノ酸配列****E88のVH鎖 ( 配列番号 1344)**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGPFSMTAFTWLRQAPGQGLEWMGGISPIFRTPKYA  
QKFQGRVTITADESTNTANMELTSLKSEDTAVYYCARTLSSYQPNNDFAIWGQGTMVTVS  
S

**E88のVL鎖 ( 配列番号 1345)**

LPVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFS  
GSRSGTSASLAIIGLRPEDEADYYCQSYDSRLSASLFGTGTTVTVL

20

インフルエンザ中和抗体の重鎖および軽鎖相補性決定領域のアミノ酸配列を、表 1 8 で以下に示す。

【 0 4 1 5 】

【表 18】

表18

| 抗体      | 鎖  | CDR1               | 配列番号 | CDR2                  | 配列番号 | CDR3                  | 配列番号 |
|---------|----|--------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|
| コンセンサス  | 重鎖 | SYAFS              | 299  | GIIPMFGTPNYAQKFQG     | 1263 | SSGYYYGGGFDV          | 1284 |
| D7/H98  | 重鎖 | TNAFS              | 302  | GVIPLFRTASYAQNQQ<br>N | 1264 | SSGYHFGRSHFDS         | 1285 |
| D8/D80  | 重鎖 | AYAFT              | 305  | GITGMFGTANYAQKFQ<br>G | 1265 | GLYYYESSLDY           | 1286 |
| F10/E90 | 重鎖 | SFAIS              | 600  | GISPMFGTPNYAQKFQ<br>G | 1266 | SPSYICSGGTCVF<br>DH   | 1287 |
| G17     | 重鎖 | SYAIS              | 606  | GIIGVFGVPKYAQKFQG     | 1267 | EPGYGKNGFDV           | 1288 |
| H40     | 重鎖 | GYIHH              | 630  | WINPMTGGTNYAQKFQ<br>V | 1268 | GASVLRVFDWQPE<br>ALDI | 1289 |
| A66     | 重鎖 | MTAFT              | 641  | GISPIFRTPKYAKKFQG     | 1269 | TLSSYQPNNDFAFI        | 1290 |
| E88     | 重鎖 | MTAFT              | 647  | GISPIFRTPKYAKKFQG     | 1270 | TLSSYQPNNDFAFI        | 1291 |
| 2A      | 重鎖 | DNAIS              | 668  | GIPIFGKPNYAKKFQG      | 1271 | DSDAYYYGSGGM<br>DV    | 1292 |
| コンセンサス  | 軽鎖 | TGSSSMNIGN<br>YVA  | 757  | SNSDRPS               | 1272 | QSYDSL SAYV           | 1293 |
| D7      | 軽鎖 | TGSSSNIAANY<br>VQ  | 1252 | EDDRRPS               | 1273 | QTYDTNNHAV            | 1294 |
| D8      | 軽鎖 | TGTSSDVGGY<br>NSVS | 1253 | EVTKRPS               | 1274 | CSYAGHSAYV            | 1295 |
| F10     | 軽鎖 | TGNSNNVGNQ<br>GAA  | 1254 | RNNDRPS               | 1275 | STWDSSLSAVV           | 1296 |
| G17     | 軽鎖 | TGNSNNVGHQ<br>GTA  | 1255 | RNGNRPS               | 1276 | SVWDSSLSAWV           | 1297 |
| H40     | 軽鎖 | GGNNIGGYSV<br>H    | 1256 | DDKDRPS               | 1277 | QVWD SGNDRPL          | 1298 |
| A66     | 軽鎖 | RASQSVSSYL<br>A    | 1257 | DASNRAT               | 1278 | QQYGSSPQF             | 1299 |
| D80     | 軽鎖 | RASQSLSSKY<br>LA   | 1258 | GASSRAT               | 1279 | QQYDGVPR              | 1300 |
| E88     | 軽鎖 | SGSSNIGSNT<br>VN   | 1259 | SNNQRPS               | 1280 | QSYDSRLSASL           | 1301 |
| E90     | 軽鎖 | RASQSISSYLN        | 1260 | AASSLQR               | 1281 | QQYDSSPYT             | 1302 |
| H98     | 軽鎖 | SGGTSNIGRN<br>HVN  | 1261 | SNEQRPS               | 1282 | ASWDDNL SGWV          | 1303 |
| 2A      | 軽鎖 | TLSSGHSNYII<br>A   | 1262 | VNSDGSHTKGD           | 1283 | ETWDTKIHV             | 1304 |

## 抗体

別段に定義しない限りは、本発明に関連して使用する科学用語および技術用語は、当業者によって一般的に理解されている意味を持つ。さらに、コンテキストによって別段に必要とされない限りは、単数形の用語には複数形も含まれ、複数形の用語には単数形も含まれる。一般に、本明細書中に記載の細胞や組織培養、分子生物学、およびタンパク質やオリゴまたはポリヌクレオチド化学ならびにハイブリダイゼーションに関連して、またその技術に関連して利用する用語は、当技術分野で周知かつ一般的に使用されているものである。組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織培養および形質転換（例えば、電気穿孔、リポフェクション）には標準の技術を用いる。酵素反応および精製技術は、製造者の仕様書に従って、または当技術分野で一般的に行うようにもしくは本明細書中に記載のように行う。本発明の実施では、そうでないと具体的に指定しない限りは、当技術分野の技術範囲内にあるウイルス学、免疫学、微生物学、分子生物学および組換えDNA技術の慣用方法を用い、その多くは、例示目的のために以下に記載されている。そのような技術は文献中に完全に記載されている。例えば、Sambrookら、Molecu

lar Cloning: A Laboratory Manual (第2版、1989年); Maniatisら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1982年); DNA Cloning: A Practical Approach、第IおよびII巻(D. Glover編); Oligonucleotide Synthesis (N. Gait編、1984年); Nucleic Acid Hybridization (B. Hames & S. Higgins編、1985年); Transcription and Translation (B. Hames & S. Higgins編、1984年); Animal Cell Culture (R. Freshney編、1986年); Perbal、A Practical Guide to Molecular Cloning (1984年)を参照されたい。 10

#### 【0416】

本明細書中に記載の分析化学、合成有機化学、ならびに医薬および製薬化学に関連して、またその実験室手順および技術に関連して利用する用語は、当技術分野で周知かつ一般的に使用されているものである。化学合成、化学分析、製薬の調製、処方、および送達、ならびに患者の処置は標準の技術を用いる。

#### 【0417】

本発明の理解には以下の定義が有用である。

#### 【0418】

本明細書中で使用する用語「抗体」(Ab)は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異性抗体(例えば二重特異性抗体)、および所望の生物活性を示す限り抗体断片を含む。用語「免疫グロブリン」(Ig)とは、本明細書中で「抗体」と互換性があるように使用する。 20

#### 【0419】

「単離された抗体」は、その天然の環境の構成成分から分離および/または回収したものである。その天然の環境の夾雑物の構成成分は、抗体の診断的または治療的な使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性または非タンパク質性の溶質が含まれ得る。好ましい実施形態では、抗体は、(1)ローリー法によって決定して抗体の95重量%より高くまで、最も好ましくは99重量%より高くまで;(2)スピнкаップ配列決定装置を使用することによってN末端または内部アミノ酸配列の少なくとも15個の残基を得るために十分な度合まで;または(3)クマシーブルー、もしくは、好ましくは銀染色を用いた還元もしくは非還元条件下で、SDS-PAGEによって均一になるまで、精製する。単離された抗体には組換え細胞内における*in situ*の抗体が含まれる。なぜなら、当該抗体の天然環境の少なくとも1つの構成成分が存在しないためである。しかし、通常は、単離された抗体は、少なくとも1つの精製工程によって調製する。 30

#### 【0420】

基本的な4本鎖の抗体単位は、2本の同一の軽(L)鎖および2本の同一の重(H)鎖からなるヘテロ四量体糖タンパク質である。IgM抗体は、5個の基本的なヘテロ四量体単位およびJ鎖と呼ばれる追加のポリペプチドからなり、したがって10個の抗原結合部位を含み、一方で、分泌型のIgA抗体は、重合して、2~5個の基本的な4本鎖の単位およびJ鎖を含む多価の集合体を形成することができる。IgGの場合、4本鎖の単位は、一般に約150,000ダルトンである。それぞれのL鎖は1つの共有ジスルフィド結合によってH鎖と連結している一方で、2本のH鎖は、H鎖のアイソタイプに応じて1つまたは複数のジスルフィド結合によって互いに連結している。また、それぞれのHおよびL鎖は、一定間隔の鎖内ジスルフィド架橋も有する。それぞれのH鎖は、N末端に可変ドメイン( $V_H$ )を有し、次いで、 $\alpha$ および $\gamma$ 鎖のそれぞれについて3つの定常ドメイン( $C_H$ )、 $\mu$ および $\epsilon$ アイソタイプには4つの $C_H$ ドメインを有する。それぞれのL鎖は、N末端に可変ドメイン( $V_L$ )、次いでその他方の末端に定常ドメイン( $C_L$ )を有する。  $V_L$ は $V_H$ とアラインメントされており、 $C_L$ は重鎖の第1定常ドメイン( $C_{H1}$ )と 40 50

アラインメントされている。特定のアミノ酸残基が軽鎖および重鎖可変ドメインの間の界面を形成すると考えられている。 $V_H$  および  $V_L$  が一緒になって対合することで、単一の抗原結合部位が形成される。様々な抗体クラスの構造および特性については、例えば、Basic and Clinical Immunology、第8版、Daniel P. Stites、Abba I. Terr and Tristram G. Parslow 編、Appleton & Lange、Norwalk, Conn.、1994年、71頁、および第6章を参照されたい。

#### 【0421】

任意の脊椎動物種由来のL鎖は、その定常ドメイン ( $C_L$ ) のアミノ酸配列に応じて、カッパ ( $\kappa$ ) およびラムダ ( $\lambda$ ) と呼ばれる2つの明確に異なる型のうちの一方に割り当てることができる。その重鎖定常ドメイン ( $C_H$ ) のアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを様々なクラスまたはアイソタイプに割り当てることができる。5つの免疫グロブリンのクラス、すなわち、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMが存在し、それぞれアルファ ( $\alpha$ )、デルタ ( $\delta$ )、イプシロン ( $\epsilon$ )、ガンマ ( $\gamma$ ) およびミュー ( $\mu$ ) と呼ばれる重鎖を有する。 $\gamma$  および  $\alpha$  クラスは、 $C_H$  配列および機能の比較的軽微な差異に基づいてサブクラスへとさらに分割され、例えば、ヒトは、以下のサブクラスを発現する：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2。

#### 【0422】

用語「可変」は、Vドメインの特定のセグメントが抗体間で配列が大規模に異なることを指す。Vドメインは抗原結合を媒介し、特定の抗体の、その特定の抗原に対する特異性を定義する。しかし、可変性は、可変ドメインの110個のアミノ酸の範囲全体にわたって均等に分布しているわけではない。そうではなく、V領域は、それぞれ9~12個のアミノ酸の長さの「超可変領域」と呼ばれる可変性が非常に高いより短い領域によって隔てられている15~30個のアミノ酸のフレームワーク領域 (FR) と呼ばれる比較的不变のストレッチ (複数) からなる。ネイティブの重鎖および軽鎖の可変ドメインは、それぞれ、大体は $\beta$ -シートの立体配置をとっている4つのFRを含み、これらは、 $\beta$ -シート構造を連結し、場合によってはその一部を形成するループを形成する、3つの超可変領域によって連結されている。それぞれの鎖中の超可変領域は、FRによって非常に近接して形を保ち、他の鎖からの超可変領域とともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する (Kabataら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、Public Health Service、National Institutes of Health、Bethesda, Md. (1991年) 参照)。定常ドメインは抗体の抗原への結合に直接関与していないが、抗体依存性細胞性細胞傷害 (ADCC) における抗体の関与など、様々なエフェクター機能を示す。

#### 【0423】

本明細書中で使用する用語「超可変領域」は、抗原結合を担っている抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、一般に、「相補性決定領域」すなわち「CDR」からのアミノ酸残基 (例えば、Kabata付番システムに従って番号付けした場合に、 $V_L$  中の約残基24~34 (L1)、50~56 (L2) および89~97 (L3) 付近、 $V_H$  中の約31~35 (H1)、50~65 (H2) および95~102 (H3) 付近; Kabataら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、Public Health Service、National Institutes of Health、Bethesda, Md. (1991年)) ; ならびに/または「超可変ループ」からの残基 (例えば、Chothia付番システムに従って番号付けした場合に、 $V_L$  中の残基24~34 (L1)、50~56 (L2) および89~97 (L3)、 $V_H$  中の26~32 (H1)、52~56 (H2) および95~101 (H3); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol.、196巻: 901~917頁 (1987年)) ; ならびに/または「超可変ループ」/CDRからの残基 (例えば、IMGT付番システムに従って番号付けした場合

10

20

30

40

50

に、 $V_L$ 中の残基27～38 (L1)、56～65 (L2) および105～120 (L3)、 $V_H$ 中の27～38 (H1)、56～65 (H2) および105～120 (H3) ; L e f r a n c, M. P. ら、N u c l. A c i d s R e s.、27巻：209～212頁(1999年)、R u i z, M. ら、N u c l. A c i d s R e s.、28巻：219～221頁(2000年))を含む。任意選択で、抗体は、以下の点の1つまたは複数で対称的な挿入物を有する：A H oに従って番号付けした場合に、 $V_L$ 中の28、36 (L1)、63、74～75 (L2) および123 (L3)、ならびに $V_H$ 中の28、36 (H1)、63、74～75 (H2) および123 (H3) ; H o n n e g e r, A. a n d P l u n k t h u n, A. J. M o l. B i o l.、309巻：657～670頁(2001年))。

10

#### 【0424】

「生殖系列核酸残基」は、定常または可変領域をコードしている生殖系列遺伝子中で天然に存在する核酸残基を意味する。「生殖系列遺伝子」は、生殖細胞(すなわち、卵子となる運命の細胞または精子)中に見つかるDNAである。「生殖系列変異」は、生殖細胞または単細胞段階の接合体に起こった特定のDNAの遺伝性変化を指し、子孫に伝わる際、そのような変異は体内の全細胞に取り込まれる。生殖系列変異は、単一の体細胞が獲得する体細胞変異とは対照的である。一部の例では、可変領域をコードしている生殖系列DNA配列中のヌクレオチドが変異しており(すなわち体細胞変異)、異なるヌクレオチドで置き換えられている。

#### 【0425】

20

本明細書中で使用する用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得た抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は少量存在し得る天然の変異の可能性以外は同一である。モノクローナル抗体は、単一の抗原部位に対するものであり、特異性が高い。さらに、様々な決定基(エピトープ)に対するものである様々な抗体が含まれるポリクローナル抗体調製物とは対照的に、それぞれのモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。その特異性に加えて、モノクローナル抗体は、他の抗体によって汚染されていない状態で合成し得るという点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、抗体を任意の特定の方法によって産生することを要すると解釈されるべきでない。例えば、本発明で有用なモノクローナル抗体は、K o h l e r ら、N a t u r e、256巻：495頁(1975年)によって最初に記載されたハイブリドーマ方法によって調製するか、または細菌、真核動物もしくは植物細胞中で組換えDNA方法を用いて作製し得る(例えば米国特許第4,816,567号参照)。また、「モノクローナル抗体」は、例えば、C l a c k s o n ら、N a t u r e、352巻：624～628頁(1991年)およびM a r k s ら、J. M o l. B i o l.、222巻：581～597頁(1991年)に記載の技術を用いて、ファージ抗体ライブラリから単離してもよい。

30

#### 【0426】

本明細書中のモノクローナル抗体には、重鎖および／または軽鎖の一部が、特定の種に由来するまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同である一方で、鎖(複数可)の残りの部分が、別の種に由来するまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同である「キメラ」抗体、ならびに所望の生物活性を示す限りはそのような抗体の断片が含まれる(米国特許第4,816,567号;およびM o r r i s o n ら、P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A、81巻：6851～6855頁(1984年)参照)。本発明は、ヒト抗体に由来する可変ドメイン抗原結合配列を提供する。したがって、本明細書において主に対象とするキメラ抗体には、1つまたは複数のヒト抗原結合配列(例えばCDR)を有し、非ヒト抗体に由来する1つまたは複数の配列、例えば、FRまたはC領域配列を含む抗体が含まれる。さらに、本明細書において主に対象とするキメラ抗体には、1つの抗体クラスまたはサブクラスのヒト可変ドメイン抗原結合配列と、別の抗体クラスまたはサブクラスに由来する別の配列、例えば、FRまたはC領域配列とを含むものが含まれる。また、本発明の対象とするキメラ抗体には、本明細書中に記載したもの

40

50

に関連する、または非ヒト霊長類（例えば、旧世界ザル、類人猿など）等の異なる種に由来する可変ドメイン抗原結合配列を含むものも含まれる。また、キメラ抗体には、霊長類化およびヒト化した抗体も含まれる。

#### 【0427】

さらに、キメラ抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体中には見つからない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体の性能をさらに洗練するために行う。さらなる詳細には、Jonesら、Nature、321巻：522～525頁（1986年）；Reichmannら、Nature、332巻：323～329頁（1988年）；および Presta、Curr. Op. Struct. Biol.、2巻：593～596頁（1992年）を参照されたい。

10

#### 【0428】

「ヒト化抗体」は、一般に、非ヒト源から1つまたは複数のアミノ酸残基がその中に導入されたヒト抗体とみなされる。これらの非ヒトアミノ酸残基は、しばしば「輸入」残基と呼ばれ、典型的には「輸入」可変ドメインからとる。ヒト化は、従来より、Winterおよび共同研究者らの方法（Jonesら、Nature、321巻：522～525頁（1986年）；Reichmannら、Nature、332巻：323～327頁（1988年）；Verhoeyenら、Science、239巻：1534～1536頁（1988年））に従って、輸入超可変領域配列でヒト抗体の対応する配列を置換することによって行う。したがって、そのような「ヒト化」抗体は、実質的にインタクトなヒト可変ドメイン未満の部分が非ヒト種由来の対応する配列によって置換されている、キメラ抗体である（米国特許第4,816,567号）。

20

#### 【0429】

「ヒト抗体」は、ヒトによって天然に産生される抗体中に存在する配列のみを含む抗体である。しかし、本明細書中で使用するヒト抗体は、本明細書中に記載の修飾および変異配列を含めた、天然に存在するヒト抗体には見つからない残基または修飾を含み得る。これらは、典型的には、抗体性能をさらに洗練または増強するために行う。

#### 【0430】

「インタクトな」抗体は、抗原結合部位と、 $C_L$ ならびに少なくとも重鎖定常ドメイン  $C_{H1}$ 、 $C_{H2}$  および  $C_{H3}$  とを含むものである。定常ドメインは、ネイティブ配列定常ドメイン（例えばヒトネイティブ配列定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列バリエーションであり得る。好ましくは、インタクトな抗体は1つまたは複数のエフェクター機能を有する。

30

#### 【0431】

「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部分、好ましくはインタクトな抗体の抗原結合または可変領域を含む。抗体断片の例には、Fab、Fab'、 $(Fab')_2$ 、およびFv断片；二重特異性抗体（diabody）；直鎖状抗体（米国特許第5,641,870号；Zapataら、Protein Eng.、8巻（10号）：1057～1062頁〔1995年〕参照）；単鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成した多特異性抗体が含まれる。

#### 【0432】

語句、抗体の「機能的な断片または類似体」は、完全長抗体と共通の定性的な生物活性を有する化合物である。例えば、抗IgE抗体の機能的な断片または類似体とは、IgE免疫グロブリン分子が高親和性受容体のFcεRIに結合する能力を持つことを防止または実質的に減少するような様式で、IgE免疫グロブリンに結合することができるものである。

40

#### 【0433】

抗体のパパイン消化により、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片、および残りの「Fc」断片が生じ、この命名は、容易に結晶化する能力を反映している。Fab断片は、L鎖の全長、ならびにH鎖の可変領域ドメイン（ $V_H$ ）、および1つの重鎖の第1定常ドメイン（ $C_{H1}$ ）からなる。それぞれのFab断片は抗原結合に関して一価

50

である、すなわち、これは、単一の抗原結合部位を有する。抗体のペプシン処理により、2つのジスルフィド結合したF a b断片に大ざっぱに対応する単一の大きなF ( a b ' )<sub>2</sub>断片が得られ、これは、二価の抗原結合活性を有しているが、それでも抗原を架橋結合させることができる。F a b '断片は、C<sub>H</sub>1ドメインのカルボキシ末端に、抗体ヒンジ領域からの1つまたは複数のシステインを含めた追加の数残基を有することによって、F a b断片とは異なる。F a b ' - S Hとは、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が遊離チオール基を保有するF a b 'の、本明細書中での命名である。F ( a b ' )<sub>2</sub>抗体断片は、その間にヒンジシステインを有するF a b '断片の対として最初に産生された。抗体断片の他の化学的カップリングも知られている。

#### 【0434】

「F c」断片は、ジスルフィドによって形を保った、両方のH鎖のカルボキシ末端部分を含む。抗体のエフェクター機能はF c領域中の配列によって決定され、この領域は、特定の種類の細胞上に見つかるF c受容体（F c R）によって認識される部分でもある。

#### 【0435】

「F v」は、完全な抗原認識部位および抗原結合部位を含む最小抗体断片である。この断片は、密に非共有会合している1つの重鎖可変領域ドメインと1つの軽鎖可変領域ドメインとの二量体からなる。これらの2個のドメインの折り畳みから、抗原結合のためのアミノ酸残基に寄与し、抗体に対する抗原結合特異性を与える6個の超可変ループ（HおよびL鎖からそれぞれ3個のループ）が生じる。しかし、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な3つのCDRのみを含むF vの半分）でさえも、結合部位全体よりも低い親和性ではあるが抗原を認識してそれに結合する能力を有する。

#### 【0436】

「単鎖F v」は、「s F v」または「s c F v」とも略記され、単一のポリペプチド鎖へと連結されたV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>抗体ドメインを含む抗体断片である。好ましくは、s F vポリペプチドは、V<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>ドメインの間に、s F vが抗原結合のための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inkerをさらに含む。s F vの総説には、P l u c k t h u n、The P h a r m a c o l o g y o f M o n o c l o n a l A n t i b o d i e s、113巻、R o s e n b u r g a n d M o o r e編、S p r i n g e r - V e r l a g、New Y o r k、269～315頁（1994年）；B o r r e b a e c k、1995年、上記を参照されたい。

#### 【0437】

用語「二重特異性抗体（d i a b o d y）」は、V<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>ドメインの間に短いリンカー（約5～10個の残基）を有するs F v断片（前段落を参照）を構築することによって調製する、小さな抗体断片を指し、Vドメインの鎖内ではなく鎖間の対合が達成される結果、二価断片、すなわち2つの抗原結合部位を有する断片がもたらされる。二重特異性の二重特異性抗体は、2つの抗体のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>ドメインが異なるポリペプチド鎖上に存在する、2つの「クロスオーバー」s F v断片のヘテロ二量体である。二重特異性抗体は、例えば、E P 4 0 4 , 0 9 7 ; W O 9 3 / 1 1 1 6 1 ; およびH o l l i n g e r ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A、90巻：6444～6448頁（1993年）に、より完全に記載されている。

#### 【0438】

本明細書中で使用する「内部移行する」抗体は、哺乳動物細胞上の抗原（例えば、細胞表面ポリペプチドまたは受容体）に結合した際に、細胞によって取り込まれる（すなわち進入する）ものである。内部移行する抗体には、もちろん、抗体断片、ヒトまたはキメラ抗体、および抗体結合体が含まれる。特定の治療上の応用では、i n v i v oの内部移行が企図される。内部移行する抗体分子の数は、細胞、特に感染細胞を死滅させるまたはその成長阻害するために十分または適当となる数である。抗体または抗体結合体の効力に応じて、一部の例では、単一の抗体分子を細胞内に取り込むことが、抗体が結合する標的細胞を死滅させるために十分である。例えば、特定の毒素は死滅させることに関して非常に強力であり、抗体と結合体化した毒素の分子1個の内部移行が、感染細胞を死滅させる

10

20

30

40

50

ために十分である。

#### 【0439】

本明細書中で使用する、抗体は、検出可能なレベル、好ましくは約  $10^4 \text{ M}^{-1}$  以上、または約  $10^5 \text{ M}^{-1}$  以上、約  $10^6 \text{ M}^{-1}$  以上、約  $10^7 \text{ M}^{-1}$  以上、もしくは  $10^8 \text{ M}^{-1}$  以上の親和定数  $K_a$  で抗原と反応する場合に、「免疫特異的である」、抗原「に特異的である」または「に特異的に結合する」と言われる。また、抗体のその同類抗原に対する親和性は、一般的に解離定数  $K_D$  として表され、特定の実施形態では、HuM2e 抗体は、結合する場合、 $10^{-4} \text{ M}$  以下、約  $10^{-5} \text{ M}$  以下、約  $10^{-6} \text{ M}$  以下、 $10^{-7} \text{ M}$  以下、または  $10^{-8} \text{ M}$  以下の  $K_D$  で M2e に特異的に結合する。抗体の親和性は、慣用技術、例えば、Scatchard ら (Ann. N. Y. Acad. Sci. U S A, 51 巻: 660 頁 (1949 年)) に記載のものを用いて容易に決定することができる。

10

#### 【0440】

抗原、細胞またはその組織に対する抗体の結合特性は、一般に、例えば、免疫組織化学 (IHC) および／または蛍光活性化細胞分取 (FACS) などの免疫蛍光に基づいたアッセイを含めた免疫検出方法を用いて決定および評価し得る。

#### 【0441】

指定した抗体の「生物学的特徴」を有する抗体とは、その抗体の生物学的特徴のうちの 1 つまたは複数を保有するものであり、これにより、それが他の抗体から区別される。例えば、特定の実施形態では、指定した抗体の生物学的特徴を有する抗体は、指定した抗体によって結合されるものと同じエピトープに結合するおよび／または指定した抗体と共通のエフェクター機能を有する。

20

#### 【0442】

用語「拮抗体」抗体は、最も広範な意味で使用し、それが特異的に結合するエピトープ、ポリペプチド、または細胞の生物活性を部分的または完全に遮断、阻害、または中和する抗体が含まれる。拮抗体抗体を同定する方法は、候補拮抗体抗体が特異的に結合したポリペプチドまたは細胞を候補拮抗体抗体と接触させること、およびポリペプチドまたは細胞に通常関連している 1 つまたは複数の生物活性の検出可能な変化を測定することを含み得る。

#### 【0443】

「感染細胞の成長を阻害する抗体」または「成長阻害」抗体は、抗体によって結合される M2e エピトープを発現するまたは発現することができる感染細胞に結合し、その測定可能な成長阻害をもたらすものである。好ましい成長阻害抗体は、感染細胞の成長を、適切な対照と比較して 20 % を超えて、好ましくは約 20 % ～ 約 50 %、さらにより好ましくは 50 % を超えて (例えば約 50 % ～ 約 100 %) 阻害し、対照は、典型的には、試験する抗体で処理していない感染細胞である。成長阻害は、細胞培養物中に約  $0.1 \sim 30 \mu\text{g/ml}$  または約  $0.5 \text{ nM} \sim 200 \text{ nM}$  の抗体濃度で測定することができ、成長阻害は、感染細胞を抗体に曝露した 1 ～ 10 日後に決定する。in vivo の感染細胞の成長阻害は、当技術分野で知られている様々な方法で決定することができる。抗体は、抗体を体重  $1 \text{ kg}$  あたり約  $1 \mu\text{g} \sim 100 \text{ mg}$  で投与した際、抗体を最初に投与した約 5 日間～ 3 カ月以内、好ましくは約 5 ～ 30 日間以内に、感染細胞のパーセントまたは感染細胞の合計数の減少がもたらされた場合に、in vivo で成長阻害性である。

30

40

#### 【0444】

「アポトーシスを誘導する」抗体は、アネキシン V の結合、DNA の断片化、細胞の収縮、小胞体の拡張、細胞の断片化、および／または膜小胞 (アポトーシス体と呼ばれる) の形成によって決定されるプログラム細胞死を誘導するものである。好ましくは、細胞は感染細胞である。アポトーシスに関連する細胞事象を評価するために様々な方法が利用可能である。例えば、ホスファチジルセリン (PS) 転位はアネキシン結合によって測定することができ；DNA の断片化は DNA ラダリングによって評価することができ；DNA 断片化を伴う核／クロマチン凝縮は、低二倍体細胞が少しでも増加することによって評価

50



することができる。好ましくは、アポトーシスを誘導する抗体は、アネキシン結合アッセイにおいて、未処理の細胞と比較して約2～50倍、好ましくは約5～50倍、最も好ましくは約10～50倍の、アネキシン結合の誘導をもたらすものである。

#### 【0445】

抗体の「エフェクター機能」は、抗体のFc領域（ネイティブ配列Fc領域またはアミノ酸配列バリエーションFc領域）に起因し、抗体アイソタイプによって異なる生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例には、C1q結合および補体依存性細胞傷害；Fc受容体結合；抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）；貪食；細胞表面受容体（例えばB細胞受容体）のダウンレギュレーション；ならびにB細胞活性化が含まれる。

#### 【0446】

10

「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害」または「ADCC」は、特定の細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（NK）細胞、好中球、およびマクロファージ）上に存在するFc受容体（FcR）に結合した、分泌されたIgが、これらの細胞傷害エフェクター細胞が抗原保有標的細胞に特異的に結合し、続いて細胞毒素を用いて標的細胞を死滅させることを可能にする、細胞傷害の形態を指す。抗体が細胞傷害性細胞を「武装」し、そのような死滅に必要とされる。ADCCを媒介するための主要な細胞であるNK細胞はFcγRIIのみを発現する一方で、単球はFcγRI、FcγRIIおよびFcγRIIIを発現する。造血細胞上のFcRの発現は、Ravetch and Kinet、Annu. Rev. Immunol.、9巻：457～92頁（1991年）の464頁の表3に要約されている。対象とする分子のADCC活性を評価するために、米国特許第5, 500, 362号または米国特許第5, 821, 337号に記載のものなどのin vitro ADCCアッセイを行い得る。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞には、末梢血単核細胞（PBMC）およびナチュラルキラー（NK）細胞が含まれる。その代わりまたはそれに加えて、対象とする分子のADCC活性は、例えば、Clynesら、PNAS（USA）、95巻：652～656頁（1998年）に開示されているものなどの動物モデルにおいて、in vivoで評価し得る。

20

#### 【0447】

「Fc受容体」または「FcR」は、抗体のFc領域に結合する受容体を表す。特定の実施形態では、FcRはネイティブ配列ヒトFcRである。さらに、好ましいFcRは、IgG抗体（ガンマ受容体）に結合するものであり、FcγRI、FcγRII、およびFcγRIIIサブクラスの受容体が含まれ、これらの受容体の対立遺伝子バリエーション、および選択的スプライシングされた形態も含まれる。FcγRII受容体には、類似のアミノ酸配列を有するが主にその細胞質ドメインが異なる、FcγRIIA（「活性化受容体」）およびFcγRIIB（「阻害性受容体」）が含まれる。活性化受容体FcγRIIAは、その細胞質ドメイン内に免疫受容体チロシン活性化モチーフ（ITAM）を含む。阻害性受容体FcγRIIBは、その細胞質ドメイン内に免疫受容体チロシン阻害モチーフ（ITIM）を含む（Daeron、Annu. Rev. Immunol.、15巻：203～234頁（1997年）の総説M.を参照）。FcRは、Ravetch and Kinet、Annu. Rev. Immunol.、9巻：457～92頁（1991年）；Capelら、Immunomethods、4巻：25～34頁（1994年）；およびde Haasら、J. Lab. Clin. Med.、126巻：330～41頁（1995年）に総説されている。将来同定されるものを含めた他のFcRが、本明細書における用語「FcR」に包含される。また、この用語には、母性IgGを胎児に移行することを担っている新生児受容体FcRnも含まれる（Guyerら、J. Immunol.、117巻：587頁（1976年）およびKimら、J. Immunol.、24巻：249頁（1994年））。

30

40

#### 【0448】

「ヒトエフェクター細胞」は、1つまたは複数のFcRを発現し、エフェクター機能を実行する白血球である。好ましくは、細胞は少なくともFcγRIIIを発現してADCCエフェクター機能を実行する。ADCCを媒介するヒト白血球の例には、PBMC、N

50

K細胞、単球、細胞傷害性T細胞および好中球が含まれ、P B M CおよびN K細胞が好ましい。エフェクター細胞は、ネイティブ源、例えば血液から単離し得る。

【0449】

「補体依存性細胞傷害」または「C D C」は、補体の存在下における標的細胞の溶解を指す。古典補体経路の活性化は、補体系の第1構成成分(C 1 q)が、その同類抗原に結合している(適切なサブクラスの)抗体に結合することによって開始される。補体の活性化を評価するためには、例えば、G a z z a n o - S a n t o r oら、J. I m m u n o l. M e t h o d s、202巻:163頁(1996年)に記載のものなどのC D Cアッセイを行い得る。

【0450】

用語「インフルエンザA」および「インフルエンザウイルスA」は、ウイルスのO r t h o m y x o v i r i d a e科の属を指す。インフルエンザウイルスAには1種のみ、すなわちインフルエンザAウイルスしか含まれず、これは、トリ、ヒト、ブタ、およびウマにおいてインフルエンザを引き起こす。インフルエンザAウイルスのすべてのサブタイプの株が野鳥から単離されているが、疾患は一般的でない。インフルエンザAウイルスの一部の分離株は、家禽および稀であるがヒトの両方において、重篤な疾患を引き起こす。

【0451】

感染症を処置することを目的とした「哺乳動物」は、ヒト、家畜(d o m e s t i c a n d f a r m a n i m a l)、ならびに、イヌ、ネコ、畜牛、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギなどの動物園、競技、またはペットの動物を含めた、任意の哺乳動物を指す。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【0452】

「処置すること」もしくは「処置」または「緩和」は、治療処置および予防的または防御的手段をどちらも指し;その目的は、標的とした病理状態または障害を予防または減速(軽減)させることである。処置を必要とするものには、既に障害に罹患しているもの、および障害を罹患しやすいものまたは障害を予防すべきものが含まれる。被験体または哺乳動物は、治療的な量の本発明の方法による抗体を受けた後、患者が、以下のうちの1つまたは複数が観察可能かつ/もしくは測定可能に減少している、または存在しない場合に、感染症の「処置」が成功している:感染細胞の数の減少もしくは感染細胞が存在しないこと;全細胞中の感染細胞の割合が減少していること;および/または具体的な感染症に関連する症状のうちの1つもしくは複数がある程度まで緩和されていること;罹患率および死亡率が減少していること、ならびに生活の質の問題が改善されていること。処置の成功および疾患の改善を評価するための上記パラメータは、医師が精通した慣用的な手順によって容易に測定可能である。

【0453】

用語「治療上有効な量」は、被験体または哺乳動物における疾患または障害を「処置する」ために有効な抗体または薬物の量を指す。前述の「処置すること」の定義を参照されたい。

【0454】

「連用」投与とは、急性の様式との対照として、最初の治療効果(活性)を長期間維持するために薬剤(複数可)を連続的な様式で投与することをいう。「断続的な」投与とは、中断なしに継続的に行わず、むしろ周期的な性質である処置である。

【0455】

1つまたは複数の追加の治療剤「と組み合わせた」投与には、同時(同時)および任意の順序で継続的な投与することが含まれる。

【0456】

本明細書中で使用する「担体」には、製薬上許容される担体、賦形剤、または安定化剤が含まれ、これらは、使用する用量および濃度で、それに曝す細胞または哺乳動物に対して無毒性である。しばしば、生理的に許容される担体は、p H緩衝化した水溶液である。生理的に許容される担体の例には、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸などの緩衝

10

20

30

40

50

液；アスコルビン酸を含めた抗酸化剤；低分子量（約10個未満の残基）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンもしくはリシンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含めた単糖、二糖、および他の炭水化物；EDTAなどのキレート化剤；マンニトールもしくはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩形成性対イオン；ならびに／またはTWEEN（商標）ポリエチレングリコール（PEG）およびPLURONICS（商標）などの非イオン性界面活性剤が含まれる。

#### 【0457】

本明細書中で使用する用語「細胞傷害剤」は、細胞の機能を阻害もしくは阻止するおよび／または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。この用語には、放射性同位体（例えば、 $At^{211}$ 、 $I^{131}$ 、 $I^{125}$ 、 $Y^{90}$ 、 $Re^{186}$ 、 $Re^{188}$ 、 $Sm^{153}$ 、 $Bi^{212}$ 、 $P^{32}$ およびLuの放射性同位体）、化学療法剤、例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシンまたは他の挿入剤、酵素およびその断片、例えば核酸分解酵素（nucleolytic enzyme）、抗生物質、および細菌、真菌、植物もしくは動物起源の小分子毒素もしくは酵素活性毒素などの毒素（その断片および／またはバリエーションを含む）、ならびに以下に開示する様々な抗腫瘍剤または抗癌剤が含まれることを意図する。他の細胞傷害剤を以下に記載する。

#### 【0458】

本明細書中で使用する「成長阻害性剤」は、細胞の成長を、in vitroまたはin vivoのどちらかで阻害する化合物または組成物を指す。成長阻害性剤の例には、G1停止およびM期停止を誘導する薬剤などの、細胞周期の進行を遮断する薬剤が含まれる。古典的なM期遮断剤には、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン）、タキサン、ならびにトポイソメラーゼII阻害剤、例えば、ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、およびブレオマイシンなどが含まれる。G1を停止させる薬剤は、S期停止にも波及し、例えば、DNAアルキル化剤、例えばタモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、およびara-Cなどがある。さらなる情報は、The Molecular Basis of Cancer、Mendelsohn and Israel編、第1章、題名「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」、Murakamiら（W B Saunders：Philadelphia、1995年）、特に13頁中に見つけることができる。タキサン（パクリタキセルおよびドセタキセル）は、どちらもイチイに由来する抗癌薬である。ヨーロッパイチイに由来するドセタキセル（タキソテール（商標）、Rhône-Poulenc Rorer）は、パクリタキセル（タキソール（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）の半合成類似体である。パクリタキセルおよびドセタキセルはチューブリン二量体からの微小管のアセンブリを促進し、脱重合を防止することによって微小管を安定化し、これは、細胞中の有糸分裂の阻害をもたらす。

#### 【0459】

本明細書中で使用する「標識」は、抗体と直接または間接的に結合体化して「標識した」抗体を生じる、検出可能な化合物または組成物を指す。標識は、それ自体で検出可能であるか（例えば、放射性同位体標識もしくは蛍光標識）、または、酵素標識の場合は、検出可能な基質化合物もしくは組成物の化学変換を触媒し得る。

#### 【0460】

本明細書中で使用する用語「エピトープでタグ付けした」は、「タグポリペプチド」と融合したポリペプチドを含むキメラポリペプチドを指す。タグポリペプチドは、それに対する抗体を作製できるエピトープを提供できる程に十分な残基を有するが、それと融合さ

10

20

30

40

50

せるポリペプチドの活性を妨害しない程に十分に短い。また、タグポリペプチドは、抗体が他のエピトープと実質的に交差反応しないように、かなり独特であることが好ましい。適切なタグポリペプチドは、一般に、少なくとも6個のアミノ酸残基を有し、通常は約8～50個のアミノ酸残基（好ましくは約10～20個のアミノ酸残基）を有する。

#### 【0461】

「小分子」は、本明細書中で約500ダルトン未満の分子量を有すると定義される。

#### 【0462】

用語「核酸」および「ポリヌクレオチド」は、本明細書中で互換性があるように使用し、一本鎖または二本鎖のRNA、DNA、または混合ポリマーを指す。ポリヌクレオチドには、ポリペプチドを発現する、または発現するように適応させ得る、ゲノム配列、ゲノム外およびプラスミド配列、ならびにより小さな操作した遺伝子セグメントが含まれ得る。

10

#### 【0463】

「単離された核酸」は、他のゲノムDNA配列ならびにネイティブ配列に天然に付随するリボソームおよびポリメラーゼなどのタンパク質または複合体から実質的に分離された核酸である。この用語には、その天然に存在する環境から取り出された核酸配列が含まれ、組換えまたはクローニングしたDNA単離物および化学合成した類似体または異種系によって生物学的に合成した類似体が含まれる。実質的に純粋な核酸には、単離された形の核酸が含まれる。もちろん、これは、最初に単離されたままの核酸のことをいい、単離された核酸に後に人為的に付加した遺伝子または配列を排除しない。

20

#### 【0464】

用語「ポリペプチド」は、その慣用の意味、すなわち、アミノ酸の配列として使用する。ポリペプチドは、生成物の具体的な長さには限定されない。ペプチド、オリゴペプチド、およびタンパク質がポリペプチドの定義内に含まれ、そのような用語は、具体的にそうでないと指定しない限りは、本明細書中で互換性があるように使用し得る。また、この用語は、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、アセチル化、リン酸化など、ならびに当技術分野で知られている他の修飾（天然に存在するものおよび天然に存在しないもの両方）を指さないかあるいは排除しない。ポリペプチドは、タンパク質全体、またはその部分配列であり得る。本発明のコンテキストにおける具体的な対象とするポリペプチドは、CDRを含み、抗原またはインフルエンザA感染細胞に結合することができるアミノ酸部分配列である。

30

#### 【0465】

「単離ポリペプチド」は、その天然の環境の構成成分から同定ならびに分離および／または回収したものである。好ましい実施形態では、単離ポリペプチドは、（1）ローリー法によって決定してポリペプチドの95重量%より高くまで、最も好ましくは99重量%より高くまで、（2）スピнкаップ配列決定装置を使用することによってN末端または内部アミノ酸配列の少なくとも15個の残基を得るために十分な度合まで、または（3）クマシーブルー、もしくは、好ましくは銀染色を用いた還元もしくは非還元条件下で、SDS-PAGEによって均一になるまで、精製する。単離ポリペプチドには組換え細胞内に*in situ*のポリペプチドが含まれる。なぜなら、そのポリペプチドの天然環境の少なくとも1つの構成成分が存在しないためである。しかし、通常は、単離ポリペプチドは、少なくとも1つの精製工程によって調製する。

40

#### 【0466】

「ネイティブ配列」のポリヌクレオチドとは、天然に由来するポリヌクレオチドと同じヌクレオチド配列を有するものである。「ネイティブ配列」のポリペプチドとは、天然に由来する（例えば任意の種由来の）ポリペプチド（例えば抗体）と同じアミノ酸配列を有するものである。そのようなネイティブ配列のポリヌクレオチドおよびポリペプチドは、天然から単離することができるか、または組換えもしくは合成の手段によって産生することができる。

#### 【0467】

50

本明細書中で使用する用語、ポリヌクレオチド「バリエント」は、典型的には、1つまたは複数の置換、欠失、付加および／または挿入によって本明細書中に具体的に開示するポリヌクレオチドと異なるポリヌクレオチドである。そのようなバリエントは、天然に存在し得るか、または、例えば、本発明のポリヌクレオチド配列のうちの1つもしくは複数の修飾し、コードされるポリペプチドの1つもしくは複数の生物活性を、本明細書中に記載のように、および／もしくは当技術分野で周知の多くの技術のうちの任意のものをを用いて評価することによって、合成によって作製し得る。

#### 【0468】

本明細書中で使用する用語、ポリペプチド「バリエント」は、典型的には、1つまたは複数の置換、欠失、付加および／または挿入によって本明細書中に具体的に開示するポリペプチドと異なるポリペプチドを指す。そのようなバリエントは、天然に存在し得るか、または、例えば、上記本発明のポリペプチド配列のうちの1つもしくは複数の修飾し、ポリペプチドの1つもしくは複数の生物活性を、本明細書中に記載のように、および／もしくは当技術分野で周知の多くの技術のうちの任意のものをを用いて評価することによって、合成によって作製し得る。

#### 【0469】

修飾を本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドの構造に行っても、依然として望ましい特徴を有するバリエントまたは誘導体ポリペプチドをコードしている機能的分子が得られ得る。ポリペプチドのアミノ酸配列を変更して、等価、さらには改善された、本発明のバリエントまたはポリペプチドの一部を作製することが所望される場合、当業者は、典型的には、コードDNA配列のコドンのうちの1つまたは複数を変化させるであろう。

#### 【0470】

例えば、タンパク質構造において、他のポリペプチド（例えば抗原）または細胞に結合するその能力を感知できるほど損失させずに、特定のアミノ酸で他のアミノ酸を置換し得る。タンパク質の結合能力および性質がタンパク質の生物学的な機能的活性を決定するため、特定のアミノ酸配列置換を、タンパク質配列、および、もちろんその根底にあるDNAコード配列にも行い、それでも同様の特性を有するタンパク質を得ることができる。したがって、その生物学的な有用性または活性を感知できるほど損失させずに、開示した組成物のペプチド配列、または前記ペプチドをコードしている対応するDNA配列に様々な変化を行い得ることが企図される。

#### 【0471】

多くの場合、ポリペプチドバリエントは1つまたは複数の保存的置換を含む。「保存的置換」は、ペプチド化学分野の技術者によってポリペプチドの二次構造およびヒドロパシーの性質が実質的に変化しないことが予想されるように、1つのアミノ酸で同様の特性を有する別のアミノ酸を置換するものである。

#### 【0472】

そのような変化を行う際、アミノ酸のヒドロパシー指数を考慮し得る。タンパク質に相互作用性の生物学的機能を与えることにおけるヒドロパシーアミノ酸指数の重要性は、当技術分野で一般に理解されている（Kyte and Doolittle、1982年）。アミノ酸の相対的ヒドロパシー特性が生じるタンパク質の二次構造に寄与し、ひいてはそれがタンパク質と他の分子、例えば、酵素、基質、受容体、DNA、抗体、抗原などとの相互作用を定めることは、理解されている。それぞれのアミノ酸は、その疎水性および荷電特性に基づいてヒドロパシー指数が割り当てられている（Kyte and Doolittle、1982年）。これらの値は、イソロイシン（+4.5）；バリン（+4.2）；ロイシン（+3.8）；フェニルアラニン（+2.8）；システイン／シスチン（+2.5）；メチオニン（+1.9）；アラニン（+1.8）；グリシン（-0.4）；スレオニン（-0.7）；セリン（-0.8）；トリプトファン（-0.9）；チロシン（-1.3）；プロリン（-1.6）；ヒスチジン（-3.2）；グルタミン酸塩（-3.5）；グルタミン（-3.5）；アスパラギン酸塩（-3.5）；アスパラギン（

－ 3. 5) ; リシン (－ 3. 9) ; およびアルギニン (－ 4. 5) である。

#### 【 0 4 7 3 】

特定のアミノ酸を、類似のヒドロパシー指数またはスコアを有する他のアミノ酸によって置換してもよく、それでも類似の生物活性を有するタンパク質が得られ得る、すなわち、さらには生物学的機能として等価なタンパク質が得られることは、当技術分野で知られている。そのような変化を作製する際、ヒドロパシー指数が± 2 以内であるアミノ酸の置換が好ましく、± 1 以内のものが特に好ましく、± 0. 5 以内のものがさらに特に好ましい。また、当技術分野では、類似のアミノ酸の置換は、親水性に基づいて有効に行うことができることも理解されたい。米国特許 4, 554, 101 号は、その隣接アミノ酸の親水性によって支配されるタンパク質の最大局所的な平均親水性は、タンパク質の生物学的特性と相関すると述べている。

10

#### 【 0 4 7 4 】

米国特許 4, 554, 101 号に詳述されるように、以下の親水性値がアミノ酸残基に割り当てられている：アルギニン (+ 3. 0) ; リシン (+ 3. 0) ; アスパラギン酸塩 (+ 3. 0 ± 1) ; グルタミン酸塩 (+ 3. 0 ± 1) ; セリン (+ 0. 3) ; アスパラギン (+ 0. 2) ; グルタミン (+ 0. 2) ; グリシン (0) ; スレオニン (－ 0. 4) ; プロリン (－ 0. 5 ± 1) ; アラニン (－ 0. 5) ; ヒスチジン (－ 0. 5) ; システイン (－ 1. 0) ; メチオニン (－ 1. 3) ; バリン (－ 1. 5) ; ロイシン (－ 1. 8) ; イソロイシン (－ 1. 8) ; チロシン (－ 2. 3) ; フェニルアラニン (－ 2. 5) ; トリプトファン (－ 3. 4) 。あるアミノ酸で類似の親水性値を有する別のものを置換し、それでも生物学的に等価な、特に免疫学的に等価なタンパク質を得ることができることを理解されたい。そのような変化では、親水性値が± 2 以内であるアミノ酸の置換が好ましく、± 1 以内のものが特に好ましく、± 0. 5 以内のものがさらに特に好ましい。

20

#### 【 0 4 7 5 】

したがって、上記に概要を示したように、アミノ酸置換は、一般に、アミノ酸側鎖置換基の相対的類似度、例えば、その疎水性、親水性、荷電、サイズなどに基づいている。様々な前述の特徴を考慮にいたした例示的な置換は当業者に周知であり、アルギニンおよびリシン；グルタミン酸塩およびアスパラギン酸塩；セリンおよびスレオニン；グルタミンおよびアスパラギン；ならびにバリン、ロイシンおよびイソロイシンが含まれる。

#### 【 0 4 7 6 】

アミノ酸置換は、さらに、残基の極性、荷電、溶解度、疎水性、親水性および／または両親媒性の性質の類似度に基づいて行ってもよい。例えば、負荷電アミノ酸には、アスパラギン酸およびグルタミン酸が含まれ；正荷電アミノ酸には、リシンおよびアルギニンが含まれ；類似の親水性値を有する無荷電の極性頭部基を有するアミノ酸には、ロイシン、イソロイシンおよびバリン；グリシンおよびアラニン；アスパラギンおよびグルタミン；ならびにセリン、スレオニン、フェニルアラニンおよびチロシンが含まれる。保存的变化を表し得る他のアミノ酸群には、(1) ala、pro、gly、glu、asp、gln、asn、ser、thr；(2) cys、ser、tyr、thr；(3) val、ile、leu、met、ala、phe；(4) lys、arg、his；および(5) phe、tyr、trp、hisが含まれる。バリエーションは、非保存的变化も、またはそれに代えて含み得る。好ましい実施形態では、バリエーションポリペプチドは、5 個以下のアミノ酸の置換、欠失または付加によってネイティブ配列と異なる。バリエーションは、例えば、ポリペプチドの免疫原性、二次構造およびヒドロパシー性質に最小限の影響しか与えないアミノ酸の欠失または付加によっても（またはそれに代えて）修飾し得る。

30

40

#### 【 0 4 7 7 】

ポリペプチドは、同時翻訳でまたは翻訳後にタンパク質の移動を指示する、タンパク質の N 末端の端にシグナル（またはリーダー）配列を含んでもよい。また、ポリペプチドは、ポリペプチドの合成、精製もしくは同定を容易にするため（例えばポリ-His）、またはポリペプチドと固体担体との結合を強化するために、リンカーまたは他の配列と結合体化させてもよい。例えば、ポリペプチドは、免疫グロブリン Fc 領域と結合体化さ

50

せ得る。

#### 【0478】

ポリヌクレオチドおよびポリペプチドの配列を比較する際、2つの配列中のヌクレオチドまたはアミノ酸の配列を、以下に記載するように最大一致についてアラインメントして、同じである場合に、2つの配列は「同一」とされる。2つの配列間の比較は、典型的には、配列を比較ウィンドウにわたって比較して、配列類似度の局所領域を同定および比較することによって行う。本明細書中で使用する「比較ウィンドウ」は、少なくとも約20個の連続的な位置、通常は30～約75、40～約50のセグメントを指し、配列と同じ数の連続的な位置の参照配列との比較を、2つの配列の最適なアラインメントを行った後に行い得る。

10

#### 【0479】

比較のための配列の最適なアラインメントは、生物情報学ソフトウェア(DNA STAR, Inc.、ウィスコンシン州Madison)のLasergeneスイート中のMegalignプログラムを用いて、初期設定パラメータを使用して実施し得る。このプログラムは、以下の参考文献に記載されているいくつかのアラインメントスキームを包含している: Dayhoff, M. O. (1978年) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships.、Dayhoff, M. O. 編、Atlas of Protein Sequence and Structure、National Biomedical Research Foundation、Washington DC、5巻、補遺3、345～358頁; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenesis、626～645頁、Methods in Enzymology、183巻、Academic Press, Inc.、San Diego, CA; Higgins, D. G. and Sharp, P. M. (1989年) CABIOS 5巻: 151～153頁; Myers, E. W. and Muller W. (1988年) CABIOS 4巻: 11～17頁; Robinson, E. D. (1971年) Comb. Theor、11巻: 105頁; Santou, N. Nes, M. (1987年) Mol. Biol. Evol. 4巻: 406～425頁; Sneath, P. H. A. and Sokal, R. R. (1973年) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy、Freeman Press、San Francisco, CA; Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. (1983年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA、80巻: 726～730頁。

20

30

#### 【0480】

あるいは、比較のための配列の最適なアラインメントは、Smith and Waterman (1981年) Add. APL. Math、2巻: 482頁の局所的同一性アルゴリズムによって、Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol.、48巻: 443頁の同一性アラインメントアルゴリズムによって、Pearson and Lipman (1988年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA、85巻: 2444頁の類似度検索方法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータによる実行によって(Wisconsin Geneticソフトウェアパッケージ中のGAP、BESTFIT、BLAST、FASTA、およびTFASTA、Genetics Computer Group (GCG)、ウィスコンシン州Madison、575 Science Dr.)、または検査によって、実施し得る。

40

#### 【0481】

%配列同一性および配列類似度を決定するために適したアルゴリズムの好ましい一例は、それぞれAltschulら(1977年) Nucl. Acids Res.、25

50

巻：3389～3402頁およびAltschulら（1990年）J. Mol. Biol.、215巻：403～410頁に記載されている、BLASTおよびBLAST 2.0アルゴリズムである。BLASTおよびBLAST 2.0を、例えば、本明細書中に記載のパラメータとともに用いて、本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドの%配列同一性を決定することができる。BLAST分析を行うためのソフトウェアは、米国立バイオテクノロジー情報センターから公的に利用可能である。

#### 【0482】

例示的な一例では、累積スコアは、ヌクレオチド配列には、パラメータM（マッチ残基対のリワードスコア；常に $>0$ ）およびN（ミスマッチ残基のペナルティスコア；常に $<0$ ）を用いて計算することができる。それぞれの方向の単語ヒットの伸長は、累積アラインメントスコアがその最大達成値から量X低下した場合；1つもしくは複数の陰性スコアの残基アラインメントの蓄積により、累積スコアがゼロ以下になった場合；または配列のどちらかの末端に到達した場合に停止する。BLASTアルゴリズムパラメータW、TおよびXは、アラインメントの感度および速度を決定する。BLASTNプログラム（ヌクレオチド配列用）では、初期設定として単語長（W）が11および予測（E）が10を使用し、BLOSUM62スコアマトリックス（Henikoff and Henikoff（1989年）Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89巻：10915頁参照）アラインメントでは、（B）が50、予測（E）が10、 $M=5$ 、 $N=-4$ および両方の鎖の比較を使用する。

#### 【0483】

アミノ酸配列では、スコアマトリックスを用いて累積スコアを計算することができる。それぞれの方向の単語ヒットの伸長は、累積アラインメントスコアがその最大達成値から量X低下した場合；1つもしくは複数の陰性スコアの残基アラインメントの蓄積により、累積スコアがゼロ以下になった場合；または配列のどちらかの末端に到達した場合に停止する。BLASTアルゴリズムパラメータW、TおよびXは、アラインメントの感度および速度を決定する。

#### 【0484】

一手法では、「%配列同一性」は、2つの最適にアラインメントされた配列を、少なくとも20個の位置の比較ウィンドウにわたって比較することによって決定し、比較ウィンドウ中のポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の部分は、2つの配列の最適なアラインメント用の参照配列（付加または欠失を含まない）と比較して、20%以下、通常は5～15%、または10～12%の付加または欠失（すなわちギャップ）を含み得る。割合は、同一の核酸塩基またはアミノ酸残基がどちらの配列中にも存在する位置の数を決定し、マッチした位置の数を得て、マッチした位置の数を参照配列中の位置の合計数（すなわちウィンドウのサイズ）で除算し、結果を100で乗算することによって計算して%配列同一性を得ることで、計算する。

#### 【0485】

「相同性」は、最大%相同性をもたらすために配列のアラインメントを行い、必要な場合はギャップを導入した後に、非変異配列と同一であるポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列バリエーション中の残基の割合を指す。特定の実施形態では、ポリヌクレオチドおよびポリペプチドバリエーションは、本明細書中に記載のポリヌクレオチドまたはポリペプチドと、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%のポリヌクレオチドまたはポリペプチド相同性を有する。

#### 【0486】

「ベクター」には、シャトルおよび発現ベクターが含まれる。典型的には、プラスミド構築体は、プラスミドを細菌内で複製および選択するために、それぞれ複製起点（例えばColE1複製起点）および選択マーカー（例えば、アンピシリンまたはテトラサイクリン耐性）も含む。「発現ベクター」は、本発明の抗体断片を含めた抗体を細菌または真核細胞内で発現させるために必要な制御配列または調節エレメントを含むベクターを指す。



適切なベクターを以下に開示する。

【0487】

本明細書および添付の特許請求の範囲中で使用する単数形「a」、「an」および「the」には、内容により明らかにそうでないと指示されない限りは、複数形が含まれる。

【0488】

本発明には、本発明のポリペプチドを含むヒトモノクローナル抗インフルエンザ抗体、ならびにその断片およびバリエーションが含まれる。一実施形態では、抗体は、本明細書中で TCN-032 (8I10)、21B15、TCN-031 (23K12)、3241\_\_G23、3244\_\_I10、3243\_\_J07、3259\_\_J21、3245\_\_O19、3244\_\_H04、3136\_\_G05、3252\_\_C13、3255\_\_J06、3420\_\_I23、3139\_\_P23、3248\_\_P18、3253\_\_P10、3260\_\_D19、3362\_\_B11、3242\_\_P05、TCN-522 (3212\_\_I12)、TCN-521 (3280\_\_D18)、TCN-523 (5248\_\_A17)、TCN-563 (5237\_\_B21)、TCN-526 (5084\_\_C17)、TCN-527 (5086\_\_C06)、TCN-528 (5087\_\_P17)、TCN-529 (5297\_\_H01)、TCN-530 (5248\_\_H10)、TCN-531 (5091\_\_H13)、TCN-532 (5262\_\_H18)、TCN-533 (5256\_\_A17)、TCN-534 (5249\_\_B02)、TCN-535 (5246\_\_P19)、TCN-536 (5095\_\_N01)、TCN-537 (3194\_\_D21)、TCN-538 (3206\_\_O17)、TCN-539 (5056\_\_A08)、TCN-540 (5060\_\_F05)、TCN-541 (5062\_\_M11)、TCN-542 (5079\_\_A16)、TCN-543 (5081\_\_G23)、TCN-544 (5082\_\_A19)、TCN-545 (5082\_\_I15)、TCN-546 (5089\_\_L08)、TCN-547 (5092\_\_F11)、TCN-548 (5092\_\_P01)、TCN-549 (5092\_\_P04)、TCN-550 (5096\_\_F06)、TCN-551 (5243\_\_D01)、TCN-552 (5249\_\_I23)、TCN-553 (5261\_\_C18)、TCN-554 (5277\_\_M05)、TCN-555 (5246\_\_L16)、TCN-556 (5089\_\_K12)、TCN-557 (5081\_\_A04)、TCN-558 (5248\_\_H10b)、TCN-559 (5097\_\_G08)、TCN-560 (5084\_\_P10)、TCN-504 (3251\_\_K17)、SC06-141、SC06-255、SC06-257、SC06-260、SC06-261、SC06-262、SC06-268、SC06-272、SC06-296、SC06-301、SC06-307、SC06-310、SC06-314、SC06-323、SC06-325、SC06-327、SC06-328、SC06-329、SC06-331、SC06-332、SC06-334、SC06-336、SC06-339、SC06-342、SC06-343、SC06-344、CR6141、CR6255、CR6257、CR6260、CR6261、CR6262、CR6268、CR6272、CR6296、CR6301、CR6307、CR6310、CR6314、CR6323、CR6325、CR6327、CR6328、CR6329、CR6331、CR6332、CR6334、CR6336、CR6339、CR6342、CR6343、またはCR6344と命名する抗体である。これらの抗体は、同じ細胞型の未感染の対照細胞と比較して、インフルエンザA感染細胞に優先的に結合する、または特異的に結合する。

【0489】

特定の実施形態では、本発明の抗体は、M2またはHAタンパク質に結合する。特定の実施形態では、本発明は、ネイティブコンフォメーションにおいてのみ存在する、すなわち、細胞中で発現されたままの、M2eまたはHA内のエピトープに結合するヒト抗インフルエンザ抗体を提供する。特定の実施形態では、これらの抗体は、単離されたM2eポリペプチド、例えば23個のアミノ酸残基のM2e断片または単離されたHAポリペプチドに特異的に結合することができない。これらの抗体は、M2またはHAペプチドまたはタンパク質の非直鎖状（すなわちコンフォメーション）エピトープ（複数可）を認識する

ことを理解されたい。

【0490】

M2またはHAタンパク質内、特にM2e内のこれらの特異的コンフォメーションのエピトープは、被験体におけるインフルエンザ感染症の発生を予防するためのワクチンとして使用し得る。

【0491】

当業者には理解されるように、本明細書の抗体の一般的な説明ならびにそれを調製および使用する方法は、個々の抗体ポリペプチドの構成要素および抗体断片にも適用される。

【0492】

本発明の抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体であり得る。しかし、好ましい実施形態では、これらはモノクローナルである。特定の実施形態では、本発明の抗体は、完全ヒト抗体である。ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の産生方法は当技術分野で知られており、一般に、例えば米国特許第6,824,780号に記載されている。典型的には、本発明の抗体は、以下にさらに記載する当技術分野で利用可能なベクターおよび方法を用いて、組換えによって産生する。ヒト抗体はまた、*in vitro* 活性化B細胞によっても産生し得る（米国特許第5,567,610号および第5,229,275号参照）。

【0493】

ヒト抗体はまた、内在性免疫グロブリンの産生が存在しない場合に完全ヒト抗体の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）中で産生させ得る。例えば、キメラおよび生殖系列変異体マウスにおける抗体重鎖結合領域（ $J_H$ ）遺伝子のホモ接合性の欠失により、内在性抗体の産生の完全な阻害がもたらされることが記載されている。ヒト生殖系列免疫グロブリン遺伝子アレイをこのような生殖系列変異体マウス内に移入することで、抗原誘発の際にヒト抗体の産生がもたらされる。例えば、Jakobovitsら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*、90巻：2551頁（1993年）；Jakobovitsら、*Nature*、362巻：255～258頁（1993年）；Bruggemannら、*Year in Immunol.*、7巻：33頁（1993年）；米国特許第5,545,806号、第5,569,825号、第5,591,669号（すべてGenPharm）；米国特許第5,545,807号；およびWO97/17852を参照されたい。そのような動物を遺伝子操作して、本発明のポリペプチドを含むヒト抗体を産生させ得る。

【0494】

特定の実施形態では、本発明の抗体は、ヒトおよび非ヒト源に由来する配列をどちらも含むキメラ抗体である。特定の実施形態では、これらのキメラ抗体は、ヒト化または霊長類化（*primate*）（商標）されている。実際には、ヒト化抗体は、典型的には、一部の超可変領域残基および場合によっては一部のFR残基がげっ歯類抗体の類似の部位からの残基によって置換されているヒト抗体である。

【0495】

本発明のコンテキストでは、キメラ抗体には、ヒト超可変領域または1つもしくは複数のCDRが保持されているが、配列の1つまたは複数の他の領域が非ヒト動物からの対応する配列で置き換えられている、完全ヒト抗体も含まれる。

【0496】

キメラ抗体の作製に使用する、軽および重両方の非ヒト配列の選択は、抗体をヒト治療での使用に意図する場合に、抗原性およびヒトの抗非ヒト抗体応答を減少させるために重要である。キメラ抗体が抗原に対する高い結合親和性および他の望ましい生物学的特性を保持していることがさらに重要である。この目的を達成するために、好ましい一方法によれば、キメラ抗体は、親のヒトおよび非ヒト配列の三次元モデルを用いた、親配列および様々な概念的なキメラ生成物の分析プロセスによって調製する。三次元免疫グロブリンモデルは、一般的に利用可能であり、当業者が精通している。選択した候補免疫グロブリン配列の可能性のある三次元コンフォメーション構造を例示およびディスプレイするコンビ

ユータプログラムが利用可能である。これらのディスプレイの検査により、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の可能性のある役割の分析、すなわち、その抗原に結合する候補免疫グロブリンの能力に影響を与える残基の分析が可能となる。このように、標的抗原（複数可）に対する親和性の増加などの所望の抗体特徴が達成されるように、FR残基をレシピエントおよび輸入配列から選択して組み合わせることができる。一般に、超可変領域残基が、抗原結合の影響に直接かつ最も大きく関与している。

#### 【0497】

上述のように、抗体（または免疫グロブリン）は、重鎖の定常領域中のアミノ酸配列の差異に基づいて、5つの異なるクラスに分類することができる。所定のクラス内のすべての免疫グロブリンは、非常に類似した重鎖定常領域を有する。これらの差異は、配列研究、またはより一般的には血清学的手段によって（すなわち、これらの差異に対するものである抗体を使用することによって）、検出することができる。本発明の抗体、またはその断片は、任意のクラスであってよく、したがって、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロン重鎖を有し得る。ガンマ鎖はガンマ1、ガンマ2、ガンマ3、またはガンマ4であってよく；アルファ鎖はアルファ1またはアルファ2であり得る。

#### 【0498】

好ましい実施形態では、本発明の抗体またはその断片は、IgGである。IgGは、免疫グロブリン分子の機能をすべて実行することができるため、最も多用途の免疫グロブリンであるとみなされている。IgGは血清中の主要なIgであり、胎盤を横断する唯一のIgクラスである。IgGは補体の固定も行うが、IgG4サブクラスは行わない。マクロファージ、単球、PMNおよび一部のリンパ球は、IgGのFc領域に対するFc受容体を有する。すべてのサブクラスが同等に良好に結合するわけではなく、IgG2およびIgG4はFc受容体に結合しない。PMN、単球およびマクロファージ上のFc受容体に結合することの結果は、これにより細胞がより良好に抗原の内部移行を行うことができることである。IgGは、貪食を増強するオプソニンである。IgGと他の細胞種上のFc受容体との結合は、他の機能の活性化をもたらす。本発明の抗体は、任意のIgGサブクラスのものであり得る。

#### 【0499】

別の好ましい実施形態では、本発明の抗体またはその断片は、IgEである。IgEは、抗原と相互作用する前でさえも好塩基球および肥満細胞上のFc受容体に非常に密に結合するため、最も一般的でない血清Igである。好塩基球、肥満細胞に結合する結果、IgEはアレルギー反応に関与している。アレルゲンが細胞上のIgEに結合することにより、アレルギー性症状をもたらす様々な薬理学的媒介物質の放出がもたらされる。IgEはまた、寄生蠕虫疾患においても役割を果たす。好酸球はIgEのFc受容体を有しており、好酸球とIgEでコーティングされた蠕虫との結合により、寄生生物の死滅がもたらされる。IgEは補体を固定しない。

#### 【0500】

様々な実施形態では、本発明の抗体およびその断片は、カッパまたはラムダのどちらかである可変軽鎖を含む。ラムバ（lambda）鎖は、例えば、ラムダ1、ラムダ2、ラムダ3、およびラムダ4を含めたサブタイプのうちの任意のものであり得る。

#### 【0501】

上述のように、本発明は、本発明のポリペプチドを含む抗体断片をさらに提供する。特定の状況下では、抗体全体ではなく抗体断片を使用する利点が存在する。例えば、断片はサイズがより小さいため、急速なクリアランスを可能にし、また、固形腫瘍などの特定の組織への接近の改善がもたらされ得る。抗体断片の例には、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>およびFv断片；二重特異性抗体；直鎖状抗体；単鎖抗体；ならびに抗体断片から形成した多特異性抗体が含まれる。

#### 【0502】

様々な技術が抗体断片を産生するために開発されている。伝統的には、これらの断片は、インタクトな抗体のタンパク質分解消化によって誘導していた（例えば、Morimo

10

20

30

40

50

toら、Journal of Biochemical and Biophysical Methods、24巻：107～117頁（1992年）；およびBrennanら、Science、229巻：81頁（1985年）参照）。しかし、これらの断片は、現在では組換え宿主細胞によって直接産生することができる。Fab、FvおよびScFv抗体断片は、すべてE. coli中で発現させ、それから分泌させることができ、したがって、大量のこれらの断片の産生が容易となる。Fab'-SH断片をE. coliから直接回収し、化学的にカップリングさせて、F(ab')<sub>2</sub>断片を形成することができる（Carterら、Bio/Technology、10巻：163～167頁（1992年））。別の手法によれば、F(ab')<sub>2</sub>断片を組換え宿主細胞培養物から直接単離することができる。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含む、in vivo半減期が増加したFabおよびF(ab')<sub>2</sub>断片は、米国特許第5,869,046号に記載されている。抗体断片を産生するための他の技術は、当業者に明らかであろう。

#### 【0503】

他の実施形態では、選択した抗体は単鎖Fv断片（scFv）である。WO93/16185；米国特許第5,571,894号；および第5,587,458号を参照されたい。定常領域を欠いたインタクトな結合部位を有する種は、FvおよびsFvだけである。したがって、これらは、in vivo使用中における減少した非特異的結合に適している。sFv融合タンパク質は、sFvのアミノまたはカルボキシ末端のどちらかにおけるエフェクタータンパク質の融合をもたらすために構築し得る。Antibody Engineering、Borrebaeck編、上記を参照されたい。また、抗体断片は、例えば米国特許第5,641,870号などに記載されている「直鎖状抗体」であってもよい。そのような直鎖状抗体断片は、単一特異性または二重特異性（bispecific）であり得る。

#### 【0504】

特定の実施形態では、本発明の抗体は二重特異性または多重特異性である。二重特異性抗体とは、少なくとも2つの異なるエピトープに対する結合特異性を有する抗体である。例示的な二重特異性抗体は、単一の抗原の2つの異なるエピトープに結合し得る。他のそのような抗体では、第1の抗原結合部位を、第2の抗原に対する結合部位と組み合わせ得る。あるいは、感染細胞に対する細胞防御機構を集中かつ局在化させるために、抗M2eアームを、T細胞受容体分子（例えばCD3）などの白血球上の始動分子に結合するアーム、またはFcγRI（CD64）、FcγRII（CD32）およびFcγRIII（CD16）などのIgGのFc受容体（FcγR）と組み合わせ得る。また、二重特異性抗体は、感染細胞に対する細胞傷害剤を局在化させるために用いてもよい。これらの抗体は、M2e結合アームおよび細胞傷害剤（例えば、サポリン、抗インターフェロナーα、ピンカアルカロイド、リシンA鎖、メトトレキサートまたは放射性同位体ハプテン）に結合するアームを保有する。二重特異性抗体は、完全長抗体または抗体断片（例えばF(ab')<sub>2</sub>二重特異性抗体）として調製することができる。WO96/16673は二重特異性抗ErBB2/抗FcγRIII抗体を記載しており、米国特許第5,837,234号は二重特異性抗ErBB2/抗FcγRI抗体を開示している。二重特異性抗ErBB2/Fcα抗体は、WO98/02463に示されている。米国特許第5,821,337は二重特異性抗ErBB2/抗CD3抗体を教示している。

#### 【0505】

二重特異性抗体を作製する方法は当技術分野で知られている。完全長の二重特異性抗体の伝統的な産生は、2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖の対の同時発現に基づいており、2本の鎖は異なる特異性を有する（Milsteinら、Nature、305巻：537～539頁（1983年））。免疫グロブリンの重鎖および軽鎖のランダムな組合せが原因で、これらのハイブリドーマ（クアドローマ）は10個の異なる抗体分子の潜在的な混合物を生じ、そのうちの1つだけが正しい二重特異性構造を有する。通常はアフィニティークロマトグラフィー工程によって行う正しい分子の精製は多少厄介であり、生成物の収率は低い。類似の手順がWO93/08829およびTraunckerら、EMB

O J.、10巻：3655～3659頁（1991年）に開示されている。

#### 【0506】

異なる手法によれば、所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン（抗体－抗原結合部位）を免疫グロブリン定常ドメイン配列と融合させる。好ましくは、融合は、ヒンジ、 $C_H2$ 、および $C_H3$ 領域の少なくとも一部を含む、Ig重鎖定常ドメインとである。軽鎖結合に必要な部位を含む第1の重鎖定常領域（ $C_H1$ ）が、融合物の少なくとも1つ中に存在することが好ましい。免疫グロブリン重鎖融合物、および所望する場合は免疫グロブリン軽鎖をコードしているDNAを、別々の発現ベクター内に挿入し、適切な宿主細胞内に同時トランスフェクトする。これにより、構築に使用する3本のポリペプチド鎖の不等な比が最適な収率の所望の二重特異性抗体をもたらす実施形態において、3つのポリペプチド断片の相互比率を調節することに関してより高い柔軟性がもたらされる。しかし、等比の少なくとも2本のポリペプチド鎖の発現が高収率をもたらす場合、または比が所望の鎖の組合せの収率に有意な影響を与えない場合は、2本または3本すべてのポリペプチド鎖のコード配列を単一の発現ベクター内に挿入することが可能である。

10

#### 【0507】

この手法の好ましい実施形態では、二重特異性抗体は、一方のアーム中に第1の結合特異性を有するハイブリッド免疫グロブリン重鎖、および他方のアーム中のハイブリッド免疫グロブリン重鎖－軽鎖の対（第2の結合特異性を提供する）からなる。二重特異性分子の半分にしか存在しない免疫グロブリン軽鎖が分離の容易な方法を提供するため、この非対称の構造が、所望の二重特異性化合物を所望しない免疫グロブリン鎖の組合せから分離

20

#### 【0508】

米国特許第5,731,168号に記載の別の手法によれば、一对の抗体分子間の界面を操作して、組換え細胞培養物から回収されるヘテロ二量体の割合を最大限にすることができる。好ましい界面は、 $C_H3$ ドメインの少なくとも一部を含む。この方法では、第1の抗体分子の界面からの1つまたは複数の小さなアミノ酸側鎖を、より大きな側鎖（例えば、チロシンまたはトリプトファン）で置き換える。大きなアミノ酸側鎖をより小さなもの（例えば、アラニンまたはスレオニン）で置き換えることによって、大きな側鎖（複数可）と同一または類似のサイズの代償的な「空洞」が第2の抗体分子の界面上に作製される。これにより、ヘテロ二量体の収率を、ホモ二量体などの他の所望しない最終産物を超えて増加させる機構が提供される。

30

#### 【0509】

二重特異性抗体には、架橋結合または「ヘテロ結合体」抗体が含まれる。例えば、ヘテロ結合体中の抗体の一方をアビジンとカップリングさせ、他方をビオチンとカップリングさせることができる。そのような抗体は、例えば、免疫系の細胞を所望しない細胞に標的化するため（米国特許第4,676,980号）、ならびにHIV感染症を処置するため（WO91/00360、WO92/200373、およびEP03089）に提案されている。ヘテロ結合体抗体は、任意の好都合な架橋結合方法を用いて作製し得る。適切な架橋結合剤が当技術分野で周知であり、いくつかの架橋結合技術とともに米国特許第4,676,980号に開示されている。

40

#### 【0510】

二重特異性抗体を抗体断片から作製する技術も、文献に記載されている。例えば、二重特異性抗体は、化学結合を用いて調製することができる。Brennanら、Science、229巻：81頁（1985年）は、インタクトな抗体をタンパク質分解によって切断して、 $F(ab')_2$ 断片を作製する手順を記載している。これらの断片は、ジチオール錯化剤、亜ヒ酸ナトリウムの存在下で還元して、隣接するジチオールを安定化し、分子間ジスルフィド形成を防止する。その後、作製された $Fab'$ 断片をチオニトロベンゾ

50

エート (TNB) 誘導体に変換する。その後、Fab'-TNB 誘導体のうちの 1 つを、メルカプトエチルアミンで還元することによって Fab'-チオールへと再変換し、等モル量の他の Fab'-TNB 誘導体と混合して、二重特異性抗体を形成する。生じる二重特異性抗体は、酵素の選択的固定剤として使用することができる。

#### 【0511】

最近の進歩により、Fab'-SH断片をE.coliから直接回収することが容易となり、化学的にカップリングさせて二重特異性抗体を形成することができる。Shalabyら、J. Exp. Med.、175巻：217～225頁(1992年)は、完全ヒト化二重特異性抗体F(ab')<sub>2</sub>分子の産生を記載している。それぞれのFab'断片をE.coliから別々に分泌させ、in vitroの定方向化学的カップリングに供して二重特異性抗体が形成された。そのようにして形成された二重特異性抗体は、Erbb2受容体を過剰発現する細胞および正常なヒトT細胞に結合することができ、ヒト乳房腫瘍標的に対するヒト細胞傷害性リンパ球の溶解活性を始動させることができた。

#### 【0512】

二重特異性抗体断片を組換え細胞培養物から直接作製および単離する様々な技術も記載されている。例えば、二重特異性抗体は、ロイシンジッパーを用いて作製されている。Kostelnyら、J. Immunol.、148巻(5号)：1547～1553頁(1992年)。FosおよびJuntanパク質由来のロイシンジッパーペプチドを、2つの異なる抗体のFab'部分に、遺伝子融合によって連結させた。抗体のホモ二量体をヒンジ領域で還元して単量体を形成し、その後、再度酸化して抗体のヘテロ二量体を形成した。この方法は、抗体のホモ二量体の産生にも利用することができる。Hollingerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、90巻：6444～6448頁(1993年)によって記載されている「二重特異性抗体」技術は、二重特異性抗体断片を作製するための代替機構を提供している。断片は、同じ鎖上の2つのドメイン間の対合を可能にするには短すぎるリンカーによってV<sub>L</sub>と連結したV<sub>H</sub>を含む。したがって、1つの断片のV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>ドメインは、別の断片の相補的V<sub>L</sub>およびV<sub>H</sub>ドメインと対合することが強いられ、したがって2つの抗原結合部位を形成する。単鎖Fv(sFv)二量体を使用することによって二重特異性抗体断片を作製する別の戦略も報告されている。Gruberら、J. Immunol.、152巻：5368頁(1994年)を参照されたい。

#### 【0513】

2価より高い結合価を有する抗体が企図される。例えば、三重特異性抗体を調製することができる。Tuttlら、J. Immunol.、147巻：60頁(1991年)。多価抗体は、抗体が結合する抗原を発現する細胞によって、二価抗体よりも速く内部移行(および/または異化)され得る。本発明の抗体は、抗体のポリペプチド鎖をコードしている核酸の組換え発現によって容易に産生することができる、3つ以上の抗原結合部位を有する多価抗体(例えば四価の抗体)であることができる。多価抗体は、二量体化ドメインおよび3つ以上の抗原結合部位を含むことができる。好ましい二量体化ドメインは、Fc領域もしくはヒンジ領域を含む(またはそれからなる)。このシナリオでは、抗体は、Fc領域およびFc領域に対してアミノ末端にある3つ以上の抗原結合部位を含む。本明細書における好ましい多価抗体は、3～約8個、好ましくは4個の抗原結合部位を含む(またはそれからなる)。多価抗体は、少なくとも1本のポリペプチド鎖(好ましくは2本のポリペプチド鎖)を含み、ポリペプチド鎖(複数可)は2個以上の可変ドメインを含む。例えば、ポリペプチド鎖(複数可)は、VD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-(X2)<sub>n</sub>-Fcを含んでいてよく、VD1は第1の可変ドメインであり、VD2は第2の可変ドメインであり、FcはFc領域の1本のポリペプチド鎖であり、X1およびX2はアミノ酸またはポリペプチドを表し、nは0または1である。例えば、ポリペプチド鎖(複数可)は、VH-CH1-柔軟なリンカー-VH-CH1-Fc領域鎖;またはVH-CH1-VH-CH1-Fc領域鎖を含み得る。本明細書中の多価抗体は、好ましくは、少なくとも2個(好ましくは4個)の軽鎖可変ドメインポリペプチドをさらに含む。本明細書中の多価

抗体は、例えば、約2～約8個の軽鎖可変ドメインポリペプチドを含み得る。ここで企図する軽鎖可変ドメインポリペプチドは、軽鎖可変ドメインを含み、任意選択でC<sub>L</sub>ドメインをさらに含む。

#### 【0514】

本発明の抗体には、単鎖抗体がさらに含まれる。

#### 【0515】

特定の実施形態では、本発明の抗体は内部移行抗体である。

#### 【0516】

本明細書中に記載する抗体のアミノ酸配列修飾（複数可）が企図される。例えば、抗体の結合親和性および／または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列バリエーションは、適切なヌクレオチド変化を、抗体もしくはその鎖をコードしているポリヌクレオチド内に導入することによって、またはペプチド合成によって調製し得る。そのような修飾には、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および／またはそれへの挿入および／またはその置換が含まれる。欠失、挿入、および置換の任意の組合せを行って最終抗体に到達し得るが、ただし、最終の構築体は所望の特徴を保有することを前提とする。また、アミノ酸変化は、グリコシル化部位の数または位置を変化させるなど、抗体の翻訳後プロセスも変更し得る。本発明のポリペプチドについて上述した変異および修飾のうちの任意のものを、本発明の抗体に含め得る。

#### 【0517】

変異誘発に好ましい位置である抗体の特定の残基または領域を同定するための有用な方法は、Cunningham and Wells、Science、244巻：1081～1085頁（1989年）によって記載されている「アラニン走査変異誘発」と呼ばれる。ここでは、残基または標的残基の基を同定し（例えば、arg、asp、his、lys、およびgluなどの荷電残基）、中性または負荷電アミノ酸（最も好ましくは、アラニンまたはポリアラニン）によって置き換えて、アミノ酸とPSCA抗原との相互作用に影響を与える。その後、置換に対して機能的感度を実証するアミノ酸位置を、追加または他の変異を置換部位にまたはその部位のために導入することによって洗練する。したがって、アミノ酸配列変異を導入する部位は事前に決定されているが、変異の性質自体は事前に決定されていない。例えば、所定の部位における変異の性能を分析するために、ala走査またはランダム変異誘発を標的コドンまたは領域で実施し、発現された抗抗体バリエーションを所望の活性についてスクリーニングする。

#### 【0518】

アミノ酸配列挿入には、1個の残基から百個以上の残基を含むポリペプチドまでの長さの範囲のアミノおよび／またはカルボキシル末端の融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例には、N末端メチオニル残基を有する抗体または細胞傷害性ポリペプチドと融合した抗体が含まれる。他の抗体の挿入バリエーションには、抗体のNまたはC末端に、酵素（例えばADPPTに対するもの）または抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドを融合したものが含まれる。

#### 【0519】

別の種類のバリエーションは、アミノ酸置換バリエーションである。これらのバリエーションは、抗体分子中の少なくとも1つのアミノ酸残基が異なる残基によって置き換えられている。置換変異誘発の最も興味深い部位には超可変領域が含まれるが、FRの変更も企図される。保存的および非保存的置換が企図される。

#### 【0520】

抗体の生物学的特性の実質的な改変は、（a）置換領域中のポリペプチド主鎖の、例えば、シートもしくはヘリックスコンフォメーションとしての構造、（b）分子の標的部位での荷電もしくは疎水性、または（c）側鎖のバルクを維持することに関してその効果が顕著に異なる置換を選択することによって達成される。

#### 【0521】

また、抗体の正しいコンフォメーションの維持に関与していない任意のシステイン残基

10

20

30

40

50

は、分子の酸化安定性を改善し、異常な架橋結合を防止するために、一般にセリンで置換し得る。逆に、その安定性を改善するために（特に、抗体がFv断片などの抗体断片である場合）、システイン結合（複数可）を抗体に付加し得る。

#### 【0522】

置換バリエーションの一種は、親抗体の1つまたは複数の超可変領域残基を置換することを含む。一般に、さらなる開発のために選択する生じるバリエーション（複数可）は、それを作製した親抗体と比較して生物学的特性が改善されている。そのような置換バリエーションを作製する好都合な方法は、ファージディスプレイを用いた親和性成熟を含む。手短に述べると、いくつかの超可変領域部位（例えば、6～7個の部位）を変異させて、それぞれの部位のすべての可能なアミノ置換を作製する。そのようにして作製された抗体バリエーションを、それぞれの粒子内にパッケージされたM13の遺伝子III生産物との融合体として、一価の様式で線維状ファージ粒子からディスプレイされる。その後、本明細書中に開示したように、ファージディスプレイバリエーションをその生物活性（例えば結合親和性）についてスクリーニングする。修飾の候補超可変領域部位を同定するために、アラニン走査変異誘発を行って、抗原結合に有意に寄与する超可変領域残基を同定することができる。あるいは、またはそれに加えて、抗体と抗原または感染細胞との間の接触点を同定するために、抗原-抗体複合体の結晶構造を分析することが有益であり得る。そのような接触残基および隣接残基は、本明細書中に詳述する技術に従った置換の候補である。そのようなバリエーションを作製した後、バリエーションのパネルを本明細書中に記載のようにスクリーニングに供し、1つまたは複数の関連アッセイにおいて優れた特性を有する抗体を、さらなる開発のために選択し得る。

#### 【0523】

抗体の別の種類のアミノ酸バリエーションは、抗体の元のグリコシル化パターンを変更する。変更するとは、抗体中に見つかる1つもしくは複数の炭水化物部分を欠失させる、および／または抗体中に存在しない1つもしくは複数のグリコシル化部位を付加することを意味する。

#### 【0524】

抗体のグリコシル化は、典型的にはN結合またはO結合のどちらかである。N結合とは、炭水化物部分がアスパラギン残基の側鎖に結合することである。トリペプチド配列のアスパラギン-X-セリンおよびアスパラギン-X-スレオニン（式中、Xはプロリン以外の任意のアミノ酸である）が、炭水化物部分がアスパラギン側鎖に酵素結合するための認識配列である。したがって、これらのトリペプチド配列のどちらかをポリペプチド中に存在させることで、潜在的なグリコシル化部位が作製される。O結合グリコシル化とは、糖のN-アセイルガラクトサミン（N-acetyl galactosamine）、ガラクトース、またはキシロースのうちの1つが、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはスレオニンに結合することをいうが、5-ヒドロキシプロリンまたは5-ヒドロキシリシンも用い得る。

#### 【0525】

抗体へのグリコシル化部位の付加は、上述のトリペプチド配列のうちの1つまたは複数を含むようにアミノ酸配列を変更することによって、好都合に達成される（N結合グリコシル化部位）。また、変更は、1つまたは複数のセリンまたはスレオニン残基を元の抗体の配列に付加する、またはそれを置換することによっても行い得る（O結合グリコシル化部位）。

#### 【0526】

本発明の抗体は、エフェクター機能に関して、例えば、抗体の抗原依存性細胞媒介性細胞傷害（antigen-dependent cell-mediated cytotoxicity）（ADCC）および／または補体依存性細胞傷害（CDC）を増強するために、改変されている。これは、抗体のFc領域中に1つまたは複数のアミノ酸置換を導入することによって達成し得る。あるいは、またはそれに加えて、システイン残基（複数可）をFc領域内の導入し、それによりこの領域中に鎖間ジスルフィド結合の形成を可



能にし得る。そのようにして作製されたホモ二量体抗体は、改善した内部移行能力および／または増加した補体媒介性細胞死滅および抗体依存性細胞性細胞傷害（ADCC）を有し得る。Caronら、J. Exp Med.、176巻：1191～1195頁（1992年）およびShopes、B. J. Immunol.、148巻：2918～2922頁（1992年）を参照されたい。Wolffら、Cancer Research 53巻：2560～2565頁（1993年）に記載のヘテロ二官能性架橋結合剤を用いて、増強した感染抑制活性を有するホモ二量体抗体も調製し得る。あるいは、二重Fc領域を有し、したがって増強した補体溶解およびADCC能力を有し得る抗体を操作することができる。Stevensonら、Anti-Cancer Drug Design 3巻：219～230頁（1989年）を参照されたい。

10

#### 【0527】

抗体の血清半減期を増加させるために、例えば米国特許第5,739,277号に記載のように、抗体（特に抗体断片）内にサルベージ受容体結合エピトープを取り込み得る。本明細書中で使用する用語「サルベージ受容体結合エピトープ」は、IgG分子の増加するin vivo血清半減期を担っているIgG分子（例えば、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、またはIgG<sub>4</sub>）のFc領域のエピトープを指す。

#### 【0528】

本発明の抗体はまた、例えば精製または診断的用途で使用するためのエピトープタグまたは標識を含むように改変し得る。本発明はまた、細胞傷害剤または成長阻害性剤などの抗癌剤と結合体化した抗体を含む免疫結合体を用いた治療にも関する。そのような免疫結合体の作製に有用な化学療法剤は上述した。

20

#### 【0529】

抗体と、カリケアマイシン、マイタンシノイド、トリコテン（trichothene）、およびCC1065、ならびに毒素活性を有するこれらの毒素の誘導体などの1つまたは複数の小分子毒素との結合体も、本明細書中に企図される。

#### 【0530】

好ましい一実施形態では、本発明の抗体（完全長または断片）は、1つまたは複数のマイタンシノイド分子と結合体化している。マイタンシノイドは、チューブリン重合を阻害することによって作用する有糸分裂（mitotic）阻害剤である。マイタンシンは、東アフリカの低木Maytenus serrataから最初に単離された（米国特許第3,896,111号）。続いて、特定の微生物も、マイタンシノールおよびC-3マイタンシノールエステルなどのマイタンシノイドを産生することが発見された（米国特許第4,151,042号）。合成マイタンシノールならびにその誘導体および類似体は、例えば、米国特許第4,137,230号；第4,248,870号；第4,256,746号；第4,260,608号；第4,265,814号；第4,294,757号；第4,307,016号；第4,308,268号；第4,308,269号；第4,309,428号；第4,313,946号；第4,315,929号；第4,317,821号；第4,322,348号；第4,331,598号；第4,361,650号；第4,364,866号；第4,424,219号；第4,450,254号；第4,362,663号；および第4,371,533号に開示されている。

30

40

#### 【0531】

その治療指数を改善する試みとして、マイタンシンおよびマイタンシノイドを、腫瘍細胞抗原に特異的に結合する抗体と結合体化させた。マイタンシノイドを含む免疫結合体およびその治療上の使用は、例えば、米国特許第5,208,020号、第5,416,064号および欧州特許EP0425235B1に開示されている。Liuら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、93巻：8618～8623頁（1996年）は、ヒト結腸直腸癌に対して誘導されるモノクローナル抗体C242と連結した、DM1と命名されたマイタンシノイドを含む免疫結合体を記載している。この結合体は、培養結腸癌細胞に対して細胞傷害性が高いことが判明し、in vivo腫瘍増殖アッセイにおいて抗腫瘍活性を示した。

50

## 【0532】

抗体-マイタンシノイドの結合体は、抗体またはマイタンシノイド分子のどちらの生物活性を顕著に減少させずに、抗体をマイタンシノイド分子と化学的に連結することによって調製する。抗体分子1個あたり平均して3～4個のマイタンシノイド分子が結合体化したものが、抗体の機能または溶解度に負の影響を与えずに標的細胞の細胞傷害を増強することにおいて有効性が示されているが、1個の毒素/抗体の分子でさえも、裸の抗体を使用するよりも細胞傷害を増強させると予測される。マイタンシノイドは当技術分野で周知であり、既知の技術によって合成するか、天然源から単離することができる。適切なマイタンシノイドは、例えば、米国特許第5, 208, 020号ならびに本明細書中で上記引用した他の特許および非特許刊行物中に開示されている。好ましいマイタンシノイドは、

10

## 【0533】

例えば、米国特許第5, 208, 020号または欧州特許EP0425235B1、およびCharlら、Cancer Research、52巻：127～131頁（1992年）に開示されているものを含めて、抗体結合体を作製するための多くの連結基が当技術分野で知られている。連結基には、上記同定した特許中に開示したジスルフィド基、チオエーテル基、酸に不安定な基、光に不安定な基、ペプチダーゼに不安定な基、またはエステラーゼに不安定な基が含まれ、ジスルフィドおよびチオエーテル基が好ましい。

20

## 【0534】

免疫結合体は、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPD P)、スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサノ-1-カルボキシレート、イミノチオラン(IT)、イミドエステルの二官能性誘導体(ジメチルアジピミデートHCLなど)、活性エステル(スベリン酸ジスクシンイミジルなど)、アルデヒド(グルタルアルデヒド(glutaraldehyde)など)、ビス-アジド化合物(ビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサジアミンなど)、ビス-ジアゾニウム誘導体(ビス(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミンなど)、ジイソシアネート(トルエン2, 6-ジイソシアネートなど)、およびビス-活性フッ素化合物(1, 5-ジフルオロ-2, 4-ジニトロベンゼンなど)などの、様々な二官能性タンパク質カップリング剤を用いて作製し得る。特に好ましいカップリング剤には、ジスルフィド結合を提供するN-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPD P)(Carlssonら、Biochem. J.、173巻：723～737頁[1978年])およびN-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルチオ)ペンタノエート(SPP)が含まれる。例えば、リシン免疫毒素を、Vitettaら、Science、238巻：1098頁(1987年)に記載のように調製することができる。炭素-14で標識した1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸(MXDTPA)は、放射性ヌクレオチドを抗体と結合体化させるための例示的なキレート化剤である。WO94/11026を参照されたい。リンカーは、細胞傷害薬の細胞中での放出を促進する「切断可能リンカー」であり得る。例えば、酸に不安定なリンカー、Cancer Research、52巻：127～131頁(1992年)；米国特許第5, 208, 020号)を使用し得る。

30

40

## 【0535】

別の目的免疫結合体は、1つまたは複数のカリケアマイシン分子と結合体化した抗体を含む。抗生物質のカリケアマイシンファミリーは、ピコモル濃度以下で二本鎖DNAの切断を生じることができる。カリケアマイシンファミリーの結合体の調製には、米国特許第5, 712, 374号、第5, 714, 586号、第5, 739, 116号、第5, 767, 285号、第5, 770, 701号、第5, 770, 710号、第5, 773, 001号、第5, 877, 296号(すべてAmerican Cyanamid Company)を参照されたい。抗体が結合体化することができる別の薬物は、葉酸代謝拮抗剤であるQFAである。カリケアマイシンおよびQFAは、どちらも細胞内作用部位を有し

50

ており、形質膜を容易に横断しない。したがって、これらの薬剤の、抗体に媒介される内部移行による細胞取り込みは、その細胞傷害効果を大きく増強させる。

#### 【0536】

本発明の抗体と結合体化させることができる他の薬剤の例には、BCNU、ストレプトゾイシン (streptozotcin)、ビンクリスチンおよび5-フルオロウラシル、米国特許第5,053,394号、第5,770,710号に記載されているLL-E33288複合体として総合的に知られている薬剤ファミリー、ならびにエスペラミシン (米国特許第5,877,296号)が含まれる。

#### 【0537】

使用できる酵素活性毒素およびその断片には、例えば、ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素A鎖 (Pseudomonas aeruginosa由来)、リシンA鎖、アブリンA鎖、モデシンA鎖、アルファサルシン、Aleurites fordiiタンパク質、ジアンチンタンパク質、Phytolacca americanaタンパク質 (PAPI、PAPII、およびPAP-S)、momordica charantia阻害剤、クルシン、クロチン、sapaonarria officinalis阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシンおよびトリコテセンが含まれる。例えば、WO93/21232を参照されたい。

#### 【0538】

本発明には、さらに、抗体と核溶解活性を有する化合物 (例えば、リボヌクレアーゼまたはDNAエンドヌクレアーゼ、例えばデオキシリボヌクレアーゼ; DNase) との間で形成した免疫結合体も含まれる。

#### 【0539】

感染細胞を選択的に破壊するためには、抗体は放射性の高い原子を含む。様々な放射性同位体が、放射結合体化抗PSCA抗体の生成に利用可能である。例には、 $At^{211}$ 、 $I^{131}$ 、 $I^{125}$ 、 $Y^{90}$ 、 $Re^{186}$ 、 $Rc^{188}$ 、 $Sm^{153}$ 、 $Bi^{212}$ 、 $P^{32}$ 、 $Pb^{212}$  および  $Lu$  の放射性同位体が含まれる。結合体を診断のために使用する場合、シンチグラフィ研究のための放射性原子、例えば、 $Tc^{99m}$  もしくは  $I^{123}$ 、または核磁気共鳴 (NMR) 画像法 (磁気共鳴画像法、 $mri$  としても知られる) のためのスピン標識、例えば、ヨウ素-123、ヨウ素-131、インジウム-111、フッ素-19、炭素-13、窒素-15、酸素-17、ガドリニウム、マンガンもしくは鉄を含み得る。

#### 【0540】

放射標識または他の標識は、既知の方法によって結合体内に取り込ませる。例えば、ペプチドを、例えば、水素の代わりにフッ素-19を含む適切なアミノ酸前駆体を用いて、生合成または化学アミノ酸合成し得る。 $Tc^{99m}$  または  $I^{123}$ 、 $Re^{186}$ 、 $Re^{188}$  および  $In^{111}$  などの標識は、ペプチド中のシステイン残基を介して結合することができる。イットリウム-90はリシン残基を介して結合することができる。IODOGEN方法 (Frakerら (1978年) Biochem. Biophys. Res. Commun.、80巻: 49~57頁を用いて、ヨウ素-123を取り込むことができる。「Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy」(Chatall, CRC Press、1989年)は、他の方法を詳細に記載している。

#### 【0541】

あるいは、抗体および細胞傷害剤を含む融合タンパク質を、例えば、組換え技術またはペプチド合成によって作製する。DNAの長さは、結合体の2つの部分を、互いに隣接して、または結合体の所望の特性を破壊しないリンカーペプチドをコードしている領域によって隔てられてコードしている、それぞれの領域を含み得る。

#### 【0542】

本発明の抗体は、抗体を、プロドラッグ (例えば、ペプチジル化学療法剤、WO81/01145参照) を活性のある抗癌薬へと変換するプロドラッグ活性化酵素と結合体化さ

10

20

30

40

50

せることによる、抗体依存性酵素媒介性プロドラッグ療法 (A D E T) でも使用する (例えば、WO 88/07378 および米国特許第 4, 975, 278 号参照)。

#### 【0543】

A D E P T に有用な免疫結合体の酵素構成成分には、プロドラッグを、より活性のある細胞傷害性のあるその形態へと変換する様式でプロドラッグに作用することができる、任意の酵素が含まれる。本発明の方法において有用な酵素には、それだけには限定されないが、リン酸塩含有プロドラッグを遊離薬物に変換するために有用なアルカリフォスファターゼ；硫酸塩含有プロドラッグを遊離薬物に変換するために有用なアリアルスルファターゼ；無毒性 5-フルオロシトシンを抗癌薬 5-フルオロウラシルに変換するために有用なシトシンデアミナーゼ；ペプチド含有プロドラッグを遊離薬物に変換するために有用なプロテアーゼ、例えば、*serratin* プロテアーゼ、サーモリシン、サブチリシン、カルボキシペプチダーゼならびにカテプシン (カテプシン B および L など) 等；D-アミノ酸置換基を含むプロドラッグを変換するために有用な D-アラニルカルボキシペプチダーゼ；グリコシル化プロドラッグを遊離薬物に変換するために有用な炭水化物切断酵素、例えば、 $\beta$ -ガラクトシダーゼおよびノイラミニダーゼ； $\beta$ -ラクタムで誘導体化した薬物を遊離薬物に変換するために有用な  $\beta$ -ラクタマーゼ；そのアミン窒素をそれぞれフェノキシアセチルまたはフェニルアセチル基で誘導体化した薬物を遊離薬物に変換するために有用な、ペニシリン V アミダーゼまたはペニシリン G アミダーゼなどのペニシリンアミダーゼが含まれる。あるいは、当技術分野で「抗体酵素」としても知られている、酵素活性を有する抗体を使用して、本発明のプロドラッグを遊離活性薬物に変換することができる (例えば、Masse y、Nature、328 巻：457~458 頁 (1987 年) 参照)。抗体-抗体酵素の結合体は、抗体酵素を感染細胞集団に送達するために、本明細書中に記載のように調製することができる。

#### 【0544】

本発明の酵素は、上述のヘテロ二官能性架橋結合試薬を使用することなどの当技術分野で周知の技術によって、抗体と共有結合させることができる。あるいは、少なくとも本発明の酵素の機能的に活性のある部分に連結した少なくとも本発明の抗体の抗原結合領域を含む融合タンパク質を、当技術分野で周知の組換え DNA 技術を用いて構築することができる (例えば、Neuberger ら、Nature、312 巻：604~608 頁 (1984 年) を参照されたい)。

#### 【0545】

抗体の他の修飾が本明細書中で企図される。例えば、抗体を、様々な非タンパク質ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン、またはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのコポリマーのうちの 1 つと連結させ得る。また、抗体は、例えば、コアセルベーション技術もしくは界面重合 (例えば、それぞれヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチン-マイクロカプセル およびポリ- (メチルメタシレート (methylmethacrylate)) マイクロカプセル) によって調製したマイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系中 (例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル)、またはマクロ乳濁液中に封入してもよい。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第 16 版、Oslo, A. 編、(1980 年) に開示されている。

#### 【0546】

また、本明細書中に開示した抗体は、免疫リポソームとしても処方する。「リポソーム」は、薬物を哺乳動物に送達するために有用な、様々な種類の脂質、リン脂質および/または界面活性剤からなる小さな小胞である。リポソームの構成成分は、一般的に、生体膜の脂質配置に類似の二重層の形態で配置されている。抗体を含むリポソームは、Epstein ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、82 巻：3688 頁 (1985 年)；Hwang ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、77 巻：4030 頁 (1980 年)；米国特許第 4, 485, 045 号および第 4,

10

20

30

40

50

544, 545号; ならびに1997年10月23日に公開のWO97/38731などに記載されているように、当技術分野で知られている方法によって調製する。循環時間が増強されたリポソームは、米国特許第5,013,556号に開示されている。

#### 【0547】

特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロールおよびPEG誘導体化ホスファチジルエタノールアミン(PEG-PE)を含む脂質組成物を用いた逆相蒸発方法によって作製することができる。リポソームを、定義された孔径のフィルターを通して押出して、所望の直径を有するリポソームが得られる。本発明の抗体のFab'断片は、Martinら、J. Biol. Chem.、257巻:286~288頁(1982年)に記載のように、ジスルフィド交換反応によって、リポソームと結合体化させることができる。化学療法剤を任意選択でリポソーム内に含める。Gabizonら、J. National Cancer Inst.、81巻(19号)1484頁(1989年)を参照されたい。

#### 【0548】

本発明の抗体またはその断片は、様々な生物学的または機能的特徴のうちの任意のものを保有し得る。特定の実施形態では、これらの抗体は、インフルエンザAに特異的な抗体またはM2タンパク質に特異的な抗体であり、これは、これらの抗体が、正常な対照細胞と比較して、それぞれインフルエンザAまたはそのM2タンパク質に特異的に結合する、または優先的に結合することを示す。特定の実施形態では、抗体はHuM2e抗体であり、これは、これらの抗体が、正常な対照細胞と比較して、M2eタンパク質、好ましくは、M2タンパク質が細胞中で発現されている、またはウイルス上に存在する場合にのみ存在するM2eドメインのエピトープに特異的に結合することを示す。

#### 【0549】

特定の実施形態では、本発明の抗体は、この抗体が特異的または優先的に結合するポリペプチドまたは細胞の生物活性を部分的または完全に遮断または阻害する、拮抗抗体である。他の実施形態では、本発明の抗体は、この抗体が結合する感染細胞の成長を部分的または完全に遮断または阻害する、成長阻害抗体である。別の実施形態では、本発明の抗体はアポトーシスを誘導する。さらに別の実施形態では、本発明の抗体は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害または補体依存性細胞傷害を誘導または促進する。

#### 【0550】

インフルエンザウイルスに特異的な抗体を同定および産生する方法

本発明は、実施例4に例示される、M2eタンパク質に対して産生されるヒト抗インフルエンザ抗体の同定、および実施例13に例示される、HAタンパク質に対して産生されるヒト抗インフルエンザ抗体の同定のための新規方法を提供する。これらの方法は、感染性因子によって細胞表面に発現される他のポリペプチド、またはさらに感染性因子それ自体の表面に発現されるポリペプチドに特異的な抗体を同定するために容易に適応され得る。

#### 【0551】

全体として方法は、感染性因子に感染したまたはそれに対するワクチン接種を受けた患者から血清試料を得ることを含む。これらの血清試料は、次いで感染性因子に関連する特定のポリペプチド、例えば感染性因子感染細胞の表面に特異的に発現されるが、未感染細胞ではされないポリペプチドまたはタンパク質などに特異的な抗体を含有するものを同定するためにスクリーニングされる。具体的な実施形態において血清試料は、感染細胞の表面に発現されるポリペプチドを発現する発現ベクターをトランスフェクトした細胞を試料と接触させることによってスクリーニングされる。

#### 【0552】

目的の感染性因子ポリペプチドに特異的な抗体を含有する血清を有すると患者が同定されると、同じ患者から得られた単核細胞および/またはB細胞は、本明細書に記載の任意の方法または当技術分野において利用可能な任意の方法を使用して抗体を産生する細胞またはそのクローンを同定するために、使用される。抗体を産生するB細胞が同定されると

、抗体の可変領域またはその断片をコードする cDNA が、標準的 RT-PCR ベクターおよび保存された抗体配列に特異的なプライマーを使用してクローニングされ、目的の感染性因子ポリペプチドに特異的なモノクローナル抗体の組換え産生のために使用される発現ベクターにサブクローニングされ得る。

#### 【0553】

一実施形態において本発明は、インフルエンザ A 感染細胞に特異的に結合する抗体を同定するための方法であって、インフルエンザ A ウイルスまたは M2 タンパク質を発現する細胞を、インフルエンザ A に感染した患者から得た生物学的試料と接触させる工程、細胞に結合する生物学的試料中の抗体の量を決定する工程、および決定された量を対照値と比較する工程を含み、決定された値が対照値より少なくとも 2 倍を超えて大きい場合にイン

10

#### 【0554】

種々の実施形態において M2 または HA タンパク質を発現する細胞は、インフルエンザ A ウイルス感染細胞、または M2 または HA タンパク質を発現するポリヌクレオチドをトランスフェクトした細胞である。代替えとして細胞は、M2 e ドメインおよび、タンパク質が依然として細胞に会合し、かつ完全長 M2 タンパク質中に存在する場合と同様の様式で M2 e ドメインが細胞表面に存在する十分な追加的 M2 配列を含む M2 タンパク質の一部を発現できる。M2 または HA 発現ベクターを調製し、本明細書に記載のものを含む適切な細胞にトランスフェクトする方法は、M2 および HA 配列が公的に入手可能であるという観点から容易に達成され得る。例えば、Influenza Sequence Database (ISD)、(Macken ら、2001 年、「The value of a database in surveillance and vaccine selection」in Options for the Control of Influenza IV. A. D. M. E.、Osterhaus & Hampson (編)、Elsevier Science、Amsterdam、103~106 頁に記載のワールドワイドウェブ上の flu.lanl.gov) および The Institute for Genomic Research (TIGR) の Microbial Sequencing Center (MSC) (ワールドワイドウェブ上の tigr.org/msc/infl\_a\_virus.shtml) を参照されたい。

20

#### 【0555】

M2 e または HA 発現細胞または上に記載のウイルスは、インフルエンザ A に感染した患者から得た生物学的試料を、M2 または HA ポリペプチドを発現する細胞に選択的に結合する抗体の存在について標準的生物学的技術を使用してスクリーニングするために使用される。例えば、特定の実施形態において抗体は、標識されることができ、例えば FMA T または FAC 分析を使用して、細胞に関連する標識の存在を検出し得る。具体的な実施形態において生物学的試料は、血液、血清、血漿、気管支洗浄物または唾液である。本発明の方法は、ハイスループットな技術を使用して実施され得る。

30

#### 【0556】

同定されたヒト抗体は、次いでさらに特徴付けられ得る。例えば、抗体の結合のために必要または十分である M2 e または HA タンパク質中の特定のコンフォメーションエピトープは、例えば発現される M2 e または HA ポリペプチドの部位特異的変異誘発を使用して決定され得る。これらの方法は、細胞表面に発現される任意のタンパク質に結合するヒト抗体を同定するために容易に適用され得る。さらにこれらの方法は、組換え M2 e または HA を発現する細胞またはウイルス感染細胞ではなく、ウイルス自体への抗体の結合を決定するためにも適用され得る。

40

#### 【0557】

抗体、その可変領域またはその抗原結合断片をコードするポリヌクレオチド配列は、ヒトモノクローナル抗 M2 e または抗 HA 抗体の組換え産生のための発現ベクターにサブクローニングされ得る。一実施形態においてこれは、同定されたヒトモノクローナル抗 M2 e または抗 HA 抗体を含有する血清からの患者由来の単核細胞を得る工程、単核細胞から

50

B細胞クローンを産生する工程、B細胞を抗体産生形質細胞になるように誘導する工程、およびヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を含有するかどうかを決定するために形質細胞によって産生された上清をスクリーニングする工程によって達成される。ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を産生するB細胞クローンが同定されると、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体の可変領域またはその一部をコードするDNAをクローニングするために逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)が実施される。これらの配列は、次いでヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体の組換え産生に適する発現ベクターにサブクローニングされる。結合特異性は、M2eまたはHAポリペプチドまたはタンパク質を発現する細胞に結合する組換え抗体の能力を決定することによって確認され得る。

10

#### 【0558】

本明細書に記載する方法の具体的な実施形態において、末梢血またはリンパ節から単離されたB細胞は、例えばそれらがCD19陽性であることに基づいて選別され、かつ例えば1ウェルあたり単一の細胞特異性ほどの少なさで、例えば96、384または1536ウェルの構造(configuration)に蒔かれる。細胞は、抗体産生細胞、例えば形質細胞に分化するように誘導され、培養上清は回収され、例えばFMAまたはFACS分析を使用して感染性因子ポリペプチドをその表面に発現する細胞への結合について検査される。次いで、陽性ウェルを全ウェルRT-PCRにかけて、クローン娘形質細胞によって発現されるIgG分子の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を増幅する。重鎖および軽鎖可変領域またはその一部をコードする得られたPCR産物は組換え発現のためのヒト抗体発現ベクターにサブクローニングされる。得られた組換え抗体は、次いでそれらの本来の結合特異性を確認するために検査され、かつ感染性因子の種々の分離株にわたる全体的特異性についてさらに検査され得る。

20

#### 【0559】

したがって一実施形態においてヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を同定する方法は、以下の通り実施される。第1に、完全長またはほぼ完全長のM2またはHAcDNAをM2またはHAタンパク質発現のための細胞系にトランスフェクトする。第2に、個々のヒト血漿試料または血清試料を、細胞発現M2またはHAに結合する抗体について検査する。最後に、血漿陽性または血清陽性の個体由来のMAbを同じ細胞発現M2またはHAへの結合について特徴付ける。さらにMAbの精密な特異性のさらなる定義付けは、この時点で実施することができる。

30

#### 【0560】

これらの方法は、(a)直鎖状M2eペプチド内のエピトープ、(b)M2eの複数のバリエーションにおける共通エピトープ、(c)M2ホモ四量体のコンフォメーション決定基、および(d)M2ホモ四量体の複数のバリエーションの共通コンフォメーション決定基、に特異的な抗体を含む様々な異なるHuM2e抗体を同定するために実施され得る。最後の分類が、この特異性がインフルエンザのすべてのA株についておそらく特異的であることから特に望ましい。

#### 【0561】

これらの方法は、(a)直鎖状HAペプチド内のエピトープ、(b)HAの複数のバリエーション内の共通エピトープ、(c)HAタンパク質またはホモ三量体のコンフォメーション決定基、および(d)HAタンパク質またはホモ三量体の複数のバリエーションの共通コンフォメーション決定基に特異的な抗体を含む様々な異なるヒトモノクローナル抗HA抗体を同定するために実施され得る。最後の分類が、この特性がインフルエンザのすべてのA株についておそらく特異的であることから特に望ましい。

40

#### 【0562】

本発明のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体またはその一部をコードするポリヌクレオチドは、ヒト抗体ポリペプチドの保存領域に特異的なプライマーを使用するポリメラーゼ連鎖反応による増幅を含む当技術分野において利用可能な方法および本明細書に記載の方法により、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を発現する細胞から

50

単離され得る。例えば、軽鎖可変領域および重鎖可変領域は、WO 92 / 0 2 5 5 1、米国特許第 5, 6 2 7, 0 5 2 号、または Babcook ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 巻: 7 8 4 3 ~ 4 8 頁 (1 9 9 6 年) に記載の分子生物学的技術により B 細胞からクローニングされ得る。特定の実施形態において、ヒトモノクローナル抗 M 2 e または抗 H A 抗体を発現するクローン娘形質細胞によって発現される I g G 分子の重鎖可変領域および軽鎖可変領域の両方の全体または一領域をコードするポリヌクレオチドは、サブクローニングされ、かつ配列決定される。コードされるポリペプチドの配列は、ポリヌクレオチド配列から容易に決定され得る。

#### 【0563】

本発明のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドは、本発明の抗体およびポリペプチドを組換え的に産生するために、当技術分野において公知の手順および本明細書に記載の手順を使用して発現ベクターにサブクローニングされ得る。

#### 【0564】

M 2 e または感染細胞もしくは組織への抗体（またはその断片の）結合特性は、一般に例えば、免疫蛍光に基づくアッセイ（免疫組織化学（IHC）および／または蛍光標識細胞分取（FACS）など）が挙げられる免疫検出法を使用して決定および評価され得る。免疫アッセイ法は、抗体がインフルエンザ A の 1 つまたは複数の特定の株由来の M 2 e に特異的に結合し、かつ正常対照細胞を認識しない、または交差反応しないかどうかを決定するための対照および手順を含むことができる。

#### 【0565】

感染性因子またはそのポリペプチド、例えば M 2 または H A に対する抗体を産生する患者を同定するための血清の予備スクリーニングに続いて、本発明の方法は、典型的には患者または被験体からあらかじめ得た生物学的試料からの B 細胞の単離または精製を含む。患者または被験体は、現在もしくは以前に特定の疾患または感染症であると診断されたもしくは疑われたもしくは有していたことがあってよく、または患者もしくは被験体は、特定の疾患または感染症を有しないと考えられてもよい。典型的には患者または被験体は、哺乳類であり、具体的な実施形態においてはヒトである。生物学的試料は、リンパ節もしくはリンパ節組織、胸水、末梢血、腹水、腫瘍組織、または脳脊髄液（CSF）をこれだけに限らないが含む B 細胞を含有する任意の試料であり得る。種々の実施形態において B 細胞は、特定の疾患または感染症に罹患した生物学的試料などの様々な種類の生物学的試料から単離される。しかし、B 細胞を含む任意の生物学的試料が本発明の任意の実施形態について使用され得ることは理解される。

#### 【0566】

単離されると B 細胞は、例えば、プラズマ細胞、形質芽細胞または形質細胞への B 細胞の増殖または発達を支持する条件下で B 細胞を培養することによって抗体を産生するように誘導される。次いで抗体は、典型的にはハイスループットな技術を使用して、標的抗原、例えば特定の組織、細胞、感染性因子またはポリペプチドに特異的に結合する抗体を同定するためにスクリーニングされる。特定の実施形態において、特異抗原、例えば抗体が結合する細胞表面ポリペプチドは、未知である一方で他の実施形態においては抗体が特異的に結合する抗原は既知である。

#### 【0567】

本発明により B 細胞は、生物学的試料、例えば腫瘍、組織、末梢血またはリンパ節試料から当技術分野において公知かつ利用可能な任意の手段によって単離され得る。B 細胞は、典型的には FACS によってそれらの表面の B 細胞特異的マーカー、例えば CD 1 9、CD 1 3 8 および／または表面 I g G の存在に基づいて選別される。しかし当技術分野において既知の他の方法、例えば CD 1 9 磁性ビーズまたは I g G 特異的磁性ビーズを使用するカラム精製に続くカラムからの溶出も使用できる。しかし、任意のマーカーを利用する B 細胞の磁気分離は、特定の B 細胞の損失を生じる場合がある。したがって特定の実施形態において、単離された細胞は選別されないが、しかし代わりに腫瘍から単離されたフィコール精製単核細胞は、適切なまたは望ましい 1 ウェルあたりの特異性の数で直接蒔

10

20

30

40

50



かれる。

#### 【0568】

感染性因子特異的抗体を産生するB細胞を同定するために、B細胞は典型的には低密度（例えば1ウェルあたり単一の細胞特異性、1ウェルあたり細胞1～10個、1ウェルあたり細胞10～100個、1ウェルあたり細胞1～100個、1ウェルあたり細胞10個未満、または1ウェルあたり細胞100個未満）で、マルチウェルまたはマイクロタイタープレートに、例えば96、384もしくは1536ウェルの構造に蒔かれる。B細胞が最初に1ウェルあたり細胞1個を超える密度で蒔かれる場合、次いで本発明の方法は、抗原特異的抗体を産生すると同定されたウェルにおいて、1ウェルあたり単一の細胞特異性が達成されるまで細胞を希釈する引き続きの工程を含むことができ、それにより抗原特異的抗体を産生するB細胞の同定を促進する。細胞上清またはその一部および／または細胞は、将来の検査のためおよび抗体ポリヌクレオチドの後の回収のために凍結および保存され得る。

10

#### 【0569】

特定の実施形態においてB細胞は、B細胞による抗体の産生に有利な条件下で培養される。例えばB細胞は、抗体産生形質芽球、プラスマ細胞または形質細胞を得るためにB細胞の増殖および分化に有利な条件下で培養され得る。具体的な実施形態においてB細胞は、リポ多糖（LPS）またはCD40リガンドなどのB細胞分裂促進因子の存在下で培養される。詳細な一実施形態においてB細胞は、それらをフィード細胞および／またはCD40リガンドなどの他のB細胞活性化因子とともに培養することによって抗体産生細胞に分化する。

20

#### 【0570】

細胞培養上清またはそれらから得た抗体は、標的抗原に結合するそれらの能力について、本明細書に記載のものを含む当技術分野において利用可能な常法を使用して検査され得る。具体的な実施形態において培養上清は、標的抗原に結合する抗体の存在についてハイスループットな方法を使用して検査される。例えばB細胞は、複数の細胞上清を同時に採取し、かつ標的抗原に結合する抗体の存在について検査するためにロボットプレートハンドラーを使用できるようにマルチウェルマイクロタイターディッシュで培養され得る。具体的な実施形態において抗原は、ビーズ、例えば常磁性またはラテックスビーズ）に抗体／抗原複合体の捕捉を促進するために結合される。他の実施形態において抗原および抗体は、（異なる標識で）蛍光標識され、FACS分析が標的抗原に結合する抗体の存在を同定するために実施される。一実施形態において抗体結合は、FMA T（商標）分析および装置（Applied Biosystems、Foster City、CA）を使用して決定される。FMA T（商標）は、生細胞またはビーズを使用する、混合および読取りの、非放射性アッセイである、ハイスループットスクリーニングのための蛍光マクロ共焦点プラットフォームである。

30

#### 【0571】

対照試料（例えば未感染細胞または異なる感染性因子などの生物学的試料）と比較して、特定の標的抗原（例えば感染組織もしくは細胞、または感染性因子などの生物学的試料）への抗体の結合を比較する場合における種々の実施形態において、対照試料に結合する量と比較して少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍または少なくとも10倍多く抗体が特定の標的抗原に結合する場合に、抗体は特定の標的抗原に選択的に結合すると考えられる。

40

#### 【0572】

抗体鎖、その可変領域またはその断片をコードするポリヌクレオチドは、当技術分野において利用可能な任意の手段を利用して細胞から単離され得る。一実施形態においてポリヌクレオチドは、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）例えば、重鎖または軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列またはその相補物に特異的に結合するオリゴヌクレオチドプライマーを使用し、当技術分野において利用可能な常法を使用する逆転写PCR（RT-PCR）を使用して単離される。一実施形態において陽性ウェルは、クローン娘形質細胞によっ

50

て発現される I g G 分子の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を増幅するためにすべてのウェルが R T - P C R かけられる。これらの P C R 産物は、配列決定され得る。

#### 【0573】

重鎖可変領域および軽鎖可変領域またはその一部をコードする得られた P C R 産物は、次いでヒト抗体発現ベクターにサブクローニングされ、当技術分野における常法により組換え的に発現される（例えば米国特許第 7, 112, 439 号を参照されたい）。本明細書に記載の腫瘍特異的抗体またはその断片をコードする核酸分子は、核酸切断、連結、形質転換およびトランスフェクションのための任意の種々の周知の手順により増殖または発現され得る。それにより特定の実施形態において抗体断片の発現は、E s c h e r i c h i a c o l i などの原核宿主細胞においてが好ましい場合がある（P l u c k t h u n 10  
r a, M e t h o d s E n z y m o l. 178 巻：497～515 頁（1989 年））。特定の他の実施形態において抗体またはその抗原結合断片の発現は、酵母（例えば S a c c h a r o m y c e s c e r e v i s i a e、S c h i z o s a c c h a r o m y c e s p o m b e および P i c h i a p a s t o r i s）、動物細胞（哺乳類細胞を含む）または植物細胞を含む真核宿主細胞においてが好ましい場合がある。適切な動物細胞の例として、これだけに限らないがミエローマ、C O S、C H O、またはハイブリドーマ細胞が挙げられる。植物細胞の例として、タバコ、トウモロコシ、ダイズおよびイネの細胞が挙げられる。当業者に公知の方法により、かつ本開示に基づいて、核酸ベクターは、具体的宿主系における外来配列の発現のために設計されることができ、次いで腫瘍特異的抗体（またはその断片）をコードするポリヌクレオチド配列は挿入され得る。調節エレメントは、具体的な宿主に応じて変化する。 20

#### 【0574】

可変領域および／または定常領域をコードするポリヌクレオチドを含有する 1 つまたは複数の複製可能な発現ベクターは、調製され、かつ抗体の産生が生じる例えばマウス N S O 系などの非産生ミエローマ細胞系または E. c o l i などの細菌である適切な細胞系を形質転換するために使用され得る。有効な転写および翻訳を得るために、各ベクターにおけるポリヌクレオチド配列は、適切な調節配列、とりわけ可変ドメイン配列に機能的に連結されたプロモーターおよびリーダー配列を含むべきである。このような抗体産生のための具体的な方法は、一般に十分に周知であり、かつ日常的に使用される。例えば分子生物学的手順は、S a m b r o o k ら、（M o l e c u l a r C l o n i n g、A L a b 30  
o r a t o r y M a n u a l、第 2 版、C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y、New York、1989 年、S a m b r o o k ら、第 3 版、C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y、New York、（2001 年）も参照されたい）によって記載されている。必要ではないが、特定の実施形態において組換え抗体をコードするポリヌクレオチドの領域は、配列決定され得る。DNA 配列決定は、S a n g e r ら、（P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A 74 巻：5463 頁（1977 年））および、それへの改善を含む A m e r s h a m I n t e r n a t i o n a l p l c s e q u e n c i n g h a n d b o o k に記載のとおり実施され得る。

#### 【0575】

具体的な実施形態において得られた組換え抗体またはその断片は、次いでそれらの本来の特異性を確認するために検査され、例えば関連する感染性因子での全体の特異性についてさらに検査され得る。具体的な実施形態において、本明細書に記載の方法により同定または産生された抗体は、抗体依存性細胞傷害活性（A D C C）もしくはアポトーシスを介する細胞死滅、および／または巧みにその内部移行する能力について検査される。 40

#### 【0576】

##### ポリヌクレオチド

本発明は、他の態様において、ポリヌクレオチド組成物を提供する。好ましい実施形態においてこれらのポリヌクレオチドは、本発明のポリペプチド、例えばインフルエンザ A、M 2、M 2 e または H A（可溶性または組換え）に結合する抗体の可変鎖の領域をコー 50

ドする。本発明のポリヌクレオチドは、1本鎖（コードまたはアンチセンス）もしくは2本鎖（ゲノム、cDNAまたは合成）のDNAまたはRNA分子である。RNA分子として、これだけに限らないがイントロンを含有し、DNA分子に1対1形式で対応するHnRNA分子、およびイントロンを含まないmRNA分子が挙げられる。代替としてまたは追加的に、コード配列または非コード配列は、本発明のポリヌクレオチド中に存在する。同様に代替としてまたは追加的にポリヌクレオチドは、他の分子および／または本発明の支持物質に連結される。本発明のポリヌクレオチドは、例えば生物学的試料中のインフルエンザA抗体の存在を検出するためのハイブリダイゼーションアッセイにおいて、および本発明のポリペプチドの組換え産生において使用される。

#### 【0577】

したがって本発明の別の態様により、本明細書に記載のいくつかまたはすべてのポリヌクレオチド配列、これらのポリヌクレオチド配列の相補物、およびこれらのポリヌクレオチド配列の縮重バリエーションを含むポリヌクレオチド組成物が、提供される。特定の好ましい実施形態において本明細書に記載のポリヌクレオチド配列は、本明細書に記載の配列を有するポリペプチドを含む、正常な対照非感染細胞と比較してインフルエンザA感染細胞に選択的に結合できるポリペプチドをコードする。さらに本発明は、本発明の任意のポリペプチドをコードするすべてのポリヌクレオチドを含む。

#### 【0578】

他の関連する実施形態において本発明は、本明細書に記載の配列に実質的な同一性を有する、例えば本明細書に記載の方法（例えば標準的パラメータを使用するBLAST分析）を使用して決定される場合に、本発明のポリヌクレオチド配列と比較して少なくとも70%の配列同一性、好ましくは少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%もしくは99%またはそれを超える配列同一性を備えるポリヌクレオチドバリエーションを提供する。当業者は、これらの値がコドン縮重、アミノ酸類似性、読み枠位置などを考慮して2つのヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質の対応する同一性を決定するために適切に調整され得ることを認める。

#### 【0579】

典型的にはポリヌクレオチドバリエーションは、1つまたは複数の置換、追加、欠損および／または挿入を、好ましくはバリエーションポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドの免疫原結合特性が、本明細書に明確に記載のポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドと比較して実質的に減少しないように含有する。追加的な実施形態において本発明は、本明細書に開示の1つまたは複数の配列と同一またはそれに相補的な配列の種々の長さの近接ストレッチを含むポリヌクレオチド断片を提供する。例えば本明細書に開示の1つまたは複数の配列の少なくとも約10、15、20、30、40、50、75、100、150、200、300、400、500もしくは1000またはそれを超える近接ヌクレオチドおよびそれらの間のすべての中間の長さを含むポリヌクレオチドが本発明によって提供される。本明細書で使用する用語「中間の長さ」は、16、17、18、19など、21、22、23など、30、31、32など、50、51、52、53など、100、101、102、103など、150、151、152、153など、などの引用値の間の任意の長さを、200～500、500～1,000などの間のすべての整数を含んで表して意味する。

#### 【0580】

本発明の他の実施形態において、中程度から高度なストリンジェンシーの条件下で本明細書で提供されるポリヌクレオチド配列もしくはその断片またはその相補配列にハイブリダイズできるポリヌクレオチド組成物が提供される。ハイブリダイゼーション技術は、分子生物学の当技術分野において周知である。例示の目的のために、本発明のポリヌクレオチドと他のポリヌクレオチドとのハイブリダイゼーションを検査するための適切な中程度にストリンジェントな条件は、5×SSC、0.5%SDS、1.0mMEDTA（pH8.0）の溶液中での前洗浄、50℃～60℃、5×SSCでの一晚のハイブリダイゼーション、続く0.1%SDSを含有する2×、0.5×および0.2×SSCでの65

10

20

30

40

50

℃、20分間、それぞれ2回の洗浄を含む。当業者は、ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーは、ハイブリダイゼーション溶液の塩含有量および／またはハイブリダイゼーションが実施される温度を変更することなどによって容易に操作できることを理解する。例えば他の実施形態において、適切な高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、ハイブリダイゼーションの温度を、例えば60～65℃または65～70℃に上昇させることを除き上に記載の条件を含む。

#### 【0581】

好ましい実施形態においてポリヌクレオチドバリエーションまたは断片によってコードされるポリペプチドは、天然ポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドと同様の結合特異性（すなわち同じエピトープまたはインフルエンザA株に特異的または選択的に結合する）を有する。特定の好ましい実施形態において、上に記載のポリヌクレオチド、例えばポリヌクレオチドバリエーション、断片およびハイブリダイズする配列は、本明細書に明確に記載のポリペプチド配列でのレベルの少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約70%、より好ましくは少なくとも約90%のレベルの結合活性を有するポリペプチドをコードする。

#### 【0582】

本発明のポリヌクレオチドまたはその断片は、それ自体のコード配列の長さにかかわらず、プロモーター、ポリアダニル化シグナル、追加的制限酵素部位、マルチクロニングサイト、他のコードセグメントなどの他のDNA配列と、それら全体の長さがかかなり変化できるように組み合わせられ得る。ほぼ任意の長さの核酸断片が、好ましくは調製および目的の組換えDNA手順における使用の容易さによって完全長が制限されて使用される。例えば完全長約10,000、約5000、約3000、約2,000、約1,000、約500、約200、約100、約50塩基対の長さなど（すべての中間の長さを含む）を有する例示的ポリヌクレオチドセグメントは、本発明の多数の実施に含まれる。

#### 【0583】

遺伝コードの縮重の結果として、本明細書に記載のポリペプチドをコードする複数のヌクレオチド配列があることは当業者に理解される。これらのポリヌクレオチドのいくつかは、任意の天然遺伝子のヌクレオチド配列にわずかな相同性を保有する。それにもかかわらず、本発明のポリペプチドをコードするが、コドン使用における差異によって変化するポリヌクレオチドは、本発明によって明確に意図される。さらに本明細書で提供されるポリヌクレオチド配列を含む遺伝子の対立遺伝子は、本発明の範囲内である。対立遺伝子は、ヌクレオチドの欠損、追加および／または置換などの1つまたは複数の変異の結果として変更される内在性遺伝子である。得られたmRNAおよびタンパク質は、必要ではないが、変化した構造または機能を有する。対立遺伝子は、標準的技術（ハイブリダイゼーション、増幅および／またはデータベース配列比較など）を使用して同定され得る。

#### 【0584】

本発明の特定の実施形態において、開示されたポリヌクレオチド配列の変異誘発は、コードされるポリペプチドの結合特異性または結合強度などの1つまたは複数の特性を変化させるために実施される。変異誘発のための技術は、当技術分野において周知であり、ポリペプチドおよびポリヌクレオチドの両方でバリエーションを作製するために広く使用される。部位特異的変異誘発などの変異誘発手法は、本明細書に記載のポリペプチドのバリエーションおよび／または誘導体の調製のために使用される。この手法によって、ポリペプチド配列中の特異的な改変がそれらをコードする基となるポリヌクレオチドの変異誘発を通じて作製される。これらの技術は、例えば、1つまたは複数の前述の考慮すべき事柄を組み込んで1つまたは複数のヌクレオチド配列の変化をポリヌクレオチドに導入することによって、配列バリエーションを調製および検査するためのストレートなアプローチを提供する。

#### 【0585】

部位特異的変異誘発は、十分なサイズのプライマー配列および欠損接合部を超える両側での安定な二重鎖を形成するための配列の複雑性を提供するために、ヌクレオチド配列の所望の変異および十分な数の近接ヌクレオチドを含む特定のオリゴヌクレオチド配列の使

10

20

30

40

50

用を通じて、変異体の産生を可能にする。変異は、選択されるポリヌクレオチド配列において、ポリヌクレオチド自体の特性を改善、変更、減少、改変もしくは他に変化させるため、および／またはコードされるポリペプチドの特性、活性、組成、安定性もしくはは一次配列を変更するために使用される。

#### 【0586】

本発明の他の実施形態において、本明細書で提供されるポリヌクレオチド配列は、核酸ハイブリダイゼーションのためのプローブまたはプライマーとして、例えばPCRプライマーとして使用される。目的配列に特異的にハイブリダイズするような核酸プローブの能力は、所与の試料における相補配列の存在の検出を可能にする。しかし、変異種プライマーまたは、他の遺伝子構築体の調製における使用のためのプライマーの調製のための配列情報の使用などの他の使用も本発明によって包含される。そのように本明細書に開示の15ヌクレオチド長の近接配列と同じ配列であるかまたは相補的である少なくとも約15ヌクレオチド長の近接配列の配列領域を含む本発明の核酸セグメントは、特に有用である。より長い近接した同一のまたは相補的な配列、例えば完全長配列およびすべての間の長さを含む約20、30、40、50、100、200、500、1000の配列（すべての中間の長さを含む）も、特定の実施形態において使用される。

#### 【0587】

本明細書に開示のポリヌクレオチド配列と同一またはそれに相補的な10～14、15～20、30、50もしくはさらに100～200ヌクレオチドほどの（加えて中間の長さも含む）近接ヌクレオチドストレッチからなる配列領域を有するポリヌクレオチド分子は、例えばサザンおよびノーザンブロットイングにおける使用のためのハイブリダイゼーションプローブとして、ならびに／または例えばポリメラーゼ連鎖反応（PCR）における使用のためのプライマーとして具体的に意図される。断片の全サイズおよび相補ストレッチ（複数可）のサイズは、最終的には目的の使用または具体的な核酸セグメントの適用に依存する。より小さな断片は、一般的に、近接相補領域の長さが約15から約100ヌクレオチドの間などで変化できるハイブリダイゼーション実施形態において使用されるが、より大きな近接相補性ストレッチは、検出しようとする長さの相補配列に応じて使用され得る。

#### 【0588】

長さ約15～25ヌクレオチドのハイブリダイゼーションプローブの使用は、安定かつ選択的な二本鎖分子の形成を可能にする。長さ12塩基を超えるストレッチにわたる近接相補性配列を有する分子は、ハイブリッドの安定性および選択性を増大させるためには一般に好ましいが、それにより得られる特異的ハイブリッド分子の質および程度が改善される。15から25までの近接ヌクレオチドの遺伝子相補性ストレッチまたは所望によりさらに長いヌクレオチドの遺伝子相補性ストレッチを有する核酸分子は、一般的に好ましい。

#### 【0589】

ハイブリダイゼーションプローブは、本明細書に開示の任意の配列の任意の部分から選択される。必要とされるのは、プローブまたはプライマーとして利用しようとする長さ約15～25ヌクレオチドから完全長配列までのおよび完全長配列を含む本明細書に記載の配列または配列の任意の連続部分を精査することだけである。プローブおよびプライマー配列の選択は、種々の要因によって支配される。例えば、全配列の端から端へのプライマーの使用も期待できる。

#### 【0590】

本発明のポリヌクレオチド、またはその断片もしくはバリエーションは、例えば自動化オリゴヌクレオチド合成機を使用して一般に実施されているとおり化学的手段によって断片を直接合成する工程によって容易に調製される。さらに断片は、米国特許第4,683,202号のPCR（商標）技術などの核酸複製技術の応用によって、選択した配列を組換え産生のための組換えベクターに導入することによって、および分子生物学の当業者に一般に知られている他の組換えDNA技術によって得られる。

## 【0591】

ベクター、宿主細胞および組換え方法

本発明は、本発明の核酸を含むベクターおよび宿主細胞、ならびに本発明のポリペプチドの製造のための組換え技術を提供する。本発明のベクターは、例えば、プラスミド、ファージ、コスミド、およびミニ染色体を含むいかなる種類の細胞または生物においても複製可能であるものを含む。様々な実施形態において、本発明のポリヌクレオチドを含むベクターは、ポリヌクレオチドの伝播または複製に適したベクター、または本発明のポリペプチドの発現に適したベクターである。このようなベクターは当技術分野において公知であり、市販されている。

## 【0592】

本発明のポリヌクレオチドは合成され、次いで全体または一部が組み合わされ、例えば、適切な制限部位および制限酵素を使用した線状化ベクター中へのポリヌクレオチドのサブクローニングなどを含む、慣用的な分子細胞生物学技術を使用してベクター中に挿入される。本発明のポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドのそれぞれの鎖に相補的なオリゴヌクレオチドプライマーを使用してポリメラーゼ連鎖反応により増幅される。これらのプライマーもまた、ベクター中へのサブクローニングを容易にするための制限酵素切断部位を含む。複製可能なベクター成分は一般に、これらに限定されるわけではないが、以下のうち1つまたは複数を含む：シグナル配列、複製開始点、および1つまたは複数のマーカーマたは選択遺伝子。

## 【0593】

本発明のポリペプチドを発現させるために、ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列またはその機能的同等物は、適切な発現ベクター、すなわち、挿入されたコード配列の転写および翻訳に必要なエレメントを含むベクター中に挿入される。当業者に周知の方法が、対象とするポリペプチドをコードする配列および適切な転写および翻訳制御エレメントを含む、発現ベクターを構築するために使用される。これらの方法は、*in vitro* 組換えDNA技術、合成技術、および *in vivo* 遺伝子組換えを含む。このような技術は、例えば、Sambrook, J. ら、(1989年) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N. Y. および Ausubel, F. M. ら、(1989年) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley および Sons, New York, N. Y. に記述されている。

## 【0594】

様々な発現ベクター／宿主系が、ポリヌクレオチド配列を含むおよび発現させるために利用される。これらの系は、組換えバクテリオファージ、プラスミド、またはコスミドDNA発現ベクターで形質転換した細菌などの微生物；酵母発現ベクターで形質転換した酵母；ウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染させた昆虫細胞系；ウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV；タバコモザイクウイルス、TMV）または細菌発現ベクター（例えば、Ti または pBR322 プラスミド）で形質転換した植物細胞系；または動物細胞系を含むがこれらに限定されるわけではない。一実施形態において、対象とするモノクローナル抗体を発現する遺伝子の可変領域が、ヌクレオチドプライマーを使用してハイブリドーマ細胞から増幅される。これらのプライマーは、当業者によって合成されるか、またはマウスおよびヒト可変領域増幅用のプライマーを販売している市販の供給源（例えば、Stratagene (La Jolla, California) を参照）から購入してもよい。プライマーを使用して重鎖または軽鎖の可変領域を増幅し、次いで ImmunoZAP (商標) H または ImmunoZAP (商標) L (Stratagene) などのベクター中にそれぞれ挿入する。これらのベクターを、次いで E. coli、酵母、または哺乳類ベースの発現系中に導入する。V<sub>H</sub> および V<sub>L</sub> ドメインの融合物を含む多量の単鎖タンパク質が、これらの方法を使用して製造される (Bird ら、Science 242 巻：423～426 頁 (1988年

）を参照）。

【0595】

発現ベクター中に存在する「制御エレメント」または「調節配列」は、宿主細胞タンパク質と相互作用して転写および翻訳を行うベクターの非翻訳領域、例えば、エンハンサー、プロモーター、5'および3'非翻訳領域である。このようなエレメントは、その強度および特異性が異なり得る。利用されるベクター系および宿主に応じて、構成的および誘導可能なプロモーターを含む任意の数の適した転写エレメントおよび翻訳エレメントが使用される。

【0596】

原核生物宿主での使用に適したプロモーターの例は、phoAプロモーター、 $\beta$ -ラクタマーゼおよびラクトースプロモーター系、アルカリフォスファターゼプロモーター、トリプトファン (trp) プロモーター系、ならびにtacプロモーターなどのハイブリッドプロモーターを含む。しかしながら、他の既知の細菌プロモーターが適している。細菌系において使用するためのプロモーターもまた、通常、ポリペプチドをコードするDNAに作動可能に連結されたシャイン-ダルガルノ配列を含む。PBLUESCRIPTファージミド (Stratagene、La Jolla、Calif.) またはPSPORT1プラスミド (Gibco BRL、Gaithersburg、MD) のハイブリッドlacZプロモーターなどの誘導可能なプロモーターが使用される。

【0597】

様々なプロモーター配列が真核生物に関して知られており、任意のものが本発明に従って使用される。事実上すべての真核生物遺伝子は、転写が開始される部位から約25~30塩基上流に位置するATリッチ領域を有する。多くの遺伝子の転写開始点から70~80塩基上流に見られる別の配列は、CNCAAT領域 (Nは任意のヌクレオチドであってよい) である。ほとんどの真核生物遺伝子の3'末端は、コード配列の3'末端へのポリAテールの付加のためのシグナルであり得るAATAA配列である。これらの配列はすべて、真核生物発現ベクター中に適当に挿入される。

【0598】

哺乳類細胞系において、哺乳類遺伝子由来または哺乳類ウイルス由来のプロモーターが一般に好ましい。哺乳類宿主細胞中のベクターのポリペプチド発現は、例えば、ポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス (例えば、アデノウイルス2型)、ウシ乳頭腫ウイルス、トリ肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス (CMV)、レトロウイルス、B型肝炎ウイルス、および最も好ましくはシミアンウイルス40 (SV40) などのウイルスのゲノムから、異種哺乳類プロモーター、例えば、アクチンプロモーターまたは免疫グロブリンプロモーターから、および熱ショックプロモーターから得られたプロモーターによって、ただしこのようなプロモーターが宿主細胞系に適合可能であるという条件で、制御される。ポリペプチドをコードする配列の複数のコピーを含む細胞株を作出する必要がある、SV40またはEBVに基づくベクターが、適切な選択マーカーとともに有利に使用され得る。適した発現ベクターの一例は、CMVプロモーターを含むpcDNA-3.1 (Invitrogen、Carlsbad、CA) である。

【0599】

多くのウイルスに基づく発現系が、ポリペプチドの哺乳類発現のために利用可能である。例えば、発現ベクターとしてアデノウイルスを使用する場合、対象とするポリペプチドをコードする配列は、後期プロモーターおよび三分節リーダー配列からなるアデノウイルス転写/翻訳複合体中にライゲーションすることができる。ウイルスゲノムの非必須のE1またはE3領域における挿入を使用して、感染宿主細胞においてポリペプチドを発現可能な生存ウイルスを得ることができる (Logan, J. およびShenk, T. (1984年) Proc. Natl. Acad. Sci. 81巻: 3655~3659頁)。加えて、ラウス肉腫ウイルス (RSV) エンハンサーなどの転写エンハンサーを使用して、哺乳類宿主細胞中の発現を増加させることができる。

【0600】

細菌系において、発現されるポリペプチドのための意図された使用に応じて、多くの発現ベクターのいずれかが選択される。例えば、多量が所望される場合、容易に精製される融合タンパク質の高レベルの発現を誘導するベクターが使用される。これらのベクターは、これらに限定されるわけではないが、ハイブリッドタンパク質が産生されるように、対象とするポリペプチドをコードする配列をアミノ末端Metおよびそれに続く7残基のβ-ガラクトシダーゼの配列とともにインフレームでベクター中にライゲーションすることができるBLUESCRIPT (Stratagene); pINベクター (Van Heeke, G. および S. M. Schuster (1989年) J. Biol. Chem. 264巻: 5503~5509頁) などの多機能E. coliクローニングベクターおよび発現ベクターなどを含む。pGEXベクター (Promega, Madison, WI) もまた、グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) との融合タンパク質として外来ポリペプチドを発現させるために使用される。一般に、このような融合タンパク質は可溶性であり、グルタチオン-アガロースビーズへの吸着に続く遊離グルタチオン存在下での溶出によって溶解細胞から容易に精製することができる。このような系において製造されたタンパク質は、クローニングされた対象とするポリペプチドがGST部分から随意に遊離できるようにヘパリン、トロンビン、または第XA因子プロテアーゼ切断部位を含むように設計される。

#### 【0601】

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* において、アルファ因子、アルコールオキシダーゼ、およびPGHなどの構成的または誘導可能なプロモーターを含む多くのベクターが使用される。酵母宿主とともに使用するための他の適したプロモーター配列の例は、3-ホスホグリセリン酸キナーゼまたは、エノラーゼなどの他の糖分解酵素、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、ヘキソキナーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、3-ホスホグリセリン酸ムターゼ、ピルビン酸キナーゼ、トリオースリン酸イソメラーゼ、ホスホグルコースイソメラーゼ、およびグルコキナーゼに対するプロモーターを含む。総説については、Ausubelら (上記) およびGrantら (1987年) *Methods Enzymol.* 153巻: 516~544頁を参照されたい。成長条件により制御される転写というさらなる利点を有する誘導可能なプロモーターである他の酵母プロモーターは、アルコールデヒドロゲナーゼ2、イソチトクロームC、酸性ホスファターゼ、窒素代謝に関連する分解酵素、メタロチオネイン、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、ならびにマルトースおよびガラクトース利用に関与する酵素に対するプロモーター領域を含む。酵母発現において使用するための適したベクターおよびプロモーターは、EP73, 657にさらに記述されている。酵母エンハンサーもまた、酵母プロモーターとともに有利に使用される。

#### 【0602】

植物発現ベクターが使用される場合、ポリペプチドをコードする配列の発現は、多くのプロモーターのいずれかにより駆動される。例えば、CaMVの35Sおよび19Sプロモーターなどのウイルスプロモーターは、単独でまたはTMV由来のオメガリーダー配列と組み合わせて使用される (Takamatsu, N. (1987年) *EMBO J.* (6巻: 307~311頁)。別法として、RUBISCOの小サブユニットなどの植物プロモーターまたは熱ショックプロモーターが使用される (Coruzzi, G. ら (1984年) *EMBO J.* 3巻: 1671~1680頁; Broglie, R. ら (1984年) *Science* 224巻: 838~843頁; およびWinter, J. ら (1991年) *Results Probl. Cell Differ.* 77巻: 85~105頁)。これらの構築体は、直接DNA形質転換または病原体媒介トランスフェクションによって植物細胞中に導入することができる。このような技術は、多くの一般に利用可能な総説において記述されている (例えば、Hobbs, S. またはMurry, L. E.、McGraw Hill Yearbook of Science and Technology (1992年) McGraw Hill, New York)。



k、N. Y. ; 191～196頁を参照されたい)。

#### 【0603】

昆虫系もまた、対象とするポリペプチドを発現させるために使用される。例えば、1つのこのような系において、*Autographa californica*核多角体病ウイルス(*AcNPV*)は、*Spodoptera frugiperda*細胞においてまたは*Trichoplusia*幼虫において外来遺伝子を発現させるためにベクターとして使用される。ポリペプチドをコードする配列は、ポリヘドリン遺伝子などのウイルスの非必須領域中にクローニングされ、ポリヘドリンプロモーターの制御下に置かれる。ポリペプチドをコードする配列の挿入がうまくいくと、ポリヘドリン遺伝子が不活性になり、外被タンパク質を欠く組換えウイルスを産生する。次いで組換えウイルスを使用して、例えば、対象とするポリペプチドが発現される*S. frugiperda*細胞または*Trichoplusia*幼虫を感染させる(Engelhard, E. K. ら(1994年) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91巻: 3224～3227頁)。

10

#### 【0604】

特定の開始シグナルもまた、対象とするポリペプチドをコードする配列のより効率的な翻訳を達成するために使用される。このようなシグナルは、ATG開始コドンおよび隣接配列を含む。ポリペプチド、その開始コドン、および上流配列をコードする配列が適切な発現ベクター中に挿入される場合、さらなる転写制御シグナルまたは翻訳制御シグナルは必要とされない場合がある。しかしながら、コード配列、またはその一部のみが挿入される場合、ATG開始コドンを含む外因性の翻訳制御シグナルが提供される。さらに、挿入されたポリヌクレオチドを確実に正確に翻訳するために、開始コドンは正しいリーディングフレームにある。外因性翻訳エレメントおよび開始コドンは、天然および合成の様々な起源のものである。

20

#### 【0605】

本発明のポリペプチドをコードするDNAの転写は、ベクター中にエンハンサー配列を挿入することによってしばしば増加される。例えば、グロビン、エラスターゼ、アルブミン、 $\alpha$ -フェトプロテインおよびインスリンをコードする遺伝子において同定されたものなどを含む、多くのエンハンサー配列が知られている。しかしながら典型的には、真核生物細胞ウイルス由来のエンハンサーが使用される。例は、複製開始点の後期側のSV40エンハンサー(bp 100～270)、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、複製開始点の後期側のポリオーマエンハンサー、およびアデノウイルスエンハンサーを含む。また、真核生物プロモーターの活性化のためのエンハンサーエレメントに関するYaniv、*Nature* 297巻: 17～18頁(1982年)も参照されたい。エンハンサーは、ポリペプチドをコードする配列に対して5'または3'の位置でベクター中にスプライシングされるが、好ましくはプロモーターから5'側に位置する。

30

#### 【0606】

真核生物宿主細胞(酵母、真菌、昆虫、植物、動物、ヒト、または他の多細胞生物由来の有核細胞)において使用される発現ベクターもまた、典型的に、転写終結のためおよびmRNAの安定化のために必要な配列を含む。このような配列は、真核生物またはウイルスのDNAまたはcDNAの5'、および場合により3'非翻訳領域から一般に利用可能である。これらの領域は、抗PSCA抗体をコードするmRNAの非翻訳部分においてポリアデニル化断片として転写されるヌクレオチドセグメントを含む。1つの有用な転写終結成分は、ウシ成長ホルモンポリアデニル化領域である。WO94/11026およびそこに記載の発現ベクターを参照されたい。

40

#### 【0607】

本明細書のベクターにおいてDNAをクローニングまたは発現するために適した宿主細胞は、上述した原核生物、酵母、植物または高等真核生物の細胞である。この目的のために適した原核生物の例は、グラム陰性またはグラム陽性細菌などの真正細菌、例えば、*Escherichia*などのEnterobacteriaceae、例えば、*E. coli*、*Enterobacter*、*Erwinia*、*Klebsiella*、*Prote*

50

us、*Salmonella*（例えば*Salmonella typhimurium*）、*Serratia*（例えば、*Serratia marcescans*）、および*Shigella*、ならびに*B. subtilis*および*B. licheniformis*（例えば、1989年4月12日公開のDD266, 710に開示されている*B. licheniformis* 41P）などの*Bacilli*、*P. aeruginosa*などの*Pseudomonas*、および*Streptomyces*を含む。1つの好ましい*E. coli*クローニング宿主は、*E. coli* 294（ATCC 31, 446）であるが、*E. coli* B、*E. coli* X1776（ATCC 31, 537）、および*E. coli* W3110（ATCC 27, 325）などの他の株も適する。これらの例は、限定するものではなく例示的なものである。

10

#### 【0608】

*Saccharomyces cerevisiae*、または一般的なパン酵母は、下等真核生物宿主微生物の中で最もよく使用される。しかしながら、*Schizosaccharomyces pombe*；例えば、*K. lactis*、*K. fragilis*（ATCC 12, 424）、*K. bulgaricus*（ATCC 16, 045）、*K. wickerhamii*（ATCC 24, 178）、*K. waltii*（ATCC 56, 500）、*K. drosophilae*（ATCC 36, 906）、*K. thermotolerans*、および*K. marxianus*などの*Kluyveromyces*宿主；*Yarrowia*（EP 402, 226）；*Pichia pastoris*（EP 183, 070）；*Candida*；*Trichoderma reesei*（EP 244, 234）；*Neurospora crassa*；*Schwanniomyces occidentalis*などの*Schwanniomyces*；ならびに、例えば、*Neurospora*、*Penicillium*、*Tolypocladium*、ならびに*A. nidulans*および*A. niger*などの*Aspergillus*宿主などの糸状菌類などの多くの他の属、種、および株が一般に利用可能であり、本明細書において使用される。

20

#### 【0609】

特定の実施形態において、宿主細胞株は、挿入された配列の発現を調節する、または発現されたタンパク質を所望の形に処理する能力について選択される。このようなポリペプチドの修飾は、これらに限定されるわけではないが、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化、およびアシル化を含む。タンパク質の「プレプロ」形態を切断する翻訳後プロセッシングもまた、正確な挿入、フォールディングおよび／または機能を容易にするために使用される。そのような翻訳後活性について特殊な細胞機構および特徴的な機構を有する、CHO、COS、HeLa、MDCK、HEK 293、およびWI 38などの異なる宿主細胞が、外来タンパク質の正確な修飾およびプロセッシングを確実にするために選択される。

30

#### 【0610】

例えば、米国特許第4816567号および第6331415号に記載のものを含む、抗体またはその断片の発現に特に適合させた方法および試薬もまた当技術分野において知られており、利用可能である。様々な実施形態において、抗体重鎖および軽鎖、またはその断片は、同じまたは別個の発現ベクターから発現される。一実施形態において、両鎖は同じ細胞において発現され、それにより機能的抗体またはその断片の形成を容易にする。

40

#### 【0611】

治療用抗体が細胞傷害剤（例えば、毒素）に結合体化されている、および免疫結合体自体が感染細胞破壊において有効性を示す場合などの特にグリコシル化およびFcエフェクター機能が必要でない場合、完全長抗体、抗体断片、および抗体融合タンパク質が細菌において産生される。細菌における抗体断片およびポリペプチドの発現に関しては、例えば、発現および分泌を最適化するための翻訳開始領域（TIR）およびシグナル配列を記載している米国特許第5, 648, 237号、第5, 789, 199号、および第5, 840, 523号を参照されたい。発現後、抗体は可溶性画分中の*E. coli*細胞ペースト

50

から単離され、アイソタイプに応じて、例えば、プロテインAまたはプロテインGカラムによって精製することができる。最終的な精製は、例えば、CHO細胞において発現した抗体を精製するために使用したのと同様のプロセスを使用して行うことができる。

#### 【0612】

グリコシル化ポリペプチドおよび抗体の発現に適した宿主細胞は、多細胞生物に由来する。無脊椎動物細胞の例は、植物細胞および昆虫細胞を含む。非常に多くのバキュロウイルス株およびバリエーションならびに、*Spodoptera frugiperda* (イモムシ)、*Aedes aegypti* (蚊)、*Aedes albopictus* (蚊)、*Drosophila melanogaster* (ショウジョウバエ)、および *Bombyx mori* などの宿主由来の対応する許容昆虫宿主細胞が同定されている。トランスフェクションのための様々なウイルス株、例えば、*Autographa californica* NPVのL-1バリエーション、*Bombyx mori* NPVのBm-5株が公的に利用可能であり、このようなウイルスが、特に *Spodoptera frugiperda* 細胞のトランスフェクションのために、本発明に従って本明細書中でウイルスとして使用される。綿、トウモロコシ、ジャガイモ、大豆、ペチュニア、トマト、およびタバコの植物細胞培養物もまた、宿主として利用される。

#### 【0613】

培養物（組織培養物）中の脊椎動物細胞における抗体ポリペプチドおよびその断片の伝播の方法が、本発明に包含される。本発明の方法において使用される哺乳類宿主細胞株の例は、SV40により形質転換したサル腎臓CV1株（COS-7、ATCC CRL 1651）；ヒト胚腎臓株（293または懸濁培養での成長のためにサブクロニングされた293細胞、Grahamら、J. Gen Virol. 36巻：59頁（1977年））；ベビーハムスター腎臓細胞（BHK、ATCC CCL10）；チャイニーズハムスター卵巣細胞／-DHFR（CHO、Urlaubら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77巻：4216頁（1980年））；マウスセルトリ細胞（TM4、Mather、Biol. Reprod. 23巻：243～251頁（1980年））；サル腎臓細胞（CV1 ATCC CCL 70）；アフリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76、ATCC CRL-1587）；ヒト子宮頸癌細胞（HELA、ATCC CCL 2）；イヌ腎臓細胞（MDCK、ATCC CCL 34）；バッファローラット肝臓細胞（BRL 3A、ATCC CRL 1442）；ヒト肺細胞（W138、ATCC CCL 75）；ヒト肝臓細胞（Hep G2、HB 8065）；マウス乳房腫瘍（MMT 060562、ATCC CCL51）；TR1細胞（Matherら、Annals N. Y. Acad. Sci. 383巻：44～68頁（1982年））；MRC5細胞；FS4細胞；およびヒト肝癌株（Hep G2）である。

#### 【0614】

宿主細胞は、ポリペプチド産生のために上述の発現またはクローニングベクターで形質転換し、プロモーターの誘導、形質転換体の選択、または所望の配列をコードする遺伝子の増幅に適するように改良した慣用的な栄養培地中で培養する。

#### 【0615】

長期にわたる高収率の組換えタンパク質産生のために、安定な発現が一般に好ましい。例えば、対象とするポリヌクレオチドを安定して発現する細胞株が、同じまたは別個のベクター上にウイルスの複製開始点および／または外因性発現エレメントおよび選択マーカー遺伝子を含む発現ベクターを使用して形質転換される。ベクター導入後、細胞を富栄養培地中で1～2日間成長させ、その後選択培地に切り替える。選択マーカーの目的は、選択に対する耐性を与え、その存在によって導入した配列を発現するのに成功する細胞の成長および回復を可能にすることである。安定に形質転換された細胞の耐性クローンを、細胞型に適切な組織培養技術を使用して増殖させる。

#### 【0616】

形質転換した細胞株を回復させるために、複数の選択系が使用される。これらの選択系は、これらに限定されるわけではないが、tk<sup>-</sup>またはaprt<sup>-</sup>細胞においてそれぞれ

用いられる単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (Wigler, M. ら (1977 年) *Cell* 11 巻: 223~32 頁) およびアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (Lowy, I. ら (1990 年) *Cell* 22 巻: 817~23 頁) 遺伝子を含む。また、代謝拮抗物質、抗生物質または除草剤耐性も選択のための基準として使用される; 例えば、メトトレキサートに対する耐性を与える *dhfr* (Wigler, M. ら (1980 年) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77 巻: 3567~70 頁); アミノグリコシド、ネオマイシンおよび G-418 に対する耐性を与える *npt* (Colbere-Garapin, F. ら (1981 年) *J. Mol. Biol.* 150 巻: 1~14 頁); およびクロルスルフロンおよびホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼに対する耐性をそれぞれ与える *als* または *pat* (Murry, 上記)。さらなる選択遺伝子が記述されている。例えば、*trpB* は細胞がトリプトファンの代わりにインドールを利用することを可能にし、*hisD* は細胞がヒスチジンの代わりにヒスチノールを利用することを可能にする (Hartman, S. C. および R. C. Mulligan (1988 年) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85 巻: 8047~51 頁)。可視マーカーの使用が普及しており、アントシアニン、ベーターグルクロニダーゼおよびその基質 GUS、ならびにルシフェラーゼおよびその基質ルシフェリンのようなマーカーが形質転換体を同定するためだけでなく、特定のベクター系に起因する一過性または安定なタンパク質発現の量を定量化するために広く使用されている (Rhodes, C. A. ら (1995 年) *Methods Mol. Biol.* 55 巻: 121~131 頁)。

10

20

#### 【0617】

マーカー遺伝子発現の存在／非存在は対象とする遺伝子もまた存在することを示唆するが、その存在および発現が確認される。例えば、ポリペプチドをコードする配列がマーカー遺伝子配列中に挿入される場合、配列を含む組換え細胞はマーカー遺伝子機能がないことによって同定される。

#### 【0618】

別法として、単一プロモーターの制御下で、マーカー遺伝子をポリペプチドをコードする配列とともにタンデムに配置する。誘導または選択に応答したマーカー遺伝子の発現は、通常タンデム遺伝子の発現もまた示す。別法として、所望のポリヌクレオチド配列を含むおよび発現する宿主細胞は、当業者に公知の様々な手順によって同定される。これらの手順は、これらに限定されるわけではないが、DNA-DNA または DNA-RNA ハイブリダイゼーションおよびタンパク質バイオアッセイ、あるいは、例えば、核酸またはタンパク質の検出および／または定量的ためのメンブレン、溶液、またはチップを用いた技術を含むイムノアッセイ技術を含む。

30

#### 【0619】

ポリヌクレオチドにコードされる産物の発現を検出および測定するための、産物に特異的なポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれかを使用した様々なプロトコールが当技術分野において知られている。非限定的な例は、酵素結合免疫測定法 (ELISA)、ラジオイムノアッセイ (RIA)、および蛍光活性化細胞選別 (FACS) を含む。所与のポリペプチド上の 2 つの非干渉エピトープに反応するモノクローナル抗体 (複数) を利用した、2 部位モノクローナルベースイムノアッセイがいくつかの用途に好ましいが、競合結合アッセイもまた利用することができる。これらのまたは別のアッセイが、他の場所では、Hampton, R. ら (1990 年; *Serological Methods, a Laboratory Manual*, APS Press, St Paul, Minn.) および Maddox, D. E. ら (1983 年; *J. Exp. Med.* 158 巻: 1211~1216 頁) に記載されている。

40

#### 【0620】

様々な標識および結合体化技術が当業者に公知であり、様々な核酸アッセイおよびアミノ酸アッセイにおいて使用される。ポリヌクレオチドに関連した配列を検出するための標識されたハイブリダイゼーションまたは PCR プローブを製造するための手段は、オリゴ

50

標識、ニックトランスレーション、末端標識または標識したヌクレオチドを使用したPCR増幅を含む。別法として、配列、またはその任意の部分をmRNAプローブ製造のためのベクター中にクローニングする。このようなベクターは当技術分野において公知であり、市販されており、T7、T3、またはSP6などの適切なRNAポリメラーゼおよび標識したヌクレオチドの添加によってRNAプローブを*in vitro*で合成するために使用される。これらの手順は、様々な市販のキットを使用して行われる。使用される適したレポーター分子または標識は、これらに限定されるわけではないが、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、または発色剤に加えて基質、補因子、阻害剤、磁気粒子などを含む。

#### 【0621】

10

組換え細胞により産生されるポリペプチドは、配列および／または使用されるベクターに応じて、分泌されるか、または細胞内に含まれる。本発明のポリヌクレオチドを含む発現ベクターは、原核生物または真核生物の細胞膜からのコードされるポリペプチドの分泌を誘導するシグナル配列を含むように設計される。

#### 【0622】

特定の実施形態において、本発明のポリペプチドは、可溶性タンパク質の精製を容易にするポリペプチドドメインをさらに含む融合ポリペプチドとして産生される。このような精製を容易にするドメインは、これらに限定されるわけではないが、固定された金属上での精製を可能にするヒスチジントリプトファンモジュールなどの金属キレートペプチド、固定された免疫グロブリン上での精製を可能にするプロテインAドメイン、およびFLA GS伸長／親和性精製システム（Amgen、Seattle、WA）において利用されるドメインを含む。第XA因子またはエンテロキナーゼ（Invitrogen、San Diego、CA）に特異的な配列などの切断可能なリンカー配列を精製ドメインとコードされるポリペプチドの間に含めることが、精製を容易にするために使用される。例示的な発現ベクターは、対象とするポリペプチドおよびチオレドキシンまたはエンテロキナーゼ切断部位の前の6個のヒスチジン残基をコードする核酸を含む融合タンパク質の発現を提供する。ヒスチジン残基は、Porath, J.ら（1992年、Prot. Exp. Purif. 3巻：263～281頁）に記載の通りIMAC（固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィー）上での精製を容易にし、一方エンテロキナーゼ切断部位は、融合タンパク質から所望のポリペプチドを精製するための手段を提供する。融合タンパク質を製造するために使用されるベクターの考察は、Kroll, D. J.ら（1993年；DNA Cell Biol. 12巻：441～453頁）に提供されている。

20

30

#### 【0623】

特定の実施形態において、本発明のポリペプチドは異種ポリペプチドと融合しており、これはシグナル配列または成熟タンパク質またはポリペプチドのN末端に特異的な切断部位を有する他のポリペプチドであってもよい。選択される異種シグナル配列は、好ましくは宿主細胞によって認識およびプロセッシングされる（すなわち、シグナルペプチダーゼにより切断される）配列である。原核生物宿主細胞に関して、シグナル配列は、例えば、アルカリフォスファターゼ、ペニシリナーゼ、lppまたは熱安定性エンテロトキシンIIリーダーの群から選択される。酵母分泌に関して、シグナル配列は、例えば、酵母インベルターゼリーダー、α因子リーダー（SaccharomycesおよびKluyveromyces α因子リーダーを含む）、または酸性ホスファターゼリーダー、C. albicans グルコアミラーゼリーダー、またはWO90/13646に記載のシグナルから選択される。哺乳類細胞発現において、哺乳類シグナル配列に加えてウイルス分泌リーダー、例えば、単純ヘルペスgDシグナルが利用可能である。

40

#### 【0624】

組換え技術を使用する場合、ポリペプチドまたは抗体は細胞内に、ペリプラズム空間に産生されるか、または直接培地中に分泌される。ポリペプチドまたは抗体が第1工程として細胞内に産生される場合、宿主細胞または溶解断片の微粒子破片は例えば、遠心分離ま

50

たは限外濾過によって除去される。Carterら、Bio/Technology 10巻：163～167頁（1992年）は、E. coliのペリプラズム空間に分泌される抗体を単離するための手順を記述している。手短に述べると、細胞ペーストを酢酸ナトリウム（pH 3.5）、EDTA、およびフェニルメチルスルホニルフルオリド（PMSF）存在下において約30分かけて融解する。細胞破片を遠心分離によって除去する。ポリペプチドまたは抗体が培地中に分泌される場合、そのような発現系の上清は一般に、まず市販のタンパク質濃縮フィルター、例えば、AmiconまたはMillipore Pellicon限外濾過ユニットを使用して濃縮する。場合により、タンパク質分解を阻害するために前の工程のいずれかにおいてPMSFなどのプロテアーゼ阻害剤が含まれ、外来汚染物質の成長を避けるために抗生物質が含まれる。

10

#### 【0625】

細胞から調製したポリペプチドまたは抗体組成物は、例えば、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、および親和性クロマトグラフィーを使用して精製され、親和性クロマトグラフィーが好ましい精製技術である。親和性リガンドとしてのプロテインAの適性は、ポリペプチドまたは抗体中に存在する任意の免疫グロブリンFcドメインの種およびアイソタイプに依存する。プロテインAは、ヒト $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$ または $\gamma_4$ 重鎖に基づく抗体またはその断片を精製するために使用される（Lindmarkら、J. Immunol. Meth. 62巻：1～13頁（1983年））。プロテインGは、すべてのマウスアイソタイプおよびヒト $\gamma_3$ （Gussら、EMBO J. 5巻：15671575（1986年））に推奨される。親和性リガンドが結合する基質（matrix）は、最も一般的にはアガロースであるが、他の基質も利用可能である。制御孔ガラスまたはポリ（スチレンジビニル）ベンゼンなどの機械的に安定な基質は、アガロースで達成できるものよりも速い流速および短い処理時間を可能にする。ポリペプチドまたは抗体が $C_H3$ ドメインを含む場合、Bakerbond ABX（商標）樹脂（J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.）が精製のために有用である。イオン交換カラム上での分画、エタノール沈殿、逆相HPLC、シリカクロマトグラフィー、ヘパリンSEPHAROSE（商標）クロマトグラフィー、アニオンまたはカチオン交換樹脂上でのクロマトグラフィー（ポリアスパラギン酸カラムなど）、クロマトフォーカシング、SDS-PAGE、および硫酸アンモニウム沈殿などのタンパク質精製のための他の技術もまた、回収されるポリペプチドまたは抗体に応じて利用可能である。

20

30

#### 【0626】

任意の予備精製工程（複数可）に続いて、対象とするポリペプチドまたは抗体および夾雑物質を含む混合物を、約pH 2.5～4.5の溶出緩衝液を使用して、好ましくは低塩濃度（例えば、約0～0.025M塩）で行われる低pH疎水性相互作用クロマトグラフィーにかける。

#### 【0627】

##### 医薬組成物

本発明は、所望の純度の本発明のポリペプチド、抗体、またはモジュレーター、および薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤（Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版、Osol, A. 編（1980年））を含む医薬処方物をさらに含む。特定の実施形態において、医薬処方物は、例えば、凍結乾燥処方物または水性溶液の形態における保管中のポリペプチドまたは抗体の安定性を向上させるために調製される。

40

#### 【0628】

許容される担体、賦形剤、または安定剤は、用いられる用量および濃度で受容者に対して非毒性であり、例えば、酢酸塩、Tris、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸およびメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール；ブチルアルコールまたはベンジルアルコール；メチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レソルシノ

50

ール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリデンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリシンなどのアミノ酸；単糖、二糖、および他の炭水化物（グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む）；EDTAなどのキレート剤；トレハロースおよび塩化ナトリウムなどの等張化剤；スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールなどの糖；ポリソルベートなどの界面活性剤；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；および／あるいはTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含む。特定の実施形態において、治療処方物は、5～200mg/mlの間、好ましくは10～100mg/mlの間の濃度のポリペプチドまたは抗体を含むことが好ましい。

10

#### 【0629】

本明細書の処方物はまた、特定の適応、例えば、処置されるべき感染症の処置に、または望ましくない副作用を防止するために適した1つまたは複数のさらなる治療薬を含む。好ましくは、さらなる治療薬は、本発明のポリペプチドまたは抗体の補足的な活性を有し、両者は互いに悪影響を及ぼさない。例えば、本発明のポリペプチドまたは抗体に加えて、さらなるまたは第2の抗体、抗ウイルス薬、抗感染症薬および／または心臓保護剤が処方物に添加される。このような分子は、意図される目的のために有効な量で医薬処方物中に適当に存在する。

20

#### 【0630】

活性成分、例えば、本発明のポリペプチドおよび抗体および他の治療薬はまた、例えば、コアセルベーション技術によってまたは界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン-マイクロカプセルおよびポリメチルメタサイレート（polymethylmethacrylate）マイクロカプセル中、コロイド薬物送達系（例えば、リボソーム、アルブミンミクロスフェア、ミクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）中またはマクロエマルジョン中にも封入される。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版、Osol, A. 編（1980年）に記載されている。

30

#### 【0631】

徐放製剤が調製される。徐放製剤の適した例は、これらに限定されるわけではないが、マトリックスが成形品の形態、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルなどである、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを含む。徐放マトリックスの非限定的な例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とγ-エチル-L-グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン-ビニルアセテート、LUPRON DEPOT（商標）（乳酸-グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドから構成される注射用ミクロスフェア）などの分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、およびポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸を含む。

40

#### 【0632】

in vivo投与用に使用される処方物は、好ましくは無菌である。これは、滅菌濾過膜による濾過によって容易に達成される。

#### 【0633】

##### 診断用途

本発明の抗体およびその断片、ならびに治療用組成物は、正常な対照細胞および組織と比較して、感染した細胞または組織に特異的に結合または優先的に結合する。したがって、これらのA型インフルエンザ抗体は、本明細書中に記載のものを含む様々な診断および予後予測方法のいずれかを使用して、患者、生物学的試料、または細胞集団中の感染細胞または組織を検出するために使用される。抗M2eまたは抗HA特異的抗体の感染細胞を

50

検出する能力は、その結合特異性に依存し、異なる患者から、および／またはA型インフルエンザの異なる株に感染した患者から得られた感染細胞または組織に結合する能力を試験することによって容易に決定することができる。

#### 【0634】

診断方法は一般に、例えば、血液、血清、唾液、尿、痰、細胞スワブ試料、または組織生検などの患者から得られた生物学的試料をA型インフルエンザ、例えば、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体に接触させる工程と、対照試料または所定のカットオフ値と比較して抗体が試料に優先的に結合するかどうかを決定し、それにより感染細胞の存在を示す工程とを含む。特定の実施形態において、適切な対照正常細胞または組織試料と比較して少なくとも2倍、3倍、または5倍以上のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体が感染細胞に結合する。所定のカットオフ値は、例えば、試験される生物学的試料の診断アッセイを行うために使用される同じ条件下でいくつかの異なる適切な対照試料に結合するヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体の量を平均化することによって決定される。代替としてまたは追加的に、赤血球凝集素(HA)タンパク質は、上記方法においてインフルエンザウイルスで置換される。HAタンパク質は、ウイルス、宿主細胞(例えば、任意の哺乳動物細胞)の表面上、または組換えおよび可溶性形態で提示される。この診断法のHAバージョンにおいて、対照タンパク質は、変性HAタンパク質、直鎖状HAペプチド、同様のサイズおよび形状であるが異なった配列の無関係のタンパク質、または所定のカットオフ値のものである。

#### 【0635】

結合抗体は、本明細書中に記載の、および当技術分野において公知の手順を使用して検出される。特定の実施形態において、本発明の診断方法は、結合抗体の検出を容易にするために、検出可能な標識、例えば、フルオロフォアに結合体化されたヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を使用して実践される。しかしながら、これらはまたヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体の二次検出方法を使用しても実践される。これらは例えば、RIA、ELISA、沈殿、凝集、補体結合および免疫蛍光を含む。

#### 【0636】

特定の手順において、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体は標識される。標識は直接検出される。直接検出される例示的な標識は、これらに限定されるわけではないが、放射性標識および蛍光色素を含む。別法として、または加えて、標識は酵素などの部分であり、これは検出されるために反応または誘導体化されなければならない。同位体標識の非限定的な例は、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{32}\text{P}$ および $^{35}\text{S}$ である。使用される蛍光材料は、これらに限定されるわけではないが、例えば、フルオレセインおよびその誘導体、ローダミンおよびその誘導体、オーラミン、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン(luciferin)、2,3-ジヒドロフタラジンジオン、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、リゾチーム、およびグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを含む。

#### 【0637】

酵素標識は、現在利用されている比色技術、分光測光技術、蛍光分光測光技術、またはガス定量技術のうちのいずれかによって検出される。これらの手順において使用される多くの酵素が知られており、本発明の方法により利用される。非限定的な例は、ペルオキシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、 $\beta$ -D-グルコシダーゼ、 $\beta$ -D-ガラクトシダーゼ、ウレアーゼ、グルコースオキシダーゼ+ペルオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ+ペルオキシダーゼ、および酸性ホスファターゼである。

#### 【0638】

抗体は、既知の方法によってこのような標識にタグ付けされる。例えば、アルデヒド、カルボジイミド、ジマレイミド、イミダート、スクシンイミド、ビス(bid)-ジアゾ化ベンザジンなどのカップリング剤が、上述の蛍光標識、化学発光標識、および酵素標識に抗体をタグ付けするために使用される。酵素は、典型的には、カルボジイミド、過ヨウ素酸塩、ジイソシアネート、グルタルアルデヒドなどの架橋分子を使用して抗体に結合さ



れる。様々な標識化技術が、M o r r i s o n、M e t h o d s i n E n z y m o l o g y 32b巻、103頁（1974年）、S y v a n e n ら、J. B i o l. C h e m. 284巻、3762頁（1973年）ならびにB o l t o n およびH u n t e r、B i o c h e m J. 133巻、529頁（1973年）に記載されている。

#### 【0639】

本発明のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体は、本明細書中に記載の代表的なアッセイを使用して、A型インフルエンザ感染を有する患者と有さない患者を識別すること、および患者が感染しているかどうかを決定することができる。1つの方法によると、A型インフルエンザ感染にかかっている疑いのある、またはかかっていることが分かっている患者から生物学的試料を得る。好ましい実施形態において、生物学的試料は患者の細胞を含む。試料を、例えば、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を試料中に存在する感染細胞に結合させるのに十分な時間および条件で、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体に接触させる。例えば、10秒、30秒、1分、5分、10分、30分、1時間、6時間、12時間、24時間、3日、またはこれらの中間の任意の時点の間、試料をヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体に接触させる。結合したヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体の量を測定し、例えば、所定の値または正常組織試料から測定した値であってもよい対照値と比較する。対照試料と比較して患者試料に結合した抗体の増加した量は、患者試料中の感染細胞の存在を示すものである。

#### 【0640】

関連方法において、患者から得た生物学的試料を、抗体を感染細胞に結合させるのに十分な時間および条件で、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体に接触させる。結合抗体を次いで検出し、結合抗体の存在は試料が感染細胞を含むことを示す。本実施形態は特に、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体が正常細胞に検出可能なレベルで結合しない場合に有用である。

#### 【0641】

異なるヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体は、異なる結合特性および特異性特性を有する。これらの特性に応じて、特定のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体が、1つまたは複数のA型インフルエンザ株の存在を検出するために使用される。例えば、特定の抗体は、ただ1つのまたはいくつかのインフルエンザウイルス株に特異的に結合するが、他の抗体は異なるインフルエンザウイルスのすべてまたは大部分の株に結合する。ただ1つのA型インフルエンザ株に特異的な抗体は、感染株を同定するために使用される。

#### 【0642】

特定の実施形態において、感染細胞に結合する抗体は、好ましくは、検出される感染を有する患者の少なくとも約20%、より好ましくは患者の少なくとも約30%において感染の存在を示すシグナルを発生する。別法としてまたは加えて、抗体は、検出される感染を有さない個体の少なくとも約90%において、感染の非存在を示す陰性シグナルを発生する。抗体はそれぞれ上記の基準を満たすが、本発明の抗体は感度を高めるために組み合わせ使用される。

#### 【0643】

本発明はまた、本発明の抗体を使用して診断アッセイおよび予後予測アッセイを行うのに有用なキットも含む。本発明のキットは、標識されたまたは標識されていない形態の本発明のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を含む適した容器を含む。加えて、抗体が間接的な結合アッセイに適した標識化形態で供給される場合、キットは、適切な間接アッセイを行うための試薬をさらに含む。例えば、キットは、標識の性質に応じて酵素基質または誘導化剤を含む1つまたは複数の適した容器を含む。対照試料および／または使用説明書もまた含まれる。

#### 【0644】

治療的／予防的使用

受動免疫は、ウイルス疾患の予防および処置のための有効で安全な方法であることが分

10

20

30

40

50

かっている（それぞれ参照により本明細書中に組み込まれる Kellerら、Clin. Microbiol. Rev. 13巻：602～14頁（2000年）；Casadevall、Nat. Biotechnol. 20巻：114頁（2002年）；Shibataら、Nat. Med. 5巻：204～10頁（1999年）；および Igashiraら、Nat. Med. 5巻：211～16頁（1999年）を参照されたい）。ヒトモノクローナル抗体を使用した受動免疫は、インフルエンザの緊急の予防および処置のための迅速な処置方法を提供する。

#### 【0645】

本発明のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体およびその断片、ならびに治療用組成物は、正常な対照の非感染細胞および組織と比較して、感染した細胞に特異的に結合または優先的に結合する。したがって、これらのヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体は、患者、生物学的試料、または細胞集団中の感染細胞または組織を選択的に標的化するために使用される。これらの抗体の感染特異的結合特性を踏まえて、本発明は、感染細胞の成長を制御する（例えば、阻害する）方法、感染細胞を死滅させる方法、および感染細胞のアポトーシスを誘導する方法を提供する。これらの方法は、感染細胞を本発明のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体に接触させる工程を含む。これらの方法は、*in vitro*で、*ex vivo*で、および*in vivo*で実践される。

#### 【0646】

様々な実施形態において、本発明の抗体はもともと治療的に活性である。別法として、または加えて、本発明の抗体は、細胞傷害剤または成長阻害剤、例えば、放射性同位体または毒素に結合体化され、この抗体に結合または接触した感染細胞を処置するのに使用される。

#### 【0647】

一実施形態において、本発明は、A型インフルエンザ感染であると診断された、発症するリスクがある、または有する疑いのある患者に本発明のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を提供する工程を含む、患者において感染を処置または予防する方法を提供する。本発明の方法は、感染症の第1線処置、継続処置において、または再発性もしくは難治性感染の処置において使用される。本発明の抗体による処置は、単独処置である。別法として、本発明の抗体を用いる処置は、1つまたは複数のさらなる治療薬もまた患者を処置するために使用される併用療法レジメンの1つの構成要素または相である。

#### 【0648】

インフルエンザウイルス関連疾患または障害のリスクのある被験体は、感染した人と接触した患者、または別の何らかの方法でインフルエンザウイルスに曝露された患者を含む。予防薬の投与は、疾患または障害を予防する、またはそうでなければその進行を遅らせるように、インフルエンザウイルス関連疾患または障害に特徴的な症状の徴候の前に行うことができる。

#### 【0649】

様々な態様において、ヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HAは被験体の感染と実質的に同時に、またはその後投与される（すなわち治療的処置）。別の態様において、抗体は治療上の利益を提供する。様々な態様において、治療上の利益は、1つまたは複数のインフルエンザ感染の症状または合併症の進行、重症度、頻度、期間または確率、1つまたは複数のインフルエンザ株のウイルス力価、ウイルス複製あるいはウイルスタンパク質の量の低下または抑制を含む。さらに別の態様では、治療上の利益は、インフルエンザ感染からの被験体の回復の迅速化または促進を含む。

#### 【0650】

被験体におけるインフルエンザウイルス力価、ウイルス複製、ウイルス増殖またはインフルエンザウイルスタンパク質の量の増加を防止するための方法が、さらに提供される。一実施形態において、方法は、被験体における、1つまたは複数のインフルエンザ株または分離株のインフルエンザウイルス力価、ウイルス複製またはインフルエンザウイルスタンパク質の量の増加を防止するための有効量のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA

抗体を被験体に投与する工程を含む。

【0651】

1つまたは複数のインフルエンザ株／分離株またはサブタイプによる感染から被験体を保護する、または被験体の感染に対する感受性を減少させるための方法、すなわち、予防方法がさらに提供される。一実施形態において、方法は、1つまたは複数のインフルエンザ株／分離株またはサブタイプによる感染から被験体を保護するために有効な、または、被験体の感染に対する感受性を減少させるために有効な量のインフルエンザM2またはHAそれぞれに特異的に結合するヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を被験体に投与する工程を含む。

【0652】

場合により、被験体は、これらに限定されるわけではないが、インフルエンザウイルス抗体、抗ウイルス薬（ノイラミニダーゼ阻害剤、HA阻害剤、シアル酸阻害剤またはM2イオンチャンネル阻害剤など）、ウイルス侵入阻害剤またはウイルス付着阻害剤などの第2の作用物質をさらに投与される。M2イオンチャンネル阻害剤は、例えば、アマンタジン、またはリマンタジンである。ノイラミニダーゼ阻害剤は、例えば、ザナミビルまたはリン酸オセルタミビルである。

【0653】

低下または減少させることができるインフルエンザ感染の症状または合併症は、例えば、悪寒、熱、咳、咽喉炎、鼻鬱血、副鼻腔鬱血、鼻感染症、副鼻腔感染症、体の痛み、頭痛、倦怠感、肺炎、気管支炎、耳感染症、耳痛または死亡を含む。

【0654】

ヒトおよび非ヒト患者の*in vivo*処置に関して、患者は通常、本発明のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体を含む医薬処方物を投与または提供される。*in vivo*治療において使用する場合、本発明の抗体は、治療的に有効な量（すなわち、患者のウイルス負荷量を除去するまたは減少させる量）で患者に投与される。抗体は、既知の方法に従って、例えば、ポーラスのような静脈内投与など、またはある期間にわたる持続注入によって、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、関節内、滑液包内、髄腔内、経口、局所、または吸入経路によって、ヒト患者に投与される。抗体は、可能な場合は、標的細胞部位にまたは静脈内に非経口投与されてもよい。抗体の静脈内または皮下投与が、特定の実施形態において好ましい。本発明の治療用組成物は、患者または被験体に、全身に、非経口的に、または局所的に投与される。

【0655】

非経口投与では、抗体は、薬学的に許容される非経口ビヒクルを伴って単位用量の注射用形態（溶液、懸濁液、エマルジョン）に処方される。このようなビヒクルの例は、水、食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、および5%ヒト血清アルブミンである。固定油およびオレイン酸エチルなどの非水性ビヒクルもまた使用される。リボソームは担体として使用される。ビヒクルは、等張性および化学安定性を高める物質などの少量の添加剤、例えば、緩衝剤および防腐剤を含む。抗体は、典型的には上記のようなビヒクル中に約1mg/ml～10mg/mlの濃度で処方される。

【0656】

用量および投薬レジメンは、感染の性質および抗体に結合体化された特定の細胞傷害剤または成長阻害剤（使用される場合）の特性などの、医師によって容易に決定される様々な因子、例えば、その治療指数、患者および患者の既往歴に依存する。一般に、治療上有効な量の抗体が患者に投与される。特定の実施形態では、投与される抗体の量は、患者の体重1kg当たり約0.1mg～約50mgの範囲である。感染の種類および重症度に応じて、体重1kg当たり約0.1mg～約50mg（例えば、約0.1～15mg/kg／用量）の抗体が、例えば、1回もしくは複数回の別々の投与によるか、または持続注入による患者への投与の最初の候補投与量である。この療法の経過は、従来の方法およびアッセイによって、医師または他の当業者に公知に基準に基づいて、容易に監視される。

【0657】

1つの特定の実施形態において、細胞傷害剤に結合体化した抗体を含む免疫結合体が患者に投与される。好ましくは、免疫結合体は細胞によって内部移行されて、免疫結合体の結合する細胞を死滅させる治療的有効性の増加をもたらす。一実施形態において、細胞傷害剤は感染細胞中の核酸を標的化または妨害する。このような細胞傷害剤の例は上述されており、これらに限定されるわけではないが、マイタンシノイド、カリケアマイシン、リボヌクレアーゼおよびDNAエンドヌクレアーゼを含む。

#### 【0658】

他の治療レジメンは、本発明のHuM2e抗体の投与と併用される。併用投与は、別個の処方物または単一の医薬処方物を使用する同時投与、および好ましくは両方（またはすべて）の活性剤が生物学的活性を同時に発揮する間に一定期間が存在する、いずれかの順での逐次投与を含む。好ましくは、このような併用療法は相乗的な治療効果をもたらす。

#### 【0659】

特定の実施形態において、本発明の抗体の投与を、感染病原菌に関連する別の抗原に対する別の抗体と併用投与することが望ましい。

#### 【0660】

抗体タンパク質の患者への投与の他に、本発明は、遺伝子治療による抗体の投与方法を提供する。このような抗体をコードする核酸の投与は、「治療的有効量の抗体を投与すること」という表現に包含される。例えば、細胞内抗体を生じさせるための遺伝子治療の使用に関するPCT特許出願公開WO96/07321を参照されたい。

#### 【0661】

別の実施形態において、本発明のヒトモノクローナル抗M2eまたは抗HA抗体が、結合抗体の構造、例えば、コンフォメーションエピトープを決定するために使用され、この構造を次に用いて、例えば、化学的モデリングおよびSAR法によってこの構造を有するまたは模倣するワクチンを開発するために後に使用される。このようなワクチンはその後、A型インフルエンザ感染を予防する。

#### 【0662】

本明細書において参照したおよび／または出願データシートに列挙した、すべての上記米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願公開および非特許刊行物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【実施例】

#### 【0663】

実施例1：組換えM2eタンパク質を発現する細胞を用いたヒト血漿に存在するM2e特異的抗体のスクリーニングおよび特徴付け

M2に特異的であり、インフルエンザA感染細胞およびインフルエンザウイルス自体に結合することができる完全ヒトモノクローナル抗体が、以下に記載されるように、患者の血清において同定された。

#### 【0664】

細胞株におけるM2の発現

インフルエンザサブタイプであるH3N2に見出される誘導されたM2配列に対応する、M2完全長cDNAを含む発現構築体を293細胞にトランスフェクトした。

#### 【0665】

M2 cDNAは、下記のポリヌクレオチド配列および配列番号53によってコードされる。

#### 【0666】

#### 【化164】

```
ATGAGTCTTCTAACCGAGGTCGAAACGCCTATCAGAAACGAATGGGGGTGCAGATGCAACGATTCAAGTGATCCTCTT
GTTGTTGCCGCAAGTATCATTGGGATCCTGCACCTTGATATTGTGGATTCTTGATCGTCTTTTTTCAAATGCATTTAT
CGTCTCTTTAAACACGGTCTGAAAAGAGGGCCTTCTACGGAAGGAGTACCAGAGTCTATGAGGGAAGAATATCGAAAG
GAACAGCAGAGTGCTGTGGATGCTGACGATAGTCATTTTGTCAACATAGAGCTGGAG
```

M2の細胞表面の発現が、抗M2eペプチドに特異的なMAb 14C2を用いて確認

10

20

30

40

50

された。A／H o n g K o n g ／4 8 3 ／1 9 9 7 (H K 4 8 3) および A／V i e t n a m ／1 2 0 3 ／2 0 0 4 (V N 1 2 0 3) 由来の2つの他のM 2 バリエーションを次の分析のために用いた。それらの発現は、本発明のM 2 e 特異的モノクローナル抗体を用いて測定した。それは、1 4 C 2 結合が、M 2 e における様々なアミノ酸置換によって抑制される場合があるためである。

#### 【0667】

末梢血における抗体のスクリーニング

M 2 に結合する抗体について、1 2 0 を超える個体の血漿試料を試験した。それらのうちいずれも、M 2 e ペプチドに対して特異的な結合を示さなかった。しかしながら、1 0 % の血漿試料は、2 9 3 - M 2 H 3 N 2 細胞株に特異的に結合する抗体を含んでいた。これは、抗体が、M 2 ホモ四量体のコンフォメーション決定基への結合、M 2 ホモ四量体の多重バリエーションのコンフォメーション決定基への結合として特徴付けることができ；それらは、直鎖状M 2 e ペプチドに対して特異的ではあり得なかったことを示す。

#### 【0668】

抗M 2 M A b の特徴付け

このプロセスを介して同定されたヒトM A b は、M 2 ホモ四量体上のコンフォメーションエピトープに結合することが分かった。それらは、元の2 9 3 - M 2 トランスフェクタント、ならびに2つの他の細胞発現M 2 バリエーションに結合した。1 4 C 2 M A b は、M 2 e ペプチドに結合することに加えて、M 2 バリエーションの配列に対してより感受性があることが分かった。さらに、1 4 C 2 は、インフルエンザビリオンに容易に結合しないが、コンフォメーションに特異的な抗M 2 M A b は結合した。

#### 【0669】

これらの結果は、本発明の方法が、M 2 の特異的な免疫付与を必要とせずに、インフルエンザに対する正常なヒト免疫応答からM 2 M A b の同定を可能にすることを示す。免疫療法のために用いられる場合、これらの完全ヒトM A b は、ヒト化マウス抗体よりも患者によって良好に容認されるという潜在能力を有する。さらに、1 4 C 2 およびG e m i n i B i o s c i e n c e s M A b が直鎖状M 2 e ペプチドに結合するのとは対照的に、本発明のM A b はM 2 のコンフォメーションエピトープに結合し、A 型インフルエンザ感染細胞に対してだけでなく、ウイルス自体に対しても特異的である。本発明のM A b の別の利点は、いずれも、すでに試験されたM 2 バリエーションのすべてに結合することであり、したがって、それらが、特定の直鎖状アミノ酸配列に限定されないことが示される。

#### 【0670】

実施例2：M 2 特異的抗体の同定

単核細胞または実施例1に記載されたヒト血清において同定されたM A b のうちの3種を発現するB細胞は、クローン集団に希釈され、抗体を産生するように誘導された。抗体を含む上清は、インフルエンザ株であるインフルエンザサブタイプのH 3 N 2 由来の完全長M 2 E タンパク質を安定にトランスフェクトした2 9 3 F T 細胞への結合に関してスクリーニングされた。陽性染色／結合を示した上清は、インフルエンザ株であるインフルエンザサブタイプのH 3 N 2 由来の完全長M 2 E タンパク質を安定にトランスフェクトした2 9 3 F T 細胞上、ならびに対照としてのベクターを単独でトランスフェクトした細胞上で再度、再スクリーニングされた。

#### 【0671】

次に、抗体の可変領域は、上清が陽性結合を示したB細胞のウェルからレスキュークローニングされた。一過性トランスフェクションを2 9 3 F T 細胞に行って、これらの抗体を再構成および産生した。再構成された抗体の上清は、レスキューされた抗M 2 E 抗体を同定するために、上記で詳述された完全長M 2 E タンパク質を安定にトランスフェクトした2 9 3 F T 細胞への結合に関してスクリーニングされた。3つの異なる抗体：8 i 1 0、2 1 B 1 5、および2 3 K 1 2 が同定された。第4の追加の抗体クローンである4 C 2 は、レスキュースクリーニングによって単離された。しかしながら、それは唯一ではなく、それがクローン8 i 1 0 とは異なるドナー由来であるとしても、クローン8 i 1 0 とまっ

たく同じ配列を有していた。

【0672】

これらの抗体のカッパおよびガンマ可変領域の配列を下記に示す。

【0673】

クローン8 i 1 0 (TCN-032に対応)：

抗M2クローン8 i 1 0のカッパLC可変領域は、HindIIIからBsiWIに至る断片としてクローニングされたが(下記参照)、それは下記のポリヌクレオチド配列、配列番号54(上段)および配列番号55(下段)によってコードされる。

【0674】

【化165】

HindIII

```
AAGCTTCCACCATGGACATGAGGGTCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGGTG
TTCGAAGGTGGTACCTGTACTCCCAGGAGCGAGTCGAGGACCCCGAGGACGATGAGACCGAGGCTCCAC
CCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA
GGTCTACACTGTAGGTCTACTGGGTCAGAGGTAGGAGGGACAGACGTAGACATCCTCTGTCTCAGTGGT
TCACTTGCCGGGCGAGTCAGAACATTTACAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCAGGGAAAGCCC
AGTGAACGGCCCGCTCAGTCTTGTAATGTTTCAATAATTTAACCATAGTCGTCTCTGGTCCCTTTTCGGG
CTAAGGGCCTGATCTCTGCTGCATCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGAT
GATTCCCGGACTAGAGACGACGTAGGCCCAACGTTTCACCCAGGGTAGTTCCAAGTCACCGTCACCTA
CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC
GACCCTGTCTAAAGTGAGAGTGGTAGTGGTCAGACGTTGGACTTCTAAAACGTTGAATGATGACAGTTG
```

BsiWI

```
AGAGTTACAGTCCCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAGGGTGGAGATCAAACGTACG
TCTCAATGTCAGGGGGAGAGTGAAAGCCGCCTCCCTGGTCCCACCTCTAGTTTGCATGC
```

8 i 1 0カッパLC可変領域の翻訳は、下記の通りであり、ポリヌクレオチド配列(上記、配列番号54、上段)およびアミノ酸配列(下記、配列番号56の残基1~131に対応する)である。

【0675】

【化166】

HindIII

```
AAGCTTCCACCATGGACATGAGGGTCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGGTG
M D M R V L A Q L L L G L L L L W L R G
CCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA
A R C D I Q M T O S P S S L S A S V G D R V T
TCACTTGCCGGGCGAGTCAGAACATTTACAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCAGGGAAAGCCC
I T C R A S Q N I Y K Y L N W Y Q Q R P G K A
CTAAGGGCCTGATCTCTGCTGCATCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGAT
P K G L I S A A S G L O S G V P S R F S G S G
CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC
S G T D F T L T I T S L Q P E D F A T Y Y C Q
```

BsiWI

```
AGAGTTACAGTCCCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAGGGTGGAGATCAAACGTACG
O S Y S P P L T F G G G T R V E I K R T
```

8 i 1 0カッパLC可変領域のアミノ酸配列は、下記の通りであり、下記に同定された特定のドメイン(Kabat法に従って定義されたCDR配列)を有する。

【0676】

【化167】

MDMRVLAQLLGLLLWLRGARC

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC

RASQNIYKYLN

WYQQRPGKAPKGLIS

AASGLQS

VKリーダー(配列番号57)

FR1(配列番号58)

CDR1(配列番号59)

FR2(配列番号60)

CDR2(配列番号61)

10

20

30

40

50



## 【化 1 7 0】

HindIII

AAGCTTCCACCATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGCTGGGT  
 TTCGAAGGTGGTACTTTGTGGACACCAAGAAGGAAGAGGACCACCGTCGAGGGTCGACCCA  
 CCTGTCCCAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG  
 GGACAGGGTCCACGTTAACGTCCTCAGCCCGGGTCTGACCACTTCGGAAGCCTCTGGGAC  
 TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGC  
 AGGGAGTGGACGTGACAGAGACCAAGCAGGTAGTCATTAATGATGACCTCGACCTAGGCCG  
 AGTCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAGTA  
 TCAGGGGTCCCTTCCCTGACCTCACCTAACCCAAATAGATAATGCCACCTTTGTGGTTTCAT  
 CAATCCCTCCCTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTCTCC  
 GTTAGGGAGGGAGTTCTCGGCGCAGTGGTATAGTGTCTGTGAAGGTTCTCAGTCCAGAGG  
 CTGACGATGAGCTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCGTCTT  
 GACTGCTACTCGAGACACTGGCGACGCCTTAGCCGGCAGATAAAGACACGCTCTCGCAGAA  
 GTAGTGGTGGTTACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAG  
 CATCACCAACATGACATAGGAAGTATGACCCCGGTCCCTTGGGACCAGTGGCAGAGCTC

10

8 i 1 0 ガンマ H C の翻訳は、下記の通りであり、ポリヌクレオチド配列（上述、配列番号 6 7、上段）およびアミノ酸配列（下記、配列番号 6 9 の残基 1 ～ 1 3 8 に対応する）である。

20

## 【 0 6 8 0】

## 【化 1 7 1】

HindIII

AAGCTTCCACCATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGCTGGGTC  
 M K H L W F F L L L V A A P S W V  
 CTGTCCCAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG  
 L S Q V D L Q E S G P G L V K P S E T L  
 TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGG  
 S L T C T V S G S S I S N Y Y W S W I R  
 CAGTCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAG  
 Q S P G K G L E W I G F I Y Y G G N T K  
 TACAATCCCTCCCTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTC  
 Y N P S L K S R V T I S Q D T S K S Q V  
 TCCCTGACGATGAGCTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCG  
 S L T M S S V T A A E S A V Y F C A R A  
 TCTTGTAGTGGTGGTTACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC  
 S C S G G Y C I L D Y W G Q G T L V T V  
 TCGAG  
 S

30

8 i 1 0 ガンマ H C のアミノ酸配列は、下記の通りであり、下記に同定された特定のドメイン（K a b a t 法に従って定義された C D R 配列）を有する。

## 【 0 6 8 1】

40



【化 1 7 2】

M K H L W F F L L L V A A P S W V L S

VHリーダー( 配列番号 70)

Q V Q L Q E S G P G L V K P S E T L S L T C T V S G S S I S

FR1( 配列番号 71)

N Y Y W S

CDR1( 配列番号 72)

W I R Q S P G K G L E W I G

FR2( 配列番号 73)

F I Y Y G G N T K Y N P S L K S

CDR2( 配列番号 74)

R V T I S Q D T S K S Q V S L T M S S V T A A E S A V Y F C A R

FR3( 配列番号 75)

A S C S G G Y C I L D

CDR3( 配列番号 76)

Y W G Q G T L V T V S

FR4( 配列番号 77)

YWGQGTLVTVSS

長い FR4( 配列番号 266)

下記は、ガンマHC定常領域をすでに含む発現ベクターであるp c D N A 3 . 1 にクローニングした8 i 1 0のガンマHC可変領域の例である（上段のポリヌクレオチド配列は配列番号78に対応し、下段のポリヌクレオチド配列は配列番号79に対応し、アミノ酸配列は配列番号69に対応する）。黒色の塩基はp c D N A 3 . 1 ベクター配列を表し、下線を引いた塩基はクローニングされた抗体配列を表す。

【0 6 8 2】

【化 1 7 3】

TGGCTTATCGAAATTAATACGACTCACTATAGGGAGACCAAGCTGGCTAGCGTTAAACTTAAAGCTTCCACCATGAAACACCTGTGGTT  
 ACCGAATAGCTTTAATTATGCTGAGTGATATCCCTCTGGGTTCGACCGATCGCAAAATTGGAATTCGAGAGGTGGTACTTTGTGGACACCAA  
 CTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGCTGGGTCTGTCCCAGGTGCAATTGCAGGAGTCTGGGCCCA  
 GAAGGAAGAGGACCACCGTCGAGGTTCGACCCAGGACAGGGTCCACGTTAACGTCTCAGCCCCGGT  
 GGACTGGTGAAGCCTTCGGAAGCCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTTCTGTCATCAGTAATT  
 CCTGACCACTTCGGAAGCCTCTGGGACAGGGAGTGGACGTGACAGAGACCAAGCAGGTAGTCATTA  
 ACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGG  
 TGATGACCTCGACCTAGGCCGTGAGGGTCCCTTCCCTGACCTCACCTAACCCAAATAGATAATGCC  
 TGGAAACACCAAGTACAATCCCTCCCTCAAGAGCCGCGTCAACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGT  
 ACCTTTTGTGGTTCATGTTAGGGAGGGAGTTCTCGGCGCAGTGGTATAGTGTTCTGTGAAGGTTCTCA  
 CAGGTCTCCCTGACGATGAGCTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTCTGTGCGAGAGCGT  
 GTCCAGAGGGACTGCTACTCGAGACACTGGCGACGCCTTAGCCGGCAGATAAAGACACGCTCTCGCA  
 CTTGTAGTGGTGGTTACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGAGCTCCA  
 GAACATCACCACCAATGACATAGGAACTGATGACCCCGGTCCCTTGGGACCACTGGCAGAGCTCTCGAGGT  
 CCAAGGGCCATCGGTCTTCCCTCGGCACCTCTCCCAAGAGCACTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGCAACCGGTGAC  
 GGTTCCTCGGTAGCCGGAAGGGGGACCGTGGGAGGAGGTTCTCTGGAGACCCCGTGTGCGCGGGACCCGACGACCACTGCTGATGAGAGGGGCTTGGCCACTG  
 CTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACGTGCCCTCC  
 CCAAGAGCCTTGGATTCGCGGAGTGGTTCGCGCAGCTGTGGAAGGGCGCAGGATGTCAGGAGTCTGATGATGAGGGAGTCTGTCACCACTTGGCAAGGGAGG  
 AGCAGCTTGGGCCACCGACCTACATCTGCAAGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAATCACACAT  
 TCGTCGAACCCGTGGGTCTGGATGTAGAGCTTACCTTAGTGTTGGGTCTGTTGGTTCACCTGTTCTCCTCAACTCGGGTTTAGAAGACACTGTTTGGTGTGTA  
 GCCACCGTCCGAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCTTCCCGCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATG  
 CGGGTGGCAGCGGTCTGGGACTTGGAGACCCCTTGGCAGTCAAGAGGAGAGGGGGTTTGGGTCTCTGGGGAGTACTAGAGGGGCTGGGACTCCAGTGTAC  
 CGTGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGCTGGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC  
 GCAACCAACCTTGCACCTCGGTGCTCTGGGACTTCAGTTCAAGTTGACCATGCACTGCGGCACTCCAGGATACCGTTCTGTTTGGGCGCCCTCTCTGTCATG  
 AACAGCACTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACGTCCTGCAACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA  
 TTGTCGTGATGACACACCACTGCGCAGGAGTGGCAGGAGCTGCTCTGACCGACTTACCGTTCTCATGTTTACGTTTCCAGAGGTTGTTTGGGAGGCTGGGGGT  
 TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAAACACAGGTGTACACCTTCCCGCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTG  
 AGCTCTTTTGGTAGGCTTTCCGTTTCCCGCTCGGGCTCTGTGTGCCACGTGGGAGCGGGGTAGGGCCCTCTCTACTGGTTCTTGGTCCAGTCCGAGTGGAC  
 TETCTISAKAKGQPREPOQVYTLPPSPREEMTKNQVSLTLC  
 CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCGGAGAACACTACAAGACCAGCCCTCCCGTCTGGACTCGACGGC  
 GGACCACTTCCGAAGATAGGGTCTGTAGCGGCACCTCAACCTCTCTGTTACCGCTCGGCTCTTGTGTGATGTTCTGGTGGGAGGACACCACTGAGGCTGCGC  
 TCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGACCGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC  
 AGGAAGAAGGAGATATCGTTCGAGTGGCAGCTGTTCTCTGCCACCTGCTCGCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTAATCCGAGACGTGTTGTGTATGTGG  
 TCTTCTCGGAGAGGAGACAGAGCCATTACTCAAGATCTCCCGGGCAAATTTGGCGACTAGTCGGAGCTGACACGGAAGATCAACGGTCGGTAGACAACAAGC  
 QKSLSLSPGK

ガンマHCのフレームワーク4（FR4）領域は、通常、2つのセリン（SS）で終了し、その結果、完全なフレームワーク4領域は、WGQGTLLVTVSS（配列番号80）であるべきである。ガンマHC定常領域およびガンマHC可変領域がクローニングされているベクターに受容しているXho1部位およびそのXho1部位の下流にある1つの付加的な塩基は、フレームワーク4のこの最終のアミノ酸をコードする最後の塩基を提供する。しかしながら、元のベクターは、Xho1部位（CTCGAG、配列番号81）が作られ、機能するすべてのガンマHCクローンに存在するフレームワーク4の末端でのアミノ酸変化：セリンからアルギニン（SからR）への置換を引き起こすXho1部位の下

流の「A」ヌクレオチドを含む場合になされるサイレントな変異に適応しなかった。このようにして、完全なフレームワーク4領域はWGQGT L V T V S R（配列番号82）と読まれる。今後の構築体が作製されつつあり、そこでは、X h o 1部位の下流の塩基は「C」ヌクレオチドである。したがって、代替の実施形態におけるガンマH C可変領域配列のクローニングに使用されるX h o 1部位の作製は、サイレントな変異であり、フレームワーク4のアミノ酸配列をその適切なWGQGT L V T V S S（配列番号80）に修復する。これは、本明細書に記載されるすべてのM2ガンマH Cクローンについていえる。

# 【0683】

クローン21B15：

抗M2クローン21B15のカッパL C可変領域は、H i n d I I IからB s i W Iに至る断片としてクローニングされたが、それは下記のポリヌクレオチド配列、配列番号83および配列番号84によってコードされる。

# 【0684】

## 【化174】

HindIII

```
AAGCTTCCACCATGGACATGAGGGTCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGGTGC
TTCGAAGGTGGTACCTGTACTCCCAGGAGCGAGTCGAGGACCCGAGGACGATGAGACCGAGGCTCCACG
CAGATGTGACATCCAGGTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
GTCTACACTGTAGGTCCACTGGGTGAGAGGTAGGAGGGACAGACGTAGACATCCTCTGTCTCAGTGGTAG
ACTTGCCGCGCGAGTCAGAACATTTACAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCAGGGAAAGCCCCCTA
TGAACGGCGCGCTCAGTCTTGTAATGTTCAATAATTTAACCATAGTCGTCTCTGGTCCCTTTTCGGGGAT
AGGGCCTGATCTCTGCTGCATCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
TCCCGGACTAGAGACGACGTAGGCCCAACGTTTACCCCCAGGGTAGTTCCAAGTCACCGTCACCTAGACC
GACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGT
CTGTCTAAAGTGAGAGTGGTAGTGGTCAGACGTTGGACTTCTAAAACGTTGAATGATGACAGTTGTCTCA
```

BsiWI

```
TACAGTCCCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAGGGTGGATATCAAACGTACG
ATGTCAGGGGGAGAGTGAAAGCCGCCTCCCTGGTCCCACCTATAGTTTGCATGC
```

21B15カッパL C可変領域の翻訳は、下記の通りであり、ポリヌクレオチド配列（上述、配列番号83、上段）およびアミノ酸配列（下記、配列番号298に対応する）である。

# 【0685】

## 【化175】

HindIII

```
AAGCTTCCACCATGGACATGAGGGTCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGGT
M D M R V L A Q L L G L L L L W L R G
GCCAGATGTGACATCCAGGTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
A R C D I Q V Y Q S P S S L S A S V G D R V T
ATCACTTGCCGCGCGAGTCAGAACATTTACAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCAGGGAAAGCC
I T C R A S O N I Y K Y L N W Y Q Q R P G K A
CCTAAGGGCCTGATCTCTGCTGCATCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGA
P K G L I S A A S G L Q S G V P S R F S G S G
TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAA
S G T D F T L T I T S L Q P E D F A T Y Y C Q
```

BsiWI

```
CAGAGTTACAGTCCCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAGGGTGGATATCAAACGTACG
Q S Y S P P L T F G G G T R V D I K R T
```

21B15カッパL C可変領域のアミノ酸配列は、下記の通りであり、下記に同定された特定のドメイン（K a b a t 法に従って定義されたC D R配列）を有する。

# 【0686】

## 【化 1 7 6】

MDMRVLAQLLGLLLLWLRGARC  
DIQVTQSPSSLSASVGDRTITC  
RASQNIYKYLN  
WYQQRPGKAPKGLIS  
AASGLQS  
GVPSRFSGSGSGTDFILTITSLOPEDFATYYC  
QQSYSPPLT  
FGGGTRVDIK  
RI

VKリーダー(配列番号 57)

FR1 (配列番号 58)

CDR1 (配列番号 59)

FR2 (配列番号 60)

CDR2 (配列番号 61)

FR3 (配列番号 62)

CDR3 (配列番号 63)

FR4 (配列番号 64)

カッパ定常領域の開始

10

カッパLC可変領域をクローニングするために用いられるプライマーは多様性の領域全体で伸長し、その設計ではウォッブル塩基位置を有していた。このようにして、フレームワーク4領域では、DまたはEアミノ酸が生じ得た。ある場合には、レスキューされた抗体におけるこの位置のアミノ酸は、B細胞において産生された元の親アミノ酸でなくともよい。大部分のカッパLCでは、この位置はEである。上記のクローン(21B15)からすると、フレームワーク4(DIKRT)(配列番号544)におけるDが観察された。しかしながら、周囲のアミノ酸からすると、これは、プライマーの結果として起こった可能性があり、人為的な結果であり得る。B細胞由来の天然の抗体は、この位置にEを有

20

## 【0687】

21B15ガンマHC可変領域はHindIIIからXhoIに至る断片としてクローニングされたが、それは下記のポリヌクレオチド配列、配列番号85(上段)および配列番号86(下段)によってコードされる。

## 【0688】

## 【化 1 7 7】

HindIII

AAGCTTCCACCATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGCTGGGTCC  
 TTCGAAGGTGGTACTTTGTGGACACCAAGAAGGAAGAGGACCACCGTCGAGGGTCGACCCAGG  
 TGTCCCAGGTGCAATTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCC  
 ACAGGGTCCACGTTAACGTCCTCAGCCCGGGTCTTGACCACTTCGGAAGCCTCTGGGACAGGG  
 TCACCTGCACTGTCTCTGGTTCGTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCC  
 AGTGGACGTGACAGAGACCAAGCAGGTAGTCATTAATGATGACCTCGACCTAGGCCGTCAGGG  
 CAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTTTATCTATTACGGTGGAAACACCAAGTACAATCCCT  
 GTCCCTTCCCTGACCTCACCTAACCCTAAGATAATGCCACCTTTGTGGTTTATGTTAGGGA  
 CCTCAAGAGCCGCGTCACCATATCACAAGACACTTCCAAGAGTCAGGTCTCCCTGACGATGA  
 GGGAGTTCTCGGCGCAGTGGTATAGTGTCTGTGAAGGTTCTCAGTCCAGAGGGACTGCTACT  
 GCTCTGTGACCGCTGCGGAATCGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGAGCGTCTTGTAGTGGTGGTT  
 CGAGACACTGGCGACGCCTTAGCCGGCAGATAAAGACACGCTCTCGCAGAACATCACCACCAA

30

XhoI

ACTGTATCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAG  
 TGACATAGGAAGTATGACCCCGGTCCCTTGGGACCAGTGGCAGAGCTC

40

21B15ガンマHCの翻訳は、下記の通りであり、ポリヌクレオチド配列(上述、配列番号87、上段)およびアミノ酸配列(下記、配列番号69の残基1~138に対応する)である。

## 【0689】

## HindIII

10

【化 1 7 9】

CDR1 ( 配列番号 72)

【化 1 8 0】

長い FR4 ( 配列番号 266)

【 0 6 9 2 】

## 【化 1 8 1】

HindIII

AAGCTTCCACCATGGACATGAGGGTCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGG  
 TTCGAAGGTGGTACCTGTACTCCCAGGAGCGAGTCGAGGACCCCGAGGACGATGAGACCGAGGCTCC  
 TGCCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTC  
 ACGGTCTACACTGTAGGTCTACTGGGTGAGAGGTAGGAGGGACAGACGTAGACATCCTCTGTCTCAG  
 ACCATCACTTGCCGGACAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA  
 TGGTAGTGAACGGCCTGTTCACTCTCGTAATCGTCGATAAATTTAACCATAGTCGTCTTTGGTCCCT  
 AAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGG  
 TTCGGGGATTTGAGGACTAGATACGACGTAGGTCAAACGTTTACCCCGAGGTAGTTCCAAGTCACC  
 CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCACCTAC  
 GTCACCTAGACCCTGTCTAAAGTGAGAGTGGTAGTCGCCAGACGTTGGACTTCTAAAACGTTGGATG  
 TACTGTCAACAGAGTTACAGTATGCCTGCCTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACG  
 ATGACAGTTGTCTCAATGTCATACGGACGGAAACCGGTCCCCTGGTTCGACCTCTAGTTTGCATGC

10

2 3 K 1 2 カップ L C 可変領域の翻訳は、下記の通りであり、ポリヌクレオチド配列（上記、配列番号 9 0、上段）およびアミノ酸配列（下記、配列番号 9 1 に対応する）である。

## 【0 6 9 3】

## 【化 1 8 2】

HindIII

AAGCTTCCACCATGGACATGAGGGTCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGG  
 M D M R V L A Q L L G L L L L W L R G  
 TGCCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTC  
 A R C D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V  
 ACCATCACTTGCCGGACAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA  
 T I T C R T S Q S I S S Y L N W Y Q Q K P G  
 AAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGG  
 K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S R F S G  
 CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCACCTAC  
 S G S G T D F T L T I S G L Q P E D F A T Y  
 TACTGTCAACAGAGTTACAGTATGCCTGCCTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACG  
 Y C Q Q S Y S M P A F G Q G T K L E I K R T

20

30

2 3 K 1 2 カップ L C 可変領域のアミノ酸配列は、下記の通りであり、下記に同定された特定のドメイン（K a b a t 法に従って定義された C D R 配列）を有する。

## 【0 6 9 4】

## 【化 1 8 3】

M D M R V L A Q L L G L L L L W L R G A R C  
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C  
R T S Q S I S S Y L N  
W Y Q Q K P G K A P K L L I Y  
A A S S L Q S G V P S R F  
S G S G S G T D F T L T I S G L Q P E D F A T Y Y C  
Q Q S Y S M P A  
F G Q G T K L E I K  
R I

VKリーダー(配列番号 57)

FR1 (配列番号 58)

CDR1 (配列番号 92)

FR2 (配列番号 93)

CDR2 (配列番号 94)

FR3 (配列番号 95)

CDR3 (配列番号 96)

FR4 (配列番号 114)

カップ LC 定常領域の開始

40

2 3 K 1 2 ガンマ H C 可変領域は、H i n d I I I から X h o I に至る断片としてクローニングされたが、それは下記のポリヌクレオチド配列、配列番号 9 7（上段）および配列番号 9 8（下段）によってコードされる。

## 【0 6 9 5】

## 【化 1 8 4】

HindIII

AAGCTTCCACCATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCTTGTGCTATTTTAAAAGGTGTCCAGT  
 TTCGAAGGTGGTACCTCAACCCCGACACGACCCAAAAGGAACAACGATAAAATTTTCCACAGGTCA  
 GTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAATCTCCT  
 CACTCCACGTCGACCACCTCAGACCCCTCCGAACCAGGTCCGACCCCCCAGGGACTCTTAGAGGA  
 GTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG  
 CACGTCGGGAGACCTAAGTGGCAGTCATCGTTGATGTACTCAACCCAGGCGGTCCGAGGTCCCTTCC  
 GGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTTATAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCA  
 CCGACCTCACCCAGAGTCAATAAATATCACCACCATCGTGTATGATGCGTCTGAGGCACTTCCCGT  
 GATTCTCCTTCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACAGTGTCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG  
 CTAAGAGGAAGAGGTCTCTGTTGAGGTTCTTGTGTACAAAGAAGTTTACTTGTTCGGACTCTCGGC  
 AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATGTCTGAGCAGGATGCGGGGTTACGGTTTAGACGTCT  
 TCCTGTGCCGACACATAATGACACGCTCTACAGACTCGTCCTACGCCCAATGCCAAATCTGCAGA  
 XhoI  
 GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAG  
 CCCCAGTTCCCTGGTGCCAGTGGCAGAGCTC

10

2 3 K 1 2 ガンマ H C 可変領域の翻訳は、下記の通りであり、ポリヌクレオチド配列（  
 上記、配列番号 99、上段）およびアミノ酸配列（下記、配列番号 100 に対応する）で  
 ある。

## 【0 6 9 6】

20

## 【化 1 8 5】

HindIII

AAGCTTCCACCATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCTTGTGCTATTTTAAAAGGTGTCCAG  
 M E L G L C W V F L V A I L K G V Q  
 TGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAATCTCC  
 C E V Q L V E S G G G L V D P G G S L R I S  
 TGTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG  
 C A A S G F T V S S N Y M S W V R Q A P G K  
 GGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTTATAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC  
 G L E W V S V I Y S G G S T Y Y A D S V K G  
 AGATTCTCCTTCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACAGTGTCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC  
 R F S F S R D N S K N T V F L Q M N S L R A  
 GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATGTCTGAGCAGGATGCGGGGTTACGGTTTAGACGTCT  
 E D T A V Y Y C A R C L S R M R G Y G L D V  
 XhoI  
 TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAG  
 W G Q G T T V T V S

30

2 3 K 1 2 ガンマ H C 可変領域のアミノ酸配列は、下記の通りであり、下記に同定され  
 た特定のドメイン（K a b a t 法に従って定義された C D R 配列）を有する。

## 【0 6 9 7】

## 【化 1 8 6】

M E L G L C W V F L V A I L K G V Q C

VHリーダー(配列番号 101)

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R I S C A A S G F T V S

FR1 (配列番号 102)

S N Y M S

CDR1 (配列番号 103)

W V R Q A P G K G L E W V S

FR2 (配列番号 104)

V I Y S G G S T Y Y A D S V K

CDR2 (配列番号 105)

G R F S F S R D N S K N T V F L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R

FR3 (配列番号 106)

C L S R M R G Y G L D V

CDR3 (配列番号 107)

W G Q G T T V T V S

FR4 (配列番号 108)

WGQGTIVTVSS

長いFR4 (配列番号 111)

40

実施例 3：保存された抗体可変領域の同定

3 種の抗体カッパ L C およびガンマ H C 可変領域のアミノ酸配列をアラインメントさせ

50

、下記に示されるように、保存された領域および残基を同定した。

【0698】

3種のクローンのカッパLC可変領域のアミノ酸配列のアラインメント（出現順に、それぞれ配列番号673～675）：

【0699】



10

20

30

40

れぞれ配列番号 6 7 6 ～ 6 7 8 ) :  
【 0 7 0 0 】



正確なガンマH Cを有し、カッパL Cにおいては、フレームワーク1領域の4位にあるたった1個のアミノ酸（アミノ酸M対V、上記参照）が異なる（カッパL Cのフレームワーク4におけるD対Eウォッブル位置を除く）。

#### 【0701】

抗体の可変領域の配列比較は、クローン8 i 1 0の重鎖が生殖細胞系列の配列I g H V 4由来であり、軽鎖は生殖細胞系列の配列I g K V 1由来であることを表した。

#### 【0702】

抗体の可変領域の配列比較は、クローン2 1 B 1 5の重鎖が生殖細胞系列の配列I g H V 4由来であり、軽鎖は生殖細胞系列の配列I g K V 1由来であることを表した。

#### 【0703】

抗体の可変領域の配列比較は、クローン2 3 K 1 2の重鎖が生殖細胞系列の配列I g H V 3由来であり、軽鎖は生殖細胞系列の配列I g K V 1由来であることを表した。

#### 【0704】

実施例4：M 2抗体の産生および特徴付け

上述された抗体は、2 9 3 P E A K細胞におけるラージスケールの一過性トランスフェクションによって、ミリグラム量で産生された。粗製の未精製の抗体上清を用いて、E L I S Aプレート上でインフルエンザA / P u e r t o R i c o / 8 / 1 9 3 2（P R 8）ウイルスに結合する抗体を調べ、同様にラージスケールの一過性トランスフェクションによって産生された対照抗体1 4 C 2の結合と比較した。抗M 2組換えヒトモノクローナル抗体はインフルエンザに結合し、対照抗体は結合しなかった（図9）。

#### 【0705】

また、P R 8ウイルス感染M D C K細胞上での結合を試験した（図10）。対照抗体1 4 C 2、ならびに3種の抗M 2 Eクローン：8 I 1 0、2 1 B 1 5および2 3 K 1 2はすべて、P R 8感染細胞の表面上に発現したM 2タンパク質への特異的な結合を示した。未感染細胞上では結合は観察されなかった。

#### 【0706】

プロテインAカラム上で上清から抗体を精製した。F A C s分析は、濃度が1 μ g / m lである精製した抗体を用いて行い、細胞表面上にM 2タンパク質を発現している一過性にトランスフェクトした2 9 3 P E A K細胞への抗体の結合を調べた。モック（m o c k）トランスフェクトした細胞、およびインフルエンザサブタイプであるH 3 N 2、A / V i e t n a m / 1 2 0 3 / 2 0 0 4（V N 1 2 0 3）、またはA / H o n g K o n g / 4 8 3 / 1 9 9 7 H K 4 8 3 M 2タンパク質を一過性にトランスフェクトした細胞への結合を調べることによって、結合を測定した。陽性対照として、抗体1 4 C 2を用いた。未染色および二次抗体だけの対照は、バックグラウンドの決定に役立った。M 2タンパク質をトランスフェクトした細胞の特異的な染色は、3種すべての細胞について観察された。さらに、3種すべてのクローンは、高病原性株A / V i e t n a m / 1 2 0 3 / 2 0 0 4およびA / H o n g K o n g / 4 8 3 / 1 9 9 7のM 2タンパク質に非常によく結合し、一方、H 3 N 2 M 2タンパク質に十分に結合した陽性対照1 4 C 2は、A / V i e t n a m / 1 2 0 3 / 2 0 0 4のM 2タンパク質に非常により弱く結合し、A / H o n g K o n g / 4 8 3 / 1 9 9 7のM 2タンパク質には結合しなかった。図11を参照されたい。

#### 【0707】

抗体2 1 B 1 5、2 3 K 1 2、および8 I 1 0は、M 2タンパク質を安定に発現する2 9 3 - H E K細胞の表面に結合したが、ベクターをトランスフェクトした細胞には結合しなかった（図1を参照されたい）。さらに、これらの抗体の結合は、5 m g / m lの2 4マーのM 2ペプチドの存在によって競合せず、一方、直鎖状M 2ペプチドに対して生じた、対照のキメラマウスV - 領域 / ヒトI g G 1カッパ1 4 C 2抗体（h u 1 4 C 2）の結合は、M 2ペプチドによって完全に阻害された（図1を参照）。これらのデータは、これらの抗体が、直鎖状M 2 eペプチドとは対照的に、細胞またはウイルス表面に発現したM 2 eに存在するコンフォメーションエピトープに結合することを裏付ける。

## 【0708】

実施例5：ヒト抗インフルエンザモノクローナル抗体のウイルス結合

UV不活性化したインフルエンザAウイルス（A／PR／8／34）（Applied Biotechnologies）は、PBS中 $1.2\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25\mu\text{l}/\text{ウェル}$ で384ウェルのMaxiSorpプレート（Nunc）に播種され、 $4^{\circ}\text{C}$ で一晩インキュベートされた。次に、プレートをPBSで3回洗浄し、 $50\mu\text{l}/\text{ウェル}$ でPBS中の1%脱脂粉乳でブロッキングし、その後、室温で1時間インキュベートした。PBSによる2回目の洗浄後、指示された濃度のMAbを3連で添加し、プレートを室温で1時間インキュベートした。PBSを用いてさらに洗浄後、各ウェルに対して、PBS／1%ミルク中に1／5000に希釈したセイヨウワサビ・ペルオキシダーゼ（HRP）結合体化ヤギ抗ヒトIgG Fc（Pierce）の $25\mu\text{l}$ を添加し、プレートを室温で1時間放置した。最終のPBS洗浄後、HRP基質である1-Step（商標）Ultra-TMB-ELISA（Pierce）を $25\mu\text{l}/\text{ウェル}$ で添加し、暗所中、室温で反応を進行させた。 $25\mu\text{l}/\text{ウェル}$ の1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ でアッセイを停止させ、 $450\text{nm}$ の吸光度（A450）をSpectroMax Plusプレートリーダーで読み取った。 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ でのMAb 8I10結合の吸光度にデータを正規化する。結果を図2Aおよび2Bに示す。

## 【0709】

実施例6：完全長M2バリエーションへのヒト抗インフルエンザモノクローナル抗体の結合

M2バリエーション（in vivoでの高い病原性表現型を有するものを含む）を分析のために選択した。配列については図3Aを参照されたい。

## 【0710】

M2 cDNA構築体をHEK293細胞に一過性にトランスフェクトし、下記の通り分析した：FACSによる一過性トランスフェクタントを分析するために、 $10\text{cm}$ 組織培養プレート上の細胞を $0.5\text{ml}$ の細胞解離緩衝液（Invitrogen）で処理し、回収した。 $1\%$  FBS、 $0.2\%$   $\text{NaN}_3$ を含むPBS（FACS緩衝液）中で細胞を洗浄し、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ のウサギIgGを補充した $0.6\text{ml}$ のFACS緩衝液中に再懸濁した。各々のトランスフェクタントは、 $0.2\text{ml}$ のFACS緩衝液中、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の指示されたMAbと混合され、細胞 $5\times 10^5\sim 10^6$ 個／試料であった。FACS緩衝液で細胞を3回洗浄し、各試料は、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ のalexaf luor（AF）647-抗ヒトIgG H&L（Invitrogen）を含む $0.1\text{ml}$ 中に再懸濁させた。再び細胞を洗浄し、FACS Canto デバイス（Becton-Dickenson）でフローサイトメトリーを行った。データは、M2-D20一過性トランスフェクタントの平均蛍光の割合として表される。バリエーション結合に関するデータは、2つの実験を代表している。アラニン変異体に関するデータは、標準誤差を含む3つの別々の実験からの平均の読み出しである。結果を図3Bおよび3Cに示す。

## 【0711】

実施例7：M2結合を評価するためのアラニンスクランニング変異誘発

抗体結合部位を評価するために、アラニンは、部位特異的変異誘発によって指示された個々のアミノ酸位置で置換された。

## 【0712】

M2 cDNA構築体をHEK293細胞に一過性にトランスフェクトし、実施例6において上述されるように分析した。結果を図4Aおよび4Bに示す。図8は、エピトープがM2ポリペプチドのアミノ末端の高度に保存された領域にあることを示す。図4A、4Bおよび図8に示されるように、エピトープは、M2ポリペプチドの2位のセリン、5位のスレオニン、および6位のグルタミン酸を含む。

## 【0713】

実施例8：エピトープブロッキング

MAb 8I10および23K12が同じ部位に結合するかどうかを決定するために、インフルエンザ株A／HK／483／1997配列を表すM2タンパク質をCHO（チャ

イニーズハムスター卵巣)細胞株のDG44に安定に発現させた。細胞解離緩衝液(Invitrogen)で細胞を処理し、回収した。1%FBS、0.2%NaN<sub>3</sub>を含むPBS(FACS緩衝液)中で細胞を洗浄し、100μg/mlのウサギIgGを補充したFACS緩衝液中、10<sup>7</sup>細胞/mlで再懸濁した。細胞は、10μg/mlのMAb(または2N9対照)で1時間4℃で予め結合され、次にFACS緩衝液で洗浄した。その後、直接的に結合体化されたAF647-8I10または-23K12(AlexaFluor(登録商標)647タンパク質標識キット(Invitrogen))で標識されたを用いて、予めブロッキングされた3つの細胞試料を細胞10<sup>6</sup>個/試料について1μg/mlで染色した。フローサイトメトリー分析は、FACSCantoを用いて前述の通りに進行させた。データは、標準誤差を含む3つの別々の実験からの平均の読み出しである。結果を図5に示す。

10

#### 【0714】

実施例9:M2バリエーションおよび短縮型(truncated)M2ペプチドに対するヒト抗インフルエンザモノクローナル抗体の結合

他のM2ペプチドバリエーションに対するmAb 8I10および23K12の交差反応性をELISAによって評価した。ペプチド配列を図6Aおよび6Bに示す。さらに、同様のELISAアッセイを用いて、M2短縮型ペプチドに対する結合活性を測定した。

#### 【0715】

要約すると、平底384ウェルプレート(Nunc)を、一晚4℃で、25μL/ウェルのPBS緩衝液中、2μg/mLの各ペプチドでコーティングした。プレートを3回洗浄し、1時間室温で1%ミルク/PBSでブロッキングした。3回の洗浄後、MAbの滴定量(titer)を添加し、1時間室温でインキュベートした。希釈したHRP結合体化ヤギ抗ヒト免疫グロブリンFC特異的(Pierce)を、3回の洗浄後に各ウェルに添加した。1時間室温でプレートをインキュベートし、3回洗浄した。1-Step(商標)Ultra-TMB-ELISA(Pierce)を25μL/ウェルで添加し、暗闇中、室温で反応を進行させた。25μL/ウェルの1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>でアッセイを停止させ、450nmの吸光度(A450)をSpectroMax Plusプレートリーダーで読み取った。結果を図6Aおよび6Bに示す。

20

#### 【0716】

実施例10:致命的なウイルスチャレンジから保護するためのヒト抗インフルエンザモノクローナル抗体の能力のin vivo評価

高病原性のトリインフルエンザ株を用いた致命的なウイルスチャレンジからマウスを保護するための抗体23K12および8I10の能力を試験した。

30

#### 【0717】

雌性BALB/cマウスは、各群10匹からなる5群に無作為に選んだ。感染の1日前(第-1(マイナス1)日)、感染の2日後(第+2(プラス2)日に、200μgの抗体を200μLの腹腔内注射を介して投与した。第0(ゼロ)日に、A/Vietnam/1203/04インフルエンザウイルスの約LD<sub>90</sub>(致死量90)を30μLの容積で鼻腔内に投与した。生存率は、感染後の第1日から第28日を通じて観察した。結果を図7に示す。

40

#### 【0718】

実施例11:M2抗体TCN-032(8I10)、21B15、TCN-031(23K12)、3241\_\_G23、3244\_\_I10、3243\_\_J07、3259\_\_J21、3245\_\_O19、3244\_\_H04、3136\_\_G05、3252\_\_C13、3255\_\_J06、3420\_\_I23、3139\_\_P23、3248\_\_P18、3253\_\_P10、3260\_\_D19、3362\_\_B11、および3242\_\_P05の特徴づけFACS

完全長M2 cDNA(A/Hong Kong/483/97)を合成し(Blue Heron Technology)、プラスミドベクターpcDNA3.1にクローニングした。次いで、これをリポフェクタミン(Invitrogen)を使用してCH

50

O細胞にトランスフェクトして、CHO-HK M2-発現細胞の安定したプールを作った。抗M2 Mabのパネルのために、IgG重鎖および軽鎖の組合せのそれぞれからの一過性トランスフェクションからの上清の20 μl試料を用いて、CHO-HK M2の安定細胞系を染色した。結合した抗M2 mabを、Alexafluor 647 結合体化ヤギ抗ヒトIgG H&L抗体 (Invitrogen) で生存細胞上で可視化した。フローサイトメトリーをFACSCantoおよび付随のFACSDivaソフトウェア (Becton Dickinson) の分析を用いて行った。

## 【0719】

## ELISA

β-プロピオラクトン (Advanced Biotechnologies, Inc.) によって不活性化された精製インフルエンザA (A/Puerto Rico/8/34) をビオチン化し (EZ-Link Sulfo-NHS-LC-ビオチン、Pierce)、ニュートラアビジン (Pierce) でプレコーティングされた、25 μl PBS中の384ウェルプレートに4℃で16時間吸着させた。プレートをPBS中のBSAでブロックし、IgG重鎖および軽鎖の組合せのそれぞれからの一過性トランスフェクションからの上清の試料を、1:5の最終希釈で添加し、それに続いてHRP結合体化ヤギ抗ヒトFc抗体 (Pierce) を添加した。TMB基質 (ThermoFisher) を用いて発色させた。

## 【0720】

この分析の結果を以下の表2に示す。

## 【0721】

## 【表2】

表2

| トランスフェクション番号 | BCC ウェル ID | 配列 ID     |           | FACS<br>M2-HK<br>MFI | ウイルス<br>ELISA<br>OD A450 |
|--------------|------------|-----------|-----------|----------------------|--------------------------|
|              |            | ガンマ       | 軽鎖        |                      |                          |
| 322          | 3241_G23   | G4_005    | K1_004    | 1697                 | 3.02                     |
| 352          | 3244_I10   | G4_007    | K2_006    | 434                  | 3.01                     |
| 339          | 3243_J07   | G4_007    | K1_007    | 131                  | 2.94                     |
| 336          | 3259_J21   | G4_005    | K2_005    | 1673                 | 2.40                     |
| 348          | 3245_O19   | G3_004    | K1_001    | 919                  | 3.51                     |
| 345          | 3244_H04   | G3_003    | K1_006    | 963                  | 3.31                     |
| 346          |            | 陽性対照 (HC) | 陽性対照 (LC) | 754                  | 2.69                     |
| 347          |            | 陰性対照 (HC) | 陰性対照 (LC) | 11                   | 0.15                     |
| 374          | 3136_G05   | G4_007    | K1_007    | 109                  | ND                       |
| 386          | 3252_C13   | G4_013    | K1_002    | 449                  | ND                       |
| 390          | 3255_J06   | G4_013    | K2_007    | 442                  | ND                       |
| 400          | 3420_I23   | G4_004    | K1_003    | 112                  | ND                       |
| 432          | 3139_P23   | G4_016    | K1_007a   | 110                  | 1.02                     |
| 412          | 3248_P18   | G4_009    | K1_006    | 967                  | 0.56                     |
| 413          | 3253_P10   | G4_007    | K1_004    | 43                   | 0.50                     |
| 434          | 3260_D19   | G3_004a   | K2_001    | 846                  | 2.46                     |
| 439          | 3362_B11   | G4_010a   | K1_007    | 218                  | 1.83                     |
| 408          | 3242_P05   | G3_005    | K2_004    | 596                  | 0.50                     |
| 451          |            | 陽性対照 (HC) | 陽性対照 (LC) | 1083                 | 1.87                     |
| 452          |            | 陰性対照 (HC) | 陰性対照 (LC) | 6                    | 0.05                     |

陽性対照：mAb 8I10のIgG重鎖および軽鎖の組合せによる一過性トランスフェクションからの上清

陰性対照：mAb 2N9のIgG重鎖および軽鎖の組合せによる一過性トランスフェクションからの上清

M F I = 平均蛍光強度。

#### 【0722】

実施例12：ヒト抗体は、ヒトおよび非ヒトインフルエンザAウイルスの間で高度に保存された保護的なエпитープを明らかにする

インフルエンザは、世界中で重大な公衆衛生の脅威であり続けている。感染からの保護をもたらす得るワクチンおよび抗ウイルス剤が入手可能である。しかし、ワクチン抗原の毎年の再製剤化を必要とさせるインフルエンザゲノムの適応性、および循環ウイルス集団において急速に現れて確立され得る抗ウイルス剤に対する耐性のために、新しいウイルス株が持続的に出現する。加えて、有効なワクチンを設計し、製造するのに必要とされる時間のために、新しい世界的流行株の拡散を封じ込めることが困難である。高度に保存されたウイルスエпитープを標的にするモノクローナル抗体は、代替の保護パラダイムを提案することができる。ここでは、本発明者らは、インフルエンザマトリックス2タンパク質、すなわち、M2eの外部ドメイン中の以前は未知であったコンフォメーションエпитープを認識する、健康なヒト被験体のIgG<sup>+</sup>メモリーB細胞に由来するモノクローナル抗体のパネルの単離を記述する。この抗体結合領域は、インフルエンザAウイルスにおいて高度に保存されており、主にトリおよびブタに感染する病原性の高いウイルス、ならびに現在の2009ブタ起源H1N1世界的流行株(S-OIV)を含めて、これまでに検出されたほとんどすべての株に存在する。さらに、これらのヒト抗M2eモノクローナル抗体は、H5N1またはH1N1インフルエンザウイルスを用いた致命的なチャレンジからマウスを保護する。これらの結果は、ウイルスM2eが、ヒトにおいて広く交差反応性で保護的な抗体を誘発することができることを示唆する。したがって、これらのヒト抗体の組換え型は、広範囲のインフルエンザA株の感染から保護するための有用な治療剤を提供することができる。

#### 【0723】

##### 緒言

季節性インフルエンザ流行病は、米国において毎年200,000を超える人を入院させ、世界で推定500,000人を死亡させる(Thompson, W. W. et al. (2004) JAMA 292:1333-1340)。抗原ドリフトとして公知の構造的な変異性を導く、ウイルスゲノム中で常に発生している点変異のために、ほとんどの個体において、免疫系は、季節性株から部分的な保護しかもたらさない。世界的流行株は、ウイルス抗原決定基のより急進的なシフトをもたらす、異なるウイルス間でのゲノム再集合イベントのために、より低い免疫耐性に直面する(encounter)。その結果として、世界的流行性インフルエンザは、広範囲におよぶ疾病、死、および経済的破壊を引き起こす潜在性を有する。インフルエンザ流行病および世界的流行の脅威と戦うためのワクチンおよび抗ウイルス剤が入手可能である。しかし、インフルエンザワクチンの株組成は、例年の基準に基づいてインフルエンザの季節の前に決定しなければならず、どの株が支配的となるかを前もって予測することは、非常に困難である。さらに、ワクチンで誘導される防御免疫応答を免れる株の出現は比較的急速であり、これはしばしば、不十分な保護をもたらす(Carrat F, Flahault A. (2007)

Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. Vaccine 25:6852-6862)。抗ウイルス薬には、ウイルスタンパク質ノイラミニダーゼ(NA)の機能を阻害するオセルタミビルおよびザナミビル、ならびにウイルスM2タンパク質のイオンチャネル機能を阻害するアダマンタンが含まれる(Gubareva LV, et al. (2000) Lancet 355:827-835; Wang C, et al. (1993)

J Virol 67:5585-5594)。抗ウイルス剤は、感受性のウイルス株に有効であるが、ウイルスの耐性が急速に生じ得、これは、これらの薬物を効果的でないようにする潜在性を有する。2008~2009年の米国のインフルエンザ季節において、試験された季節性H1N1またはH3N2インフルエンザ分離株のほぼ100%が、それぞれオセルタミビルまたはアダマンタン抗ウイルス剤に耐性であった(CDC Inf



l u e n z a S u r v e y : w w w . c d c . g o v / f l u / w e e k l y / w e e k l y a r c h i v e s 2 0 0 8 - 2 0 0 9 / w e e k l y 2 3 . h t m ) 。

【0724】

抗インフルエンザ抗体を使用する受動免疫療法は、ウイルス感染を予防または処置するための代替のパラダイムを代表する。この手法の有用性の証拠は、1918年のインフルエンザ世界的流行の間に受動的な血清移植 (serum transfer) が使用され、ある程度成功したほぼ100年前に遡る ((Luke TC, et al. (2006) Ann Intern Med 145:599-609)。抗インフルエンザモノクローナル抗体 (mAb) によってもたらされる保護は、インフルエンザウイルスの抗原異質性のために典型的には幅が狭いが、最近、いくつかのグループが、ウイルスの赤血球凝集素 (HA) のステム領域内の保存されたエピトープに結合する保護的なmAbを報告した (Okuno Y, et al. (1993) J Virol 67:2552-2558; Throsby M, et al. (2008) PLoS One. 3: e3942; Sui J, et al. (2009) Nat Struct Mol Biol 16:265-273; Corti D, et al. (2010) J Clin Invest doi:10.1172/JCI41902)。これらのエピトープは、インフルエンザウイルスのあるサブセットに制限されると思われる; これらの抗HA mAbは、H3およびH7サブタイプのウイルスに対して保護をもたらすことが予想されない。これらのうち、H3サブタイプは循環ヒト株の重要な成分を含み (Russell CA, et al. (2008) Science 320:340-346)、一方、H7サブタイプは、ヒトにおいて死亡を引き起こした病原性の高いトリ株を含む。(Fouchier RA, et al. (2004) Proc Natl Acad Sci USA 101:1356-1361; Belser JA, et al. (2009) Emerg Infect Dis 15:859-865)。

【0725】

インフルエンザウイルスの表面上に存在する3つの抗体標的のうち、ウイルスM2タンパク質 (M2e) の外部ドメインは、HAまたはNAよりもはるかにより高度に保存されており、M2eを広く保護的なmAbの魅力的な標的にしている。M2eに対するモノクローナル抗体は、in vivoで保護的であることが示されており (Wang R, et al. (2008) Antiviral Res 80:168-177; Liu W, et al. (2004) Immunol Lett 93:131-6; Fu TM, et al. (2008) Virology 385:218-226; Treanor JJ, et al. (1990) J Virol 64:1375-1357; Beerli R, et al. (2009) Virology J 6:224-234)、いくつかのグループは、M2eに基づくワクチン戦略を用いた感染に対する保護を実証した (Fu TM, et al. (2009) Vaccine 27:1440-1447; Fan J, et al. (2004) Vaccine 22:2993-3003; Slepushkin VA, et al. (1995) Vaccine 13:1399-1402; Neirynck S, et al. (1999) Nat Med 5:1157-1163; Tompkins SM, et al. (2007) Emerg Infect Dis 13:426-435; Mozdzanowska K, et al. (2003) Vaccine 21:2616-2626)。これらの場合において、精製M2タンパク質またはM2e配列に由来するペプチドは、動物中で抗M2e抗体を産生させるための免疫原として、またはワクチン候補として使用されている。本試験において、本発明者らは、ウイルス粒子およびウイルス感染細胞上にディスプレイされるM2タンパク質に結合するヒトB細胞から直接mAbを単離した。さらに、本発明者らは、これらの抗体は、致命的なインフルエンザAウイルスチャレンジからマウスを保護し、これらは、広範囲のヒトおよび動物インフルエンザAウイルス分離株に由来するM

10

20

30

40

50

2 バリエントを認識することができることを実証する。特性のこの組合せは、インフルエンザ A ウイルス感染を予防および処置するためのこれらの抗体の有用性を増強することができる。

#### 【0726】

##### 結果および考察

ヒト B 細胞に由来する抗 M2e mAb のファミリーの単離。ヒトにおける天然のインフルエンザ感染症に対する体液性免疫応答を調べるために、本発明者らは、M2e 血清陽性の被験体の IgG<sup>+</sup> メモリー B 細胞から抗体を単離した。140 の健康な成人、米国ソースドナーからの血清試料を、ウイルス M2 遺伝子 (A/Fort Worth/50 H1N1 に由来) をトランスフェクトした HEK293 細胞の表面に発現される M2e との反応性について試験した。23 の M2e 血清陽性の被験体のうちの 5 つからの IgG<sup>+</sup> メモリー B 細胞を、これらが増殖し、IgG 分泌プラズマ細胞に分化する条件下で培養した。B 細胞培養ウェルを、細胞-表面 M2e に対する IgG 反応性に関してスクリーニングし、免疫グロブリン重鎖および軽鎖可変領域 (V<sub>H</sub> および V<sub>L</sub>) 遺伝子を、17 の陽性ウェルから RT-PCR によってレスキューし、組換え発現および精製のためにヒト IgG1 定常領域バックグラウンド中に組み込んだ。17 の抗 M2e mAb のうちの 15 の V<sub>H</sub> および V<sub>L</sub> 配列を、2 つの関連群に分ける (表 3) (IMGT (登録商標)、the International Immunogenetics Information system (登録商標)、www.imgt.org で利用可能)。群 A において、生殖系列 V<sub>H</sub> 遺伝子セグメントの割り当ては、IGHV4-59\*01 であり、一方、群 B において、生殖系列遺伝子セグメントは IGHV3-66\*01 である。さらに 2 つの遠縁の mAb 62B11 および 41G23 (群 C) は、群 A の生殖系列 V 遺伝子セグメント IGHV4-59\*01 とアミノ酸残基差異がわずか 5 つである生殖系列 V 遺伝子セグメント IGHV4-31\*03 を利用する。これらの mAb のすべては、同じ軽鎖 V 遺伝子 IGKV1-39\*01 またはその対立遺伝子 IGKV1D-39\*01 を利用し、生殖系列重鎖またはカッパ鎖配列からの体細胞超変異の証拠を示す (図 12)。競合的結合実験は、これらのヒト mAb のすべてが、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の表面に発現されたネイティブ M2e 上の同様の部位に結合するようと思われることを示した (図 13)。本発明者らは、群 A および B のそれぞれから 1 つの mAb をさらなる特徴付けのために選択し、それぞれ TCN-031 および TCN-032 と命名した。

#### 【0727】

【表 3】

表 3. ヒト抗M2e抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメントの使用

|     |         | 重鎖生殖系列遺伝子セグメント |             |              | 軽鎖生殖系列遺伝子セグメント   |              |          |
|-----|---------|----------------|-------------|--------------|------------------|--------------|----------|
| mAb |         | 可変             | 多様性         | 連結           | 可変               | 連結           |          |
| 群 A | TCN-032 | IGHV4-59*01    | IGHD2-15*01 | IGHJ4*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ4*01 |
|     | 43J7    | IGHV4-59*07    | IGHD1-26*01 | IGHJ4*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ2*01 |
|     | 53P10   | IGHV4-59*07    | IGHD1-26*01 | IGHJ4*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ2*01 |
|     | 44I10   | IGHV4-59*07    | IGHD1-26*01 | IGHJ4*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ2*01 |
|     | 55J6    | IGHV4-59*01    | IGHD5-18*01 | IGHJ4*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*01 |
|     | 52C13   | IGHV4-59*01    | IGHD5-18*01 | IGHJ4*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*01 |
|     | 39P23   | IGHV4-59*01    | IGHD4-23*01 | IGHJ4*01     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ1*01 |
|     | 36G5    | IGHV4-59*01    | IGHD2-8*01  | IGHJ6*04     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ3*01 |
|     | 48P18   | IGHV4-59*01    | IGHD2-15*01 | IGHJ6*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ4*01 |
|     | 59J21   | IGHV4-59*01    | IGHD2-15*01 | IGHJ6*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ4*01 |
| 群 C | 20I23   | IGHV4-59*01    | IGHD6-6*01  | IGHJ6*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*01 |
|     | 62B11   | IGHV4-31*03    | IGHD4-23*01 | IGHJ6*02 (a) | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*01 |
| 群 B | 41G23   | IGHV4-31*03    | IGHD3-16*01 | IGHJ6*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*01 |
|     | TCN-031 | IGHV3-66*01    | IGHD3-10*01 | IGHJ3*01     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ2*01 |
|     | 44H4    | IGHV3-66*01    | 指定不能        | IGHJ6*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*01 |
|     | 45O19   | IGHV3-66*01    | 指定不能        | IGHJ6*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ5*01 |
| 群 B | 60D19   | IGHV3-66*01    | 指定不能        | IGHJ6*02     | IGKV1-39*01, または | IGKV1D-39*01 | IGKJ2*01 |

それぞれのmAb重鎖および軽鎖に関する参照配列を、IMGT/V-QUESTを使用して分析し、遺伝子使用を決定した。

インフルエンザウイルスの表面への高親和性結合。TCN-031およびTCN-032はともに、約100ng/mLの最大半量結合を有する高いアビディティを伴って、H1N1ウイルス(A/Puerto Rico/8/34)に直接結合した(図14a)。表面プラズモン共鳴によって決定した場合にそれぞれ14nMおよび3nMの親和性(KD)でウイルスに結合したTCN-031およびTCN-032からFab断片を調製した(表4)。ヒトmAbは、H1N1ウイルス(A/Fort Worth/1/50)のM2eドメインに対応する23アミノ酸合成ペプチドに、認め得るほどには結合しなかった(図14b)。精製M2を用いた免疫化によって最初に生成されたマウス抗M2e mAb 14C2(ch14C2)のキメラ誘導体(Zebedee SL and Lamb RA. (1988) J Virol 62:2762-2772)は、ヒ

ト m A b で観察された挙動と反対の挙動を示し、ウイルスにほとんど結合しなかったが、 $10\text{ ng/mL}$  のペプチドへの最大半量結合を伴って、単離された 23mer の M2e ペプチドに堅調に結合した（図 14a および 14b）。興味深いことに、ヒト m A b および c h 14 C 2 はともに、同様のアビディティを伴って、H1N1 ウイルス（A/Puerto Rico/8/34）に感染した Madin-Darby イヌ腎臓（MDCK）細胞の表面に結合した（図 14c）。したがって、ヒト抗 M2e m A b によって認識されるウイルスエピトープは、ウイルスおよび感染細胞の両方の表面に存在し、アクセス可能であり、一方、c h 14 C 2 によって結合されるエピトープは、感染細胞の表面のみにおいてアクセス可能であるように思われる。ヒト抗 M2e m A b は、M2e に由来する固定化された合成ペプチドに認め得るほどには結合せず、さらに、そのようなペプチドは、哺乳動物細胞の表面に発現された M2e へのこれらの抗体の結合に関して競合しない（図 14d）という本発明者らの観察結果は、M2e エピトープ内の二次構造が、ヒト抗体による結合に重要であるという考えを支持する。c h 14 C 2 がプラスチックに固定化されたペプチドに結合することは、この m A b の結合に関して、より高次の構造の重要性が低いことを示唆する。

【0728】

【表 4】

表4 インフルエンザウイルスについての抗M2eFab断片の親和性

| Fab     | $k_a\text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ | $k_d\text{ (s}^{-1}\text{)}$ | KD                       |
|---------|-------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| TCN-031 | $1.0\text{ e}6$                           | $1.4\text{ e-}2$             | 14 nM                    |
| TCN-032 | $7.4\text{ e}5$                           | $2.3\text{ e-}3$             | 3.2 nM                   |
| cH14C2  | $5.0\text{ e}2$                           | $1.8\text{ e-}3$             | $4.0\text{ }\mu\text{M}$ |

H5N1 および H1N1 ウイルスでの致命的なチャレンジからの保護。次に、本発明者らは、マウスにおけるインフルエンザ感染症の致命的なチャレンジモデルにおける、ヒト抗 M2e m A b TCN-031 および TCN-032 の保護的な効力を調べた。動物を、 $5 \times 10^5$  ユニットの高病原性 H5N1 ウイルス（A/Vietnam/1203/04）で鼻腔内チャレンジし、ウイルスチャレンジから 1 日後に処置を開始した場合、両ヒト m A b は保護的であった。対照的に、ヒトサイトメガロウイルス g B の g p 116 部分の A D 2 エピトープを標的にする、サブクラスがマッチした、無関係の対照 m A b 2 N 9 を用いて、またはビヒクル対照を用いて同様の処置レジメンに供されたマウスは、より少ない程度に保護されるか、またはまったく保護されず、ヒト m A b で処置したマウスについて 70～80% の生存に対し、対照 m A b について 20% の生存およびビヒクルについて 0% の生存をもたらした（図 15a）。抗 M2e m A b c h 14 C 2 は、このモデルにおいて実質的な保護を与えなかったが（20% の生存；図 15a）、この m A b は、インフルエンザウイルスの他の株に感染したマウスの肺においてウイルスの力価を減少させることを示した（Treanor JJ, et al. (1990) J Virol 64:1375-1357）。TCN-031 および TCN-032 処置群における動物を含む動物のすべては、感染後の第 4 日～第 8 日の体重減少に続いて、第 14 日の試験の最後まで、生存動物の体重の段階的な増加を示し（図 15b）、このことは、ヒト抗 M2e m A b は、感染を完全に予防することによってではなく、重症度または感染の程度を減少させることによって保護をもたらしたことを示す。実際に、それぞれの処置コホート中の追加の動物からの肺、脳、および肝臓組織の免疫組織学的分析およびウイルス負荷分析の結果は、c h 14 C 2 またはサブクラスがマッチした対照 m A b 2 N 9 ではなく、ヒト抗 M2e m A b で処置された動物における、肺を越えた脳へのウイルスの拡散の減少と一致し、おそらく肝臓へのウイルスの拡散の減少とも一致する。しかし、対照 m A b に対する、肺におけるウイルス負荷へのヒト抗 M2e m A b の効果は、より弱かった（それぞれ表 5 および図 16）。

## 【0729】

ヒト抗M2e mAbによって与えられる保護が、その広い結合挙動を反映するかどうかを試験するために、本発明者らは、比較的多岐にわたるH1N1ウイルスA/Puerto Rico/8/34のマウスに適合した分離株を用いて、同様のin vivoチャレンジ試験を実施した。100パーセントのPBSで処置したマウスまたはサブクラスがマッチした対照抗体で処置したマウスはこのウイルスによって死亡し、一方、ヒト抗M2e mAb TCN-031およびTCN-032で処置した動物の大部分は生存した（60%；図15c）。このウイルスについて、ch14C2で処置したマウスには、ヒト抗M2e mAbの生存利益と同様の生存利益がもたらされた（図15c）。感染の過程全体にわたるそれぞれの処置群における体重変化およびその後の消散は、H5N1ウイルスに感染したマウスのパターンと同様であるパターンに従った（図15d）。 10

## 【0730】

ヒト抗M2e mAbおよびch14C2は、A/Vietnam/1203/04およびA/Puerto Rico/8/34ウイルスに由来する、細胞表面に発現したMe2（図19b、表6）、ならびにA/Puerto Rico/8/34に感染した細胞（図14c）に結合した。抗体に媒介される保護の機構は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害または補体依存性細胞傷害による感染した宿主細胞の死滅を含む場合がある（Wang R, et al. (2008) Antiviral Res 80:168-177; Jegerlehner A, et al. (2004) J Immunol 172:5598-5605）。本発明者らは、ヒト抗M2e mAbおよびch14C2を用いて、これらの機構の両方に関する証拠をin vitroで見つけた（図17および表6）。A/Puerto Rico/8/34と比較した場合に、高病原性トリウイルスA/Vietnam/1203/04によるチャレンジ後のch14C2と比較した場合のヒト抗M2e mAbで観察されたin vivo保護の増強についての説明は、ch14C2がインフルエンザビリオンに結合すると思われない一方で、ヒトmAbがウイルスに直接結合する独特な能力に起因し得る（図14a）。ウイルスに結合する抗体の保護特性は、抗体依存性ウイルス溶解（virolysis）（Nakamura M, et al. (2000) Hybridoma 19:427-434）および宿主細胞によるオプソノファゴサイトーシス（opsonophagocytosis）を介したクリアランス（Huber VC, et al. (2001) J Immunol 166:7381-7388）などの機構を含むことを予想することができる。これらの機構の一部は、抗体と宿主Fc受容体との効率的な相互作用を必要とする。本発明者らのマウスチャレンジ実験では、試験したmAbのすべてはヒト定常領域を有していた。しかし、他の試験は、ヒト抗体は、マウスFc受容体と生産的に相互作用することができることを示した（Clynes RA, et al. (2000) Nat Med 6:443-446）。 20 30

## 【0731】

【表 5】

表5. H5N1 A/Vietnam/1203/04でチャレンジした後に抗M2e mAb TCN-031  
およびTCN-032で処置したマウスの肺、肝臓、および脳の病理学的評価

| 臓器 | マウス | TCN-031 | TCN-032 | 2N9    | CH14C2 | PBS    | UT/C   |
|----|-----|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| 肺  | 1   | ++/++   | ++/++   | ++/++  | ++/++  | ++/++  | ++/+++ |
|    | 2   | ++/++   | ++/++   | ++/+++ | ++/++  | ++/++  | ++/++  |
|    | 3   | ++/++   | ++/++   | ++/++  | ++/++  | ++/+++ | ++/++  |
| 脳  | 1   | -/-     | -/-     | +/+    | -/-    | +/+++  | ++/+++ |
|    | 2   | -/-     | ±/+     | +/+++  | +/+    | -/-    | +/+    |
|    | 3   | -/-     | -/-     | +/+    | +/++   | +/+++  | ++/+++ |
| 肝臓 | 1   | -/-     | -/-     | +/+    | +/+    | +/+    | +/+    |
|    | 2   | -/-     | -/-     | +/+    | +/+    | +/+    | +/+    |
|    | 3   | -/-     | +/+     | +/+    | +/+    | +/+    | +/+    |

病理学的変化およびウイルス抗原は、ウイルスでチャレンジしたすべてのマウスの肺において検出された。マウスは、すべての群にわたって同様の肺病変部を有していたが、TCN-031およびTCN-032群中のマウスは、肺におけるウイルス抗原発現がより少ない傾向を有した。脳および肝臓内で、病変部は、TCN-031群中のマウスにおいて検出されず、TCN-032群中の3匹のマウスのうちの1匹のみが脳内のウイルス抗原の何らかの証拠を示した。病理学的変化／ウイルス抗原：+++重度／多い、++中程度／中程度、+軽度／いくらか、±わず／希有、-観察されず／陰性。

【0732】

10

20

【表 6】

表6

| 表6  |                                           | M2細胞外ドメインのアミノ酸1～23 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|-------------------------------------------|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|     |                                           | S                  | L | L | T | E | V | E | T | P | T | R | N | E | W | G | C | R | C | N | D | S | S | D |
| 1   | A/Brevig Mission/1/1918 H1N1              |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2   | A/Fort Monmouth/1/1947 H1N1               |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   | K |   |   |   | E |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 3   | A/ Singapore/02/2005 H3N2                 |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   | E |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 4   | A/Wisconsin/10/1998 H1N1                  |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   | G | E |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5   | A/Wisconsin/301/1976.H1N1                 |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   | S |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 6   | A/Panama/1/1966 H2N2                      |                    | F |   |   | P |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7   | A/New York/321/1999 H3N2                  |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | N |
| 8   | A/Caracas/1/1971 H3N2                     |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   | K |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 9   | A/Taiwan/3/1971 H3N2                      |                    | F |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   | S |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 10  | A/Wuhan/359/1995 H3N2                     |                    |   | P |   |   |   |   |   |   | I |   |   | S |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 11  | A/Hong Kong/1144/1999 H3N2                |                    |   |   | P |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 12  | A/Hong Kong/1180/1999 H3N2                |                    |   |   | P |   |   |   |   |   | I |   |   |   | G |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 13  | A/Hong Kong/1774/1999 H3N2                |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   | E |   |   |   | S | G |   |   |   |
| 14  | A/New York/217/2002 H1N2                  |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   | E | Y |   |   |   |   |   |   |   |
| 15  | A/New York/300/2003 H1N2                  |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   | E | Y |   |   | S |   |   |   |   |
| 16  | A/swine /Spain/54008/2004 H3N2            |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   | E |   |   | Y | S |   |   |   |   |
| 17  | A/Guangzhou/333/99 H9N2                   |                    | F |   |   |   |   |   |   | L |   |   |   | G |   | E |   |   |   | S |   |   |   |   |
| 18  | A/Hong Kong/1073/1999 H9N2                |                    |   |   |   |   |   |   |   | L |   |   |   | G |   | E |   | K |   | R |   |   |   |   |
| 19  | A/Hong Kong/1/1968 H3N2                   |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 20  | A/swine /Hong Kong/126/1982 H3N2          |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   | S |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   |
| 21  | A/New York/703/1995 H3N2                  |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   | E |   |   |   | G |   |   |   |   |
| 22  | A/swine/Quebec/192/1981 H1N1              |                    |   | P |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 23  | A/Puerto Rico/8/1934 H1N1                 |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   |   |   |
| 24  | A/ Hong Kong/485/1997 H5N1                |                    |   |   |   |   |   | D |   | L |   |   |   | G |   |   |   |   |   | S |   |   |   |   |
| 25  | A/Hong Kong.542/1997 H5N1                 |                    |   |   |   |   |   |   |   | L |   | K |   | G |   |   |   |   |   | S |   |   |   |   |
| 26  | A/silky chicken/Shantou /1826/2004 H9N2   |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   | E |   | K |   | S |   |   |   |   |
| 27  | A/chicken/Taiwan/0305/2004 H6N1           |                    |   |   |   |   |   |   | H |   |   |   |   | G |   | E |   | K |   | S |   |   |   |   |
| 28  | A/Quail/Arkansas/16309-7/1994 H7N3        |                    |   |   |   |   | K |   |   |   |   |   |   | G |   | E |   | K |   | S |   |   |   |   |
| 29  | A/Hong Kong/486/1997 H5N1                 |                    |   |   |   |   |   |   |   | L |   |   |   | G |   |   |   |   |   | S |   |   |   |   |
| 30  | A/chicken/Pennsylvania/13552-1/1998 H7N2  |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | D | G |   | E |   | K |   | S |   |   |   |   |
| 31  | A/chicken/Heilongjiang/48/2001 H9N2       |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   |   |   |   |   | S |   |   |   |   |
| 32  | A/swine/Korea/S5/2005 H1N2                |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   | E |   | K |   |   |   |   |   |   |
| 33  | A/Hong Kong/ 1073/1999 H9N2               |                    |   |   |   |   |   |   | L |   |   |   |   | G |   | E |   | K |   | S |   |   |   |   |
| 34  | A/Wisconsin/3523/1988 H1N1                |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   | K |   |   |   |   |   |   |
| 35  | A/X-31 ワクチン株 H3N2                         |                    | F |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   |   |   |
| 36  | A/Chicken/Rostock/8/1934 H7N1             |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | G |   | E |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 37  | A/environment /New York/16326-1/2005 H7N2 |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   | K | G |   | E |   | N |   | S |   |   |   |   |
| 38  | A/chicken/Hong Kong/SF1/2003 H9N2         |                    |   |   | G |   |   |   | H |   |   |   |   | G |   |   |   | K |   | S |   |   |   |   |
| 39  | A/chicken/Hong Kong/ YU427/2003 H9N2      |                    |   |   | P |   |   |   |   | H |   |   |   | G |   |   |   |   |   | S |   |   |   |   |
| 40  | A/Indonesia/ 560H/2006 H5N1               |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E |   |   |   |   |   |   |   |   |
| HK  | A/Hong Kong/483/1997 H5N1                 |                    |   |   |   |   |   |   |   | L |   |   |   | G |   |   |   |   |   | S |   |   |   |   |
| VN  | A/Vietnam/1203/2004 H5N1                  |                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E |   |   |   | S |   |   |   |   |
| D20 | A/PW/1/1950 H1N1                          |                    |   |   |   |   |   |   |   |   | I |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

一番上のM2e配列は、A/Brevig Mission/1/18 (H1N1)に由来し、43の野生型バリエーションのM2外部ドメインアミノ酸1～23のアラインメントのための参照配列として使用される。灰色ボックスは参照配列とのアミノ酸同一性を表し、白色ボックスはアミノ酸置換変異である。HK、VN、およびD20を除く非同一致配列のこのリストは、参考文献11および27で使用されたM2配列に由来した。配列データは、The Influenza Virus Resource at the National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/FLU.html>)からのものである。

【0733】

M2eの高度に保存されたN末端セグメントへの結合。ヒト抗M2e mAbの独特のウイルス結合特性をより良好に理解するために、本発明者らは、M2eドメイン中のその結合部位をマッピングした。M2eに由来する直鎖状ペプチドへのヒトmAbの感知できる結合の欠如により、そのエピトープの微細構造マッピングの合成ペプチド手法が排除された。代わりに、cDNAをトランスフェクトした哺乳動物細胞の表面に発現したM2eアラニン置換バリエーションおよび天然に存在するM2バリエーションへのmAbの結合を、フロ

ーサイトメトリーによって定量化した。23アミノ酸のM2外部ドメイン中のそれぞれの位置がアラニンで置換されたM2変異タンパク質のパネルを用いた結合実験により、成熟した（メチオニンでクリップされた（methionine-clipped））M2ポリペプチドの第1（S）、第4（T）、および第5（E）の位置が、TCN-031およびTCN-032の両方の結合に重要であることが明らかになった（図19a）。対照的に、ch14C2の結合は、アラニンで成熟したM2の14位が置換された場合、選択的に減少した（図19a）。これらの観察結果は、多岐にわたる、天然に存在するM2バリエーションのパネルを用いた試験で確認した；4位でのプロリンとの置換（表6：A/Panama/1/1966 H2N2、A/Hong Kong/1144/1999 H3N2、A/Hong Kong/1180/1999 H3N2、およびA/chicken/Hong Kong/YU427/2003 H9N2）ならびに5位でのグリシンとの置換（表6：A/chicken/Hong Kong/SF1/2003 H9N2）は、ヒト抗M2e mAbの結合の減少と関連したが、ch14C2と関連しなかった（図19b、表6）。これらの結果は、TCN-031およびTCN-032はともに、成熟したM2eのN末端の1～5位でSLLTEのコア配列を認識することを示唆する。これは、これらのmAbがCHO細胞の表面に発現したM2eへの結合を互いに有効に競合することを示すデータによって支持される（図20）。対照的に、本発明者らの結果は、ch14C2は、空間的に異なり、ヒト抗M2e mAbによって認識されるSLLTEコアの下流である部位に結合することを示す。実際に、以前の試験では、14C2はプロセシングされたM2eの5～14位で配列EVERTPIRNEWを有する相対的に広い、直鎖状エピトープに結合することが示された（Wang R, et al. (2008) Antiviral Res 80:168-177）。

#### 【0734】

TCN-031およびTCN-032によって認識されるエピトープは、非常に類似している可能性が高いが、いくつかのM2e変異体への結合において、これらのヒトmAbの間でいくつかの差異が存在した。例えば、TCN-031は、成熟したM2e配列の残基2（L）および3（L）に対してTCN-032より大きな依存性を有すると思われる（図19a）。これらの2つのヒトmAbのVH領域は、異なる可変、多様性、および連結遺伝子セグメントを利用し、これらは、これらのmAbの間で観察された結合における軽微な差異を説明することができる。興味深いことに、そのVH構成の差異にもかかわらず、これらのヒトmAbは、異なるカップ鎖連結セグメントを伴っていても、同じ生殖系列カップ鎖V遺伝子セグメントを利用する。

#### 【0735】

M2eのN末端領域におけるヒト抗M2e mAbの結合領域の局在化は、インフルエンザAウイルス中の上記ポリペプチドのこの部分における著しく高い配列保存を踏まえると特に重要である。M2をコードするウイルスM遺伝子セグメントは、ディファレンシャルスプライシングを介して内部ウイルスタンパク質M1もコードする。しかし、スプライス部位は、M2およびM1の共有N末端の下流に位置し、同一の8アミノ酸N末端配列を有する2つの異なる成熟したポリペプチドをもたらす（Lamb RA and Choppin PW (1981) Virology 112:729-737）。この領域に結合する宿主抗M2e抗体からのウイルスエスケープについての選択肢は、M2タンパク質だけでなく、M1タンパク質に対しても変化をもたらす、N末端領域におけるエスケープ変異として限定される場合がある。実際に、M2eのこのN末端8アミノ酸セグメントは、NCBI Influenza Database (www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/Database/multiple.cgi) のカタログに載せられている1364の独特の完全長M2バリエーションにおいてほぼ完全な同一性を示し、一方、はるかに低いレベルの保存が、この領域の下流のM2e配列において見られる（図19c）。現に、コアのヒト抗M2e抗体エピトープSLLTEは、それぞれヒト、ブタおよびトリウイルスの97%、98%、および98%を含めて、NCBI Influenza Databaseのカタログに載せられている1364の



独特の完全長M2e配列の約98%において存在する。これは、M2eペプチドまたはタンパク質を用いた免疫化によって誘発される抗M2e mAbの直鎖状結合部位内のはるかに低い保存と対照をなす。例えば、14C2およびZ3G1 (Wang R, et al. (2008) Antiviral Res 80:168-177) は、インフルエンザAウイルスの40%未満において保存された配列に結合し、この領域内の保存は、トリウイルスおよびブタウイルスにおいてさらに低い (表7)。

#### 【0736】

ペプチドで誘発された抗体によって認識される直鎖状M2eエピトープは、一部のウイルス分離株中に存在するエスケープ変異および天然の置換に対してより感受性となり得る。例えば、mAb 14C2へのP10LおよびP10Hエスケープ変異は、M2eの中心部分にマッピングされており (Zharikova D, et al. (2005) J Virol 79:6644-6654)、こうした同じ置換は、一部の病原性の高いH5N1株に由来するM2eバリエーションにおいても起こる。本発明者らは、ch14C2ではなく、ヒトmAb TCN-031およびTCN-032は、P10L置換を含むH5N1ウイルスA/Hong Kong/483/97 (HK) に由来するM2バリエーションに結合することを見出した (図19b、表6)。したがって、14C2の特異性と同様の特異性を有するモノクローナル抗体は、広範囲の治療剤としての有用性が限定される可能性が高い。

#### 【0737】

5人のヒト被験体の調査において、本発明者らは、M2eの保存されたN末端領域に結合する17の独特の抗M2e抗体を見つけたが、14C2および他のペプチドで誘発された抗体によって認識される直鎖状エピトープを含むM2eに由来するペプチドとのIgG反応性を観察しなかった。自然に感染したか、またはワクチン接種されたヒトにおけるM2eに対する見かけ上均一な抗体応答と対照的に、M2eに由来するペプチドで免疫されたマウスは、保存されたN末端およびさらに下流領域を含む、M2eにおける様々な特異性を有する抗体を産生した (Fu TM, et al. (2008) Virology 385:218-226)。ヒト免疫系が、より多岐にわたり、したがって持続的な保護性がより低い下流部位ではなく、M2eの高度に保存されたN末端セグメントをもっぱら標的にする体液性応答を進化させたと推測するのは魅力的である。M2eのこの内部領域を認識するヒト抗体の証拠がないにもかかわらず、M遺伝子の進化の分析は、M2eのこの領域がヒトインフルエンザウイルスにおいて強い正の選択下にあることを示唆する (Furuse Y, et al. (2009) J Virol 29:67)。この知見に関する1つの説明は、選択圧が抗体以外の免疫機構によってこの内部領域に向けられていることである。例えば、ヒトT細胞エピトープがこれらの内部M2e部位にマッピングされている (Jameson J, et al. (1998) J Virol 72:8682-8689)。

#### 【0738】

10

20

30

【表 7】

表7. インフルエンザAにおける、免疫されたマウスに由来するmAbのウイルス結合部位と比較した、ヒト抗M2e mAbのウイルス結合部位の保存

| mAb                                   | ヒト<br>(n=506) | ブタ<br>(n=193) | トリ<br>(n=665) | すべて<br>(n=1364) |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| TCN-031, TCN-032<br>[1-SLLTE-5]       | 97            | 98            | 98            | 98              |
| Z3G1<br>[2-LLTEVETPIR-11]<br>(参考文献11) | 79            | 39            | 7             | 38              |
| 14C2<br>[5-EVETPIRNEW-14]<br>(参考文献11) | 75            | 19            | 2             | 31              |

10

20

2009 H1N1 S-OIVの認識。広く保護的な抗インフルエンザmAbは、病原性の高い世界的流行ウイルス株の大流行のイベントにおいてヒトを保護または処置するための受動免疫療法において使用することができる。免疫療法剤としてのそのようなmAbについての潜在性の極めて重要な試験は、上記mAbが、将来のウイルスの再集合イベントから進化する場合があるウイルス株を認識することができるかどうかである。好適例として、ヒト抗M2e mAb TCN-031およびTCN-032を、現在のH1N1ブタ起源世界的流行株（S-OIV）を認識するその能力について試験した。これらのmAbは、この株がヒトにおいて発生したと考えられる時期より前の2007年以前に採取したヒト血液試料に由来した（Neumann G, et al. (2009) Nature 459:931-939）。両ヒトmAbは、A/California/4/2009（S-OIV H1N1、世界的流行）およびA/Memphis/14/1996（H1N1、季節性）に感染したMDC K細胞に結合し、一方、ch14C2は、季節性ウイルスに感染した細胞にのみ結合した（図21）。この広い結合挙動が、A/Vietnam/1203/2004およびA/Puerto Rico/8/34の場合と同様に保護と相関することを証明する場合、これらのヒトmAbは、S-OIV世界的流行株または将来発生する場合のある、おそらく他の世界的流行株を予防または処置するのに有用となり得る。

30

## 【0739】

40

ヒトが、インフルエンザ感染症に対してほぼユニバーサルな保護を与えることができる抗体を産生する能力を有することは注目すべきであるが、このこれまで記述されなかったクラスの抗体の発見は、そもそもこのウイルスがなぜ、免疫能を有する個体において増殖感染を展開することができるのかという疑問を提起する。この見かけ上のパラドックスは、保護的なM2eエピトープの性質およびその関連する免疫原性によって説明することができる。M2eは、特に、免疫優性のウイルス糖タンパク質HAおよびNAと比較した場合、ヒトにおいて低い免疫原性を示すように思われることが他者によって言及されている（Feng J, et al. (2006) Virol J 3:102; Liu W, et al. (2003) FEMS Immunol Med Microbio 35:141-146）。したがって、保護的な抗M2e抗体は、多くの個体

50

中に存在するが、最適以下の力価で存在し得る。ほとんどの個体がM2eに対する検出可能な体液性応答を呈しなかったという本発明者らの観察結果は、この概念を支持する。本発明者らは、健康な被験体の本発明者らのコホート内で本発明者らがサンプリングした個体のうちの20%未満(23/140)が、検出可能な血清レベルの抗M2e抗体を有していたことを観察した。この現象の理由は明確でないが、同様の状況はHCMVにおいて存在し、ここでは、HCMV血清陽性の被験体のうちの少数のみが、HCMVのgB複合体内の広く保存された中和AD2エピトープに対する測定可能な抗体を有する(Meyer H, et al. (1992) J Gen Virol 73:2375-2383; Ayata M, et al. (1994) J Med Virol 43:386-392; Navarro D, et al. (1997) J Med Virol 52:451-459)。

#### 【0740】

インフルエンザの脅威に対する免疫療法による消散のための重要な必要条件は、既存のウイルスおよび発生中のウイルス中に保存されている保護エピトープの同定であろう。天然のインフルエンザM2に対するヒト免疫応答の大規模なサンプリングを使用して、本発明者らは、M2eの高度に保存されたN末端領域内の天然で免疫原性の保護的なエピトープを同定した。本試験で記載したものを含めて、このエピトープに対するヒト抗体は、世界的流行性および季節性インフルエンザの予防および処置に有用となり得る。

#### 【0741】

##### 方法

メモリーB細胞培養。全血試料を、IRBに認可されたインフォームドコンセント下で正常なドナーから収集し、末梢血単核細胞(PBMC)を標準的な技術によって精製した。B細胞培養物を、PBMC、M2発現細胞を用いた選択によって濃縮されたB細胞、または以前に記載したように、磁性ビーズ(Miltenyi, Auburn, CA)上のCD3、CD14、CD16、IgM、IgA、およびIgDに対する抗体を用いた非IgG<sup>+</sup>細胞の負の欠乏(negative depletion)を介してPBMCから濃縮されたIgG<sup>+</sup>メモリーB細胞を使用して用意した(Walker L, et al. (2009) Science 326:289-293)。簡単に言えば、B細胞の活性化、増殖、終末分化、および抗体分泌を促進するために、細胞を、フィーダー細胞および健康なドナーに由来するマイトジェン刺激ヒトT細胞から作製した馴化培地の存在下で384ウェルのマイクロタイタープレート中に播種した。培養上清を8日後に収集し、蛍光画像法(FMATシステム、Applied Biosystems)を使用して、インフルエンザウイルスM2(A/Fort Worth/50 H1N1)を安定にトランスフェクトしたHEK293細胞上に発現したM2タンパク質への結合反応性についてハイスループット形式でスクリーニングした。

#### 【0742】

B細胞培養物からの組換えmAbの再構成。磁性ビーズ(Ambion)を使用して、溶解したB細胞培養物からmRNAを単離した。遺伝子特異的プライマーを用いた逆転写(RT)の後、フランキング制限部位を有するVH、V、およびVλファミリー特異的プライマーを使用して、可変ドメイン遺伝子をPCR増幅した(Walker L, et al. (2009) Science 326:289-293)。予想されるサイズのアンプリコンを産生しているPCR反応物を、96ウェルのE-ゲル(Invitrogen)を使用して特定し、可変ドメインアンプリコンを、ヒトIgG1、Igκ、またはIgλ定常領域を含むpTT5発現ベクター(National Research of Canada, Ottawa、カナダ)中にクローニングした。それぞれのVHプールを、個々のBCCウェルからの対応するVκ、またはVλのプールと組み合わせ、293-6E細胞内で一過性にトランスフェクトして組換え抗体を生成した。馴化培地をトランスフェクション後の第3日～第5日に収集し、HEK293細胞上に発現したM2タンパク質への抗体結合についてアッセイした。個々のクローンを陽性プールから単離し、独特のVHおよびVL遺伝子を配列決定によって同定した。これらからモノクローナル

抗体を続いて発現させ、結合活性について再アッセイした。

#### 【0743】

ELISA。ウイルス抗原を検出するために、 $10.2 \mu\text{g/mL}$ のUV不活化したH1N1 A/Puerto Rico/8/34 (PR8) ウイルス (Advanced Biotechnologies, Inc.) を、 $25 \mu\text{L}$ のPBS/ウェル中、384ウェルのプレートに $4^\circ\text{C}$ で16時間受動的に吸着させるか、または $\beta$ -プロピオラクトンで不活化したPR8 (Advanced Biotechnologies, Inc.) をビオチン化し (EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin, Pierce)、ニュートラビジンでコーティングされたプレート (Pierce) に同様に吸着させた。ウイルスをコーティングしたプレートおよびビオチン化ウイルスをコーティングしたプレートを、それぞれ1%ミルクまたはBSAを含むPBSでブロッキングした。指示された濃度のmAbの結合を、HRP結合体化ヤギ抗ヒトFc抗体 (Pierce) を用いて検出し、TMB基質 (ThermoFisher) を用いて可視化した。M2eペプチド、すなわち、SLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD (配列番号680) (Genscript) を $1 \mu\text{g/mL}$ で受動的に吸着させ、ペプチドへの抗体結合を同じ方法によって検出した。

10

#### 【0744】

ウイルス感染細胞のFACS分析。in vitro感染後のM2eを検出するために、MDC K細胞を、PR8を用いて、60:1の感染の多重度(MOI)で、 $37^\circ\text{C}$ で1時間処理し、その後培地を交換した。感染したMDC K細胞を16時間さらに培養した後、指示されたmAbを用いて細胞を染色するために回収した。結合した抗M2 mAbを、Alexafluor 647結合体化ヤギ抗ヒトIgG H&L抗体 (Invitrogen) を用いて生細胞上で可視化した。フローサイトメトリーを、FACS Divaソフトウェアを備えたFACSCanto (Becton Dickinson) で実施した。抗M2 mAbのパネルについて、IgG重鎖および軽鎖の組合せのそれぞれからの一過性トランスフェクションからの上清の $20 \mu\text{L}$ の試料を、A/Hong Kong/483/97のM2を発現する293の安定な細胞株を染色するのに使用した。FACS分析を上記のように実施した。

20

#### 【0745】

M2バリエーション分析。A/Fort Worth/1/1950 (D20) を表す外部ドメインの各位置での単一のala変異を伴う個々の完全長M2 cDNA変異体を合成し、ならびにM2の43の天然に存在するバリエーションを合成した (Blue Heron Technology)。これらをプラスミドベクターpcDNA3.1中にクローニングした。リポフェクタミン (Invitrogen) を用いて一過性にトランスフェクトした後、HEK293細胞を、1%ウシ胎仔血清および0.2%NaN<sub>3</sub>を補充したPBS (FACS緩衝液) 中の $1 \mu\text{g/mL}$ の指示されたmAbで処理した。結合した抗M2 mAbを、Alexafluor 647結合体化ヤギ抗ヒトIgG H&L抗体 (Invitrogen) を用いて生細胞上で可視化した。フローサイトメトリーを、FACS Divaソフトウェアを備えたFACSCanto (Becton Dickinson) を用いて実施した。天然に存在するバリエーションへの相対的な結合は、正規化されたMFI (%)  $100 \times (\text{MFI実験トランスフェクト} - \text{MFIモックトランスフェクト}) / (\text{MFI D20} - \text{MFIモックトランスフェクト})$  の式を使用して、D20一過性トランスフェクト細胞のそれぞれのmAb染色の百分率として表した。

30

40

#### 【0746】

マウスにおける治療的有効性試験。動物試験を、施設内動物管理使用委員会 (Institutional Animal Care and Use Committee) プロトコル下で行った。本発明者らは、各群10匹のマウス (雌性 生後6~8週 BALB/C) からなる6群に、 $5 \times 10^5$ のA/Vietnam/1203/04を鼻腔内に接種したか (図15aおよびb)、または各群5匹のマウスからなる6群に、 $5 \times 10^5$ のA/Puerto Rico/8/34を鼻腔内に接種した (図15cおよび

50

d)。感染後の24、72、および120時間に、マウスに400 μg / 200 μLの用量の抗M2e mAb TCN-031 TCN-032、対照ヒトmAb 2N9、対照キメラmAb ch14C2、PBSを腹腔内注射したか、または未処置のままにした。マウスを2週間毎日計量し、体重減少が感染前の体重の20%を超えた際に(図15aおよび15bに示したH5N1試験、および図15cおよび15dに示したH1N1試験)安楽死させた。

#### 【0747】

A / California / 4 / 2009感染細胞に対する抗体反応性。MDCK細胞を培地単独またはA / California / 4 / 2009 (H1N1)もしくはA / Memphis / 14 / 1996 (H1N1)を含む培地を用いて、約1のMOIで感染させ、37℃で24時間培養した。細胞を、トリプシンを用いて組織培養プレートから剥がし、完全に洗浄し、その後、2%パラホルムアルデヒド中で15分間固定した。細胞を1 μg / mlの指示された抗体とともにインキュベートし、一次抗体結合を、Alexa fluor 647結合体化ヤギ抗ヒトIgG H&L抗体 (Invitrogen)を用いて検出した。Becton Dickinson FACSCaliburを用いて細胞を分析し、FlowJoソフトウェアを使用してデータを処理した。

#### 【0748】

抗体結合の競合分析。抗体を含む一過性トランスフェクション上清を、5 μg / mLのM2eペプチドSLLETVEETPIRNEWGCRCNDSSD (Genscript)の有無における、H1N1 (A / Fort Worth / 50 H1N1)に由来するM2で安定にトランスフェクトした293の細胞、またはモックトランスフェクト細胞への結合に関してスクリーニングした。結合した抗M2 mAbを、10% FCSを含むDMEM中700 ng / mlの抗huIgG Fc FMA T Blueを用いて検出し、蛍光画像法 (FMA Tシステム、Applied Biosystems)によって可視化した。

#### 【0749】

実施例13:精製全不活化インフルエンザAビリオンに結合し、組換えホモ三量体HAタンパク質に結合し、感染性インフルエンザAを中和する、ヒト血漿中に存在するHA特異的抗体のスクリーニングおよび特徴付け

HAに特異的であり、精製全不活化インフルエンザAビリオンに結合し、組換えホモ三量体HAタンパク質に結合し、生きたインフルエンザAを中和することができる完全ヒトモノクローナル抗体を、以下に記載するように患者の血漿中で同定した。

#### 【0750】

組換え可溶性HAの発現

例えば、表9に列挙したインフルエンザサブタイプ中に見つかる派生HA配列に対応するHA前駆体(HA0)ポリペプチドをコードするcDNAを含有する発現コンストラクトを生成した。本発明の組換えHA0前駆体ポリペプチドは、内在性膜または膜貫通ドメインを欠き、HA0外部ドメインのC末端に追加のアミノ酸を含有し、例えば、配列:

#### 【0751】

#### 【化189】

**SGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDG EWVLL**

**STFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH (配列番号 726)**

(式中、トロンピン切断部位は、太字およびイタリック体で示され、バクテリオファージT4フィブリチン「フォールドン」または三量体形成ドメインに下線が引かれ、三量体形成ドメインの最後のアミノ酸「G」は、四角で囲まれた「V5」エピトープタグの開始点であり、その後太字のヘキサヒスチジン(HIS)エピトープタグが続く)に対応する。前述のC末端領域内のヘキサ-HISタグは、本発明の組換えHAタンパク質の精製に使用される。したがって、三量体形成ドメインを含有する組換えHA0前駆体タンパク質は、本発明の組換えHAホモ三量体タンパク質とみなされる。

## 【0752】

本発明の組換えHAホモ三量体タンパク質は、Immune Technology Corp. (<http://www.immune-tech.com/>) によって行われたように、*in vitro*で維持される当技術分野で認められている細胞系、例えば、293HEK細胞からの効率的な分泌を可能にするために、ネイティブシグナル配列を保持する。さらに、これらの組換えHAホモ三量体タンパク質またはそのHA0前駆体内で、例えば、配列番号737を除く表9に示した配列のすべてにおいて、ネイティブHA1/HA2ウイルスプロテアーゼ切断部位は維持されていた。配列番号737では、アミノ酸337～347に位置し、配列「PQREGGRRRKR」（配列番号1250）からなるネイティブ切断部位が配列「PQTETR」（配列番号1251）で置換されていた。

## 【0753】

さらに、組換えHAホモ三量体タンパク質またはそのHA0前駆体の例示的な受容体結合ドメインは、以下の構造エレメントを含む：190 $\alpha$ -ヘリックス、130-ループ、および220-ループ（インフルエンザA株A/Vietnam/1203/2004の配列を参照されたい）（またはGenBank、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>、およびThe Influenza Sequence Database、[www.flu.lanl.gov](http://www.flu.lanl.gov)を含む公共データベースにアクセスし、配列をダウンロードすることによって当業者が容易に得ることができる他のインフルエンザA株における等価なHA構造）（Stevensら、2006年、Science、312巻：404～410頁）。この発現コンストラクトによってコードされる組換えHAホモ三量体タンパク質またはそのHA0前駆体が部分的または完全に発現され、被験体に投与される本発明の他の実施形態では、これらの受容体結合ドメインは修飾され得る。用語「修飾された」は、1つまたは複数の構造エレメントの除去を表すように意味する。代替としてまたは追加的に、「修飾された」は、HAの受容体結合ドメインの構造エレメント内の1つまたは複数のアミノ酸の付加、欠失、置換、反転、または転位を表すように意味する。例えば、本発明のHuMHA抗体が結合する直鎖状または不連続エпитープは、感染症を予防するためにインフルエンザ感染症に罹患するリスクのある被験体に投与される。代替としてまたは追加的に、本発明のHuMHA抗体が結合する直鎖状または不連続エпитープは、インフルエンザ感染を予防するためにインフルエンザウイルスに曝露される前に被験体に投与される。他の実施形態では、コンフォメーションエпитープまたは不連続エпитープの構造模倣体が被験体に投与される。上記タンパク質が例えばワクチンとして予防目的で使用される場合、被験体において得られる免疫応答を制御するために1つまたは複数の受容体結合ドメインを修飾することが有利となり得る。任意選択で修飾されるHAの例示的な構造エレメントには、それだけには限定されないが、HAの190 $\alpha$ -ヘリックス、130-ループ、および220-ループが含まれる。

## 【0754】

本発明の組換えホモ三量体HAタンパク質は、以下のアミノ酸配列によってコードされ、式中、ネイティブ配列は太字で示され、配列番号726の配列は標準である（表9も参照されたい）：

## 【0755】

10

20

30

40

【化 1 9 0】

A/California/4/09 ( 配列番号 727)

DTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDKHNGKLCKLRGVAPLHLGKC  
NIAGWILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFERF  
EIFPKTSSWPNHDSNKGVTAAACPHAGAKSFYKNLIWLVKKGNSYPKLSKSYINDKG  
KEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADTYVFGSSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQEGR  
MNYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPYAFAMERNAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTP  
KGAINTSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNIPSIQSRGLFGAIAAGFIEGG  
WTGMVDGWYGYHHQNEQSGSYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAVG  
KEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLENERITLDYHDSNVKNLYEKV  
RSQKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVK  
LESTRIYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPPLLGLDS  
TGHHHHHH

10

A/Solomon Islands/3/06 - H1N1 ( 配列番号 728)

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTTHSVNLLLEDHNGKLCLLKGIAPLQLGNCS  
VAGWILGNPECELLISRESWSYIVEKPNPENGTCYPGHFADYEELREQLSSVSSFER  
FEIFPKESSWPNHHTTTGVSASCSHNGESSFYKNLLWLTGKNGLYPNLSKSYANNKE  
KEVLVLWGVHHPNIGDQRALYHKENAYVSYSVSSHYSRKFTPEIAKRPKVRDQEG  
RINYWTLLEPGDTIIFEANGNLIAPRYAFALSRGFGSGIINSNAPMDECDACQTP

20

【 0 7 5 6 】

【化 1 9 1】

QGAINSSLPFQNVHPVTIGECPKYVRSACLRLMVTGLRNIPSIQSRGLFGAIAAGFIEGG  
WTGMVDGWYGYHHQNEQSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVG  
KEFNKLERRMENLNKKVDDGFIDIWTYNAELLVLLNERTLDFHDSNVKNLYEKV  
KSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVK  
LESMGVYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPPLLGLD  
STGHHHHHH

A/South Carolina/1/18 - ( 配列番号 729)

MEARLLVLLCAFAATNADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLED SHNGKL  
CKLKGIAPLQLGKCNIAGWLLGNPECDLLLTASSWSYIVETSNSENGTCYPGDFIDYEE  
LREQLSSVSSFEEKFEIFPKTSSWPNHETTKGVTAACSYAGASSFYRNLLWLTKKGSSYP  
KLSKSYVNNKGKEVLVLWGVHHPPTGTDQQSLYQNADAYVSVGSSKYNRRFTPEIAA  
RPKVRDQAGRMNYYWTLLEPGDTITFEATGNLIAPWYAFALNRGSGSGIITS DAPVHD  
CNTKCQTPHGAINSSLPFQNIHPVTIGECPKYVRSTKLRLMATGLRNIPSIQSRGLFGAIA  
GFIEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQSGYAADQKSTQNAIDGITNKVNSVIEKMNTQFT  
AVGKEFNLERRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLNERTLDFHDSNVKNLYEKV  
KSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDDACMESVRNGTYDYPKYSEESKLNREEIDGVKLES  
MGVYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPPLLGLDSTGHH  
HHHH

10

A/Japan/305/57 - H2N2 ( 配列番号 730)

DQICIGYHANNSTEKVDTNLERNVTVTTHAKDILEKTHNGKLCKLNGIPPLELGDCSI  
AGWLLGNPECDRLLSVPEWSYIMEKENPRDGLCYPGSFNDYEELKHLSSVKHFE  
KVKILPKDRWTQH TTGGSRAVSGNPSFFRNMVWLTKEGSDYPVAKGSYNNTS  
GEQMLIIWGVHHPIDETE QRTLYQNVGTYVSVGTSTLNKRSTPEIATR PKVNGQGG  
RMEFSWTL LDMWD TINFE STGNLIAPEYGF KISKRGSSGIMKTEGTLENCETKCQT  
PLGAIN TTLPFHNVHPLTIGECPKYVKSEKLVLATGLRNVPQIESRGLFGAIAAGFIEG  
GWQGMVDGWYGYHHSNDQSGYAADKESTQKA FDGITNKVNSVIEKMNTQFEA  
VGKEFGNLERRLENLNKR MEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLY  
DKVRMQLRDNVKELGNGCFEFYHKCDDCMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNREI  
KGVKLSSMGVYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPPLL  
LGLDSTGHHHHHH

20

30

A/Wisconsin/67/05 - H3N2 ( 配列番号 731)

QKLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTIVKTITNDQIEVTNATELVQSSSTGGICDSPHQ  
ILDGENCTLIDALLGDPQCDGFQNKKWDLFVERSKAYSNCYPYDVPDYASLRSLVA  
SSGTLEFNDESFNWTGVTQNGTSSSCKRRSNNSFFSRLNWLTQLKFKYPALNVTMP  
NNEKFDKLYIWGVHHPVTDNDQIFLYAQASGRITVSTKRSQQTVIPNIGSRPRIRNIP  
SRISYWTIVKPGDILLINSTGNLIAPRGYFKIRSGKSSIMRSDAIGKCNSECITPNGS  
IPNDKPFQNVNRITYGACPRYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTRGIFGAIAAGFIENGW  
EGMVDGWYGFRHQNSEGIGQAADLKSTQA AINQINGKLNRLIGKTNEKFHQIEKE  
FSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLT DSEMKNKLFERTKKQ  
LRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIGSIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKS

40

【 0 7 5 7】



【化 1 9 2】

GSGR~~LV~~PRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIP~~N~~PLLGLDSTGHHHH  
HH

A/swine/Ontario/01911-2/99 - H4N6 ( 配列番号 732)

QNYTGPNVICLGHHAVSNGTMVKT~~LT~~DDQIEVVTAQELVESQHLP~~EL~~CPSPLRLVD  
GQTCDIVNGALGSPGCDHLNGAEWDVFIERTAVDTCYPFDVPDYQSLRSILANNG  
KFEFIAEEFQWNTVKQNGKSGACKRANVNDFFNRLNWLTKSDGNAYPLQNLTKV  
NNGDYARLYIWGVHHPSTDTEQTNLYKNNPGRVTVSTQTSQTSVVPNIGSRPWVR  
GLSSRISFYWTIVEPGDLIVFNTIGNLIAPRGHYKLNSQKKSTILNTAVPIGSCVSKCH  
TDKGSISTTKPFQNISRISIGDCPKYVKQGS~~L~~KLATGMRSILEKATRGLFGAIAGFIE  
NGWQGLIDGWYGRHQNAEGTGTAADLKSTQAAIDQINGKLNRLIGKPN~~E~~KYHQI  
EKEFEQVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDVTDSEMNKLFERV  
RHQLRENAEDKGNGCFE~~I~~FHQCDNSCIESIRNGTYDHD~~I~~YRDEAINNRFQIQGVKLI  
QGYKDSGR~~LV~~PRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIP~~N~~PLLGLDSTG  
HHHHHH

10

A/Hong Kong/156/97 - H5N1 ( 配列番号 733)

MERTVLLLATVSLVKSDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVT~~HA~~QDILERTHNGK  
LCDLNGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFINVP~~E~~WSYIVEKASPANDLCYPGNFN  
DYEELKHLLSRINHFEKIQIIPKSSWSNH~~D~~ASSGVSSACPYLGRSSFFRN~~V~~VWLIKKN  
SAYPTIKRSYNNTNQEDLLVLWGVHHPNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLNQRLV  
PEIATRPKVNGQSGRMEFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSTIMKS  
ELEYGNCNTK~~C~~QTPMGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKS~~N~~RLVLATGLRNT~~P~~QR  
ERRRKKRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGS~~C~~YSADKESTQKAIDG  
VTNKVNSIINKMNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLM  
ENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRD~~N~~AKELGNGCFEFYHKCDNECMESVKN~~G~~T  
YDYPQYSEEARLNREEISGVKLESMGT~~Y~~QSGR~~LV~~PRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKD  
GEWVLLSTFLGKPIP~~N~~PLLGLDSTGHHHHHH

20

A/Vietnam/1203/04 - H5N1 ( 配列番号 734)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVT~~HA~~QDILEKKHNGKLC~~D~~LDGVKPLILRDCS  
VAGWLLGNPMCDEFINVP~~E~~WSYIVEKANPVNDLCYPGDFNDYEELKHLLSRINHFE  
KIQIIPKSSWSSHEASLG~~V~~SSACPYQ~~G~~KSSFFRN~~V~~VWLIKKNSTYPTIKRSYNNTNQE  
DLLVLWGIHHPNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLNQRLVPRIATRSKVNGQSGRM  
EFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSTIMKSELEYGNCNTK~~C~~QTPMG  
AINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKS~~N~~RLVLATGLRNSPQRE~~R~~RRKKRGLFGAIA~~G~~FI  
EGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGS~~G~~YAADKESTQKAIDGVTNKVNSI~~D~~KMNTQFE  
AVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNL  
YDKVRLQLRD~~N~~AKELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEI  
SGVKLESIGIYQSGR~~LV~~PRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIP~~N~~PLL  
GLDSTGHHHHHH

30

【0 7 5 8】

【化 1 9 3】

A/Indonesia/5/05 - H5N1 ( 配列番号 735)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTTHAQDILEKTHNGKLCDLDGVKPLILRDCS  
VAGWLLGNPMCDEFINVPESYIVEKANPTNDLCYPGSFNDYEELKHLLSRINHFE  
KIQIIPKSSWSDEASSGVSSACPYLGSPSFFRNVVWLIKKNSTYPTIKKSYNNTNQ  
DLLVLWGIHHPNDAAEQTRL YQNPTTYISIGTSTLNQRLVPKIATR SKVNGQSGRM  
EFFWTILKPNDAINFESNGNFIAP EYAYKIVKKGDS AIMKSELEYGNCNTKCQTPM  
GAINSSMPFHNIHPLTIGEC PKYVKS NRLVLATGLRNSPQRESRRKKRGLFGAIA GF  
IEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQSGSYAADKESTQKAIDGV TNKVNSIIDKMNTQF  
EAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNL  
YDKVRLQLRDNAKELGNGC FEFYHKCDNECMESIRNGTYNYPQYSEEARLKREEI  
SGVKLESIGTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLL  
GLDSTGHHHHHH

10

A/Egypt/3300-NAMRU3/08 - H5N1 ( 配列番号 736)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTTHAQDILEKTHNGKLCDLDGVKPLILRDCS  
VAGWLLGNPMCDEFNLVSEWSYIVEKINPANDLCYPGNFNNDYEELKHLLSRINRFE  
KIQIIPKSSWPDHEASLGVS SACPYQGGPSFYRNVVWLIKKNNTYPTIKKSYHNTNQ  
EDLLVLWGIHHPNDEAEQTRIYKNPTTYISVGTSTLNQRLVPKIATR SKVNGQSGR  
VEFFWTILKSNDTINFESNGNFIAPENAYKIVKKGDSTIMKSELEYGNCNTKCQTP I  
GAINSSMPFHNIHPLTIGEC PKYVKS NRLVLATGLRNSPQGERRRKKRGLFGAIA GF  
IEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQSGSYAADKESTQKAIDGV TNKVNSIIDKMNTQF  
EAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNL  
YDKVRLQLRDNAKELGNGC FEFYHRCNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEI  
SGVKLESIGTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLL  
GLDSTGHHHHHH

20

A/Common magpie/Hong Kong/5052/07 - H5N1 ( 配列番号 737)

DHICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTTHAQDILEKTHNGKLCDLNGVKPLILKDCS  
VAGWLLGNPMCDEFINVPESYIVEKANPANDLCYPGNFNNDYEELKHLLSRINHFE  
KIQIIPKDSWSDHEASLGVS SACPYQGNSSFFRNVVWLIKKGNA YPTIKKSYNNTNQ  
EDLLVLWGIHHPNDEAEQTRL YQNPTTYISIGTSTLNQRLVPKIATR SKVNGQSGRI  
DFFWTILKPNDAINFESNGNFIAP EYAYKIVKKGDSTIMKSEVEY GNCNTRCQTPM  
GAINSSMPFHNIHPLTIGEC PKYVKS NKLVLATGLRNSPQRERRRRKRGLFGAIA GF  
EGGWQGMVDGWYGYHHSNEQSGSYAADKESTQKAIDGV TNKVNSIIDKMNTQFE  
AVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNL  
YDKVRLQLRDNAKELGNGC FEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEI  
SGVKLESIGTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLL  
GLDSTGHHHHHH

30

A/Anhui/1/05 - H5N1 ( 配列番号 738)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTTHAQDILEKTHNGKLCDLDGVKPLILRDCS  
VAGWLLGNPMCDEFINVPESYIVEKANPANDLCYPGNFNNDYEELKHLLSRINHFE  
KIQIIPKSSWSDEASSGVSSACPYQGTPSFFRNVVWLIKKNNTYPTIKRSYNNTNQ  
DLLILWGIHHSNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLNQRLVPKIATR SKVNGQSGRM

40

【0 7 5 9】

【化 1 9 4】

DDFWTILKPNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSAIVKSEVEYGNCNTKQCPTIG  
AINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNNLVLATGLRNSPLRERRRRKRGLFGAIAAGFIE  
GGWQGMVDGWYGYHHSNEQSGSYAADKESTQKAIDGVNTKVNSIIDKMNTQFEA  
VGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLY  
DKVRLQLRDNAKELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEIS  
GVKLESIGTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGGEWVLLSTFLGKPIPNPLL  
LDSTGHHHHHH

A/chicken/Vietnam/NCVD-016/08 - H5N1 ( 配列番号 739)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGKLCNLDGVKPLILKDCS  
VAGWLLGNPMCDEFLNVSEWSYIVEKASPANGLCYPGDFNDYEELKHLISRINHL  
KKIKIIPKSYWSNHEASSGVSAACSYLGEPSEFRNVVWLIKKNNTYPPIKVNYTNTN  
QEDLLVLWGIHHPNDEKEQIRIYQNPNTSISVGTSTLNQRLVPKIATRPKVNGQSGR  
MEFFWTILKPNDISINFDSNGNFIAPEYAYKIAKKGDSVIMKSELEYGNCNTKQCPT  
MGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNNLVLATGLRNAPQTETRGLFGAIAAGFIEG  
GWQGMVDGWYGYHHSNEQSGSYAADKESTQKAIDGITNKVNSIIDKMNTQFEIVG  
REFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYEKV  
RLQLRDNAKELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLSREEISGVK  
MESMVTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLD  
STGHHHHHHH

A/northern shoveler/California/HKWF115/2007 - H6N1 ( 配列番号 740)

DKICIGYHANNSTTQVDTILEKNVTVTHSVELLENQKEERFCKILNKAPLDLRGCTI  
EGWILGNPQC DLLLDQSWSYIVERPTAQNIGICYPGALNEVEELKALIGSGERVER  
FEMFPKSTWTGVDTSSTGVTACPYNSGSSFYRNLLWIKTKSAAYPVIKGTYNNTGS  
QPILYFWGVHHPDNEQNTLYGSGDRYVRMGTESMNFASPEIAARPAVNGQQRG  
RIDYYWSVLKPGETLNVESNGNLIAPWYAYKFVSTNNKGAIFKSNLPIENC DATCQ  
TIAGVLRNTKTFQNVSPWLWIGECPKYVKSESLRLATGLRNVPQIETRGLFGAIAAGFI  
EGGWTGMIDGWYGYHHENSQSGSYAADKESTQKAIDGITNKVNSIIDKMNTQFEA  
VDHEFSNLERRIDNLNKRMEDGFLDVWTYNAELLVLENER TLDLHDANVKNLYE  
KVKSQLRDNANDLGNGCFEFWHKCDNECIESVKNNGTYDYPKYQDESKLNRQEIES  
VKLDNLGVYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGOAYVRKDGGEWVLLSTFLGKPIPNPLL  
LDSTGHHHHHHH

A/Netherlands/219/03 - H7N7 ( 配列番号 741)

DKICLGHHAVSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVERTNVPRICSKGKRTVDLGQCG  
LLGTITGPPQCDQFLEFSADLIERREGSDVCYPGKFVNNEALRQILRESGGIDKET  
MGFTYSGIRTNGTTSACRRSGSSFYAEMKWLLSNTDNAAFPQMTKSYKNTRKDPA  
LIWGIHHS GSTTEQTKLYGSGNKLITVGSSNYQQSFVPSPGAR PQVNGQSGRIDFH  
WLILNPNDTVTFSFNGAFIAPDRASFLRGKSMGIQSEVQVDANCEGDCYHSGGTIIS  
NLPPQNINSRAVGKCPRYVKQESLLLATGMKNVPEIPKRRRRGLFGAIAAGFIENGW  
EGLIDGWYGF RHQNAQGEFTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIEKTNQQFELIDNEF  
TEVERQIGNVINWTRDSMTEVWSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMKNLYERVKR  
QLRENAEEDGTGCFEIFHKDDDCMASIRNNTYDHSKYREEAIQNRIQIDPVKLSSG

【0 7 6 0】

【化 1 9 5】

**YKDSGR<sup>L</sup>VPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHH  
HHHH**

H8N4 - A/duck/Yangzhou/02/2005 ( 配列番号 742)

**DRICIGYQSNSTDTVNTLIEQKVPVTQTMELVETEKHPAYCNTDLGAPLELRDCKI  
EAVIYGNPKCDIHLKDQGWYSIVERPSAPEGMCYPGSVENLEELRFVFSSAASYKRI  
RLFDYSRWNVTSSTGSKACNASTGGQSFYRSINWLTKKKPDYDFNEGTYVNNED  
GDIIFLWGIHHPDTKEQTTLYKNANTLSSVTTNTINRSFQPNIGPRPLVRGQQGRM  
DYYWGILKRGETLKIRTNGNLIAPFEGYLLKGESHGRTIQNEDIPIGNCYTKCQTYA  
GAINSSKPFQNASRHYMGECPKYVKKASRLAVGLRNTSPVEPRGLFGAIAFGFIEG  
GWSGMIDGWYGFHHSNSEGTGMAADQKSTQEAIKTKVNNIVDKMNREFEVV  
NHEFSEVEKRINMINDKIDDQIEDLWAYNAELLVLENQKTLDEHDSNVKNLFDEV  
KRRLSANAI DAGNGCFDILHKCDNECMETIKNGTYDHKEYEEEEAKLERSKINGVKL  
EENTTYKSGR<sup>L</sup>VPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDST  
GHHHHHHH**

10

A/Hong Kong/2108/03 - H9N2 ( 配列番号 743)

**DKICIGYQSTNSTETVDTLTKTNPVTQAKELLHTEHNGMLCATNLGHPLILDCTI  
EGLIYGNPSCDLLGGREWSYIVERPSAVNGMCYPGNVENLEELRLLFSSASSYQR  
VQIFPDTIWNVTYSGTSSACNSFYRSMRWLTQKDNTPVQDAQYTNNRGKSILFM  
WGINHPPTDTVQTNLYTRDTTTSVTTEDINRAFKPVIGPRPLVNGLOGRIDYYWS  
VLKPGQTLRVRNNGNLIAPWYGHILSGESHGRILKSDLNSGNCVVQCQTERGGLNT  
TLPFHNVS KYAFGNC PKYVG V KSLKLA VGM RNP PARSSRGLFGAIAFGFIEGGWPG  
LVAGWYGFQHSNDQGVGMAADRSTQKAIDKITSKVNNIVDKMNKQYEIIDHEFS  
EIETRLNMINNKIDDQIQDIWAYNAELLVLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRALG  
SNAMEDGKGCFELYHKCDDRCMETIRNGTYNRGKYKEESRLERQKIEGVKLESEG  
TYKSGR<sup>L</sup>VPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHH  
HHHH**

20

A/Hong Kong/1073/99 - H9N2 ( 配列番号 744)

**METISLITILLVVTASNADKICIGHQSTNSTETVDTLTETNPVPTHAKELLHTEHNG  
MLCATSLGHPLILDCTIEGLVYGNPSCDLLGGREWSYIVERSSAVNGTCYPGNV  
ENLEELRTL FSSASSYQRIQIFPDTTWNVTYTGTSRACSGSFYRSMRWLTQKSGFY  
VQDAQYTNNRGKSILFWGIHHPPTYTEQTNLYIRNDTTTSVTTEDLNRTFKPVIGP  
RPLVNGLOGRIDYYWSVLKPGQTLRVRNNGNLIAPWYGHVLSGGSHGRILKTDLK  
GGNCVVQCQTEKGGLNSTLPFHNISKYAFGTCPKYVRVNSLKLAVGLRNVPARSSR  
GLFGAIAFGFIEGGWPGLVAGWYGFQHSNDQGVGMAADRSTQKAIDKITSKVNNI  
VDKMNKQYEIIDHEFSEVETRLNMINNKIDDQIQDVWAYNAELLVLENQKTLDEH  
DANVNNLYNKVKRALGSNAMEDGKGCFELYHKCDDQCMETIRNGTYNRRKYREE  
SRERQKIEGVKLESEGTYKSGR<sup>L</sup>VPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTF  
LGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHHH**

30

配列番号 727～744 の組換えおよび可溶性 H A 発現コンストラクトを 293 H E K 細胞にトランスフェクトした。組換え H A 0 タンパク質、またはそのそれぞれのサブユニット H A 1 および H A 2 に切断され、ジスルフィド連結された H A を、C 末端のヘキサール H I S タグを使用して標準的手順によって培養上清から精製した。予想サイズの組換えタンパク質が存在することを裏付けるために、精製タンパク質をサイズ排除クロマトグラフィーおよび/または変性クーマシーゲルによって分析した。

40

【0761】

実施例 14：末梢血中の抗体のスクリーニング

126 の個体の血清または血漿試料を、マイクロアレイスキャニングシステムを使用して組換え可溶性ホモ三量体 H A タンパク質 (表 9) に結合し、標準的 E L I S A 技法を使用して全不活化インフルエンザ A ビリオン (表 10) に結合し、インフルエンザ A H 1 N 1 A / S o l o m o n I s l a n d s / 3 / 0 6 または H 3 N 2 A / W i s c o

50

nsin/67/05でのMDC K細胞のウイルス感染を阻害または中和する、Ig G抗体の存在についてスクリーニングした。血漿試料の一部は、組換え可溶性HAホモ三量体タンパク質に特異的に結合し、不活化ビリオンに結合し、ウイルス感染力を中和したIg G抗体を含有していた。これは、抗体がHAホモ三量体中の直鎖状または不連続エピトープに結合でき、HAホモ三量体の複数のバリエーションのコンフォメーション決定基に結合できることを示す。可溶性標的には、それだけには限定されないが、表2に列挙したインフルエンザウイルス株および表11に列挙した不活化ウイルス株に由来する例示的な組換えHAタンパク質が含まれる。

【0762】

【表11】

10

表11.ELISA結合アッセイで使用した不活化全ビリオン

| インフルエンザAサブタイプ | 株の名称                   |
|---------------|------------------------|
| H1N1          | A/Solomon Islands/3/06 |
| H2N2          | A/Japan/305/57         |
| H3N2          | A/Wisconsin/67/05      |

#### 実施例15：HA特異的抗体の同定およびレスキュー

ヒト血液試料から精製したIg G+メモリーB細胞を9日間培養することによって、これらのメモリーB細胞を活性化し、増殖させ、分化させてIg G分泌形質細胞にした。Ig Gを含有するB細胞培地を、マイクロアレイスキャニングシステムを使用して組換え可溶性ホモ三量体HAタンパク質（表9）に結合し、標準的ELISA技法を使用してインフルエンザA全ウイルス（表10）に結合し、インフルエンザA H1N1 A/Solomon Islands/3/06またはH3N2 A/Wisconsin/67/05でのMDC K細胞のウイルス感染を阻害または中和する、Ig G抗体の存在についてスクリーニングした。表12、13、および14に示したように、39のBCCウェルがいくつかのウイルス、HA、または中和プロファイルを有するIg G抗体を含有することが同定され、次いで抗体の可変領域を対応するB細胞培養液からクローニングした。

20

【0763】

30

各BCCウェルからのモノクローナル重鎖および軽鎖対を用いた一過性トランスフェクションを293E細胞に行って、抗体を再構成および産生した。次いで再構成された抗体の上清を、レスキューされた抗HA抗体を同定するために、マイクロアレイスキャニングシステムを使用して組換え可溶性ホモ三量体HAタンパク質（表9）に結合し、標準的ELISA技法を使用して全インフルエンザAウイルス（表11）に結合し、インフルエンザA H1N1 A/Solomon Islands/3/06、および/またはH1N1 A/California/04/09、および/またはH3N2 A/Wisconsin/67/05でのMDC K細胞のウイルス感染を阻害または中和する、Ig Gについてスクリーニングした。前述の標的に対するヒトIg G抗体の結合および中和を、専売の陽性対照抗体TCN-032（インフルエンザAのマトリックス2タンパク質のN末端に特異的、米国特許出願第12/795,618号）の結合、または幅広くHA特異的な非中和mAb TCN-504（3251K17としても公知であり、本明細書に記載されている）、およびこれらの同じ標的に対する専売の陰性対照抗体TCN-202（ヒトサイトメガロウイルスgB上のAD2部位Iエピトープに特異的）の結合と比較した。

40

【0764】

レスキューされた抗体の配列を決定する。さらに、抗体配列をコードするポリヌクレオチドのそれぞれの配列を決定する。

【0765】

実施例16：不活化全インフルエンザAビリオンを使用する、B細胞培養上清またはモ

50

ノクロールトランスフェクション上清中のIgGの結合プロフィール

BCC SNまたはモノクロールトランスフェクション上清中のヒトmAbが精製ウイルスに結合するか否かを決定するために、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を以下の方法に従って行った。簡単に言えば、様々な精製インフルエンザAウイルスサブタイプ株を、ELISAプレート上に直接コーティングした。次いで、表12に示したmAbのBCC上清、または表15に示したモノクロールトランスフェクション上清の1つの希釈液、および陽性対照抗体(TCN-032)の様々な希釈液を、ウイルスがコーティングされたウェルに添加した。非結合抗体を洗浄して除き、結合抗体をHRPに結合体化された抗ヒト抗体で検出した。色素原(TMB)がHRP結合体によって酸化され、青色になると、抗インフルエンザ抗体の存在が検出された。HClの添加によって反応を停止すると、抗体陽性ウェルが黄色に変わる。黄色は、450nmで最大の吸光度を有する。

10

#### 【0766】

方法：

Microton(商標)プレートに3μg/mlの不活化インフルエンザAビリオンを25μl/ウェルでコーティングする。

プレートを4℃で一晩インキュベートする。

4℃からプレートを取り出し、EL405x(洗浄プログラム：ELISA\_\_4x\_\_wash)を使用して、カルシウムおよびマグネシウムを含むリン酸緩衝食塩水(Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>を含むPBS)で4回洗浄する。

20

プレートに1%のミルク/PBSを20μl/ウェルで添加する。

6μg/mlの1:3希釈液によって対照mAb曲線を作成する。

5μlの各BCC SNまたはモノクロール過性トランスフェクション上清および対照mAb曲線を、プレートマップに従ってプレートにスタンプする。

室温(RT)で2時間(hr)インキュベートする。

EL405x(洗浄プログラム：ELISA\_\_4x\_\_wash)を使用して、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>を含むPBSでプレートを4回洗浄する。

1:5000に希釈したポリクローナル抗体(pAb)ヤギ抗ヒト(αHuman)IgG Fcセイヨウワサビ・ペルオキシダーゼ(HRP)を25μl/ウェルで添加する。

30

RTで1hrインキュベートする。

EL405x(洗浄プログラム：ELISA\_\_4x\_\_wash)を使用して、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>を含むPBSでプレートを4回洗浄する。

希釈無しでUltima-TMB(3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン)を25μl/ウェルで添加する。

RTで30分(min)展開する。

0.3Mの濃度の塩酸(HCl)を25μl/ウェルで添加することにより停止する。

Spectromaxを用いて450nmでプレートを読み取る。

#### 【0767】

以下の対照抗体のうちの1つまたは複数をこれらの実験に使用した：TCN-504(3251\_\_K17としても公知であり、本明細書に記載されている)、TCN-032(8I10としても公知、インフルエンザA M2タンパク質に特異的)、およびTCN-202(2N9としても公知、ヒトサイトメガロウイルスgB上のAD2部位エピトープに特異的)タンパク質。

40

#### 【0768】

以下の精製ウイルスをこれらの実験に使用した：A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)(配列番号728)、A/Japan/305/1957(H2N2)(配列番号729)、A/Wisconsin/67/2005(H3N2)(配列番号730)。表15に示したように、一過性トランスフェクション上清中のヒトモノクローナル抗体は、H1N1、H2N2、および/またはH3N2ウイルスのうちの1つまたは複수에強く結合し、元のBCC SN(表12)中のIgG抗体のウイルス結

50

合プロフィールを再現する。

#### 【0769】

実施例17：三量体HAを使用する、B細胞培養上清またはモノクローナルトランスフェクション上清中のIgGの結合プロフィール

BCC SNまたはモノクローナルトランスフェクション上清中のヒトmAbが組換えホモ三量体HAタンパク質の1つまたは複数に結合するか否かを決定するために、マイクロアレイスキャニングシステムを以下の方法に従って使用した。20枚のNexterion P (Schott) ガラススライドを3mg/mlのヤギ抗ヒト、Fc特異的抗体とともに加湿チャンバー内で一晚インキュベートする。Nexterion Pスライドは、捕捉抗体に結合するNHSエステル反応基で終わるヒドロゲルを含有する。次いで、50mMのNaBorate (pH 8.0) 緩衝液中の50mMのエタノールアミンを使用して揺り動かしながら1時間反応をクエンチし、その後超純水で3回洗浄する。トランスフェクション上清を384ウェルアレイのソースプレートに移す。BCCまたはモックトランスフェクション培地中の3μg/mlから開始して0μg/mlで終わる抗体の8点の3倍連続希釈液で対照アレイソースプレートを作製する。BCCまたはトランスフェクション上清アレイソースプレートおよび対照プレートの両方を、20枚の準備したスライドとともにAushon 2470マイクロアレイプリンター上にロードする。

#### 【0770】

マイクロアレイを、プリントされるトランスフェクション上清の数に応じて、多様な数の特長および複製物を伴って、48のサブアレイブロックにプリントする。プリントされたマイクロアレイを、プリンターの湿度制御されたチャンバー(80%)内で、プリント後少なくとも1時間(一晚まで)静置させる。次いでこれらをプリンターから迅速に取り出し、洗浄し、スピン乾燥させて、試料をインキュベートするためのスライドを準備する。リフタースリップを各スライド上に配置し、試料90μlをそれぞれに添加する。合計20枚のスライドについて各スライドに、18の所定濃度のV5-タグ付きHA三量体の1つ、1μg/mlのセイヨウワサビ・ペルオキシダーゼヤギ抗ヒトH+L特異的抗体、またはブランクを載せる。次いでスライドを、加湿チャンバー内で、室温で一晩インキュベートする。洗浄し、スピン乾燥させ、新しいリフタースリップを適用した後、抗ヒトIgGとともにインキュベートされたスライドを除く19枚のスライドを、1:1000に希釈したビオチンに結合体化された抗V5とともに1時間インキュベートする。その後、スライドを再び洗浄し、乾燥させ、NeutrAvidin-HRPの1:300の希釈液とともに1時間インキュベートするように準備した。さらに洗浄し、乾燥させ、準備した後、20枚すべてのスライドを、キットの指示書に従ってTyramide-Alexa Fluor試薬とともに1時間インキュベートする。最終的な洗浄および乾燥の後、594nmの励起波長および619nm~641nmの範囲の発光帯で、Axon Genepix 4300Aでスライドをスキャンする。Axon Genepixソフトウェアを使用してデータを収集し、次いで結合プロフィールについて分析する。

#### 【0771】

方法：

1. ヤギ抗ヒト、Fc特異的抗体(Jackson Immuno、10mg/ml)をPBS 0.05 & Tween中で3mg/mlに希釈し、リフタースリップ(Thermo)の下で、90μlを使用して20枚のNexterion Pスライド(Schott)に適用する。
2. 加湿チャンバー内で、室温で一晩インキュベートする。
3. リフタースリップを取り除いて、pH 8.0の50mMの四ホウ酸ナトリウム十水合物(Fisher、S248-500)中の50mMのエタノールアミン(Fisher)ですべてのスライドをクエンチする。
4. 室温でインキュベートしながら1時間クエンチする。
5. すべてのスライドを洗浄する(揺り動かしながら、3×2分のMilliQ水洗浄)。

。

6. すべてのスライドをAushon 2470 Micro Arrayプリンター上にロードする。

7. トランスフェクション培地中に対照抗体を添加して、 $3\mu\text{g}/\text{ml}$ から開始して $0\mu\text{g}/\text{ml}$ で終わる抗体の8点の3倍連続希釈液を形成することによって対照プレートを準備する。対照希釈液を4つのアレイソースプレート(Thermo)に移す。

8. すべてのアレイソースプレート、対照、および試料をAushon 2470マイクロアレイプリンター上にロードし、すべての必要な流体レベルを確認した後、堆積を始める。複製物の数は、プリントされるトランスフェクション上清の数に基づく。一般に1~10の複製物である。

9. 堆積後、少なくとも1時間~一晩スライドを静置させる。

10. 直ちに洗浄し(2%のTween 20を含むPBS、5分; Milli Q水、2分、3×)、スピン乾燥させる(2000 RPMで1分間)。

11. リフタースリップを使用して、以下の濃度のHA  $90\mu\text{l}$ を適用する:

【0772】

【化196】

| ホモ三量体のHA-株                                         | [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|
| A/California/4/09 - H1N1                           | 5                           |
| A/Solomon Islands/3/06 - H1N1                      | 5                           |
| A/Japan/305/57 - H2N2                              | 5                           |
| A/Wisconsin/67/05 - H3N2                           | 20                          |
| A/swine/Ontario/01911-2/99 - H4N6                  | 5                           |
| A/Vietnam/1203/04 - H5N1                           | 20                          |
| A/Indonesia/5/05 - H5N1                            | 0.5                         |
| A/Egypt/3300-NAMRU3/08 - H5N1                      | 0.5                         |
| A/Common magpie/Hong Kong/5052/07 - H5N1           | 0.5                         |
| A/Anhui/1/05 - H5N1                                | 0.5                         |
| A/chicken/Vietnam/NCVD-016/08 - H5N1               | 0.5                         |
| A/northern shoveler/California/HKWF115/2007 - H6N1 | 0.5                         |
| A/Netherlands/219/03 - H7N7                        | 0.5                         |
| A/duck/Yangzhou/02/2005 - H8N4                     | 5                           |
| A/Hong Kong/2108/03 - H9N2                         | 5                           |
| A/South Carolina/1/18 - H1N1                       | 20                          |
| A/Hong Kong/1073/99                                | 20                          |
| A/Hong Kong/156/97 - H5N1                          | 5                           |

1×PBS、0.05%のTween 20、10%のブロッカーカゼイン(Thermo、#37528)を使用してホモ三量体HAを所望の濃度にする。

12. 加湿チャンバー内で、室温で一晩インキュベートする。

13. 直ちに洗浄し(2%のTween 20を含むPBS、5分; Milli Q水、2分、3×)、スピン乾燥させる(2000 RPMで1分間)。

14. リフタースリップを使用して、抗ヒトIgG(H&L)-HRPとともに以前にインキュベートしたスライドを除くすべてのスライドを、1×PBS 0.05%のTween 20中 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗V5ビオチン(AbD Serotec、MCA1360B)  $90\mu\text{l}$ とともに加湿チャンバー内で、室温で1時間インキュベートする。

15. 直ちに洗浄し(2%のTween 20を含むPBS、5分; Milli Q水、2分



、3×)、スピン乾燥させる(2000RPMで1分間)。

16. リフタースリップを使用して、セイヨウワサビ・ペルオキシダーゼが結合体化されたNeutrAvidin(Pierce#31030)90μlとともに加湿チャンバー内で、室温で1時間インキュベートする。

17. 直ちに洗浄し(2%のTween 20を含むPBS、5分; MilliQ水、2分、3×)、スピン乾燥させる(2000RPMで1分間)。

18. キットの指示書(TSA Kit #25、Invitrogen、T20935)に従ってTyramide Signal Amplification試薬を調製する。簡単に言えば、過酸化水素溶液1μlを増幅緩衝液200μl中に希釈する。過酸化水素/増幅緩衝液の溶液20μlを採取し、新鮮な増幅緩衝液1940μlに添加する。次いでTyramide-Alexa Fluor 40μlを添加し、合計2mlの増幅試薬を得る。

19. 20枚すべてのスライドを増幅試薬とともに加湿チャンバー内で、室温で1時間インキュベートする。

20. 直ちに洗浄し(2%のTween 20を含むPBS、5分; MilliQ水、2分、3×)、スピン乾燥させる(2000RPMで1分間)。

21. 594nmの励起波長および619nm~641nmの範囲の発光帯でのAxon GenePix 4300A、または同様の能力を有する光学スキャナーですべてのスライドをスキャンする。

22. GenePix Pro 7または同様のソフトウェアを使用して各スライド上に鑄型を与え、特長データを収集する。

23. 各HA三量体への結合プロファイルについて特長データを分析する。

#### 【0773】

表16に示したように、一過性トランスフェクション上清中のヒトモノクローナル抗体は、組換えホモ三量体HAタンパク質のうちの1つまたは複数に強く結合し、元のBCC SN(表12)中のIgG抗体のウイルス結合プロファイルを再現する。

#### 【0774】

実施例18: B細胞培養上清またはモノクローナルトランスフェクション上清中のIgGの中和プロファイル

完全DMEM培地(10%のFBS、1×ペニシリン/ストレプトマイシン、1×Glutamax(商標)、1×ピルビン酸ナトリウムを補充)中に、384ウェルプレート(1ウェル当たり3×10<sup>3</sup>個の細胞でMDCK細胞を蒔き、37℃で一晩インキュベートした。

#### 【0775】

インフルエンザAウイルスを、BCC上清またはモノクローナルトランスフェクション上清または陽性対照中和モノクローナル抗体(MAb)とともにプレインキュベートし、所望の濃度で、プールしたBCC上清中またはモックトランスフェクション上清中に希釈し、37℃で一晩(約16時間)インキュベートした。ボイドボリュームおよび希釈液は、37℃で、Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、200mMのマノース、および1%のBSAを含むPBS中で作製し、全容積は30μl/ウェルであった。

#### 【0776】

各試料ウェルは:

(a) 20μl/ウェルのBCC上清;または

(b) 20μl/ウェルのモノクローナルトランスフェクション

(c) 10μl/ウェル中、3000IU/ウェルのA/Solomon Islands/03/2006(H1N1);または

(e) 10μl/ウェル中、3000IU/ウェルのA/California/04/2009(H1N1);または

(f) 10μl/ウェル中、3000IU/ウェルのA/Wisconsin/67/05(H3N2)

10

20

30

40

50

を含有していた。

【0777】

感染前に、PBS、 $Mg^{2+}$ 、および $Ca^{2+}$ を含有する溶液を用いて $60\mu l$ ／ウェルでMDCK細胞を1回洗浄した。洗浄後、ウイルス／mAb混合物 $25\mu l$ を移し、 $37^{\circ}C$ で4時間感染を進めた。

【0778】

4時間感染させた後、MDCK細胞を完全DMEMで2回洗浄した。最後の洗浄後、 $25\mu l$ ／ウェルの完全DMEMが残っており、プレートを $37^{\circ}C$ で一晩インキュベートした。

【0779】

一晩インキュベートした後、培地を除去し、BD Cytifix／Cytoperm（商標）（カタログ番号51-2090KZ） $20\mu l$ を各ウェルに添加し、室温（RT）で30分間インキュベートした。次に、M384 Atlasプレート洗浄機を使用してウェルを3回洗浄した。

【0780】

最後の洗浄後、 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、および1%のBSAを含むPBS中 $100\mu g/ml$ のウサギIgG（Sigma）を $15\mu l$ ／ウェルで添加し、RTで少なくとも5分間インキュベートした。 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、および1%のBSAを含むPBS中 $2\mu g/ml$ の抗M2e mAb TCN-032を $20\mu l$ ／ウェルで各ウェルに添加し、室温で少なくとも30分間インキュベートした。 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ を含むPBSを用いて、Atlasプレート洗浄機を使用してウェルを1回洗浄した。 $2\mu g/ml$ のAlexa Fluor（登録商標）647抗ヒトIgG H+L（Invitrogen（商標））および $20\mu g/ml$ のHoechst 33342（Invitrogen（商標））を $20\mu l$ ／ウェルで添加し、暗所中、室温で45分間インキュベートした。 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ を含むPBSを用いて、Atlasプレート洗浄機を使用してウェルを3回洗浄した。 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、および1%のBSAを含むPBS  $20$ マイクロリットルを各ウェルに添加し、プレートを黒色シールテープでシールした。IN Cell分析器を使用してスキャンすることによってプレートを分析した。具体的には、IN Cell Developerソフトウェア、Protocol「384GG Hoechst AF647 4x」を使用してスキャンを行った。スキャンの分析は、Developer Tool Boxソフトウェア、Protocol「Cellular Binding Nuclei GG Density 4」を使用して行った。

【0781】

アッセイにより、インフルエンザA感染症を個々に中和した上清を十分に検出することができた。任意のカットオフを150核タンパク質（NP）＋細胞以下とし、破壊細胞単層を有するウェルを減じた場合、合計122ウェルに陽性のスコアを付けた。

【0782】

この方法を使用して同定された例示的なインフルエンザ中和抗体は、

【0783】

10

20

30

## 【数 7】

TCN-522 (3212\_I12), TCN-521 (3280\_D18), TCN-523 (5248\_A17), TCN-563 (5237\_B21),  
 TCN-526 (5084\_C17), TCN-527 (5086\_C06), TCN-528 (5087\_P17), TCN-529 (5297\_H01),  
 TCN-530 (5248\_H10a), TCN-531 (5091\_H13), TCN-532 (5262\_H18), TCN-533 (5256\_A17),  
 TCN-534 (5249\_B02), TCN-535 (5246\_P19), TCN-536 (5095\_N01), TCN-537 (3194\_D21),  
 TCN-538 (3206\_O17), TCN-539 (5056\_A08), TCN-540 (5060\_F05), TCN-541 (5062\_M11),  
 TCN-542 (5079\_A16), TCN-543 (5081\_G23), TCN-544 (5082\_A19), TCN-545 (5082\_I15),  
 TCN-546 (5089\_L08), TCN-547 (5092\_F11), TCN-548 (5092\_P01), TCN-549 (5092\_P04),  
 TCN-550 (5096\_F06), TCN-551 (5243\_D01), TCN-552 (5249\_I23), TCN-553 (5261\_C18),  
 TCN-554 (5277\_M05), TCN-555 (5246\_L16), TCN-556 (5089\_K12), TCN-557 (5081\_A04),  
 TCN-558 (5248\_H10b), TCN-559 (5097\_G08), TCN-560 (5084\_P10), および TCN-504  
 (3251\_K17).

10

である。これらの抗体のいくつかの個々の中和活性を表 17 に示す。

## 【0784】

TCN-504 (3251\_K17)、TCN-556 (5089\_K12)、TCN-557 (5081\_A04)、TCN-559 (5097\_G08)、および TCN-560 (5084\_P10) を含むいくつかの抗体は、非中和性である場合があると同定された。これらの抗体は、本発明の中和抗体と同様に、配列バリエーションおよびコンフォメーションバリエーションを含む幅広い範囲の HA タンパク質に結合する。本発明の特定の実施形態では、TCN-504 (3251\_K17)、TCN-556 (5089\_K12)、TCN-557 (5081\_A04)、TCN-559 (5097\_G08)、および TCN-560 (5084\_P10) を含む非中和抗体は、抗体-薬物結合体として使用することができる。

20

## 【0785】

【表 1 2】

表 12: ウイルス結合についての ELISA による BCC SN スクリーニングの要約

| Theraclone<br>mAb ID | BCCウエル<br>D | ELISA: ウイルス結合(OD <sub>450</sub> ) |                    |                       |                      | Theraclone<br>mAb ID | BCCウエル<br>D | ELISA: ウイルス結合(OD <sub>450</sub> ) |                    |                       |
|----------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|
|                      |             | A/<br>Solomon<br>Islands/<br>3/06 | A/Japan/<br>305/57 | A/Wisconsin/<br>67/05 | A/Wisconsin/<br>H3N2 |                      |             | A/Solomon<br>Islands/<br>3/06     | A/Japan/<br>305/57 | A/Wisconsin/<br>67/05 |
| TCN-521              | 3280_D18    | 3.70                              | 3.10               | 1.10                  | H3N2                 | TCN-542              | 5079_A16    | 3.66                              | 0.08               | H3N2                  |
| TCN-522              | 3212_I12    | 2.12                              | ND                 | 0.07                  | H3N2                 | TCN-543              | 5081_G23    | 3.63                              | 3.62               | H3N2                  |
| TCN-523              | 5248_A17    | 3.47                              | 1.62               | 0.08                  | H3N2                 | TCN-544              | 5082_A19    | 0.32                              | 0.07               | H3N2                  |
| TCN-563              | 5237_B21    | 3.62                              | 1.23               | 0.07                  | H3N2                 | TCN-545              | 5082_I15    | 3.32                              | 0.06               | H3N2                  |
| TCN-526              | 5084_C17    | 0.06                              | 0.07               | 3.65                  | H3N2                 | TCN-546              | 5089_L08    | 1.95                              | 0.06               | H3N2                  |
| TCN-527              | 5086_C06    | 3.03                              | 1.48               | 0.07                  | H3N2                 | TCN-547              | 5092_F11    | 0.06                              | 0.07               | H3N2                  |
| TCN-528              | 5087_P17    | 3.62                              | 2.82               | 0.24                  | H3N2                 | TCN-548              | 5092_P01    | 0.09                              | 0.09               | H3N2                  |
| TCN-529              | 5297_H01    | 0.07                              | ND                 | 3.62                  | H3N2                 | TCN-549              | 5092_P04    | 0.09                              | 0.08               | H3N2                  |
| TCN-530              | 5248_H10    | 3.52                              | 1.73               | 0.06                  | H3N2                 | TCN-550              | 5096_F06    | 0.06                              | 0.06               | H3N2                  |
| TCN-531              | 5091_H13    | 3.23                              | 0.67               | 3.45                  | H3N2                 | TCN-551              | 5243_D01    | 3.35                              | 0.19               | H3N2                  |
| TCN-532              | 5262_H18    | 0.06                              | 0.07               | 3.67                  | H3N2                 | TCN-552              | 5249_I23    | 3.57                              | 0.71               | H3N2                  |
| TCN-533              | 5256_A17    | 3.54                              | 1.10               | 0.10                  | H3N2                 | TCN-553              | 5261_C18    | 3.60                              | 2.54               | H3N2                  |
| TCN-534              | 5249_B02    | 3.55                              | 2.56               | 0.07                  | H3N2                 | TCN-554              | 5277_M05    | 0.06                              | ND                 | H3N2                  |
| TCN-535              | 5246_P19    | 3.43                              | 1.46               | 0.08                  | H3N2                 | TCN-555              | 5246_L16    | 2.89                              | 0.60               | H3N2                  |
| TCN-536              | 5095_N01    | 3.63                              | 0.08               | 3.66                  | H3N2                 | TCN-556              | 5089_K12    | 2.70                              | 2.41               | H3N2                  |
| TCN-537              | 3194_D21    | 3.24                              | ND                 | 0.06                  | H3N2                 | TCN-557              | 5081_A04    | 2.32                              | 2.70               | H3N2                  |
| TCN-538              | 3206_O17    | 3.47                              | ND                 | 0.07                  | H3N2                 | TCN-559              | 5097_G08    | 3.68                              | 1.25               | H3N2                  |
| TCN-539              | 5056_A08    | 0.06                              | 0.06               | 2.85                  | H3N2                 | TCN-560              | 5084_P10    | 3.63                              | 2.07               | H3N2                  |
| TCN-540              | 5060_F05    | 0.07                              | 3.62               | 3.65                  | H3N2                 | TCN-202              | 2N9         | ND                                | ND                 | H3N2                  |
| TCN-541              | 5062_M11    | 3.44                              | 0.06               | 0.25                  | H3N2                 | TCN-504              | 3251_K17    | ND                                | ND                 | H3N2                  |
|                      |             |                                   |                    |                       |                      | TCN-032              | 8I10        | 3.61                              | 3.61               | H3N2                  |

【表 13 - 1】

表13: 組換えホモ三量体HAへのウイルス結合についてのBCC SNスクリーニングの要約

| Theracomb ID | BCC ウェル ID | 三量体HA結合 : RLU            |                                   |                                 |                      |                          |                                   |                        |                          |                      |                                 |                      |                        |                             |                                     |                           |                     | A/<br>Hong<br>Kong/<br>1073/99<br>H9N2 |
|--------------|------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------------------|
|              |            | A/<br>California<br>H1N1 | A/<br>Solomon<br>Islands/<br>H1N1 | A/<br>South<br>Carolina<br>H1N1 | A/<br>Japan/<br>H2N2 | A/<br>Wisconsin/<br>H3N2 | A/<br>Ontario/<br>H1N1-2/<br>H4N6 | A/<br>Vietnam/<br>H1N1 | A/<br>Indonesia/<br>H5N1 | A/<br>Egypt/<br>H5N1 | A/<br>common<br>magpie/<br>H5N1 | A/<br>Anhui/<br>H5N1 | A/<br>chicken/<br>H5N1 | A/<br>Hong<br>Kong/<br>H5N1 | A/<br>northern<br>shoveler/<br>H5N1 | A/<br>Netherland/<br>H7N7 | A/<br>duck/<br>H8N4 | A/<br>Hong<br>Kong/<br>H9N2            |
| TCN-521      | 3280 D18   | 25726                    | 39644                             | ND                              | 6732                 | 2298                     | 210                               | 196                    | 31473                    | 47871                | 13528                           | 487                  | 32390                  | ND                          | 47991                               | 2496                      | 11659               | 93                                     |
| TCN-522      | 3212 I12   | 5019                     | 38914                             | ND                              | 989                  | 302                      | 156                               | 145                    | 67                       | ND                   | ND                              | ND                   | ND                     | ND                          | ND                                  | ND                        | 502                 | 639                                    |
| TCN-523      | 5248 A17   | 34721                    | 37916                             | ND                              | 5111                 | 22568                    | 1288                              | 3383                   | 45815                    | 36471                | 45837                           | 5705                 | 48880                  | ND                          | 46908                               | 2336                      | 28949               | 189                                    |
| TCN-563      | 5237 B21   | 45157                    | 30005                             | ND                              | 6612                 | 40848                    | 4501                              | 4836                   | 39533                    | 27514                | 27500                           | 9581                 | 40953                  | ND                          | 27328                               | 7515                      | 46729               | 225                                    |
| TCN-526      | 5084 C17   | 203                      | 341                               | ND                              | 246                  | 49312                    | 253                               | 372                    | 46027                    | ND                   | ND                              | 20916                | 179                    | ND                          | 2100                                | 1338                      | 596                 | 36629                                  |
| TCN-527      | 5086 C06   | 27991                    | 16507                             | ND                              | 19261                | 5715                     | 7686                              | 21264                  | 23838                    | ND                   | ND                              | 21369                | 27047                  | ND                          | 30323                               | 8892                      | 28803               | 15956                                  |
| TCN-528      | 5087 P17   | 48845                    | 44804                             | ND                              | 46393                | 48795                    | 47500                             | 45577                  | 42801                    | ND                   | ND                              | 49772                | 38191                  | ND                          | 46781                               | 49251                     | 38362               | 41966                                  |
| TCN-529      | 5297 H01   | 434                      | 179                               | ND                              | 435                  | 51631                    | 235                               | 101                    | 44085                    | 53394                | 302                             | 39376                | 410                    | ND                          | 533                                 | 1165                      | 771                 | 42271                                  |
| TCN-530      | 5248 H10   | 46600                    | 32801                             | ND                              | 47049                | 36846                    | 2743                              | 7152                   | 35774                    | 30430                | 42460                           | 11874                | 48341                  | ND                          | 45339                               | 2896                      | 41661               | 486                                    |
| TCN-531      | 5091 H13   | 22207                    | 51663                             | ND                              | 410                  | 7094                     | 408                               | 357                    | 37443                    | ND                   | ND                              | 3606                 | 20840                  | ND                          | 43874                               | 1969                      | 3117                | 745                                    |
| TCN-532      | 5262 H18   | 135                      | 327                               | ND                              | 176                  | 18046                    | 119                               | 440                    | 27992                    | 24500                | 134                             | 25219                | 46                     | ND                          | 511                                 | 327                       | 785                 | 29816                                  |
| TCN-533      | 5256 A17   | 29280                    | 39186                             | ND                              | 10806                | 13823                    | 1582                              | 5677                   | 44063                    | 34299                | 44511                           | 8065                 | 47704                  | ND                          | 41449                               | 2473                      | 24745               | 172                                    |
| TCN-534      | 5249 B02   | 30109                    | 44185                             | ND                              | 50626                | 7978                     | 683                               | 3435                   | 45352                    | 41381                | 32514                           | 5861                 | 56642                  | ND                          | 52429                               | 4340                      | 46537               | 165                                    |
| TCN-535      | 5245 P19   | 48576                    | 39442                             | ND                              | 26068                | 34320                    | 5950                              | 4740                   | 45592                    | 39412                | 45937                           | 6875                 | 49961                  | ND                          | 48192                               | 4757                      | 36650               | 861                                    |
| TCN-536      | 5095 N01   | 151                      | 150                               | ND                              | 121                  | 34996                    | 79                                | 146                    | 3969                     | ND                   | ND                              | 543                  | 287                    | ND                          | 2210                                | 976                       | 436                 | 1566                                   |
| TCN-537      | 3194 D21   | 21918                    | 44264                             | ND                              | 44685                | 549                      | 19                                | 80                     | 14858                    | 38168                | 18702                           | 335                  | 8617                   | ND                          | 5206                                | 1052                      | 7826                | 147                                    |
| TCN-538      | 3206 O17   | 13808                    | 33228                             | ND                              | 43002                | 6900                     | 406                               | 60                     | 26421                    | 23553                | 18746                           | 689                  | 37312                  | ND                          | 17448                               | 6531                      | 6123                | 109                                    |
| TCN-539      | 5056 A08   | 1803                     | 239                               | ND                              | 468                  | 715                      | 1579                              | 545                    | 49                       | 11420                | 3957                            | 91                   | 100                    | ND                          | 814                                 | 1698                      | 1488                | 292                                    |
| TCN-540      | 5060 F05   | 57                       | 64                                | ND                              | 2969                 | 728                      | 178                               | 63                     | 31                       | 1968                 | 113                             | 25                   | 70                     | ND                          | 131                                 | 381                       | 117                 | 22                                     |
| TCN-541      | 5062 M11   | 34                       | 51                                | ND                              | 83                   | 2923                     | 102                               | 43                     | 30                       | 1162                 | 71                              | 17                   | 40                     | ND                          | 106                                 | 381                       | 131                 | 29                                     |

【 0 7 8 7 】

10

20

30

40

表13(続き):組換えホモ三量体HAへのウイルス結合についてのBCC SNSクリーニングの要約

| 三量体HA結合 : RLU       |                  |                                   |                                           |                                          |                                |                                    |                                                    |                                     |                                  |                                                 |                                                             |                              |                                                       |                                       |                                                                      |                                          |                                           |                                        |
|---------------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| Theradone<br>mAb ID | BCC<br>ウエル<br>ID | A/<br>California<br>/4/09<br>H1N1 | A/<br>Solomon<br>Islands/<br>3/06<br>H1N1 | A/<br>South<br>Carolina/<br>1/18<br>H1N1 | A/<br>Japan/<br>305/57<br>H2N2 | A/<br>Wisconsin<br>/6/7/05<br>H3N2 | A/<br>swine/<br>Ontario/<br>01/11-2/<br>99<br>H4N6 | A/<br>Vietnam/<br>12/03 /04<br>H5N1 | A/<br>Indonesia<br>/5/05<br>H5N1 | A/<br>Egypt/<br>3300-<br>NA/VRU3/<br>08<br>H5N1 | A/<br>common<br>magpie/<br>Hong<br>Kong/<br>5052/07<br>H5N1 | A/<br>Ahuai/1/<br>05<br>H5N1 | A/<br>chicken/<br>Vietnam/<br>NCVD-<br>016/08<br>H5N1 | A/<br>Hong<br>Kong/<br>156/97<br>H5N1 | A/<br>northern<br>shoveler/<br>California<br>/HKWF11<br>5/07<br>H6N4 | A/<br>Netherlan<br>ds/<br>219/03<br>H7N7 | A/<br>duck/<br>Yangzhou<br>/02/05<br>H8N4 | A/<br>Hong<br>Kong/<br>2108/03<br>H9N2 |
| TCN-542             | 5079_A16         | 3108                              | 132                                       | ND                                       | 142                            | 1940                               | 350                                                | 306                                 | ND                               | ND                                              | ND                                                          | ND                           | 375                                                   | ND                                    | 900                                                                  | 909                                      | 332                                       | 1907                                   |
| TCN-543             | 5081_G23         | 13080                             | 511                                       | ND                                       | 197                            | 1358                               | 428                                                | 488                                 | ND                               | ND                                              | ND                                                          | 325                          | 347                                                   | ND                                    | 2128                                                                 | 661                                      | 737                                       | 131                                    |
| TCN-544             | 5082_A19         | 281                               | 179                                       | ND                                       | 187                            | 2090                               | 316                                                | 349                                 | 3052                             | ND                                              | ND                                                          | ND                           | 272                                                   | ND                                    | 1690                                                                 | 1618                                     | 464                                       | 296                                    |
| TCN-545             | 5082_I15         | 365                               | 266                                       | ND                                       | 157                            | 575                                | 289                                                | 235                                 | ND                               | ND                                              | ND                                                          | ND                           | 392                                                   | ND                                    | 1167                                                                 | 1182                                     | 656                                       | 227                                    |
| TCN-546             | 5089_F18         | 350                               | 256                                       | ND                                       | 520                            | 30209                              | 587                                                | 349                                 | 18432                            | ND                                              | ND                                                          | 2037                         | 421                                                   | ND                                    | 1354                                                                 | 1451                                     | 487                                       | 12983                                  |
| TCN-547             | 5092_F11         | 170                               | 155                                       | ND                                       | 40                             | 16932                              | 252                                                | 308                                 | 6986                             | ND                                              | ND                                                          | 1476                         | 198                                                   | ND                                    | 1005                                                                 | 401                                      | 278                                       | 3986                                   |
| TCN-548             | 5092_P01         | 234                               | 283                                       | ND                                       | 416                            | 48600                              | 240                                                | 270                                 | 17626                            | ND                                              | ND                                                          | 5381                         | 254                                                   | ND                                    | 314                                                                  | 758                                      | 184                                       | 3424                                   |
| TCN-549             | 5092_P04         | 338                               | 284                                       | ND                                       | 387                            | 30912                              | 421                                                | 312                                 | 11445                            | ND                                              | ND                                                          | 1793                         | 498                                                   | ND                                    | 1103                                                                 | 1134                                     | 844                                       | 5037                                   |
| TCN-550             | 5096_F06         | 454                               | 204                                       | ND                                       | 201                            | 26315                              | 195                                                | 277                                 | 9100                             | ND                                              | ND                                                          | 1206                         | 361                                                   | ND                                    | 964                                                                  | 939                                      | 407                                       | 2279                                   |
| TCN-551             | 5243_D01         | 53362                             | 53821                                     | ND                                       | 22633                          | 6840                               | 733                                                | 4152                                | 53543                            | 47183                                           | 45688                                                       | 4187                         | 42301                                                 | ND                                    | 52491                                                                | 786                                      | 9817                                      | 224                                    |
| TCN-552             | 5249_I23         | 35312                             | 39314                                     | ND                                       | 23832                          | 14769                              | 493                                                | 2728                                | 43559                            | 39971                                           | 42201                                                       | 4156                         | 46249                                                 | ND                                    | 38413                                                                | 1241                                     | 13115                                     | 171                                    |
| TCN-553             | 5261_C18         | 20281                             | 16271                                     | ND                                       | 25509                          | 20043                              | 2583                                               | 6560                                | 24406                            | 18828                                           | 25979                                                       | 12610                        | 24158                                                 | ND                                    | 21732                                                                | 1838                                     | 27998                                     | 273                                    |
| TCN-554             | 5277_M05         | 173                               | 115                                       | ND                                       | 328                            | 46531                              | 78                                                 | 113                                 | 32348                            | 36126                                           | 224                                                         | 10851                        | 250                                                   | ND                                    | 296                                                                  | 610                                      | 583                                       | 28594                                  |
| TCN-555             | 5246_L16         | 44903                             | 26404                                     | ND                                       | 2131                           | 9800                               | 1953                                               | 876                                 | 34539                            | 42676                                           | 16060                                                       | 1497                         | 22302                                                 | ND                                    | 49507                                                                | 3399                                     | 18390                                     | 262                                    |
| TCN-556             | 5089_K12         | 14640                             | 2846                                      | ND                                       | 5611                           | 9323                               | 5604                                               | 13823                               | 8454                             | ND                                              | ND                                                          | 3703                         | 8800                                                  | ND                                    | 11890                                                                | 10606                                    | 16910                                     | 7413                                   |
| TCN-557             | 5081_A04         | 17603                             | 40699                                     | ND                                       | 43367                          | 10218                              | 26967                                              | 47282                               | 45165                            | ND                                              | ND                                                          | 46033                        | 45545                                                 | ND                                    | 24375                                                                | 6779                                     | 50106                                     | 35309                                  |
| TCN-559             | 5097_G08         | 539                               | 7376                                      | ND                                       | 16332                          | 2402                               | 1658                                               | 21670                               | 18295                            | ND                                              | ND                                                          | 11888                        | 12935                                                 | ND                                    | 7233                                                                 | 1983                                     | 10385                                     | 2791                                   |
| TCN-560             | 5084_P10         | 49166                             | 38758                                     | ND                                       | 46720                          | 49078                              | 41599                                              | 43990                               | 35864                            | ND                                              | ND                                                          | 49133                        | 45969                                                 | ND                                    | 47303                                                                | 48519                                    | 44696                                     | 49385                                  |
| TCN-202             | 2N9              | 39                                | 46                                        | ND                                       | 85                             | 252                                | 75                                                 | 53                                  | 24                               | 1275                                            | 162                                                         | 25                           | 69                                                    | ND                                    | 105                                                                  | 348                                      | 196                                       | 50                                     |
| TCN-504             | 3251_K17         | 3326                              | 24140                                     | ND                                       | 4091                           | 40516                              | 14669                                              | 196                                 | 43259                            | 44352                                           | 17038                                                       | 26175                        | 38456                                                 | ND                                    | 7869                                                                 | 47190                                    | 14137                                     | 454                                    |
| TCN-032             | 8110             | ND                                | ND                                        | ND                                       | ND                             | ND                                 | ND                                                 | ND                                  | ND                               | ND                                              | ND                                                          | ND                           | ND                                                    | ND                                    | ND                                                                   | ND                                       | ND                                        | ND                                     |

40

【表 1 4】

表14:ウイルス中和についてのBCC SNスクリーニングの要約

| Theraclone<br>mAb ID | BCCウエル<br>ID | %中和                                       |                                   | Theraclone<br>mAb ID | BCCウエルID | %中和                                       |                                   |
|----------------------|--------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------|-------------------------------------------|-----------------------------------|
|                      |              | A/<br>Solomon<br>Islands/<br>3/06<br>H1N1 | A/<br>Wisconsin/<br>67/05<br>H3N2 |                      |          | A/<br>Solomon<br>Islands/<br>3/06<br>H1N1 | A/<br>Wisconsin/<br>67/05<br>H3N2 |
| TCN-522              | 3212_I12     | 33                                        | 0                                 | TCN-542              | 5079_A16 | 98                                        | 51                                |
| TCN-521              | 3280_D18     | 99                                        | ND                                | TCN-543              | 5081_G23 | 100                                       | 55                                |
| TCN-523              | 5248_A17     | 69                                        | 21                                | TCN-544              | 5082_A19 | 95                                        | 62                                |
| TCN-563              | 5237_B21     | 78                                        | 1                                 | TCN-545              | 5082_I15 | 98                                        | 72                                |
| TCN-526              | 5084_C17     | 0                                         | 100                               | TCN-546              | 5089_L08 | 0                                         | 100                               |
| TCN-527              | 5086_C06     | 12                                        | 0                                 | TCN-547              | 5092_F11 | 0                                         | 100                               |
| TCN-528              | 5087_P17     | 0                                         | 15                                | TCN-548              | 5092_P01 | 0                                         | 97                                |
| TCN-529              | 5297_H01     | 0                                         | 99                                | TCN-549              | 5092_P04 | 0                                         | 99                                |
| TCN-530              | 5248_H10     | 64                                        | 4                                 | TCN-550              | 5096_F06 | 0                                         | 100                               |
| TCN-531              | 5091_H13     | 65                                        | 80                                | TCN-551              | 5243_D01 | 100                                       | 19                                |
| TCN-532              | 5262_H18     | 11                                        | 99                                | TCN-552              | 5249_I23 | 57                                        | 0                                 |
| TCN-533              | 5256_A17     | 56                                        | 0                                 | TCN-553              | 5261_C18 | 87                                        | 0                                 |
| TCN-534              | 5249_B02     | 86                                        | 0                                 | TCN-554              | 5277_M05 | 42                                        | 100                               |
| TCN-535              | 5246_P19     | 82                                        | 1                                 | TCN-555              | 5246_L16 | 48                                        | ND                                |
| TCN-536              | 5095_N01     | 75                                        | 100                               | TCN-556              | 5089_K12 | 0                                         | 4                                 |
| TCN-537              | 3194_D21     | 89                                        | 5                                 | TCN-557              | 5081_A04 | 0                                         | 2                                 |
| TCN-538              | 3206_O17     | 35                                        | 0                                 | TCN-559              | 5097_G08 | 82                                        | ND                                |
| TCN-539              | 5056_A08     | 97                                        | 62                                | TCN-560              | 5084_P10 | 94                                        | ND                                |
| TCN-540              | 5060_F05     | 100                                       | 75                                | TCN-202              | 2N9      | ND                                        | ND                                |
| TCN-541              | 5062_M11     | 89                                        | 99                                | TCN-504              | 3251_K17 | ND                                        | ND                                |
|                      |              |                                           |                                   | TCN-032              | 8I10     | ND                                        | ND                                |

【表 15 - 1】

表15:ウイルス結合についてのELISAによるモノクローナル抗体トランスフェクション上清スクリーニングの要約

|                               | Theraclone<br>mAb ID | BCCウェルID | ELISA:ウイルス結合(OD <sub>450</sub> )        |                        |                               |
|-------------------------------|----------------------|----------|-----------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
|                               |                      |          | A/ Solomon<br>Islands/ 3/0<br>6<br>H1N1 | A/Japan/305/<br>57H2N2 | A/<br>Wisconsin/67/0<br>5H3N2 |
| モノクローナルト<br>ランスフェクシ<br>ョンセット1 | TCN-523              | 5248_A17 | 3.59                                    | 1.69                   | 0.09                          |
|                               | TCN-504              | 3251_K17 | 3.65                                    | 3.65                   | 3.65                          |
|                               | TCN-202              | 2N9      | 0.07                                    | 0.07                   | 0.07                          |
| モノクローナルト<br>ランスフェクシ<br>ョンセット2 | TCN-522              | 3212_I12 | 3.48                                    | 0.61                   | 0.07                          |
|                               | TCN-526              | 5084_C17 | 0.08                                    | 0.07                   | 0.31                          |
|                               | TCN-527              | 5086_C06 | 3.69                                    | 3.63                   | 0.14                          |
|                               | TCN-528              | 5087_P17 | 3.66                                    | 3.64                   | 0.23                          |
|                               | TCN-563              | 5237_B21 | 3.60                                    | 0.84                   | 0.09                          |
|                               | TCN-504              | 3251_K17 | 3.65                                    | 3.62                   | 3.65                          |
|                               | TCN-523              | 5248_A17 | 3.67                                    | 1.39                   | 0.09                          |
|                               | TCN-202              | 2N9      | 0.08                                    | 0.07                   | 0.07                          |
| モノクローナルト<br>ランスフェクシ<br>ョンセット3 | TCN-531              | 5091_H13 | 0.10                                    | 0.09                   | 3.59                          |
|                               | TCN-530              | 5248_H10 | 3.62                                    | 3.43                   | 0.21                          |
|                               | TCN-529              | 5297_H01 | 0.16                                    | 0.10                   | 3.65                          |
|                               | TCN-533              | 5256_A17 | 3.61                                    | 3.65                   | 0.22                          |
|                               | TCN-532              | 5262_H18 | 0.13                                    | 0.08                   | 3.43                          |
|                               | TCN-504              | 3251_K17 | 3.63                                    | 3.64                   | 3.65                          |
|                               | TCN-523              | 5248_A17 | 3.59                                    | 3.47                   | 0.15                          |
|                               | TCN-202              | 2N9      | 0.10                                    | 0.08                   | 0.08                          |
| モノクローナルト<br>ランスフェクシ<br>ョンセット4 | TCN-535              | 5246_P19 | 3.52                                    | 2.45                   | 0.10                          |
|                               | TCN-534              | 5249_B02 | 3.50                                    | 2.45                   | 0.08                          |
|                               | TCN-536              | 5095_N01 | 3.52                                    | 0.06                   | 3.61                          |
|                               | TCN-504              | 3251_K17 | 3.52                                    | 3.51                   | 3.59                          |
|                               | TCN-523              | 5248_A17 | 3.43                                    | 1.73                   | 0.09                          |
|                               | TCN-202              | 2N9      | 0.10                                    | 0.08                   | 0.07                          |

【 0 7 9 0 】



【表 15 - 2】

表15(続き):ウイルス結合についてのELISAによるモノクローナル抗体トランスフェクション上清スクリーニングの要約

|                               | Theraclone<br>mAb ID | BCCウェルID | ELISA:ウイルス結合(OD <sub>450</sub> )       |                            |                               |
|-------------------------------|----------------------|----------|----------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|                               |                      |          | A/ Solomon<br>Islands/<br>3/06<br>H1N1 | A/<br>Japan/305/57<br>H2N2 | A/<br>Wisconsin/67/05<br>H3N2 |
| モノクローナルト<br>ランスフェクショ<br>ンセット5 | TCN-537              | 3194_D21 | 3.56                                   | 3.48                       | 0.11                          |
|                               | TCN-538              | 3206_O17 | 3.59                                   | 3.37                       | 0.12                          |
|                               | TCN-539              | 5056_A08 | 0.07                                   | 0.07                       | 0.13                          |
|                               | TCN-540              | 5060_F05 | 0.09                                   | 3.61                       | 3.62                          |
|                               | TCN-541              | 5062_M11 | 3.63                                   | 0.07                       | 0.07                          |
|                               | TCN-542              | 5079_A16 | 3.60                                   | 0.07                       | 0.23                          |
|                               | TCN-543              | 5081_G23 | 3.63                                   | 3.64                       | 2.23                          |
|                               | TCN-544              | 5082_A19 | 0.07                                   | 0.07                       | 3.65                          |
|                               | TCN-545              | 5082_I15 | 1.36                                   | 0.10                       | 3.62                          |
|                               | TCN-546              | 5089_L08 | 3.67                                   | 0.07                       | 3.67                          |
|                               | TCN-547              | 5092_F11 | 0.09                                   | 0.09                       | 0.13                          |
|                               | TCN-548              | 5092_P01 | 0.13                                   | 0.09                       | 3.63                          |
|                               | TCN-549              | 5092_P04 | 0.09                                   | 0.08                       | 0.46                          |
|                               | TCN-550              | 5096_F06 | 0.13                                   | 0.08                       | 3.62                          |
|                               | TCN-551              | 5243_D01 | 3.65                                   | 0.10                       | 0.27                          |
|                               | TCN-552              | 5249_I23 | 3.61                                   | 2.68                       | 0.27                          |
|                               | TCN-553              | 5261_C18 | 3.56                                   | 3.28                       | 0.17                          |
|                               | TCN-554              | 5277_M05 | 0.18                                   | 0.11                       | 3.40                          |
|                               | TCN-555              | 5246_L16 | 3.57                                   | 2.10                       | 0.13                          |
|                               | TCN-556              | 5089_K12 | 3.64                                   | 3.64                       | 0.34                          |
|                               | TCN-557              | 5081_A04 | 3.58                                   | 3.59                       | 3.47                          |
|                               | TCN-558              | 5248_H10 | 3.52                                   | 3.31                       | 0.20                          |
|                               | TCN-559              | 5097_G08 | 1.16                                   | 2.29                       | 2.39                          |
|                               | TCN-560              | 5084_P10 | 3.52                                   | 3.55                       | 0.30                          |
|                               | TCN-504              | 3251_K17 | 3.60                                   | 3.59                       | 3.60                          |
|                               | TCN-523              | 5248_A17 | 3.62                                   | 2.56                       | 0.14                          |
|                               | TCN-202              | 2N9      | 0.07                                   | 0.07                       | 0.07                          |

【 0 7 9 1 】

【表 16 - 1】

表 16: 組換えホモ三量体HAへのウイルス結合についてのモノクローナル抗体トランスフェクション上清スクリーニングの要約

|                               |                  | 三量体HA結合 : RLU                      |                                           |                                          |                                |                                     |                                                 |                                   |                                    |                                             |                                                             |                           |                                                       |                                       |                                                                       |                                          |                                           |                                        |                                        |
|-------------------------------|------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Theradione<br>mAb ID          | BCC<br>ウエル<br>ID | A/<br>California<br>a/4/09<br>H1N1 | A/<br>Solomon<br>Islands/<br>3/06<br>H1N1 | A/<br>South<br>Carolina/<br>1/18<br>H1N1 | A/<br>Japan/30<br>5/57<br>H2N2 | A/<br>Wisconsin/<br>n/67/05<br>H3N2 | A/<br>swine/<br>Ontario/<br>01911-2/<br>99 H4N6 | A/<br>Vietnam/<br>1203/04<br>H5N1 | A/<br>Indonesia/<br>a/5/05<br>H5N1 | A/<br>Egypt/<br>3300-<br>NAMRU3/<br>08 H5N1 | A/<br>common<br>magpie/<br>Hong<br>Kong/<br>S052/07<br>H5N1 | A/<br>Anhui/1/<br>05 H5N1 | A/<br>chicken/<br>Vietnam/<br>NCVD-<br>016/08<br>H5N1 | A/<br>Hong<br>Kong/<br>156/97<br>H5N1 | A/<br>northern<br>shoveler/<br>California/<br>a/HKW1<br>15/07<br>H6N4 | A/<br>Netherlan<br>ds/<br>219/03<br>H7N7 | A/<br>duck/<br>Yangzhou<br>/02/05<br>H8N4 | A/<br>Hong<br>Kong/<br>2108/03<br>H5N2 | A/<br>Hong<br>Kong/<br>1073/99<br>H5N2 |
|                               |                  | TCN-523                            | TCN-504                                   | TCN-202                                  | TCN-522                        | TCN-526                             | TCN-527                                         | TCN-528                           | TCN-563                            | TCN-504                                     | TCN-523                                                     | TCN-202                   | TCN-531                                               | TCN-530                               | TCN-529                                                               | TCN-532                                  | TCN-504                                   | TCN-523                                | TCN-202                                |
| モノクローナル<br>トランスフェクション<br>セット1 |                  | 5248_A17                           | 3251_K17                                  | 2N9                                      | 3212_I12                       | 5084_C17                            | 5086_C06                                        | 5087_P17                          | 5237_B21                           | 3251_K17                                    | 5248_A17                                                    | 2N9                       | 5091_H13                                              | 5248_H10                              | 5297_H01                                                              | 5256_A17                                 | 5262_H18                                  | 3251_K17                               | 5248_A17                               |
|                               |                  | 17703                              | 18286                                     | 20                                       | 37463                          | 3598                                | 21498                                           | 44586                             | 21231                              | 15621                                       | 18654                                                       | 52                        | 2830                                                  | 21176                                 | 735...                                                                | 6877                                     | 23601                                     | 18614                                  | 19366                                  |
|                               |                  | 6785                               | 29844                                     | 67                                       | 17281                          | 1468                                | 19685                                           | 26908                             | 26475                              | 31447                                       | 3770                                                        | 16                        | 194                                                   | 13820                                 | 43                                                                    | 15526                                    | 59                                        | 32672                                  | 11014                                  |
|                               |                  | 26364                              | 21541                                     | 32                                       | 39613                          | 2312                                | 48062                                           | 25226                             | 17808                              | 24695                                       | 25504                                                       | 195                       | 1557                                                  | 17166                                 | 158                                                                   | 16417                                    | 311                                       | 27617                                  | 23710                                  |
|                               |                  | 191                                | 15059                                     | 27                                       | 11936                          | 3592                                | 20758                                           | 23083                             | 11198                              | 22573                                       | 882                                                         | 32                        | 489                                                   | 5174                                  | 45                                                                    | 18618                                    | 441                                       | 35957                                  | 4554                                   |
| モノクローナル<br>トランスフェクション<br>セット2 |                  | 5248_A17                           | 3251_K17                                  | 2N9                                      | 3212_I12                       | 5084_C17                            | 5086_C06                                        | 5087_P17                          | 5237_B21                           | 3251_K17                                    | 5248_A17                                                    | 2N9                       | 5091_H13                                              | 5248_H10                              | 5297_H01                                                              | 5256_A17                                 | 5262_H18                                  | 3251_K17                               | 5248_A17                               |
|                               |                  | 17703                              | 18286                                     | 20                                       | 37463                          | 3598                                | 21498                                           | 44586                             | 21231                              | 15621                                       | 18654                                                       | 52                        | 2830                                                  | 21176                                 | 735...                                                                | 6877                                     | 23601                                     | 18614                                  | 19366                                  |
|                               |                  | 6785                               | 29844                                     | 67                                       | 17281                          | 1468                                | 19685                                           | 26908                             | 26475                              | 31447                                       | 3770                                                        | 16                        | 194                                                   | 13820                                 | 43                                                                    | 15526                                    | 59                                        | 32672                                  | 11014                                  |
|                               |                  | 26364                              | 21541                                     | 32                                       | 39613                          | 2312                                | 48062                                           | 25226                             | 17808                              | 24695                                       | 25504                                                       | 195                       | 1557                                                  | 17166                                 | 158                                                                   | 16417                                    | 311                                       | 27617                                  | 23710                                  |
|                               |                  | 191                                | 15059                                     | 27                                       | 11936                          | 3592                                | 20758                                           | 23083                             | 11198                              | 22573                                       | 882                                                         | 32                        | 489                                                   | 5174                                  | 45                                                                    | 18618                                    | 441                                       | 35957                                  | 4554                                   |
| モノクローナル<br>トランスフェクション<br>セット3 |                  | 5248_A17                           | 3251_K17                                  | 2N9                                      | 3212_I12                       | 5084_C17                            | 5086_C06                                        | 5087_P17                          | 5237_B21                           | 3251_K17                                    | 5248_A17                                                    | 2N9                       | 5091_H13                                              | 5248_H10                              | 5297_H01                                                              | 5256_A17                                 | 5262_H18                                  | 3251_K17                               | 5248_A17                               |
|                               |                  | 17703                              | 18286                                     | 20                                       | 37463                          | 3598                                | 21498                                           | 44586                             | 21231                              | 15621                                       | 18654                                                       | 52                        | 2830                                                  | 21176                                 | 735...                                                                | 6877                                     | 23601                                     | 18614                                  | 19366                                  |
|                               |                  | 6785                               | 29844                                     | 67                                       | 17281                          | 1468                                | 19685                                           | 26908                             | 26475                              | 31447                                       | 3770                                                        | 16                        | 194                                                   | 13820                                 | 43                                                                    | 15526                                    | 59                                        | 32672                                  | 11014                                  |
|                               |                  | 26364                              | 21541                                     | 32                                       | 39613                          | 2312                                | 48062                                           | 25226                             | 17808                              | 24695                                       | 25504                                                       | 195                       | 1557                                                  | 17166                                 | 158                                                                   | 16417                                    | 311                                       | 27617                                  | 23710                                  |
|                               |                  | 191                                | 15059                                     | 27                                       | 11936                          | 3592                                | 20758                                           | 23083                             | 11198                              | 22573                                       | 882                                                         | 32                        | 489                                                   | 5174                                  | 45                                                                    | 18618                                    | 441                                       | 35957                                  | 4554                                   |
| モノクローナル<br>トランスフェクション<br>セット4 |                  | 5248_A17                           | 3251_K17                                  | 2N9                                      | 3212_I12                       | 5084_C17                            | 5086_C06                                        | 5087_P17                          | 5237_B21                           | 3251_K17                                    | 5248_A17                                                    | 2N9                       | 5091_H13                                              | 5248_H10                              | 5297_H01                                                              | 5256_A17                                 | 5262_H18                                  | 3251_K17                               | 5248_A17                               |
|                               |                  | 17703                              | 18286                                     | 20                                       | 37463                          | 3598                                | 21498                                           | 44586                             | 21231                              | 15621                                       | 18654                                                       | 52                        | 2830                                                  | 21176                                 | 735...                                                                | 6877                                     | 23601                                     | 18614                                  | 19366                                  |
|                               |                  | 6785                               | 29844                                     | 67                                       | 17281                          | 1468                                | 19685                                           | 26908                             | 26475                              | 31447                                       | 3770                                                        | 16                        | 194                                                   | 13820                                 | 43                                                                    | 15526                                    | 59                                        | 32672                                  | 11014                                  |
|                               |                  | 26364                              | 21541                                     | 32                                       | 39613                          | 2312                                | 48062                                           | 25226                             | 17808                              | 24695                                       | 25504                                                       | 195                       | 1557                                                  | 17166                                 | 158                                                                   | 16417                                    | 311                                       | 27617                                  | 23710                                  |
|                               |                  | 191                                | 15059                                     | 27                                       | 11936                          | 3592                                | 20758                                           | 23083                             | 11198                              | 22573                                       | 882                                                         | 32                        | 489                                                   | 5174                                  | 45                                                                    | 18618                                    | 441                                       | 35957                                  | 4554                                   |

【表 16 - 2】

表 16(続き): 組換えホモ三量体HAへのウイルス結合についてのモノクローナル抗体トランスフェクション上清スクリーニングの要約

| Theracione<br>mAb ID | BCC<br>ウエル<br>ID | 三量体HA結合: RLU             |                                           |                                          |                                |                                     |                                                 |                                   |                                  |                                             |                                                             |                           |                                                       |                                       |                                                               |                                          |                                           |
|----------------------|------------------|--------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                      |                  | A/<br>California<br>H1N1 | A/<br>Solomon<br>Islands/<br>3/06<br>H1N1 | A/<br>South<br>Carolina/<br>1/18<br>H1N1 | A/<br>Japan/30<br>5/07<br>H2N2 | A/<br>Wisconsin/<br>n/67/05<br>H3N2 | A/<br>swine/<br>Ontario/<br>01911-2/<br>99 H4N6 | A/<br>Vietnam/<br>1203/04<br>H5N1 | A/<br>Indonesi<br>a/5/05<br>H5N1 | A/<br>Egypt/<br>3300-<br>NABRU3/<br>08 H5N1 | A/<br>common<br>magpie/<br>Hong<br>Kong/<br>5052/07<br>H5N1 | A/<br>Anhui/1/<br>05 H5N1 | A/<br>chicken/<br>Vietnam/<br>NCVO-<br>016/08<br>H5N1 | A/<br>Hong<br>Kong/<br>156/97<br>H5N1 | A/<br>northern<br>shoveler/<br>California<br>a/HKW/01<br>H5N1 | A/<br>Netherlan<br>ds/<br>219/03<br>H7N7 | A/<br>duck/<br>Yangzhou<br>/02/05<br>H8N4 |
| TCN-537              | 3194_D21         | 33793                    | 760                                       | 46788                                    | 16197                          | 1935                                | 3282                                            | 50280                             | 2420                             | 33495                                       | 2068                                                        | 2580                      | 4476                                                  | 10681                                 | 2376                                                          | 3654                                     | 25529                                     |
| TCN-538              | 3206_O17         | 15956                    | 1965                                      | 8434                                     | 6624                           | 2070                                | 3354                                            | 52375                             | 13748                            | 40969                                       | 3141                                                        | 2745                      | 2948                                                  | 5167                                  | 8895                                                          | 4374                                     | 4065                                      |
| TCN-539              | 5056_A08         | 1053                     | 871                                       | 5330                                     | 2565                           | 58831                               | 6511                                            | 53254                             | 8947                             | 24338                                       | 1436                                                        | 3244                      | 3496                                                  | 1450                                  | 2862                                                          | 15729                                    | 7281                                      |
| TCN-540              | 5060_F05         | 984                      | 1176                                      | 1356                                     | 47894                          | 52986                               | 5419                                            | 42500                             | 2569                             | 15589                                       | 1799                                                        | 2192                      | 1514                                                  | 1551                                  | 2461                                                          | 4386                                     | 6078                                      |
| TCN-541              | 5062_M11         | 1557                     | 2277                                      | 2583                                     | 5382                           | 1238                                | 4724                                            | 45517                             | 2959                             | 23234                                       | 1936                                                        | 2998                      | 11039                                                 | 1975                                  | 2684                                                          | 13649                                    | 21203                                     |
| TCN-542              | 5079_A16         | 667                      | 48021                                     | 1116                                     | 5184                           | 711                                 | 14340                                           | 29492                             | 1761                             | 14763                                       | 1674                                                        | 7407                      | 5458                                                  | 786                                   | 2369                                                          | 8049                                     | 11598                                     |
| TCN-543              | 5081_G23         | 2338                     | 43523                                     | 28290                                    | 2775                           | 37048                               | 2866                                            | 33145                             | 1826                             | 17583                                       | 1070                                                        | 2626                      | 5877                                                  | 1433                                  | 2512                                                          | 12873                                    | 13130                                     |
| TCN-544              | 5082_A19         | 706                      | 997                                       | 1331                                     | 1003                           | 38514                               | 2391                                            | 38620                             | 4400                             | 19414                                       | 1116                                                        | 3770                      | 3069                                                  | 1491                                  | 2915                                                          | 4647                                     | 9444                                      |
| TCN-545              | 5082_I15         | 818                      | 951                                       | 900                                      | 1355                           | 32037                               | 2936                                            | 42906                             | 5269                             | 26538                                       | 1388                                                        | 4876                      | 3230                                                  | 1560                                  | 2319                                                          | 3125                                     | 13197                                     |
| TCN-546              | 5089_L08         | 1085                     | 1140                                      | 955                                      | 1730                           | 28453                               | 4609                                            | 47108                             | 40866                            | 53039                                       | 1916                                                        | 33344                     | 2940                                                  | 1243                                  | 2429                                                          | 3743                                     | 11391                                     |
| TCN-547              | 5092_F11         | 1474                     | 1082                                      | 2016                                     | 1354                           | 6968                                | 1602                                            | 27666                             | 12041                            | 16784                                       | 856                                                         | 1238                      | 1315                                                  | 1955                                  | 2618                                                          | 2089                                     | 3335                                      |
| TCN-548              | 5092_P01         | 818                      | 750                                       | 1154                                     | 1016                           | 34194                               | 1624                                            | 23678                             | 29142                            | 37002                                       | 813                                                         | 15578                     | 1059                                                  | 1555                                  | 2104                                                          | 2131                                     | 5735                                      |
| TCN-549              | 5092_P04         | 622                      | 640                                       | 2340                                     | 1075                           | 51626                               | 1878                                            | 32265                             | 8645                             | 18581                                       | 1340                                                        | 4113                      | 1601                                                  | 1848                                  | 996                                                           | 8475                                     | 9452                                      |
| TCN-550              | 5096_F06         | 628                      | 758                                       | 1014                                     | 731                            | 37809                               | 1704                                            | 41900                             | 9001                             | 26791                                       | 993                                                         | 7680                      | 1802                                                  | 955                                   | 2305                                                          | 3248                                     | 4713                                      |
| TCN-551              | 5243_D01         | 46133                    | 43523                                     | 4344                                     | 25191                          | 936                                 | 3120                                            | 41915                             | 1289                             | 17368                                       | 1123                                                        | 2643                      | 792                                                   | 792                                   | 1764                                                          | 4837                                     | 3097                                      |
| TCN-552              | 5249_I23         | 23459                    | 48559                                     | 37374                                    | 51986                          | 18451                               | 9084                                            | 18494                             | 43382                            | 21246                                       | 34619                                                       | 9010                      | 34451                                                 | 36317                                 | 43861                                                         | 7416                                     | 15937                                     |
| TCN-553              | 5261_C18         | 23323                    | 49581                                     | 41300                                    | 39848                          | 25248                               | 12230                                           | 19214                             | 31183                            | 19470                                       | 39224                                                       | 8548                      | 34718                                                 | 36337                                 | 32461                                                         | 7532                                     | 12545                                     |
| TCN-554              | 5277_M05         | 4034                     | 992                                       | 1261                                     | 2621                           | 25329                               | 5402                                            | 36582                             | 44935                            | 42395                                       | 1734                                                        | 42805                     | 2708                                                  | 1441                                  | 3352                                                          | 4522                                     | 5808                                      |
| TCN-555              | 5246_L16         | 20223                    | 44571                                     | 48009                                    | 16743                          | 14660                               | 4522                                            | 19300                             | 33927                            | 20001                                       | 33642                                                       | 12236                     | 35215                                                 | 36302                                 | 28717                                                         | 12656                                    | 8544                                      |
| TCN-556              | 5089_K12         | 20865                    | 23409                                     | 37332                                    | 22805                          | 44715                               | 19346                                           | 17421                             | 15229                            | 16603                                       | 20140                                                       | 13795                     | 22676                                                 | 24620                                 | 34817                                                         | 43640                                    | 22400                                     |
| TCN-557              | 5081_A04         | 44419                    | 26960                                     | 44865                                    | 27282                          | 46082                               | 41535                                           | 21320                             | 22246                            | 26351                                       | 54874                                                       | 19980                     | 23323                                                 | 27061                                 | 49611                                                         | 53747                                    | 24015                                     |
| TCN-558              | 5248_H10         | 20220                    | 36107                                     | 40709                                    | 34434                          | 26511                               | 10003                                           | 23527                             | 24632                            | 21861                                       | 49655                                                       | 9783                      | 33423                                                 | 47113                                 | 29396                                                         | 5841                                     | 19531                                     |
| TCN-559              | 5097_G08         | 8079                     | 41254                                     | 2233                                     | 46993                          | 15279                               | 35761                                           | 37607                             | 51869                            | 47369                                       | 12900                                                       | 41835                     | 33850                                                 | 28953                                 | 6632                                                          | 4852                                     | 42614                                     |
| TCN-560              | 5084_P10         | 31134                    | 22427                                     | 30462                                    | 25855                          | 55383                               | 16751                                           | 19475                             | 16971                            | 18730                                       | 30485                                                       | 18628                     | 18174                                                 | 29287                                 | 35866                                                         | 32120                                    | 27927                                     |
| TCN-504              | 3251_K17         | 17599                    | 30086                                     | 31975                                    | 23254                          | 38088                               | 54789                                           | 21485                             | 18485                            | 20625                                       | 37328                                                       | 37168                     | 34166                                                 | 26597                                 | 39179                                                         | 30626                                    | 35074                                     |
| TCN-523              | 5248_A17         | 34415                    | 37587                                     | 52010                                    | 22019                          | 13690                               | 1699                                            | 27819                             | 55048                            | 35484                                       | 33905                                                       | 6079                      | 51296                                                 | 28380                                 | 46941                                                         | 6750                                     | 25599                                     |
| TCN-202              | 2N9              | 733                      | 525                                       | 5331                                     | 1883                           | 581                                 | 2692                                            | 30002                             | 1973                             | 13876                                       | 1366                                                        | 10033                     | 2570                                                  | 945                                   | 3035                                                          | 18026                                    | 13796                                     |

モノクローナル  
トランスフェクション  
セット6

【表 17】

表17. ウイルス中和についてのモノクローナル抗体トランスフェクション上清スクリーニングの要約

|                                | Theraclone<br>mAb ID | BCC<br>ウェル<br>ID | % 中和                                |                                |                                |                                | Theraclone<br>mAb ID | BCC<br>ウェル<br>ID | % 中和                                |                                |                                |
|--------------------------------|----------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                |                      |                  | A/ Solomon<br>Islands/<br>3/06 H1N1 | A/<br>California/4<br>/09 H1N1 | A/<br>Wisconsin/6<br>7/05 H3N2 |                                |                      |                  | A/ Solomon<br>Islands/<br>3/06 H1N1 | A/<br>California/4<br>/09 H1N1 | A/<br>Wisconsin/6<br>7/05 H3N2 |
| モノクローナル<br>トランスフェク<br>ションセット 1 | TCN-523              | 5248_A17         | 82.71                               | ND                             | ND                             |                                | TCN-537              | 3194_D21         | 0                                   | 71                             | 0                              |
|                                | TCN-504              | 3251_K17         | 0.00                                | ND                             | 0.00                           |                                | TCN-538              | 3206_O17         | 21                                  | 66                             | 0                              |
|                                | TCN-202              | 2N9              | 0.00                                | ND                             | 0.00                           |                                | TCN-539              | 5056_A08         | 0                                   | 0                              | 99                             |
| モノクローナル<br>トランスフェク<br>ションセット 2 | TCN-522              | 3212_I12         | 39.46                               | ND                             | 0.84                           |                                | TCN-540              | 5060_F05         | 3                                   | 0                              | 98                             |
|                                | TCN-526              | 5084_C17         | 10.58                               | ND                             | 94.26                          |                                | TCN-541              | 5062_M11         | 88                                  | 0                              | 4                              |
|                                | TCN-527              | 5086_C06         | 17.55                               | ND                             | 0.00                           |                                | TCN-542              | 5079_A16         | 99                                  | 15                             | 8                              |
|                                | TCN-528              | 5087_P17         | 23.92                               | ND                             | 0.00                           |                                | TCN-543              | 5081_G23         | 98                                  | 0                              | 73                             |
|                                | TCN-563              | 5237_B21         | 88.85                               | ND                             | 0.00                           |                                | TCN-544              | 5082_A19         | 0                                   | 0                              | 97                             |
|                                | TCN-504              | 3251_K17         | 7.19                                | ND                             | 0.00                           |                                | TCN-545              | 5082_I15         | 88                                  | 0                              | 99                             |
|                                | TCN-523              | 5248_A17         | 80.68                               | ND                             | 0.00                           |                                | TCN-546              | 5089_L08         | 98                                  | 0                              | 100                            |
|                                | TCN-202              | 2N9              | 7.00                                | ND                             | 0.00                           |                                | TCN-547              | 5092_F11         | 0                                   | 0                              | 88                             |
| モノクローナル<br>トランスフェク<br>ションセット 3 | TCN-531              | 5091_H13         | 0.00                                | ND                             | 97.30                          | モノクローナル<br>トランスフェク<br>ションセット 5 | TCN-548              | 5092_P01         | 0                                   | 0                              | 96                             |
|                                | TCN-530              | 5248_H10         | 96.95                               | ND                             | 34.54                          |                                | TCN-549              | 5092_P04         | 0                                   | 0                              | 100                            |
|                                | TCN-529              | 5297_H01         | 0.00                                | ND                             | 99.59                          |                                | TCN-550              | 5096_F06         | 0                                   | 0                              | 100                            |
|                                | TCN-533              | 5256_A17         | 96.12                               | ND                             | 32.51                          |                                | TCN-551              | 5243_D01         | 99                                  | 74                             | 6                              |
|                                | TCN-532              | 5262_H18         | 0.00                                | ND                             | 99.73                          |                                | TCN-552              | 5249_I23         | 0                                   | 81                             | 14                             |
|                                | TCN-504              | 3251_K17         | 0.00                                | ND                             | 10.74                          |                                | TCN-553              | 5261_C18         | 44                                  | 83                             | 5                              |
|                                | TCN-523              | 5248_A17         | 62.19                               | ND                             | 34.00                          |                                | TCN-554              | 5277_M05         | 0                                   | 0                              | 100                            |
|                                | TCN-202              | 2N9              | 0.00                                | ND                             | 17.77                          |                                | TCN-555              | 5246_L16         | 49                                  | 89                             | 5                              |
| モノクローナル<br>トランスフェク<br>ションセット 4 | TCN-535              | 5246_P19         | 88.60                               | 97.28                          | 0.00                           |                                | TCN-556              | 5089_K12         | 0                                   | 0                              | 15                             |
|                                | TCN-534              | 5249_B02         | 65.66                               | 96.37                          | 0.00                           |                                | TCN-557              | 5081_A04         | 7                                   | 10                             | 0                              |
|                                | TCN-536              | 5095_N01         | 81.63                               | 18.76                          | 99.88                          |                                | TCN-558              | 5248_H10         | 84                                  | 96                             | 7                              |
|                                | TCN-504              | 3251_K17         | 29.68                               | 0.00                           | 0.00                           |                                | TCN-559              | 5097_G08         | 7                                   | 10                             | 12                             |
|                                | TCN-523              | 5248_A17         | 65.54                               | 93.19                          | 0.00                           |                                | TCN-560              | 5084_P10         | 0                                   | 0                              | 4                              |
|                                | TCN-202              | 2N9              | ND                                  | ND                             | ND                             |                                | TCN-504              | 3251_K17         | 0                                   | 0                              | 0                              |
|                                |                      |                  |                                     |                                |                                |                                | TCN-523              | 5248_A17         | 39                                  | 86                             | 7                              |
|                                |                      |                  |                                     |                                |                                |                                | TCN-202              | 2N9              | 0                                   | 0                              | 0                              |

## 他の実施形態

本発明の特定の実施形態は説明を目的に本明細書に記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなしに種々の変更がされてもよい。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲に記載される場合を除いて、限定されない。

## 【0794】

本発明は、本発明の詳細な説明とともに記載されるが、先行する記載は、添付された特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を説明するためであって、限定することを意図していない。他の態様、利点、および変更は、下記の特許請求の範囲内にある。

## 【0795】

本明細書に言及されている特許および科学文献は、当業者に利用可能である知識を定着させる。本明細書において引用されたすべての米国特許および公開されたまたは公開されていない米国特許出願は参照により援用される。本明細書において引用されたすべての公開された外国特許および特許出願は参照により本明細書に援用される。本明細書において引用された受入番号によって指定される Genbank および NCBI 寄託は参照により本明細書に援用される。本明細書に引用されたすべての他の刊行された参考文献、資料、写本および科学文献は参照により本明細書に援用される。

## 【0796】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して具体的に示され、記載されているが、形式および詳細における種々の変更は、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱することなしにその中でなされてもよいことは当業者によって理解されよう。

【図 1】

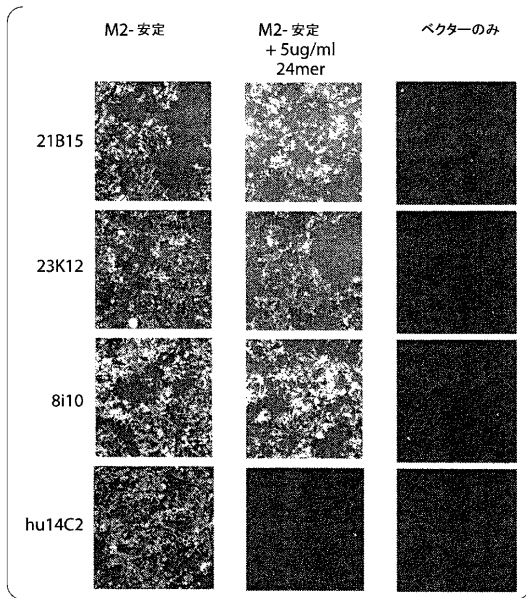


FIG. 1

【図 2】

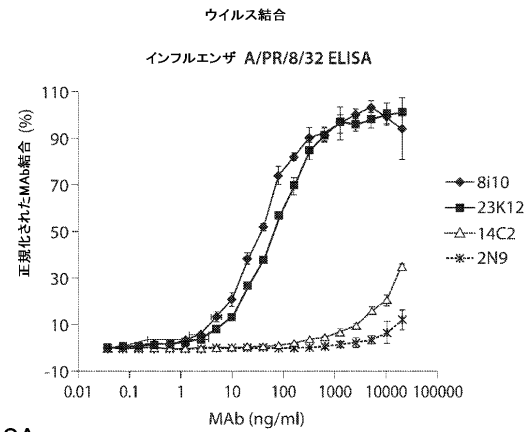


FIG. 2A

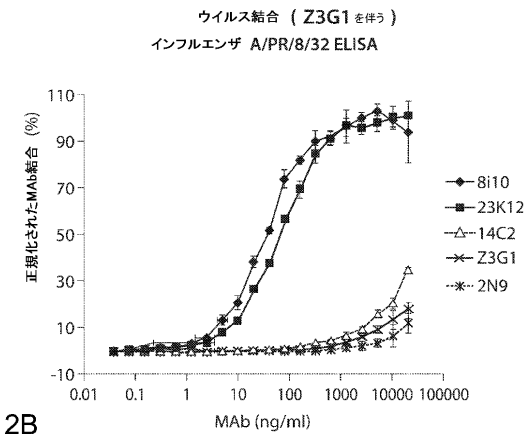


FIG. 2B

【図 3 - 1】

FIG. 3A

完全長M2バリエーション結合  
M2バリエーションの細胞外ドメインのアミノ酸配列

| 配列番号                                     | 10              | 20                              |
|------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| 1 A.Brevig Mission, 1.1918.H1N1          | M S L L T E V E | T P T R N E W G C R C N D S S D |
| 2 A.Fort Monmouth, 1.1947.H1N1           | M S L L T E V E | T P T K N E W E C R C N D S S D |
| 3 A.Singapore, 02.2005.H3N2              | M S L L T E V E | T P I R N E W E C R C N D S S D |
| 679 A.Wisconsin, 10.98.H1N1              | M S L L T E V E | T P I K N G W E C K C N D S S D |
| 5 A.Wisconsin, 301.1976.H1N1             | M S L L T E V E | T P I R S E W G C R C N D S S D |
| 6 A.Panama, 1.66.H2N2                    | M S F L P E V E | T P I R N E W G C R C N D S S D |
| 7 A.New York, 321.1999.H3N2              | M S L L T E V E | T P I R N E W G C R C N D S S N |
| 8 A.Caracas, 1.71.H3N2                   | M S L L T E V E | T P I R K E W G C R C N D S S D |
| 9 A.Taiwan, 3.71.H3N2                    | M S F L T E V E | T P I R N E W G C R C N D S S D |
| 10 A.Wuhan, 3.59.95.H3N2                 | M S L P T E V E | T P I R S E W G C R C N D S S D |
| 11 A.Hong Kong, 1.144.99.H3N2            | M S L L P E V E | T P I R N E W G C R C N D S S D |
| 12 A.Hong Kong, 1.180.99.H3N2            | M S L L P E V E | T P I R N G W G C R C N D S S D |
| 13 A.Hong Kong, 1.774.99.H3N2            | M S L L T E V E | T P T R N G W E C R C S G S S D |
| 14 A.New York, 2.17.02.H1N2              | M S L L T E V E | T P I R N E W E Y R C N D S S D |
| 15 A.New York, 300.2003.H1N2             | M S L L T E V E | T P I R N E W E Y R C S D S S D |
| 16 A.Swine, Spain, 5.4008.2004.H3N2      | M S L L T E V E | T P T R N G W E C R Y S D S S D |
| 17 A.Guangzhou, 333.99.H9N2              | M S F L T E V E | T L T R N G W E C K C R D S S D |
| 18 A.Hong Kong, 1.073.99.H9N2            | M S L L T E V E | T L T R N G W E C K C R D S S D |
| 19 A.Hong Kong, 1.68.H3N2                | M S L L T E V E | T P I R N E W G C R C N D S S D |
| 20 A.Swine, Hong Kong, 1.26.1982.H3N2    | M S L L T E V E | T P I R S E W G C R C N D S S D |
| 21 A.New York, 703.1995.H3N2             | M S L L T E V E | T P I R N E W E C R C N G S S D |
| 22 A.Swine, Quebec, 1.92.81.H1N1         | M S L P T E V E | T P I R N E W G C R C N D S S D |
| 23 A.Puerto Rico, 8.34.H1N1              | M S L L T E V E | T P I R N E W G C R C N G S S D |
| 24 A.Hong Kong, 485.97.H5N1              | M S L L T E V D | T L T R N G W G C R C S D S S D |
| 25 A.Hong Kong, 542.97.H5N1              | M S L L T E V E | T L T K N G W G C R C S D S S D |
| 26 A.Silky chicken, Shantou, 1826.2004.H | M S L L T E V E | T P T R N G W E C K C S D S S D |
| 27 A.Chicken, Taiwan, 0305.04.H6N1       | M S L L T E V E | T H T R N G W E C K C S D S S D |
| 28 A.Quail, Arkansas, 1.63.09-7.94.H7N3  | M S L L T E V K | T P T R N G W E C K C S D S S D |
| 29 A.Hong Kong, 486.97.H5N1              | M S L L T E V E | T L T R N G W G C R C S D S S D |
| 30 A.Chicken, Pennsylvania, 1.3552-1.98  | M S L L T E V E | T P T R D G W E C K C S D S S D |
| 31 A.Chicken, Heilongjiang, 48.01.H9N2   | M S L L T E V E | T P T R N G W G C R C S D S S D |
| 32 A.Swine, Korea, 55.2005.H1N2          | M S L L T E V E | T P T R N G W E C K C N D S S D |
| 33 A.Hong Kong, 1.073.99.H9N2            | M S L L T E V E | T L T R N G W E C K C S D S S D |
| 34 A.Wisconsin, 3523.88.H1N1             | M S L L T E V E | T P I R N E W G C K C N D S S D |
| 35 A.X-31 ワクチン株 H3N2                     | M S F L T E V E | T P I R N E W G C R C N G S S D |
| 36 A.Chicken, Nostock, 8.1994.H7N1       | M S L L T E V E | T P T R N G W E C R C N D S S D |
| 37 A.Environment, New York, 16326-1.2    | M S L L T E V E | T P I R K G W E C N C S D S S D |
| 38 A.Indonesia, 560H, 2006.H5N1          | M S L L T E V E | T P T R N E W E C R C S D S S D |
| 39 A.Chicken, Hong Kong, 5F1.03.H9N2     | M S L L T G V E | T H T R N G W G C K C S D S S D |
| 40 A.Chicken, Hong Kong, YU427.03.H9N    | M S L L P E V E | T H T R N G W G C R C S D S S D |

D20の細胞外配列は#19と同一であり、  
VN1203は#38と同一である。

【図 3 - 2】

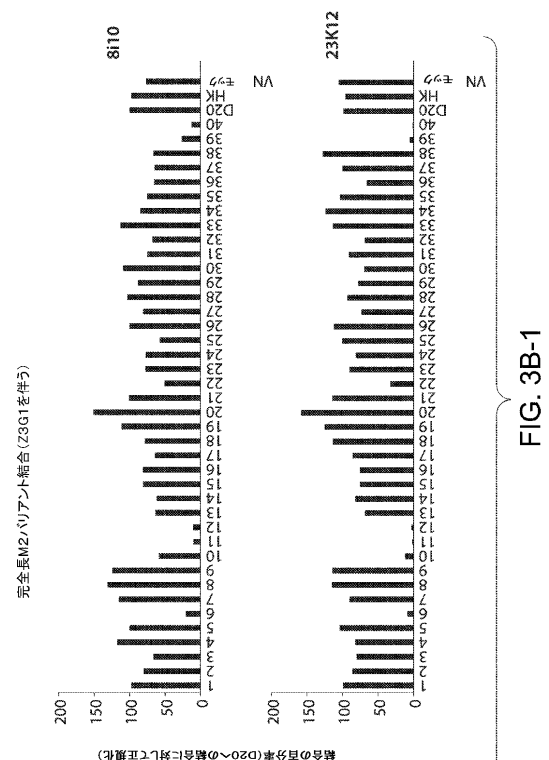


FIG. 3B-1

【図 3 - 3】

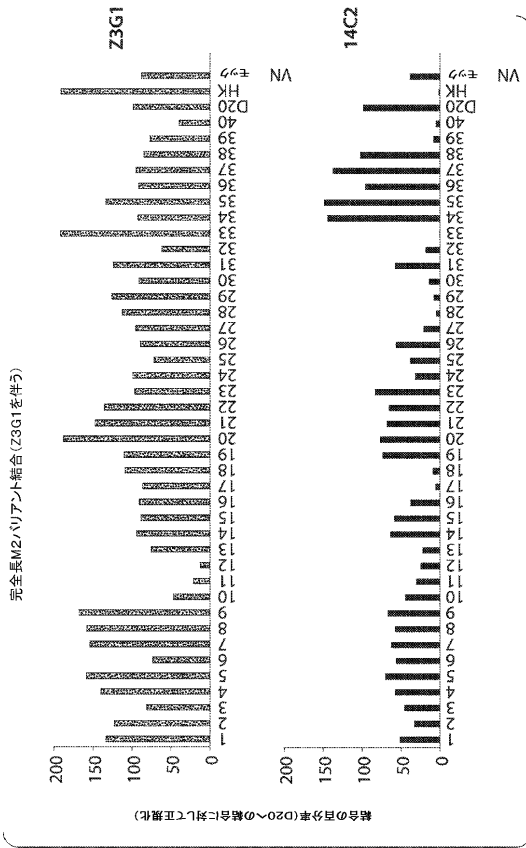


FIG. 3B-2

【図 3 - 4】

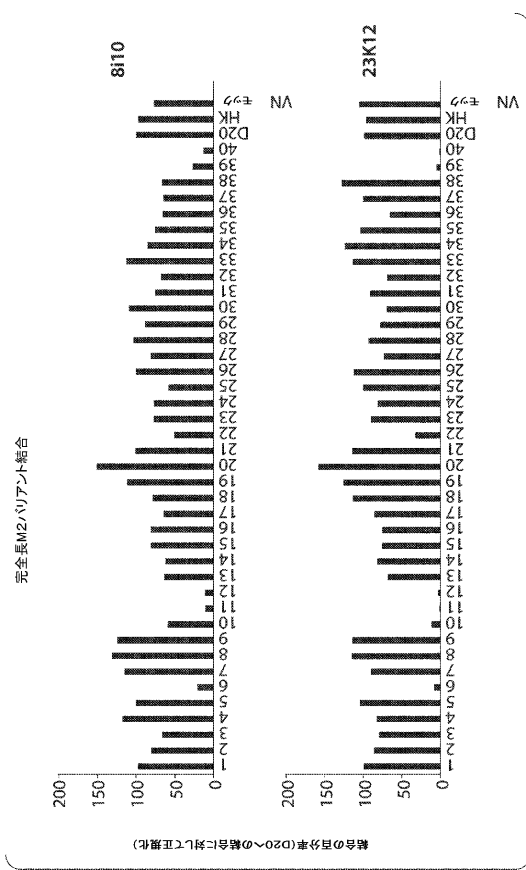


FIG. 3C-1

【図 3 - 5】

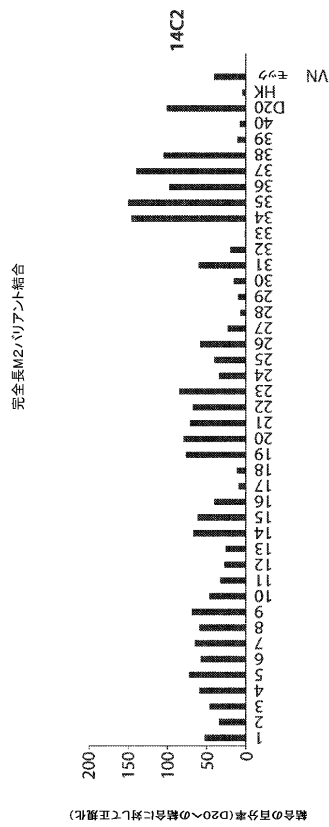


FIG. 3C-2

【図 4 A】

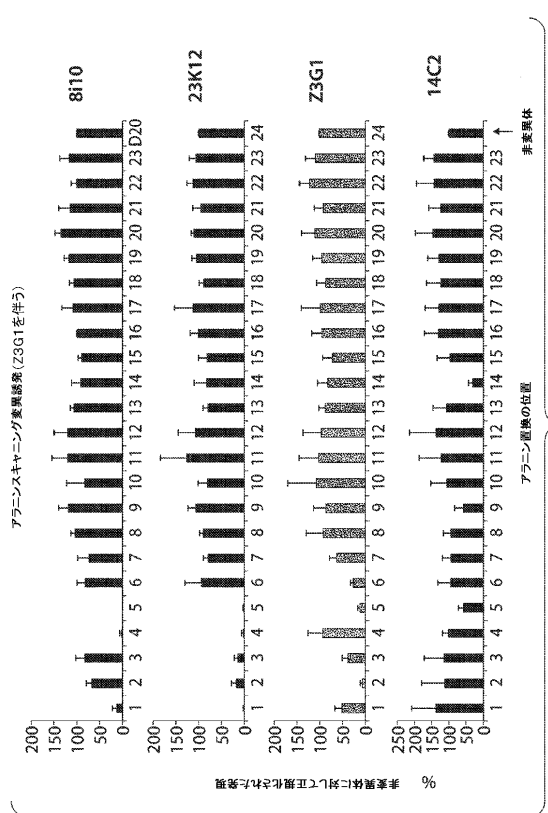
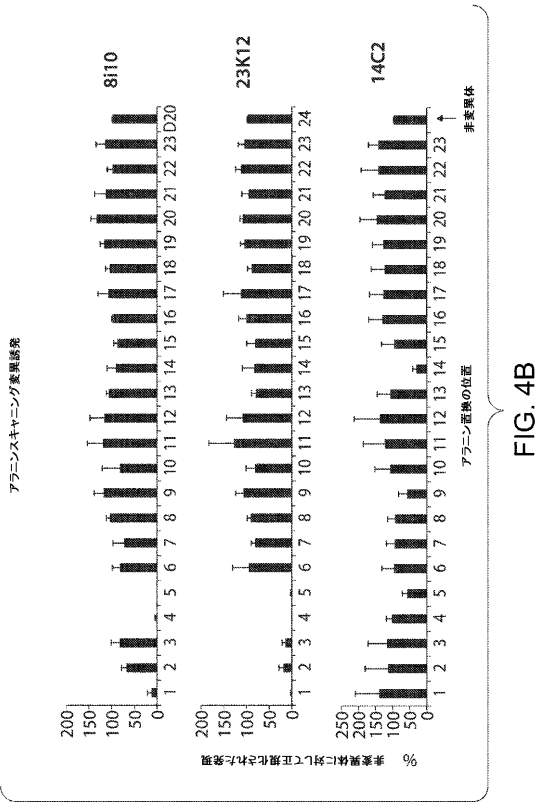


FIG. 4A

【図 4 B】



【図 5】

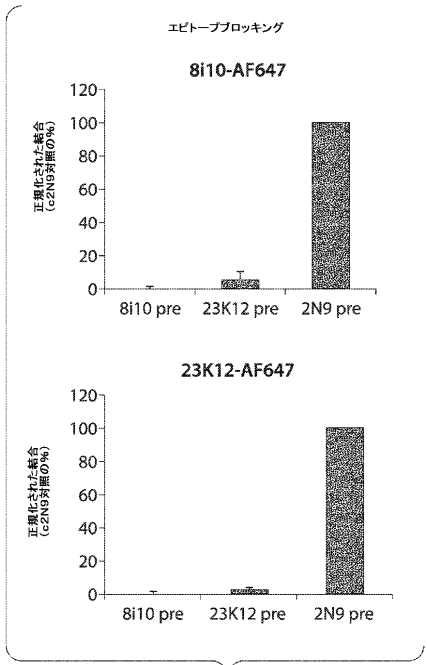


FIG. 5

【図 6 A】

抗M2抗体のバリエーションM2ペプチドへの交差反応性結合

| ELISA (OD 450) |          |       |                         |   | 14C2 | 8i10 | 23K12 | 2N9 |
|----------------|----------|-------|-------------------------|---|------|------|-------|-----|
| 配列番号           | 名称       | サイズ   | 説明                      |   |      |      |       |     |
| 680            | M2       | 23 aa | SLTTEVETPIRNEWGCRNDSSD  | + | -    | -    | -     | -   |
| 681            | M2SG     | 23 aa | SLTTEVETPIRSEWGCRNDSSD  | + | -    | -    | -     | -   |
| 682            | M2EG     | 23 aa | SLTTEVETPIRNEWGCRNGSSD  | + | -    | -    | -     | -   |
| 683            | M2P      | 23 aa | SLTTEVETPIRNEWGCRNDSSD  | + | -    | -    | -     | -   |
| 684            | M2G      | 23 aa | SLTTEVETPIRNEWGCRNGSSD  | + | -    | -    | -     | -   |
| 685            | M2DLTGS  | 23 aa | SLTTEVDTLIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | +     | -   |
| 686            | M2KNS    | 23 aa | SLTTEVETPIRKEWGCRNDSSD  | + | -    | -    | -     | -   |
| 687            | M2LGS    | 23 aa | SLTTEVETLIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | -     | -   |
| 688            | M2LTGKS  | 23 aa | SLTTEVETLIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | -     | -   |
| 689            | M2SY     | 23 aa | SLTTEVETPIRSEWGCRNDSSD  | + | -    | -    | -     | -   |
| 690            | M2TGEKS  | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | + | -    | -    | -     | -   |
| 691            | M2HTGEKS | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | -     | -   |
| 692            | M2KTGEKS | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | -     | -   |
| 693            | M2LTGS   | 23 aa | SLTTEVETLIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | +     | -   |
| 694            | M2TDGEKS | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | + | -    | -    | -     | -   |
| 695            | M2TGS    | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | + | -    | -    | W     | -   |
| 696            | M2TGEK   | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | + | -    | -    | -     | -   |
| 697            | M2LTGKS  | 23 aa | SLTTEVETLIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | W     | -   |
| 698            | M2K      | 23 aa | SLTTEVETPIRNEWGCRNDSSD  | + | W    | +    | -     | -   |
| 699            | M2FG     | 23 aa | SLTTEVETPIRNEWGCRNGSSD  | + | W    | -    | -     | -   |
| 700            | M2TGE    | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | + | -    | -    | -     | -   |
| 701            | M2KGENS  | 23 aa | SLTTEVETPIRKGWGCRCSDSSD | + | -    | -    | -     | -   |
| 702            | M2TES    | 23 aa | SLTTEVETPIRNEWGCRNDSSD  | + | -    | -    | -     | -   |
| 703            | M2GHTGKS | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | -     | -   |
| 704            | M2PHTGS  | 23 aa | SLTTEVETPIRNGWGCRCSDSSD | - | -    | -    | -     | -   |

野生型ペプチド(配列1)への結合に対して比較した百分率

注: mAbは5 μg/mLで試験した

>25 % - 結合なし  
25 - 40 % W 弱い結合  
> 40 % + 正の結合

FIG. 6A

【図 6 B】

| M2抗体の短鎖型M2ペプチドへの結合活性 |       |       |                         |      |      |      |      |  |  | 14C2 | 8i10 | 23K12 | 2N9 |
|----------------------|-------|-------|-------------------------|------|------|------|------|--|--|------|------|-------|-----|
| 配列番号                 | 名称    | サイズ   | 説明                      |      |      |      |      |  |  |      |      |       |     |
| 680                  | M2    | 23 aa | SLTTEVETPIRNEWGCRNDSSD  | 3.85 | 0.11 | 0.22 | 0.06 |  |  |      |      |       |     |
| 705                  | M16   | 16 aa | LLTEVETPIRNEWGCR        | 3.94 | 0.09 | 0.21 | 0.09 |  |  |      |      |       |     |
| 706                  | M15   | 15 aa | LTEVETPIRNEWGCR         | 3.95 | 0.09 | 0.21 | 0.09 |  |  |      |      |       |     |
| 707                  | M12   | 12 aa | VETPIRNEWGCR            | 0.15 | 0.09 | 0.20 | 0.09 |  |  |      |      |       |     |
| 708                  | CM17  | 17 aa | ETPIRNEWGCRNDSSD        | 0.19 | 0.11 | 0.34 | 0.11 |  |  |      |      |       |     |
| 709                  | CM16  | 16 aa | TPRNEWGCRNDSSD          | 0.23 | 0.13 | 0.35 | 0.12 |  |  |      |      |       |     |
| 710                  | CM15  | 15 aa | PIRNEWGCRNDSSD          | 0.19 | 0.12 | 0.34 | 0.11 |  |  |      |      |       |     |
| 711                  | CM14  | 14 aa | IRNEWGCRNDSSD           | 0.23 | 0.14 | 0.36 | 0.13 |  |  |      |      |       |     |
| 712                  | CM13  | 13 aa | RNEWGCRNDSSD            | 0.22 | 0.14 | 0.34 | 0.13 |  |  |      |      |       |     |
| 713                  | CM12  | 12 aa | NEWGCRNDSSD             | 0.27 | 0.14 | 0.39 | 0.14 |  |  |      |      |       |     |
| 714                  | NM17  | 17 aa | SLTTEVETPIRNEWGCR       | 3.99 | 0.26 | 0.58 | 0.10 |  |  |      |      |       |     |
| 715                  | NM16  | 16 aa | SLTTEVETPIRNEWGC        | 3.90 | 0.29 | 0.62 | 0.09 |  |  |      |      |       |     |
| 716                  | NM15  | 15 aa | SLTTEVETPIRNEWG         | 3.97 | 0.12 | 0.30 | 0.11 |  |  |      |      |       |     |
| 717                  | NM14  | 14 aa | SLTTEVETPIRNEW          | 3.97 | 0.11 | 0.24 | 0.09 |  |  |      |      |       |     |
| 718                  | NM13  | 13 aa | SLTTEVETPIRNE           | 0.18 | 0.11 | 0.25 | 0.10 |  |  |      |      |       |     |
| 719                  | NM12  | 12 aa | SLTTEVETPIR             | 0.20 | 0.10 | 0.24 | 0.09 |  |  |      |      |       |     |
| 720                  | NM11  | 11 aa | SLTTEVETPI              | 0.21 | 0.13 | 0.30 | 0.12 |  |  |      |      |       |     |
| 721                  | NM10  | 10 aa | SLTTEVET                | 0.17 | 0.10 | 0.24 | 0.10 |  |  |      |      |       |     |
| 722                  | NM8   | 8 aa  | SLTTEVET                | 0.15 | 0.10 | 0.20 | 0.09 |  |  |      |      |       |     |
| 723                  | NM7   | 7 aa  | SLTTEV                  | 0.14 | 0.10 | 0.20 | 0.08 |  |  |      |      |       |     |
| 724                  | NM9   | 9 aa  | SLTTEVETP               | 0.21 | 0.12 | 0.30 | 0.19 |  |  |      |      |       |     |
| 19                   | M2e   | 24 aa | MSLTTEVETPIRNEWGCRNDSSD | 3.98 | 0.13 | 0.43 | 0.10 |  |  |      |      |       |     |
| CMV                  | HVIR1 |       |                         | 0.16 | 0.11 | 0.21 | 3.99 |  |  |      |      |       |     |

注: mAbは5 μg/mLで試験した

FIG. 6B

【図 7】

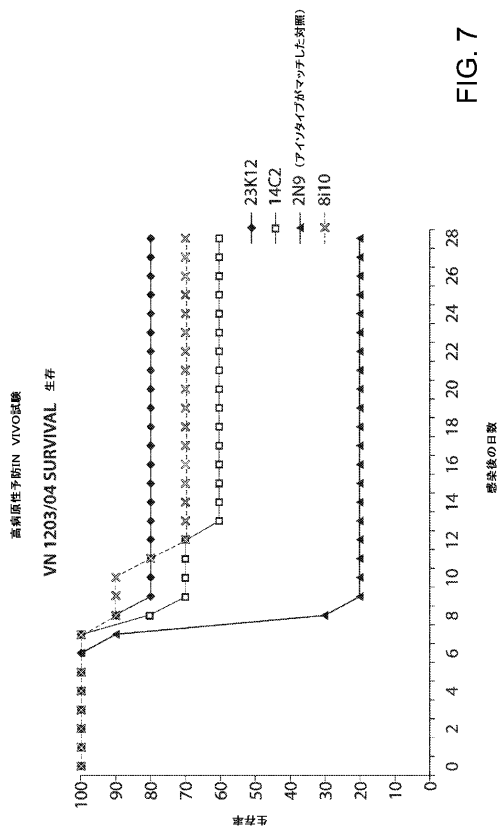


FIG. 7

【図 8】

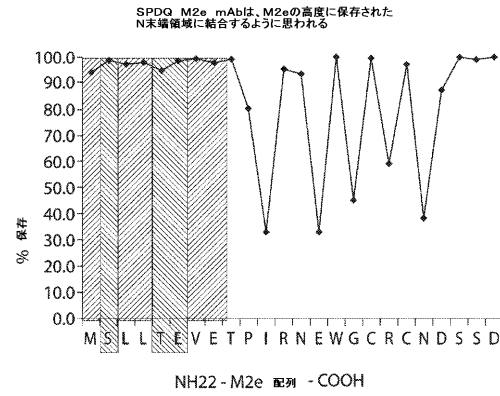


FIG. 8

【図 9】

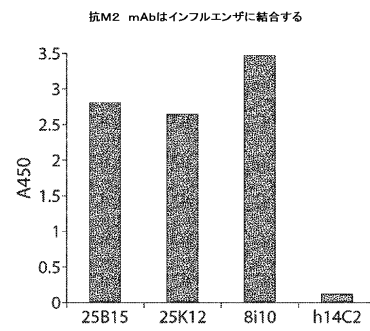


FIG. 9

【図 10】

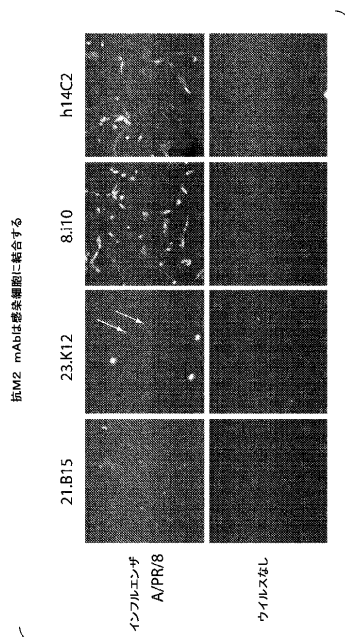


FIG. 10

【図 11】

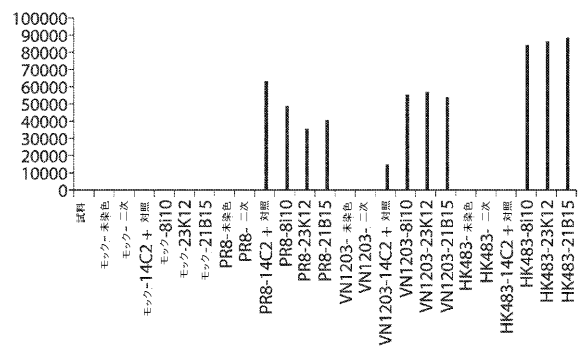


FIG. 11



【 図 1 2 - 1 】

FIG. 12A

| 重鎖         | FR1 | CDR1 | FR2 | CDR2 | FR3 |
|------------|-----|------|-----|------|-----|
| 重鎖 A       |     |      |     |      |     |
| 生体系列       |     |      |     |      |     |
| VH 4-59*01 |     |      |     |      |     |
| TON-032    |     |      |     |      |     |
| 43J7       |     |      |     |      |     |
| 53P10      |     |      |     |      |     |
| 44I10      |     |      |     |      |     |
| 55J6       |     |      |     |      |     |
| 52C13      |     |      |     |      |     |
| 39P23      |     |      |     |      |     |
| 36G5       |     |      |     |      |     |
| 48P18      |     |      |     |      |     |
| 59J21      |     |      |     |      |     |
| 20J23      |     |      |     |      |     |
| 重鎖 B       |     |      |     |      |     |
| 生体系列       |     |      |     |      |     |
| VH 3-66*01 |     |      |     |      |     |
| TON-031    |     |      |     |      |     |
| 44H4       |     |      |     |      |     |
| 45O19      |     |      |     |      |     |
| 60D19      |     |      |     |      |     |
| 重鎖 C       |     |      |     |      |     |
| 生体系列       |     |      |     |      |     |
| VH 4-31*03 |     |      |     |      |     |
| 62B11      |     |      |     |      |     |
| 41G23      |     |      |     |      |     |

【 図 1 2 - 2 】

FIG. 12A (続き)

| 重鎖         | FR3 | CDR3 | FR4 | CDR3 | FR4 |
|------------|-----|------|-----|------|-----|
| 重鎖 A       |     |      |     |      |     |
| 生体系列       |     |      |     |      |     |
| VH 4-59*01 |     |      |     |      |     |
| TON-032    |     |      |     |      |     |
| 43J7       |     |      |     |      |     |
| 53P10      |     |      |     |      |     |
| 44I10      |     |      |     |      |     |
| 55J6       |     |      |     |      |     |
| 52C13      |     |      |     |      |     |
| 39P23      |     |      |     |      |     |
| 36G5       |     |      |     |      |     |
| 48P18      |     |      |     |      |     |
| 59J21      |     |      |     |      |     |
| 20J23      |     |      |     |      |     |
| 重鎖 B       |     |      |     |      |     |
| 生体系列       |     |      |     |      |     |
| VH 3-66*01 |     |      |     |      |     |
| TON-031    |     |      |     |      |     |
| 44H4       |     |      |     |      |     |
| 45O19      |     |      |     |      |     |
| 60D19      |     |      |     |      |     |
| 重鎖 C       |     |      |     |      |     |
| 生体系列       |     |      |     |      |     |
| VH 4-31*03 |     |      |     |      |     |
| 62B11      |     |      |     |      |     |
| 41G23      |     |      |     |      |     |

【 図 1 2 - 3 】

FIG. 12B

| 重鎖         | FR1 | CDR1 | FR2 | CDR2 | FR3 |
|------------|-----|------|-----|------|-----|
| 重鎖 A       |     |      |     |      |     |
| 生体系列       |     |      |     |      |     |
| VH 1-39*01 |     |      |     |      |     |
| TON-032    |     |      |     |      |     |
| 43J7       |     |      |     |      |     |
| 53P10      |     |      |     |      |     |
| 44I10      |     |      |     |      |     |
| 55J6       |     |      |     |      |     |
| 52C13      |     |      |     |      |     |
| 39P23      |     |      |     |      |     |
| 36G5       |     |      |     |      |     |
| 48P18      |     |      |     |      |     |
| 59J21      |     |      |     |      |     |
| 20J23      |     |      |     |      |     |
| 62B11      |     |      |     |      |     |
| 41G23      |     |      |     |      |     |
| 23K12      |     |      |     |      |     |
| 44H4       |     |      |     |      |     |
| 45O19      |     |      |     |      |     |
| 60D19      |     |      |     |      |     |

【 図 1 2 - 4 】

FIG. 12B (続き)

| 重鎖         | FR3 | CDR3 | FR4 | CDR3 | FR4 |
|------------|-----|------|-----|------|-----|
| 重鎖 A       |     |      |     |      |     |
| 生体系列       |     |      |     |      |     |
| VH 1-39*01 |     |      |     |      |     |
| TON-032    |     |      |     |      |     |
| 43J7       |     |      |     |      |     |
| 53P10      |     |      |     |      |     |
| 44I10      |     |      |     |      |     |
| 55J6       |     |      |     |      |     |
| 52C13      |     |      |     |      |     |
| 39P23      |     |      |     |      |     |
| 36G5       |     |      |     |      |     |
| 48P18      |     |      |     |      |     |
| 59J21      |     |      |     |      |     |
| 20J23      |     |      |     |      |     |
| 62B11      |     |      |     |      |     |
| 41G23      |     |      |     |      |     |
| 23K12      |     |      |     |      |     |
| 44H4       |     |      |     |      |     |
| 45O19      |     |      |     |      |     |
| 60D19      |     |      |     |      |     |

【図 1 3】

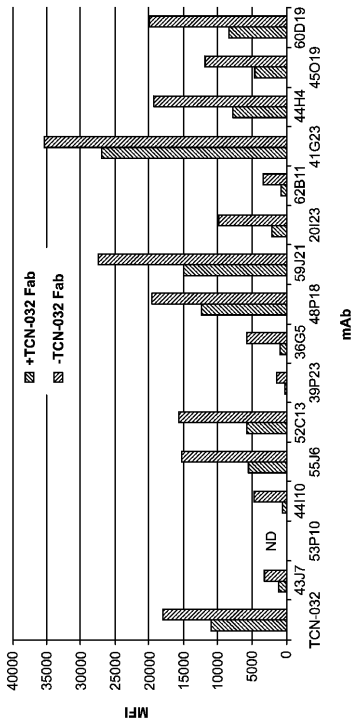


FIG. 13

【図 1 4 A】

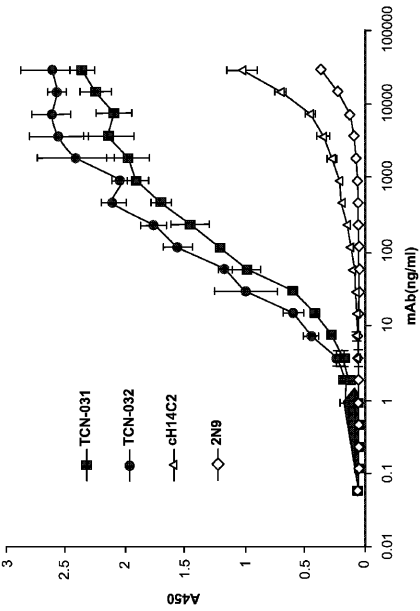


FIG. 14A

【図 1 4 B】

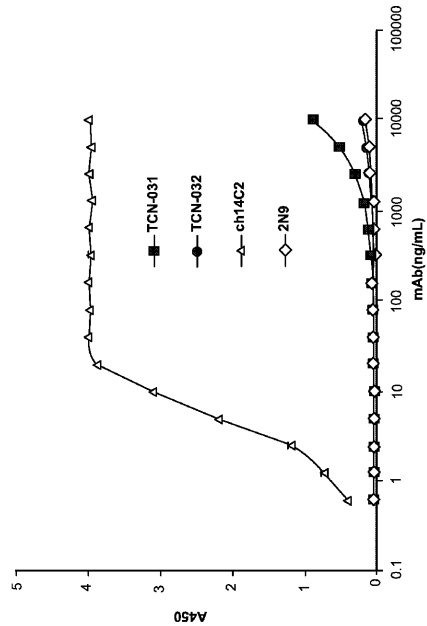


FIG. 14B

【図 1 4 C】

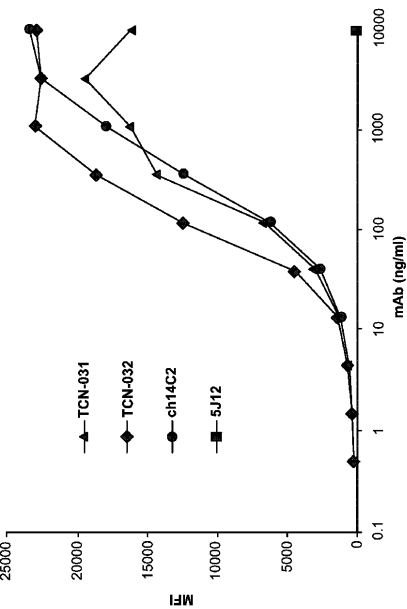


FIG. 14C

【図 1 4 D】

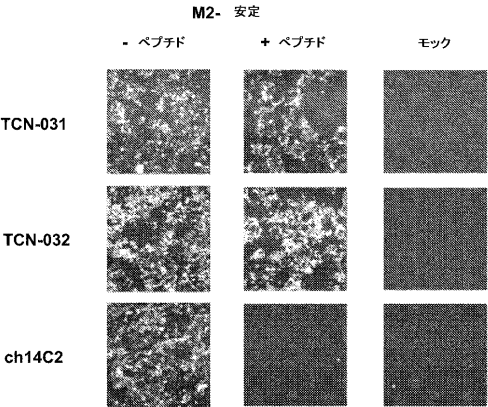


FIG. 14D

【図 1 5 A】

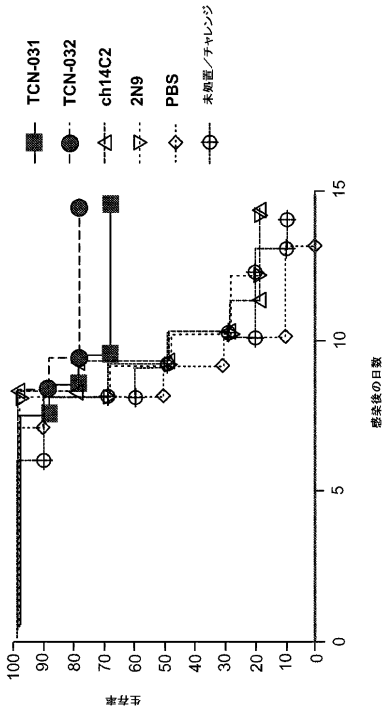


FIG. 15A

【図 1 5 B】

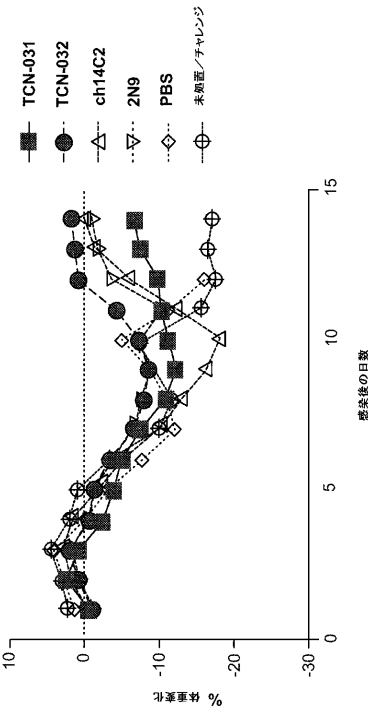


FIG. 15B

【図 1 5 C】

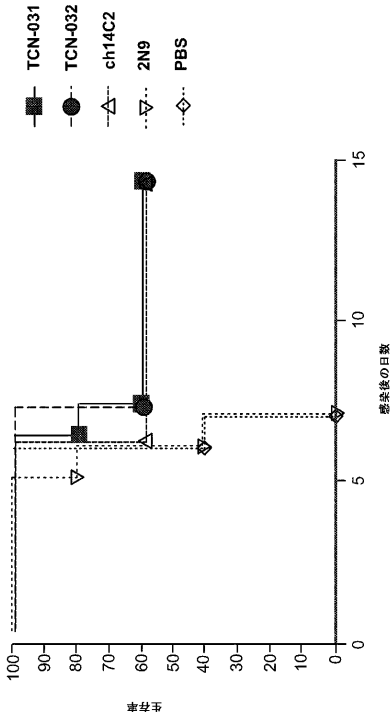


FIG. 15C

【図 15 D】

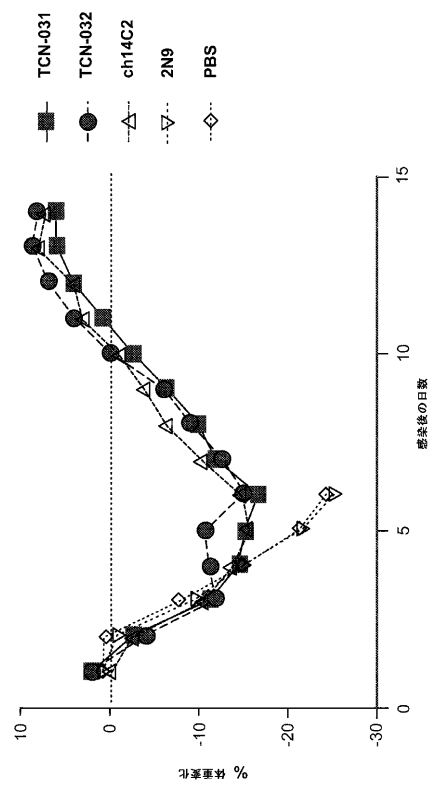


FIG. 15D

【図 17】

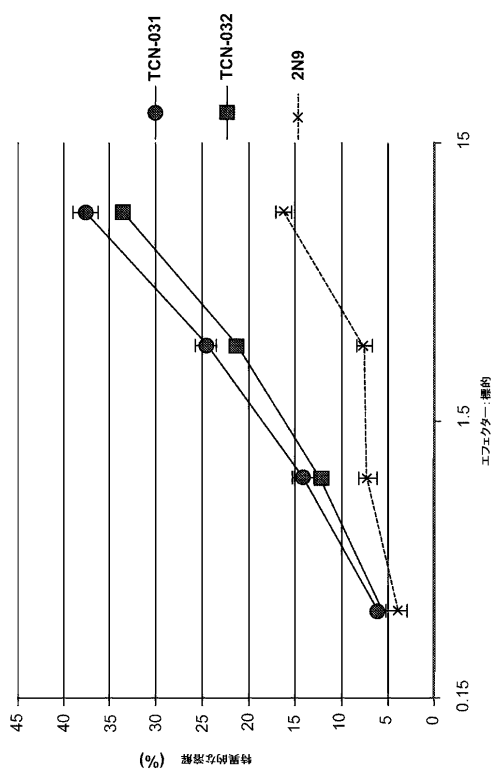


FIG. 17

【図 16】

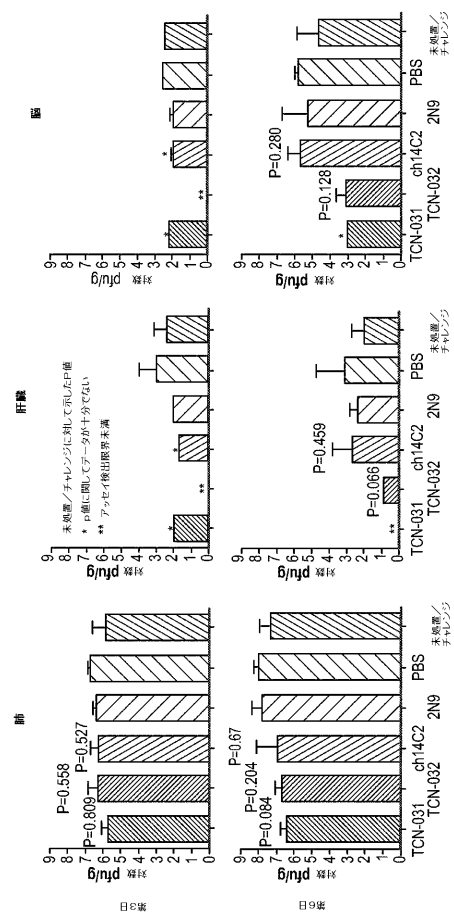


FIG. 16

【図 18】

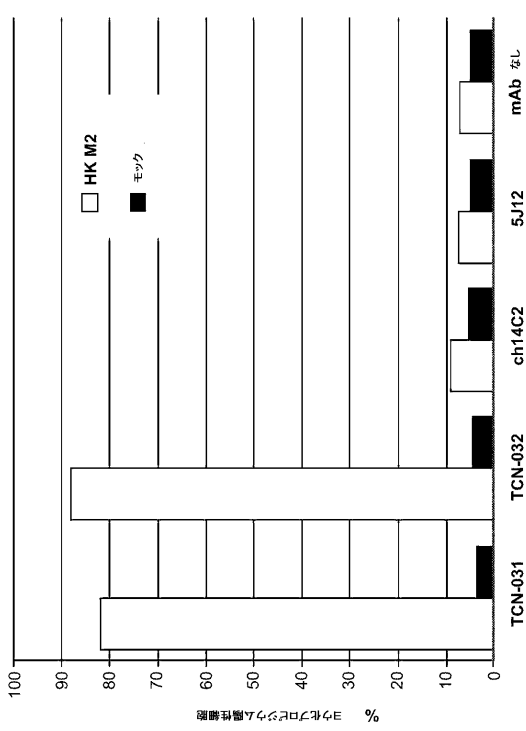


FIG. 18

【図 19 A】

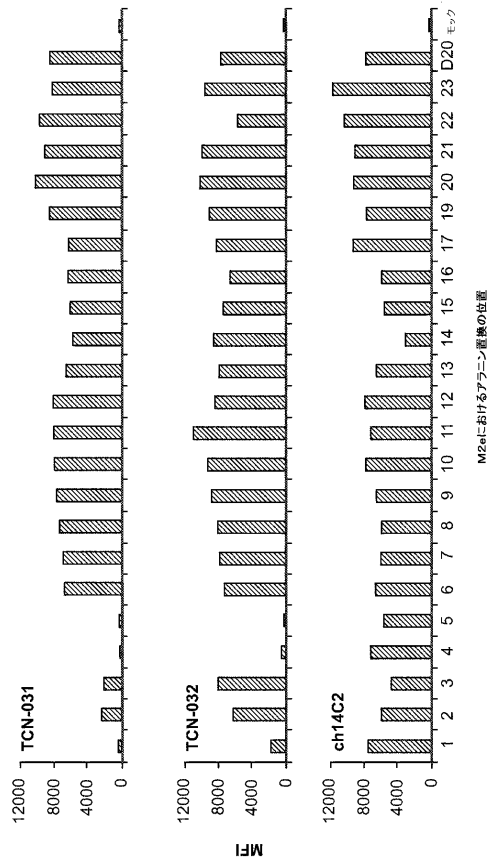


FIG. 19A

【図 19 B】

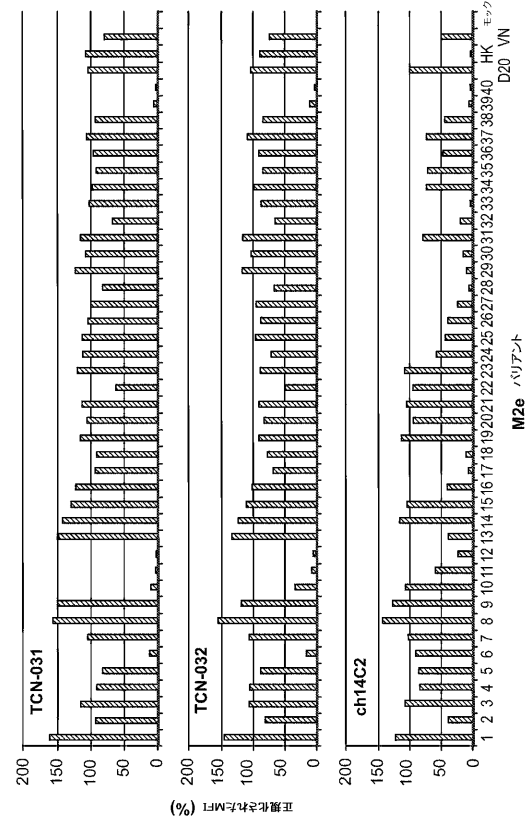


FIG. 19B

【図 19 C】

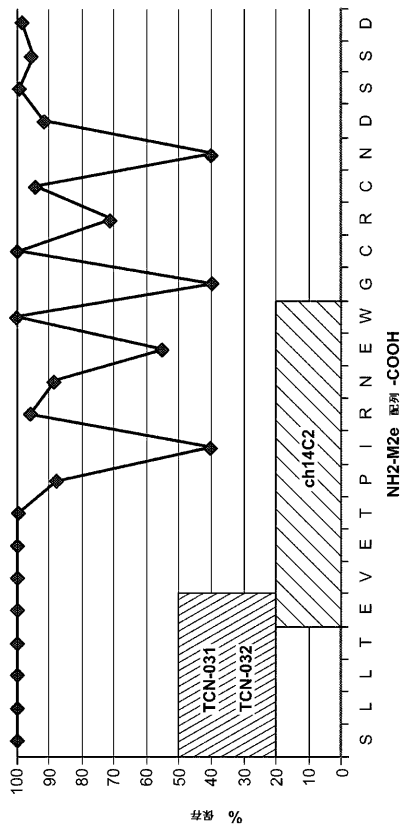


FIG. 19C

【図 20】

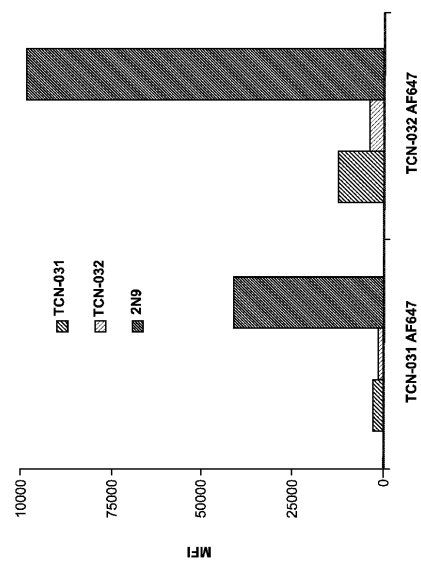
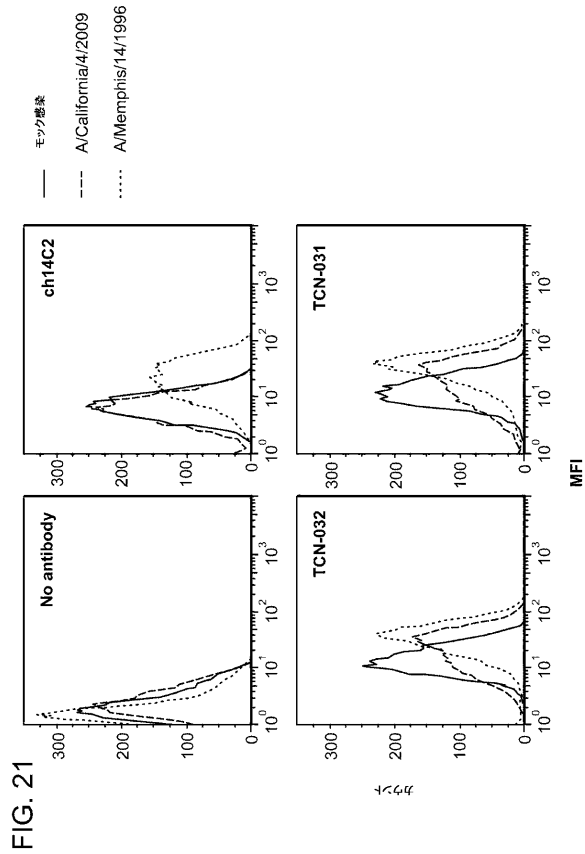


FIG. 20

【図 2 1】



【配列表】

[2014506580000001.app](#)

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月16日(2013.10.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

[2014506580000001.app](#)

## 【国際調査報告】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                 | International application No.<br><b>PCT/US2012/024971</b>                                                                                                    |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| <i>A61K 39/395(2006.01)i, A61K 38/16(2006.01)i, A61K 38/17(2006.01)i, A61P 31/16(2006.01)i, A61P 31/00(2006.01)i</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K 39/395; C07K 16/10; C07K 16/08; C07K 16/00; A61K 39/42; A61K 31/16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: anti-hemagglutinin, anti-M2e, matrix 2 ectodomain, vaccine, multivalent, influenza virus infection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No.                                                                                                                                        |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2009-0226433 A1 (ANDRES GRANDEA, III et al.) 10 September 2009<br>See abstract; paragraphs [0041], [0042], [0049], [0261], [0266], and [0279];<br>claims 1, 3-8, 14, 24-26, 29, 32, 40, and 41.                                                              | 1-12, 26, 28                                                                                                                                                 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2009-0311265 A1 (EDWARD NORBERT VAN DEN BRINK et al.) 17 December 2009<br>See tables 6-8; claims 1, 4, 9, 14, 17, 19, and 20.                                                                                                                                | 1-12, 26, 28                                                                                                                                                 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 2009-079259 A2 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. et al.)<br>25 June 2009<br>See claims 1, 10, 11, 20, and 38-40.                                                                                                                                           | 1-12, 26, 28                                                                                                                                                 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 2010-063675 A1 (CYTOS BIOTECHNOLOGY AG) 10 June 2010<br>See claims 1, 13, and 16.                                                                                                                                                                            | 1-12, 26, 28                                                                                                                                                 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ANDRES G. GRANDEA III et al. 'Human antibodies reveal a protective epitope<br>that is highly conserved among human and nonhuman influenza A viruses'<br>PNAS, 2010, Vol. 107, No. 28, pp. 12658-12663, ISSN 0027-8424.<br>See abstract; results and discussion. | 1-12, 26, 28                                                                                                                                                 |
| PX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 2011-019932 A2 (THERACLONE SCIENCES, INC.) 17 February 2011<br>See claims 1-12 and 28.                                                                                                                                                                       | 1-12, 26, 28                                                                                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| Date of the actual completion of the international search<br>21 AUGUST 2012 (21.08.2012)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 | Date of mailing of the international search report<br><b>22 AUGUST 2012 (22.08.2012)</b>                                                                     |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br> Korean Intellectual Property Office<br>189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea<br>Facsimile No. 82-42-472-7140                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                 | Authorized officer<br>Choi Sung Hee<br>Telephone No. 82-42-481-8740<br> |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/024971

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 13-25  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 13-25 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 19-21, 23  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
Claims 19-21 and 23 ultimately refer to claim 18 or 22 which is not drafted in accordance with PCT Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 17, 18, 22, 25, 27, 29  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2012/024971**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2009-0226433 A1                        | 10.09.2009          | AU 2008-321016 A1          | 22.05.2009          |
|                                           |                     | AU 2010-249787 A1          | 25.11.2010          |
|                                           |                     | CA 2705555 A1              | 22.05.2009          |
|                                           |                     | CA 2762302 A1              | 25.11.2010          |
|                                           |                     | CN 102089324 A             | 08.06.2011          |
|                                           |                     | EP 2220116 A1              | 25.08.2010          |
|                                           |                     | IL 205705 D0               | 30.11.2010          |
|                                           |                     | JP 2011-178804 A           | 15.09.2011          |
|                                           |                     | JP 2011-501737 A           | 13.01.2011          |
|                                           |                     | JP 4932940 B2              | 16.05.2012          |
|                                           |                     | KR 10-2010-0097691 A       | 03.09.2010          |
|                                           |                     | MX 2010005244 A            | 25.10.2010          |
|                                           |                     | TW 201031420 A             | 01.09.2010          |
|                                           |                     | US 2010-0178295 A1         | 15.07.2010          |
|                                           |                     | US 2011-0033476 A1         | 10.02.2011          |
|                                           |                     | US 8057796 B2              | 15.11.2011          |
|                                           |                     | US 8114402 B2              | 14.02.2012          |
|                                           |                     | WO 2009-064805 A1          | 22.05.2009          |
|                                           |                     | WO 2010-135521 A2          | 25.11.2010          |
| US 2009-0311265 A1                        | 17.12.2009          | AU 2007-293662 A1          | 13.03.2008          |
|                                           |                     | CA 2663388 A1              | 13.03.2008          |
|                                           |                     | CN 101541832 A             | 23.09.2009          |
|                                           |                     | EA 200970255 A1            | 30.10.2009          |
|                                           |                     | EP 2059532 A2              | 20.05.2009          |
|                                           |                     | EP 2450376 A2              | 09.05.2012          |
|                                           |                     | EP 2450377 A1              | 09.05.2012          |
|                                           |                     | EP 2450378 A1              | 09.05.2012          |
|                                           |                     | EP 2450379 A1              | 09.05.2012          |
|                                           |                     | EP 2455398 A2              | 23.05.2012          |
|                                           |                     | EP 2455399 A2              | 23.05.2012          |
|                                           |                     | EP 2455399 A3              | 30.05.2012          |
|                                           |                     | IL 197390 D0               | 01.08.2011          |
|                                           |                     | JP 2010-502207 A           | 28.01.2010          |
|                                           |                     | KR 10-2009-0059121 A       | 10.06.2009          |
|                                           |                     | MX 2009002174 A            | 12.03.2009          |
|                                           |                     | NO 20091321 A              | 31.03.2009          |
|                                           |                     | US 2012-0093823 A1         | 19.04.2012          |
|                                           |                     | US 8192927 B2              | 05.06.2012          |
|                                           |                     | WO 2008-028946 A2          | 13.03.2008          |
| WO 2009-079259 A2                         | 25.06.2009          | AU 2008-338691 A1          | 25.06.2009          |
|                                           |                     | CA 2708221 A1              | 25.06.2009          |
|                                           |                     | CA 2736799 A1              | 11.03.2010          |
|                                           |                     | CN 101970483 A             | 09.02.2011          |
|                                           |                     | CO 6331300 A2              | 20.10.2011          |
|                                           |                     | CR 11553 A                 | 12.11.2010          |
|                                           |                     | EP 2222701 A2              | 01.09.2010          |
|                                           |                     | EP 2328928 A2              | 08.06.2011          |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2012/024971**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                                           |                     | IL 206156 D0               | 30.12.2010          |
|                                           |                     | JP 2011-506344 A           | 03.03.2011          |
|                                           |                     | KR 10-2010-0115346 A       | 27.10.2010          |
|                                           |                     | MX 2010006148 A            | 23.02.2011          |
|                                           |                     | US 2011-0038935 A1         | 17.02.2011          |
|                                           |                     | WO 2010-027818 A2          | 11.03.2010          |
| WO 2010-063675 A1                         | 10.06.2010          | AU 2009-324251 A1          | 10.06.2010          |
|                                           |                     | CA 2745598 A1              | 10.06.2010          |
|                                           |                     | CN 102238963 A             | 09.11.2011          |
|                                           |                     | EP 2365827 A1              | 21.09.2011          |
|                                           |                     | JP 2012-510802 A           | 17.05.2012          |
|                                           |                     | US 2011-0268740 A1         | 03.11.2011          |
| WO 2011-019932 A2                         | 17.02.2011          | CA 2771105 A1              | 17.02.2011          |
|                                           |                     | EP 2464383 A2              | 20.06.2012          |
|                                           |                     | TW 201117825 A             | 01.06.2011          |
|                                           |                     | US 2011-0070235 A1         | 24.03.2011          |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                     | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| <b>A 6 1 K 39/145 (2006.01)</b> | A 6 1 K 39/145 | 4 H 0 4 5   |
| <b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 45/00  |             |
| <b>A 6 1 K 31/13 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 31/13  |             |
| <b>A 6 1 K 31/351 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/351 |             |
| <b>A 6 1 K 31/215 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/215 |             |
| <b>C 1 2 P 21/08 (2006.01)</b>  | C 1 2 P 21/08  |             |

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 グランデア, アンドレス ジー. ザ サード  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 3 3, ショアライン, パラタイン アベニュー エヌ.  
2 0 0 2 4, スイート 3 0 0

(72)発明者 キング, ゴードン  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 7 7, ショアライン, 1 エスティー アベニュー エヌ.  
ダブリュー. 1 5 7 1 6

(72)発明者 コックス, トーマス シー.  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 5 3, レドモンド, 2 3 0 ティーエイチ アベニュー  
エヌイー 7 5 0 4

(72)発明者 オルセン, オーレ  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 2 0 8, エバレット, 1 1 7 ティーエイチ ストリート  
エスイー 5 3 0 9

(72)発明者 ミッチャム, ジェニファー  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 5 3, レドモンド, エヌイー 8 5 ティーエイチ ストリート  
2 0 3 3 0

(72)発明者 モイル, マシュー  
アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 7 0, ニュータウン, ベンタグラス レーン 5

(72)発明者 ハモンド, フィル  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 7, シアトル, 3 0 ティーエイチ アベニュー エヌ.  
ダブリュー. 7 7 3 3

F ターム (参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01  
4C084 AA19 MA02 NA14 ZB331 ZC751  
4C085 AA03 AA04 AA14 AA38 BA55 BB12 CC08 EE01 EE03 EE06  
FF13  
4C086 AA01 AA02 BA07 GA16 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB33 ZC75  
4C206 AA01 AA02 DB11 DB43 FA29 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB33  
ZC75  
4H045 AA11 BA10 CA40 DA76 EA29 EA31 FA74