(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2016-130253
(P2016-130253A)
(43)公開日　平成28年7月21日(2016.7.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/10	(2006.01)	C07K	16/10		4B064
A61P 37/04	(2006.01)	A61P	37/04		4C084
A61P 31/16	(2006.01)	A61P	31/16		4C085
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	L	4C086
A61K 39/00	(2006.01)	A61K	39/395	N	4C206

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 210 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-74923 (P2016-74923)
(22)出願日　平成28年4月4日 (2016.4.4)
(62)分割の表示　特願2013-524243 (P2013-524243)の分割
原出願日　平成23年8月12日 (2011.8.12)
(31)優先権主張番号　61/386,235
(32)優先日　平成22年9月24日 (2010.9.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/373,191
(32)優先日　平成22年8月12日 (2010.8.12)
(33)優先権主張国　米国 (US)

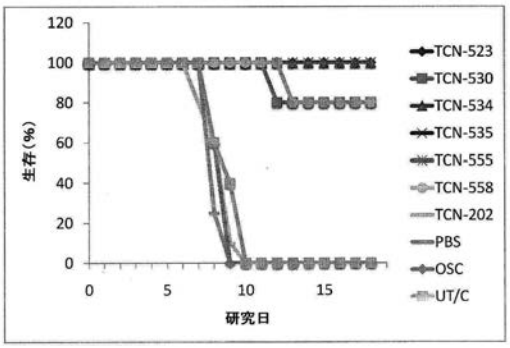
(71)出願人　510032380
セラクローン　サイエンシーズ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　ワシントン　９８１０４，　シアトル，　コロンビア　ストリート　１１２４，　スイート　３００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗赤血球凝集素抗体組成物およびその使用方法

(57)【要約】
【課題】抗赤血球凝集素抗体組成物およびその使用方法の提供。
【解決手段】本発明は、新規のヒト抗インフルエンザ抗体ならびに関連する組成物および方法を提供する。これらの抗体は、インフルエンザ感染の予防、阻害、中和、診断、および処置において使用される。この組成物は、必要に応じて抗ウイルス薬、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）を含む。例示的な抗ウイルス薬としては、ノイラミニダーゼ阻害剤、ＨＡ阻害剤、シアル酸阻害剤、およびＭ２イオンチャネル阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。
【選択図】図２

FIGURE 2



【特許請求の範囲】
【請求項１】
明細書に記載された発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１０年８月１２日に出願された仮出願ＵＳＳＮ６１／３７３，１９１および２０１０年９月２４日に出願された仮出願ＵＳＳＮ６１／３８６，２３５の利益を主張し、それらの内容はそれぞれ、本明細書において、その全体が参考として援用される。
【０００２】
配列表の援用
２０１１年８月１２日に作成され、サイズが２８８　ＫＢである「３７４１８－５１５００１ＷＯ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ」という名称のテキストファイルの内容は、これによって、その全体が参考として援用される。
【０００３】
発明の分野
本発明は、一般に、インフルエンザ感染の治療、診断、阻害、および予防に関する。より詳細には、本発明は、インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質特異的中和抗体を同定する方法、ならびにその製造および使用に関する。そのような抗体は、インフルエンザを予防および治療するための医薬組成物において、ならびにインフルエンザ感染を診断およびモニタリングするために有用である。
【背景技術】
【０００４】
発明の背景
インフルエンザウイルスは、米国において人口の５～２０％に感染し、毎年３０，０００～５０，０００件の死亡をもたらす。インフルエンザワクチンが、感染予防の主要な方法であるが、米国において、４つの抗ウイルス薬：アマンタジン、リマンタジン、オセルタミビル、およびザナミビルも入手可能である。
【０００５】
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。抗原連続変異および抗原不連続変異により、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恐れがあるため、インフルエンザ感染の新規治療の必要性が重視されている。中和抗体の主要なものは、インフルエンザウイルス特異的タンパク質の多型領域に対するものである。従って、そのような中和モノクローナル抗体（ＭＡｂ）は、恐らく１つの株のみを、または少数の株を標的にする。
【０００６】
従って、不変のインフルエンザタンパク質またはそのドメインに結合し、多数のインフルエンザ株を中和する新しい抗体の、長年にわたる必要性が当該分野において存在する。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
発明の概要
本発明は、インフルエンザＡウイルスに結合し、細胞がインフルエンザＡウイルスに感染すること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）タンパク質に焦点を合わせる。ネイティブコンホメーションで維持されたインフルエンザＨＡタンパク質に対して産生される中和ＭＡｂは、アミノ酸配列の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株に対する、より優れた治療を提供する。

【０００８】

インフルエンザ赤血球凝集素（ＨＡ）タンパク質は、感染前に、このウイルスが標的細胞の表面上の単糖類シアル酸含有受容体に結合することを介して標的細胞を認識することを可能にすることの原因である。さらに、上記インフルエンザＨＡタンパク質は、宿主のエンドソームの膜をウイルスの膜と融合させることによって、標的細胞へのウイルスゲノムの侵入を可能にすることの原因である。

【０００９】

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で見出されるホモ三量体の内在性膜糖タンパク質である。インフルエンザＨＡタンパク質は、宿主細胞のタンパク質合成機構を用いて、小胞体において単鎖前駆体ポリペプチド（ＨＡ０）として最初は合成され、そこでまた、ホモ三量体として組み立てられる。得られたＨＡホモ三量体は、次にゴルジ網を介して細胞表面に輸送される。細胞表面上に位置するＨＡホモ三量体は、宿主によって産生されるプロテアーゼによって２つのより小さいペプチドサブユニット（ＨＡ１およびＨＡ２）へと切断される。上記ＨＡ２サブユニットは、ウイルスの膜にアンカーされた螺旋状の長鎖を形成するのに対して、上記ＨＡ１サブユニットは、ＨＡ２サブユニットの上にあり、大きい球を形成する。ＨＡ０前駆体をＨＡ１サブユニットおよびＨＡ２サブユニットを含む成熟ＨＡタンパク質へと変換する切断ステップは、インフルエンザのウイルス病原性に不可欠である。構造的に、上記成熟ＨＡタンパク質は、中央α－ヘリックスコイルを含み、３つの球状の頭部を有する全体として円柱状の形状をもたらす。上記ＨＡタンパク質、および特に成熟ＨＡタンパク質のＨＡ１サブユニットは、宿主細胞上の末端にシアル酸を有するグリカンを含む受容体に結合する。シアル酸をガラクトースにつなぐ手法（例えば、ヒト血清型における場合はα２－６結合であるのに対してトリ血清型における場合はα２－３結合）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はなく、異種間の感染を予防しさえする。しかし、ＨＡの特定の血清型（例えば、Ｈ１およびＨ３）内では、種特異性をトリからヒトに変換するためには、フレームワーク配列におけるたった２つのアミノ酸変異しか必要とされない。

【００１０】

感染を媒介するために、インフルエンザＨＡ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。結果として、標的細胞の膜は、インフルエンザウイルスをエンドサイトーシスするか、または取り込む。一旦エンドソームの中に入ると、その区画の宿主細胞の酸性化により、インフルエンザＨＡタンパク質は部分的に折りたたみが開き、エンドソームの膜の中にそれ自体挿入する非常に疎水性である融合ペプチドを露出させる。インフルエンザＨＡタンパク質の残りの部分が再度折りたたまれると、融合タンパク質はエンドソームの膜を引っ込めてウイルスの膜と融合させる。細胞の膜とウイルスの膜とが融合すると、ウイルスゲノムを含むウイルスの内容物は、標的細胞の細胞質に放出される。

【００１１】

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（Ｈ１～Ｈ１６）が同定されている。ＨＡ血清型Ｈ１～Ｈ３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類種にのみに感染すると考えられるインフルエンザ株は、ヒトに感染するように変異し得る。上に記載されるように、インフルエンザが種の壁を超えることができるようにするためにタンパク質全長のうちのほんの少数のアミノ酸の変化しか必要とされない。例えば、Ｈ５サブタイプの配列におけるたった１つのアミノ酸の変化により、トリ特異的インフルエンザ株はヒトにおいて感染性になった（Ｈ５Ｎ１）。ブタ種に一般的であるインフルエンザ株がヒトに対して致死的になったとき、世界的流行が発生した（Ｈ１Ｎ１）。インフルエンザＡと対照的に、インフルエンザＢウイルスおよびインフルエンザＣウイルスはそれぞれ、１つの形態のみのＨＡタンパク質を含む。

【００１２】

詳細には、本発明は、単離された完全にヒトのモノクローナル抗体を提供し、上記モノクローナル抗体は、以下の特徴を有する：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に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；および、必要に応じて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は、例えば、コンジュゲート療法（ｃｏｎｊｕｇａｔｅ　ｔｈｅｒａｐｙ）のために使用され得る。特定の態様では、この抗体は、真核生物の細胞に結合する。さらに、上記細胞は、必要に応じてヒトの細胞である。

【００１３】

別の態様では、この抗体は、ヒトドナーからのＢ細胞から単離される。本発明の完全にヒトのモノクローナル抗体をＢ細胞から単離することは、組換え方法を用いて実施される。あるいは、またはそれに加えて、本発明の単離された完全にヒトのモノクローナル抗体は、インビトロまたはエクスビボのいずれかで培養された形質細胞（ｐｌａｓｍａ　ｃｅｌｌ）の上清から単離される。形質細胞は、分化したＢ細胞、形質Ｂ細胞、プラズマ細胞（ｐｌａｓｍａｃｙｔｅ）、またはエフェクターＢ細胞としても知られる。Ｂ細胞または形質細胞のいずれかから単離された完全にヒトのモノクローナル抗体は、中和活性を示す。

【００１４】

本発明の抗体は、インフルエンザＡウイルスの赤血球凝集素（ＨＡ）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ＨＡエピトープには、赤血球凝集素前駆体ペプチド（ＨＡ０）、ＨＡ１サブユニット、ＨＡ２サブユニット、ＨＡ１およびＨＡ２を含む成熟タンパク質、ならびに組換えＨＡ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（ＨＡ０）内、ＨＡ１サブユニット内、ＨＡ２サブユニット内、ＨＡ１およびＨＡ２を含む成熟タンパク質内、または組換えＨＡポリペプチド内のエピトープに結合する。組換えＨＡポリペプチドは、例えば、配列番号２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９の配列によってコードされる。

【００１５】

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。

【００１６】

本発明の抗体は、

【００１７】

【化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_A17a), 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-564 (5256_A17b), または TCN-504 (3251_K17)

である。

【００１８】
本発明は、
【００１９】
【化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_A17a), 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

【００２０】
【化３】

(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-564 (5256_A17b), またはTCN-
504 (3251_K17)

と同じエピトープに結合する抗体をさらに包含する。
【００２１】
本発明は、単離された完全にヒトのモノクローナル抗ＨＡ抗体またはその断片を提供し、ここで上記抗体は、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２を含む可変重鎖（V_H）領域を含み、ここで上記V_H領域は、ヒトＩＧＨＶ１（または特に、ＩＧＨＶ１－１８、ＩＧＨＶ１－２、ＩＧＨＶ１－６９、ＩＧＨＶ１－８）、ＩＧＨＶ２（または特に、ＩＧＨＶ２－５）、ＩＧＨＶ３（または特に、ＩＧＨＶ３－３０、ＩＧＨＶ３－３３、ＩＧＨＶ３－４９、ＩＧＨＶ３－５３、６６、ＩＧＨＶ３－７）、ＩＧＨＶ４（または特に、ＩＧＨＶ４－３１、ＩＧＨＶ４－３４、ＩＧＨＶ４－３９、ＩＧＨＶ４－５９、ＩＧＨＶ４－６１）、もしくはＩＧＨＶ５（または特に、ＩＧＨＶ５－５１）のV_H生殖系列配列またはそれらの対立遺伝子、あるいは上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列遺伝子配列またはそれら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。一態様では、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、またはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列配列と相同である核酸配列は、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列配列またはそれら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としては、
【００２２】
【化４】

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

が挙げられるが、これらに限定されない。各対立遺伝子に対する例示的な配列は、以下に提供される。

【００２３】
ＩＧＨＶ１－１８＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４５７）
【００２４】
【化５】

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
TTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
GCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ１－２＊０２ヌクレオチド配列（配列番号４５８）
【００２５】
【化６】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
ACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ１－２＊０４ヌクレオチド配列（配列番号４５９）
【００２６】
【化７】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
ACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCTGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA

ＩＧＨＶ１－６９＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４６０）
【００２７】
【化８】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ１－６９＊０５ヌクレオチド配列（配列番号４６１）
【００２８】
【化９】

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCACGGACGAATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA

ＩＧＨＶ１－６９＊０６ヌクレオチド配列（配列番号４６２）
【００２９】
【化１０】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ１－６９＊１２ヌクレオチド配列（配列番号４６３）
【００３０】
【化１１】

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ１－８＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４６４）

【００３１】

【化１２】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ATACACCTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGA
ACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTCCATAAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGG

ＩＧＨＶ２－５＊１０ヌクレオチド配列（配列番号４６５）

【００３２】

【化１３】

CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGG
GTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC
TCATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAA
AACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGG

ＩＧＨＶ３－３０－３＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４６６）

【００３３】

【化１４】

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT
CATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA

ＩＧＨＶ３－３０＊０３ヌクレオチド配列（配列番号４６７）

【００３４】

【化１５】

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT
CATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ３－３０＊１８ヌクレオチド配列（配列番号４６８）

【００３５】

【化１６】

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT
CATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGA

ＩＧＨＶ３－３３＊０５ヌクレオチド配列（配列番号４６９）

【００３６】

【化１７】

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT
CATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ３－４９＊０４ヌクレオチド配列（配列番号４７０）

【００３７】

【化１８】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG
ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA
GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTCC
AAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACTAGAGA

ＩＧＨＶ３－５３＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４７１）

【００３８】
【化１９】
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
GTTCACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTT
ATAGCGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG
CTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ３－６６＊０３ヌクレオチド配列（配列番号４７２）
【００３９】
【化２０】
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCATGAGGTGAAGCAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
TTACAGTTTCACCACCTATGGTATGAATTGGGTGCCACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGTTCA
ACACCTACACTGGGAACCCAACATATGCCCAGGGCTTCACAGGACGGTTTGTCTTCTCCATGGACACCTCTGCCAGC
ACAGCATACCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACATGGCCATGTATTACTGTGCGAGATA

ＩＧＨＶ３－７＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４７３）
【００４０】
【化２１】
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAA
AGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAC
TCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ４－３１＊０３ヌクレオチド配列（配列番号４７４）
【００４１】
【化２２】
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGT
ACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ４－３１＊０６ヌクレオチド配列（配列番号４７５）
【００４２】
【化２３】
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGT
ACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTG

ＩＧＨＶ４－３４＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４７６）
【００４３】
【化２４】
CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGA

【００４４】
【化２５】
GTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACA

ＩＧＨＶ４－３４＊０２ヌクレオチド配列（配列番号４７７）
【００４５】

【化２６】

CAGGTGCAGCTACAACAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGG
TGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCA
ATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG

ＩＧＨＶ４－３４＊０３ヌクレオチド配列（配列番号４７８）

【００４６】

【化２７】

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGG
TGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCA
ATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTG

ＩＧＨＶ４－３４＊１２ヌクレオチド配列（配列番号４７９）

【００４７】

【化２８】

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGG
TGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCA
TTCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA

ＩＧＨＶ４－３９＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４８０）

【００４８】

【化２９】

CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGT
CTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGA
TTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACG
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACA

ＩＧＨＶ４－５９＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４８１）

【００４９】

【化３０】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTAAAGACTGGAGGGGTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG
GATTCACCTTCAGTAGCTCTGCTATGCACTGGGTCCACCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAGTGGGTCTCAGTTATT
AGTACAAGTGGTGATACCGTACTCTACACAGACTCTGTGAAGGGCTGATTCACCATCTCTAGAGACAATGCCCAGAA
TTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGACGACATGGCTGTGTATTACTGTGTGAAAGA

ＩＧＨＶ４－５９＊０３ヌクレオチド配列（配列番号４８２）

【００５０】

【化３１】

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCT
ATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAA
TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG

ＩＧＨＶ４－６１＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４８３）

【００５１】

【化３２】

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCGTCAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGT
ATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

ＩＧＨＶ４－６１＊０８ヌクレオチド配列（配列番号４８４）

【００５２】

【化３３】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCATGAGGTGAAGCAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
TTACAGTTTCACCACCTATGGTATGAATTGGGTGCCACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGTTCA
ACACCTACACTGGGAACCCAACATATGCCCAGGGCTTCACAGGACGGTTTGTCTTCTCCATGGACACCTCTGCCAGC
ACAGCATACCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACATGGCCATGTATTACTGTGCGAGATA

ＩＧＨＶ５－５１＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４８５）

【００５３】

【化３４】

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGG
ATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCT
ATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGC
ACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACA

本発明の特定の実施形態では、上記抗体は、ヒトＩＧＫＶ１（または特に、ＩＧＫＶ１－１７、ＩＧＫＶ１－２７、ＩＧＫＶ１－３９、ＩＧＫＶ１Ｄ－３９、ＩＧＫＶ１－５）、ＩＧＫＶ２（または特に、ＩＧＫＶ２－３０）、ＩＧＫＶ３（または特に、ＩＧＫＶ３－１１、ＩＧＫＶ３－１５、ＩＧＫＶ３－２０）、ＩＧＫＶ４（または特に、ＩＧＫＶ４－１、ＩＧＫＶ４－１）、ＩＧＬＶ１（または特に、ＩＧＬＶ１－４０、ＩＧＬＶ１－４４、ＩＧＬＶ１－５５）、ＩＧＬＶ２（または特に、ＩＧＬＶ２－１１、ＩＧＬＶ２－１４、ＩＧＬＶ２－８）、ＩＧＬＶ３（または特に、ＩＧＬＶ３－２１またはＩＧＬＶ３－２５）、ＩＧＬＶ７（または特に、ＩＧＬＶ７－４３またはＩＧＬＶ７－４６）、もしくはＩＧＬＶ９（または特に、ＩＧＬＶ９－４９）またはそれらの対立遺伝子、V_L生殖系列遺伝子配列ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９またはそれらの対立遺伝子、あるいは上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９のV_L生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立遺伝子と相同であるヌクレオチド酸（ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ　ａｃｉｄ）配列によってコードされる可変軽鎖（ＶＬ）領域をさらに含む。さらに、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９のV_L生殖系列配列またはそれらの対立遺伝子と相同である核酸配列は、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９のV_L生殖系列配列またはそれらの対立遺伝子と少なくとも６５％相同である。

【００５４】

ＩＧＫＶ１－１７＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４８６）

【００５５】

【化３５】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCAT
CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCC

ＩＧＫＶ１－２７＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４８７）

【００５６】

【化３６】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAG
TCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAT
CCACTTTGCAATCAGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCTCC

ＩＧＫＶ１－３９＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４８８）

【００５７】

【化３７】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAT
CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGT
CTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCC

ＩＧＫＶ１Ｄ－３９＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４８９）

【００５８】

【化３８】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAT
CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGT
CTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCC

ＩＧＫＶ１－５＊０３ヌクレオチド配列（配列番号４９０）

【００５９】

【化３９】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAG
TCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGT
CTAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTCTCC

ＩＧＫＶ２－３０＊０２ヌクレオチド配列（配列番号４９１）

【００６０】

【化４０】

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCC
TAATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACA
CTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCTCC

ＩＧＫＶ３－１１＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４９２）

【００６１】

【化４１】

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCAT
CCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCC

ＩＧＫＶ３－１５＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４９３）

【００６２】

【化４２】

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCAT
CCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCC

ＩＧＫＶ３－２０＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４９４）

【００６３】

【化４３】

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTG
CATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC
AGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCC

ＩＧＫＶ４－１＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４９５）

【００６４】

【化４４】

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG
CCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGC
TGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTC
ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCTCC

ＩＧＬＶ１－４０＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４９６）

【００６５】

【化４５】

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAG
CTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATCTATG
GTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATC
ACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGTTC

ＩＧＬＶ１－４４＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４９７）

【００６６】

【化４６】

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAG
CTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTA
ATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGT
GGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTCC

ＩＧＬＶ１－５１＊０２ヌクレオチド配列（配列番号４９８）

【００６７】

【化４７】

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAG
CTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATCTATGAAA

【００６８】

【化４８】

ATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACC
GGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCTGG

ＩＧＬＶ２－１１＊０１ヌクレオチド配列（配列番号４９９）

【００６９】

【化４９】

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAG
CAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATG
ATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTTC

ＩＧＬＶ２－１４＊０１ヌクレオチド配列（配列番号５００）

【００７０】

【化５０】

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAG
CAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATG
AGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAGCAGCAGCACTCTC

ＩＧＬＶ２－８＊０１ヌクレオチド配列（配列番号５０１）

【００７１】

【化５１】

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAG
CAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATG
AGGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGCAGGCAGCAACAATTTC

ＩＧＬＶ３－２１＊０２ヌクレオチド配列（配列番号５０２）

【００７２】

【化５２】

TCCTATGAGCTGACACAGCTACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGATGT
ACTGGGGGAAAATTATGCTGACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGAGTTGGTGATATACGAAGATAGTG
AGCGGTACCCTGGAATCCCTGAACGATTCTCTGGGTCCACCTCAGGGAACACGACCACCCTGACCATCAGCAGGGTC
CTGACCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTTTGTCTGGGGATGAGGACAATCC

ＩＧＬＶ３－２５＊０３ヌクレオチド配列（配列番号５０３）

【００７３】

【化５３】

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGATGC
ATTGCCAAAGCAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTGATATATAAAGACAGTG
AGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCAGTGGAGTC
CAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAGCAGTGGT

ＩＧＬＶ７－４３＊０１ヌクレオチド配列（配列番号５０４）

【００７４】

【化５４】

CAGACTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGCTTCCAGCAC
TGGAGCAGTCACCAGTGGTTACTATCCAAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAAGCACCCAGGGCACTGATTTATA
GTACAAGCAACAAACACTCCTGGACCCCTGCCCGGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGACACTG
TCAGGTGTGCAGCCTGAGGACGAGGCTGAGTATTACTGCCTGCTCTACTATGGTGGTGCTCAG

ＩＧＬＶ７－４６＊０１ヌクレオチド配列（配列番号５０５）

【００７５】

【化５５】

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGGCTCCAGCAC
TGGAGCTGTCACCAGTGGTCATTATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGACACTGATTTATG
ATACAAGCAACAAACACTCCTGGACACCTGCCCGGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGACCCTT
TCGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGAGTATTACTGCTTGCTCTCCTATAGTGGTGCTCGG

ＩＧＬＶ７－４６＊０２ヌクレオチド配列（配列番号５０６）

【００７６】

【化５６】

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGGCTCCAGCAC
TGGAGCTGTCACCAGTGGTCATTATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGACACTGATTTATG
ATACAAGCAACAAACACTCCTGGACACCTGCCCGGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGACCCTT
TTGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGAGTATTACTGCTTGCTCTCCTATAGTGGTGCTCGG

ＩＧＬＶ９－４９＊０１ヌクレオチド配列（配列番号５０７）

【００７７】

【化５７】

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTCACACTCACCTGCACCCTGAGCAG
CGGCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGGTTTGTGATGCGAGTGGGCA
CTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAATCGGTAC
CTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGGAGCAACTT
CGTGTAACC

ＩＧＬＶ９－４９＊０３ヌクレオチド配列（配列番号５０８）

【００７８】

【化５８】

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTCACACTCACCTGCACCCTGAGCAG
CGGCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGATTTGTGATGCGAGTGGGCA
CTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAATCGGTAC
CTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGGAGCAACTT
CGTGTAACC

本発明は、単離された完全にヒトのモノクローナル抗ＨＡ抗体またはその断片を提供し、ここで上記抗体は、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２を含む可変重鎖（V_H）領域を含み、ここで上記領域は、ヒトのＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、またはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列配列、あるいは上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、またはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列遺伝子配列と相同である核酸配列によってコードされる。一態様では、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、またはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列配列と相同である核酸配列は、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、またはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列配列と少なくとも７５％相同である。あるいは、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、またはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列配列と相同である核酸配列は、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ

３、ＩＧＨＶ４、またはＩＧＨＶ５のＶ$_H$生殖系列配列と少なくとも、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、またはその間の任意の百分率の点で、相同である。上記抗体は、ヒトのＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、またはＩＧＬＶ９のＶ$_L$生殖系列遺伝子配列、あるいは、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、またはＩＧＬＶ９のＶ$_L$生殖系列遺伝子配列と相同であるヌクレオチド酸（ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ　ａｃｉｄ）配列によってコードされる可変軽鎖（ＶＬ）領域をさらに含む。別の態様では、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、またはＩＧＬＶ９のＶ$_L$生殖系列配列と相同である核酸配列は、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、またはＩＧＬＶ９のＶ$_L$生殖系列配列と少なくとも６５％相同である。あるいは、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、またはＩＧＬＶ９のＶ$_L$生殖系列配列と相同である核酸配列は、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、またはＩＧＬＶ９のＶ$_L$生殖系列配列と少なくとも、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、またはその間の任意の百分率の点で、相同である。

【００７９】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号

【００８０】

【化５９】

22, 23, 24, 25, 26, 34, 35, 36, 37, 38, 46, 47, 48, 49,
50, 62, 58, 59, 60, 61, 70, 71, 72, 73, 74, 82, 83, 84, 85, 86, 94, 95, 96, 97, 98, 106, 107, 108,
109, 110, 118, 119, 120, 121, 122, 130, 131, 132, 133, 134, 142, 143, 144, 145, 146, 154, 155,
156, 158, 162, 163, 164, 165, 166, 174, 175, 176, 177, 178, 185, 186, 187, 188, 189, 196, 197,
198, 199, 200, 208, 209, 210, 211, 212, 220, 221, 222, 223, 224, 232, 233, 234, 235, 236, 244,
245, 246, 247, 248, 256, 257, 258, 259, 260, 268, 269, 270, 271, 272, 280, 281, 282, 283, 284,
292, 293, 294, 295, 296, 303, 304, 305, 306, 307, 314, 315, 316, 317, 318, 326, 327, 328, 329,
336, 337, 338, 339, 340, 347, 348, 349, 350, 351, 359, 360, 361, 362, 363, 371, 372, 373, 374,
375, 383, 384, 385, 386, 387, 393, 394, 395, 396, 397, 409, 410, 411, 412, 413, 421, 422, 423,
424, 425, 435, 436, 437, 438, 439, 447, 448, 449, 450, 451, 511, 512, 513, 514, および 515,

のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号

【００８１】

【化６０】

29, 30, 31, 41, 42, 43, 53, 54, 55, 65, 66,
67, 77, 78, 79, 89, 90, 91, 101, 102, 103, 113, 114, 115, 125, 126, 127, 137, 138, 139, 149, 150,
151, 169, 170, 171, 157, 181, 182, 192, 193, 203, 204, 205, 215, 216, 217, 227, 228, 229, 239,
240, 241, 251, 252, 253, 263, 264, 265, 275, 276, 277, 287, 288, 289, 299, 300, 310, 311, 321,
322, 323, 332, 333, 343, 344, 354, 355, 356, 366, 367, 368, 378, 379, 380, 390, 400, 401, 406,
416, 417, 418, 428, 429, 430, 442, 443, 444, 454, 455, 456, 517, 518, 520, 521, および 522

のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００８２】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列

番号
【００８３】
【化６１】

22, 23, 24, 25, 26, 34, 35, 36,
37, 38, 46, 47, 48, 49, 50, 62, 58, 59, 60, 61, 70, 71, 72, 73, 74, 82, 83, 84, 85, 86, 94, 95, 96, 97,
98, 106, 107, 108, 109, 110, 118, 119, 120, 121, 122, 130, 131, 132, 133, 134, 142, 143, 144,
145, 146, 154, 155, 156, 158, 162, 163, 164, 165, 166, 174, 175, 176, 177, 178, 185, 186, 187,
188, 189, 196, 197, 198, 199, 200, 208, 209, 210, 211, 212, 220, 221, 222, 223, 224, 232, 233,
234, 235, 236, 244, 245, 246, 247, 248, 256, 257, 258, 259, 260, 268, 269, 270, 271, 272, 280,
281, 282, 283, 284, 292, 293, 294, 295, 296, 303, 304, 305, 306, 307, 314, 315, 316, 317, 318,
326, 327, 328, 329, 336, 337, 338, 339, 340, 347, 348, 349, 350, 351, 359, 360, 361, 362, 363,

【００８４】
【化６２】

371, 372, 373, 374, 375, 383, 384, 385, 386, 387, 393, 394, 395, 396, 397, 409, 410, 411, 412,
413, 421, 422, 423, 424, 425, 435, 436, 437, 438, 439, 447, 448, 449, 450, 451, 511, 512, 513,
514, および 515

のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖を有し、ここで上記抗体は、ＨＡに結合する。
【００８５】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号
【００８６】
【化６３】

29, 30, 31, 41, 42, 43, 53, 54,
55, 65, 66, 67, 77, 78, 79, 89, 90, 91, 101, 102, 103, 113, 114, 115, 125, 126, 127, 137, 138, 139,
149, 150, 151, 169, 170, 171, 157, 181, 182, 192, 193, 203, 204, 205, 215, 216, 217, 227, 228,
229, 239, 240, 241, 251, 252, 253, 263, 264, 265, 275, 276, 277, 287, 288, 289, 299, 300, 310,
311, 321, 322, 323, 332, 333, 343, 344, 354, 355, 356, 366, 367, 368, 378, 379, 380, 390, 400,
401, 406, 416, 417, 418, 428, 429, 430, 442, 443, 444, 454, 455, 456, 517, 518, 520, 521, および
522

のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有し、ここで上記抗体は、ＨＡに結合する。
【００８７】
本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号５１１、５１２、および５１３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号５１７、１８１、および５１８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。
【００８８】
本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号５１４、５１５、および５１３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号５１７、１８１、および５１８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。
【００８９】
本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２２、２３、

および２４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２９、３０、および３１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９０】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２５、２６、および２４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２９、３０、および３１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９１】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３４、３５、および３６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４１、４２、および４３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９２】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３７、３８、および３６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４１、４２、および４３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９３】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４６、４７、および４８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号５３、５４、および５５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９４】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４９、５０、および４８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号５３、５４、および５５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９５】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号６２、５８、および５９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号６５、６６、および６７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９６】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号６０、６１、および５９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号６５、６６、および６７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９７】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号７０、７１、および７２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号７７、７８、および７９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９８】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号７３、７４、および７２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号７７、７８、および７９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【００９９】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号８２、８３、

および８４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号８９、９０、および９１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１００】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号８５、８６、および８４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号８９、９０、および９１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０１】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号９４、９５、および９６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１０１、１０２、および１０３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０２】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号９７、９８、および９６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１０１、１０２、および１０３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０３】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１０６、１０７、および１０８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１１３、１１４、および１１５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０４】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１０９、１１０、および１０８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１１３、１１４、および１１５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０５】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１１８、１１９、および１２０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１２５、１２６、および１２７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０６】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１２１、１２２、および１２０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１２５、１２６、および１２７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０７】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１３０、１３１、および１３２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１３７、１３８、および１３９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０８】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１３３、１３４、および１３２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１３７、１３８、および１３９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１０９】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１４２、１４

３、および１４４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１４９、１５０、１５１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１０】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１４５、１４６、１４４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１４９、１５０、１５１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１１】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１５４、１５５、および１５６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号５３、５４、および５５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１２】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４９、１５８、および１５６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号５３、５４、および５５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１３】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１６２、１６３、および１６４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１６９、１７０、および１７１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１４】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１６５、１６６、および１６４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１６９、１７０、および１７１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１５】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１７４、１７５、および１７６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１５７、１８１、および１８２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１６】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１７７、１７８、および１７６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１５７、１８１、および１８２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１７】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１８５、１８６、および１８７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１９２、３０、および１９３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１８】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１８８、１８９、および１８７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１９２、３０、および１９３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１１９】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１９６、１９

７、および１９８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２０３、２０４、および２０５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２０】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１９９、２００、および１９８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２０３、２０４、および２０５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２１】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２０８、２０９、２１０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２１５、２１６、および２１７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２２】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２１１、２１２、および２１０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２１５、２１６、および２１７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２３】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２２０、２２１、および２２２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２２７、２２８、および２２９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２４】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２２３、２２４、および２２２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２２７、２２８、および２２９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２５】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２３２、２３３、および２３４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２３９、２４０、および２４１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２６】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２３５、２３６、および２３４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２３９、２４０、および２４１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２７】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２４４、２４５、および２４６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２５１、２５２、および２５３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２８】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２４７、２４８、および２４６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２５１、２５２、および２５３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１２９】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２５６、２５

７、および２５８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２６３、２６４、および２６５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３０】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２５９、２６０、および２５８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２６３、２６４、および２６５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３１】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２６８、２６９、および２７０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２７５、２７６、および２７７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３２】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２７１、２７２、および２７０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２７５、２７６、および２７７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３３】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２８０、２８１、および２８２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２８７、２８８、および２８９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３４】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２８３、２８４、および２８２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２８７、２８８、および２８９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３５】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２９２、２９３、および２９４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２９９、１８１、および３００のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３６】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２９５、２９６、および２９４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２９９、１８１、および３００のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３７】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３０３、３０４、および３０５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３１０、３０、および３１１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３８】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３０６、３０７、および３０５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号配列番号３１０、３０、および３１１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１３９】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３１４、３１

５、および３１６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３２１、３２２、および３２３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４０】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３１７、３１８、および３１６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３２１、３２２、および３２３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４１】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３０３、３２６、および３２７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３３２、２１６、および３３３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４２】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３２８、３２９、および３２７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３３２、２１６、および３３３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４３】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３３６、３３７、および３３８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３４３、２１６、および３４４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４４】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３３９、３４０、および３３８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号配列番号３４３、２１６、および３４４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４５】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３４７、３４８、および３４９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３５４、３５５、および３５６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４６】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３５０、３５１、および３４９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３５４、３５５、および３５６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４７】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３５９、３６０、３６１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３６６、３６７、および３６８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４８】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３６２、３６３、および３６１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３６６、３６７、および３６８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１４９】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３７１、３７

２、および３７３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３７８、３７９、および３８０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５０】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３７４、３７５、および３７３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号３７８、３７９、および３８０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５１】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３８３、３８４、および３８５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２０３、１８１、および３９０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５２】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３８６、３８７、および３８５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号２０３、１８１、および３９０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５３】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３９３、３９４、および３９５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４００、２１６、および４０１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５４】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３９６、３９７、および３９５のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４００、２１６、および４０１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５５】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号６２、５８、および５９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４０６、６６、および６７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５６】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号６０、６１、および５９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４０６、６６、および６７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５７】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４０９、４１０、および４１１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４１６、４１７、および４１８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５８】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４１２、４１３、および４１１のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４１６、４１７、および４１８のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１５９】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４２１、４２

２、および４２３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４２８、４２９、および４３０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６０】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４２４、４２５、および４２３のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４２８、４２９、および４３０のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６１】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１７４、１７５、および１７６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１２５、１２６、および１２７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６２】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１７７、１７８、および１７６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号１２５、１２６、および１２７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６３】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４３５、４３６、および４３７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４４２、４４３、および４４４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６４】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４３８、４３９、および４３７のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４４２、４４３、および４４４のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６５】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４４７、４４８、および４４９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４５４、４５５、および４５６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６６】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４５０、４５１、および４４９のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号４５４、４５５、および４５６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６７】

本発明は、単離された抗ＨＡ抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１５４、１５５、および１５６のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する重鎖、ならびに配列番号５２０、５２１、および５２２のアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む３つのＣＤＲを有する軽鎖を有する。

【０１６８】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号５１１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号５１２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号５１３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号５１７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号５１８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１６９】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号３０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７０】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号４２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号４３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７１】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号４７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号４８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号５５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７２】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号５９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号６５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号６７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７３】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号７１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号７９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７４】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号８３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号８９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号９１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７５】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号９５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号１０１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１０３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７６】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１０７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号１１３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１１４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１１５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１７７】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１１８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７８】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号１３７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１３８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１３９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１７９】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１４３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１５０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１５１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１８０】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号５５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１８１】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号１６９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１８２】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号１５７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１８３】
本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１８５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１８６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１８７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号３０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１９３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。
【０１８４】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１９７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２０４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１８５】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２０８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２１０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１８６】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２２０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２２２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１８７】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１８８】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２４６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号２５１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１８９】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２５７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２５８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号２６３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２６４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２６５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９０】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２６８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２６９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２７０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号２７５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２７６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９１】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列

番号２８０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２８１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号２８７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２８８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２８９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９２】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号２９３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号２９９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３００のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９３】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３０５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号３１０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号３０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３１１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９４】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３１４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３１５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３１６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号３２１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号３２２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３２３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９５】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３２６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３２７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号３３２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３３３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９６】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３３６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３３７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３３８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号３４３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３４４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９７】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３４７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３４８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３４９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号３５４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号３５５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３５６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９８】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３５９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３６０のアミノ酸配列を

含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３６１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号３６６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号３６７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３６８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０１９９】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３７１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３７２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３７３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号３７８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号３７９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３８０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２００】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３８３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３８４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３８５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号３９０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０１】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号３９３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号３９４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３９５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号４００のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号４０１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０２】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号５９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号４０６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号６７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０３】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４０９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号４１０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号４１１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号４１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号４１７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号４１８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０４】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４２１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号４２２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号４２３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号４２８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号４２９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号４３０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０５】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配

列番号１２５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０６】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４３５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号４３６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号４３７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号４４２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号４４３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号４４４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０７】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号４４７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号４４８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号４４９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号４５４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号４５５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号４５６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０８】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供し、ここで上記抗体は、配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；配列番号５２０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；配列番号５２１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号５２２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。

【０２０９】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体またはその断片を提供し、ここで上記抗体は：（ａ）配列番号２２、３４、４６、６２、７０、８２、９４、１０６、１１８、１３０、１４２、１５１、１６２、１７４、１８５、１９６、２０８、２２０、２３２、２４４、２５６、２６８、２８０、２９２、３０３、３１４、３３６、３４７、３５９、３７１、３８３、３９３、４０９、４２１、４３５、４４７、および５１１のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ１領域；（ｂ）配列番号２３、３５、４７、５８、７１、８３、９５、１０７、１１９、１３１、１４３、１５５、１６３、１７５、１８６、１９７、２０９、２２１、２３３、２４５、２５７、２６９、２８１、２９３、３０４、３１５、３２６、３３７、３４８、３６０、３７２、３８４、３９４、４１０、４２２、４３６、４４８、および５１２のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ２領域；ならびに（ｃ）配列番号２４、３６、４８、５９、７２、８４、９６、１０８、１２０、１３２、１４４、１５６、１６４、１７６、１８７、１９８、２１０、２２２、２３４、２４６、２５８、２７０、２８２、２９４、３０５、３１６、３２７、３３８、３４９、３６１、３７３、３８５、３９５、４１１、４２３、４３７、４４９、および５１３のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３領域を含み、ここで上記抗体は、ＨＡに結合する。一態様では、上記抗体は：（ａ）配列番号２９、４１、５３、６５、７７、８９、１０１、１１３、１２５、１３７、１４９、１６９、１５７、１９２、２０３、２１５、２２７、２３９、２５１、２６３、２７５、２８７、２９９、３１０、３２１、３３２、３４３、３５４、３６６、３７８、４００、４０６、４１６、４２８、４４２、４５４、５１７、および５２０のアミノ酸配列を含むV_L　ＣＤＲ１領域；（ｂ）配列番号３０、４２、５４、６６、７８、９０、１０２、１１４、１２６、１３８、１５０、１７０、１８１、２０４、２１６、２２８、２４０、２５２、２６４、２７６、２８８、３２２、３５５、３６７、３７９、４１７、４２９、４４３、４５５、および５２１のアミノ酸配列を含むV_L　ＣＤＲ２領域；ならびに（ｃ）配列番号３１、４３、５５、６７、７９、９１、１０３、１１５、１２７、１３９、１５１、１７１、１８２、１９３、２０５、２１７、２２９、２４１、２５３、２６

５、２７７、２８９、３００、３１１、３２３、３３３、３４４、３５６、３６８、３８０、３９０、４０１、４１８、４３０、４４４、４５６、５１８、および５２２のアミノ酸配列を含むV_L　ＣＤＲ３領域をさらに含む。

【０２１０】

本発明は、単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体またはその断片を提供し、ここで上記抗体は：（ａ）配列番号２５、３７、４９、６０、７３、８５、９７、１０９、１２１、１３３、１４５、１６５、１７７、１８８、１９９、２１１、２２３、２３５、２４７、２５９、２７１、２８３、２９５、３０６、３１７、３２８、３３８、３５０、３６２、３７４、３８６、３９６、４１２、４２４、４３８、４５０、および５１４のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ１領域；（ｂ）配列番号２６、３８、５０、６１、７４、８６、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、１６６、１７８、１８９、２００、２１２、２２４、２３６、２４８、２６０、２７２、２８４、２９６、３０７、３１８、３２９、３４０、３５１、３６３、３７５、３８７、３９７、４１３、４２５、４３９、４５１、および５１５のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ２領域；ならびに（ｃ）配列番号２４、３６、４８、５９、７２、８４、９６、１０８、１２０、１３２、１４４、１５６、１６４、１７６、１８７、１９８、２１０、２２２、２３４、２４６、２５８、２７０、２８２、２９４、３０５、３１６、３２７、３３８、３４９、３６１、３７３、３８５、３９５、４１１、４２３、４３７、４４９、および５１３のアミノ酸配列を含むV_H　ＣＤＲ３領域を含み、ここで上記抗体は、ＨＡに結合する。一態様では、上記抗体は：（ａ）配列番号２９、４１、５３、６５、７７、８９、１０１、１１３、１２５、１３７、１４９、１６９、１５７、１９２、２０３、２１５、２２７、２３９、２５１、２６３、２７５、２８７、２９９、３１０、３２１、３３２、３４３、３５４、３６６、３７８、４００、４０６、４１６、４２８、４４２、４５４、５１７、および５２０のアミノ酸配列を含むV_L　ＣＤＲ１領域；（ｂ）配列番号３０、４２、５４、６６、７８、９０、１０２、１１４、１２６、１３８、１５０、１７０、１８１、２０４、２１６、２２８、２４０、２５２、２６４、２７６、２８８、３２２、３５５、３６７、３７９、４１７、４２９、４４３、４５５、および５２１のアミノ酸配列を含むV_L　ＣＤＲ２領域；ならびに（ｃ）配列番号３１、４３、５５、６７、７９、９１、１０３、１１５、１２７、１３９、１５１、１７１、１８２、１９３、２０５、２１７、２２９、２４１、２５３、２６５、２７７、２８９、３００、３１１、３２３、３３３、３４４、３５６、３６８、３８０、３９０、４０１、４１８、４３０、４４４、４５６、５１８、および５２２のアミノ酸配列を含むV_L　ＣＤＲ３領域をさらに含む。

【０２１１】

本発明は、ａ）配列番号５１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号５２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｂ）配列番号２１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｄ）配列番号４３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｅ）配列番号５７のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｆ）配列番号６９のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｇ）配列番号８１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号８８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｈ）配列番号９３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１００のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｉ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１１２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｊ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｋ）配列番号１２９のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｌ）配列番号１４１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｍ）配列番号１５３のアミノ酸配

列を含む重鎖可変配列、および配列番号５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｎ）配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１６８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｏ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｐ）配列番号１８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１９１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｑ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２０２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｒ）配列番号２０７のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｓ）配列番号２１９のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２２６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｔ）配列番号２３１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２３８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｕ）配列番号２４３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２５０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｖ）配列番号２５５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２６２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｗ）配列番号２６７のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｘ）配列番号２７９のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｙ）配列番号２９１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２９８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｚ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３０９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはａａ）配列番号３１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３２０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｂｂ）配列番号３２５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３３１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｃｃ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３４２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｄｄ）配列番号３４６のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｅｅ）配列番号３５８のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３６５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｆｆ）配列番号３７０のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３７７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｇｇ）配列番号３８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３８９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｈｈ）配列番号３９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｉｉ）配列番号４０３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４０５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｊｊ）配列番号４２０のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｋｋ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｌｌ）配列番号４３４のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４４１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｍｍ）配列番号４４６のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、またはｎｎ）配列番号１５３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号５１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列を含む、単離された完全にヒトのモノクローナル抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体を提供する。

【０２１２】

本発明の抗体、または特に、本明細書中に記載される任意の抗体は、治療剤または検出可能な標識と作動可能に連結され得る。

【０２１３】

本発明は、本明細書中に記載される抗体および医薬担体を含む医薬組成物をさらに提供する。この組成物は、必要に応じて抗ウイルス薬、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）を含む。例示的な抗ウイルス薬としては、ノイラミニダーゼ阻害剤、ＨＡ阻害剤、シアル酸阻害剤、およびＭ２イオンチャネル阻害剤が挙げら

れるが、これらに限定されない。上記組成物の一実施形態では、上記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。あるいは、またはそれに加えた上記ノイラミニダーゼ阻害剤ザナミビルまたはオセルタミビルホスフェート。上記組成物は第２の抗インフルエンザＡ抗体も含み得る。上記第２の抗インフルエンザＡ抗体は、必要に応じて、本明細書中に記載される抗体である。

【０２１４】

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を提供し、上記方法は、本明細書中に記載される医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【０２１５】

さらに、本発明は、被験体におけるインフルエンザウイルス感染の処置のための方法を提供し、上記方法は、本明細書中に記載される医薬組成物を被験体に投与することを含む。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投与することをさらに含む。

【０２１６】

本発明はまた、被験体におけるインフルエンザウイルス感染の予防のための方法を提供し、上記方法は、インフルエンザウイルスへの被験体の曝露の前にまたはインフルエンザ感染の前に本明細書中に記載される医薬組成物を被験体に投与することを含む。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投与することをさらに含む。この方法は、ワクチン接種の方法であり得る。

【０２１７】

これらの方法の被験体は、インフルエンザ感染を有し得るか、またはインフルエンザウイルス感染を発症する素因がある。インフルエンザ感染を発症する素因がある被験体、すなわち感染にかかる高まったリスクがあり得る被験体は、自己免疫性疾患に起因する易感染性（ｃｏｍｐｒｏｍｉｓｅｄ）免疫系を有する被験体、免疫抑制剤療法を受けている人（例えば、臓器移植後）、ヒト免疫不全症候群（ＨＩＶ）または後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）にかかっている人、白血球を枯渇させるかまたは破壊する特定の形態の貧血、放射線療法または化学療法を受けている人、または炎症性障害にかかっている人である。追加的に、極めて若齢または老齢の被験体は、増大したリスクがある。感染した個体と身体的接触をする任意の人または感染した個体と身体的にすぐ近くにいる任意の人は、インフルエンザウイルス感染を発症する増大したリスクを有する。さらに、被験体は、その疾患の大発生の近くにいること（例えば、人口密集都市に居住する被験体、またはインフルエンザウイルスの感染が確認されたもしくは感染の疑いがある被験体のすぐ近くで居住する被験体）、または職業の選択（例えば、病院で働く人、医薬研究者、感染地域への旅行者、または飛行機の常客）に起因して、インフルエンザ感染にかかるリスクがある。

【０２１８】

本明細書中に記載される方法によれば、例示的な抗ウイルス薬としては、ノイラミニダーゼ阻害剤、ＨＡ阻害剤、シアル酸阻害剤、およびＭ２イオンチャネルが挙げられるが、これらに限定されない。これらの方法の一態様では、上記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。あるいは、またはそれに加えて、上記ノイラミニダーゼ阻害剤は、ザナミビルまたはオセルタミビルホスフェートである。

【０２１９】

これらの方法は、必要に応じて、第２の抗インフルエンザＡ抗体を投与することを含む。例えば、上記抗体は、インフルエンザウイルスへの曝露の前にまたは後に投与される。これらの方法の特定の態様では、上記抗体は、ウイルスのクリアランスを促進するため、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。上記第２の抗体は、必要に応じて、本明細書中に記載される抗体である。

【０２２０】

本発明は、被験体における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をさらに提供し、上記方法は、（ａ）被験体から得た生物学的試料を本明細書中に記載される抗体または本明細書中に記載される医薬組成物と接触させるステップ；（ｂ）生物学的

試料に結合する抗体の量を検出するステップ；および（ｃ）生物学的試料に結合する抗体の量を対照値と比較し、それにより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ステップを含む。

【０２２１】

本発明は、本明細書中に記載される抗体を含むワクチン組成物を提供する。この組成物は、必要に応じて医薬担体を含む。

【０２２２】

あるいは、本発明は、本明細書中に記載される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、必要に応じて医薬担体を含む。

【０２２３】

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、１つより多くの感染因子（ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　ａｇｅｎｔ）（例えば、インフルエンザＡの複数の株（表２を参照のこと）に由来する組換えホモ三量体ＨＡ０タンパク質またはその断片）、または１つの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の単一の株に由来する同じ組換えホモ三量体ＨＡ０タンパク質またはその断片の直鎖状エピトープおよび不連続エピトープ）のいずれかに対して免疫応答を誘発する単一ワクチンを表すことを意味する。あるいは、またはそれに加えて、用語多価ワクチンは、１つより多くの感染因子に対して産生されるヒト抗体の組合せ物（例えば、インフルエンザＡの複数の株（表２を参照のこと）に由来する組換えホモ三量体ＨＡ０タンパク質またはその断片に対して産生されるＨｕＭＨＡ抗体の組合せ物）の投与を表すことを意味する。

【０２２４】

本発明は、本明細書中に記載される抗体を含む診断キットを提供する。

【０２２５】

本発明は、本明細書中に記載される抗体または本明細書中に記載される抗体のエピトープを含む予防キットを提供する。あるいは、またはそれに加えて、本発明は、本明細書中に記載されるワクチン組成物を含む予防キットを提供する。

【０２２６】

好ましい実施形態では、本発明は、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に指向される完全にヒトのモノクローナル抗体を提供し、上記抗体は、インフルエンザ感染を中和する。必要に応じて、上記抗体は、哺乳類ドナー、および好ましくはヒトドナーからのＢ細胞から単離される。本発明の特定の実施形態では、上記抗体は、インタクトなインフルエンザウイルスまたはインフルエンザウイルス全体に結合するその能力について識別（ｉｄｅｎｔｉｆｙ）される。あるいは、またはそれに加えて、上記抗体は、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または複数のインフルエンザ株（例えば、表２に提供されるインフルエンザＡウイルス株）から単離されたか、もしくは組換えタンパク質として作製される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、単離される。あるいは、またはそれに加えて、上記抗体は、感受性真核生物細胞のウイルス感染を阻害するその能力、または中和するその能力について識別される。このプロフィールの例示的な中和抗体としては、表３に列挙される抗体が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、上記モノクローナル抗体は、表３に提供される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つまたはそれより多くを有する：ａ）インフルエンザ赤血球凝集素（ＨＡ）タンパク質のＨＡ１サブユニットにおける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サブユニットにおける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における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）感染細胞上に発現されるインフルエンザＨＡタンパク質のエピトープに結合する；ｆ）改変された細胞上に発現されるインフルエンザ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）感受性真核生物細胞のウイルス感染を阻害する。

【０２２７】

本発明の改変された細胞は、インフルエンザＨＡタンパク質またはその任意の断片をコードするポリヌクレオチドでトランスフェクトされるか、または形質転換される。用語「インフルエンザＨＡタンパク質断片」は、タンパク質全体よりも小さいかまたは少ないそのタンパク質の任意の部分を表すことを意味する。本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドは、機能的なインフルエンザＨＡタンパク質を常にコードするわけではない。

【０２２８】

本発明の感染した細胞は、起源が哺乳類、および好ましくはヒトである。詳細には、哺乳類細胞は、インビボで、インビトロで、インサイチュで、エクスビボで、培養中に、およびそれらの任意の組合せでインフルエンザＡウイルスに感染する。細胞は、活性ビリオンまたは不活性ビリオンに感染する。例示的な不活性ビリオンは、ＨＡタンパク質をその表面上に呈示するが、それらは複製欠陥であり、従って、細胞内または被験体内で増殖できない。

【０２２９】

本発明のヒトモノクローナル抗体のエピトープは、膜貫通型または内在性膜インフルエンザＡタンパク質を含む。詳細には、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。

【０２３０】

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つまたはそれより多く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サブユニットおよびＨＡ２サブユニットを含む成熟タンパク質、および組換えＨＡポリペプチドが含まれる。組換えＨＡタンパク質は、配列番号１を含む。例示的な組換えタンパク質としては、配列番号２～１９によって表されるタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３１】

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ホ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、上記抗体は、標的タンパク質（すなわち、インフルエンザＨＡタンパク質）の三次元の表面に結合し、その際に並列するアミノ酸は、二者択一的に露出されるか、またはマスクされる。

【０２３２】

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２～１９のうちのいずれか１つによって表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、本明細書中に記載される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、膜結合型または可溶性の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、本明細書中に記載されるモノクローナル抗ＨＡ抗体は、膜結合型および可溶性の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、本明細書中に記載されるモノクローナル抗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、それらを中和する。本発明の他の実施形態では、上記モノクローナル抗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のうちの１つ（例えば、Ｈ１、Ｈ２、またはＨ３）を中和する。特定の実施形態では、上記モノクローナル抗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。

【０２３３】

一態様では、可溶性でかつ組換えの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フィブリチンをコードする三量体化ドメイ

ン（フォルドン（ｆｏｌｄｏｎ））を含む。ファージＴ４フィブリチンから単離された例示的な三量体化ドメインは、以下の配列を有する、ここでトロンビン切断部位は斜体および太字にされ、Ｔ４三量体化ドメインまたは配列には下線が引かれ、Ｖ５タグは枠で囲まれ、ヘキサヒスチジン（Ｈｉｓ）タグは太字にされている：

【０２３４】

【化６４】

SGR***LVPRGS***PGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTG**HHHHHH**

H(配列番号 1).

本明細書中で使用する用語「中和抗体」は、インフルエンザＡ感染を阻害するかもしくは予防する抗体、細胞へのインフルエンザＡウイルスの侵入を阻害するかもしくは予防する抗体、インフルエンザの複製を阻害するかもしくは予防する抗体、宿主細胞からのインフルエンザ放出（ｅｇｒｅｓｓ）を阻害するかもしくは予防する抗体、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のタイターを減少させる抗体を表すことを意味する。好ましい実施形態では、本発明の中和抗体は、宿主細胞の細胞質区画へのウイルスの侵入を予防する。

【０２３５】

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。

例えば、本願発明は以下の項目を提供する。

（項目１）

単離された完全にヒトのモノクローナル抗体であって、該モノクローナル抗体は、以下の特徴：

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に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；および

ｄ）インフルエンザＡウイルス感染を中和する

を有する、抗体。

（項目２）

前記インフルエンザＡウイルスタンパク質は、赤血球凝集素（ＨＡ）である、項目１に記載の抗体。

（項目３）

前記赤血球凝集素（ＨＡ）は、赤血球凝集素前駆体ペプチド（ＨＡ０）、ＨＡ１サブユニット、ＨＡ２サブユニット、ＨＡ１およびＨＡ２を含む成熟タンパク質、または組換えＨＡポリペプチドを含む、項目２に記載の抗体。

（項目４）

組換えＨＡポリペプチドは、配列番号２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９の配列によってコードされる、項目３に記載の抗体。

（項目５）

前記抗体は、ヒトドナーから単離されたＢ細胞から単離される、項目１に記載の抗体。

（項目６）

前記エピトープは、直鎖状または非直鎖状である、項目１に記載の抗体。

（項目７）

前記非直鎖状エピトープは、不連続エピトープである、項目６に記載の抗体。

（項目８）

前記抗体は、

（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_H10), TCN-531
(5091_H13), TCN-532 (5262_H18), TCN-533 (5256_A17a), TCN-534 (5249_B02), TCN-535
(5246_P19), TCN-536 (5095_N01), TCN-537 (3194_D21), TCN-538 (3206_O17), TCN-539

（数２）

(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-564 (5256_A17b), または TCN-504 (3251_K17)

である、項目１に記載の抗体。
（項目９）
（数３）

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_A17a), 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), (5248_H10b), TCN-559 (5097_G08), TCN-560
(5084_P10), TCN-564 (5256_A17b), または TCN-504 (3251_K17).

と同じエピトープに結合する抗体。
（項目１０）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号５１１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号５１２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号５１３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号５１７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号５１８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１１）

単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号２９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１２）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号４１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号４３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１３）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号４８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号５３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号５５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１４）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号５９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号６５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号６７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１５）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号７１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号７９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１６）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号８３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号８９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；

配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号９１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１７）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号９５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号１０１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１０３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１８）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１０７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号１１３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１１４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１１５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目１９）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１１８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２０）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号１３７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１３８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１３９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２１）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１４３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１５０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１５１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２２）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、

配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号５３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号５５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２３）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号１６９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２４）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号１５７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２５）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１８５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１８６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１８７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１９３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２６）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１９７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２０４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２７）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２０８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２１０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および

配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２８）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２２０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２２２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、
配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目２９）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３０）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２４６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号２５１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３１）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２５７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２５８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号２６３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２６４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号２６５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３２）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２６８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２６９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２７０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号２７５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２７６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号２７７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３３）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；

配列番号２８１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号２８７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２８８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号２８９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３４）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２９３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号２９９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３００のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３５）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３０５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号３１０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３１１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３６）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３１４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３１５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３１６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号３２１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３２２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３２３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３７）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３２６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３２７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号３３２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３３３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目３８）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３３６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３３７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３３８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号３４３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３４４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域

を含む、抗体。
（項目３９）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３４７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３４８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３４９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号３５４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３５５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３５６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４０）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３５９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３６０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３６１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号３６６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３６７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３６８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４１）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３７１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３７２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３７３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号３７８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３７９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３８０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４２）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３８３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３８４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３８５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号３９０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４３）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号３９３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号３９４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号３９５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号４００のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号４０１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４４）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、

配列番号５９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号４０６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号６７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４５）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号４０９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４１０のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号４１１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号４１６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４１７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号４１８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４６）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号４２１のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４２２のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号４２３のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号４２８のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４２９のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号４３０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４７）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４８）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号４３５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４３６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号４３７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号４４２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４４３のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号４４４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目４９）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号４４７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４４８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号４４９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号４５４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号４５５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号４５６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。

（項目５０）
単離された抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、該抗体は、
配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域；
配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、
配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域；
配列番号５２０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域；
配列番号５２１のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および
配列番号５２２のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域
を含む、抗体。
（項目５１）
単離された完全にヒトのモノクローナル抗赤血球凝集素（ＨＡ）抗体であって、
ａ）配列番号５１０のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号５２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｂ）配列番号２１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｄ）配列番号４３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｅ）配列番号５７のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｆ）配列番号６９のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｇ）配列番号８１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号８８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｈ）配列番号９３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１００のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｉ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１１２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｊ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｋ）配列番号１２９のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｌ）配列番号１４１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｍ）配列番号１５３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｎ）配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１６８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｏ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｐ）配列番号１８４のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１９１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｑ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２０２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｒ）配列番号２０７のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｓ）配列番号２１９のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２２６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｔ）配列番号２３１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２３８のアミ

ノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｕ）配列番号２４３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２５０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｖ）配列番号２５５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２６２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｗ）配列番号２６７のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｘ）配列番号２７９のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｙ）配列番号２９１のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号２９８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｚ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３０９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ａａ）配列番号３１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３２０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｂｂ）配列番号３２５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３３１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｃｃ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３４２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｄｄ）配列番号３４６のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｅｅ）配列番号３５８のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３６５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｆｆ）配列番号３７０のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３７７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｇｇ）配列番号３８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３８９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｈｈ）配列番号３９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号３９９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｉｉ）配列番号４０３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４０５のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｊｊ）配列番号４２０のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｋｋ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号１２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｌｌ）配列番号４３４のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４４１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｍｍ）配列番号４４６のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号４５３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列、または
ｎｎ）配列番号１５３のアミノ酸配列を含む重鎖可変配列、および配列番号５１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変配列
を含む、抗体。
（項目５２）
前記細胞は、真核生物の細胞である、項目１に記載の抗体。
（項目５３）
前記細胞は、ヒトの細胞である、項目１に記載の抗体。
（項目５４）
前記抗体は、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、項目１～５１のうちのいずれかに記載の抗体。
（項目５５）

項目１～５１または５４のうちのいずれか１項に記載の抗体、および医薬担体を含む、医薬組成物。
（項目５６）
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、項目５５に記載の組成物。
（項目５７）
前記抗ウイルス薬は、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イオンチャネル阻害剤である、項目５６に記載の組成物。
（項目５８）
前記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、項目５７に記載の組成物。
（項目５９）
前記ノイラミニダーゼ阻害剤は、ザナミビルまたはオセルタミビルホスフェートである、項目５７に記載の組成物。
（項目６０）
第２の抗インフルエンザＡ抗体をさらに含む、項目５５に記載の組成物。
（項目６１）
被験体において免疫応答を刺激するための組成物であって、項目５５に記載の医薬組成物を含む、組成物。
（項目６２）
被験体においてインフルエンザウイルス感染を処置することにおいて使用するための項目５５に記載の医薬組成物を含む、組成物。
（項目６３）
前記組成物は、インフルエンザウイルスへの前記被験体の曝露の前にまたはインフルエンザ感染の前に該被験体に投与される、項目６２に記載の組成物。
（項目６４）
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、項目６２または６３に記載の組成物。
（項目６５）
前記抗ウイルス薬は、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イオンチャネル阻害剤である、項目６４に記載の組成物。
（項目６６）
前記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、項目６５に記載の組成物。
（項目６７）
前記ノイラミニダーゼ阻害剤は、ザナミビルまたはオセルタミビルホスフェートである、項目６５に記載の組成物。
（項目６８）
第２の抗インフルエンザＡ抗体をさらに含む、項目６２または６３に記載の組成物。
（項目６９）
前記抗体は、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、項目６２に記載の組成物。
（項目７０）
前記抗体は、ウイルスのクリアランスを促進するため、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、項目６２または６３に記載の組成物。
（項目７１）
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インビトロでの方法であって、該方法は、
（ａ）該被験体から得た生物学的試料を項目１～５１のうちのいずれか１項に記載の抗体と接触させるステップ；

（ｂ）該生物学的試料に結合する該抗体の量を検出するステップ；および
（ｃ）該生物学的試料に結合する抗体の該量を対照値と比較し、それにより該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ステップ
を含む、方法。
（項目７２）
項目１～５１のうちのいずれか１項に記載の抗体を含む、ワクチン組成物。
（項目７３）
項目１～５１のうちのいずれか１項に記載の抗体のエピトープを含む、ワクチン組成物。
（項目７４）
項目１～５１のうちのいずれか１項に記載の抗体を含む、診断キット。
（項目７５）
項目１～５１のうちのいずれか１項に記載の抗体を含む、予防キット。
（項目７６）
項目１～５１のうちのいずれか１項に記載の抗体のエピトープを含む、予防キット。
【図面の簡単な説明】
【０２３６】
【図１】図１は、投入したウイルスの１００％を中和したモノクローナル抗体（ｍＡｂ）であって、インフルエンザＡのＨ１、Ｈ２、Ｈ３、Ｈ５、Ｈ７、およびＨ９サブタイプを含む、モノクローナル抗体の最低濃度を示すグラフである。
【図２】図２は、２５×ＬＤ５０のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋１日目（１日）に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図３】図３は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１５．０ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図４】図４は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋３日目（３日間）に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図５】図５は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１５．０ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図６】図６は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋５日目（５日間）に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図７】図７は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１５．０ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図８】図８は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図９】図９は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図１０】図１０は、２５×ＬＤ５０のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図１１】図１１は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図１２】図１２は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０

９に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図１３】図１３は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図１４】図１４は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図１５】図１５は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図１６】図１６は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図１７】図１７は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図１８】図１８は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図１９】図１９は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図２０】図２０は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図２１】図２１は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図２２】図２２は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図２３】図２３は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図２４】図２４は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図２５】図２５は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１．５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図２６】図２６は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図２７】図２７は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋１日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図２８】図２８は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。

【図２９】図２９は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋３日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図３０】図３０は、２５×ＬＤ５０のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋４日目（４日間）に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図３１】図３１は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋４日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図３２】図３２は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図３３】図３３は、２５×ＬＤ５０のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋５日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図３４】図３４は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋６日目（６日間）に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの体重減少百分率を示すグラフである。
【図３５】図３５は、２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７に感染させ、感染後＋６日目に抗体を１５ｍｇ／ｋｇで投与したマウスの生存を示すグラフである。
【図３６】図３６は、ウイルスマイクロ中和（ＶＭＮ）アッセイの実験設計を示す例示的なプレートの概略図である。
【発明を実施するための形態】
【０２３７】
詳細な説明
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にヒトの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である完全にヒトのモノクローナル中和抗体を提供する。上記抗体はそれぞれ、本明細書中でヒトモノクローナル抗ＨＡ（ｈｕＭＨＡ）抗体と称される。
【０２３８】
上記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出されるホモ三量体の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ホ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からの三量体化ドメインすなわちフォルドンドメイン
【０２３９】
【化６５】
(SGR***LVPRGS***PGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTG**HHHH**
HH(**配列番号**　1)).
と作動可能に連結されている単離されたＨＡタンパク質前駆体を提供する。
【０２４０】
結果として生じる組換えホモ三量体フォルドン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のコンホメーションを保持するだけではなく、可溶性にもなる（すなわち、上記タンパク質は、もはやウイルス膜にも細胞膜にも結合していない）。詳細には、これらの組換えＨＡホモ三量体タンパク質は、内在性膜ドメインも膜貫通型ドメインも欠いている。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サブユニットおよびＨＡ２サブユニット、ならびに三量体化ドメインを含み、結果として生じる組換え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の間のアミノ酸（ａａ）、またはその間の任意の長さのアミノ酸を含む。好ましくは、これらの組換えＨＡホモ三量体タンパク質は、５２０～５４０の間のアミノ酸（ａａ）、および好ましくは、約５３０アミノ酸を含む。組換えＨＡホモ三量体タンパク質は、Ｎ末端においてシグナル切断部位をさらに含み、上記シグナル切断部位は１５～２５ａａを含む。あるいは、またはそれに加えて、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依存して、ＨＡのアミノ酸５２５～５３５の間に位置決めされる膜貫通型ドメインをさらに含む。好ましい実施形態では、上記ＨＡタンパク質は、インフルエンザＡウイルスの１つまたはそれより多くの株に由来する。本発明の組換えＨＡホモ三量体タンパク質は、哺乳類細胞からの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む。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、タンパク質の効率的な分泌を可能にする当該分野において公知であるシグナル配列（例えば、免疫グロブリンカッパ軽鎖のシグナル配列）が含まれる。あるいは、組換えＨＡホモ三量体タンパク質またはそのＨＡ０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においてネイティブシグナル配列を有し得る。シグナル配列は、例えば、インビトロで維持された、当該分野で認識される細胞系（例えば、２９３　ＨＥＫ細胞）からの効率的な分泌を可能にするように保持されるか、または操作される。

【０２４１】

組換えＨＡホモ三量体タンパク質は、ウイルスの病原性に重要であるネイティブＨＡ１／ＨＡ２プロテアーゼ切断部位を保持し得る。本発明の一態様では、組換えＨＡホモ三量体タンパク質は、置換されたＨＡ１／ＨＡ２プロテアーゼ切断部位を含む。例えば、配列番号１２によってコードされる組換えＨＡタンパク質は、ネイティブ切断部位を有さないが、むしろ別のＨＡ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、必要に応じて、ＨＡ１サブユニット内にシアル酸含有受容体結合部位を保持する。

【０２４２】

本発明の方法に従って、血液、血清、血漿、または脳脊髄液から得られたヒト抗体は、本発明の組換えでかつ可溶性のＨＡホモ三量体とインビトロで接触し、ここで上記組換えでかつ可溶性のＨＡホモ三量体は、ヒト抗体結合に対する標的として働き、そのネイティブコンホメーションにあるインフルエンザＨＡホモ三量体に対する単離されたヒト抗体の特異性が確認される。一般に、上記方法は、感染因子に感染した被験体もしくは患者、または感染因子に対するワクチン接種を受けた被験体もしくは患者から血清または血漿の試料を得ることを含む。これらの血清または血漿の試料は、次いで感染因子に関連する特定のポリペプチド（例えば感染因子に感染した細胞の表面上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むものを同定するためにスクリーニングされる。特定の実施形態では、上記血清または血漿の試料は、感染細胞の表面上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に上記試料を接触させることによってスクリーニングされる。特定の実施形態では、上記血清または血漿の試料は、感染因子の特定のタンパク質（例えば、インフルエンザＡウイルスの赤血球凝集素など）を表す組換えタンパク質に上記試料を接触させることによってスクリーニングされる。特定の実施形態では、上記血清または血漿の試料は、精製された形態の感染因子（例えば、インフルエンザＡウイルスのインタクトなビリオン全体など）に上記試料を接触させることによってスクリーニングされる。特定の実施形態では、上記血清または血漿の試料は、感受性細胞の感染を阻害するか、または中和する血清抗体の存在を決定するために、生きた形態の感染因子（例えば、インフルエンザＡウイルスのインタクトなビリオン全体など）に上記試料を接触させ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、真核生物または哺乳類の細胞（例えば、ＭＤＣＫ細胞）である。

【０２４３】
被験体または患者が、目的の感染因子のポリペプチドまたはウイルスに特異的な抗体を含む血清または血漿を有すると同定されると、同じ被験体または患者から得られた単核細胞および／またはＢ細胞は、本明細書中に記載される方法または当該分野において利用可能な方法の任意のものを用いて、上記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。上記抗体を産生するＢ細胞が同定されると、上記抗体の可変領域またはその断片をコードするｃＤＮＡは、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用いてクローニングされ得、そして目的の感染因子の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。

【０２４４】
より詳細には、Ｂ細胞は特定のドナー（すなわち、被験体または患者は、ＨＡに特異的な抗体を含む血清または血漿を有すると同定される）から収集され、培養され、そして抗体がこれらのＢ細胞から培養培地へ分泌される。上記培養培地は、これらのＢ細胞から分離され、上記Ｂ細胞は溶解され、次に保存のために凍結される。上記培養培地は、次に、インビトロで、種々のＨＡ標的に対する抗体結合について、および／または感染の阻害／中和抗体についてスクリーニングされる。培養ウェルが、所望される特異性の抗体を有すると同定された場合、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）がＢ細胞溶解産物に適用されて、抗体可変領域を増幅し、その後それはクローニングされ、発現され、組換え抗体の結合および機能について試験される。

【０２４５】
組換えでかつ可溶性のＨＡホモ三量体に結合し、そして／またはビリオン全体に結合し、必要に応じて生きたウイルスの感染を阻害するかもしくは中和するヒト抗体（例えば、表３に列挙されるＭＡｂ）は、組換え的に産生され、インフルエンザウイルスに接触するリスクがある被験体への投与のための医薬組成物へと製剤化される。さらに、組換えでかつ可溶性ＨＡホモ三量体は、インフルエンザウイルスの複数の株（インフルエンザＡウイルスの複数の株が挙げられる）に由来する。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ウイルス株およびインフルエンザＣウイルス株に結合できないことについて選択され得る。

【０２４６】
本発明は、新規のプロセスであって、それにより全長ＨＡが哺乳類の細胞系において発現され、この細胞発現ＨＡに結合するヒト抗体の同定を可能にする、新規のプロセスをさらに提供する。上記ｈｕＭＨＡ抗体は、ＨＡでトランスフェクトされた細胞上のコンホメーション決定基およびネイティブＨＡに結合することが示されており、これは単離され得るか、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ウイルス上のいずれかに提示された場合にｈｕＭＨＡ抗体に接触させられ得る。あるいは、またはそれに加えて、ｈｕＭＨＡ抗体は、ネイティブＨＡ、組換えホモ三量体ＨＡ、精製ウイルス、感染細胞、直鎖状ペプチド、合成ＨＡペプチド、ＨＡでトランスフェクトされた哺乳類細胞、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上に発現されたＨＡに結合し、遺伝子断片ディスプレイアッセイに使用される。従って、本発明によって、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が可能なった。これらの抗体は、インフルエンザＡ感染を予防するために予防的に使用され得、インフルエンザＡ感染を同定するために診断的に使用され得、インフルエンザＡ感染を処置するために治療的に使用され得る。さらに、本発明のｈｕＭＨＡ抗体が結合するエピトープは、インフルエンザＡ感染を予防するためのワクチンとして使用される。

【０２４７】
本発明のｈｕＭＨＡ抗体は、以下の特徴のうちの１つまたはそれより多くを有する：ａ）インフルエンザ赤血球凝集素（ＨＡ）タンパク質のＨＡ１サブユニットにおける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

ットにおける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における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）感染細胞上に発現されるインフルエンザＨＡタンパク質のエピトープに結合する；ｆ）改変された細胞上に発現されるインフルエンザ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）感受性真核生物細胞のウイルス感染を阻害する。本発明のｈｕＭＨＡ抗体は、免疫エフェクターメカニズム（例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＣＤＣ）を介し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、直接的なウイルスのクリアランスを促進する。

【０２４８】

ヒト血漿試料、Ｂ細胞培養上清（ＢＣＣ　ＳＮ）、およびモノクローナルトランスフェクション上清（ＭＮは、下の表１に示される）をスクリーニングするために使用される例示的なインフルエンザＡ株。生きた株は、本明細書中に記載される中和アッセイのために使用された。不活性化株は、本明細書中に記載されるウイルス結合アッセイのために使用された。組換えホモ三量体ＨＡタンパク質は、三量体ＨＡ結合アッセイのために使用された。

【０２４９】

【表１】

表 1

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ＨＡ配列は、下の表２に列挙される配列を含む。

【０２５０】

【表２】

表 2

型	GenBank 受託番号	サブタイプ	HA配列が由来する株	配列番号
A	ACP41105	H1	A/California/04/2009(H1N1)	配列番号 2
A	ABU99109	H1	A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)	配列番号 3
A	AF117241	H1	A/South Carolina/1/18 (H1N1)	配列番号 4
A	AAA43185	H2	A/Japan/305/1957(H2N2)	配列番号 5
A	ACF54576	H3	A/Wisconsin/67/2005(H3N2)	配列番号 6
A	AAG17427	H4	A/Swine/Ontario/01911-2/99 (H4N6)	配列番号 7
A	AF028709	H5	A/Hong Kong/156/97 (H5N1)	配列番号 8
A	AAT73274	H5	A/VietNam/1203/2004(H5N1)	配列番号 9
A	ABW06108	H5	A/Indonesia/5/2005(H5N1)	配列番号 10
A	ACI06185	H5	A/Egypt/3300-NAMRU3/2008(H5N1)	配列番号 11
A	ACJ26242	H5	A/common magpie/Hong Kong/5052/2007(H5N1)	配列番号 12
A	ABD28180	H5	A/Anhui/1/2005(H5N1)	配列番号 13
A	ACO07033	H5	A/chicken/Vietnam/NCVD-016/2008(H5N1)	配列番号 14
A	ACE81692	H6	A/northern shoveler/California/HKWF115/2007(H6N1)	配列番号 15
A	AAR02640	H7	A/Netherlands/219/03(H7N7)	配列番号 16
A	ABK32094	H8	A/duck/Yangzhou/02/2005(H8N4)	配列番号 17
A	ABB58945	H15	A/HK/2108/2003(H9N2)	配列番号 18
A	NC_004908	H9	A/Hong Kong/1073/99 (H9N2)	配列番号 19

一実施形態では、本発明のｈｕＭＨＡ抗体は、配列番号２～１９に従って番号付けした場合のインフルエンザ赤血球凝集素の１位～５２５位のアミノ酸残基を完全にまたは部分的に含むＨＡに結合する。他の実施形態では、本発明のｈｕＭＨＡ抗体は、インフルエンザ赤血球凝集素Ｈ３の１位～５６６位のアミノ酸残基を完全にまたは部分的に含むＨＡに結合し、ここで全長タンパク質はアミノ酸１～５６６を含み、シグナルペプチドはアミノ酸１～１６を含み、ＨＡ１サブユニットはアミノ酸１７～３４５を含み、ＨＡ２サブユニットはアミノ酸３４６～５６６を含む（Ｗｉｌｅｙ　ＤＣ，Ｗｉｌｓｏｎ　ＩＡ，Ｓｋｅｈｅｌ　ＪＪ．Ｎａｔｕｒｅ．１９８１年１月２９日；２８９（５７９６）：３７３～８頁）。あるいは、本発明のｈｕＭＨＡ抗体は、インフルエンザ赤血球凝集素Ｈ１の１位～５６６位のアミノ酸残基を完全にまたは部分的に含むＨＡに結合し、ここで全長タンパク質はアミノ酸１～５６６を含み、シグナルペプチドはアミノ酸１～１７を含み、ＨＡ１サブユニットはアミノ酸１８～３４４を含み、ＨＡ２サブユニットはアミノ酸３４５～５６６を含む（Ｃａｔｏｎ　ＡＪ，Ｂｒｏｗｎｌｅｅ　ＧＧ，Ｙｅｗｄｅｌｌ　ＪＷ，Ｇｅｒｈａｒｄ　Ｗ．Ｃｅｌｌ．１９８２年１２月；３１巻（２　Ｐｔ　１）：４１７～２７頁）。

【０２５１】

あるいは、上記モノクローナル抗体は、表３に列挙されるｍＡｂと同じエピトープに結合する抗体である。

【０２５２】

【表３】

表 3

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	5262_H18	TCN-532	5079_A16	TCN-542	5277_M05	TCN-554
3280_D18	TCN-521	5256_A17a	TCN-533	5081_G23	TCN-543	5246_L16	TCN-555
3212_I12	TCN-522	5249_B02	TCN-534	5082_A19	TCN-544	5089_K12	TCN-556
5248_A17	TCN-523	5246_P19	TCN-535	5082_I15	TCN-545	5081_A04	TCN-557
5084_C17	TCN-526	5095_N01	TCN-536	5089_L08	TCN-546	5248_H10	TCN-558
5086_C06	TCN-527	3194_D21	TCN-537	5092_P04	TCN-549	5097_G08	TCN-559
5087_P17	TCN-528	3206_O17	TCN-538	5096_F06	TCN-550	5084_P10	TCN-560
5297_H01	TCN-529	5056_A08	TCN-539	5243_D01	TCN-551	5237_B21b	TCN-563
5248_H10a	TCN-530	5060_F05	TCN-540	5249_I23	TCN-552	5256_A17b	TCN-564
5091_H13	TCN-531	5062_M11	TCN-541	5261_C18	TCN-553		

本発明の抗体は、インフルエンザＡに結合することができ、場合によってはインフルエンザ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るような公知の手順によって産生され得る。適用されるさらなる材料および方法は、公知の手順（例えば、Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６７巻：６６４２～６６４７頁，１９９３年において記載されるものなど）に基づく。

【０２５３】

本発明の単離された抗ＨＡモノクローナル抗体は、適切な製剤において、診断の、予防の、および／または治療の薬剤として使用され得る。

【０２５４】

「中和抗体」は、病原体が宿主においておよび／またはインビトロで標的細胞において感染を開始し、そして／または感染を永続させる能力を中和し得るものである。本発明は、中和モノクローナルヒト抗体を提供し、ここで上記抗体は、インフルエンザウイルスからの抗原を認識し、この抗体は好ましくはＨＡタンパク質に由来する。

【０２５５】

好ましくは、本発明に従う抗体は、本明細書中でＴＣＮ－５２２（ＢＣＣプレートおよびウェルの場所３２１２＿Ｉ１２に対応する）、

【０２５６】

【化６６】

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_A17a), 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

【０２５７】

【化６７】

(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-564 (5256_A17b), **および** TCN-504 (3251_K17)

と称される新規のモノクローナル抗体である。これらの抗体は、初めはヒト試料から単離された。そして

【０２５８】

【化６８】

3212_I12, 3280_D18, 5248_A17, 5237_B21, 5084_C17, 5086_C06, 5087_P17, 5297_H01, 5248_H10a, 5091_H13, 5262_H18, 5256_A17a, 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, 5256_A17b, **および** 3251_K17

と称されるＢ細胞培養物によって産生される。これらの抗体は、インビトロでインフルエンザ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。

【０２５９】

幅広い中和活性を有する本発明の抗体としては、
ＴＣＮ－５２２（ＢＣＣプレートおよびウェルの場所３２１２＿Ｉ１２に対応する）、

【０２６０】

【化６９】

TCN-521 (3280_D18), TCN-523 (5248_A17), TCN-563 (5237_B21), TCN-526 (5084_C17), TCN-529 (5297_H01), TCN-530 (5248_H10a), TCN-531 (5091_H13), TCN-532 (5262_H18), TCN-533 (5256_A17a), 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-564 (5256_A17b), **および** TCN- 504 (3251_K17)

が挙げられる。

【０２６１】

抗体重鎖のＣＤＲは、それぞれＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３と称される。同様に、抗体軽鎖のＣＤＲは、それぞれＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３と称される。ＣＤＲアミノ酸の位置は、ＩＭＧＴ番号付けシステムに従ってＣＤＲ１－－ＩＭＧＴ２７位～３８位、ＣＤＲ２－－ＩＭＧＴ５６位～６５位、およびＣＤＲ３－－ＩＭＧＴ１０５位～１１７位と定義される。（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頁；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）。

【０２６２】

指定された抗体のガンマ重鎖およびカッパ軽鎖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た。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は、

【０２６３】

【化７０】

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_A17a), 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-564 (5256_A17b), **および** TCN-504 (3251_K17)

について決定された。

【０２６４】

下に示されるのは、重鎖および軽鎖の可変領域のポリペプチドおよびポリヌクレオチドの配列である。

【０２６５】

ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２６６】

【化７１】

CAGGTGCAACTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGGAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCTGTCTCTGG
TGTCTCCATCAGCAATATTGATTTCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTAGAATGGATTGGCA
ATATCTATTATACGGGGATCACCTTCTACAACCCGTCCCTCAGCAGTCGAGTCGCCATATCCATTGACACCTCCAAG
AACCAGTTCTCCCTGACTCTGACTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTATGTATTACTGTGCGAGACATTACGGTGA
CTCCGAGGCAATAAACGATGCCTTTGACATCTGGGGCCAAGGGACAATGCTCACCGTCTCGAGC（**配列番号** 509）

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）

【０２６７】

【化７２】

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVS<u>GVSISN</u>**IDFYWG**WIRQPPGKGLEWIG<u>**NIYYTGITF**</u>YNPSLSSRVAISI
DTSKNQFSLTLTSVTAADTAMYYCAR<u>**HYGDSEAINDAFDI**</u>WGQGTMLTVSS（**配列番号** 510）

ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０２６８】

【化７３】

CDR 1: NIDFYWG (配列番号 511)
CDR 2: NIYYTGITFYNPSLSS (配列番号 512)
CDR 3: HYGDSEAINDAFDI (配列番号 513)

ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ

【０２６９】

【化７４】

CDR 1: GVSISN (配列番号 514)
CDR 2: NIYYTGITF (配列番号 515)
CDR 3: HYGDSEAINDAFDI (配列番号 513)

ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２７０】

【化７５】

GAGATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTGGCAATAGTTTAGCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTACGGTGCAT
CCACCAGGGCCACTGGTATCCCACCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGACTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAACAATATATTAACTGGCGTCCGCTCAGTTTTGGCGGAGGGAC
CAAGGTGGAGATCAAA (配列番号 516)

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）

【０２７１】

【化７６】

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASQSVGNSLA**WYQQRPGQAPRLLIY**GASTRAT**GIPPRFSGSGSGTEFT
LTISSLQTEDFAVYYC**QQYINWRPLS**FGGGTKVEIK (配列番号 524)

ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０２７２】

【化７７】

CDR 1: RASQSVGNSLA (配列番号 517)
CDR 2: GASTRAT (配列番号 181)
CDR 3: QQYINWRPLS (配列番号 518)

ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０２７３】

【化７８】

CDR 1: RASQSVGNSLA (配列番号 517)
CDR 2: GASTRAT (配列番号 181)
CDR 3: QQYINWRPLS (配列番号 518)

ＴＣＮ－５２１（３２８０＿Ｄ１８）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２７４】

【化７９】

GAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCGCCTGTGTAGTCTCTGG
GTTCACCGTCACCAGCAATTATATAACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTT
ATAGTCATGGTCGCGCATATTATTCAGCCTCCGTGAATGGCCGATTCACCATCTCCAGACACACTTCCAAGAACACA
GTTTATCTTGAAATGAACAGCCTGAGACCTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGGGCGGGGGCCTAGTCGGTGG
CTACGACGAATATTTCTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGCCACCGTCTCCTCA (配列番号 20)

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）

【０２７５】

【化８０】

EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLACVVSGFTVTSNYITWVRQAPGKGLEWVSVIYSHGRAYYSASVNGRFTIS
RHTSKNTVYLEMNSLRPEDTAVYYCAGGGLVGGYDEYFFDYWGQGTLATVSS (配列番号 21)

ＴＣＮ－５２１（３２８０＿Ｄ１８）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０２７６】

【化８１】

CDR 1: SNYIT (配列番号 22)
CDR 2: VIYSHGRAYYSASVNG (配列番号 23)
CDR 3: GGLVGGYDEYFFDY (配列番号 24)

ＴＣＮ－５２１（３２８０＿Ｄ１８）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０２７７】

【化８２】

CDR 1: GFTVTS (配列番号 25)
CDR 2: VIYSHGRAY (配列番号 26)
CDR 3: GGLVGGYDEYFFDY (配列番号 24)

ＴＣＮ－５２１（３２８０＿Ｄ１８）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２７８】

【化８３】

GAAACTGTCTTGACGCAATCTCCAGGCACCTTGTCTTTGACTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGAGTCGG
TCAGAGTGTTAGCGGCAGCCACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTG
CATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCGGTGGCAGTGTGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC
AGACTGGAGCCTGAAGATTCTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATGGTGACTCACGATACACTTTTGGCCAGGGGAC
CAAGCTGGAGATCAAA (配列番号 27)

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）

【０２７９】

【化８４】

ETVLTQSPGTLSLTPGERATLSCRVGQSVSGSHLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFGGSVSGTD
FTLTISRLEPEDSAVYYCQQYGDSRYTFGQGTKLEIK (配列番号 28)

ＴＣＮ－５２１（３２８０＿Ｄ１８）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０２８０】

【化８５】

CDR 1: RVGQSVSGSHLA (配列番号 29)
CDR 2: GASSRAT (配列番号 30)
CDR 3: QQYGDSRYT (配列番号 31)

ＴＣＮ－５２１（３２８０＿Ｄ１８）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０２８１】

【化８６】

CDR 1: RVGQSVSGSHLA (配列番号 29)
CDR 2: GASSRAT (配列番号 30)
CDR 3: QQYGDSRYT (配列番号 31)

ＴＣＮ－５２２（３２１２＿Ｉ１２）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２８２】

【化８７】

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTTTTGAAACCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCTGG
GGGGTCCCTCACTGATTACTCTTGGAACTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTGACACCC
TTCATAATGGCTACACCAACTACAACCCGTCCCTCAGGGGTCGAGTTTCCATCTCAATAGACACGTCCAAGAACCAG
GTCTCACTCAGGCTGACCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTCTTTATTACTGTGCGAGAGGCTCAGGTGGATATGG
TGGCTTCGATTATTTTGGCAAGCTCCGGACATGGGACTTCTGGGGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTCTCCTCA
(**配列番号** 32)

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）

【０２８３】

【化８８】

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTVSGGSLTDYSWNWIRQPPGKGLEWIGDTLHNGYTNYNPSLRGRVSIS
IDTSKNQVSLRLTSVTAADTALYYCARGSGGYGGFDYFGKLRTWDFWGQGTLVTVSS (**配列番号** 33)

ＴＣＮ－５２２（３２１２＿Ｉ１２）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０２８４】

【化８９】

CDR 1: DYSWN (**配列番号** 34)
CDR 2: DTLHNGYTNYNPSLRG (**配列番号** 35)
CDR 3: GSGGYGGFDYFGKLRTWDF (**配列番号** 36)

ＴＣＮ－５２２（３２１２＿Ｉ１２）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０２８５】

【化９０】

CDR 1: GGSLTD (**配列番号** 37)
CDR 2: DTLHNGYTN (**配列番号** 38)
CDR 3: GSGGYGGFDYFGKLRTWDF (**配列番号** 36)

ＴＣＮ－５２２（３２１２＿Ｉ１２）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２８６】

【化９１】

GACATTCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAACGCCCCTAAGCGCCTGATCTTTGGTGCAT

【０２８７】

【化９２】

CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAGGACTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAA
GCTGGAGATCAAG (**配列番号** 39)

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）

【０２８８】

【化９３】

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGNAPKRLIFGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT
LTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPYTFGQGTKLEIK (**配列番号** 40)

ＴＣＮ－５２２（３２１２＿Ｉ１２）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０２８９】

【化９４】

CDR 1: RASQGIRNDLG (**配列番号** 41)
CDR 2: GASSLQS (**配列番号** 42)
CDR 3: LQHNSYPYT (**配列番号** 43)

ＴＣＮ－５２２（３２１２＿Ｉ１２）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ

【０２９０】

【化９５】

CDR 1: RASQGIRNDLG (配列番号 41)
CDR 2: GASSLQS (配列番号 42)
CDR 3: LQHNSYPYT (配列番号 43)

ＴＣＮ－５２３（５２４８＿Ａ１７）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２９１】

【化９６】

CAGGTGCAACTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCAGCTTCAGCAACTATGCCTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGACCA
TCCCTCTACTTGGTACAACAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTTCCGCGGACCAATTCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGGGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGACGGAAAATGACTAC
GGCTTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号 44)

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）

【０２９２】

【化９７】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGSFSN**<u>**YAFS**</u>WVRQAPGQGLEWMG**GTIPLLGTTN**<u>**YAQKFQG**</u>RV
TISADQFTSTAYMELGSLRSEDTAVYYCTR**RKMTTAFDS**WGQGTLVTVSS (配列番号 45)

ＴＣＮ－５２３（５２４８＿Ａ１７）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０２９３】

【化９８】

CDR 1: NYAFS (配列番号 46)
CDR 2: GTIPLLGTTNYAQKFQG (配列番号 47)
CDR 3: RKMTTAFDS (配列番号 48)

ＴＣＮ－５２３（５２４８＿Ａ１７）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０２９４】

【化９９】

CDR 1: GGSFSN (配列番号 49)
CDR 2: GTIPLLGTTN (配列番号 50)
CDR 3: RKMTTAFDS (配列番号 48)

ＴＣＮ－５２３（５２４８＿Ａ１７）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２９５】

【化１００】

CAGCCTGTTCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTCACACTCACCTGCACCCTGAGCAG
CGCCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGCTTTGTGATGCGAGTGGGCA
CTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAATCGGTAC
CTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGGAGCAACTT
CGTGTCCCCTTACGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTTCTA (配列番号 51)

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）

【０２９６】

【化１０１】

QPVLTQPPSASASLGASVTLTC**TLSSAYSNYKVD**WYQQRPGKGPRFVMR**VGTGGIVGSKGD**GIPDRFSVL
GSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHC**GADHGSGSNFVSPYV**FGGGTKLTVL (配列番号 52)

ＴＣＮ－５２３（５２４８＿Ａ１７）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０２９７】

【化１０２】

CDR 1: TLSSAYSNYKVD (配列番号 53)
CDR 2: VGTGGIVGSKGD (配列番号 54)
CDR 3: GADHGSGSNFVSPYV (配列番号 55)

ＴＣＮ－５２３（５２４８＿Ａ１７）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０２９８】

【化１０３】

CDR 1: TLSSAYSNYKVD (配列番号 53)
CDR 2: VGTGGIVGSKGD (配列番号 54)
CDR 3: GADHGSGSNFVSPYV (配列番号 55)

ＴＣＮ－５６３（５２３７＿Ｂ２１）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０２９９】

【化１０４】

CAGGTGCAGCTGGCGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGTGAAAGTCTCATGCACGGCTTCTGG
AGGCATCTTCAGGAAGAATGCAATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCGCAGTCTTTAACACAGCAAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCAGAGTCAAAATTACCGCAGACGAATCCGGGAAT
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTCACCCAAAATATTT
CTATGGTTCGGGGAGTTATCCGGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (配列番号 56)

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）

【０３００】

【化１０５】

QVQLAQSGAEVKRPGSSVKVSCTAS**GGIFRK**NAISWVRQAPGQGLEWMG**GIIAVFNTAN**YAQKFQGRVK
ITADESGNTAYMELSSLRSDDTAVYYCAS**HPKYFYGSGSYPDF**WGQGTLVTVSS (配列番号 57)

ＴＣＮ－５６３（５２３７＿Ｂ２１）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０３０１】

【化１０６】

CDR 1: KNAIS (配列番号 62)
CDR 2: GIIAVFNTANYAQKFQG (配列番号 58)
CDR 3: HPKYFYGSGSYPDF (配列番号 59)

ＴＣＮ－５６３（５２３７＿Ｂ２１）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０３０２】

【化１０７】

CDR 1: GGIFRK (配列番号 60)
CDR 2: GIIAVFNTAN (配列番号 61)
CDR 3: HPKYFYGSGSYPDF (配列番号 59)

ＴＣＮ－５６３（５２３７＿Ｂ２１）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３０３】

【化１０８】

CAATCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAAGCAG
CAGTGATGTTGGTGCTTCTAACTCTGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCGTTATTTATG
ATGTCACTGAGCGACCCTCAGGGGTCCCTCATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTC
TCTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCTGCGCATATGGAGGCAAATATCTTGTGGTCTTCGGCGG
AGGGACCAAGGTGACCGTCCTC (配列番号 63)

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）

【０３０４】

【化１０９】

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISC**TGSSSDVGASNSVS**WYQQHPGKAPKLVIY**DVTERPS**GVPHRFSGSKSGN
TASLTVSGLQPEDEADYFC**CAYGGKYLVV**FGGGTKVTVL (配列番号 64)

ＴＣＮ－５６３（５２３７＿Ｂ２１）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０３０５】
【化１１０】
CDR 1: TGSSSDVGASNSVS (配列番号 65)
CDR 2: DVTERPS (配列番号 66)
CDR 3: CAYGGKYLVV (配列番号 67)

ＴＣＮ－５６３（５２３７＿Ｂ２１）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：
【０３０６】
【化１１１】
CDR 1: TGSSSDVGASNSVS (配列番号 65)
CDR 2: DVTERPS (配列番号 66)
CDR 3: CAYGGKYLVV (配列番号 67)

ＴＣＮ－５２６（５０８４＿Ｃ１７）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０３０７】
【化１１２】

GAGGTGCTGATGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCGTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGG
ATTCAGTTTCAGTAGTCATTGGATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAG
AGGACGATGGAGGTGACAAGTACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCATTATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAT
TCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTAAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTTCTGTGCGAGAGGTTCGGGGAGCTC
TGATAGAAGTGATTATGACCCCCACTACTACTACTACTTGGACGTCTGGGGCAAAGGGGCCACGGTCACCGTCTCCT
CA (配列番号 68)

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）
【０３０８】
【化１１３】

EVLMVESGGGLVQPGGSVRLSCVASGFSFSSHWMTWVRQAPGKGLEWVANIEDDGGDKYYVDSVKGR
FIISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGSGSSDRSDYDPHYYYYLDVWGKGATVTVSS (配列番号 69)

ＴＣＮ－５２６（５０８４＿Ｃ１７）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：
【０３０９】
【化１１４】
CDR 1: SHWMT (配列番号 70)
CDR 2: NIEDDGGDKYYVDSVKG (配列番号 71)
CDR 3: GSGSSDRSDYDPHYYYYLDV (配列番号 72)

ＴＣＮ－５２６（５０８４＿Ｃ１７）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：
【０３１０】
【化１１５】
CDR 1: GFSFSS (配列番号 73)
CDR 2: NIEDDGGDKY (配列番号 74)
CDR 3: GSGSSDRSDYDPHYYYYLDV (配列番号 72)

ＴＣＮ－５２６（５０８４＿Ｃ１７）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０３１１】
【化１１６】

GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGAGCATTAGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGCTGTTTGCTGCTT
CTACTTTGCTAGATGGGGTCCCATCAAGATTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGT
CTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACGGAATCACAGTCCCTCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAG
GGTGGAAATCAAA (配列番号 75)

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）
【０３１２】

【化１１７】

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSISRYLN**WYQQKPGKAPKLLLF**AASTLLD**GVPSRFSGSGSGTDFT
LTISSLQPEDFATYYC**QRNHSPSWT**FGQGTRVEIK (**配列番号** 76)

ＴＣＮ－５２６（５０８４＿Ｃ１７）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３１３】

【化１１８】

CDR 1: RASQSISRYLN (**配列番号** 77)
CDR 2: AASTLLD (**配列番号** 78)
CDR 3: QRNHSPSWT (**配列番号** 79)

ＴＣＮ－５２６（５０８４＿Ｃ１７）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３１４】

【化１１９】

CDR 1: RASQSISRYLN (**配列番号** 77)
CDR 2: AASTLLD (**配列番号** 78)
CDR 3: QRNHSPSWT (**配列番号** 79)

ＴＣＮ－５２７（５０８６＿Ｃ０６）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３１５】

【化１２０】

CAGGTGCAGCTGCAAGAGTCGGGCCCGGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAACTGCGCTGTCTCTGG
AGGCTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGCTATATCT
CTTACAATGGGAGGCCCAAGTACAACCCCTCCCTCACGAGTCGAGTCACCATATCCGTCGACACGTCCAAGGACCAG
TTCTCCCTGGAGCTGCGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCCTTTATTACTGTGCGAGAGAAACGCGGTTCGGGGA
GTTATTATCTCCCTATGATGCTTTTGAAATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA (**配列番号** 80)

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）

【０３１６】

【化１２１】

QVQLQESGPGLVKPSETLSLNCAVS**GGSISN**YYWSWIRQPPGKGLEWIG**YISYNGRPK**YNPSLTSRVTISV
DTSKDQFSLELRSVTAADTALYYCAR**ETRFGELLSPYDAFEI**WGQGTMVTVSS (**配列番号** 81)

ＴＣＮ－５２７（５０８６＿Ｃ０６）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３１７】

【化１２２】

CDR 1: NYYWS (**配列番号** 82)
CDR 2: YISYNGRPKYNPSLTS (**配列番号** 83)
CDR 3: ETRFGELLSPYDAFEI (**配列番号** 84)

ＴＣＮ－５２７（５０８６＿Ｃ０６）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３１８】

【化１２３】

CDR 1: GGSISN (**配列番号** 85)
CDR 2: YISYNGRPK (**配列番号** 86)
CDR 3: ETRFGELLSPYDAFEI (**配列番号** 84)

ＴＣＮ－５２７（５０８６＿Ｃ０６）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３１９】

【化１２４】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATGACTTGCCGGGCAAG
TCAGAACATTAGAAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCAGGGACAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCAT
CCACTTTACACAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAATAAT
CTGCAACCTGAAGATTTTGCATCTTACTACTGTCAACAGAGTTACGATAACCCTCAGACGTTCGGCCAAGGGACCAA
GGTGGAAATCAAA（ **配列番号** 87）

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）

【０３２０】

【化１２５】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTC**RASQNIRSYLN**WYQQRPGTAPKLLIY**AASTLHS**GVPSRFSGGGSGTDF
TLTINNLQPEDFASYYC**QQSYDNPQT**FGQGTKVEIK（ **配列番号** 88）

ＴＣＮ－５２７（５０８６＿Ｃ０６）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３２１】

【化１２６】

CDR 1: RASQNIRSYLN（ **配列番号** 89）
CDR 2: AASTLHS（ **配列番号** 90）
CDR 3: QQSYDNPQT（ **配列番号** 91）

ＴＣＮ－５２７（５０８６＿Ｃ０６）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３２２】

【化１２７】

CDR 1: RASQNIRSYLN（ **配列番号** 89）
CDR 2: AASTLHS（ **配列番号** 90）
CDR 3: QQSYDNPQT（ **配列番号** 91）

ＴＣＮ－５２８（５０８７＿Ｐ１７）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３２３】

【化１２８】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGTCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ATACACCTTCACCAATTATGACATCAACTGGATTCGACAGGCCCCTGGTCAAGGACTTGAGTGGATGGGCTGGATAA
ATCCCAACAGTGGAACCACGGGCTCTGCACAGAGGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGTGGACACCTCCATAACC
ACAGTCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCATTTACTACTGCGCGAGAGGCCGTGAGCTCCT
CCGGCTTCAACATTTTTTGACTGACTCCCAGTCCGAGAGGAGGGACTGCTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGG
TCACCGTCTCCTCA（ **配列番号** 92）

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）

【０３２４】

【化１２９】

QVQLVQSGSEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTN**Y**DIN**WIRQAPGQGLEWMG**WINPNSGTTG**S**AQRFQG**RV
TITVDTSITTVYMELSSLRSDDTAIYYCAR**GRELLRLQHFLTDSQSERRDCFDP**WGQGTLVTVSS（**配列番号** 93）

ＴＣＮ－５２８（５０８７＿Ｐ１７）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３２５】

【化１３０】

CDR 1: NYDIN（ **配列番号** 94）
CDR 2: WINPNSGTTGSAQRFQG（ **配列番号** 95）
CDR 3: GRELLRLQHFLTDSQSERRDCFDP（ **配列番号** 96）

ＴＣＮ－５２８（５０８７＿Ｐ１７）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３２６】

【化１３１】

CDR 1: GYTFTN（ **配列番号** 97）
CDR 2: WINPNSGTTG（ **配列番号** 98）
CDR 3: GRELLRLQHFLTDSQSERRDCFDP（ **配列番号** 96）

ＴＣＮ－５２８（５０８７＿Ｐ１７）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３２７】

【化１３２】

GATATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAA
TCAAGACATTGGCATTTATTTAAATTGGTATCAACAGAATCCAGGGAAAGTCCCTAAACTCCTGCTCCATGGTGCGT
CCAGTTTGCAGGGCGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGCCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTCACAGT
CTACAACCTGAAGATTTAGCAACCTACTACTGTCAACAGAGTCGCCGTCTACCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAG
GGTGGAACTCAAA（ **配列番号** 99）

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）

【０３２８】

【化１３３】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RANQDIGIYLN**WYQQNPGKVPKLLLH**GASSLQG**GVPSRFSASGSGTDF
TLTIHSLQPEDLATYYC**QQSRRLPYT**FGQGTRVELK（ **配列番号** 100）

ＴＣＮ－５２８（５０８７＿Ｐ１７）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３２９】

【化１３４】

CDR 1: RANQDIGIYLN（ **配列番号** 101）
CDR 2: GASSLQG（ **配列番号** 102）
CDR 3: QQSRRLPYT（ **配列番号** 103）

ＴＣＮ－５２８（５０８７＿Ｐ１７）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３３０】

【化１３５】

CDR 1: RANQDIGIYLN（ **配列番号** 101）
CDR 2: GASSLQG（ **配列番号** 102）
CDR 3: QQSRRLPYT（ **配列番号** 103）

ＴＣＮ－５２９（５２９７＿Ｈ０１）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３３１】

【化１３６】

CAGATCACCTTGAGGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGG
GTTTTCACTCAGCACTAATGGAGTGAATGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC
TCATTTACTGGGATGATGATAAGCGCTACAGTCCGTCTCTGAAGAGAAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAA
AACCAAGTGGTCCTTACACTGACCAACATGGACCCTGTAGATACAGCCACATATTACTGTGCACACAGACCCGACTT
CTATGGTGACTTCGAGTACTGGGGCCCGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA（ **配列番号** 104）

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）

【０３３２】

【化１３７】

QITLRESGPTLVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTNG**VNVGWIRQPPGKALEWLA**LIYWDDDKR**YSPSLKRRLTI
TKDTSKNQVVLTLTNMDPVDTATYYCAH**RPDFYGDFEY**WGPGTLVTVSS（ **配列番号** 105）

ＴＣＮ－５２９（５２９７＿Ｈ０１）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３３３】

【化１３８】

CDR 1: TNGVNVG（ **配列番号** 106）
CDR 2: LIYWDDDKRYSPSLKR（ **配列番号** 107）
CDR 3: RPDFYGDFEY（ **配列番号** 108）

ＴＣＮ－５２９（５２９７＿Ｈ０１）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３３４】

【化１３９】

CDR 1: GFSLSTNG (配列番号 109)
CDR 2: LIYWDDDKR (配列番号 110)
CDR 3: RPDFYGDFEY (配列番号 108)

ＴＣＮ－５２９（５２９７＿Ｈ０１）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３３５】

【化１４０】

CAGTCTGCACTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCCGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAAGCAG
CAGTGACATTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCATGATTTACG
ATGTCAATAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACTATC
TCTGGGCTCCAGACTGACGACGAGGCTGATTATTACTGCGGCTCATATACAGGCAGTCCTCATTATGTCTTCGGAAC
TGGGACCAAGGTCACCGTCCTA (配列番号 111)

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）

【０３３６】

【化１４１】

QSALTQPASVSGSPGQSITISC**TGSSSDIGGYNYVS**WYQQHPGKAPKLMIY**DVNNRPS**GVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQTDDEADYYC**GSYTGSPHYV**FGTGTKVTVL (配列番号 112)

ＴＣＮ－５２９（５２９７＿Ｈ０１）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３３７】

【化１４２】

CDR 1: TGSSSDIGGYNYVS (配列番号 113)
CDR 2: DVNNRPS (配列番号 114)
CDR 3: GSYTGSPHYV (配列番号 115)

ＴＣＮ－５２９（５２９７＿Ｈ０１）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３３８】

【化１４３】

CDR 1: TGSSSDIGGYNYVS (配列番号 113)
CDR 2: DVNNRPS (配列番号 114)
CDR 3: GSYTGSPHYV (配列番号 115)

ＴＣＮ－５３０（５２４８＿Ｈ１０ａ）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３３９】

【化１４４】

CAGGTCCAACTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCCCCTTCATGAGTTATGCTATCGGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
ACCCTGTGTTTGGTAGACCGCACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCGCCACGGACGACTCCACGAAG
ACATCGTACATGGAACTGAGTAGCCTGACGTCTGAGGACACGGGCATGTATTACTGTGCGAGTAGGTATAGTAGGTC
GTCCCCAGGGACCTTTGAGTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (配列番号 116)

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）

【０３４０】

【化１４５】

QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKAS**GGPFMSYAIG**WVRQAPGQGLEWMG**GINPVFGRPH**YAQKFQGR
VTIATDDSTKTSYMELSSLTSEDTGMYYCAS**RYSRSSPGTFES**WGQGTLVTVSS (配列番号 117)

ＴＣＮ－５３０（５２４８＿Ｈ１０ａ）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３４１】

【化１４６】

CDR 1: SYAIG (配列番号 118)
CDR 2: GINPVFGRPHYAQKFQG (配列番号 119)
CDR 3: RYSRSSPGTFES (配列番号 120)

ＴＣＮ－５３０（５２４８＿Ｈ１０ａ）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３４２】

【化１４７】

CDR 1: GGPFMS (**配列番号** 121)
CDR 2: GINPVFGRPH (**配列番号** 122)
CDR 3: RYSRSSPGTFES (**配列番号** 120)

ＴＣＮ－５３０（５２４８＿Ｈ１０ａ）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３４３】

【化１４８】

GAAATAGTGATGACGCAGTTTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGGGAACGAGTCACCCTCTCCTGTAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAACAATTTAGCCTGGTACCAGCAAAAACCTGGCCAGCCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCAT
CTACCAGGGCCACGGGTGTCCCAGCCAAGTTCAGTGGCACTGGGTCTGGCACAGAGTTCACTCTCAGCATCAGCAGC
CTGCAGTCCGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCACAACTGGCCTCCCTCGTACAGTTTTGGCCTGGG
GACCAAGCTGGAGATCAAA (**配列番号** 123)

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）

【０３４４】

【化１４９】

EIVMTQFPATLSVSPGERVTLSC**RASQSVSNNLA**WYQQKPGQPPRLLIY**DASTRAT**GVPAKFSGTGSGTEF
TLSISSLQSEDFAVYYC**QQYHNWPPSYS**FGLGTKLEIK (**配列番号** 124)

ＴＣＮ－５３０（５２４８＿Ｈ１０ａ）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３４５】

【化１５０】

CDR 1: RASQSVSNNLA (**配列番号** 125)
CDR 2: DASTRAT (**配列番号** 126)
CDR 3: QQYHNWPPSYS (**配列番号** 127)

ＴＣＮ－５３０（５２４８＿Ｈ１０ａ）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３４６】

【化１５１】

CDR 1: RASQSVSNNLA (**配列番号** 125)
CDR 2: DASTRAT (**配列番号** 126)
CDR 3: QQYHNWPPSYS (**配列番号** 127)

ＴＣＮ－５３１（５０９１＿Ｈ１３）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３４７】

【化１５２】

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAAACTCTCCTGCACAGGTTCTGG
ATTCACCTTTGGTGATTATGGTGTGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA
GAACCAGACCTTGGGGTGGGACAGCAGATACCGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACTATTTCAAGAGATGATTCC
AAAAGTCTCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTTGTAGAGATGCCCC
TCCAAATGTGGAAGTGGCTTCTATGACCAACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACCGTCTCCT
CA (**配列番号** 128)

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）

【０３４８】

【化１５３】

EVQLVESGGDLVQPGRSLKLSCTGS**GFTFGDYGVT**WVRQAPGKGLEWVG**FIRTRPWGGTAD**TAASVKG
RFTISRDDSKSLAYLQMNSLKTEDTAVYYCCR**DAPPNVEVASMTNWYFDL**WGRGTLVTVSS (**配列番号** 129)

ＴＣＮ－５３１（５０９１＿Ｈ１３）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３４９】

【化１５４】

CDR 1: DYGVT (**配列番号** 130)
CDR 2: FIRTRPWGGTADTAASVKG (**配列番号** 131)
CDR 3: DAPPNVEVASMTNWYFDL (**配列番号** 132)

ＴＣＮ－５３１（５０９１＿Ｈ１３）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３５０】

【化１５５】

CDR 1: GFTFGD (**配列番号** 133)
CDR 2: FIRTRPWGGTAD (**配列番号** 134)
CDR 3: DAPPNVEVASMTNWYFDL (**配列番号** 132)

ＴＣＮ－５３１（５０９１＿Ｈ１３）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３５１】

【化１５６】

GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAG
TCAGGGCATTCTCAATTGTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCGGGGAAAGTTCCTAACCTCCTGATGTATGCTGCAT
CCACATTGCAGTCAGGGGTCCCATCTCGGTTCAGCGGCAGTGGATTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAACGTATGGCGGTGTCTCTACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
GGAGATCAGA (**配列番号** 135)

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）

【０３５２】

【化１５７】

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGILNCLA**WYQQKPGKVPNLLMY**AASTLQS**GVPSRFSGSGFGTDF
TLTISSLQPEDVATYYC**QTYGGVST**FGGGTKVEIR (**配列番号** 136)

ＴＣＮ－５３１（５０９１＿Ｈ１３）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３５３】

【化１５８】

CDR 1: RASQGILNCLA (**配列番号** 137)
CDR 2: AASTLQS (**配列番号** 138)
CDR 3: QTYGGVST (**配列番号** 139)

ＴＣＮ－５３１（５０９１＿Ｈ１３）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３５４】

【化１５９】

CDR 1: RASQGILNCLA (**配列番号** 137)
CDR 2: AASTLQS (**配列番号** 138)
CDR 3: QTYGGVST (**配列番号** 139)

ＴＣＮ－５３２（５２６２＿Ｈ１８）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３５５】

【化１６０】

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCGTCAGCAGTGAGACTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTAGAGTGGATTGGAT
ATATCTATTACATTGGGAACACCGACTACAGGCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCACTGGACACGTCCAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGCGCTTATTA
TGATAGTAGTGGTTACCCGGCTTTTTATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA (**配列番号** 140)

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）

【０３５６】

【化１６１】

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGSVSSETYYWS**WIRQPPGKGLEWIG**YIYYIGNTDYRPSLKS**RVTIS
LDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GAYYDSSGYPAFYI**WGQGTMVTVSS (**配列番号** 141)

ＴＣＮ－５３２（５２６２＿Ｈ１８）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３５７】

【化１６２】

CDR 1: SETYYWS (配列番号 142)
CDR 2: YIYYIGNTDYRPSLKS (配列番号 143)
CDR 3: GAYYDSSGYPAFYI (配列番号 144)

ＴＣＮ－５３２（５２６２＿Ｈ１８）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３５８】

【化１６３】

CDR 1: GGSVSSET (配列番号 145)
CDR 2: YIYYIGNTD (配列番号 146)
CDR 3: GAYYDSSGYPAFYI (配列番号 144)

ＴＣＮ－５３２（５２６２＿Ｈ１８）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３５９】

【化１６４】

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAG
CTCCAACATCGGGTCAGATTATGATGTGCACTGGTACAAGCAACTTCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATCTTTG
GTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATC
ACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAATCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGTTTTCATGTCTT
CGGAAGTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA (配列番号 147)

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）

【０３６０】

【化１６５】

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC**TGSSSNIGSDYDVH**WYKQLPGTAPKLLIF**GNSNRPS**GVPDRFSGSKSGTS
ASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLSGFHV**FGSGTKVTVL (配列番号 148)

ＴＣＮ－５３２（５２６２＿Ｈ１８）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３６１】

【化１６６】

CDR 1: TGSSSNIGSDYDVH (配列番号 149)
CDR 2: GNSNRPS (配列番号 150)
CDR 3: QSYDSSLSGFHV (配列番号 151)

ＴＣＮ－５３２（５２６２＿Ｈ１８）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３６２】

【化１６７】

CDR 1: TGSSSNIGSDYDVH (配列番号 149)
CDR 2: GNSNRPS (配列番号 150)
CDR 3: QSYDSSLSGFHV (配列番号 151)

ＴＣＮ－５３３（５２５６＿Ａ１７ａ）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３６３】

【化１６８】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGACGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGACGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCAGCTTCAGCAACTATGGAATCAACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGGGAATCA
TCCCTCTCATTAATGCACCGAACTACGCACCGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACGATTACCGCGGACATGTTCTCGAAT
ATAGTCTCCTTGCAGTTGACCAGCCTGAGAACTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGACGAAAAATGACTAC
GGCTATTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号 152)

ＴＣＮ－５３３（５２５６＿Ａ１７ａ）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）

【０３６４】

【化１６９】

QVQLVQSGADVKKPGSSVTVSCKAS**GGSFSN**YGI**N**WVRQAPGQGLEWMG**GIIPLINAPN**YAPKFQ**G**RVT
ITADMFSNIVSLQLTSLRTDDTAVYYCAR**RKMTTAIDY**WGQGTLVTVSS (**配列番号** 153)

ＴＣＮ－５３３（５２５６＿Ａ１７ａ）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３６５】

【化１７０】

CDR 1: NYGIN (**配列番号** 154)
CDR 2: GIIPLINAPNYAPKFQG (**配列番号** 155)
CDR 3: RKMTTAIDY (**配列番号** 156)

ＴＣＮ－５３３（５２５６＿Ａ１７ａ）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３６６】

【化１７１】

CDR 1: GGSFSN (**配列番号** 49)
CDR 2: GIIPLINAPN (**配列番号** 158)
CDR 3: RKMTTAIDY (**配列番号** 156)

ＴＣＮ－５３３（５２５６＿Ａ１７ａ）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３６７】

【化１７２】

CAGCCTGTTCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTCACACTCACCTGCACCCTGAGCAG
CGCCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGCTTTGTGATGCGAGTGGGCA
CTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAATCGGTAC
CTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGGAGCAACTT
CGTGTCCCCTTACGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (**配列番号** 159)

ＴＣＮ－５３３（５２５６＿Ａ１７ａ）軽鎖可変領域アミノ酸配列（Ｋａｂａｔ　ＣＤＲは太字、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲは下線）

【０３６８】

【化１７３】

QPVLTQPPSASASLGASVTLTCTLSSAYSNYKVDWYQQRPGKGPRFVMRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLG
SGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGSGSNFVSPYVFGGGTKLTVL (**配列番号** 52)

ＴＣＮ－５３３（５２５６＿Ａ１７ａ）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３６９】

【化１７４】

CDR 1: TLSSAYSNYKVD (**配列番号** 53)
CDR 2: VGTGGIVGSKGD (**配列番号** 54)
CDR 3: GADHGSGSNFVSPYV (**配列番号** 55)

ＴＣＮ－５３３（５２５６＿Ａ１７ａ）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３７０】

【化１７５】

CDR 1: TLSSAYSNYKVD (**配列番号** 53)
CDR 2: VGTGGIVGSKGD (**配列番号** 54)
CDR 3: GADHGSGSNFVSPYV (**配列番号** 55)

ＴＣＮ－５３４（５２４９＿Ｂ０２）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３７１】

【化１７６】

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAGGGAATCTGG
AGGCACCTTCAACGGCTACACTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGGCAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATGATGGGGACAGTCAACTACGCACAGAAGTTGCAGGGCAGAGTCACCATTACCACGGACTATTTCACGAAA
ACAGCCTACATGGATCTGAACAATTTAAGATCTGAAGACACGGCCATGTATTATTGTGTGAAAATCAGATATACTGG
GCAGCAGCTGCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (**配列番号** 160)

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）

【０３７２】
【化１７７】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRESGGTFNGYTITWVRQAPGQGLEWMGGIIPMMGTVNYAQKLQGR
VTITTDYFTKTAYMDLNNLRSEDTAMYYCVKIRYTGQQLLWGQGTLVTVSS (配列番号 161)

ＴＣＮ－５３４（５２４９＿Ｂ０２）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：
【０３７３】
【化１７８】

CDR 1: GYTIT (配列番号 162)
CDR 2: GIIPMMGTVNYAQKLQG (配列番号 163)
CDR 3: IRYTGQQLL (配列番号 164)

ＴＣＮ－５３４（５２４９＿Ｂ０２）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：
【０３７４】
【化１７９】

CDR 1: GGTFNG (配列番号 165)
CDR 2: GIIPMMGTVN (配列番号 166)
CDR 3: IRYTGQQLL (配列番号 164)

ＴＣＮ－５３４（５２４９＿Ｂ０２）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０３７５】
【化１８０】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCGGCATCTATAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAG
TCAGAGTATTGCAAGTTGGTTGGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAGGCAG
TTAATTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCCGATGATTTTGCAACTTATTTCTGCCAACATTATGGTACTATTTCTCAGACCTTCGGCGGAGGGACCAA
GGTGGAGATCAAA (配列番号 167)

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）
【０３７６】
【化１８１】

DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRASQSIASWLAWYQQKPGKAPKLLIYEAVNLESGVPSRFSGSGSGTDFT
LTISSLQPDDFATYFCQHYGTISQTFGGGTKVEIK (配列番号 168)

ＴＣＮ－５３４（５２４９＿Ｂ０２）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：
【０３７７】
【化１８２】

CDR 1: RASQSIASWLA (配列番号 169)
CDR 2: EAVNLES (配列番号 170)
CDR 3: QHYGTISQT (配列番号 171)

ＴＣＮ－５３４（５２４９＿Ｂ０２）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：
【０３７８】
【化１８３】

CDR 1: RASQSIASWLA (配列番号 169)
CDR 2: EAVNLES (配列番号 170)
CDR 3: QHYGTISQT (配列番号 171)

ＴＣＮ－５３５（５２４６＿Ｐ１９）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０３７９】

【化１８４】

CAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGGAGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGACCTCGGTGAAGGTCTCCTGCACGGCCTCTGG
AAGTGTCTTCACCAATTATGGAATTAGTTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTCTCTTTGGCGCAGCCAAGTACGCACAGAAATTCCAGGGCAGAGTCACCATCACAGCGGACGAATCCACGAAG
ACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGACATCTAAAGACACGGCCATATATTTCTGTGCGAAGGCCCCCCGTGTCTA
CGAGTACTACTTTGATCAGTGGGGCCAGGGAACCCCAGTCACCGTCTCCTCA（ **配列番号** 172）

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）

【０３８０】

【化１８５】

QVQLVQSGSEVKKPGTSVKVSCTAS**GSVFTN**<u>**YGIS**</u>WVRQAPGQGLEWMG**GIIPLFGAAK**<u>**YAQKFQG**</u>RVT
ITADESTKTVYMELSRLTSKDTAIYFCAK**APRVYEYYFDQ**<u>WGQGTPVTVSS</u>（ **配列番号** 173）

ＴＣＮ－５３５（５２４６＿Ｐ１９）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０３８１】

【化１８６】

CDR 1: NYGIS（ **配列番号** 174）
CDR 2: GIIPLFGAAKYAQKFQG（ **配列番号** 175）
CDR 3: APRVYEYYFDQ（ **配列番号** 176）

ＴＣＮ－５３５（５２４６＿Ｐ１９）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０３８２】

【化１８７】

CDR 1: GSVFTN（ **配列番号** 177）
CDR 2: GIIPLFGAAK（ **配列番号** 178）
CDR 3: APRVYEYYFDQ（ **配列番号** 176）

ＴＣＮ－５３５（５２４６＿Ｐ１９）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３８３】

【化１８８】

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCAGTCAATTAGCCTGGTACCAGCAAAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCATCATCTATGGTG
CGTCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGAAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCGGC
AGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTTTTTCTGTCAGCAGTATAGTACCTCACCTCCGACGTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGATTTCAAA（ **配列番号** 179）

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）

【０３８４】

【化１８９】

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSQLA**<u>WYQQKPGQAPRLIIY</u>**GASTRAT**<u>GIPDRFSGSGSGTDFT</u>
LTIGRLEPEDFAVFFC**QQYSTSPPT**<u>FGQGTKVDFK</u>（ **配列番号** 180）

ＴＣＮ－５３５（５２４６＿Ｐ１９）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０３８５】

【化１９０】

CDR 1: RASQSVSSSQLA（ **配列番号** 157）
CDR 2: GASTRAT（ **配列番号** 181）
CDR 3: QQYSTSPPT（ **配列番号** 182）

ＴＣＮ－５３５（５２４６＿Ｐ１９）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０３８６】

【化１９１】

CDR 1: RASQSVSSSQLA（ **配列番号** 157）
CDR 2: GASTRAT（ **配列番号** 181）

【０３８７】
【化１９２】
CDR 3: QQYSTSPPT (配列番号 182)

ＴＣＮ－５３６（５０９５＿Ｎ０１）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０３８８】
【化１９３】

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGG
TGGGTCCTTCAGTGTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGATTGGGG
AAATCAGTCATGGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTGGACACGACCAAG
AACCAGTTCTCCCTGAGACTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGGGACAGACCC
TGACACGGAAGTATATTGTCGTGTTGGTAACTGCGCGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAGCCTGGTCACCGTCT
CCTCA (配列番号 183)

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）
【０３８９】
【化１９４】

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY**GGSFSVSG**YYWSWIRQPPGRGLEWIG**EISHGGSTN**YNPSLKSRVT
ISVDTTKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCAR**GTDPDTEVYCRVGNCAAFDY**WGQGSLVTVSS (配列番号 184)

ＴＣＮ－５３６（５０９５＿Ｎ０１）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：
【０３９０】
【化１９５】
CDR 1: VSGYYWS (配列番号 185)
CDR 2: EISHGGSTNYNPSLKS (配列番号 186)
CDR 3: GTDPDTEVYCRVGNCAAFDY (配列番号 187)

ＴＣＮ－５３６（５０９５＿Ｎ０１）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：
【０３９１】
【化１９６】
CDR 1: GGSFSVSG (配列番号 188)
CDR 2: EISHGGSTN (配列番号 189)
CDR 3: GTDPDTEVYCRVGNCAAFDY (配列番号 187)

ＴＣＮ－５３６（５０９５＿Ｎ０１）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０３９２】
【化１９７】

GAAATTATATTGGCGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAGAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
CCAGTTTGTTAGCACCAGATCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGACTCCTCATCTATGGTG
CATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACGCTCACCATCAGC
AGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCACTATGGTTACTCACCTAGGTACGCTTTTGGCCAGGG
GTCCAAGGTTGAGATCAAA (配列番号 190)

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）
【０３９３】
【化１９８】

EIILAQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQFVSTRSLA**WYQQRPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFT
LTISRLEPEDFAVYYC**QHYGYSPRYA**FGQGSKVEIK (配列番号 191)

ＴＣＮ－５３６（５０９５＿Ｎ０１）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：
【０３９４】
【化１９９】
CDR 1: RASQFVSTRSLA (配列番号 192)
CDR 2: GASSRAT (配列番号 30)
CDR 3: QHYGYSPRYA (配列番号 193)

ＴＣＮ－５３６（５０９５＿Ｎ０１）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０３９５】

【化２００】

CDR 1: RASQFVSTRSLA (**配列番号** 192)
CDR 2: GASSRAT (**配列番号** 30)

【０３９６】

【化２０１】

CDR 3: QHYGYSPRYA (**配列番号** 193)

ＴＣＮ－５３７（３１９４＿Ｄ２１）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０３９７】

【化２０２】

CAGGTGCAGCTCCAACAGTGGGGCTCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGG
TGGGTCCTTCAGAGATGACTACTGGACCTGGATTCGCCAGCCCCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCA
ATCATAGTGGAAGAACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCCTGAAACAG
TTCTCCTTGAAGGTGATTTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTTTATTACTGTGCGAGAGGGACGAGCCATGTTTC
CCGGTATTTTGATTGGTTACCACCCACCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCAGGTCACCGTCTCGAGC
(**配列番号** 194)

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）

【０３９８】

【化２０３】

QVQLQQWGSGLLKPSETLSLTCAVY**GGSFRDDYWT**WIRQPPGKGLEWIG**EINHSGRTN**YNPSLKSRVTIS
VDTSLKQFSLKVISVTAADTAVYYCAR**GTSHVSRYFDWLPPTNWFDP**WGQGTQVTVSS (**配列番号** 195)

ＴＣＮ－５３７（３１９４＿Ｄ２１）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０３９９】

【化２０４】

CDR 1: DDYWT (**配列番号** 196)
CDR 2: EINHSGRTNYNPSLKS (**配列番号** 197)
CDR 3: GTSHVSRYFDWLPPTNWFDP (**配列番号** 198)

ＴＣＮ－５３７（３１９４＿Ｄ２１）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４００】

【化２０５】

CDR 1: GGSFRD (**配列番号** 199)
CDR 2: EINHSGRTN (**配列番号** 200)
CDR 3: GTSHVSRYFDWLPPTNWFDP (**配列番号** 198)

ＴＣＮ－５３７（３１９４＿Ｄ２１）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４０１】

【化２０６】

GACATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCGTCATGTATGGTG
CAGCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGCCAGACTTCACTCTCACCATCAGC
AGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAACTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGAC
ACGACTGGAGATCAAA (**配列番号** 201)

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）

【０４０２】

【化２０７】

DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLVMY**GAATRAT**GIPDRFSGSGSGPD
FTLTISRLEPEDFAMYYC**QQYGNSPIT**FGQGTRLEIK (**配列番号** 202)

ＴＣＮ－５３７（３１９４＿Ｄ２１）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４０３】

【化２０８】

CDR 1: RASQSVSSSYLA (**配列番号** 203)
CDR 2: GAATRAT (**配列番号** 204)
CDR 3: QQYGNSPIT (**配列番号** 205)

ＴＣＮ－５３７（３１９４＿Ｄ２１）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４０４】

【化２０９】

CDR 1: RASQSVSSSYLA (**配列番号** 203)
CDR 2: GAATRAT (**配列番号** 204)

【０４０５】

【化２１０】

CDR 3: QQYGNSPIT (**配列番号** 205)

ＴＣＮ－５３８（３２０６＿Ｏ１７）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４０６】

【化２１１】

CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACACTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACACTGACCTGCGTCTTCTCTGG
GTTCTCACTCAGCATTACTGGAGTGCGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC
TCATTTCTTGGGATGATGAAAAGCACTACAGCCCATCTCTGCAGAGTAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAA
AACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACCTGGACCCTGTCGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGTCAACCGACAG
GGGCCACGTCTTACGATATTTTGGCTGGATGTTACCGGGTGATGCATTTGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCA
CCGTCTCGAGC (**配列番号** 206)

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）

【０４０７】

【化２１２】

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCVFSGFSLSITG**VRVG**WIRQPPGKALEWLA**LISWDDEKH**YSPSLQSRLTIT
KDTSKNQVVLTMTNLDPVDTATYYCAR**STDRGHVLRYFGWMLPGDAFDV**WGQGTMVTVSS (**配列番号** 207)

ＴＣＮ－５３８（３２０６＿Ｏ１７）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４０８】

【化２１３】

CDR 1: ITGVRVG (**配列番号** 208)
CDR 2: LISWDDEKHYSPSLQS (**配列番号** 209)
CDR 3: STDRGHVLRYFGWMLPGDAFDV (**配列番号** 210)

ＴＣＮ－５３８（３２０６＿Ｏ１７）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４０９】

【化２１４】

CDR 1: GFSLSITG (**配列番号** 211)
CDR 2: LISWDDEKH (**配列番号** 212)
CDR 3: STDRGHVLRYFGWMLPGDAFDV (**配列番号** 210)

ＴＣＮ－５３８（３２０６＿Ｏ１７）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４１０】

【化２１５】

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTTCCTGCCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG
CCAGAGAGTTTTATACAGCTCCAACAATAAAAACTACTTAGCTTGGTACCAGCTGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAGT
TGATCATTTATTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAATTC
ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAACAATATTATAGTCGTCCGTACAC
TTTTGGCCAGGGGACCAAGCTCGAGATCAAA（ **配列番号** 213)

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）

【０４１１】

【化２１６】

DIVMTQSPDFLPVSLGERATINC**KSSQRVLYSSNNKNYLA**WYQLKPGQPPKLIIY**WASTRES**GVPDRFSGS
GSGTEFTLTISSLQAEDVAVYYC**QQYYSRPYT**FGQGTKLEIK（ **配列番号** 214)

ＴＣＮ－５３８（３２０６＿Ｏ１７）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４１２】

【化２１７】

CDR 1: KSSQRVLYSSNNKNYLA（ **配列番号** 215)
CDR 2: WASTRES（ **配列番号** 216)
CDR 3: QQYYSRPYT（ **配列番号** 217)

ＴＣＮ－５３８（３２０６＿Ｏ１７）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４１３】

【化２１８】

CDR 1: KSSQRVLYSSNNKNYLA（ **配列番号** 215)
CDR 2: WASTRES（ **配列番号** 216)

【０４１４】

【化２１９】

CDR 3: QQYYSRPYT（ **配列番号** 217)

ＴＣＮ－５３９（５０５６＿Ａ０８）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４１５】

【化２２０】

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGA
AATCACCTTCATTACCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATAT
CAGATGATGGAAGCAATAAATTCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGCTTATTACTGTGCGAGAGAAGGGGTTTACTT
TGATTCGGGGACTTATAGGGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGAAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC（ **配列番号** 218)

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）

【０４１６】

【化２２１】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**EITFITYAMH**WVRQAPGKGLEWVA**LISDDGSNKF**YADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAAYYCAR**EGVYFDSGTYRGYFDY**WGQETLVTVSS（ **配列番号** 219)

ＴＣＮ－５３９（５０５６＿Ａ０８）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４１７】

【化２２２】

CDR 1: TYAMH（ **配列番号** 220)
CDR 2: LISDDGSNKFYADSVKG（ **配列番号** 221)
CDR 3: EGVYFDSGTYRGYFDY（ **配列番号** 222)

ＴＣＮ－５３９（５０５６＿Ａ０８）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４１８】

【化２２３】

CDR 1: EITFIT (配列番号 223)
CDR 2: LISDDGSNKF (配列番号 224)
CDR 3: EGVYFDSGTYRGYFDY (配列番号 222)

ＴＣＮ－５３９（５０５６＿Ａ０８）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４１９】

【化２２４】

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCAT
CCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCCACTGGCCTCCGATCACCTTCGGCCAAGGGAC
ACGACTGGAGATCAAA (配列番号 225)

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）

【０４２０】

【化２２５】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYC**QQRSHWPPIT**FGQGTRLEIK (配列番号 226)

ＴＣＮ－５３９（５０５６＿Ａ０８）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４２１】

【化２２６】

CDR 1: RASQSVSSYLA (配列番号 227)
CDR 2: DASNRAT (配列番号 228)
CDR 3: QQRSHWPPIT (配列番号 229)

ＴＣＮ－５３９（５０５６＿Ａ０８）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４２２】

【化２２７】

CDR 1: RASQSVSSYLA (配列番号 227)
CDR 2: DASNRAT (配列番号 228)
CDR 3: QQRSHWPPIT (配列番号 229)

ＴＣＮ－５４０（５０６０＿Ｆ０５）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４２３】

【化２２８】

CAGGTGCAGCTGGTACAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTACGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCTATTATAT
CATACGACGGAAATGATCAATACTATACAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAGCTCCAAAGTG
TATCTCCAAATGCACAGGCTGAGACCTGAGGACACGGCTGTTTATTACTGTGCGAAAGAATTTGAAACTAGTGGTTA
TTTTCATGGGAGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCGAGC (配列番号 230)

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）

【０４２４】

【化２２９】

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSSYAMH**WVRQAPGKGLEWVA**IISYDGNDQYYTDSVKG**RF
TISRDSSKVYLQMHRLRPEDTAVYYCAK**EFETSGYFHGSFDY**WGQGILVTVSS (配列番号 231)

ＴＣＮ－５４０（５０６０＿Ｆ０５）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４２５】

【化２３０】

CDR 1: SYAMH (配列番号 232)
CDR 2: IISYDGNDQYYTDSVKG (配列番号 233)
CDR 3: EFETSGYFHGSFDY (配列番号 234)

ＴＣＮ－５４０（５０６０＿Ｆ０５）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４２６】

【化２３１】

CDR 1: GFTFSS (**配列番号** 235)
CDR 2: IISYDGNDQY (**配列番号** 236)
CDR 3: EFETSGYFHGSFDY (**配列番号** 234)

ＴＣＮ－５４０（５０６０＿Ｆ０５）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４２７】

【化２３２】

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAG
CAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCTTGATTTATG
AGGTCACTAATTGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACAATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCAGCTCATATGCGGGCAGCAGCACTTGGGTGTTCGGCGG
AGGGACCAGGGTGACCGTTCTA (**配列番号** 237)

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）

【０４２８】

【化２３３】

QSALTQPASVSGSPGQSITISC**TGTSSDVGGYNYVS**WYQQHPGKAPKLLIY**EVTNWPS**GVSNRFSGSKSGN
TASLTISGLQAEDEADYYC**SSYAGSSTWV**FGGGTRVTVL (**配列番号** 238)

ＴＣＮ－５４０（５０６０＿Ｆ０５）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４２９】

【化２３４】

CDR 1: TGTSSDVGGYNYVS (**配列番号** 239)
CDR 2: EVTNWPS (**配列番号** 240)
CDR 3: SSYAGSSTWV (**配列番号** 241)

ＴＣＮ－５４０（５０６０＿Ｆ０５）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４３０】

【化２３５】

CDR 1: TGTSSDVGGYNYVS (**配列番号** 239)
CDR 2: EVTNWPS (**配列番号** 240)
CDR 3: SSYAGSSTWV (**配列番号** 241)

ＴＣＮ－５４１（５０６２＿Ｍ１１）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４３１】

【化２３６】

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAATAGTTACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGCTATATCT
ATCACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCGGTAGACACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGCAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACTCCGGACGGACTACGG
TGACCCCGACTCGGTATACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (**配列番号** 242)

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）

【０４３２】

【化２３７】

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGSINS****YYWN**WIRQPPGKGLEWIG**YIYHSGSTN****YNPSLKS**RVTISVD
TSKNQFSLQLSSVTAADTAVYYCAR**LRTDYGDPDSVYYYGMDV**WGQGTTVTVSS (**配列番号** 243)

ＴＣＮ－５４１（５０６２＿Ｍ１１）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４３３】

【化２３８】
CDR 1: SYYWN (**配列番号** 244)
CDR 2: YIYHSGSTNYNPSLKS (**配列番号** 245)
CDR 3: LRTDYGDPDSVYYYGMDV (**配列番号** 246)

ＴＣＮ－５４１（５０６２＿Ｍ１１）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４３４】
【化２３９】
CDR 1: GGSINS (**配列番号** 247)
CDR 2: YIYHSGSTN (**配列番号** 248)
CDR 3: LRTDYGDPDSVYYYGMDV (**配列番号** 246)

ＴＣＮ－５４１（５０６２＿Ｍ１１）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４３５】
【化２４０】
TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGATGC
ATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGCTGATATATAAAGACAGTG
AGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCAGTGGAGTC
CAGGCAGAGGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTCTTGGGTGTTCGGCGGAGGGAC
CAAACTGACCGTTCTA（ **配列番号** 249）

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）

【０４３６】
【化２４１】
SYELTQPPSVSVSPGQTARITC**SGDALPKQNAY**WYQQKPGQAPVLLIY**KDSERPS**GIPERFSGSSSGTTVTL
TISGVQAEDEADYYC**QSADSSGTSWV**FGGGTKLTVL (**配列番号** 250)

ＴＣＮ－５４１（５０６２＿Ｍ１１）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４３７】
【化２４２】
CDR 1: SGDALPKQNAY (**配列番号** 251)
CDR 2: KDSERPS (**配列番号** 252)
CDR 3: QSADSSGTSWV (**配列番号** 253)

ＴＣＮ－５４１（５０６２＿Ｍ１１）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４３８】
【化２４３】
CDR 1: SGDALPKQNAY (**配列番号** 251)
CDR 2: KDSERPS (**配列番号** 252)
CDR 3: QSADSSGTSWV (**配列番号** 253)

ＴＣＮ－５４２（５０７９＿Ａ１６）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４３９】
【化２４４】
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGCAGTGGTAATTACTACTGGAACTGGGTCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGT
ACATCTATTACAGAGGGAGCACCTTCTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTGACCATATCAATAGACACGTCTAAG
AACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACGGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAGGATACAAGGTC
GAGCCTAGACAATTACCAGTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC（ **配列番号** 254）

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）

【０４４０】

【化２４５】

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**GGSISSGNYYWN**WVRQHPGKGLEWIG**YIYYRGSTFYNPSLKS**RVTI
SIDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCAK**DTRSSLDNYQYGMDV**WGQGTTVTVSS (**配列番号** 255)

ＴＣＮ－５４２（５０７９＿Ａ１６）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４４１】

【化２４６】

CDR 1: SGNYYWN (**配列番号** 256)
CDR 2: YIYYRGSTFYNPSLKS (**配列番号** 257)
CDR 3: DTRSSLDNYQYGMDV (**配列番号** 258)

ＴＣＮ－５４２（５０７９＿Ａ１６）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４４２】

【化２４７】

CDR 1: GGSISSGN (**配列番号** 259)
CDR 2: YIYYRGSTF (**配列番号** 260)
CDR 3: DTRSSLDNYQYGMDV (**配列番号** 258)

ＴＣＮ－５４２（５０７９＿Ａ１６）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４４３】

【化２４８】

CAGACTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGCTTCCAGCAC
TGGAGCAGTCACCAGTAGTTACTTTCCAAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAAGCGCCCAGGCCACTGATTTATA
GTACAACTATCAGACACTCCTGGACCCCGGCCCGATTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGACACTG
TCAGGTGTGCAGCCTGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCTGCTCTACTCTGGTGGTGATCCAGTGGCTTTCGGCGG
AGGGACCAAACTGACCGTTCTA (**配列番号** 261)

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）

【０４４４】

【化２４９】

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**ASSTGAVTSSYFPN**WFQQKPGQAPRPLIY**STTIRHS**WTPARFSGSLLGGK
AALTLSGVQPEDEADYYC**LLYSGGDPVA**FGGGTKLTVL (**配列番号** 262)

ＴＣＮ－５４２（５０７９＿Ａ１６）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４４５】

【化２５０】

CDR 1: ASSTGAVTSSYFPN (**配列番号** 263)
CDR 2: STTIRHS (**配列番号** 264)
CDR 3: LLYSGGDPVA (**配列番号** 265)

ＴＣＮ－５４２（５０７９＿Ａ１６）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４４６】

【化２５１】

CDR 1: ASSTGAVTSSYFPN (**配列番号** 263)
CDR 2: STTIRHS (**配列番号** 264)
CDR 3: LLYSGGDPVA (**配列番号** 265)

ＴＣＮ－５４３（５０８１＿Ｇ２３）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４４７】

【化２５２】

CAGGTTCATCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGACTCAGTGAAGGTCTCCTGTAAGACTTCTGG
TTACACCTTTTCCACCTATCCTGTCGCCTGGGTGCGACAGGTCCCCGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA

【０４４８】
【化２５３】

GCACTTACAATGGAAACACAAACTTTGCACAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACCCTGACCACAGACACAACCACGAAC
ACAGCCTACATGGAAGTGAGGAGCCTGAAATTTGACGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGTGGAAGGCTCGTA
CAGGGATTTTTGGAATAATCAAAACAGATTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC（**配列番号** 266）：

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）

【０４４９】
【化２５４】

QVHLVQSGAEVRKPGDSVKVSCKTSGYTFST**YPVA**WVRQVPGQGLEWMG**WISTYNGNTN**FAQNFQGR
VTLTTDTTTNTAYMEVRSLKFDDTAVYYCAR**VEGSYRDFWNNQNRFDP**WGQGTLVTVSS（ **配列番号** 267）

ＴＣＮ－５４３（５０８１＿Ｇ２３）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４５０】
【化２５５】

CDR 1: TYPVA（ **配列番号** 268）
CDR 2: WISTYNGNTNFAQNFQG（ **配列番号** 269）
CDR 3: VEGSYRDFWNNQNRFDP（ **配列番号** 270）

ＴＣＮ－５４３（５０８１＿Ｇ２３）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４５１】
【化２５６】

CDR 1: GYTFST（ **配列番号** 271）
CDR 2: WISTYNGNTN（ **配列番号** 272）
CDR 3: VEGSYRDFWNNQNRFDP（ **配列番号** 270）

ＴＣＮ－５４３（５０８１＿Ｇ２３）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４５２】
【化２５７】

TCCTATGTACTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTTCCTGTGGGGGAAGCAA
CATTGGAGGGAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCG
GCCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGGACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTC
GAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTTCTGTCAGGTGTGGGATAATTTCGGGGGAGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGT
CACCGTTCTA（ **配列番号** 273）

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）

【０４５３】
【化２５８】

SYVLTQPPSVSVAPGQTARISC**GGSNIGGKSVH**WYQQKPGQAPVLVVY**DDSGRPS**GIPERFSGSNSGDTAT
LTISRVEAGDEADYFC**QVWDNFGGV**FGTGTKVTVL（ **配列番号** 274）

ＴＣＮ－５４３（５０８１＿Ｇ２３）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４５４】
【化２５９】

CDR 1: GGSNIGGKSVH（ **配列番号** 275）
CDR 2: DDSGRPS（ **配列番号** 276）
CDR 3: QVWDNFGGV（ **配列番号** 277）

ＴＣＮ－５４３（５０８１＿Ｇ２３）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４５５】
【化２６０】
CDR 1: GGSNIGGKSVH (配列番号 275)
CDR 2: DDSGRPS (配列番号 276)
CDR 3: QVWDNFGGV (配列番号 277)

ＴＣＮ－５４４（５０８２＿Ａ１９）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４５６】
【化２６１】
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGGCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTCG
TGGCTCCATCGGTCATTACTTCTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGTTATATCT

【０４５７】
【化２６２】
CTTACAGTGGGAGCACCAAGTACAACCCCTCCCTCAGGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGAATCTGAACTCTGTCACCGCTACGGACACGGCCCTATATTACTGTGCGAGAGAGGATTACGATATTTT
GACTGGGGCGGGACCCGGTATGGAGGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (配列番号
278)

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）

【０４５８】
【化２６３】
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSRGSIGHYFWSWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTKYNPSLRSRVTISVD
TSKNQFSLNLNSVTATDTALYYCAREDYDILTGAGPGMEVWGQGTTVTVSS (配列番号 279)

ＴＣＮ－５４４（５０８２＿Ａ１９）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０４５９】
【化２６４】
CDR 1: HYFWS (配列番号 280)
CDR 2: YISYSGSTKYNPSLRS (配列番号 281)
CDR 3: EDYDILTGAGPGMEV (配列番号 282)

ＴＣＮ－５４４（５０８２＿Ａ１９）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０４６０】
【化２６５】
CDR 1: RGSIGH (配列番号 283)
CDR 2: YISYSGSTK (配列番号 284)
CDR 3: EDYDILTGAGPGMEV (配列番号 282)

ＴＣＮ－５４４（５０８２＿Ａ１９）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４６１】
【化２６６】
CAGTCTATGTTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGGAGCAG
CTCCAACATCGGAAGTAATACTGTCAACTGGTTCAAACATCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTACAGAA
ATGATCTGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGT
GGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTGAATGGTTTTTATGTCTTCGG
AACTGGGACCAAAGTCACCGTTCTA (配列番号 285)

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）

【０４６２】
【化２６７】
QSMLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWFKHLPGTAPKLLIYRNDLRPSGVPDRFSGSKSGTSA
SLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGFYVFGTGTKVTVL (配列番号 286)

ＴＣＮ－５４４（５０８２＿Ａ１９）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４６３】

【化２６８】

CDR 1: SGSSSNIGSNTVN (**配列番号** 287)
CDR 2: RNDLRPS (**配列番号** 288)
CDR 3: ATWDDSLNGFYV (**配列番号** 289)

ＴＣＮ－５４４（５０８２＿Ａ１９）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４６４】

【化２６９】

CDR 1: SGSSSNIGSNTVN (**配列番号** 287)
CDR 2: RNDLRPS (**配列番号** 288)
CDR 3: ATWDDSLNGFYV (**配列番号** 289)

ＴＣＮ－５４５（５０８２＿Ｉ１５）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４６５】

【化２７０】

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCTCCTGCGCTGTCTTTGG
TGGGTCCTTCAGTGATTACTACTGGACCTGGATACGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGCGAAATCA
AACATAGTGGAAGAACCAACTACAACCCGTCCCTTGAGAGTCGAGTCACCATATCAGTGGACACGTCCAAGAACCAG
TTTTCCCTGAAACTGAGTTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTATATATTATTGTGCGAGAGGGACAGACCCTGACAC

【０４６６】

【化２７１】

GGAGGGATATTGTCGTAGTGGTAGCTGCTCGGCCTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(**配列番号** 290)

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）

【０４６７】

【化２７２】

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLSCAVF<u>GGSFSD</u>**YYWT**WIRQPPGKGLEWIG<u>**EIKHSGRTN**</u>**YNPSLESRVTIS**
VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYYCAR<u>**GTDPDTEGYCRSGSCSAFDF**</u>WGQGTLVTVSS (**配列番号** 291)

ＴＣＮ－５４５（５０８２＿Ｉ１５）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０４６８】

【化２７３】

CDR 1: DYYWT (**配列番号** 292)
CDR 2: EIKHSGRTNYNPSLES (**配列番号** 293)
CDR 3: GTDPDTEGYCRSGSCSAFDF (**配列番号** 294)

ＴＣＮ－５４５（５０８２＿Ｉ１５）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０４６９】

【化２７４】

CDR 1: GGSFSD (**配列番号** 295)
CDR 2: EIKHSGRTN (**配列番号** 296)
CDR 3: GTDPDTEGYCRSGSCSAFDF (**配列番号** 294)

ＴＣＮ－５４５（５０８２＿Ｉ１５）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４７０】

【化２７５】

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCACTTTGTGAACTACAGGTCCTTAGCCTGGTACCAGCAGACACCTGGCCAGGTTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTG
CGTCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC
AGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTTCTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACCTAGGTACACTTTTGGCCAGGG
GACCAGGCTGGAGATCAAA（配列番号 297）

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）

【０４７１】

【化２７６】

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASHFVNYRSLA**WYQQTPGQVPRLLIY**GASTRAT**GIPDRFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYFC**QQYGGSPRYT**FGQGTRLEIK（配列番号 298）

ＴＣＮ－５４５（５０８２＿Ｉ１５）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０４７２】

【化２７７】

CDR 1: RASHFVNYRSLA（配列番号 299）
CDR 2: GASTRAT（配列番号 181）
CDR 3: QQYGGSPRYT（配列番号 300）

ＴＣＮ－５４５（５０８２＿Ｉ１５）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０４７３】

【化２７８】

CDR 1: RASHFVNYRSLA（配列番号 299）
CDR 2: GASTRAT（配列番号 181）
CDR 3: QQYGGSPRYT（配列番号 300）

ＴＣＮ－５４６（５０８９＿Ｌ０８）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４７４】

【化２７９】

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGGTGTCTATGG
TGGGTCCCTCAGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAATCA
ATCATAGTGGAGGCACCAACTACAATCCGTCCCTCAAGAGACGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCAAAGAAGCAA
TTCTCCCTGAAGATGAACTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGGGACAGACCCTGACAC

【０４７５】

【化２８０】

GGAAGTATATTGTCGTGCTGGTAACTGCGCGGCCTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
（配列番号 301）

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）

【０４７６】

【化２８１】

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCGVY**GGSLSD**YYWSWIRQPPGKGLEWIG**EINHSGGTN**YNPSLKRRVTIS
VDTSKKQFSLKMNSVTAADTAVYYCAR**GTDPDTEVYCRAGNCAAFDF**WGQGTLVTVSS（配列番号 302）

ＴＣＮ－５４６（５０８９＿Ｌ０８）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０４７７】

【化２８２】
CDR 1: DYYWS (配列番号 303)
CDR 2: EINHSGGTNYNPSLKR (配列番号 304)
CDR 3: GTDPDTEVYCRAGNCAAFDF (配列番号 305)

ＴＣＮ－５４６（５０８９＿Ｌ０８）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０４７８】
【化２８３】
CDR 1: GGSLSD (配列番号 306)
CDR 2: EINHSGGTN (配列番号 307)
CDR 3: GTDPDTEVYCRAGNCAAFDF (配列番号 305)

ＴＣＮ－５４６（５０８９＿Ｌ０８）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４７９】
【化２８４】
GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAGAGAGCCACCCTCTCCTGCCGGGCCAG
TCACTTTGTTATAGGCAGGGCTGTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTACGGTG
CATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCGGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC
AGACTGGAGACTGAAGATTTTGCTGTGTTTTACTGTCAGCACTATGGTAGCTCACCTAGGTACGCTTTTGGCCAGGG
GACCAAGCTGGAGATCAAA (配列番号 308)

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）

【０４８０】
【化２８５】
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASHFVIGRAVA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDF
TLTISRLETEDFAVFYC**QHYGSSPRYAF**GQGTKLEIK (配列番号 309)

ＴＣＮ－５４６（５０８９＿Ｌ０８）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０４８１】
【化２８６】
CDR 1: RASHFVIGRAVA (配列番号 310)
CDR 2: GASSRAT (配列番号 30)
CDR 3: QHYGSSPRYAF (配列番号 311)

ＴＣＮ－５４６（５０８９＿Ｌ０８）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０４８２】
【化２８７】
CDR 1: RASHFVIGRAVA (配列番号 310)
CDR 2: GASSRAT (配列番号 30)
CDR 3: QHYGSSPRYAF (配列番号 311)

ＴＣＮ－５４７（５０９２＿Ｆ１１）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４８３】
【化２８８】
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGACTCCATTAGTAGTGTTGATCACTACTGGAGCTGGATCCGCCAACACCCAGTGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGT
TCATGTATTACAGTGCGAGCACCTATTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAACGGACACGTCTAAG
AACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGTTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGGCACTTGTGC

【０４８４】
【化２８９】
TGGTGACTGCTCCCTTCACTACTACTACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGAGGACGGTCACCGTCTCGAGC
(配列番号 312)

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）

【０４８５】
【化２９０】

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGDSISSVDHYWSWIRQHPVKGLEWIGFMYYSASTYYNPSLKSRVTI
STDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARGTCAGDCSLHYYYYGLDVWGQGRTVTVSS (配列番号 313)

ＴＣＮ－５４７（５０９２＿Ｆ１１）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：
【０４８６】
【化２９１】

CDR 1: SVDHYWS (配列番号 314)
CDR 2: FMYYSASTYYNPSLKS (配列番号 315)
CDR 3: GTCAGDCSLHYYYYGLDV (配列番号 316)

ＴＣＮ－５４７（５０９２＿Ｆ１１）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：
【０４８７】
【化２９２】

CDR 1: GDSISSVD (配列番号 317)
CDR 2: FMYYSASTY (配列番号 318)
CDR 3: GTCAGDCSLHYYYYGLDV (配列番号 316)

ＴＣＮ－５４７（５０９２＿Ｆ１１）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０４８８】
【化２９３】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCACAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATGTATGCTGTAT
CCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGGCAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGT
CTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTTCCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAA
GGTGGAGATCAAA (配列番号 319)

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）
【０４８９】
【化２９４】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQHKPGKAPKVLMYAVSILQSGVPSRFSGSGSGADFT
LTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGGGTKVEIK (配列番号 320)

ＴＣＮ－５４７（５０９２＿Ｆ１１）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：
【０４９０】
【化２９５】

CDR 1: RASQSISSYLN (配列番号 321)
CDR 2: AVSILQS (配列番号 322)
CDR 3: QQSYSSPLT (配列番号 323)

ＴＣＮ－５４７（５０９２＿Ｆ１１）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：
【０４９１】
【化２９６】

CDR 1: RASQSISSYLN (配列番号 321)
CDR 2: AVSILQS (配列番号 322)
CDR 3: QQSYSSPLT (配列番号 323)

ＴＣＮ－５４８（５０９２＿Ｐ０１）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０４９２】

【化２９７】

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTAG
TGGCCCCATGAGTGATTATTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCATGTCT
CTGTCTCTCACGGAGGGAGGACCAAATCCAATCCCTCCGTCATGAGTCGAGTCACCATTTCAGTAGAAACGTCCAAG
AACCAATTCTCCCTGAAACTGACCTCCGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGATTAAATTACTA
TGATAGAAGTGGTTATCATTCGCCTGACGGCCCCTCGAACAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA
CCGTCTCGAGC（ **配列番号** 324）

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）

【０４９３】

【化２９８】

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**SGPMSD**YYWSWIRQPPGKGLEWIG**HVSVSHGGRTKSNPSVMS**RVT
ISVETSKNQFSLKLTSVTAADTAVYYCAR**LNYYDRSGYHSPDGPSNNWFDP**WGQGTLVTVSS（ **配列番号** 325）

ＴＣＮ－５４８（５０９２＿Ｐ０１）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０４９４】

【化２９９】

CDR 1: DYYWS（ **配列番号** 303）
CDR 2: HVSVSHGGRTKSNPSVMS（ **配列番号** 326）
CDR 3: LNYYDRSGYHSPDGPSNNWFDP（ **配列番号** 327）

ＴＣＮ－５４８（５０９２＿Ｐ０１）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０４９５】

【化３００】

CDR 1: SGPMSD（ **配列番号** 328）
CDR 2: HVSVSHGGRTK（ **配列番号** 329）
CDR 3: LNYYDRSGYHSPDGPSNNWFDP（ **配列番号** 327）

ＴＣＮ－５４８（５０９２＿Ｐ０１）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０４９６】

【化３０１】

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG
CCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGC
TGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAATCAGCGGCAGCGGGTCTGGGGCAGATTTC
ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATTTTGCTACTCCTCGGAC
GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA（ **配列番号** 330）

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）

【０４９７】

【化３０２】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSVLYSSNNKNYLA**WYQQKPGQPPKLLIY**WASTRES**GVPDRISGS
GSGADFTLTISSLQAEDVAVYYC**QQYFATPRT**FGQGTKVEIK（ **配列番号** 331）

ＴＣＮ－５４８（５０９２＿Ｐ０１）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０４９８】

【化３０３】

CDR 1: KSSQSVLYSSNNKNYLA（ **配列番号** 332）
CDR 2: WASTRES（ **配列番号** 216）
CDR 3: QQYFATPRT（ **配列番号** 333）

ＴＣＮ－５４８（５０９２＿Ｐ０１）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０４９９】

【化３０４】

CDR 1: KSSQSVLYSSNNKNYLA (配列番号 332)
CDR 2: WASTRES (配列番号 216)
CDR 3: QQYFATPRT (配列番号 333)

ＴＣＮ－５４９（５０９２＿Ｐ０４）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５００】

【化３０５】

CAGGTACAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
ACCCTAACAGTGGTGACACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCACC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTCCCCCTATAG
CAGCAGCTGGTCCTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC (配列番号 334)

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）

【０５０１】

【化３０６】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTG**YYMHWVRQAPGQGLEWMG**WINPNSGDTN**YAQKFQG
RVTMTRDTSITTAYMELSSLRSDDTAVYYCAR**DSPYSSSWSFFDY**WGQGPLVTVSS (配列番号 335)

ＴＣＮ－５４９（５０９２＿Ｐ０４）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０５０２】

【化３０７】

CDR 1: GYYMH (配列番号 336)
CDR 2: WINPNSGDTNYAQKFQG (配列番号 337)
CDR 3: DSPYSSSWSFFDY (配列番号 338)

ＴＣＮ－５４９（５０９２＿Ｐ０４）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０５０３】

【化３０８】

CDR 1: GYTFTG (配列番号 339)
CDR 2: WINPNSGDTN (配列番号 340)
CDR 3: DSPYSSSWSFFDY (配列番号 338)

ＴＣＮ－５４９（５０９２＿Ｐ０４）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５０４】

【化３０９】

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG
CCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAGCCACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGT
TGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTC
ACCCTCATCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAGGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATTTTTCTCCCCTCAC
TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (配列番号 341)

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）

【０５０５】

【化３１０】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSVLYSSNNKSHLA**WYQQKPGQPPKLLIY**WASTRES**GVPDRFSGS
GSGTDFTLIISSLQAEDVAVYYC**QQYYFSPLT**FGGGTKVEIK (配列番号 342)

ＴＣＮ－５４９（５０９２＿Ｐ０４）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０５０６】

【化３１１】
CDR 1: KSSQSVLYSSNNKSHLA (配列番号 343)
CDR 2: WASTRES (配列番号 216)
CDR 3: QQYYFSPLT (配列番号 344)

ＴＣＮ－５４９（５０９２＿Ｐ０４）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０５０７】
【化３１２】
CDR 1: KSSQSVLYSSNNKSHLA (配列番号 343)
CDR 2: WASTRES (配列番号 216)
CDR 3: QQYYFSPLT (配列番号 344)

ＴＣＮ－５５０（５０９６＿Ｆ０６）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５０８】
【化３１３】
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGCCTCCATCAATAGTCACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATGTCT
ATTACAGTGGGAGCACCACCTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCTTATCAGTAGATACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGAACCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCCTTCTATTACTGTGCGAGACATCCCTACGATGTTTT
GACTGGTTCCGGGGACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (配列番号
345)

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）

【０５０９】
【化３１４】
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASINSHYWSWIRQPPGKGLEWIGYVYYSGSTTYNPSLKSRVTLSV
DTSKNQFSLNLSSVTAADTAFYYCARHPYDVLTGSGDWFDPWGQGTLVTVSS (配列番号 346)

ＴＣＮ－５５０（５０９６＿Ｆ０６）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０５１０】
【化３１５】
CDR 1: SHYWS (配列番号 347)
CDR 2: YVYYSGSTTYNPSLKS (配列番号 348)
CDR 3: HPYDVLTGSGDWFDP (配列番号 349)

ＴＣＮ－５５０（５０９６＿Ｆ０６）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０５１１】
【化３１６】
CDR 1: GASINSH (配列番号 350)
CDR 2: YVYYSGSTT (配列番号 351)
CDR 3: HPYDVLTGSGDWFDP (配列番号 349)

ＴＣＮ－５５０（５０９６＿Ｆ０６）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５１２】
【化３１７】
TCCTATGTTCTGACTCAGGCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAATGC
CATTGGAAGTAAAAAAGTTCACTGGTACCAGCACAAGGCAGGCCAGGCCCCTGTACTCGTCGTCTATGATGATACAG
ACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTTGGAGCACGGCCACCCTGACCATCAACAGGGTC
GAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATTTTACCATTGATCATGTGGTCTTCGGCGGAGGGAC
CAAGCTGACCGTTCTA (配列番号 352)

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）

【０５１３】

【化３１８】

SYVLTQAPSVSVAPGQTARITC**GGNAIGSKKVH**WYQHKAGQAPVLVVY**DDTDRPS**GIPERFSGSNSWSTA
TLTINRVEAGDEADYYC**QVWDFTIDHVV**FGGGTKLTVL (**配列番号** 353)

ＴＣＮ－５５０（５０９６＿Ｆ０６）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５１４】

【化３１９】

CDR 1: GGNAIGSKKVH (**配列番号** 354)
CDR 2: DDTDRPS (**配列番号** 355)
CDR 3: QVWDFTIDHVV (**配列番号** 356)

ＴＣＮ－５５０（５０９６＿Ｆ０６）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５１５】

【化３２０】

CDR 1: GGNAIGSKKVH (**配列番号** 354)
CDR 2: DDTDRPS (**配列番号** 355)
CDR 3: QVWDFTIDHVV (**配列番号** 356)

ＴＣＮ－５５１（５２４３＿Ｄ０１）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５１６】

【化３２１】

GAGGTGCAACTGGTTCAGTCTGGATCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGG
CTACAGCTTTAGCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCACATGCCCGGGAAAGGCCTGGAATGGATGGGGATCATTT
ATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATGTCAGCCGACAAGTCCAGCAGC
ACCGTCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATTTATTATTGTGCGAGACGGGGCGGACATAG
TTTTGGATATGGGTCGGGGGGGGACACGCACAGTGAATTCGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGA
GC (**配列番号** 357)

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）

【０５１７】

【化３２２】

EVQLVQSGSEVKKPGESLKISCKGS**GYSFSN**YWIGWVRHMPGKGLEWMG**IIYPGDSDTR**YSPSFQGQVT
MSADKSSSTVYLQWSSLKASDTAIYYCAR**RGGHSFGYGSGGDTHSEFDS**WGQGTLVTVSS (**配列番号** 358)

ＴＣＮ－５５１（５２４３＿Ｄ０１）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５１８】

【化３２３】

CDR 1: NYWIG (**配列番号** 359)
CDR 2: IIYPGDSDTRYSPSFQG (**配列番号** 360)
CDR 3: RGGHSFGYGSGGDTHSEFDS (**配列番号** 361)

ＴＣＮ－５５１（５２４３＿Ｄ０１）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５１９】

【化３２４】

CDR 1: GYSFSN (**配列番号** 362)
CDR 2: IIYPGDSDTR (**配列番号** 363)
CDR 3: RGGHSFGYGSGGDTHSEFDS (**配列番号** 361)

ＴＣＮ－５５１（５２４３＿Ｄ０１）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５２０】

【化３２５】

CAGTCTGTATTGACGCAGTCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCGA
CTCCAACATTGGTGATTATTTTGTATGTTGGTACCAGCACCTCCCAGGAAAACCCCCCCCAACTCCTCATCTATGAAA
ATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACC
GGAATCCAGACCGGGGACGAGGCCGATTACTACTGCGCAACTTGGGATGGCAGCCTGAGTGCTTGGGTGTTCGGCGG
AGGGACCAAGCTGACCGTTCTA (**配列番号** 364)

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）

【０５２１】

【化３２６】

QSVLTQSPSVSAAPGQKVTISC**SGSDSNIGDYFVC**WYQHLPGKPPQLLIY**ENNKRPS**GIPDRFSGSKSGTSA
TLGITGIQTGDEADYYC**ATWDGSLSAWV**FGGGTKLTVL (**配列番号** 365)

ＴＣＮ－５５１（５２４３＿Ｄ０１）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５２２】

【化３２７】

CDR 1: SGSDSNIGDYFVC (**配列番号** 366)
CDR 2: ENNKRPS (**配列番号** 367)
CDR 3: ATWDGSLSAWV (**配列番号** 368)

ＴＣＮ－５５１（５２４３＿Ｄ０１）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５２３】

【化３２８】

CDR 1: SGSDSNIGDYFVC (**配列番号** 366)
CDR 2: ENNKRPS (**配列番号** 367)
CDR 3: ATWDGSLSAWV (**配列番号** 368)

ＴＣＮ－５５２（５２４９＿Ｉ２３）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５２４】

【化３２９】

CAGGTCCAAGTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAGGGTCTCCTGCCAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCATGAATTATGCTATCATTTGGGTGCGACGGGCCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTGTCTTTCCTACACCAAACTACGCACAGATGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTTCCACGGACGAATCCAGGAGC
ACATCCTTCTTGGAACTGACCAACCTGAGATATGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGCGAATTTATCACGG
TGGTAACTCCGGCTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (**配列番号** 369)

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）

【０５２５】

【化３３０】

QVQVVQSGAEVKKPGSSVRVSCQAS**GGTFMN**YAIIWVRRAPGQGLEWMG**GIIPVFPTPN**YAQMFQGRV
TISTDESRSTSFLELTNLRYEDTAVYYCAR**RIYHGGNSGFDF**WGQGTLVTVSS (**配列番号** 370)

ＴＣＮ－５５２（５２４９＿Ｉ２３）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５２６】

【化３３１】

CDR 1: NYAII (**配列番号** 371)
CDR 2: GIIPVFPTPNYAQMFQG (**配列番号** 372)
CDR 3: RIYHGGNSGFDF (**配列番号** 373)

ＴＣＮ－５５２（５２４９＿Ｉ２３）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５２７】

【化３３２】

CDR 1: GGTFMN (**配列番号** 374)
CDR 2: GIIPVFPTPN (**配列番号** 375)
CDR 3: RIYHGGNSGFDF (**配列番号** 373)

ＴＣＮ－５５２（５２４９＿Ｉ２３）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５２８】

【化３３３】

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTGGCAACTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCAT
CCAACAGGGCCCCTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTCGCGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAAGTGGCCTCCCATGTACAGTTTTGGCCATGG
GACCAAGCTGGAGATCAAA（ **配列番号** 376）

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）

【０５２９】

【化３３４】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVGNYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DSSNRAP**GIPARFSGSGSGTDFT
LTISSLAPEDFAVYYC**QQRSKWPPMYS**FGHGTKLEIK（ **配列番号** 377）

ＴＣＮ－５５２（５２４９＿Ｉ２３）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５３０】

【化３３５】

CDR 1: RASQSVGNYLA（ **配列番号** 378）
CDR 2: DSSNRAP（ **配列番号** 379）
CDR 3: QQRSKWPPMYS（ **配列番号** 380）

ＴＣＮ－５５２（５２４９＿Ｉ２３）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５３１】

【化３３６】

CDR 1: RASQSVGNYLA（ **配列番号** 378）
CDR 2: DSSNRAP（ **配列番号** 379）
CDR 3: QQRSKWPPMYS（ **配列番号** 380）

ＴＣＮ－５５３（５２６１＿Ｃ１８）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５３２】

【化３３７】

CAGGTCCAGGTGGTGCAGTCTGGGACTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCCAGACTTCTGG
AGGCAGGTTCATGAGTTATGCTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGCATCG
TCCCTGTCTTCGGAACAGCAAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATCACCACGGACGATTCCACGCGC
ACAGCCTATATGGAGTTGAGCAGCCTGAGAAGTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGGGTTCCGATACGGCTCTGG
TTACGGGTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC（ **配列番号** 381）

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）

【０５３３】

【化３３８】

QVQVVQSGTEVKKPGSSVKVSCQTS**GGRFMS**YAITWVRQAPGQGLEWMG**GIVPVFGTAN**YAQKFQGR
VTITTDDSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCGF**RYGSGYGFDS**WGQGTLVTVSS（ **配列番号** 382）

ＴＣＮ－５５３（５２６１＿Ｃ１８）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５３４】

【化３３９】

CDR 1: SYAIT（ **配列番号** 383）
CDR 2: GIVPVFGTANYAQKFQG（ **配列番号** 384）
CDR 3: RYGSGYGFDS（ **配列番号** 385）

ＴＣＮ－５５３（５２６１＿Ｃ１８）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５３５】

【化３４０】

CDR 1: GGRFMS (配列番号 386)
CDR 2: GIVPVFGTAN (配列番号 387)
CDR 3: RYGSGYGFDS (配列番号 385)

ＴＣＮ－５５３（５２６１＿Ｃ１８）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５３６】

【化３４１】

GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTATCAGAAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTG
CTTCCACTAGGGCCACTGGCATCCCGGACCGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAGCATCAGT
AGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCACTTTGGTACCTCAGTCTTCACTTTCGGCGGAGGGAC
CAAGGTTGAGATCAAA (配列番号 388)

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）

【０５３７】

【化３４２】

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQKKPGQAPRLLIY**GASTRAT**GIPDRFTGSGSGTDFT
LSISRLEPEDFAVYYC**QHFGTSVFT**FGGGTKVEIK (配列番号 389)

ＴＣＮ－５５３（５２６１＿Ｃ１８）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５３８】

【化３４３】

CDR 1: RASQSVSSSYLA (配列番号 203)
CDR 2: GASTRAT (配列番号 181)
CDR 3: QHFGTSVFT (配列番号 390)

ＴＣＮ－５５３（５２６１＿Ｃ１８）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５３９】

【化３４４】

CDR 1: RASQSVSSSYLA (配列番号 203)
CDR 2: GASTRAT (配列番号 181)
CDR 3: QHFGTSVFT (配列番号 390)

ＴＣＮ－５５４（５２７７＿Ｍ０５）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５４０】

【化３４５】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGATCTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG
CTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATATTCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG
GATGGGATGGATCAACCCTGAAAGTGGTGACACAAAGTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATG
ACCAGGGACACGTCCATCACCACAGCCTACATGGAGCTGGGTAGGCTGAGATCCGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGATGTAAGTACGACCTGGAGCTGGTTCGCCCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC
CGTCTCGAGC (配列番号 391)

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）

【０５４１】

【化３４６】

QVQLVQSGADLKKPGASVKVSCKAS**GYTFT**D**YYIH**WVRQAPGQGLEWMG**WINPESGDTKY**AQKFQGR
VTMTRDTSITTAYMELGRLRSDDTAVYYCAR**DVSTTWSWFAP**WGQGTLVTVSS (配列番号 392)

ＴＣＮ－５５４（５２７７＿Ｍ０５）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５４２】

【化３４７】

CDR 1: DYYIH (配列番号 393)

【０５４３】
【化３４８】
CDR 2: WINPESGDTKYAQKFQG (**配列番号** 394)
CDR 3: DVSTTWSWFAP (**配列番号** 395)

ＴＣＮ－５５４（５２７７＿Ｍ０５）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：
【０５４４】
【化３４９】
CDR 1: GYTFTD (**配列番号** 396)
CDR 2: WINPESGDTK (**配列番号** 397)
CDR 3: DVSTTWSWFAP (**配列番号** 395)

ＴＣＮ－５５４（５２７７＿Ｍ０５）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０５４５】
【化３５０】
GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCAGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAGGTCCAG
CCAGAGTATTTTCCACAACTCCAACAATGAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGC
TGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTC
ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATAATGCTCCGCTCAC
TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (**配列番号** 398)

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）
【０５４６】
【化３５１】
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**RSSQSIFHNSNNENYLA**WYQQKPGQPPKLLIY**WASTRES**GVPDRFSGS
GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFC**QQYYNAPLT**FGGGTKVEIK (**配列番号** 399)

ＴＣＮ－５５４（５２７７＿Ｍ０５）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：
【０５４７】
【化３５２】
CDR 1: RSSQSIFHNSNNENYLA (**配列番号** 400)
CDR 2: WASTRES (**配列番号** 216)
CDR 3: QQYYNAPLT (**配列番号** 401)

ＴＣＮ－５５４（５２７７＿Ｍ０５）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：
【０５４８】
【化３５３】
CDR 1: RSSQSIFHNSNNENYLA (**配列番号** 400)
CDR 2: WASTRES (**配列番号** 216)
CDR 3: QQYYNAPLT (**配列番号** 401)

ＴＣＮ－５５５（５２４６＿Ｌ１６）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０５４９】
【化３５４】
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCATGCACGGCTTCTGG
AGGCATCTTCAGGAAGAATGCAATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCGCAGTCTTTAACACAGCAAATTACGCGCAGAAGTTCCAGAACAGAGTCAAAATTACCGCAGACGAGTCAGGCAAT
ACGGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGACATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTCACCCAAAATATTT
CTATGGTTCGGGGAGTTATCCGGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (**配列番号** 402)

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）
【０５５０】

【化３５５】

QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCTAS**GGIFRK**NAIS**WVRQAPGQGLEWMG**GIIAVFNTANYAQKFQNRVK
ITADESGNTAYMELSSLTSDDTAVYYCAS**HPKYFYGSGSYPDF**WGQGTLVTVSS (**配列番号** 403)

ＴＣＮ－５５５（５２４６＿Ｌ１６）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５５１】

【化３５６】

CDR 1: KNAIS (**配列番号** 62)
CDR 2: GIIAVFNTANYAQKFQN (**配列番号** 58)
CDR 3: HPKYFYGSGSYPDF (**配列番号** 59)

ＴＣＮ－５５５（５２４６＿Ｌ１６）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５５２】

【化３５７】

CDR 1: GGIFRK (**配列番号** 60)
CDR 2: GIIAVFNTAN (**配列番号** 61)
CDR 3: HPKYFYGSGSYPDF (**配列番号** 59)

ＴＣＮ－５５５（５２４６＿Ｌ１６）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５５３】

【化３５８】

CAATCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAATCACCATCTCCTGTACTGGTGGCAG
CAGTGATATTGGTGCTTCTAACTCTGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCGTTATTTTTG
ATGTCACTGAGCGACCCTCAGGGGTCCCGCATCGGTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTC
TCTGGGCTCCAGCCTGACGACGAGGCTGATTATTTCTGCTGCGCATATGGAGGCAAATATCTTGTGGTCTTCGGCGG
AGGGACCAAGGTGACCGTTCTA (**配列番号** 404)

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）

【０５５４】

【化３５９】

QSALTQPRSVSGSPGQSITISC**TGGSSDIGASNSVS**WYQQHPGKAPKLVIF**DVTERPS**GVPHRFSGSKSGNT
ASLTVSGLQPDDEADYFC**CAYGGKYLVV**FGGGTKVTVL (**配列番号** 405)

ＴＣＮ－５５５（５２４６＿Ｌ１６）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５５５】

【化３６０】

CDR 1: TGGSSDIGASNSVS (**配列番号** 406)
CDR 2: DVTERPS (**配列番号** 66)
CDR 3: CAYGGKYLVV (**配列番号** 67)

ＴＣＮ－５５５（５２４６＿Ｌ１６）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５５６】

【化３６１】

CDR 1: TGGSSDIGASNSVS (**配列番号** 406)
CDR 2: DVTERPS (**配列番号** 66)
CDR 3: CAYGGKYLVV (**配列番号** 67)

ＴＣＮ－５５６（５０８９＿Ｋ１２）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５５７】

【化３６２】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG
CTTCTGGATACACCTTCATCGGCTATGATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG
GATGGGATGGATCAACGCTAAAAGAGGTGGCACAAACTATGCACAAAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATG
ACCAGGGACACGTCTATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAACAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGAGGGGTGGGGTCACGAACTACGATTTTTGGAGTTCTCAACCCGGAATTTGACTACTG
GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (**配列番号** 407)

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）

【０５５８】

【化３６３】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIGYDMHWVRQAPGQGLEWMGWINAKRGGTNYAQKFQG
RVTMTRDTSISTAYMELNSLRSDDTAVYYCARGVGSRTTIFGVLNPEFDYWGQGTLVTVSS (配列番号 408)

ＴＣＮ－５５６（５０８９＿Ｋ１２）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５５９】

【化３６４】

CDR 1: GYDMH (配列番号 409)
CDR 2: WINAKRGGTNYAQKFQG (配列番号 410)
CDR 3: GVGSRTTIFGVLNPEFDY (配列番号 411)

ＴＣＮ－５５６（５０８９＿Ｋ１２）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５６０】

【化３６５】

CDR 1: GYTFIG (配列番号 412)
CDR 2: WINAKRGGTN (配列番号 413)
CDR 3: GVGSRTTIFGVLNPEFDY (配列番号 411)

ＴＣＮ－５５６（５０８９＿Ｋ１２）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５６１】

【化３６６】

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGATCCAG
CAGTGACGTTGGTGGTTATGACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCCTGATTTATG
AGGTCACTAAGCGGCCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGCGGGCAACTACAATCATGTCTTCGGACC
TGGGACCAAGGTCACCGTTCTA (配列番号 414)

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）

【０５６２】

【化３６７】

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGSSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGN
TASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGNYNHVFGPGTKVTVL (配列番号 415)

ＴＣＮ－５５６（５０８９＿Ｋ１２）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５６３】

【化３６８】

CDR 1: TGSSSDVGGYDYVS (配列番号 416)
CDR 2: EVTKRPS (配列番号 417)
CDR 3: SSYAGNYNHV (配列番号 418)

ＴＣＮ－５５６（５０８９＿Ｋ１２）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５６４】

【化３６９】

CDR 1: TGSSSDVGGYDYVS (配列番号 416)
CDR 2: EVTKRPS (配列番号 417)
CDR 3: SSYAGNYNHV (配列番号 418)

ＴＣＮ－５５７（５０８１＿Ａ０４）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５６５】

【化３７０】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ACACACCTTCACCGGCTACTACATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
ACCCTGACAGTGGTGCCACCAGTTCTGCACAGAACTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCGGGGACACGTCCTCTAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGTAGGCTGAGTTTTGACGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGTACTGTTTACCAG
TCCTTTTGACTTCTGGGGTGAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC（ **配列番号** 419)

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）

【０５６６】

【化３７１】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GHTFTG**YYIH**WVRQAPGQGLEWMG**WINPDSGATS**SAQNFQGR**
VTMTGDTSSSTAYMELSRLSFDDTAVYYCAR**VLFTSPFDF**WGEGTLVTVSS (**配列番号** 420)

ＴＣＮ－５５７（５０８１＿Ａ０４）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０５６７】

【化３７２】

CDR 1: GYYIH (**配列番号** 421)
CDR 2: WINPDSGATSSAQNFQG (**配列番号** 422)
CDR 3: VLFTSPFDF (**配列番号** 423)

ＴＣＮ－５５７（５０８１＿Ａ０４）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０５６８】

【化３７３】

CDR 1: GHTFTG (**配列番号** 424)
CDR 2: WINPDSGATS (**配列番号** 425)
CDR 3: VLFTSPFDF (**配列番号** 423)

ＴＣＮ－５５７（５０８１＿Ａ０４）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５６９】

【化３７４】

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGGCTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGGCTCCAGCAC
TGGAGCTGTCACCAGGGGTCATTATCCCTATTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGGCACTCATTTATG
ATAGTGCAGGCAACAGACACTCCTGGACTCCCGCCCGATTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGACC
CTTTCGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGAGTATTACTGCTTGCTCTCCTATAGTGGTGTCTGGGTGTTCGGCGG
AGGGACGAAGCTGACCGTTCTA（ **配列番号** 426)

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）

【０５７０】

【化３７５】

QAVVTQEPSLAVSPGGTVTLTC**GSSTGAVTRGHYPY**WFQQKPGQAPRALIY**DSAGNRHS**WTPARFSGSL
LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC**LLSYSGVWV**FGGGTKLTVL (**配列番号** 427)

ＴＣＮ－５５７（５０８１＿Ａ０４）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０５７１】

【化３７６】

CDR 1: GSSTGAVTRGHYPY (**配列番号** 428)
CDR 2: DSAGNRHS (**配列番号** 429)
CDR 3: LLSYSGVWV (**配列番号** 430)

ＴＣＮ－５５７（５０８１＿Ａ０４）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０５７２】

【化３７７】

CDR 1: GSSTGAVTRGHYPY (**配列番号** 428)
CDR 2: DSAGNRHS (**配列番号** 429)
CDR 3: LLSYSGVWV (**配列番号** 430)

ＴＣＮ－５５８（５２４８＿Ｈ１０ｂ）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５７３】

【化３７８】

CAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGGAGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGACCTCGGTGAAGGTCTCCTGCACGGCCTCTGG
AAGTGTCTTCACCAATTATGGAATTAGTTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTCTCTTTGGCGCAGCCAAGTACGCACAGAAATTCCAGGGCAGAGTCACCATCACAGCGGACGAATCCACGAAG
ACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGACATCTAAAGACACGGCCATATATTTCTGTGCGAAGGCCCCCCGTGTCTA
CGAGTACTACTTTGATCAGTGGGGCCAGGGAACCCCAGTCACCGTCTCCTCA（ **配列番号** 431）

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）

【０５７４】

【化３７９】

QVQLVQSGSEVKKPGTSVKVSCTAS**GSVFTN**<u>**YGIS**</u>WVRQAPGQGLEWMG**GIIPLFGAAK**<u>**YAQKFQG**</u>RVT
ITADESTKTVYMELSRLTSKDTAIYFCAK**APRVYEYYFDQ**WGQGTPVTVSS（ **配列番号** 173）

ＴＣＮ－５５８（５２４８＿Ｈ１０ｂ）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５７５】

【化３８０】

CDR 1: NYGIS（ **配列番号** 174）
CDR 2: GIIPLFGAAKYAQKFQG（ **配列番号** 175）
CDR 3: APRVYEYYFDQ（ **配列番号** 176）

ＴＣＮ－５５８（５２４８＿Ｈ１０ｂ）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５７６】

【化３８１】

CDR 1: GSVFTN（ **配列番号** 177）
CDR 2: GIIPLFGAAK（ **配列番号** 178）
CDR 3: APRVYEYYFDQ（ **配列番号** 176）

ＴＣＮ－５５８（５２４８＿Ｈ１０ｂ）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５７７】

【化３８２】

GAAATAGTGATGACGCAGTTTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGGGAACGAGTCACCCTCTCCTGTAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAACAATTTAGCCTGGTACCAGCAAAAACCTGGCCAGCCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCAT
CTACCAGGGCCACGGGTGTCCCAGCCAAGTTCAGTGGCACTGGGTCTGGCACAGAGTTCACTCTCAGCATCAGCAGC
CTGCAGTCCGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATCACAACTGGCCTCCCTCGTACAGTTTTGGCCTGGG
GACCAAGCTGGAGATCAAA（ **配列番号** 432）

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）

【０５７８】

【化３８３】

EIVMTQFPATLSVSPGERVTLSC**RASQSVSNNLA**WYQQKPGQPPRLLIY**DASTRAT**GVPAKFSGTGSGTEF
TLSISSLQSEDFAVYYC**QQYHNWPPSYS**FGLGTKLEIK（ **配列番号** 124）

ＴＣＮ－５５８（５２４８＿Ｈ１０ｂ）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０５７９】

【化３８４】

CDR 1: RASQSVSNNLA（ **配列番号** 125）
CDR 2: DASTRAT（ **配列番号** 126）
CDR 3: QQYHNWPPSYS（ **配列番号** 127）

ＴＣＮ－５５８（５２４８＿Ｈ１０ｂ）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０５８０】

【化３８５】
CDR 1: RASQSVSNNLA (**配列番号** 125)
CDR 2: DASTRAT (**配列番号** 126)
CDR 3: QQYHNWPPSYS (**配列番号** 127)

ＴＣＮ－５５９（５０９７＿Ｇ０８）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５８１】
【化３８６】

CAAGAGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTAG
AAAGTCCTTCATTGGCTACTATGTACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
GCCCTGACAGTGATGCCACAAAGTACGCACAGAAGTTTCAGGGCTCCGTCATCATGACCAGGGACACGTCCGTCAGC
ACAGTGTACATGGAGCTGAGTAGGCTGACATCTGACGACACGGCCCTTTATTACTGTCTCCTTTTTCGAGGTGGAAA
CTCCCTCTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (**配列番号** 433)

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）

【０５８２】
【化３８７】

QEQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**RKSFIG** **YYVH** WVRQAPGQGLEWMG**WISPDSDATK** **YAQKFQGS**
VIMTRDTSVSTVYMELSRLTSDDTALYYCLL**FRGGNSLS** WGQGTLVTVSS (**配列番号** 434)

ＴＣＮ－５５９（５０９７＿Ｇ０８）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０５８３】
【化３８８】

CDR 1: GYYVH (**配列番号** 435)
CDR 2: WISPDSDATKYAQKFQG (**配列番号** 436)
CDR 3: FRGGNSLS (**配列番号** 437)

ＴＣＮ－５５９（５０９７＿Ｇ０８）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０５８４】
【化３８９】

CDR 1: RKSFIG (**配列番号** 438)
CDR 2: WISPDSDATK (**配列番号** 439)
CDR 3: FRGGNSLS (**配列番号** 437)

ＴＣＮ－５５９（５０９７＿Ｇ０８）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５８５】
【化３９０】

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACCCTCACCTGTGGCTCCAGCAC
TGGACCTGTCACCAGTGGTCATTATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGACATTGATTTCTG
CTACATCCAACACACACTCCTGGACACCTGCCCGCTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAGAGCTGCCCTGACCCTT
TCGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGACTATTATTGCTTTCTCTCCTACAGTGGTGCTTGGGTGTTCGGCGGAGG
GACCACGCTGACCGTTCTA (**配列番号** 440)

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）

【０５８６】
【化３９１】

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**GSSTGPVTSGHYPY** WFQQKPGQAPRTLIS**ATSNTHS** WTPARFSGSLLGG
RAALTLSGAQPEDEADYYC**FLSYSGAWV** FGGGTTLTVL (**配列番号** 441)

ＴＣＮ－５５９（５０９７＿Ｇ０８）軽鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０５８７】

【化３９２】
CDR 1: GSSTGPVTSGHYPY (配列番号 442)
CDR 2: ATSNTHS (配列番号 443)
CDR 3: FLSYSGAWV (配列番号 444)

ＴＣＮ－５５９（５０９７＿Ｇ０８）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０５８８】

【化３９３】
CDR 1: GSSTGPVTSGHYPY (配列番号 442)
CDR 2: ATSNTHS (配列番号 443)
CDR 3: FLSYSGAWV (配列番号 444)

ＴＣＮ－５６０（５０８４＿Ｐ１０）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５８９】

【化３９４】

GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTTATCTTTAGAAATTACTGGATGAGCTGGGTCCGGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAA
AACAAGATGGAAGAGAGAAGTACTATGTGGACTCTCTGAGGGGCCGAGTCAACATCTCCAGAGACAACGCCGAGAAC
TCATTGTATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTTTATTTCTGTGCGAGAGCTCGGATGGTGGT
GGTTACTGGCGATGGTTTTGATGTCTGGGGCCATGGGACAATGGTCACCGTCTCGAGC (配列番号 445)

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）

【０５９０】

【化３９５】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFRN**YWMS**WVRQAPGKGLEWVA**NIKQDGREKYYVDSLRG**RV
NISRDNAENSLYLHMNSLRVEDTAVYFCAR**ARMVVVTGDGFDV**WGHGTMVTVSS (配列番号 446)

ＴＣＮ－５６０（５０８４＿Ｐ１０）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ ＣＤＲ：

【０５９１】

【化３９６】
CDR 1: NYWMS (配列番号 447)
CDR 2: NIKQDGREKYYVDSLRG (配列番号 448)
CDR 3: ARMVVVTGDGFDV (配列番号 449)

ＴＣＮ－５６０（５０８４＿Ｐ１０）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ：

【０５９２】

【化３９７】
CDR 1: GFIFRN (配列番号 450)
CDR 2: NIKQDGREKY (配列番号 451)
CDR 3: ARMVVVTGDGFDV (配列番号 449)

ＴＣＮ－５６０（５０８４＿Ｐ１０）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：

【０５９３】

【化３９８】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGAATATTAAGAGGTATTTCAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAT
CCAATTTAGAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGT

【０５９４】

【化３９９】

CTGCAACCTGAGGATTTTGCGACTTATTACTGTCAGCAGAGTTTCAGTAAATCGTGGACATTCGGCCAAGGGACCAA
CGTGGACATCAAA (配列番号 452)

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）

【０５９５】
【化４００】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQNIKRYFN**WYQQKPGKAPKLLIY**AASNLEN**GVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYC**QQSFSKSWT**FGQGTNVDIK (**配列番号** 453)

ＴＣＮ－５６０（５０８４＿Ｐ１０）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：
【０５９６】
【化４０１】

CDR 1: RASQNIKRYFN (**配列番号** 454)
CDR 2: AASNLEN (**配列番号** 455)
CDR 3: QQSFSKSWT (**配列番号** 456)

ＴＣＮ－５６０（５０８４＿Ｐ１０）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：
【０５９７】
【化４０２】

CDR 1: RASQNIKRYFN (**配列番号** 454)
CDR 2: AASNLEN (**配列番号** 455)
CDR 3: QQSFSKSWT (**配列番号** 456)

ＴＣＮ－５６４（５２５６＿Ａ１７ｂ）重鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０５９８】
【化４０３】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGACGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGACGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCAGCTTCAGCAACTATGGAATCAACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGGGAATCA
TCCCTCTCATTAATGCACCGAACTACGCACCGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACGATTACCGCGGACATGTTCTCGAAT
ATAGTCTCCTTGCAGTTGACCAGCCTGAGAACTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGACGAAAAATGACTAC
GGCTATTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA(**配列番号** 152)

ＴＣＮ－５６４（５２５６＿Ａ１７ｂ）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）
【０５９９】
【化４０４】

QVQLVQSGADVKKPGSSVTVSCKAS**GGSFSN**YGINWVRQAPGQGLEWMG**GIIPLINAPN**YAPKFQGRVT
ITADMFSNIVSLQLTSLRTDDTAVYYCAR**RKMTTAIDY**WGQGTLVTVSS (**配列番号** 153)

ＴＣＮ－５６４（５２５６＿Ａ１７ｂ）ガンマ重鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：
【０６００】
【化４０５】

CDR 1: NYGIN (**配列番号** 154)
CDR 2: GIIPLINAPNYAPKFQG (**配列番号** 155)
CDR 3: RKMTTAIDY (**配列番号** 156)

ＴＣＮ－５６４（５２５６＿Ａ１７ｂ）ガンマ重鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：
【０６０１】
【化４０６】

CDR 1: GGSFSN (**配列番号** 49)
CDR 2: GIIPLINAPN (**配列番号** 158)
CDR 3: RKMTTAIDY (**配列番号** 156)

ＴＣＮ－５６４（５２５６＿Ａ１７ｂ）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：
【０６０２】
【化４０７】

CAGCCTGTGTTGAGTCAGCCACCTTCTGCATCGGCCTCCCTGGGAGCCTCCGTCACACTCACCTGCACCCTGAGTAG
CGGCTTCGATAATTATCAAGTGGCCTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGCTTTGTGATGCGGGTGGGCA
ATGGTGGGAATGTGGCTTCCAAGGGGGATGGCATTCCTGATCGTTTCTCAGTCTCGGGCTCAGGCCTGAATCGGTAC
CTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGACGATGAGAGTGACTATTATTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGGAACAACTT
CGTGTCCCCTTATGTGTTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTTCTA (**配列番号** 523)

ＴＣＮ－５６４（５２５６＿Ａ１７ｂ）軽鎖可変領域アミノ酸配列（Ｋａｂａｔ　ＣＤＲは太字、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲは下線）

【０６０３】

【化４０８】

QPVLSQPPSASASLGASVTLTC**TLSSGFDNYQVA**WYQQRPGKGPRFVMR**VGNGGNVASKGD**GIPDRFSV
SGSGLNRYLTIKNIQEDDESDYYC**GADHGSGNNFVSPYV**FGGGTKLTVL (配列番号 519)

ＴＣＮ－５６４（５２５６＿Ａ１７ｂ）軽鎖Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ：

【０６０４】

【化４０９】

CDR 1: TLSSGFDNYQVA (配列番号 520)
CDR 2: VGNGGNVASKGD (配列番号 521)
CDR 3: GADHGSGNNFVSPYV (配列番号 522)

ＴＣＮ－５６４（５２５６＿Ａ１７ｂ）軽鎖Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ：

【０６０５】

【化４１０－１】

CDR 1: TLSSGFDNYQVA (配列番号 520)
CDR 2: VGNGGNVASKGD (配列番号 521)
CDR 3: GADHGSGNNFVSPYV (配列番号 522)

本発明は、単離された完全にヒトのモノクローナル抗ＨＡ抗体またはその断片を提供し、ここで上記抗体は、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２を含む可変重鎖（V_H）領域を含み、ここで上記V_H領域は、ヒトＩＧＨＶ１（または特に、ＩＧＨＶ１－１８、ＩＧＨＶ１－２、ＩＧＨＶ１－６９、ＩＧＨＶ１－８）、ＩＧＨＶ２（または特に、ＩＧＨＶ２－５）、ＩＧＨＶ３（または特に、ＩＧＨＶ３－３０、ＩＧＨＶ３－３３、ＩＧＨＶ３－４９、ＩＧＨＶ３－５３、６６、ＩＧＨＶ３－７）、ＩＧＨＶ４（または特に、ＩＧＨＶ４－３１、ＩＧＨＶ４－３４、ＩＧＨＶ４－３９、ＩＧＨＶ４－５９、ＩＧＨＶ４－６１）、もしくはＩＧＨＶ５（または特に、ＩＧＨＶ５－５１）のV_H生殖系列配列またはそれらの対立遺伝子、あるいは上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列遺伝子配列またはそれら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。一態様では、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列配列と相同である核酸配列は、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５のV_H生殖系列配列またはそれら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としては、

【０６０６】

【化４１０－２】

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

が挙げられるが、これらに限定されない。各対立遺伝子に対する例示的な配列は、以下に提供される。

【０６０７】

【化４１１】

IGHV1-18*01ヌクレオチド配列(配列番号457)

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
TTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
GCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

【０６０８】

【化４１２】

IGHV1-2*02 ヌクレオチド配列(配列番号 458)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
ACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV1-2*04 ヌクレオチド配列(配列番号 459)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA
ACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCTGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA

IGHV1-69*01 ヌクレオチド配列(配列番号 460)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV1-69*05 ヌクレオチド配列(配列番号 461)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCACGGACGAATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA

IGHV1-69*06 ヌクレオチド配列(配列番号 462)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV1-69*12 ヌクレオチド配列(配列番号 463)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
AGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCA
TCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV1-8*01 ヌクレオチド配列(配列番号 464)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
ATACACCTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGA
ACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTCCATAAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGG

IGHV2-5*10 ヌクレオチド配列(配列番号 465)

CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGG
GTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAC
TCATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAA
AACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGG

IGHV3-30-3*01 ヌクレオチド配列(配列番号 466)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT

【０６０９】

【化４１３】

CATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA

IGHV3-30*03 ヌクレオチド配列(配列番号 467)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT
CATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV3-30*18 ヌクレオチド配列(配列番号 468)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT
CATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGA

IGHV3-33*05 ヌクレオチド配列(配列番号 469)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGG
ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT
CATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV3-49*04 ヌクレオチド配列(配列番号 470)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG
ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA
GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTCC
AAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACTAGAGA

IGHV3-53*01 ヌクレオチド配列(配列番号 471)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
GTTCACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTT
ATAGCGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG
CTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV3-66*03 ヌクレオチド配列(配列番号 472)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCATGAGGTGAAGCAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
TTACAGTTTCACCACCTATGGTATGAATTGGGTGCCACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGTTCA
ACACCTACACTGGGAACCCAACATATGCCCAGGGCTTCACAGGACGGTTTGTCTTCTCCATGGACACCTCTGCCAGC
ACAGCATACCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACATGGCCATGTATTACTGTGCGAGATA

IGHV3-7*01 ヌクレオチド配列(配列番号 473)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAA
AGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAC
TCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV4-31*03 ヌクレオチド配列(配列番号 474)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGT
ACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

【０６１０】

【化４１４】

IGHV4-31*06 ヌクレオチド配列(配列番号 475)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGT
ACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTG

IGHV4-34*01 ヌクレオチド配列(配列番号 476)

CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGA
GTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACA

IGHV4-34*02 ヌクレオチド配列(配列番号 477)

CAGGTGCAGCTACAACAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGG
TGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCA
ATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG

IGHV4-34*03 ヌクレオチド配列(配列番号 478)

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGG
TGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCA
ATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTG

IGHV4-34*12 ヌクレオチド配列(配列番号 479)

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGG
TGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCA
TTCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG
TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA

IGHV4-39*01 ヌクレオチド配列(配列番号 480)

CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGA
GTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACA

IGHV4-59*01 ヌクレオチド配列(配列番号 481)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTAAAGACTGGAGGGGTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG
GATTCACCTTCAGTAGCTCTGCTATGCACTGGGTCCACCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAGTGGGTCTCAGTTATT
AGTACAAGTGGTGATACCGTACTCTACACAGACTCTGTGAAGGGCTGATTCACCATCTCTAGAGACAATGCCCAGAA
TTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGACGACATGGCTGTGTATTACTGTGTGAAAGA

IGHV4-59*03 ヌクレオチド配列(配列番号 482)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCT
ATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAA
TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG

IGHV4-61*01 ヌクレオチド配列(配列番号 483)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
TGGCTCCGTCAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGT

【０６１１】

【化４１５】

ATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG
AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

IGHV4-61*08 ヌクレオチド配列(配列番号 484)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCATGAGGTGAAGCAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG
TTACAGTTTCACCACCTATGGTATGAATTGGGTGCCACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGTTCA
ACACCTACACTGGGAACCCAACATATGCCCAGGGCTTCACAGGACGGTTTGTCTTCTCCATGGACACCTCTGCCAGC
ACAGCATACCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACATGGCCATGTATTACTGTGCGAGATA

IGHV5-51*01 ヌクレオチド配列(配列番号 485)

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGG
ATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCT
ATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGC
ACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACA

本発明の特定の実施形態では、上記抗体は、ヒトＩＧＫＶ１（または特に、ＩＧＫＶ１－１７、ＩＧＫＶ１－２７、ＩＧＫＶ１－３９、ＩＧＫＶ１Ｄ－３９、ＩＧＫＶ１－５）、ＩＧＫＶ２（または特に、ＩＧＫＶ２－３０）、ＩＧＫＶ３（または特に、ＩＧＫＶ３－１１、ＩＧＫＶ３－１５、ＩＧＫＶ３－２０）、ＩＧＫＶ４（または特に、ＩＧＫＶ４－１、ＩＧＫＶ４－１）、ＩＧＬＶ１（または特に、ＩＧＬＶ１－４０、ＩＧＬＶ１－４４、ＩＧＬＶ１－５５）、ＩＧＬＶ２（または特に、ＩＧＬＶ２－１１、ＩＧＬＶ２－１４、ＩＧＬＶ２－８）、ＩＧＬＶ３（または特に、ＩＧＬＶ３－２１またはＩＧＬＶ３－２５）、ＩＧＬＶ７（または特に、ＩＧＬＶ７－４３またはＩＧＬＶ７－４６）、もしくはＩＧＬＶ９（または特に、ＩＧＬＶ９－４９）またはそれらの対立遺伝子、V_L生殖系列遺伝子配列ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９またはそれらの対立遺伝子、あるいは上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９のV_L生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立遺伝子と相同であるヌクレオチド酸（ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ　ａｃｉｄ）配列によってコードされる可変軽鎖（ＶＬ）領域をさらに含む。さらに、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９のV_L生殖系列配列またはそれらの対立遺伝子と相同である核酸配列は、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９のV_L生殖系列配列またはそれらの対立遺伝子と少なくとも６５％相同である。

【０６１２】

【化４１６】

IGKV1-17*01 ヌクレオチド配列(配列番号 486)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCAT
CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCC

IGKV1-27*01 ヌクレオチド配列(配列番号 487)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAG
TCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAT
CCACTTTGCAATCAGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCTCC

IGKV1-39*01 ヌクレオチド配列(配列番号 488)

【０６１３】

【化４１７】

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAT
CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGT
CTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCC

IGKV1D-39*01 ヌクレオチド配列(配列番号 489)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAG
TCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCAT
CCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGT
CTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCC

IGKV1-5*03 ヌクレオチド配列(配列番号 490)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAG
TCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGT
CTAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTCTCC

IGKV2-30*02 ヌクレオチド配列(配列番号 491)

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCC
TAATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACA
CTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCTCC

IGKV3-11*01 ヌクレオチド配列(配列番号 492)

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCAT
CCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCC

IGKV3-15*01 ヌクレオチド配列(配列番号 493)

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCAT
CCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCC

IGKV3-20*01 ヌクレオチド配列(配列番号 494)

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG
TCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTG
CATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC
AGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCC

IGKV4-1*01 ヌクレオチド配列(配列番号 495)

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAG
CCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGC
TGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTC
ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCTCC

IGLV1-40*01 ヌクレオチド配列(配列番号 496)

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAG
CTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATCTATG
GTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATC
ACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGTTC

【０６１４】

【化４１８】

IGLV1-44*01 ヌクレオチド配列(配列番号 497)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAG
CTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGTA
ATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGT
GGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTCC

IGLV1-51*02 ヌクレオチド配列(配列番号 498)

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAG
CTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATCTATGAAA
ATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACC
GGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCTGG

IGLV2-11*01 ヌクレオチド配列(配列番号 499)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAG
CAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATG
ATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTTC

IGLV2-14*01 ヌクレオチド配列(配列番号 500)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAG
CAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATG
AGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAGCAGCAGCACTCTC

IGLV2-8*01 ヌクレオチド配列(配列番号 501)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAG
CAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATG
AGGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGCAGGCAGCAACAATTTC

IGLV3-21*02 ヌクレオチド配列(配列番号 502)

TCCTATGAGCTGACACAGCTACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGATGT
ACTGGGGGAAAATTATGCTGACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGAGTTGGTGATATACGAAGATAGTG
AGCGGTACCCTGGAATCCCTGAACGATTCTCTGGGTCCACCTCAGGGAACACGACCACCCTGACCATCAGCAGGGTC
CTGACCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTTTGTCTGGGGATGAGGACAATCC

IGLV3-25*03 ヌクレオチド配列(配列番号 503)

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGATGC
ATTGCCAAAGCAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTGATATATAAAGACAGTG
AGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCAGTGGAGTC
CAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAGCAGTGGT

IGLV7-43*01 ヌクレオチド配列(配列番号 504)

CAGACTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGCTTCCAGCAC
TGGAGCAGTCACCAGTGGTTACTATCCAAACTGGTTCCAGCAGAAACCTGGACAAGCACCCAGGGCACTGATTTATA
GTACAAGCAACAAACACTCCTGGACCCCTGCCCGGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGACACTG
TCAGGTGTGCAGCCTGAGGACGAGGCTGAGTATTACTGCCTGCTCTACTATGGTGGTGCTCAG

IGLV7-46*01 ヌクレオチド配列(配列番号 505)

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGGCTCCAGCAC
TGGAGCTGTCACCAGTGGTCATTATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGACACTGATTTATG

【０６１５】

【化４１９－１】

ATACAAGCAACAAACACTCCTGGACACCTGCCCGGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGACCCTT
TCGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGAGTATTACTGCTTGCTCTCCTATAGTGGTGCTCGG

IGLV7-46*02 ヌクレオチド配列(配列番号 506)

CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGTGGCTCCAGCAC
TGGAGCTGTCACCAGTGGTCATTATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAAGCCCCCAGGACACTGATTTATG
ATACAAGCAACAAACACTCCTGGACACCTGCCCGGTTCTCAGGCTCCCTCCTTGGGGGCAAAGCTGCCCTGACCCTT
TTGGGTGCGCAGCCTGAGGATGAGGCTGAGTATTACTGCTTGCTCTCCTATAGTGGTGCTCGG

IGLV9-49*01 ヌクレオチド配列(配列番号 507)

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTCACACTCACCTGCACCCTGAGCAG
CGGCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGGTTTGTGATGCGAGTGGGCA
CTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAATCGGTAC
CTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGGAGCAACTT
CGTGTAACC

IGLV9-49*03 ヌクレオチド配列(配列番号 508)

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCTTCTGCATCAGCCTCCCTGGGAGCCTCGGTCACACTCACCTGCACCCTGAGCAG
CGGCTACAGTAATTATAAAGTGGACTGGTACCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGATTTGTGATGCGAGTGGGCA
CTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGATGGCATCCCTGATCGCTTCTCAGTCTTGGGCTCAGGCCTGAATCGGTAC
CTGACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGTGGGGCAGACCATGGCAGTGGGAGCAACTT
CGTGTAACC

単離されたモノクローナル抗赤血球凝集素（ＨＡ）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、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５の生殖系列遺伝子またはそれらの対立遺伝子など）に由来する。

【０６１６】

本発明のＨＡ抗体は、ヒトＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５の生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立遺伝子によってコードされる可変重鎖（$Ｖ_{Ｈ}$）領域を含む。ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、またはＩＧＨＶ５の生殖系列遺伝子配列は、例えば、配列番号４５７～４８５において示される。本発明のＨＡ抗体は、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５の生殖系列遺伝子配列またはそれら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$Ｖ_{Ｈ}$領域を含む。好ましくは、上記核酸配列は、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５の生殖系列遺伝子配列またはそれら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、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５の生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立遺伝子と少なくとも、９８％、９９％相同である。上記ＨＡ抗体の$Ｖ_{Ｈ}$領域は、上記ＩＧＨＶ１、ＩＧＨＶ２、ＩＧＨＶ３、ＩＧＨＶ４、もしくはＩＧＨＶ５の$Ｖ_{Ｈ}$生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立遺伝子によってコードされる$Ｖ_{Ｈ}$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、上記ＨＡ抗体の$Ｖ_{Ｈ}$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れら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れら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。

【０６１７】

本発明のＨＡ抗体はまた、ヒトのＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９の生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立遺伝子によってコードされる可変軽鎖（$Ｖ_{Ｌ}$）領域を含む。ヒトのＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９の$Ｖ_{Ｌ}$生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立

遺伝子は、例えば、配列番号４８６～５０８において示される。あるいは、上記ＨＡ抗体は、ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９の生殖系列遺伝子配列またはそれら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のV_L領域を含む。好ましくは、上記核酸配列は、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９の生殖系列遺伝子配列またはそれら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、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９の生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立遺伝子と少なくとも、９８％、９９％相同である。上記ＨＡ抗体のV_L領域は、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９の生殖系列遺伝子配列またはそれらの対立遺伝子によってコードされるV_L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、上記ＨＡ抗体のV_L領域のアミノ酸配列は、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９の生殖系列遺伝子配列またはそれら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、上記ＩＧＫＶ１、ＩＧＫＶ２、ＩＧＫＶ３、ＩＧＫＶ４、ＩＧＬＶ１、ＩＧＬＶ２、ＩＧＬＶ３、ＩＧＬＶ７、もしくはＩＧＬＶ９の生殖系列遺伝子配列またはそれら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。

【０６１８】

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、当該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、または当該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、当該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、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ 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。

【０６１９】

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、当該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、製剤化、および送達、ならびに患者の処置には標準の技術を用いる。

【０６２０】

本発明の理解には以下の定義が有用である。

【０６２１】

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。

【０６２２】

「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）スピンカ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インサイチュの抗体が含まれる。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つの精製ステップによって調製する。

【０６２３】

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つまたはそれより多く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、αおよびγ鎖のそれぞれについて３つの定常ドメイン（C_H）、μおよびε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。

【０６２４】

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（κ）およびラムダ（λ）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（α）、デルタ（δ）、イプシロン（ε）、ガンマ（γ）およびミュー（μ）と呼ばれる重鎖を有する。γおよびα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。

【０６２５】

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変のストレッチ（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β－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、β－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（Ｋａｂａｔ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。

【０６２６】

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、Ｋａｂａｔ番号付け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；Ｋａｂａｔ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番号付け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番号付けシステムに従って番号付けした場合に、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）；Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．Ｐ．ら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．、２７巻：２０９～２１２頁（１９９９年）、Ｒｕｉｚ，Ｍ．ら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．、２８巻：２１９～２２１頁（２０００年））を含む。必要に応じて、抗体は、以下の点の１つまたはそれより多くで対称的な挿入を有する：ＡＨｏ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）；Ｈｏｎｎｅｇｅｒ，Ａ．ａｎｄ Ｐｌｕｎｋｔｈｕｎ，Ａ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、３０９巻：６５７～６７０頁（２００１年））。

【０６２７】

「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。

【０６２８】

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、Ｋｏｈｌｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ、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、Ｃｌａｃｋｓｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ、３５２巻：６２４～６２８頁（１９９１年）およびＭａｒｋｓら、Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ、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。

【０６２９】

本明細書中のモノクローナル抗体には、重鎖および／または軽鎖の一部分が、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Ｍｏｒｒｉｓｏｎら、Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ、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つまたはそれより多く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つまたはそれより多くの配列、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。

【０６３０】

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。これらの改変は、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）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ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。

【０６３１】

「ヒト化抗体」は、一般に、非ヒト源から１つまたはそれより多く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）。

【０６３２】

「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改変およびバリアント配列を含めた、天然に存在するヒト抗体には見つからない残基または改変を含み得る。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。

【０６３３】

「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アントであり得る。好ましくは、インタクトな抗体は１つまたはそれより多くのエフェクター機能を有する。

【０６３４】

「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’、$F(ab')_2$、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。

【０６３５】

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$Fc_{\varepsilon}RI$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。

【０６３６】

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Ｆａｂ断片に大ざっぱに対応する単一の大きな$F(ab')_2$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。Ｆａｂ’断片は、C_H1ドメインのカルボキシ末端に、抗体ヒンジ領域からの１つまたはそれより多く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、Ｆａｂ断片とは異なる。Ｆａｂ’－ＳＨ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Ｆａｂ’の、本明細書中での命名である。$F(ab')_2$抗体断片は、その間にヒンジシステインを有するＦａｂ’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。

【０６３７】

「Ｆｃ」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Ｆｃ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Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）によって認識される部分でもある。

【０６３８】
「Ｆｖ」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Ｆｖ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。
【０６３９】
「単鎖Ｆｖ」は、「ｓＦｖ」または「ｓｃＦｖ」とも略記され、単一のポリペプチド鎖へと連結されたV_HおよびV_L抗体ドメインを含む抗体断片である。好ましくは、ｓＦｖポリペプチドは、V_HおよびV_Lドメインの間に、ｓＦｖ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ンカーをさらに含む。ｓＦｖの総説には、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、１１３巻、Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ編、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、２６９～３１５頁（１９９４年）；Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ、１９９５年、上記を参照されたい。
【０６４０】
用語「二重特異性抗体（ｄｉａｂｏｄｙ）」は、V_HおよびV_Lドメインの間に短いリンカー（約５～１０個の残基）を有するｓＦｖ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_HおよびV_L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」ｓＦｖ断片のヘテロ二量体である。二重特異性抗体は、例えば、ＥＰ４０４，０９７；ＷＯ９３／１１１６１；およびＨｏｌｌｉｎｇｅｒら、Ｐｒｏｃ． Ｎａｔｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． ＵＳＡ、９０巻：６４４４～６４４８頁（１９９３年）に、より完全に記載されている。
【０６４１】
本明細書中で使用する「内部移行する」抗体は、哺乳類細胞上の抗原（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、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、インビボ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、特に感染細胞を殺すまたはその増殖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潜在力に応じて、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殺すために十分である。例えば、特定の毒素は殺す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、感染細胞を殺すために十分である。
【０６４２】
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$10^4 M^{-1}$以上、または約$10^5 M^{-1}$以上、約$10^6 M^{-1}$以上、約$10^7 M^{-1}$以上、もしくは$10^8 M^{-1}$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、ＨｕＭＨＡ抗体は、結合する場合、10^{-4}Ｍ以下、約10^{-5}Ｍ以下、約10^{-6}Ｍ以下、10^{-7}Ｍ以下、または10^{-8}Ｍ以下のK_DでＨＡ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． ＵＳＡ、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。
【０６４３】
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選別（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。

【０６４４】

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つまたはそれより多く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。

【０６４５】

用語「拮抗体（ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ）」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、ウイルス、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、ウイルス、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、ウイルス、または細胞に通常関連している１つまたはそれより多く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。

【０６４６】

「感染細胞の増殖を阻害する抗体」または「増殖阻害」抗体は、抗体によって結合されるＨＡ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、その測定可能な増殖阻害をもたらすものである。好ましい増殖阻害抗体は、感染細胞の増殖を、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。増殖阻害は、細胞培養物中に約０．１～３０μｇ／ｍｌまたは約０．５ｎＭ～２００ｎＭの抗体濃度で測定することができ、増殖阻害は、感染細胞を抗体に曝露した１～１０日後に決定する。インビボの感染細胞の増殖阻害は、当該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１ｋｇあたり約１μｇ～約１００ｍｇ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、インビボで増殖阻害性である。

【０６４７】

「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。

【０６４８】

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アント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。

【０６４９】

「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殺すことを可

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、そのような殺すことに必要とされる。ＡＤＣＣを媒介するための主要な細胞であるＮＫ細胞はＦｃγＲＩＩＩ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インビトロ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、インビボで評価し得る。

【０６５０】

「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アント、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））。

【０６５１】

「ヒトエフェクター細胞」は、１つまたはそれより多くの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、ＮＫ細胞、単球、細胞傷害性Ｔ細胞および好中球が含まれ、ＰＢＭＣおよびＮＫ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。

【０６５２】

「補体依存性細胞傷害」または「ＣＤＣ」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（Ｃ１ｑ）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、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ、２０２巻：１６３頁（１９９６年）に記載のものなどのＣＤＣアッセイを行い得る。

【０６５３】

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Ｏｒｔｈｏｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ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。

【０６５４】

感染を処置することを目的とした「哺乳動物」は、ヒト、家畜（ｄｏｍｅｓｔｉｃ ａｎｄ ｆａｒｍ ａｎｉｍａｌ）、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。

【０６５５】

「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つまたはそれより多くが観察可能かつ／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に関連する症状のうちの１つもしくはそれより多く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。

【０６５６】

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。

【０６５７】

「連用（ｃｈｒｏｎｉｃ）」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。

【０６５８】

１つまたはそれより多くの追加の治療剤「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。

【０６５９】

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、ｐＨ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ジンなどのアミノ酸；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。

【０６６０】

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／またはバリアントを含む）、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。

【０６６１】

本明細書中で使用する「増殖阻害剤」（ｇｒｏｗｔｈ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ　ａｇｅｎｔ）は、細胞の増殖を、インビトロまたはインビボのどちらかで阻害する化合物または組成物を指す。増殖阻害剤の例には、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、ビノレルビンおよびビンブラスチン）、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）、Ｒｈｏｎｅ－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。

【０６６２】

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。

【０６６３】

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。

【０６６４】

「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。

【０６６５】

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。

【０６６６】

「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包含され、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。

【０６６７】

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され得る。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、ならびに当該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特定の目的のポリペプチドは、ＣＤＲを含んでいて、抗原、インフルエンザウイルス、またはインフルエンザ感染細胞、好ましくは、インフルエンザＡウイルスまたはインフルエンザＡ感染ウイルスに結合することができる、アミノ酸部分配列である。

【０６６８】

「単離されたポリペプチド」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、単離されたポリペプチドは、（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）スピンカ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。単離されたポリペプチドには組換え細胞内にインサイチュ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、単離されたポリペプチドは、少なくとも１つの精製ステップによって調製する。

【０６６９】

「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。

【０６７０】

本明細書中で使用する用語、ポリヌクレオチド「バリアント（ｖａｒｉａｎｔ）」は、典型的には、１つまたはそれより多くの置換、欠失、付加、逆位および／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。そのようなバリアントは、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つもしくはそれより多くを改変し、コードされるポリペプチドの１つもしくはそれより多くの生物活性を、本明細書中に記載のように、および／もしくは当該分野で周知の多くの技術のうちの任意のもの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。

【０６７１】

本明細書中で使用する用語、ポリペプチド「バリアント」は、典型的には、１つまたはそれより多くの置換、欠失、付加、逆位および／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。そのようなバリアントは、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つもしくはそれより多くを改変し、ポリペプチドの１つもしくはそれより多くの生物活性を、本明細書中に記載のように、および／もしくは当該分野で周知の多くのの技術のうちの任意のもの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。

【０６７２】

改変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ア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、本発明のバリアントまたはポリペプチドの一部分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つまたはそれより多くを変化させるであろう。

【０６７３】

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。

【０６７４】

多くの場合、ポリペプチドバリアントは１つまたはそれより多く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。

【０６７５】

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、当該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）；リジン（－３．９）；およびアルギニン（－４．５）である。

【０６７６】

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、当該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、当該分野では、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。

【０６７７】
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）；リジン（＋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。
【０６７８】
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れ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ジン；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。
【０６７９】
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、リジ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。保存的変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。バリアントは、非保存的変化も、またはそれに代えて含み得る。好ましい実施形態では、バリアントポリペプチドは、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。バリアントは、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）改変し得る。
【０６８０】
ポリペプチドは、翻訳と同時に（ｃｏ－ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌｌｙ）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）配列を含んでいてもよい。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支持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領域と結合体化させ得る。詳細には、配列番号１のポリＨｉｓテールは、この配列が本発明の可溶性でかつ組換えのインフルエンザＨＡタンパク質に組み込まれている場合、固体支持体に結合され、その結果、このホモ三量体タンパク質は、この抗原性でかつホモ三量体のインフルエンザタンパク質のコンホメーションエピトープに結合するヒト抗体をトラップするための標的として使用される。
【０６８１】
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」であると言われる。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。

【０６８２】

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（ＤＮＡＳＴＡＲ，Ｉｎｃ．、ウィスコンシン州Ｍａｄｉｓｏｎ）のＬａｓｅｒｇｅｎｅスート中の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され得る。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 Ｐｈｙｌｏｇｅｎｅｓ、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。

【０６８３】

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 Ｇｅｎｅｔｉｃｓ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。

【０６８４】

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ＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムである。ＢＬＡＳＴおよびＢＬＡＳＴ２．０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。

【０６８５】

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つもしくはそれより多く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。

【０６８６】

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つもしくはそれより多く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。

【０６８７】

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。

【０６８８】

「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、非バリアント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アント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アントは、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。

【０６８９】

「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。

【０６９０】

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。

【０６９１】

本発明は、ヒトモノクローナル抗インフルエンザＡ抗体を含む。一実施形態では、この抗体は、本明細書中で

【０６９２】
【化４１９－２】

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_H10), TCN-531 (5091_H13), TCN-532 (5262_H18), TCN-533 (5256_A17a), 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

【０６９３】
【化４１９－３】

(5246_L16), TCN-556 (5089_K12), TCN-557 (5081_A04), TCN 558 (5248_H10b), TCN-559 (5097_G08), TCN-560 (5084_P10), TCN-564 (5256_A17b), or TCN-504 (3251_K17)

と命名する抗体である。これらの抗体は、複数のインフルエンザサブタイプにおけるインフルエンザタンパク質のエピトープに結合し、インフルエンザＡ感染を阻害する。

【０６９４】

特定の実施形態では、本発明の抗体は、ＨＡタンパク質に結合する。特定の実施形態では、本発明は、ネイティブコンホメーションでしか存在しない、すなわち、インフルエンザウイルスの表面上に発現される通りの、ＨＡタンパク質内のエピトープに結合するＨｕＭＨＡ抗体を提供する。これらの抗体は、（特にその三量体コンホメーションにある）ＨＡタンパク質の非直鎖状（すなわちコンホメーション）エピトープ（複数可）を認識することが理解される。

【０６９５】

ＨＡタンパク質内のこれらの特異的コンホメーションエピトープは、被験体におけるインフルエンザ感染の発生を予防するためのワクチンとして使用され得る。

【０６９６】

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。

【０６９７】

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該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該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、インビトロ活性化Ｂ細胞によっても産生し得る（米国特許第５，５６７，６１０号および同第５，２２９，２７５号参照）。

【０６９８】

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 Ｉｍｍｕｎｏ．、７巻：３３頁（１９９３年）；米国特許第５，５４５，８０６号、同第５，５６９，８２５号、同第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。

【０６９９】

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（ｐｒｉｍａｔｉｚｅｄ）（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。

【０７００】

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つもしくはそれより多くのＣＤＲが保持されているが、配列の１つまたはそれより多く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。

【０７０１】

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ホメーション構造を例示およびディスプレイするコンピュ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。

【０７０２】

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。

【０７０３】

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。

【０７０４】

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、寄生生物の死がもたらされる。ＩｇＥは補体を固定しない。

【０７０５】

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（ｌａｍｂａ）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。

【０７０６】

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’）$_2$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。

【０７０７】

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、Ｍｏｒｉｍｏｔｏ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’）$_2$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’）$_2$断片を組換え宿主細胞培養物から直接単離することができる。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含む、インビボ半減期が増加したＦａｂおよびＦ（ａｂ’）$_2$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。

【０７０８】

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；および同第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、インビボ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。

【０７０９】
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、ヒトＭＡｂ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、ＨＡ結合アームおよび細胞傷害剤（例えば、サポリン、抗インターフェロン－α、ビンカアルカロイド、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’）$_2$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。
【０７１０】
二重特異性抗体を作製する方法は当該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（Ｍｉｌｌｓｔｅｉｎ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ステップ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Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒら、ＥＭＢＯ Ｊ.、１０巻：３６５５～３６５９頁（１９９１年）に開示されている。
【０７１１】
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。
【０７１２】
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免疫グロブリン軽鎖が存在しないことにより、分離の容易な方法が提供されるために、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することを容易にすることが見い出された。この手法はＷＯ９４／０４６９０に開示されている。二重特異性抗体を作製するさらなる詳細には、例えば、Ｓｕｒｅｓｈら、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ、１２１巻：２１０頁（１９８

６年）を参照されたい。

【０７１３】

米国特許第５，７３１，１６８号に記載の別の手法によれば、一対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つまたはそれより多く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。

【０７１４】

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該分野で周知であり、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。

【０７１５】

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。

【０７１６】

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$F(ab')_2$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、インビトロ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。

【０７１７】

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Ｊｕｎタン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_Lと連結したV_Hを含む。したがって、１つの断片のV_HおよびV_Lドメインは、別の断片の相補的V_LおよびV_H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。

【０７１８】

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。Ｔｕｔｔ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）$_n$－ＶＤ２－（Ｘ２）$_n$－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、必要に応じてC_Lドメインをさらに含む。

【０７１９】

本発明の抗体には、単鎖抗体がさらに含まれる。

【０７２０】

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。

【０７２１】

本明細書中に記載する抗体のアミノ酸配列改変（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アントは、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。そのような改変には、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改変のうちの任意のものを、本発明の抗体に含め得る。

【０７２２】

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、追加または他のバリアント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アントを所望の活性についてスクリーニングする。

【０７２３】

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アントには、その抗体のＮ末端またはＣ末端に、酵素（例えばＡＤＥＰＴに対するもの）または抗体の血清半減期もしくは血漿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。

【０７２４】

別の種類のバリアントは、アミノ酸置換バリアントである。これらのバリアントは、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。

【０７２５】

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ホ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。

【０７２６】

また、抗体の正しいコンホ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。

【０７２７】

置換バリアントの一種は、親抗体の１つまたはそれより多く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アント（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アント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アントを、それぞれの粒子内にパッケージングされた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アントをその生物活性（例えば結合親和性）についてスクリーニングする。改変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。そのようなバリアントを作製した後、バリアント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つまたはそれより多く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。

【０７２８】

抗体の別の種類のアミノ酸バリアントは、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つもしくはそれより多く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つもしくはそれより多くのグリコシル化部位を付加することを意味する。

【０７２９】

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－ａｃｅｙｌｇａｌａｃｔｏｓａｍｉｎｅ）、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－ヒドロキシリジンも用い得る。

【０７３０】

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つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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）。

【０７３１】

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　ｃｙｏｔｏｘｉｃｉｔｙ）（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つまたはそれより多く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。

【０７３２】

抗体の血清半減期または血漿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分子の増加するインビボ血清半減期を担っているＩｇＧ分子（例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、またはIgG_4）のＦｃ領域のエピトープを指す。

【０７３３】

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、細胞傷害剤または増殖阻害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。

【０７３４】

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つまたはそれより多くの小分子毒素との結合体も、本明細書中に企図される。

【０７３５】

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つまたはそれより多く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；同第４，２４８，８７０号；同第４，２５６，７４６号；同第４，２６０，６０８号；同第４，２６５，８１４号；同第４，２９４，７５７号；同第４，３０７，０１６号；同第４，３０８，２６８号；同第４，３０８，２６９号；同第４，３０９，４２８号；同第４，３１３，９４６号；同第４，３１５，９２９号；同第４，３１７，８２１号；同第４，３２２，３４８号；同第４，３３１，５９８号；同第４，３６１，６５０号；同第４，３６４，８６６号；同第４，４２４，２１９号；同第４，４５０，２５４号；同第４，３６２，６６３号；および同第４，３７１，５３３号に開示されている。

【０７３６】

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、同第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、インビボ腫瘍成長アッセイにおいて抗腫瘍活性を示した。

【０７３７】

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効力が示されているが、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該分野で周知であり、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、マイタンシノールおよびマイタンシノール分子の芳香環中または他の位置で修飾されたマイタンシノール類似体、例えば様々なマイタンシノールエステルである。

【０７３８】

例えば、米国特許第５，２０８，０２０号または欧州特許ＥＰ０４２５２３５Ｂ１、およびＣｈａｒｉ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該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。

【０７３９】

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（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－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（グルタルエルデヒド（ｇｌｕｔａｒｅｌｄｅｈｙｄｅ）など）、ビス－アジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミンなど）、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（ＳＰＤＰ）（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（ＭＸ－ＤＴＰＡ）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。

【０７４０】

別の目的免疫結合体は、１つまたはそれより多く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、同第５，７１４，５８６号、同第５，７３９，１１６号、同第５，７６７，２８５号、同第５，７７０，７０１号、同第５，７７０，７１０号、同第５，７７３，００１号、同第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。

【０７４１】

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（ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｉｃｉｎ）、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、同第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。

【０７４２】

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、Ｐｈｙｔｏｌａｃａ　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、ｓａｐａｏｎａｒｉａ　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。

【０７４３】

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。

【０７４４】

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、シンチグラフィー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。

【０７４５】

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はリジ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」（Ｃｈａｔａｌ，　ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ、１９８９年）は、他の方法を詳細に記載している。

【０７４６】

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。

【０７４７】

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（ＡＤＥＴ）でも使用する（例えば、ＷＯ８８／０７３７８および米国特許第４，９７５，２７８号参照）。

【０７４８】

ＡＤＥＰＴ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としては、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ールスルファターゼ；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、セラチア（ｓｅｒｒａｔｉａ）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、β－ガラクトシダーゼおよびノイラミニダーゼ；β－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β－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挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、当該分野で「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、Ｍａｓｓｅｙ、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。

【０７４９】

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該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、当該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。

【０７５０】

抗体の他の改変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（ｍｅｔｈｙｌｍｅｔｈａｃｙｌａｔｅ））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。

【０７５１】

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製剤化する。「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号および同第４，５４４，５４５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、当該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。

【０７５２】

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。化学療法剤を必要に応じて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。

【０７５３】

本発明の抗体またはその断片は、様々な生物学的特徴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ＨＡ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ＨＡタンパク質に特異的に結合する

か、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、上記抗体はＨｕＭＨＡ抗体であり、これは、これらの抗体が、インフルエンザＨＡタンパク質に、好ましくは、ＨＡタンパク質が可溶性組換えインフルエンザＨＡタンパク質として発現されているか、またはインフルエンザウイルスの表面上でそのネイティブコンホメーション（ｃｏｎｆｉｒｍａｔｉｏｎ）にある場合にのみ存在するＨＡ１ドメインまたはＨＡ２ドメインのエピトープに特異的に結合することを示す。

【０７５４】

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増殖を部分的または完全に遮断または阻害する、増殖阻害抗体である。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。

【０７５５】

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３に例示されるようなＨｕＭＨＡ抗体の同定のための新規の方法を提供する。これらの方法は、ウイルス表面上に発現される他の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。

【０７５６】

一般に、上記方法は、感染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または血漿の試料を得ることを含む。これらの血清または血漿の試料は、次いで上記感染因子に関連する特定のポリペプチド（例えば上記感染因子に感染した細胞の表面上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。特定の実施形態では、上記血清または血漿の試料は、感染細胞の表面上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に上記試料を接触させることによってスクリーニングされる。特定の実施形態では、上記血清または血漿の試料は、感染因子の特定のタンパク質（例えば、インフルエンザＡウイルスの赤血球凝集素など）を表す組換えタンパク質に上記試料を接触させることによってスクリーニングされる。特定の実施形態では、上記血清または血漿の試料は、精製された形態の感染因子（例えば、インフルエンザＡウイルスのインタクトなビリオン全体など）に上記試料を接触させることによってスクリーニングされる。特定の実施形態では、上記血清または血漿の試料は、感受性細胞（例えば、ＭＤＣＫ細胞）の感染を阻害するかまたは中和する血清抗体の存在を決定するために、生きた形態の感染因子（例えば、インフルエンザＡウイルスのインタクトなビリオン全体など）に上記試料を接触させることによってスクリーニングされる。

【０７５７】

目的の感染因子のポリペプチドに特異的な抗体を含有する血清または血漿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、本明細書に記載の方法または当該分野において利用可能な方法の任意のものを用いて、上記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。上記抗体を産生する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用いてクローニングされ、目的の感染因子の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。

【０７５８】

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ＨＡ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こと、細胞に結合する生物学的試料中の抗体の量を決定すること、および決定された量を対照値と比較することを含み、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

フルエンザＡ感染細胞に特異的に結合する抗体が示唆される方法を提供する。

【０７５９】

種々の実施形態において、ＨＡタンパク質を発現する細胞は、インフルエンザウイルス、好ましくはインフルエンザＡウイルスに感染した細胞、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。あるいは、上記細胞は、ＨＡタンパク質の一部および三量体化ドメインを発現し得、ここで可溶性組換えホモ三量体ＨＡタンパク質は、ウイルスの表面上に存在する場合と同じコンホメーションで提示される。本明細書に記載のものを含む、ＨＡ発現ベクターを調製し、適切な細胞にトランスフェクトする方法は、多くの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．ｌａｎ１．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。

【０７６０】

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、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ＦＭＡＴ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。

【０７６１】

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ＨＡタンパク質中の特定のコンホメーションエピトープは、例えば発現される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。

【０７６２】

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、ＨｕＭＨＡ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ＨｕＭＨＡ抗体を含有する血清または血漿からの患者由来の単核細胞を得ること、単核細胞からＢ細胞クローンを産生すること、Ｂ細胞を抗体産生形質細胞になるように誘導すること、およびＨｕＭＨＡ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ことによって達成される。ＨｕＭＨＡ抗体を産生するＢ細胞クローンが同定されると、ＨｕＭＨＡ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ＨｕＭＨＡ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、ＨＡポリペプチド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。

【０７６３】

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、以下について検査される：１）例えばＦＭＡＴまたはＦＡＣＳ分析を使用して感染因子のポリペプチドをその表面上に発現する細胞への結合について；および／または２）プラスチックプレート上にコーティングされたインタクトなビリオンへの結合について（例えば、ＥＬＩＳＡ）；および／または３）マイクロアレイフォーマットにおける可溶性組換えホモ三量体ＨＡタンパク質への結合について（例えば、Ａｕｓｈｏｎマイクロアレイヤー）；および／または４）感受性細胞（例えば、ＭＤＣＫ細胞）のウイルス感染の阻害もしくは中和について。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、かつ感染因子の種々の分離株にわたる全体の特異性についてさらに検査され得る。

【０７６４】

したがって一実施形態においてＨｕＭＨＡ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ＨＡ　ｃＤＮＡを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。

【０７６５】

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ペプチドまたはタンパク質の複数のバリアントにおける共通エピトープ、（ｃ）ＨＡホモ三量体のコンホメーション決定基、および（ｄ）ＨＡホモ三量体の複数のバリアントの共通コンホメーション決定基、に特異的な抗体を含む様々な異なるＨｕＭＨＡ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株、特にインフルエンザのＡ株について恐らく特異的であることから特に望ましい。

【０７６６】

本発明のＨｕＭＨＡ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該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、ＨｕＭＨＡ抗体を発現する細胞から単離され得る。例えば、軽鎖可変領域および重鎖可変領域は、ＷＯ９２／０２５５１、米国特許第５，６２７，０５２号、またはＢａｂｃｏｏｋら、Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　９３巻：７８４３～４８頁（１９９６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。特定の実施形態では、ＨｕＭＨＡ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ＩｇＧ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。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、当該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。

【０７６７】

ＨＡ、可溶性組換えＨＡ、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選別（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つまたはそれより多くの特定の株由来のＨＡ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。

【０７６８】
感染因子またはそのポリペプチド、例えばＨＡに対する抗体を産生する患者を同定するための血清または血漿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を有さ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、哺乳動物であり、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。

【０７６９】
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。次いで抗体を、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。

【０７７０】
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該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ＣＤ１９、ＣＤ１３８および／または表面ＩｇＧの存在に基づいて選別される。しかし当該分野において既知の他の方法、例えばＣＤ１９磁性ビーズまたはＩｇＧ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かれる。

【０７７１】
感染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ステップを含むことができ、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。

【０７７２】
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、プラズ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、それらをフィーダー細胞および／またはＣ

Ｄ４０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。

【０７７３】

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該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、ＦＭＡＴ（商標）分析および装置（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ、ＣＡ）を使用して決定される。ＦＭＡＴ（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ホームである。

【０７７４】

対照試料（例えば未感染細胞または異なる感染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。

【０７７５】

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、当該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、当該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ためにすべてのウェルがＲＴ－ＰＣＲにかけられる。これらのＰＣＲ産物は、配列決定され得る。

【０７７６】

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ＰＣＲ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、当該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、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉなどの原核宿主細胞においてが好ましい場合がある（Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎら、Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．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Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ、Ｓｃｈｉｚｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｐｏｍｂｅおよびＰｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）、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、ＣＯＳ、ＣＨＯ、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、具体的な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。

【０７７７】

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つまたはそれより多く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ＮＳＯ系などの非産生ミエローマ細胞系またはＥ．ｃｏｌｉ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、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ、Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、第２版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８９年、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、第３版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、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、Ｓａｎｇｅｒら、（Ｐｒｏｃ． Ｎａｔｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． ＵＳＡ ７４巻：５４６３頁（１９７７年））および、それへの改善を含むＡｍｅｒｓｈａｍ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ｐｌｃ ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ ｈａｎｄｂｏｏｋに記載のとおり実施され得る。

【０７７８】

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（ＡＤＣＣ）もしくはアポトーシスを介する細胞死、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。

【０７７９】

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ウイルス（インフルエンザＡ、Ｂ、またはＣ）、ＨＡ、または可溶性および組換えＨＡに結合する抗体の可変鎖の領域をコードする。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抗体（好ましくはインフルエンザ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。

【０７８０】

特定の好ましい実施形態では、本明細書に明確に記載のポリヌクレオチド配列は、非インフルエンザウイルスと比較してインフルエンザウイルス（好ましくは、インフルエンザＡウイルス）に、正常対照未感染細胞と比較してインフルエンザＡ感染細胞に、またはインフルエンザＨＡタンパク質からの直鎖状ペプチドと比較して、そのネイティブホモ三量体コンホメーションにある可溶性でかつ組換えのインフルエンザＨＡタンパク質に、優先的に結合することができるポリペプチド（例えば、配列番号２～１９の配列を有するポリペプチドが含まれる）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。

【０７８１】
他の関連する実施形態において本発明は、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アントを提供する。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。
【０７８２】
典型的にはポリヌクレオチドバリアントは、１つまたはそれより多くの置換、追加、欠損、逆位および／または挿入を、好ましくはバリアント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。
【０７８３】
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つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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。
【０７８４】
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、分子生物学の当該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、１．０ｍＭ　ＥＤＴＡ（ｐＨ８．０）の溶液中での前洗浄、５０℃～６０℃、５×ＳＳＣでの一晩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℃、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ェンシーは、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。
【０７８５】
好ましい実施形態においてポリヌクレオチドバリアント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アント、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。
【０７８６】

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、ポリアデニル化シグナル、追加的制限酵素部位、マルチクローニングサイト、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。

【０７８７】

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つまたはそれより多く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。

【０７８８】

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つまたはそれより多く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、当該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アント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アントおよび／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つまたはそれより多くの前述の考慮すべき事柄を組み込んで１つまたはそれより多く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、配列バリアント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。

【０７８９】

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、安定性もしくは一次配列を変更するために使用される。

【０７９０】

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その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ヌクレオチド長連続した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ヌクレオチド長連続した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。より長い連続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。

【０７９１】

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）連続した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ティ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、連続した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、より大きな連続した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。

【０７９２】

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連続した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まで連続した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。

【０７９３】

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明確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。

【０７９４】

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アントは、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こと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。

【０７９５】

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該分野において公知であり、市販されている。

【０７９６】

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直鎖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としては一般に、以下のうち１つまたはそれより多くが挙げられるが、これらに限定されない：シグナル配列、複製起点、および１つまたはそれより多くのマーカーまたは選択遺伝子。

【０７９７】

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、インビトロ組換えＤＮＡ技術、合成技術、およびインビボ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。

【０７９８】

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。これらの系としては、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、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；または動物細胞系が挙げられるが、これらに限定されない。

【０７９９】

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_HおよびV_L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）。

【０８００】

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。

【０８０１】

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、β－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。

【０８０２】

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ＡＡＴＡＡＡ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。

【０８０３】

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れば、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。

【０８０４】

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。

【０８０５】

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。これらのベクターとしては、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が挙げられるが、これらに限定されない。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。

【０８０６】

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。

【０８０７】

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）。あるいは、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、Ｎ．Ｙ．；１９１～１９６頁を参照されたい）。

【０８０８】

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）。

【０８０９】
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。

【０８１０】
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、α－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、複製起点の後期側の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、複製起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。

【０８１１】
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。

【０８１２】
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、Ｐｒｏｔｅｕｓ、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．ｌｉｃｈｅｎｉｆｏｒｍｉｓ４１Ｐ）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．ｃｏｌｉ２９４（ＡＴＣＣ３１，４４６）であるが、Ｅ．ｃｏｌｉ　Ｂ、Ｅ．ｃｏｌｉ　Ｘ１７７６（ＡＴＣＣ３１，５３７）、およびＥ．ｃｏｌｉ　Ｗ３１１０（ＡＴＣＣ２７，３２５）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。

【０８１３】
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、Ｓｃｈｉｚｏｓａｃｃ

haromyces pombe；例えば、K lactis、K. fragilis（ＡＴＣＣ１２，４２４）、K. bulgaricus（ＡＴＣＣ１６，０４５）、K wickeramii（ＡＴＣＣ２４，１７８）、K. waltii（ＡＴＣＣ５６，５００）、K. drosophilarum（ＡＴＣＣ３６，９０６）、K. thermotolerans、およびK. marxianusなどのＫｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ宿主；yarrowia（ＥＰ４０２，２２６）；Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ（ＥＰ１８３，０７０）；Ｃａｎｄｉｄａ；Ｔｒｉｃｈｏｄｅｒｍａ ｒｅｅｓｉａ（ＥＰ２４４，２３４）；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。

【０８１４】

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としては、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、およびアシル化が挙げられるが、これらに限定されない。タンパク質の「プレプロ」形態を切断する翻訳後プロセシングもまた、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、ＨＥＫ２９３、およびＷＩ３８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シングを確実にするために選択される。

【０８１５】

例えば、米国特許第４８１６５６７号および同第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該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。

【０８１６】

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、同第５，７８９，１９９号、および同第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。

【０８１７】

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アントならびに、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ（イモムシ）、Ａｅｄｅｓ ａｅｇｙｐｔｉ（蚊）、Ａｅｄｅｓ ａｌｂｏｐｉｃｉｕｓ（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バリアント、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 ｆｒ

ｕｇｉｐｅｒｄａ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。

【０８１８】

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　ＣＲＬ１６５１）；ヒト胚腎臓株（２９３または懸濁培養での増殖のためにサブクローニングされた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。

【０８１９】

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。

【０８２０】

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起点および／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日間増殖させ、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増殖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。

【０８２１】

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。これらの選択系としては、ｔｋ－またはａｐｒｔ－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）遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。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ａｌｓｏ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）。

【０８２２】

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。あるいは、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。

【０８２３】

あるいは、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。これらの手順としては、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／または定量のためのメンブレン、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が挙げられるが、これらに限定されない。

【０８２４】

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ルが当該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。

【０８２５】

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。あるいは、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該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プローブをインビトロ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としては、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、磁気粒子などが挙げられるが、これらに限定されない。

【０８２６】

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。

【０８２７】

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としては、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ＦＬＡＧＳ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が挙げられるが、これらに限定されない。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ＩＭＩＡＣ（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。

【０８２８】

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Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓα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。

【０８２９】

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ステップ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（ｐＨ３．５）、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される。必要に応じて、タンパク質分解を阻害するために前のステップ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、外来汚染物質の増殖を避けるために抗生物質が含まれる。

【０８３０】

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γ$_1$、γ$_2$またはγ$_4$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γ$_3$（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$_H$３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。

【０８３１】

任意の予備精製ステップ（複数可）の後に、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ｐＨ２．５～４．５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。

【０８３２】

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（Ｒｅｍｉｎｇｉｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　第１６版、Ｏｓｏｌ，　Ａ．編（１９８０年））を含む医薬製剤をさらに含む。特定の実施形態において、医薬製剤は、例えば、凍結乾燥製剤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。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、またはリジンなどのアミノ酸；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、治療製剤は、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。

【０８３３】

本明細書の製剤はまた、特定の適応、例えば、処置中の感染の処置に、または望ましくない副作用を防止するために適した１つまたはそれより多く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、抗感染薬および／または心臓保護剤が製剤に添加される。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製剤中に適当に存在する。

【０８３４】

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（ｐｏｌｙｍｅｔｈｙｌｍｅｔｈａｃｙｌａｔｅ）マイクロカプセル中、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、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、Ｒｅｍｉｎｇｉｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　第１６版、Ｏｓｏｌ，　Ａ．編（１９８０年）に記載されている。

【０８３５】

徐放調製物が調製される。徐放調製物の適した例としては、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が挙げられるが、これらに限定されない。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。

【０８３６】

インビボ投与用に使用される製剤は、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。

【０８３７】

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、非関連ウイルス、正常対照細胞、および正常対照組織と比較して、インフルエンザウイルス、インフルエンザウイルス感染細胞、またはインフルエンザウイルス感染組織に特異的に結合するかまたは優先的に結合する。従って、これらの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の方法のうちの任意のものを使用して、患者、生物学的試料、または細胞集団中のインフルエンザウイルス、好ましくはインフルエンザＡ、ならびに感染細胞または感染組織を検出するために使用される。ヒト抗ＨＡ特異的抗体のインフルエンザウイルスまたは感染細胞を検出する能力は、その結合特異性に依存し、それは、異なる患者から、および／またはインフルエンザウイルス（好ましくはインフルエンザＡ）の異なる株に感染した患者から得られたインフルエンザウイルス、インフルエンザウイルス感染細胞、またはインフルエンザウイルス感染組織に結合するその能力を試験することによって容易に決定される。

【０８３８】

診断方法はまた、一般に、インフルエンザウイルス、好ましくはインフルエンザＡウイルスを、インフルエンザ抗体に接触させることと、対照ウイルス（例えば、非関連ウイルスまたは解離したウイルス）または所定のカットオフ値と比較して上記抗体がインフルエンザウイルスに優先的に結合するかどうかを決定し、それによりインフルエンザウイルスの存在を示すこととを含む。特定の実施形態では、適切な対照ウイルスまたは所定のカットオフ値と比較して、少なくとも２倍、３倍、または５倍多くのＨｕＭＨＡ抗体がインフルエンザウイルスに結合する。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ウイル

スに結合するＨｕＭＨＡ抗体の量を平均することによって決定される。あるいは、またはそれに加えて、赤血球凝集素（ＨＡ）タンパク質は、上の方法においてインフルエンザウイルスの代わりになる。上記ＨＡタンパク質は、ウイルス、宿主細胞（例えば、任意の哺乳類細胞）の表面において提示されるか、または組換えでかつ可溶性の形態にある。この上記診断方法の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だが似ていない配列の非関連タンパク質または所定のカットオフ値である。

【０８３９】

診断方法はまた、一般に、例えば、血液、血清、血漿、脳脊髄液、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インフルエンザ抗体（好ましくはインフルエンザＡ抗体）（例えば、ＨｕＭＨＡ）に接触させることと、対照試料または所定のカットオフ値と比較して上記抗体が上記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こととを含む。特定の実施形態では、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倍多くのＨｕＭＨＡ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ＨｕＭＨＡ抗体の量を平均することによって決定される。

【０８４０】

結合抗体は、本明細書中に記載の、および当該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ＨｕＭＨＡ抗体を使用して実施される。しかしながら、これらはまたＨｕＭＨＡ抗体の二次検出方法を使用しても実施される。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。

【０８４１】

特定の手順において、ＨｕＭＨＡ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としては、放射性標識および蛍光色素が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、またはそれに加えて、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}Ｔｃ、^{14}Ｃ、^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、^{32}Ｐおよび^{35}Ｓである。使用される蛍光材料としては、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（ｌｕｃｉｆｅｒｉａ）、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が挙げられるが、これらに限定されない。

【０８４２】

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、β－グルクロニダーゼ、β－Ｄ－グルコシダーゼ、β－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。

【０８４３】

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、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ３２ｂ巻、１０３頁（１９７４年）、Ｓｙｖａｎｅｎら、Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃ

ｈｅｍ．２８４巻、３７６２頁（１９７３年）ならびにＢｏｌｔｏｎおよびＨｕｎｔｅｒ、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．１３３巻、５２９頁（１９７３年）に記載されている。

【０８４４】

本発明のＨｕＭＨＡ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、インフルエンザ感染、好ましくはインフルエンザＡ感染を有する患者と有さない患者とを識別することができ、および患者が感染を有しているかどうかを決定することができる。

【０８４５】

１つの方法によれば、生物学的試料は、インフルエンザ感染を有している疑いのある、または有していることが分かっている患者から得られる。上記試料は、血液、血清、血漿、脳脊髄液、唾液、尿、痰、細胞スワブ試料、または組織生検である。特定の実施形態では、上記生物学的試料は、細胞を含まない、すなわち、上記試料は、インタクトなインフルエンザまたはインフルエンザウイルス全体を含む流体である。他の実施形態では、上記生物学的試料は患者の細胞を含む。上記試料を、（例えば、ＨｕＭＨＡ抗体が上記試料中に存在するインフルエンザウイルスまたは感染細胞のいずれかに結合するために十分な時間および条件で）ＨｕＭＨＡ抗体に接触させる。例えば、１０秒間、３０秒間、１分間、５分間、１０分間、３０分間、１時間、６時間、１２時間、２４時間、３日間、またはこれらの間の任意の時点の間、上記試料をＨｕＭＨＡ抗体に接触させる。結合したＨｕＭＨＡ抗体の量は、決定され、（例えば、所定の値、または非関連ウイルスもしくは正常（未感染）組織試料を用いてこの手順を行うことから決定された値であり得る）対照値と比較される。対照試料と比較して増加した量の、患者試料に結合した抗体は、患者試料中のインフルエンザウイルスまたは感染細胞の存在を示すものである。

【０８４６】

関連する方法において、患者から得た生物学的試料を、ＨｕＭＨＡ抗体がインフルエンザウイルスまたは感染細胞に結合するために十分な時間および条件で、上記抗体に接触させる。結合した抗体を次いで検出し、結合した抗体の存在は、上記試料がインフルエンザウイルスまたは感染細胞を含むことを示す。この実施形態は、上記ＨｕＭＨＡ抗体が非関連ウイルスにも正常細胞にも検出可能なレベルで結合しない場合に特に有用である。異なるＨｕＭＨＡ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ＨｕＭＨＡ抗体が、インフルエンザウイルスの１つまたはそれより多くの株（好ましくはインフルエンザＡの複数の株である）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、インフルエンザウイルスのただ１つのまたはいくつかの株に特異的に結合するが、他の抗体はインフルエンザウイルスの異なる株のすべてまたは大部分に結合する。インフルエンザＡのただ１つの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。

【０８４７】

特定の実施形態では、インフルエンザウイルスまたは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。あるいは、またはそれに加えて、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て使用される。

【０８４８】

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ため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ＨｕＭＨＡ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つまたはそれより多く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。

【０８４９】

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Ｉｇａｒａｓｈｉ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。

【０８５０】

本発明のＨｕＭＨＡ抗体およびその断片、ならびに治療用組成物は、非関連の、非インフルエンザウイルスの、または正常な対照の未感染の細胞もしくは組織と比較して、インフルエンザウイルスおよび／または感染細胞に特異的に結合するかまたは優先的に結合する。したがって、これらのＨｕＭＨＡ抗体は、患者、生物学的試料、または細胞集団中のインフルエンザウイルス、感染細胞もしく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、感染細胞の増殖を制御する（例えば、阻害する）方法、感染細胞を殺す方法、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ＨｕＭＨＡ抗体に接触させることを含む。これらの方法は、インビトロで、エクスビボで、およびインビボで実施される。

【０８５１】

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。あるいは、またはそれに加えて、本発明の抗体は、この抗体に結合または接触した感染細胞を処置するために使用される細胞傷害剤または増殖阻害剤、例えば、放射性同位体または毒素に結合体化される。

【０８５２】

一実施形態において、本発明は、インフルエンザ感染、好ましくはインフルエンザＡ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ＨｕＭＨＡ抗体を提供するステップを含む、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、感染の第１選択（ｆｉｒｓｔ－ｌｉｎｅ）処置、継続（ｆｏｌｌｏｗ－ｏｎ）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。

【０８５３】

本発明の抗体による処置は、単独処置である。あるいは、本発明の抗体を用いる処置は、１つまたはそれより多く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。

【０８５４】

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れさせるように、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。

【０８５５】

様々な態様において、ｈｕＭＨＡは被験体の感染と実質的に同時に、またはその後に投与される（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つまたはそれより多く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つまたはそれより多く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。

【０８５６】
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つまたはそれより多く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ｈｕＭＨＡ抗体を被験体に投与することを含む。
【０８５７】
１つもしくはそれより多く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つもしくはそれより多く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、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インフルエンザＨＡに特異的に結合する有効な量のｈｕＭＨＡ抗体を被験体に投与することを含む。
【０８５８】
必要に応じて、被験体は、第２の作用物質（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が挙げられるが、これらに限定されない）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、ザナミビルまたはオセルタミビルホスフェートである。
【０８５９】
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、鼻の感染、副鼻腔の感染、体の痛み、頭痛、倦怠感、肺炎、気管支炎、耳の感染、耳痛または死亡を含む。
【０８６０】
ヒト患者および非ヒト患者のインビボ処置に関して、患者は通常、本発明のＨｕＭＨＡ抗体を含む医薬製剤を投与または提供される。インビボ療法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、ボ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、感染の部位に、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。
【０８６１】
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）に製剤化される。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。リポ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の濃度で製剤化される。
【０８６２】
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増殖阻害剤（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、容易にモニタリングされる。

【０８６３】

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殺す治療効力の増加をもたらす。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、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が挙げられるが、これらに限定されない。

【０８６４】

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、別個の製剤または単一の医薬製剤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。

【０８６５】

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。

【０８６６】

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。

【０８６７】

別の実施形態において、本発明の抗ＨＡ抗体が、結合抗体の構造、例えば、コンホ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、インフルエンザＡ感染を予防する。

【０８６８】

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】

【０８６９】

実施例１：精製された不活性化インフルエンザＡビリオン全体に結合し、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。

【０８７０】

ＨＡに特異的であり、精製された不活性化インフルエンザＡビリオン全体に結合でき、組換えホモ三量体ＨＡタンパク質に結合でき、生きたインフルエンザＡを中和できる完全にヒトのモノクローナル抗体を下に記載されるように患者の血漿において同定した。

【０８７１】

組換え可溶性ＨＡの発現

例えば、表２に列挙されるようなインフルエンザサブタイプにおいて見出される、誘導された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を含む、発現コンストラクトを産生した。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型ドメインを欠き、例えば、配列

【０８７２】

【化４１９－４】

SGR*LVPRGS*PGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHH

H(**配列番号** 1)

（ここでトロンビン切断部位は太字および斜体にされ、バクテリオファージＴ４フィブリチン「フォルドン」すなわち三量体化ドメインには下線が引かれ、三量体化ドメインの最後のアミノ酸「Ｇ」は枠で囲まれた「Ｖ５」エピトープタグの始まりであり、このタグの後に太字のヘキサヒスチジン（ＨＩＳ）エピトープタグが続く）に対応するさらなるアミノ酸をＨＡ０エクトドメインのＣ末端において含む。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タンパク質の精製のために使用される。従って、三量体化ドメインを含む組換え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であると考えられる。

【０８７３】

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な、インビトロで維持された当該分野で認識される細胞系（例えば、２９３ ＨＥＫ細胞）からの効率的な分泌を可能にする、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、ネイティブＨＡ１／ＨＡ２ウイルスプロテアーゼ切断部位を、例えば、配列番号１２（ここで、アミノ酸３３７～３４７に位置決めされる、配列「ＰＱＲＥＧＧＲＲＲＫＲ」（配列番号５２５）からなるネイティブ切断部位を配列「ＰＱＴＥＴＲ」（配列番号５２６）で置換した）を除く、表２に提供される配列のすべてにおいて維持した。

【０８７４】

さらに、組換えＨＡホモ三量体タンパク質の例示的な受容体結合ドメインまたはそのＨＡ０前駆体は、以下の構造的要素を含む：１９０ α－ヘリックス、１３０－ループ、および２２０－ループ（インフルエンザＡのＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４株の配列を参照のこと）（またはＧｅｎＢａｎｋ、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ、およびＴｈｅ Ｉｎｆｌｕｅｎｚａ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｄａｔａｂａｓｅであるｗｗｗ．ｆｌｕ．ｌａｎｌ．ｇｏｖを含む公的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株における等価のＨＡ構造を参照のこと）（Ｓｔｅｖｅｎｓ ら、２００６年．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１２：４０４－４１０）。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改変され得る。用語「改変される」は、１つまたはそれより多くの構造的要素の除去を表すことを意味する。あるいは、またはそれに加えて、「改変される」は、ＨＡの受容体結合ドメインの構造的要素内の１つまたはそれより多くのアミノ酸の付加、欠失、置換、逆位、または転位を表すことを意味する。例えば、本発明のＨｕＭＨＡ抗体が結合する直鎖状エピトープまたは不連続エピトープは、感染を予防するために、インフルエンザ感染にかかるリスクがある被験体に投与される。あるいは、またはそれに加えて、本発明のＨｕＭＨＡ抗体が結合する直鎖状エピトープまたは不連続エピトープは、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される前に被験体に投与される。他の実施形態では、コンホメーションエピトープまたは不連続エピトープの構造的模倣物（ｍｉｍｉｃ）が被験体に投与される。上のタンパク質が予防目的のために（例えば、ワクチンとして）使用される場合、被験体において結果として生じる免疫応答を制御するために、１つまたはそれより多くの受容体結合ドメインを改変することは都合がよい場合がある。ＨＡの必要に応じて改変される例示的な構造的要素としては、ＨＡの１９０ α－ヘリックス、１３０－ループ、および２２０－ループが挙げられるが、これらに限定されない。

【０８７５】

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

る（ここでネイティブ配列は太字にされ、配列番号１の配列は、通常である）（表２も参照のこと）：

【０８７６】

【化４２０】

A/California/4/09(配列番号 2)

DTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKHNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPECESLSTASSWSY
IVETPSSDNGTCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKNLIWLVKKGNS
YPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADTYVFVGSSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQEGRMNYYWTLV
EPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMERNAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINTSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRL
ATGLRNIPSIQSRGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQ
FTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNNAKEIGNGCFEF
YHKCDNTCMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQSGR*LVPRGS*PGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEW
VLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTG**HHHHHH**

A/Solomon Islands/3/06 - H1N1(配列番号 3)

DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDSHNGKLCLLKGIAPLQLGNCSVAGWILGNPECELLISRESWSYI
VEKPNPENGTCYPGHFADYEELREQLSSVSSFERFEIFPKESSWPNHTTTGVSASCSHNGESSFYKNLLWLTGKNGLY
PNLSKSYANNKEKEVLVLWGVHHPPNIGDQRALYHKENAYVSVVSSHYSRKFTPEIAKRPKVRDQEGRINYYWTLLE
PGDTIIFEANGNLIAPRYAFALSRGFGSGIINSNAPMDECDAKCQTPQGAINSSLPFQNVHPVTIGECPKYVRSAKLR
MVTGLRNIPSIQSRGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMN
TQFTAVGKEFNKLERRMENLNKKVDDGFIDIWTYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGC
FEFYHKCNDECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQSGR*LVPRGS*PGSGYIPEAPRDGQAYVRKD
GEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTG**HHHHHH**

A/South Carolina/1/18 -(配列番号 4)

MEARLLVLLCAFAATNADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDSHNGKLCKLKGIAPLQLGKCNIAGWL
LGNPECDLLLTASSWSYIVETSNSENGTCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFEKFEIFPKTSSWPNHETTKGVTAACSYAGA
SSFYRNLLWLTKKGSSYPKLSKSYVNNKGKEVLVLWGVHHPPTGTDQQSLYQNADAYVSVGSSKYNRRFTPEIAARP
KVRDQAGRMNYYWTLLEPGDTITFEATGNLIAPWYAFALNRGSGSGIITSDAPVHDCNTKCQTPHGAINSSLPFQNI
HPVTIGECPKYVRSTKLRMATGLRNIPSIQSRGLFGAIAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKSTQN
AIDGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNNLERRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENERTLDFHDSNVRNLYEK
VKSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDDACMESVRNGTYDYPKYSEESKLNREEIDGVKLESMGVYQSGR*LVPRGS*PGSG
YIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTG**HHHHHH**

A/Japan/305/57 - H2N2(配列番号 5)

DQICIGYHANNSTEKVDTNLERNVTVTHAKDILEKTHNGKLCKLNGIPPLELGDCSIAGWLLGNPECDRLLSVPEWSYI
MEKENPRDGLCYPGSFNDYEELKHLLSSVKHFEKVKILPKDRWTQHTTTGGSRACAVSGNPSFFRNMVWLTKEGSD
YPVAKGSYNNTSGEQMLIIWGVHHPIDETEQRTLYQNVGTYVSVGTSTLNKRSTPEIATRPKVNGQGGRMEFSWTL
LDMWDTINFESTGNLIAPEYGFKISKRGSSGIMKTEGTLENCETKCQTPLGAINTTLPFHNVHPLTIGECPKYVKSEKLV
LATGLRNVPQIESRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNDQGSGYAADKESTQKAFDGITNKVNSVIEKMN
TQFEAVGKEFGNLERRLENLNKRMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRMQLRDNVKELGN
GCFEFYHKCDDECMNSVKNGTYDYPKYEEESKLNRNEIKGVKLSSMGVYQSGR*LVPRGS*PGSGYIPEAPRDGQAYVR
KDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTG**HHHHHH**

A/Wisconsin/67/05 - H3N2(配列番号 6)

QKLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTIVKTITNDQIEVTNATELVQSSSTGGICDSPHQILDGENCTLIDALLGDPQCDG
FQNKKWDLFVERSKAYSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTLEFNDESFNWTGVTQNGTSSSCKRRSNNSFFSRLNWL
TQLKFKYPALNVTMPNNEKFDKLYIWGVHHPVTDNDQIFLYAQASGRITVSTKRSQQTVIPNIGSRPRIRNIPSRISIY
WTIVKPGDILLINSTGNLIAPRGYFKIRSGKSSIMRSDAPIGKCNSECITPNGSIPNDKPFQNVNRITYGACPRYVKQNT
LKLATGMRNVPEKQTRGIFGAIAGFIENGWEGMVDGWYGFRHQNSEGIGQAADLKSTQAAINQINGKLNRLIGKT

【０８７７】

【化４２１】

NEKFHQIEKEFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFERTKKQLRENAEDMGNG
CFKIYHKCDNACIGSIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKSGSGR*LVPRGSP*GSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWV
LLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/swine/Ontario/01911-2/99 - H4N6(配列番号 7)

QNYTGNPVICLGHHAVSNGTMVKTLTDDQIEVVTAQELVESQHLPELCPSPLRLVDGQTCDIVNGALGSPGCDHLN
GAEWDVFIERPTAVDTCYPFDVPDYQSLRSILANNGKFEFIAEEFQWNTVKQNGKSGACKRANVNDFFNRLNWLT
KSDGNAYPLQNLTKVNNGDYARLYIWGVHHPSTDTEQTNLYKNNPGRVTVSTQTSQTSVVPNIGSRPWVRGLSSRI
SFYWTIVEPGDLIVFNTIGNLIAPRGHYKLNSQKKSTILNTAVPIGSCVSKCHTDKGSISTTKPFQNISRISIGDCPKYVK
QGSLKLATGMRSILEKATRGLFGAIAGFIENGWQGLIDGWYGFRHQNAEGTGTAADLKSTQAAIDQINGKLNRLIGK
PNEKYHQIEKEFEQVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDVTDSEMNKLFERVRHQLRENAEDKGN
GCFEIFHQCDNSCIESIRNGTYDHDIYRDEAINNRFQIQGVKLIQGYKDSGR*LVPRGSP*GSGYIPEAPRDGQAYVRKDG
EWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/Hong Kong/156/97 - H5N1(配列番号 8)

MERTVLLLATVSLVKSDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILERTHNGKLCDLNGVKPLILRDCSVAGWL
LGNPMCDEFINVPEWSYIVEKASPANDLCYPGNFNDYEELKHLLSRINHFEKIQIIPKSSWSNHDASSGVSSACPYLGR
SSFFRNVVWLIKKNSAYPTIKRSYNNTNQEDLLVLWGVHHPNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLNQRLVPEIATRPK
VNGQSGRMEFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSTIMKSELEYGNCNTKCQTPMGAINSSMPFHNIH
PLTIGECPKYVKSNRLVLATGLRNTPQRERRRKKRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSCYSADKEST
QKAIDGVTNKVNSIINKMNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVK
NLYDKVRLQLRDNAKELGNGCFEFYHKCDNECMESVKNGTYDYPQYSEEARLNREEISGVKLESMGTYQSGR*LVPR*
*GSP*GSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/Vietnam/1203/04 - H5N1(配列番号 9)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKKHNGKLCDLDGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFINVPEW
SYIVEKANPVNDLCYPGDFNDYEELKHLLSRINHFEKIQIIPKSSWSSHEASLGVSSACPYQGKSSFFRNVVWLIKKNST
YPTIKRSYNNTNQEDLLVLWGIHHPNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLNQRLVPRIATRSKVNGQSGRMEFFWTIL
KPNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSTIMKSELEYGNCNTKCQTPMGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNRL
VLATGLRNSPQRERRRKKRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKESTQKAIDGVTNKVNSII
DKMNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNAK
ELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGIYQSGR*LVPRGSP*GSGYIPEAPRDGQAY
VRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/Indonesia/5/05 - H5N1(配列番号 10)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGKLCDLDGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFINVPEW
SYIVEKANPTNDLCYPGSFNDYEELKHLLSRINHFEKIQIIPKSSWSDHEASSGVSSACPYLGSPSFFRNVVWLIKKNST
YPTIKKSYNNTNQEDLLVLWGIHHPNDAAEQTRLYQNPTTYISIGTSTLNQRLVPKIATRSKVNGQSGRMEFFWTILK
PNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSAIMKSELEYGNCNTKCQTPMGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNRLV
LATGLRNSPQRESRRKKRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKESTQKAIDGVTNKVNSIID
KMNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNAKE
LGNGCFEFYHKCDNECMESIRNGTYNYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGTYQSGR*LVPRGSP*GSGYIPEAPRDGQAYV
RKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/Egypt/3300-NAMRU3/08 - H5N1(配列番号 11)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGKLCDLDGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFLNVSEW
SYIVEKINPANDLCYPGNFNNYEELKHLLSRINRFEKIQIIPKSSWPDHEASLGVSSACPYQGGPSFYRNVVWLIKKNN

【０８７８】

【化４２２】

TYPTIKKSYHNTNQEDLLVLWGIHHPNDEAEQTRIYKNPTTYISVGTSTLNQRLVPKIATRSKVNGQSGRVEFFWTILK
SNDTINFESNGNFIAPENAYKIVKKGDSTIMKSELEYGNCNTKCQTPIGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNRLVL
ATGLRNSPQGERRRKKRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKESTQKAIDGVTNKVNSIID
KMNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNAKE
LGNGCFEFYHRCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAY
VRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/Common magpie/Hong Kong/5052/07 - H5N1(配列番号12)

DHICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGKLCDLNGVKPLILKDCSVAGWLLGNPMCDEFINVPEW
SYIVEKANPANDLCYPGNFNDYEELKHLLSRINHFEKIQIIPKDSWSDHEASLGVSSACPYQGNSSFFRNVVWLIKKGN
AYPTIKKSYNNTNQEDLLVLWGIHHPNDEAEQTRLYQNPTTYISIGTSTLNQRLVPKIATRSKVNGQSGRIDFFWTILK
PNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSTIMKSEVEYGNCNTRCQTPMGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNKLV
LATGLRNSPQRERRRKRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKESTQKAIDGVTNKVNSIIDK
MNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNAKEL
GNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYV
RKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/Anhui/1/05 - H5N1(配列番号13)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGKLCDLDGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCDEFINVPEW
SYIVEKANPANDLCYPGNFNDYEELKHLLSRINHFEKIQIIPKSSWSDHEASSGVSSACPYQGTPSFFRNVVWLIKKNN
TYPTIKRSYNNTNQEDLLILWGIHHSNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLNQRLVPKIATRSKVNGQSGRMDFFWTIL
KPNDAINFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSAIVKSEVEYGNCNTKCQTPIGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNKLVL
ATGLRNSPLRERRRKRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKESTQKAIDGVTNKVNSIIDK
MNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYDKVRLQLRDNAKEL
GNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYV
RKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/chicken/Vietnam/NCVD-016/08 - H5N1(配列番号14)

DQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILEKTHNGKLCNLDGVKPLILKDCSVAGWLLGNPMCDEFLNVSEW
SYIVEKASPANGLCYPGDFNDYEELKHLLSRINHLKKIKIIPKSYWSNHEASSGVSAACSYLGEPSFFRNVVWLIKKNNT
YPPIKVNYTNTNQEDLLVLWGIHHPNDEKEQIRIYQNPNTSISVGTSTLNQRLVPKIATRPKVNGQSGRMEFFWTILK
PNDSINFDSNGNFIAPEYAYKIAKKGDSVIMKSELEYGNCNTKCQTPMGAINSSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNRLV
LATGLRNAPQTETRGLFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQGSGYAADKESTQKAIDGITNKVNSIIDKMNT
QFEIVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYEKVRLQLRDNAKELGNGC
FEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLSREEISGVKMESMVTYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKD
GEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/northern shoveler/California/HKWF115/2007 - H6N1(配列番号15)

DKICIGYHANNSTTQVDTILEKNVTVTHSVELLENQKEERFCKILNKAPLDLRGCTIEGWILGNPQCDLLLGDQSWSYI
VERPTAQNGICYPGALNEVEELKALIGSGERVERFEMFPKSTWTGVDTSSGVTKACPYNSGSSFYRNLLWIIKTKSAA
YPVIKGTYNNTGSQPILYFWGVHHPPDTNEQNTLYGSGDRYVRMGTESMNFAKSPEIAARPAVNGQRGRIDYYWS
VLKPGETLNVESNGNLIAPWYAYKFVSTNNKGAIFKSNLPIENCDATCQTIAGVLRTNKTFQNVSPLWIGECPKYVKS
ESLRLATGLRNVPQIETRGLFGAIAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHENSQGSGYAADKESTQKAIDGITNKVNSIIDKM
NTQFEAVDHEFSNLERRIDNLNKRMEDGFLDVWTYNAELLVLLENERTLDLHDANVKNLYEKVKSQLRDNANDLGN
GCFEFWHKCDNECIESVKNGTYDYPKYQDESKLNRQEIESVKLDNLGVYQSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRK
DGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

【０８７９】

【化４２３】

A/Netherlands/219/03 – H7N7(配列番号 16)

DKICLGHHAVSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVERTNVPRICSKGKRTVDLGQCGLLGTITGPPQCDQFLEFSADLIIE
RREGSDVCYPGKFVNEEALRQILRESGGIDKETMGFTYSGIRTNGTTSACRRSGSSFYAEMKWLLSNTDNAAFPQMT
KSYKNTRKDPALIIWGIHHSGSTTEQTKLYGSGNKLITVGSSNYQQSFVPSPGARPQVNGQSGRIDFHWLILNPNDT
VTFSFNGAFIAPDRASFLRGKSMGIQSEVQVDANCEGDCYHSGGTIISNLPFQNINSRAVGKCPRYVKQESLLLATG
MKNVPEIPKRRRRGLFGAIAGFIENGWEGLIDGWYGFRHQNAQGEGTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIEKTNQQF
ELIDNEFTEVERQIGNVINWTRDSMTEVWSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMNKLYERVKRQLRENAEEDGTGCFE
IFHKCDDDCMASIRNNTYDHSKYREEAIQNRIQIDPVKLSSGYKDSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWV
LLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

H8N4 – A/duck/Yangzhou/02/2005(配列番号 17)

DRICIGYQSNNSTDTVNTLIEQKVPVTQTMELVETEKHPAYCNTDLGAPLELRDCKIEAVIYGNPKCDIHLKDQGWSY
IVERPSAPEGMCYPGSVENLEELRFVFSSAASYKRIRLFDYSRWNVTSSGTSKACNASTGGQSFYRSINWLTKKKPDT
YDFNEGTYVNNEDGDIIFLWGIHHPPDTKEQTTLYKNANTLSSVTTNTINRSFQPNIGPRPLVRGQQGRMDYYWGIL
KRGETLKIRTNGNLIAPEFGYLLKGESHGRTIQNEDIPIGNCYTKCQTYAGAINSSKPFQNASRHYMGECPKYVKKASL
RLAVGLRNTPSVEPRGLFGAIAGFIEGGWSGMIDGWYGFHHSNSEGTGMAADQKSTQEAIDKITNKVNNIVDKM
NREFEVVNHEFSEVEKRINMINDKIDDQIEDLWAYNAELLVLLENQKTLDEHDSNVKNLFDEVKRRLSANAIDAGNG
CFDILHKCDNECMETIKNGTYDHKEYEEEAKLERSKINGVKLEENTTYKSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDG
EWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/Hong Kong/2108/03 – H9N2(配列番号 18)

DKICIGYQSTNSTETVDTLTKTNVPVTQAKELLHTEHNGMLCATNLGHPLILDTCTIEGLIYGNPSCDLLLGGREWSYIV
ERPSAVNGMCYPGNVENLEELRLLFSSASSYQRVQIFPDTIWNVTYSGTSSACSNSFYRSMRWLTQKDNTYPVQDA
QYTNNRGKSILFMWGINHPPTDTVQTNLYTRTDTTTSVTTEDINRAFKPVIGPRPLVNGLQGRIDYYWSVLKPGQTL
RVRSNGNLIAPWYGHILSGESHGRILKSDLNSGNCVVQCQTERGGLNTTLPFHNVSKYAFGNCPKYVGVKSLKLAVG
MRNVPARSSRGLFGAIAGFIEGGWPGLVAGWYGFQHSNDQGVGMAADRDSTQKAIDKITSKVNNIVDKMNKQY
EIIDHEFSEIETRLNMINNKIDDQIQDIWAYNAELLVLLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRALGSNAMEDGKGCFEL
YHKCDDRCMETIRNGTYNRGKYKEESRLERQKIEGVKLESEGTYKSGRLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEW
VLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

A/Hong Kong/1073/99 – H9N2(配列番号 19)

METISLITILLVVTASNADKICIGHQSTNSTETVDTLTETNVPVTHAKELLHTEHNGMLCATSLGHPLILDTCTIEGLVYG
NPSCDLLLGGREWSYIVERSSAVNGTCYPGNVENLEELRTLFSSASSYQRIQIFPDTTWNVTYTGTSRACSGSFYRSM
RWLTQKSGFYPVQDAQYTNNRGKSILFVWGIHHPPTYTEQTNLYIRNDTTTSVTTEDLNRTFKPVIGPRPLVNGLQG
RIDYYWSVLKPGQTLRVRSNGNLIAPWYGHVLSGGSHGRILKTDLKGGNCVVQCQTEKGGLNSTLPFHNISKYAFGT
CPKYVRVNSLKLAVGLRNVPARSSRGLFGAIAGFIEGGWPGLVAGWYGFQHSNDQGVGMAADRDSTQKAIDKITS
KVNNIVDKMNKQYEIIDHEFSEVETRLNMINNKIDDQIQDVWAYNAELLVLLENQKTLDEHDANVNNLYNKVKRAL
GSNAMEDGKGCFELYHKCDDQCMETIRNGTYNRRKYREESRLERQKIEGVKLESEGTYKSGRLVPRGSPGSGYIPEAP
RDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGKPIPNPLLGLDSTGHHHHHH

配列番号２～１９の組換えでかつ可溶性のＨＡ発現コンストラクトを２９３　ＨＥＫ細胞にトランスフェクトした。組換えＨＡ０タンパク質またはＨＡであって、そのそれぞれのサブユニットＨＡ１およびＨＡ２に切断され、ジスルフィド結合された、組換えＨＡ０タンパク質またはＨＡを、Ｃ末端におけるヘキサ－ＨＩＳタグを用いて標準的手順によって培養上清から精製した。精製されたタンパク質をサイズ排除クロマトグラフィーおよび／または変性クマシーゲルによって分析して、予期したサイズの組換えタンパク質が存在することを確認した。

【０８８０】

実施例２：末梢血における抗体のスクリーニング

マイクロアレイ走査システムを用いて組換え可溶性ホモ三量体のＨＡタンパク質（表２）に結合したＩｇＧ抗体の存在について、標準的ＥＬＩＳＡ技術を用いて不活性化インフルエンザＡビリオン全体（表３）に結合するＩｇＧ抗体の存在について、およびインフルエンザＡ　Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｓｏｌｏｍｏｎ　Ｉｓｌａｎｄｓ／３／０６またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／６７／０５によるＭＤＣＫ細胞のウイルス感染を阻害するか、または中和するＩｇＧ抗体の存在について、１２６個体の血清試料または血漿試料をスク

リーニングした。血漿試料の一部分は、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、不活性化ビリオンに結合し、かつウイルスの感染性を中和したＩｇＧ抗体を含んだ。これは、上記抗体がＨＡホモ三量体において直鎖状エピトープまたは不連続エピトープに結合し得ること、ならびにＨＡホモ三量体の複数のバリアントのコンホメーション決定基に結合し得ることを示す。可溶性標的としては、表２に列挙されるインフルエンザウイルス株に由来する例示的な組換えＨＡタンパク質および表４に列挙される不活性化ウイルス株が挙げられるが、これらに限定されない。

【０８８１】

【表４】

表4. ELISA結合アッセイにおいて使用される不活性化されたビリオン全体

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

【０８８２】

実施例３：ＨＡ特異的抗体の同定およびレスキュー

ヒトの血液試料から精製されたＩｇＧ＋記憶Ｂ細胞を、これらの記憶Ｂ細胞を活性化し、増殖させ、ＩｇＧ分泌形質細胞に分化させるために９日間培養した。マイクロアレイ走査システムを用いて組換え可溶性ホモ三量体のＨＡタンパク質（表２）に結合したＩｇＧ抗体の存在について、標準的ＥＬＩＳＡ技術を用いてインフルエンザＡウイルス全体（表３）に結合するＩｇＧ抗体の存在について、およびインフルエンザＡ　Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｓｏｌｏｍｏｎ　Ｉｓｌａｎｄｓ／３／０６またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／６７／０５によるＭＤＣＫ細胞のウイルス感染を阻害するか、または中和するＩｇＧ抗体の存在について、このＩｇＧを含むＢ細胞培養培地をスクリーニングした。表５、６、および７に示されるように、いくつかのウイルス、ＨＡ、または中和プロフィールを有するＩｇＧ抗体を含む３９個のＢＣＣウェルが同定され、次に、対応するＢ細胞培養物から上記抗体の可変領域をクローニングした。

【０８８３】

各ＢＣＣウェルからのモノクローナル重鎖および軽鎖対での一過性トランスフェクションを、２９３　６Ｅ細胞において実施して、上記抗体を再構成し、産生した。次に、マイクロアレイ走査システムを用いて組換え可溶性ホモ三量体ＨＡタンパク質（表２）に結合するＩｇＧについて、標準的ＥＬＩＳＡ技術を用いてインフルエンザＡウイルス全体（表４）に結合するＩｇＧについて、ならびにインフルエンザＡ　Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｓｏｌｏｍｏｎ　Ｉｓｌａｎｄｓ／３／０６、および／もしくはＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９、および／もしくはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／６７／０５によるＭＤＣＫ細胞のウイルス感染を阻害するか、または中和するＩｇＧについて、再構成された抗体上清をスクリーニングして、レスキューされた抗ＨＡ抗体を同定した。前述の標的に対するヒトＩｇＧ抗体の結合および中和を、これらの同じ標的に対する所有の（ｐｒｏｐｒｉｅｔａｒｙ）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末端に特異的である（米国特許出願第１２／７９５，６１８号））の結合と比較するか、または広くＨＡ特異的な、非中和ｍＡｂ　ＴＣＮ－５０４（３２５１Ｋ１７としても公知であり、本明細書中に記載される）、および所有の陰性対照抗体ＴＣＮ－２０２（ヒトサイトメガロウイルスｇＢにおけるＡＤ２部位Ｉエピトープに特異的である）の結合と比較する。

【０８８４】

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。

【０８８５】

実施例４：不活性化インフルエンザＡビリオン全体を用いた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における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におけるヒトｍＡｂが、精製ウイルスに結合するかどうかを決定するために、酵素結合イムノソルベント検定法（ＥＬＩＳＡ）を以下の方法に従って実施した。手短に言えば、種々の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。次に、表５に示されるｍＡｂのＢＣＣ上清または表８に示されるモノクローナルトランスフェクション上清の単一希釈物、および陽性対照抗体（ＴＣＮ－０３２）の種々の希釈物を、ウイルスがコーティングされたウェルに加えた。結合していない抗体を洗浄して除去し、結合した抗体を、ＨＲＰに結合体化した抗ヒト抗体を用いて検出した。クロモゲン（ＴＭＢ）がＨＲＰ結合体によって酸化され、青色をもたらす場合に抗インフルエンザ抗体の存在を検出した。ＨＣｌを加えることによって反応を止め、抗体陽性ウェルが黄色に変わる。黄色は、４５０ｎｍにおいて最大吸光度を有する。

【０８８６】

方法：

以下のプロトコルを使用した：

１）Ｍｉｃｒｏｌｏｎ^{TM}プレートを３μｇ／ｍｌの不活性化インフルエンザＡビリオン２５μｌ／ウェルでコーティングする。

２）プレートを４℃で一晩インキュベートする。

３）プレートを４℃から取り出し、ＥＬ４０５ｘ（洗浄プログラム：ＥＬＩＳＡ＿４×＿洗浄）を用いてカルシウムおよびマグネシウムを有するリン酸緩衝食塩水（Ca^{2+}、Mg^{2+}を有するＰＢＳ）で４回洗浄する。

４）２０μｌ／ウェルの１％のミルク／ＰＢＳをプレートに加える。

５）６μｇ／ｍｌの１：３希釈物によって対照ｍＡｂ曲線を調製する。

６）各５μｌのＢＣＣ　ＳＮまたはモノクローナル一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上にスタンプする（ｓｔａｍｐ）。

７）室温（ＲＴ）で２時間（ｈｒ）インキュベートする。

８）プレートを、ＥＬ４０５ｘ（洗浄プログラム：ＥＬＩＳＡ＿４×＿洗浄）を用いてCa^{2+}、Mg^{2+}を有するＰＢＳで４回洗浄する。

９）２５μｌ／ウェルのポリクローナル抗体（ｐＡｂ）ヤギ抗ヒト（αヒト）ＩｇＧ　Ｆｃホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）を１：５０００の希釈で加える。

１０）室温で１時間インキュベートする。

１１）プレートを、ＥＬ４０５ｘ（洗浄プログラム：ＥＬＩＳＡ＿４×＿洗浄）を用いてCa^{2+}、Mg^{2+}を有するＰＢＳで４回洗浄する。

１２）２５μｌ／ウェルのＵｌｔｒａ－ＴＭＢ（３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン）を未希釈で加える。

１３）室温で３０分間（ｍｉｎ）発色させる。

１４）２５μｌ／ウェルの塩酸（ＨＣｌ）を０．３Ｍの濃度で加えることによって停止させる。

１５）Ｓｐｅｃｔｒｏｍａｘを用いて４５０ｎｍでプレートを読む。

【０８８７】

以下の対照抗体のうちの１つまたはそれより多くをこれらの実験において使用した：ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７としても公知であり、本明細書中に記載される）ＴＣＮ－０３２（８Ｉ１０としても公知であり、インフルエンザＡ　Ｍ２タンパク質に特異的である）、およびＴＣＮ－２０２（２Ｎ９としても公知であり、ヒトサイトメガロウイルスｇＢタンパク質におけるＡＤ２部位Ｉエピトープに特異的である）。

【０８８８】

以下の精製ウイルスをこれらの実験において使用した：Ａ／Ｓｏｌｏｍｏｎ　Ｉｓｌａｎｄｓ／３／２００６（Ｈ１Ｎ１）（配列番号３）、Ａ／Ｊａｐａｎ／３０５／１９５７（Ｈ２Ｎ２）（配列番号４）、Ａ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／６７／２００５（Ｈ３Ｎ２）（

配列番号５）。表８に示されるように、一過性トランスフェクション上清におけるヒトモノクローナル抗体は、Ｈ１Ｎ１ウイルス、Ｈ２Ｎ２ウイルス、および／またはＨ３Ｎ２ウイルスのうちの１つまたはそれより多くに強く結合し、もともとのＢＣＣ　ＳＮにおけるＩｇＧ抗体のウイルス結合プロフィール（表５）を再現する。

【０８８９】

実施例５：三量体ＨＡを用いた、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における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におけるヒトｍＡｂが組換えホモ三量体のＨＡタンパク質のうちの１つまたはそれより多くに結合するかどうかを決定するために、マイクロアレイ走査システムを以下の方法に従って使用した。加湿チャンバーにおいて、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一晩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端するヒドロゲルを含む。次に、反応を５０ｍＭ　ＮａＢｏｒａｔｅ（ｐＨ８．０）バッファー中の５０ｍＭのエタノールアミンを用いて、撹拌しながら１時間クエンチし、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ウェルのアレイ供給源（ａｒｒａｙ　ｓｏｕｒｃｅ）プレートに移す。対照アレイ供給源プレートを、ＢＣＣまたはモック（ｍｏｃｋ）トランスフェクション培地において３μｇ／ｍｌから始まって０μｇ／ｍｌで終わる、抗体の８点の３倍連続希釈物中に作製する。ＢＣＣまたはトランスフェクション上清アレイ供給源プレートおよび対照プレートの両方を２０枚の調製されたスライドと一緒にＡｕｓｈｏｎ　２４７０マイクロアレイプリンターに載せる。

【０８９０】

マイクロアレイを、プリントされているトランスフェクション上清の数に依存して可変数の特徴および複製物を有する４８サブアレイブロックにおいてプリントする。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チャンバー（８０％）において、プリント後少なくとも１時間（から一晩まで）静置させる。それらを次に、プリンターからすばやく取り出し、洗浄し、スピン乾燥して、試料インキュベーションのためのスライドを調製する。ＬｉｆｔｅｒＳｌｉｐを各スライド上に置き、９０μｌの試料をそれぞれに加える。合計２０枚のスライドについて、各スライドは、所定の濃度における１８　Ｖ５でタグ付けしたＨＡ三量体、１μｇ／ｍｌにおけるホースラディッシュペルオキシダーゼヤギ抗ヒトＨ＋Ｌ特異的抗体、またはブランクのうちのいずれか１つを受け取る。次に上記スライドを加湿チャンバーにおいて室温で一晩インキュベートする。洗浄、スピン乾燥、および新しいＬｉｆｔｅｒＳｌｉｐの適用後、抗ヒトＩｇＧとともにインキュベートしたスライドを除く１９枚のスライドを、１：１０００の希釈でのビオチンに結合体化した抗Ｖ５とともに１時間インキュベートする。その後、上記スライドを再び洗浄し、乾燥させ、ＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎ－ＨＲＰの１：３００の希釈物との１時間のインキュベーションのために調製した。さらなる洗浄、乾燥、調製後、２０枚のスライドすべてを、キットの指示に従ってＴｙｒａｍｉｄｅ－ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ試薬とともに１時間インキュベートする。最終洗浄および乾燥後、上記スライドをＡｘｏｎ　Ｇｅｎｅｐｉｘ　４３００Ａにおいて５９４ｎｍの励起波長で６１９ｎｍ～６４１ｎｍの範囲に及ぶ発光帯にて走査する。データをＡｘｏｎ　Ｇｅｎｅｐｉｘソフトウェアを用いて回収し、次に、結合プロフィールについて分析する。

【０８９１】

方法：

以下のプロトコルを使用した：

１．　ヤギ抗ヒトＦＣ特異的抗体（ＪａｃｋｓｏｎＩｍｍｕｎｏ、１０ｍｇ／ｍｌ）をＰＢＳ　０．０５＆Ｔｗｅｅｎにおいて3ｍｇ／ｍｌに希釈し、９０μｌを用いて、２０枚のＮｅｘｔｅｒｉｏｎ　Ｐスライド（Ｓｃｈｏｔｔ）に、リフタースリップ（ｌｉｆｔｅｒｓｌｉｐ）（Ｔｈｅｒｍｏ）の下に適用する。

２．　加湿チャンバーにおいて室温で一晩インキュベートする。

３．　リフタースリップを除去して、すべてのスライドを、５０ｍＭの四ホウ酸ナトリウム十水和物（Ｆｉｓｈｅｒ，Ｓ２４８－５００）中５０ｍＭのエタノールアミン（Ｆｉｓｈｅｒ）（ｐＨ８．０）においてクエンチする。
４．　室温でインキュベーションしながら１時間クエンチする。
５．　すべてのスライドを洗浄する（撹拌しながら３×２分のＭｉｌｌｉＱ水洗浄）。
６．　すべてのスライドをＡｕｓｈｏｎ　２４７０　ＭｉｃｒｏＡｒｒａｙプリンターに載せる。
７．　対照抗体をトランスフェクション培地にスパイク（ｓｐｉｋｅ）し、３μｇ／ｍｌから始まって０μｇ／ｍｌで終わる、８点の３倍連続希釈物を形成することによって、対照プレートを調製する。対照希釈物を４つのアレイ供給源プレート（Ｔｈｅｒｍｏ）に移す。
８．　対照および試料のすべてのアレイ供給源プレートをＡｕｓｈｏｎ　２４７０マイクロアレイプリンターに載せ、すべての必要な流体レベルを調べた後に沈着を始める。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。代表的に１～１０の複製物である。
９．　沈着後少なくとも１時間から一晩まで、８０％の湿度においてスライドを静置させる。
１０．　直ちに洗浄し（２％のｔｗｅｅｎ　２０を有するＰＢＳ、５分；ＭｉｌｌｉＱ水、２分、３×）、スピン乾燥する（２０００ＲＰＭで１分間）。
１１．　リフタースリップを用いて、９０μｌのＨＡを以下の濃度で適用する：
【０８９２】
【化４２４】

三量体 HA - 株	[ug/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

【０８９３】
【化４２５】

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

１２．　１×ＰＢＳ、０．０５％のＴｗｅｅｎ　２０、１０％のＢｌｏｃｋｅｒ　Ｃａｓｅｉｎ（Ｔｈｅｒｍｏ，＃３７５２８）を用いて、ホモ三量体ＨＡを所望される濃度にする。
１３．　加湿チャンバーにおいて室温で一晩インキュベートする。
１４．　直ちに洗浄し（２％のｔｗｅｅｎ　２０を有するＰＢＳ、５分；ＭｉｌｌｉＱ水

、２分、３×）、スピン乾燥する（２０００ＲＰＭで１分間）。
１５．　抗ヒトＩｇＧ（Ｈ＆Ｌ）－ＨＲＰとともに前もって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、加湿チャンバーにおいて、リフタースリップを用いて、１×ＰＢＳ　０．０５％　Ｔｗｅｅｎ　２０中１μｇ／ｍｌの抗Ｖ５－ビオチン（ＡｂＤ　Ｓｅｒｏｔｅｃ，ＭＣＡ１３６０Ｂ）（９０μｌ）とともに室温で１時間インキュベートする。
１６．　直ちに洗浄し（２％のｔｗｅｅｎ　２０を有するＰＢＳ、５分；ＭｉｌｌｉＱ水、２分、３×）、スピン乾燥する（２０００ＲＰＭで１分間）。
１７．　加湿チャンバーにおいて、リフタースリップを用いて、９０μｌのホースラディッシュペルオキシダーゼ結合体化ＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎ（Ｐｉｅｒｃｅ　＃３１０３０）とともに１時間室温でインキュベートする。
１８．　直ちに洗浄し（２％のｔｗｅｅｎ　２０を有するＰＢＳ、５分；ＭｉｌｌｉＱ水、２分、３×）、スピン乾燥する（２０００ＲＰＭで１分間）。
１９．　キットの指示（ＴＳＡ　Ｋｉｔ　＃２５，Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｔ２０９３５）に従って、Ｔｙｒａｍｉｄｅ　Ｓｉｇｎａｌ　Ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ試薬を調製する。１μｌの過酸化水素溶液を２００μｌの増幅バッファー中に短時間で希釈する。２０μｌの過酸化水素／増幅バッファー溶液を取り、１９４０μｌの新たな増幅バッファーに加える。次に、４０μｌのｔｙｒａｍｉｄｅ－Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒを加え、合計２ｍｌの増幅試薬をもたらす。
２０．　加湿チャンバーにおいて、２０枚のスライドすべてを増幅試薬とともに室温で１時間インキュベートする。
２１．　直ちに洗浄し（２％のｔｗｅｅｎ　２０を有するＰＢＳ、５分；ＭｉｌｌｉＱ水、２分、３×）、スピン乾燥する（２０００ＲＰＭで１分間）。
２２．　すべてのスライドをＡｘｏｎ　Ｇｅｎｅｐｉｘ　４３００Ａにおいて５９４ｎｍの励起波長で６１９ｎｍ～６４１ｎｍの範囲に及ぶ発光帯にて走査するか、または同様の能力を有する光学走査器で走査する。
２３．　ＧｅｎｅＰｉｘ　Ｐｒｏ　７または同様のソフトウェアを用いて、各スライドにテンプレートを置いて、特徴データを回収する。
２４．　特徴データを各ＨＡ三量体に対する結合プロフィールについて分析する。

【０８９４】

表９に示されるように、一過性トランスフェクション上清におけるヒトモノクローナル抗体は、組換えホモ三量体のＨＡタンパク質のうちの１つまたはそれより多くに強く結合し、もともとのＢＣＣ　ＳＮにおけるＩｇＧ抗体のウイルス結合プロフィール（表５）を再現する。

【０８９５】

実施例６：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におけるＩｇＧの中和プロフィール

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^{TM}、および１×ピルビン酸ナトリウムを補った）において、ＭＤＣＫ細胞を３×１０^{3}細胞／ウェルで３８４ウェルプレートに蒔き、３７℃で一晩インキュベートした。

【０８９６】

インフルエンザＡウイルスを、ＢＣＣ上清もしくはモノクローナルトランスフェクション上清か、またはプールしたＢＣＣ上清もしくはモックトランスフェクション上清において所望される濃度で希釈し、３７℃で一晩（約１６時間）インキュベートした陽性対照である中和モノクローナル抗体（ＭＡｂ）のいずれかとともに予めインキュベートした。ボイド体積（ｖｏｉｄ　ｖｏｌｕｍｅ）および希釈物を、Mg^{2+}、Ca^{2+}、２００ｍＭのマンノース、および１％のＢＳＡを有するＰＢＳ中に合計体積３０μｌ／ウェルで３７℃にて作製した。

【０８９７】

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）
を含んだ。

【０８９８】
感染前に、ＭＤＣＫ細胞を、ＰＢＳ、Mg^{2+}、およびCa^{2+}を含む溶液で６０μｌ／ウェルにおいて１回洗浄した。洗浄後、２５μｌのウイルス／ｍＡｂ混合物を移し入れ、感染を３７℃にて４時間行わせた。

【０８９９】
４時間の感染後、ＭＤＣＫ細胞を完全ＤＭＥＭで２回洗浄する。最後の洗浄後、２５μｌ／ウェルの完全ＤＭＥＭが残され、上記プレートを３７℃で一晩インキュベートした。

【０９００】
一晩のインキュベーション後、培養培地を除去し、２０μｌのＢＤ　Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ^{TM}（ｃａｔ＃　５１－２０９０ＫＺ）を各ウェルに加え、室温（ＲＴ）で３０分間インキュベートした。次に、上記ウェルをＭ３８４　Ａｔｌａｓプレート洗浄機を用いて３回洗浄した。

【０９０１】
最終洗浄後、Mg^{2+}、Ca^{2+}、および１％のＢＳＡを有するＰＢＳ中１００μｇ／ｍｌウサギＩｇＧ（Ｓｉｇｍａ）（１５μｌ／ウェル）を加え、少なくとも５分間、室温でインキュベートした。Mg^{2+}、Ca^{2+}、および１％のＢＳＡを有するＰＢＳ中２μｇ／ｍｌの抗Ｍ２ｅ　ｍＡｂ　ＴＣＮ－０３２（２０μｌ／ウェル）を各ウェルに加え、室温で少なくとも３０分間インキュベートした。上記ウェルをＡｔｌａｓプレート洗浄機を用いてMg^{2+}、Ca^{2+}を有するＰＢＳで１回洗浄する。２μｇ／ｍｌのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）６４７抗ヒトＩｇＧ　Ｈ＋Ｌ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ^{TM}）および２０μｇ／ｍｌのＨｏｅｃｈｓｔ　３３３４２（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ^{TM}）（２０μｌ／ウェル）を加え、暗所にて室温で４５分間インキュベートした。ウェルをＡｔｌａｓプレート洗浄機を用いてMg^{2+}、Ca^{2+}を有するＰＢＳで３回洗浄した。Mg^{2+}、Ca^{2+}、および１％のＢＳＡを有するＰＢＳ（２０μｌ）を各ウェルに加え、プレートを黒い密閉テープで密閉した。プレートを、ＩＮ　Ｃｅｌｌ分析器を用いて走査することによって分析した。詳細には、ＩＮ　Ｃｅｌｌ　Ｄｅｖｅｌｏｐｅｒ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ、Ｐｒｏｔｏｃｏｌ「３８４　ＧＧ　Ｈｏｅｃｈｓｔ　ＡＦ６４７　４ｘ」を用いて走査を実施した。Ｄｅｖｅｌｏｐｅｒ　Ｔｏｏｌ　Ｂｏｘソフトウェア、Ｐｒｏｔｏｃｏｌ「Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｎｕｃｌｅｉ　ＧＧ　Ｄｅｎｓｉｔｙ　４」を用いて走査の分析を実施した。

【０９０２】
上記アッセイにより、インフルエンザＡ感染を個々に中和したウェル上清を検出できた。任意の（ａｒｂｉｔｒａｒｙ）カットオフを≦１５０　核タンパク質（ＮＰ）＋細胞において確立し、破壊された細胞単層を有するウェルを差し引いた場合、合計１２２ウェルが陽性と記録された。

【０９０３】
この方法を用いて同定された例示的なインフルエンザ中和抗体は、

【０９０４】

【化４２６】

TCN-522 (3212_I12), TCN-521 (3280_D18), TCN-523 (5248_A17), 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_A17a), 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),

【０９０５】

【化４２７】

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-563 (5237_B21), TCN-564 (5256_A17b), および TCN-504 (3251_K17)

である。これらの抗体のうちの一部の個々の中和活性を、表１０に提供する。

【０９０６】

非中和抗体であり得るいくつかの抗体を同定した。その抗体としては、ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７）、ＴＣＮ－５５６（５０８９＿Ｋ１２）、ＴＣＮ－５５７（５０８１＿Ａ０４）、ＴＣＮ－５５９（５０９７＿Ｇ０８）、およびＴＣＮ－５６０（５０８４＿Ｐ１０）が挙げられる。本発明の中和抗体と同様に、これらの抗体は、広い範囲のＨＡタンパク質（配列バリアントおよびコンホメーションバリアントを含む）に結合する。本発明の特定の実施形態では、非中和抗体（ＴＣＮ－５０４（３２５１＿Ｋ１７）、ＴＣＮ－５５６（５０８９＿Ｋ１２）、ＴＣＮ－５５７（５０８１＿Ａ０４）、ＴＣＮ－５５９（５０９７＿Ｇ０８）、およびＴＣＮ－５６０（５０８４＿Ｐ１０）が挙げられる）は、抗体－薬物結合体として使用され得る。

【０９０７】

【表５】

表5：ウイルス結合についてのELISAによるBCC SNスクリーニングのまとめ

Theraclone mAb ID	BCCウェル ID	ELISA：ウイルス結合（OD_{450}） A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/Japan/ 305/57 H2N2	A/Wiscons in/67/05 H3N2	Theraclone mAb ID	BCCウェル ID	ELISA：ウイルス結合（OD_{450}） A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/Japan/ 305/57 H2N2	A/Wiscons in/67/05 H3N2
TCN-521	3280_D18	3.70	3.10	1.10	TCN-544	5082_A19	0.32	0.07	2.71
TCN-522	3212_I12	2.12	ND	0.07	TCN-545	5082_I15	3.32	0.06	0.47
TCN-523	5248_A17	3.47	1.62	0.08	TCN-546	5089_L08	1.95	0.06	3.69
TCN-526	5084_C17	0.06	0.07	3.65	TCN-547	5092_F11	0.06	0.07	3.68
TCN-527	5086_C06	3.03	1.48	0.07	TCN-548	5092_P01	0.09	0.09	3.62
TCN-528	5087_P17	3.62	2.82	0.24	TCN-549	5092_P04	0.09	0.08	3.58
TCN-529	5297_H01	0.07	ND	3.62	TCN-550	5096_F06	0.06	0.06	3.65
TCN-530	5248_H10	3.52	1.73	0.06	TCN-551	5243_D01	3.35	0.19	0.07
TCN-531	5091_H13	3.23	0.67	3.45	TCN-552	5249_I23	3.57	0.71	0.06
TCN-532	5262_H18	0.06	0.07	3.67	TCN-553	5261_C18	3.60	2.54	0.07
TCN-533	5256_A17	3.54	1.10	0.10	TCN-554	5277_M05	0.06	ND	1.09
TCN-534	5249_B02	3.55	2.56	0.07	TCN-555	5246_L16	2.89	0.60	0.06
TCN-535	5246_P19	3.43	1.46	0.08	TCN-556	5089_K12	2.70	2.41	0.06
TCN-536	5095_N01	3.63	0.08	3.66	TCN-557	5081_A04	2.32	2.70	0.07
TCN-537	3194_D21	3.24	ND	0.06	TCN-559	5097_G08	3.68	1.25	0.70
TCN-538	3206_O17	3.47	ND	0.07	TCN-560	5084_P10	3.63	2.07	0.07
TCN-539	5056_A08	0.06	0.06	2.85	TCN-563	5237_B21	3.62	1.23	0.07
TCN-540	5060_F05	0.07	3.62	3.65	TCN-564	5256_A17	3.54	1.10	0.10
TCN-541	5062_M11	3.44	0.06	0.25	TCN-202	2N9	ND	ND	ND
TCN-542	5079_A16	3.66	0.08	3.13	TCN-504	3251_K17	ND	ND	ND
TCN-543	5081_G23	3.63	3.62	0.07	TCN-032	8110	3.61	3.61	3.62

【０９０８】

【表６－１】

表6：組換えホモ三量体HAへのウイルス結合についてのBCC SNスクリーニングのまとめ

		三量体HA結合: RLU																		
Theraclone mAb ID	BCC ウェル ID	A/ California/ 4/09 H1N1	A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/ South Carolina/ 1/18 H1N1	A/ Japan/ 305/57 H2N2	A/ Wisconsin /67/05 H3N2	A/ swine/ Ontario/ 01911-2/ 99 H4N6	A/ Vietnam/ 1203 /04 H5N1	A/ Indonesia/ 5/05 H5N1	A/ Egypt/ 3300-NAMRU3/ 08 H5N1	A/ common magpie/ Hong Kong/ 5052/07 H5N1	A/ Anhui/1/ 05 H5N1	A/ chicken/ Vietnam/ NCVD-016/08 H5N1	A/ Hong Kong/ 156/97 H5N1	A/ northern shoveler/ California/ HKWF115 /07 H6N4	A/ Netherlan ds/ 219/03 H7N7	A/ duck/ Yangzhou/ 02/05 H8N4	A/ Hong Kong/ 2108/03 H9N2	A/ Hong Kong/ 1073/99 H9N2
TCN-521	3280_D18	25726	39644	ND	6732	2298	210	196	31473	47871	13528	487	32390	ND	47991	2496	11659	93	ND
TCN-522	3212_I12	5019	38914	ND	989	302	156	145	67	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	502	639	ND
TCN-523	5248_A17	34721	37916	ND	5111	22568	1288	3383	45815	36471	45837	5705	48880	ND	46908	2336	28949	189	ND
TCN-526	5084_C17	203	341	ND	246	49312	253	372	46027	ND	ND	20916	179	ND	2100	1338	596	36629	ND
TCN-527	5086_C06	27991	16507	ND	19261	5715	7686	21264	23838	ND	ND	21369	27047	ND	30323	8892	28803	15956	ND
TCN-528	5087_P17	48845	44804	ND	46393	48795	47500	45577	42801	ND	ND	49772	38191	ND	46781	49251	38362	41966	ND
TCN-529	5297_H01	434	179	ND	435	51631	235	101	44085	53394	302	39376	410	ND	533	1165	771	42271	ND
TCN-530	5248_H10	46600	32801	ND	47049	36846	2743	7152	39774	30430	42460	11874	48341	ND	45339	2896	41661	486	ND
TCN-531	5091_H13	22207	51663	ND	410	7094	408	357	37443	ND	ND	3606	20840	ND	43874	1969	3117	745	ND
TCN-532	5262_H18	135	327	ND	176	18046	119	440	27992	24500	134	25219	46	ND	511	327	785	29816	ND
TCN-533	5256_A17	29280	39186	ND	10806	13823	1582	5677	44063	34299	44511	8065	47704	ND	41449	2473	24745	172	ND
TCN-534	5249_B02	30109	44185	ND	50626	7978	683	3435	46352	41381	32514	6861	56642	ND	52429	4340	46537	165	ND
TCN-535	5246_P19	48576	39442	ND	26068	34320	5950	4740	45592	39412	45937	6875	49961	ND	48192	4757	36650	861	ND
TCN-536	5095_N01	151	150	ND	121	34996	79	146	3969	ND	ND	543	287	ND	2210	976	436	1566	ND
TCN-537	3194_D21	21918	44264	ND	44685	549	19	80	14858	38168	18702	335	8617	ND	5206	1052	7826	147	ND
TCN-538	3206_O17	13808	33228	ND	43002	6900	406	60	26421	23553	18746	689	37312	ND	17448	6531	6123	109	ND
TCN-539	5056_A08	1803	239	ND	468	715	1579	545	49	11420	3957	91	100	ND	814	1698	1488	292	ND
TCN-540	5060_F05	57	64	ND	2969	728	178	63	31	1968	113	25	70	ND	131	381	117	22	ND
TCN-541	5062_M11	34	51	ND	83	2923	102	43	30	1162	71	17	40	ND	106	381	131	29	ND
TCN-542	5079_A16	3108	132	ND	142	1940	350	306	ND	ND	ND	ND	375	ND	900	909	332	1907	ND
TCN-543	5081_G23	13080	511	ND	197	1358	428	488	ND	ND	ND	325	347	ND	2128	661	737	131	ND

【０９０９】

表6（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 SNスクリーニングのまとめ

		三量体HA結合: RLU																
Theraclone mAb ID	BCC ウェル ID	A/ California/ 4/09 H1N1	A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/ South Carolina/ 1/18 H1N1	A/ Japan/ 305/57 H2N2	A/ Wisconsin /67/05 H3N2	A/ swine/ Ontario/ 01911-2/ 99 H4N6	A/ Vietnam/ 1203 /04 H5N1	A/ Indonesia/ 5/05 H5N1	A/ Egypt/ 3300-NAMRU3/ 08 H5N1	A/ common magpie/ Hong Kong/ 5052/07 H5N1	A/ Anhui/1/ 05 H5N1	A/ chicken/ Vietnam/ NCVD-016/08 H5N1	A/ Hong Kong/ 156/97 H5N1	A/ northern shoveler/ California/ HKWF115 /07 H6N4	A/ Netherlan ds/ 219/03 H7N7	A/ duck/ Yangzhou/ 02/05 H8N4	A/ Hong Kong/ 2108/03 H9N2	A/ Hong Kong/ 1073/99 H9N2
TCN-544	5082_A19	281	179	ND	187	2090	316	349	3052	ND	ND	ND	272	ND	1690	1618	464	296	ND
TCN-545	5082_I15	365	266	ND	157	575	289	235	ND	ND	ND	ND	392	ND	1167	1182	656	227	ND
TCN-546	5089_L08	350	256	ND	520	30209	587	349	18432	ND	ND	2037	421	ND	1354	1451	487	12983	ND
TCN-547	5092_F11	170	155	ND	40	16932	252	308	6986	ND	ND	1476	198	ND	1005	401	278	3986	ND
TCN-548	5092_P01	234	283	ND	416	48600	240	270	17626	ND	ND	5381	254	ND	314	758	184	3424	ND
TCN-549	5092_P04	338	284	ND	387	30912	421	312	11445	ND	ND	1793	498	ND	1103	1134	844	5037	ND
TCN-550	5096_F06	454	204	ND	201	26315	195	277	9100	ND	ND	1206	361	ND	964	939	407	2279	ND
TCN-551	5243_D01	53362	53821	ND	22633	6840	733	4152	53543	47183	45688	4187	42301	ND	52491	786	9817	224	ND
TCN-552	5249_I23	35312	39314	ND	23832	14769	493	2728	43559	39971	42201	4156	46249	ND	38413	1241	13115	171	ND
TCN-553	5261_C18	20281	16271	ND	25509	20043	2583	6560	24406	18828	25979	12610	24158	ND	21732	1838	27998	273	ND
TCN-554	5277_M05	173	115	ND	328	46531	78	113	32348	36126	224	10851	250	ND	296	610	583	28594	ND
TCN-555	5246_L16	44903	26404	ND	2131	9800	1953	876	34539	42676	16060	1497	22302	ND	49507	3399	18390	262	ND
TCN-556	5089_K12	14640	2846	ND	5611	9323	5604	13823	8454	ND	ND	3703	8800	ND	11890	10606	16910	7413	ND
TCN-557	5081_A04	17603	40699	ND	43367	10218	26967	47282	45165	ND	ND	46033	45545	ND	24375	6779	50106	35309	ND
TCN-559	5097_G08	539	7376	ND	16332	2402	1658	21670	18295	ND	ND	11888	12935	ND	7233	1983	10385	2791	ND
TCN-560	5084_P10	49166	38758	ND	46720	49078	41599	43990	35864	ND	ND	49133	45969	ND	42303	48519	44696	49385	ND
TCN-563	5237_B21	45157	30005	ND	6612	40848	4501	4836	39533	27514	27500	9581	40953	ND	27328	7515	46729	225	ND
TCN-564	5256_A17	29280	39186	ND	10806	13823	1582	5677	44063	34299	44511	8065	47704	ND	41449	2473	24745	172	ND
TCN-202	2N9	39	46	ND	85	252	75	53	24	1275	162	25	69	ND	105	348	196	50	ND
TCN-504	3251_K17	3326	24140	ND	4091	40516	14669	196	43259	44352	17038	26175	38456	ND	7869	47190	14137	454	ND
TCN-032	8I10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

【表７】

表7：ウイルスの中和についてのBCC SNスクリーニングのまとめ

Theraclone mAb ID	BCCウェルID	中和(%)		Theraclone mAb ID	BCCウェルID	中和(%)	
		A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/ Wisconsin/ 67/05 H3N2			A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/ Wisconsin/ 67/05 H3N2
TCN-521	3280_D18	99	ND	TCN-544	5082_A19	95	62
TCN-522	3212_I12	33	0	TCN-545	5082_I15	98	72
TCN-523	5248_A17	69	21	TCN-546	5089_L08	0	100
TCN-526	5084_C17	0	100	TCN-547	5092_F11	0	100
TCN-527	5086_C06	12	0	TCN-548	5092_P01	0	97
TCN-528	5087_P17	0	15	TCN-549	5092_P04	0	99
TCN-529	5297_H01	0	99	TCN-550	5096_F06	0	100
TCN-530	5248_H10	64	4	TCN-551	5243_D01	100	19
TCN-531	5091_H13	65	80	TCN-552	5249_I23	57	0
TCN-532	5262_H18	11	99	TCN-553	5261_C18	87	0
TCN-533	5256_A17	56	0	TCN-554	5277_M05	42	100
TCN-534	5249_B02	86	0	TCN-555	5246_L16	48	ND
TCN-535	5246_P19	82	1	TCN-556	5089_K12	0	4
TCN-536	5095_N01	75	100	TCN-557	5081_A04	0	2
TCN-537	3194_D21	89	5	TCN-559	5097_G08	82	ND
TCN-538	3206_O17	35	0	TCN-560	5084_P10	94	ND
TCN-539	5056_A08	97	62	TCN-563	5237_B21	78	1
TCN-540	5060_F05	100	75	TCN-564	5256_A17	56	0
TCN-541	5062_M11	89	99	TCN-202	2N9	ND	ND
TCN-542	5079_A16	98	51	TCN-504	3251_K17	ND	ND
TCN-543	5081_G23	100	55	TCN-032	8I10	ND	ND

【０９１１】

【表８－１】

表8: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まとめ

			ELISA: ウイルス結合 (OD_{450})		
	Theraclone mAb ID	BCC ウェル ID	A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/Japan/305/57 H2N2	A/ Wisconsin/67/05 H3N2
モノクローナルトランスフェクションセット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
モノクローナルトランスフェクションセット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
モノクローナルトランスフェクションセット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_A17a	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
モノクローナルトランスフェクションセット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

【０９１２】

【表８－２】

表8（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まとめ

			ELISA: ウイルス結合 (OD_{450})		
	Theraclone mAb ID	BCC ウェル ID	A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/ Japan/305/57 H2N2	A/ Wisconsin/67/05 H3N2
モノクローナルトランスフェクションセット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

【０９１３】

【表９－１】

表9：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まとめ

		三量体HA結合：RLU																				
	Theraclone mAb ID	BCCウェルID	A/ California/4/09 H1N1	A/ Solomon Islands/3/06 H1N1	A/ South Carolina/1/18 H1N1	A/ Japan/305/57 H2N2	A/ Wisconsin/67/05 H3N2	A/ swine/ Ontario/01911-2/99 H4N6	A/ Vietnam/1203/04 H5N1	A/ Indonesia/5/05 H5N1	A/ Egypt/3300-NAMRU3/08 H5N1	A/ common magpie/ Hong Kong/5052/07 H5N1	A/ Anhui/1/05 H5N1	A/ chicken/ Vietnam/ NCVD-016/08 H5N1	A/ Hong Kong/156/97 H5N1	A/ northern shoveler/ California/HKWF1 15/07 H6N4	A/ Netherlands/219/03 H7N7	A/ duck/ Yangzhou/02/05 H8N4	A/ Hong Kong/2108/03 H9N2	A/ Hong Kong/1073/99 H9N2
モノクローナルトランスフェクションセット1	TCN-523	5248_A17	17703	6785	26364	191	1646	49	80	18508	25494	6235	60	10813	ND	9046	28	229	41	21719
	TCN-504	3251_K17	18286	29844	21541	15059	14311	26491	1300	16640	16113	29696	29046	27765	ND	5791	23828	28934	78	25703
	TCN-202	2N9	20	67	32	27	27	29	37	57	76	21	20	14	ND	13	55	26	24	21
モノクローナルトランスフェクションセット2	TCN-522	3212_I12	37463	17281	39613	11936	3346	1048	48169	50472	55413	21393	2031	49343	ND	54364	2170	1646	203	11800
	TCN-526	5084_C17	3558	1468	2312	3592	27776	3487	9181	37831	39894	1758	43991	3294	ND	3789	5659	4305	23267	490
	TCN-527	5086_C06	21498	19685	48062	20758	35796	30085	20600	23433	23595	43794	15238	20112	ND	19272	49149	17923	25527	557
	TCN-528	5087_P17	44586	26908	25226	23083	46012	49173	23336	39704	36834	45257	21207	22573	ND	28370	47229	19792	33621	322
	TCN-563	5237_B21	21231	26475	17808	11198	23686	2248	31549	47277	23915	52783	1568	36304	ND	21901	5423	6275	364	49230
	TCN-504	3251_K17	15621	31447	24695	22573	21615	32496	14953	19717	21365	16850	30975	27266	ND	1277	19272	17751	23	25832
	TCN-523	5248_A17	18554	3370	25504	882	2062	82	26227	24527	30672	7214	139	17590	ND	21214	407	383	18	31283
	TCN-202	2N9	52	16	195	32	46	15	121	8	18	11	9	22	ND	30	26	19	7	33
モノクローナルトランスフェクションセット3	TCN-531	5091_H13	2830	194	1557	489	4159	296	2411	54	363	37	76	44	ND	96	384	3220	158	370
	TCN-530	5248_H10	21176	13820	17166	5174	3048	123	25172	25546	25523	5576	97	17979	ND	23513	118	227	44	10219
	TCN-529	5297_H01	735	43	158	45	2939	45	415	1353	1673	33	1258	33	ND	110	33	48	1197	46
	TCN-533	5256_A17	6877	15526	16417	18618	16132	180	11677	28339	18587	25210	301	24551	ND	7806	209	711	33	23808
	TCN-532	5262_H18	23601	59	311	441	9967	29	452	2786	2821	20	2402	29	ND	78	42	57	2767	48
	TCN-504	3251_K17	18614	32672	27617	35957	21437	34456	13284	18559	17969	17814	29988	10261	ND	8335	19600	19647	36	27781
	TCN-523	5248_A17	19366	11014	23710	4554	8558	1640	22129	21973	29080	640	546	18903	ND	29404	3144	2017	51	24193
	TCN-202	2N9	205	57	731	42	51	54	967	43	63	16	33	14	ND	73	247	66	30	57
モノクローナルトランスフェクションセット4	TCN-535	5246_P19	25157	836	22433	21491	4450	138	25244	18202	25318	477	24	20929	ND	18057	159	428	18	21197
	TCN-534	5249_B02	27035	60	11830	14745	897	264	23675	948	8314	127	20	11352	ND	21287	361	79	27	731
	TCN-536	5095_N01	49	30	39	260	20576	168	182	80	97	27	18	19	ND	95	246	48	24	115
	TCN-504	3251_K17	549	14625	21713	19576	20627	21792	25665	18154	24796	8675	14053	19176	ND	2609	6707	19872	7	18770
	TCN-523	5248_A17	28847	371	22983	3845	9742	850	30898	24534	33351	2131	48	23995	ND	25087	443	463	38	24575
	TCN-202	2N9	94	34	27	334	125	157	67	19	40	21	13	42	ND	117	173	77	22	81

【０９１４】

【表９－２】

表9(続き):組換え赤モ三量体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まとめ

			三量体HA結合:RLU																	
	Therabione mAb ID	BCCウェルID	A/ California/4/09 H1N1	A/ Solomon Islands/3/06 H1N1	A/ South Carolina/1/18 H1N1	A/ Japan/305/57 H2N2	A/ Wisconsin/67/05 H3N2	A/ swine/ Ontario/01911-2/99 H4N6	A/ Vietnam/1203/04 H5N1	A/ Indonesia/5/05 H5N1	A/ Egypt/3300-NAMRU3/08 H5N1	A/ common magpie/ Hong Kong/5052/07 H5N1	A/ Anhui/1/05 H5N1	A/ chicken/ Vietnam/NCVD-016/08 H5N1	A/ Hong Kong/156/97 H5N1	A/ northern shoveler/ California/HKWF1 15/07 H6N4	A/ Netherlands/219/03 H7N7	A/ duck/ Yangzhou/02/05 H8N4
モノクローナルトランスフェクションセット5	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	2898	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	6988	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	32732	22805	44715	19346	17421	15229	16603	20140	13795	22676	24620	34817	43640	22400
	TCN-557	5081_A04	44419	26960	44865	27282	46082	41525	21320	22246	26351	54874	19980	23323	27061	49611	53747	24015
	TCN-558	5248_H10	20220	35107	40709	34434	26611	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	6032	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	3036	18026	13796

【０９１５】

【表１０】

表10: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まとめ

	Theraclone mAb ID	BCC ウェル ID	中和(%) A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/ California/4 /09 H1N1	A/ Wisconsin/6 7/05 H3N2
モノクローナルトランスフェクションセット1	TCN-523	5248_A17	82.71	ND	ND
	TCN-504	3251_K17	0.00	ND	0.00
	TCN-202	2N9	0.00	ND	0.00
モノクローナルトランスフェクションセット2	TCN-522	3212_I12	39.46	ND	0.84
	TCN-526	5084_C17	10.58	ND	94.26
	TCN-527	5086_C06	17.55	ND	0.00
	TCN-528	5087_P17	23.92	ND	0.00
	TCN-563	5237_B21	88.85	ND	0.00
	TCN-504	3251_K17	7.19	ND	0.00
	TCN-523	5248_A17	80.68	ND	0.00
	TCN-202	2N9	7.00	ND	0.00
モノクローナルトランスフェクションセット3	TCN-531	5091_H13	0.00	ND	97.30
	TCN-530	5248_H10	96.95	ND	34.54
	TCN-529	5297_H01	0.00	ND	99.59
	TCN-533	5256_A17	96.12	ND	32.51
	TCN-532	5262_H18	0.00	ND	99.73
	TCN-504	3251_K17	0.00	ND	10.74
	TCN-523	5248_A17	62.19	ND	34.00
	TCN-202	2N9	0.00	ND	17.77
モノクローナルトランスフェクションセット4	TCN-535	5246_P19	88.60	97.28	0.00
	TCN-534	5249_B02	65.66	96.37	0.00
	TCN-536	5095_N01	81.63	18.76	99.88
	TCN-504	3251_K17	29.68	0.00	0.00
	TCN-523	5248_A17	65.54	93.19	0.00
	TCN-202	2N9	ND	ND	ND
モノクローナルトランスフェクションセット5	TCN-537	3194_D21	0	71	0
	TCN-538	3206_O17	21	66	0
	TCN-539	5056_A08	0	0	99
	TCN-540	5060_F05	3	0	98
	TCN-541	5062_M11	88	0	4
	TCN-542	5079_A16	99	15	8
	TCN-543	5081_G23	98	0	73
	TCN-544	5082_A19	0	0	97
	TCN-545	5082_I15	88	0	99
	TCN-546	5089_L08	98	0	100
	TCN-547	5092_F11	0	0	88
	TCN-548	5092_P01	0	0	96
	TCN-549	5092_P04	0	0	100
	TCN-550	5096_F06	0	0	100
	TCN-551	5243_D01	99	74	6
	TCN-552	5249_I23	0	81	14
	TCN-553	5261_C18	44	83	5
	TCN-554	5277_M05	0	0	100
	TCN-555	5246_L16	49	89	5
	TCN-556	5089_K12	0	0	15
	TCN-557	5081_A04	7	10	0
	TCN-558	5248_H10	84	96	7
	TCN-559	5097_G08	7	10	12
	TCN-560	5084_P10	0	0	4
	TCN-504	3251_K17	0	0	0
	TCN-523	5248_A17	39	86	7
	TCN-202	2N9	0	0	0

【０９１６】

実施例７：不活性化インフルエンザＡビリオン全体を用いた精製ＩｇＧの結合プロフィール。

【０９１７】

表１１に列挙される抗体について、モノクローナル重鎖および軽鎖対で２９３　Ｅ細胞を一過性トランスフェクションし、その後、プロテインＡ精製をして抗体を再構成し、産生することによってｍｇ量の精製モノクローナルＩｇＧ抗体を作製した。精製ｍＡｂが精製ウイルスに結合するかどうかを決定するために、試験ｍＡｂの８点希釈物シリーズを用いて、実施例４に記載される通りに酵素結合イムノソルベント検定法（ＥＬＩＳＡ）を実施した。表１１に示されるように、約１．０μｇ／ｍｌにおいて、精製ｍＡｂは、Ｈ１Ｎ１ウイルス、Ｈ２Ｎ２ウイルス、および／またはＨ３Ｎ２ウイルスのうちの１つまたはそ

れより多くに強く結合し、もともとのＢＣＣ　ＳＮ（表５）またはモノクローナルトランスフェクションＳＮ（表８）におけるＩｇＧ抗体のウイルス結合プロフィールを再現する。

【０９１８】

【表１１】

表11．ウイルス結合についてのELISAによる精製IgGのスクリーニングのまとめ

Theraclone mAb ID	ELISA: ウイルス結合 (OD_{450})			Theraclone mAb ID	ELISA: ウイルス結合 (OD_{450})		
	A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/Japan/ 305/57 H2N2	A/Wisconsin/ 67/05 H3N2		A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/Japan/ 305/57 H2N2	A/Wisconsin/ 67/05 H3N2
TCN-522	3.64	3.48	0.12	TCN-543	3.64	3.64	3.63
TCN-523	3.64	3.55	0.13	TCN-544	0.08	0.07	3.60
TCN-526	0.07	0.07	2.84	TCN-545	3.43	0.06	3.64
TCN-527	3.63	3.62	0.22	TCN-546	ND	ND	ND
TCN-528	3.63	3.61	0.46	TCN-549	ND	ND	ND
TCN-529	0.07	0.07	3.60	TCN-550	0.06	0.17	3.63
TCN-530	3.62	3.43	0.13	TCN-551	3.63	0.06	0.26
TCN-531	0.08	0.07	3.61	TCN-552	3.61	3.41	0.12
TCN-532	0.07	0.07	2.36	TCN-553	3.59	3.49	0.16
TCN-533	3.62	3.56	0.16	TCN-554	0.86	0.07	3.57
TCN-534	3.62	3.56	0.13	TCN-555	3.63	3.40	0.11
TCN-535	3.63	3.35	0.12	TCN-556	ND	ND	ND
TCN-536	3.61	0.07	3.60	TCN-557	ND	ND	ND
TCN-537	3.63	3.59	0.09	TCN-558	3.59	3.45	0.13
TCN-538	3.64	3.60	0.11	TCN-559	ND	ND	ND
TCN-539	0.07	0.06	0.13	TCN-560	ND	ND	ND
TCN-540	0.07	3.63	3.64	TCN-563	3.58	3.16	0.12
TCN-541	3.63	0.06	0.07	TCN-564	ND	ND	ND
				TCN-202	0.07	0.06	0.07

【０９１９】

実施例８：三量体ＨＡを用いた精製ＩｇＧの結合プロフィール。

【０９２０】

精製ヒトｍＡｂが組換えホモ三量体ＨＡタンパク質のうちの１つまたはそれより多くに結合するかどうかを決定するために、試験ｍＡｂの８点希釈物シリーズを用いて、実施例５に記載される通りにマイクロアレイ走査システムを使用した。表１２に示されるように

、上記ヒトｍＡｂは組換えホモ三量体ＨＡタンパク質のうちの１つまたはそれより多くに強く結合する。表１２に示される結合プロフィールは、もともとのＢＣＣ　ＳＮにおけるＩｇＧ抗体のウイルス結合プロフィール（表５）を実質的に再現する。

【０９２１】

【表１２－１】

表12. 組換えホモ三量体HAへのウイルス結合についての精製IgGのスクリーニングのまとめ

	三量体HA結合：RLU																		
Theradone mAb ID	A/ California/ 4/09 H1N1	A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/ South Carolina/ 1/18 H1N1	A/ Japan/ 305/57 H2N2	A/ Wisconsin /67/05 H3N2	A/ swine/ Ontario/ 01911-2/ 99 H4N6	A/ Vietnam/ 1203 /04 H5N1	A/ Indonesia/ 5/05 H5N1	A/ Egypt/ 3300- NAMRU3/ 08 H5N1	A/ common magpie/ Hong Kong/ 5052/07 H5N1	A/ Anhui/1/ 05 H5N1	A/ chicken/ Vietnam/ NCVD- 016/08 H5N1	A/ Hong Kong/ 156/97 H5N1	A/ northern shoveler/ California/ HKWF115 /07 H6N4	A/ Netherlan ds/ 219/03 H7N7	A/ duck/ Yangzhou/ 02/05 H8N4	A/ Hong Kong/ 2108/03 H9N2	A/ Hong Kong/ 1073/99 H9N2
TCN-522	13871	19146	4500	9744	108	73	11308	12511	11341	15056	5265	1964	14838	3180	223	182	152	5049
TCN-523	19546	5131	9722	15313	245	85	20045	16864	21334	20890	7242	4961	5807	3371	306	303	163	2128
TCN-526	620	804	87	642	26620	140	1164	140	11543	713	18734	167	471	223	413	174	378	449
TCN-527	18648	22893	314	26976	600	11118	19760	29601	23888	24560	24663	25231	28619	13241	15182	25977	18727	366
TCN-528	6812	25431	16882	30119	1064	9488	24554	26986	25584	25491	28848	22749	25660	17960	16710	24106	23625	512
TCN-529	977	2822	243	1558	25597	311	1505	234	17970	841	25090	681	1499	184	1306	737	295	966
TCN-530	14159	8574	7362	9039	132	139	19052	10919	12270	10264	1837	2046	14031	9013	402	158	169	874
TCN-531	114	769	56	441	20642	84	488	84	2811	674	4963	124	259	45	170	112	142	350
TCN-532	238	571	149	764	25228	122	765	146	14164	770	23198	487	609	117	129	176	399	729
TCN-533	24019	12022	8670	23364	308	384	26885	23135	20622	19005	5651	5466	13200	20390	712	365	164	5897
TCN-534	20653	11397	9242	29122	230	220	25938	19460	18205	16536	1896	5169	13236	21667	3418	173	172	918
TCN-535	17196	11329	5662	13037	148	118	20823	17932	18056	20436	6697	2626	13154	5878	339	121	161	3466
TCN-536	298	830	160	771	24726	126	749	152	4707	794	8856	419	732	114	186	251	225	984
TCN-537	10197	9351	2840	19487	154	368	5689	265	3189	810	934	352	862	202	729	459	171	662
TCN-538	4814	9739	6768	20493	122	235	14014	7451	7290	5142	667	1061	7075	11365	446	162	172	1272
TCN-539	129	1065	60	544	8847	138	636	85	651	717	570	144	103	124	161	124	140	416
TCN-540	266	9361	139	28961	6905	138	830	139	860	799	769	338	465	76	191	318	164	721

【０９２２】

【表１２－２】

表12(続き). 組換えホモ三量体HAへのウイルス結合についての精製IgGのスクリーニングのまとめ

	三量体HA結合: RLU																			
Theraclone mAb ID	A/ California/ 4/09 H1N1	A/ Solomon Islands/ 3/06 H1N1	A/ South Carolina/ 1/18 H1N1	A/ Japan/ 305/57 H2N2	A/ Wisconsin /67/05 H3N2	A/ swine/ Ontario/ 01911-2/ 99 H4N6	A/ Vietnam/ 1203 /04 H5N1	A/ Indonesia/ 5/05 H5N1	A/ Egypt/ 3300-NAMRU3/ 08 H5N1	A/ common magpie/ Hong Kong/ 5952/07 H5N1	A/ Anhui/1/ 05 H5N1	A/ chicken/ Vietnam/ NCVD-016/08 H5N1	A/ Hong Kong/ 156/97 H5N1	A/ northern shoveler/ California/ HKWF315 /07 H6N4	A/ Netherlan ds/ 219/03 H7N7	A/ duck/ Yangzhou/ 02/05 H8N4	A/ Hong Kong/ 2108/03 H9N2	A/ Hong Kong/ 1073/99 H9N2
TCN-541	348	3766	192	934	296	261	1154	160	791	728	970	444	1223	187	929	352	175	805
TCN-542	238	23353	117	502	151	473	1062	108	730	1540	10471	259	894	185	1126	182	2554	588
TCN-543	162	18316	259	13952	302	169	640	91	580	679	601	119	112	101	162	119	135	9158
TCN-544	285	1006	148	450	22600	154	773	117	2145	723	2329	402	362	82	203	380	145	534
TCN-545	672	3161	289	1398	23667	362	1704	193	1412	804	1902	679	1676	316	1487	396	262	987
TCN-546	277	1756	88	503	25548	271	1202	147	11208	810	21361	207	890	161	386	211	307	505
TCN-549	196	1396	72	413	27206	237	763	116	6919	781	13032	177	410	112	193	166	161	450
TCN-550	238	752	104	499	21266	203	829	107	3526	753	4778	295	304	106	223	256	150	413
TCN-551	19381	24996	10275	1595	267	415	2950	296	907	907	6639	794	824	401	1667	345	422	685
TCN-552	23876	19410	14175	24666	123	268	26982	23591	20345	19414	4520	4305	16161	8973	470	232	161	1876
TCN-553	25056	24601	20646	25681	197	271	27176	25968	24612	22807	9027	12357	23958	20151	499	204	172	6691
TCN-554	357	1537	166	705	27125	253	1206	147	11894	889	16489	544	652	159	342	386	235	539
TCN-555	25456	17902	13665	10711	369	333	26476	15633	20186	16958	6626	4422	13058	15555	1329	375	302	3440
TCN-556	25782	24255	21025	25802	2362	24103	21517	23036	24803	25559	26898	22386	18559	25020	20960	18337	25639	995
TCN-557	1172	22686	3592	28896	327	19168	25389	23316	23634	23720	21987	25368	22765	12550	7253	27223	7659	440
TCN-558	24695	21965	13577	27206	320	342	27714	26156	25503	21582	7294	9731	20115	12342	623	363	257	4382
TCN-559	274	26114	427	9163	2110	295	3362	173	1239	1599	1342	711	460	378	1152	309	371	740
TCN-560	24138	18490	20086	20524	11202	23015	14383	18049	21897	17892	16770	12635	13519	22167	19922	17760	24259	1109
TCN-563	25894	20971	16342	12379	314	376	27651	23202	21590	19979	7517	8581	17691	21407	1691	327	314	4601
TCN-564	27463	8568	15127	20218	339	251	25423	26345	19871	20785	4261	5862	18128	15957	1413	369	272	9473
TCN-202	104	667	203	779	314	96	851	138	450	726	969	478	551	69	381	562	209	320

【０９２３】

実施例９：精製ＩｇＧの中和プロフィール

精製ヒトｍＡｂがインフルエンザウイルスの１つもしくはそれより多くの株を阻害するか、または中和するかを決定するために、試験ｍＡｂの８点希釈物シリーズを用いて、１１個のＨ１Ｎ１株および１２個のＨ３Ｎ２株（表１３）で、実施例６に記載されるアッセイを実施した。２０，０００ｎｇ／ｍｌまたは２，０００ｎｇ／ｍｌで試験した場合の試験したｍＡｂの中和プロフィール（中和（％））を表１３に示す。試験したｍＡｂの中和プロフィールにより、ＴＣＮ－５２６、５２９、５３１、５３２、５３９、５４０、５４

４、５４９、５５０、および５５４が、インフルエンザＡの複数のＨ３Ｎ２株のみを中和することが実証される。しかし、これらのデータはまた、ＴＣＮ－５３６、５４５、および５４６がサブタイプＨ１およびＨ３のうちの少なくとも１つの株を中和することを示す。さらに、１つのｍＡｂであるＴＣＮ－５４３は、Ｈ１およびＨの３インフルエンザＡのうちの少なくとも１つの株（表１３）を中和し、不活性化されたＨ１、Ｈ２、およびＨ３のインフルエンザＡ（表１１）ならびに対応する三量体ＨＡ（表１２）に結合する。従って、ＴＣＮ－５４３もＨ２サブタイプのインフルエンザＡを中和するはずであることが予期される。

【０９２４】

ＴＣＮ－５２２、５２３、５３０、５３３、５３４、５３５、５５２、５５３、５５５、５５８、５６３、および５６４は、試験したＨ１Ｎ１株のすべてを中和するが、試験したいずれのＨ３Ｎ２株も中和しない。表１２および１３に示される三量体ＨＡおよびウイルス結合データと組み合わせたこれらのデータは、これらのｍＡｂがインフルエンザＡサブタイプＨ１、Ｈ２、Ｈ５、およびＨ９を広く中和することを示す。

【０９２５】

【表１３－１】

表13. ウイルス中和についての精製IgGのスクリーニングのまとめ

		中和 H1N1 (%)										
mAb	ng/ml IgG	A/California/07/2009	A/Brisbane/59/2007	A/Solomon Islands/3/2006	A/New Caledonia/20/1999	A/Beijing/262/1995	A/Singapore/06/1986	A/Taiwan/1/1986	A/USSR/90/1977	A/Puerto Rico/8/1934	A/NWS/33	A/WSN/33
TCN-522	20,000	96	63	80	52	94	83	39	83	82	85	93
	2,000	96	22	28	16	97	32	11	17	55	61	70
TCN-523	20,000	77	60	49	32	77	86	36	72	39	36	72
	2,000	100	19	25	7	100	50	12	15	46	63	62
TCN-526	20,000	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	6
	2,000	3	0	5	0	0	0	0	0	7	2	2
TCN-529	20,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TCN-530	20,000	57	87	49	85	53	91	76	97	30	0	71
	2,000	100	39	62	40	101	81	43	74	87	82	85
TCN-531	20,000	1	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1
	2,000	9	0	0	0	5	0	0	0	2	3	8
TCN-532	20,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	14	0	0	0	9	0	4	0	5	3	8
TCN-533	20,000	90	91	87	92	91	94	80	100	68	60	93
	2,000	100	47	70	36	101	71	36	68	83	91	90
TCN-534	20,000	93	77	81	66	92	87	54	86	80	74	88
	2,000	100	24	36	8	100	44	21	43	68	78	73
TCN-535	20,000	69	88	71	85	65	95	72	94	64	28	76
	2,000	100	41	69	41	100	73	30	58	83	84	84
TCN-536	20,000	0	9	87	10	0	0	0	0	8	0	0
	2,000	2	0	98	0	0	0	0	0	12	1	0
TCN-539	20,000	0	0	0	0	0	0	5	0	7	0	3
	2,000	0	0	0	0	0	0	0	9	8	6	5
TCN-540	20,000	0	0	0	6	0	7	10	16	14	1	3
	2,000	0	0	0	6	0	0	17	10	16	2	5
TCN-543	20,000	7	102	99	101	4	0	0	0	97	98	98
	2,000	5	102	101	101	2	0	0	0	100	100	61
TCN-544	20,000	3	0	0	0	2	0	3	0	0	0	10
	2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8	3
TCN-545	20,000	0	0	97	0	0	0	0	7	5	9	0
	2,000	0	0	93	0	0	0	0	0	11	6	1
TCN-546	20,000	0	0	94	7	0	0	15	7	22	5	0
	2,000	0	0	98	3	0	16	0	12	17	0	1
TCN-549	20,000	0	0	0	0	0	0	0	0	12	3	0
	2,000	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0
TCN-550	20,000	0	0	2	0	0	13	2	0	0	0	11
	2,000	0	0	3	0	0	0	0	0	12	3	0
TCN-552	20,000	77	78	70	83	77	92	69	93	59	1	79
	2,000	100	27	42	36	101	71	34	50	80	79	75
TCN-553	20,000	80	74	63	70	81	89	61	85	64	33	80
	2,000	100	29	40	23	101	58	14	30	69	70	75
TCN-554	20,000	0	0	4	0	0	0	0	0	5	7	0
	2,000	0	0	2	3	0	12	0	0	13	9	0
TCN-555	20,000	55	69	65	68	52	82	55	80	64	4	65
	2,000	99	24	41	9	97	41	23	28	79	77	67
TCN-558	20,000	69	78	18	73	70	86	60	80	0	0	64
	2,000	99	19	37	22	100	45	14	39	73	71	76
TCN-563	20,000	87	76	68	70	86	88	56	87	60	39	87
	2,000	100	18	41	12	101	45	23	25	51	74	67
TCN-564	20,000	ND	69	ND	63	ND	67	38	67	ND	ND	ND
	2,000	ND	27	ND	9	ND	40	0	23	ND	ND	ND
TCN-202	20,000	1	0	0	0	0	0	0	0	5	0	3
	2,000	6	0	3	0	5	0	0	0	0	0	8

【０９２６】

【表１３－２】

表13（続き）．ウイルス中和についての精製IgGのスクリーニングのまとめ

		中和 H3N2（%）											
mAb	ng/ml IgG	A/Perth/16/2009	A/Hiroshima/52/2005	A/Wisconsin/67/2005	A/Beijing/353/1989	A/Shanghai/11/1987	A/Mississippi/1/1985	A/Victoria/3/1975	A/Scotland/840/1974	A/Port Chalmers/1/1973	A/England/42/1972	A/Aichi/2/1968	A/Hong Kong/8/1968
TCN-522	20,000	4	0	0	0	0	0	5	0	7	0	0	0
	2,000	2	18	0	0	0	0	3	0	2	0	17	14
TCN-523	20,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	3	0	0	0	0	0	8	0	6	0	8	2
TCN-526	20,000	101	114	97	85	8	0	3	0	0	0	0	0
	2,000	99	116	101	98	0	0	8	0	0	0	0	0
TCN-529	20,000	100	120	100	1	0	0	7	0	0	0	0	0
	2,000	59	102	102	0	0	0	4	0	0	0	0	0
TCN-530	20,000	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
TCN-531	20,000	101	117	98	89	100	7	0	15	2	0	14	0
	2,000	101	122	101	101	101	4	1	0	0	0	0	0
TCN-532	20,000	100	106	100	0	0	0	4	0	0	0	0	0
	2,000	100	117	100	0	0	0	2	0	12	0	10	0
TCN-533	20,000	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	2,000	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
TCN-534	20,000	14	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
	2,000	12	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0
TCN-535	20,000	6	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0
	2,000	11	0	3	3	0	0	10	0	9	0	3	0
TCN-536	20,000	101	50	86	0	15	0	0	35	5	0	0	0
	2,000	100	91	99	7	4	0	7	17	6	0	8	0
TCN-539	20,000	42	114	97	0	0	0	7	0	0	0	0	0
	2,000	9	119	100	0	0	0	2	0	0	0	6	0
TCN-540	20,000	12	111	99	0	0	0	96	103	97	101	97	98
	2,000	14	124	99	0	1	0	100	103	101	100	98	100
TCN-543	20,000	8	100	99	0	0	0	1	0	2	0	100	99
	2,000	2	119	101	6	0	0	0	0	0	0	101	100
TCN-544	20,000	42	109	98	0	0	1	6	0	5	0	3	0
	2,000	12	125	101	3	0	0	5	0	3	0	6	0
TCN-545	20,000	100	122	99	26	0	4	0	12	6	0	0	0
	2,000	71	127	102	28	0	2	6	0	25	0	5	0
TCN-546	20,000	99	121	95	71	100	10	0	8	0	0	2	2
	2,000	101	128	101	39	54	0	0	0	3	2	5	0
TCN-549	20,000	18	109	97	0	0	0	5	0	1	0	5	3
	2,000	6	132	101	0	2	2	6	0	4	1	0	0
TCN-550	20,000	99	98	96	0	0	0	6	0	2	0	5	16
	2,000	100	122	0	0	13	0	5	0	3	1	17	12
TCN-552	20,000	0	0	0	0	6	0	7	0	0	0	3	0
	2,000	12	10	0	8	7	12	9	0	6	1	2	0
TCN-553	20,000	5	0	0	0	0	0	12	0	0	0	6	0
	2,000	8	2	7	4	13	16	15	2	11	0	20	11
TCN-554	20,000	80	74	96	0	0	12	7	4	15	0	0	46
	2,000	13	103	101	10	5	27	8	0	7	5	1	51
TCN-555	20,000	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	2,000	3	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
TCN-558	20,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	1	7	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
TCN-563	20,000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	0	11	0	6	0	0	0	0	0	0	5	7
TCN-564	20,000	0	ND	ND	ND	0	0	ND	0	ND	0	0	0
	2,000	13	ND	ND	ND	0	0	ND	2	ND	0	10	0
TCN-202	20,000	2	0	3	0	0	0	9	0	0	0	0	0
	2,000	6	0	0	0	0	0	0	0	1	1	10	0

【０９２７】

実施例１０：精製ＩｇＧによるＨ１Ｎ１、Ｈ２Ｎ２、Ｈ３Ｎ２、Ｈ５Ｎ１、Ｈ７Ｎ７、またはＨ９Ｎ２のインフルエンザＡウイルスの中和。

【０９２８】

Ｍｉｄｗｅｓｔ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＭＲＩ）（ｗｗｗ．ｍｒｉｇｌｏｂａｌ．ｏｒｇ／ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ／Ｐａｇｅｓ／ｄｅｆａｕｌｔ．ａｓｐｘ）において、ＴＣＮ－５２２、５２３、５３０、５３３、５３４、５３５、５５２、５５３、５５５、５５８、５６３、および５６４を、以下に記載される方法によってＨ１Ｎ１株、Ｈ２Ｎ２株、Ｈ３Ｎ２株、Ｈ５Ｎ１株、Ｈ７Ｎ７株、およびＨ９Ｎ２株の中和について試験した。

【０９２９】

研究設計

ウイルスマイクロ中和（ＶＭＮ）アッセイにおいて使用されたインフルエンザウイルス株を表１４に示す。Ｍａｄｉｎ　Ｄａｒｂｙイヌ腎臓（ＭＤＣＫ）細胞をＶＭＮアッセイのために使用した。精製抗ＨＡモノクローナル抗体ＴＣＮ－５２２、５２３、５２９、５３０、５３３、５３４、５３５、および２０２を本研究に含めた。

【０９３０】

【表１４】

表 14.

サブタイプ	ウイルス株
H1N1	A/Solomon Islands/03/2006
H1N1	A/California/07/2009
H2N2	A2/Japan/305/1957
H3N2	A/Wisconsin/67/2005
H3N2	A/Perth/16/2009
H5N1	A/Anhui/01/2005 (H5N1)-PR8-IBCDC-RG
H5N1	A/Vietnam/1203/2004
H5N1	A/Human/Iraq/207-NAMRU3/2006
H5N1	A/Human/Hong Kong/156/1997
H7N7	A/Netherlands/219/2003
H9N2	A/Hong Kong/1073/1999

ウイルスマイクロ中和アッセイ

精製抗ＨＡモノクローナル抗体ＴＣＮ－５２２、５２３、５２９、５３０、５３３、５３４、５３５、および２０２、ならびに陰性対照ｍＡｂであるＴＳＮ－２０２を本研究に含めた。Ｈ１Ｎ１サブタイプに属する３個のウイルス、Ｈ２Ｎ２サブタイプに属する１個のウイルス、Ｈ３Ｎ２サブタイプに属する１個のウイルス、Ｈ５Ｎ１サブタイプに属する４個のウイルス、Ｈ７Ｎ７サブタイプに属する１個のウイルス、およびＨ９Ｎ２サブタイプに属する１個のウイルスを含む１１個のウイルス。各抗体を、表１４に列挙される１１個の抗体のそれぞれに対して試験した。すべての作業を無菌技術を用いて実施した。

【０９３１】

ウイルスマイクロ中和（ＶＭＮ）アッセイを、下に記載されるＭｅｄｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＭＲＩ）の方法を用いて、抗体－ウイルス混合物による細胞の接種５日後に直接終点読取り（ｄｉｒｅｃｔ　ｅｎｄ－ｐｏｉｎｔ　ｒｅａｄ）（インフルエンザウイルス特異的細胞変性効果の存在）を用いて実施した。

【０９３２】

この研究は、ＭＲＩの方法を利用したが、代替の検出方法としては、比色読出しまたは免疫蛍光読出しを用いたＣＰＥのＥＬＩＳＡ検出、および（例えば、ＧＥ　ＩｎＣｅｌｌ技術を用いた）視覚的画像化のための免疫蛍光法が挙げられるが、これらに限定されない。

【０９３３】

すべてのウイルスをＭＤＣＫ細胞中で増殖させた。細胞繁殖中、ＭＤＣＫ細胞に、アラニル－グルタミン（ｇｌｕｔａｍａｘ）、抗生物質、およびピルベートを有する１０％のγ照射ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）を補った、アール塩を有するＭｉｎｉｍａｌ　Ｅｓｓｅｎｔｉａｌ　Ｍｅｄｉｕｍ（ＥＭＥＭ）を与えた。ＭＤＣＫ細胞におけるウイルスの繁殖中にはＦＢＳをＥＭＥＭに加えなかった。インフルエンザＡウイルスの繁殖のために、ＭＤＣＫ細胞に与えるために使用された、血清を含まないＥＭＥＭに、ＴＰＣＫで処理したトリプシンを加えた。

【０９３４】

ウイルスを、血清を含まないＥＭＥＭ＋トリプシン（「ＥＭＥＭウイルス希釈剤」）中に希釈した。上記ウイルスを、ＭＤＣＫ細胞に加える前に、本発明の抗ＨＡ　ｍＡｂ（すなわち、ＴＣＮ－５２２、５２３、５２９、５３０、５３３、５３４、５３５、または２０２）、または陰性対照Ａｂとともに１８時間インキュベートした。

【０９３５】

抗体希釈剤は、トリプシンを含まないＥＭＥＭ＋１％ＢＳＡ（精製された画分Ｖ）を含

んだ。
【０９３６】
実験手順
抗体の系列希釈。モノクローナル抗体（ｍＡｂ）の濃度を、１％のＢＳＡを有するＥＭＥＭ希釈剤中１５０．０μｇ／ｍｌに調整した。図３６におけるプレートについて、１００μｌの抗体希釈剤を２列目～１２列目におけるすべてのウェルに加えた。ｍＡｂを、このプレートにまたがって１１列目まで１／３で系列希釈した（すなわち、５０μｌのアリコートを逐次移した）。５０μｌのｍＡｂを１１列目から捨て、１２列目にはｍＡｂ／ウイルス混合物を移さなかった。
【０９３７】
Ａｂ／ウイルスインキュベーションプレートの調製。ウイルス（既知のタイターを有する）を希釈して、トリプシンなしで血清を含まないＥＭＥＭ中５，０００ＴＣＩＤ ５０ユニット／ｍＬにした。８０μｌの系列希釈したｍＡｂを新しいＵ底プレートに移した。２０μｌの１．２Ｍのマンノース［Ｈ２Ｏ中に作製された１．２Ｍのマンノース（Ｓｉｇｍａ Ｍ－６０２０）］を上記プレートに加えた。２０μｌ（１００ＴＣＩＤ５０ユニット）のウイルス調製物を、１２列目における対照ウェルを除く上記プレートに加えた（図３６に示されるプレートと同じ形状を有するプレート）。ｍＡｂ調製物とウイルス調製物とを穏やかなピペッティングによって混合した。上記プレートを密閉し、３７℃で一晩（すなわち、１８時間）インキュベートした。インキュベーションの時間を記録した。
【０９３８】
ｍＡｂ／ウイルス混合物の、ＭＤＣＫ細胞への添加。ｍＡｂ／ウイルスインキュベーションプレートが調製されたのと同じ日に、完全ＥＭＥＭ培地とともにＭＤＣＫ細胞を１．２５×10^4細胞／ウェルの密度で（９６ウェルプレートにおいて）蒔いた。ＭＤＣＫ細胞を３７℃で一晩（すなわち、１８時間）インキュベートした。感染前に、上記細胞を血清を含まないＥＭＥＭ（２００μｌ）で２回（２×）洗浄した。
【０９３９】
ｍＡｂ／ウイルスインキュベーションプレートからの１００μｌを、上記洗浄したＭＤＣＫ細胞プレートに移し、Ｈ５Ｎ１およびＣＡ／０７ Ｈ１Ｎ１については３７℃で、ならびに他のすべてのサブタイプについては３５℃で、４時間インキュベートした。従って、上記抗体－ウイルス混合物のうちの約８３．３％を上記ＭＤＣＫ細胞に加えた。
【０９４０】
感染後、ｍＡｂ／ウイルス混合物を除去し、細胞を２００μｌのＥＭＥＭで２回（２×）洗浄した。最後の洗浄後、ＴＰＣＫで処理したトリプシンを有するＥＭＥＭ（１００μｌ～２００μｌ）を加えた。感染し、洗浄されたＭＤＣＫ細胞を、Ｈ５Ｎ１およびＣＡ／０７（Ｈ１Ｎ１）に感染したものについては３７℃で、他のすべてのサブタイプに感染したものについては３５℃で、インキュベートした。上記プレートを、ＣＡ／０７（Ｈ１Ｎ１）を除くすべてのウイルスに感染したものについて５日間インキュベートした。ＣＡ／０７（Ｈ１Ｎ１）に感染したプレートを７日間インキュベートした。上記ウェルにインキュベーション期間中３日ごとに再フィードした。
【０９４１】
図１は、投入したウイルスの１００％を中和したｍＡｂ最低濃度を示す。ＴＣＮ－５２２、５２３、５３０、５３３、および５３４は、試験したすべてのＨ１株、Ｈ２株、およびＨ５株を中和し、これら５個のｍＡｂのうちの４個（ＴＣＮ－５２２、５２３、５３３、および５３４）は、Ｈ９Ｎ２株を中和したのに対してＴＣＮ－５３０は中和しなかった。
【０９４２】
ＴＣＮ－５２９は、Ｈ３Ｎ２株のみを中和したのに対して、ＴＣＮ－５３２は、試験したＨ１Ｎ１株およびＨ３Ｎ２株のすべてを中和した。しかし、これは表１３に示される結果に相反し、そこではＴＣＮ－５３２は、Ｈ３Ｎ２株のみを中和し、ＥＬＩＳＡによってＨ３Ｎ２ウイルスのみに（表１１）、およびＨ３（Ａ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／６７／０５

）については三量体ＨＡ（表１２）のみに結合した。

【０９４３】

実施例１１：ニワトリ赤血球細胞（ＣＲＢＣ）のインフルエンザＡによって誘導される赤血球凝集または溶解の阻害についての精製ＩｇＧの分析

インフルエンザＡウイルスは、一緒に混合される場合、ニワトリ赤血球細胞（ＣＲＢＣ）の凝集をもたらす。従って、分子（例えば、インフルエンザＡウイルスの赤血球凝集素分子における受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）へ結合する抗体）による凝集の阻害は、ＲＢＤに対する試験抗体の特異性を示すものである。試験抗体がＣＲＢＣの凝集を阻害しない場合、試験抗体の特異性は、赤血球凝集素分子の、ＲＢＤから遠く離れたある場所の領域に対するものである。従って、赤血球凝集阻害（ＨＡＩ）についてＴＣＮ－５２２、５２３、５２８、５３０、５３３、および２０２を試験した。

【０９４４】

ｍＡｂを１：３で３０μｇ／ｍｌから０．５ｎｇ／ｍｌまで系列希釈し、ＣＲＢＣの添加前に、設定された濃度の生きたＨ１Ｎ１　Ａ／Ｓｏｌｏｍｏｎ　Ｉｓｌａｎｄ／３／０６と混合し、３７℃で一晩（すなわち、１８時間）インキュベートした。ＣＲＢＣを１時間にわたってペレットにし、赤血球凝集の抗体媒介阻害についてスコアを付けた。試験したｍＡｂのうちのどれもＣＲＢＣ凝集を阻害しなかった。このことは、これらのｍＡｂの特異性がＲＢＤから遠く離れたある場所にあることを示す（表１４）。

【０９４５】

インフルエンザＡの赤血球凝集素分子は、内部移行の際にエンドソームにおけるｐＨの低下に曝されるとウイルスの膜と宿主細胞の膜との融合を媒介する。従って、ウイルスによって誘導される膜融合を阻害する能力について、ＴＣＮ－５２２、５２３、５２８、５３０、５３３、および２０２を試験した。設定された濃度のＣＲＢＣを、設定された濃度の生きたＨ１Ｎ１　Ａ／Ｓｏｌｏｍｏｎ　Ｉｓｌａｎｄ／３／０６と混合し、３７℃で１時間インキュベートした。１：３で３０μｇ／ｍｌから０．５ｎｇ／ｍｌまで系列希釈したｍＡｂを、次にウイルス／ＣＲＢＣ混合物に加え、３７℃で一晩インキュベートした。その後、混合物を酸（ｐＨ５．０）で処理し、Ａ５４０によって測定される通りの、上清へのヘモグロビンの放出によって溶血を確かめた。ＴＣＮ－５２２、５２３、５３０、５３３、および５３４は、融合を阻害したが、非中和ｍＡｂであるＴＣＮ－５２８および陰性対照ｍＡｂであるＴＣＮ－２０２は、阻害しなかった（表１４）。これらの結果により、ｍＡｂであるＴＣＮ－５２２、５２３、５３０、５３３、および５３４は、低ｐＨにおいてコンホメーションシフトを経ることにより融合を媒介することが知られる、赤血球凝集素分子の領域に恐らく結合し、従って、この事象を妨げることが実証される。赤血球凝集素によって媒介される融合を阻害することによって、これらのｍＡｂは感染を中和する。

【０９４６】

【表１５】

表15. ウイルスによって誘導されるニワトリ赤血球の凝集の阻害またはウイルスによって誘導される膜融合の阻害についての精製IgGのスクリーニングのまとめ

	HAI (ug/ml)	融合阻害 EC50 (ng/ml)
TCN-522	>30,000	2,876
TCN-523	>30,000	2,295
TCN-528	>30,000	>30,000
TCN-530	>30,000	1,626
TCN-533	>30,000	943
TCN-534	>30,000	1,280
TCN-202	>30,000	>30,000

【０９４７】

実施例１２：組換え三量体ＨＡ　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９に対する精製ＩｇＧの抗体Ｆａｂ断片の親和性

いくつかの広く中和するｍＡｂの親和性を決定するために、ｍＡｂ　ＴＣＮ－５２２、５２３、５３０、５３４、および５３５のＦａｂ断片を標準的な技術によって作製し、次に表２に記載されるＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９（ＨＡ－ＣＡ）（配列番号２）の組換え三量体ＨＡに対して試験した。インフルエンザ株特異的ｍＡｂ　ＴＣＮ－５３６のＦａｂ断片を陰性対照（組換え三量体ＨＡに結合することも、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９を中和することもないＦａｂ断片（表１２および１３））として含んだ。

【０９４８】

ＧＬＭセンサーチップを備えるＰｒｏｔｅＯｎバイオセンサー（ＢｉｏＲａｄ）を用いてこれらの実験を実施した。ＨＡ－ＣＡを、２０ＲＵ～５００ＲＵの５個の異なる密度で抗Ｖ５表面上に捕捉した。ランニングバッファーは、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０１％のｔｗｅｅｎ－２０、および０．１ｍｇ／ｍｌのＢＳＡを含んだ。データを２５℃で収集した。Ｆａｂを、合計５個の濃度を用いた３倍希釈物シリーズにおける最高濃度として５０ｎＭで試験した。表面を２０秒間、リン酸の１：１００希釈物を注入することで再生した。５個の異なる密度の抗原表面からのデータを１：１の相互作用結合モデル（Ｓｃｒｕｂｂｅｒ２，Ｂｉｏｌｏｇｉｃ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｐｔｄ　Ｌｔｄを用いて）に包括的にあてはめ、各相互作用についての結合係数を導き出した。結果を表１６に提供する。

【０９４９】

【表１６】

表16. 組換え三量体HA(H1N1 A/California /04/09)についてのHA特異的Fabの親和性分析。
かっこ内の数字は、報告された最後の桁における統計学的標準誤差を表す。

	k_a (M-1s-1)	k_d (s-1)	K_D (pM)
522	6.98(6)e4	3.8(6)e-5	550(90)
523	5.40(2)e5	5.1(6)e-5	90(10)
530	5.11(1)e5	2.87(4)e-4	562(8)
533	6.35(2)e5	8.2(4)e-5	129(7)
534	5.73(2)e5	5.96(4)e-5	104.0(4)
535	9.87(3)e5	1.63(6)e-4	165(7)
536	結合は検出されなかった		

ＴＣＮ－５２２および陰性対照ＴＣＮ－５３６を除くすべてのＴＣＮ　Ｆａｂは、ＨＡ－ＣＡへの結合について同様の会合（ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）速度（ｋａ）すなわち「ｏｎ－ｒａｔｅ」を有する（表１６）。ＴＣＮ－５２２についての「ｏｎ－ｒａｔｅ」は、他のＦａｂについての「ｏｎ－ｒａｔｅ」よりも５倍～８倍遅い（表１６）。しかし、ＴＣＮ－５２２の解離速度すなわち「ｏｆｆ－ｒａｔｅ」は、５５０ｐＭの対応する親和性（K_D）で試験したＦａｂのすべてのうちで最も遅く、従って、最も好ましい解離速度である。

【０９５０】

実施例１３：インビボでの、致死用量の世界的流行のＨ１Ｎ１インフルエンザＡに対する精製ＩｇＧの治療活性

いくつかの広く中和するモノクローナル抗体の治療効力を決定するために、表１７に示される研究設計に従って、インビボで、致死のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９ウイルスチャレンジに対する感染後の治療モデルにおいて研究を実施した。

【０９５１】

【表１７】

表17. DBA/2マウスのH1N1 A/California/04/09による致死的な感染に対する11 Bin 1 mAbの治療効力を試験するための研究設計

mAb用量 (mg/kg)	mAb投与日		
	1	3	5
15	X		
		X	
			X
1.5	X		
		X	
			X

各マウス群は、４匹または５匹のマウス（ＤＢＡ／２）を含み、それらを０日目に２５×LD_{50}の野生型Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９（別個の研究において、ＤＢＡ／２マウスにおけるLD_{50}は、約１プラーク形成単位の感染性ウイルスであると決定された）に鼻内感染させた。単一用量のｍＡｂ（１５．０ｍｇ／ｋｇまたは１．５ｍｇ／ｋｇ）を、２００μｌのリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中で腹腔内注射によって

感染後＋１日目、または感染後＋３日目、または感染後＋５日目に投与した。体重減少および生存を１８日間モニタリングした。陰性対照ｍＡｂ　ＴＣＮ－２０２（ヒトサイトメガロウイルスに特異的である）について同じレジメンを使用した。オセルタミビル（ＯＳＣ）を＋１日目～＋５日目に毎日２回１０ｍｇ／ｋｇで投薬した。ビヒクル対照のみは、２００μｌのＰＢＳであった。ウイルスをチャレンジした未処置動物（ＵＴ／Ｃ）を、陽性感染対照として含めた。インビボでの実験を２つの別個の研究（それぞれ研究Ａにおいて６個のｍＡｂおよび研究Ｂにおいて５個のｍＡｂ）において行った。体重減少について示される値は、処置群におけるすべての生存している動物の平均であった。

【０９５２】

研究Ａ

研究Ａ、１５ｍｇ／ｋｇ、感染後１日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５２３で処置した場合、ＴＣＮ－５３０で処置した場合、ＴＣＮ－５３４で処置した場合、ＴＣＮ－５３５で処置した場合、ＴＣＮ－５５５で処置した場合、およびＴＣＮ－５５８で処置した場合に８０％～１００％の動物が生存した。対照群においてもオセルタミビル処置動物においても生存がなかった（図２）。すべての感染動物において、感染８日目～１０日目まで体重の２０％～３０％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図３）。

【０９５３】

研究Ａ、１５ｍｇ／ｋｇ、感染後３日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５２３で処置した場合、ＴＣＮ－５３０で処置した場合、ＴＣＮ－５３４で処置した場合、ＴＣＮ－５３５で処置した場合、ＴＣＮ－５５５で処置した場合、およびＴＣＮ－５５８で処置した場合に６０％～１００％の動物が生存した。対照群においてもオセルタミビル処置動物においても生存がなかった（図４）。すべての感染動物において、感染７日目～８日目まで体重の１５％～２５％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図５）。

【０９５４】

研究Ａ、１５ｍｇ／ｋｇ、感染後５日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５３５で処置した場合には６０％の動物が生存し、ＴＣＮ－５３０で処置した場合およびＴＣＮ－５３４で処置した場合には４０％が生存し、ＴＣＮ－５２３で処置した場合には２０％が生存した。ＴＣＮ－５５８処置群においても対照群においてもオセルタミビル処置動物においても生存がなかった（図６）。すべての感染動物において、感染８日目まで体重の２０％～３０％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図７）。ＴＣＮ－５５５については、研究期間中、どの動物も体重が減少しなかった。このことは、それらが恐らくウイルスに感染しておらず、その結果、１００％の生存をもたらしたことを示す。

【０９５５】

研究Ａ、１．５ｍｇ／ｋｇ、感染後１日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５３０で処置した場合およびＴＣＮ－５５５で処置した場合には５０％の動物が生存し、ＴＣＮ－２０２処置群においては４０％が生存し、ＴＣＮ－５２３処置群においては２５％が生存した。ＴＣＮ－５３４処置群、ＴＣＮ－５３５処置群、およびＴＣＮ－５５８処置群において、または対照群もしくはオセルタミビル処置動物においては生存がなかった（図８）。すべての感染動物において、感染８日目～１０日目まで体重の２５％～３５％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図９）。

【０９５６】

研究Ａ、１．５ｍｇ／ｋｇ、感染後３日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５３０で処置した場合およびＴＣＮ－５３５で処置した場合には８０％の動物が生存し、ＴＣＮ－５２３処置群およびＴＣＮ－５５８処置群においては６０％が生存し、ＴＣＮ－５５５処置群においては４０％が生存し、ＴＣＮ－５３４処置群においては２０％が生存した。対照群においてもオセルタミビル処置動物においても生存がなかった（図１０）。すべての感染動物において、感染８日目～９日目まで体重の２０％～３０％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図１１）。

【０９５７】

研究Ａ、１．５ｍｇ／ｋｇ、感染後５日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５３０で処置した場合またはＴＣＮ－５３５で処置した場合には４０％の動物が生存し、ＴＣＮ－５２３、ＴＣＮ－５３４、またはＴＣＮ－５５５で処置した場合には２０％が生存した。ＴＣＮ－５５８処置群においても、対照群においても、オセルタミビル処置動物においても生存がなかった（図１２）。すべての感染動物において、感染８日目まで体重の２０％～３０％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図１３）。ＴＣＮ－５５５については、研究期間中、どの動物も体重が減少しなかった。このことは、それらが恐らくウイルスに感染しておらず、１００％の生存をもたらしたことを示す。

【０９５８】

研究Ｂ

研究Ｂ、１５ｍｇ／ｋｇ、感染後１日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５２２で処置した場合、ＴＣＮ－５５２で処置した場合、ＴＣＮ－５５３で処置した場合、ＴＣＮ－５６３で処置した場合、およびＴＣＮ－５６４で処置した場合には１００％の動物が生存し、ＰＢＳ処置群においては６０％が生存し、ＴＣＮ－２０２処置群においては２０％が生存した。オセルタミビル処置動物においては生存がなかった（図１４）。すべての感染動物において、感染６日目まで体重の５％～２０％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図１５）。しかし、ＰＢＳ処置群およびＴＣＮ－２０２処置群における体重減少は、数日遅れ、それぞれ本研究の９日目または１０日目まで最大に達しなかった。

【０９５９】

研究Ｂ、１５ｍｇ／ｋｇ、感染後３日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５２２で処置した場合には１００％の動物が生存し、ＴＣＮ－５６３処置群においては８０％が生存し、ＴＣＮ－５５２処置群およびＴＣＮ－５６４処置群においては４０％が生存し、ＴＣＮ－５５３処置群およびＴＣＮ－２０２処置群においては２０％が生存した。ＰＢＳ対照群においてもオセルタミビル処置動物においても生存がなかった（図１６）。すべての感染動物において、感染７日目～９日目まで体重の２０％～３０％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図１７）。

【０９６０】

研究Ｂ、１５ｍｇ／ｋｇ、感染後５日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５２２で処置した場合には１００％の動物が生存し、ＴＣＮ－５５３処置群においては８０％が生存し、ＴＣＮ－５６４処置群においては４０％が生存し、ＴＣＮ－５５２処置群およびＴＣＮ－５６３処置群においては２０％が生存した。対照群においてもオセルタミビル処置動物においても生存がなかった（図１８）。すべての感染動物において、感染９日目まで体重の２５％～３５％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図１９）。

【０９６１】

研究Ｂ、１．５ｍｇ／ｋｇ、感染後１日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５５２で処置した場合および５５３で処置した場合には８０％の動物が生存し、ＴＣＮ－５６３処置群およびＴＣＮ－２０２処置群においては６０％が生存し、ＴＣＮ　５６４処置群およびＴＣＮ　２０２処置群においては４０％が生存し、ＴＣＮ－５２２処置群においては２０％が生存した。オセルタミビル処置動物においては生存がなかった（図２０）。すべての感染動物において、感染９日目まで体重の２０％～３０％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図２１）。

【０９６２】

研究Ｂ、１．５ｍｇ／ｋｇ、感染後３日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５２２で処置した場合には６０％の動物が生存し、ＴＣＮ－５６４処置群においては４０％が生存し、ＴＣＮ－５５２処置群、ＴＣＮ－５６３処置群、およびＴＣＮ－２０２処置群においては２０％が生存した。ＰＢＳ対照群においてもオセルタミビル処置動物においても生存がなかった（図２２）。すべての感染動物において、感染８日目まで体重の２０％～３０％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図２３）。

【０９６３】

研究Ｂ、１．５ｍｇ／ｋｇ、感染後５日目にｍＡｂ投与：ＴＣＮ－５２２で処置した場合またはＴＣＮ－２０２で処置した場合に４０％の動物が生存した。他のいずれのｍＡｂ処置群においても対照処置群においても生存がなかった（図２４）。すべての感染動物において、感染８日目～９日目まで体重の２５％～３５％が減少し、その後回復が開始されたとして体重減少が記録された（図２５）。

【０９６４】

実施例１４：インビボでの、致死用量のＨ５Ｎ１インフルエンザＡに対する精製ＩｇＧの治療活性

病原性の高いＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／１９９７（ＨＫ１５６）に致死的に感染したマウスモデルにおける処置の治療域を決定するために、ｍＡｂ　ＴＣＮ－５２２、ＴＣＮ－５３０、およびＴＣＮ－５３３を試験した。各マウス群は、０日目において２５×ＬＤ$_{50}$のＨＫ１５６に鼻内感染した１０匹のＢＡＬＢ／Ｃマウスからなった（未処置／未チャレンジ群：７匹のマウス、を除く）。単一用量のｍＡｂ（１５．０ｍｇ／ｋｇ）を、２００μｌのリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中で腹腔内注射によって感染後＋１日目、または感染後＋３日目、または感染後＋４日目、または感染後＋５日目、または感染後＋６日目に投与した。体重減少および生存を１５日間モニタリングした。陰性対照ｍＡｂ　ＴＣＮ－２０２（ヒトサイトメガロウイルスに特異的である）について同じレジメンを使用した。オセルタミビル（ＯＳＣ）を＋１日目～＋５日目に毎日２回１０ｍｇ／ｋｇで投薬した。ビヒクル対照のみは、２００μｌのＰＢＳである。ウイルスをチャレンジした未処置動物（ＵＴ／Ｃ）を、感染の陽性対照として含めた。

【０９６５】

抗体ＴＣＮ－５２２、ＴＣＮ－５３０、またはＴＣＮ－５３３を感染後＋１日目に投与した場合に、すべてのマウスはチャレンジから生存し（図２６）、体重減少は、ＴＣＮ－５２２、ＴＣＮ－５３０、またはＴＣＮ－５３３で処置したどの動物においてもこの時点で１０％を超えなかった（図２７）。

【０９６６】

図２８および図２９に示されるように、ｍＡｂ　ＴＣＮ－５２２およびＴＣＮ－５３０、またはＴＣＮ－５３３を感染後３日目に投与した場合に、それぞれ９０％および８０％のマウスが２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／９７（ＨＫ１５６）の感染から生存し、体重減少は、対照ＴＣＮ－２０２群を除いたどのｍＡｂ処置群においても１５％を超えなかった。

【０９６７】

図３０および図３１に示されるように、ｍＡｂ　ＴＣＮ－５２２、ＴＣＮ－５３０、またはＴＣＮ－５３３をそれぞれ感染後４日目に投与した場合に、その９０％、８０％、および７０％のマウスが２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／９７（ＨＫ１５６）の感染から生存し、体重減少は、対照ＴＣＮ－２０２群を除いたどのｍＡｂ処置群においても２０％を超えなかった。

【０９６８】

図３２および図３３に示されるように、ｍＡｂ　ＴＣＮ－５２２およびＴＣＮ－５３３、またはＴＣＮ－５３０をそれぞれ感染後５日目に投与した場合に、２０％および１０％のマウスが２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／９７（ＨＫ１５６）の感染から生存し、生存しているマウスにおいて体重減少は２０％～３０％の範囲に及んだ。

【０９６９】

図３４および図３５に示されるように、ｍＡｂ　ＴＣＮ－５３０、またはｍＡｂ　ＴＣＮ－５２２およびＴＣＮ－５３３をそれぞれ感染後６日目に投与した場合に、２０％および１０％のマウスが２５×ＬＤ$_{50}$のＨ５Ｎ１　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１５６／９７（ＨＫ１５６）の感染から生存し、生存しているマウスにおいて体重減少は２０％～３０％の範囲に及んだ。

【０９７０】

これらのデータにより、ｍＡｂ　ＴＣＮ－５２２、５３０、および５３３が、病原性が高いＨ５Ｎ１インフルエンザウイルスに致死的に感染することに起因するマウスの死亡を防ぎ得ることが実証される。さらに、感染後４日目でさえ、これらのｍＡｂでの処置は処置されたマウスの大多数において死亡することを防いだことがこれらの結果により実証される。

【０９７１】

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よって限定される場合を除いて、限定されない。

【０９７２】

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。

【０９７３】

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確立させる。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託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。

【０９７４】

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。

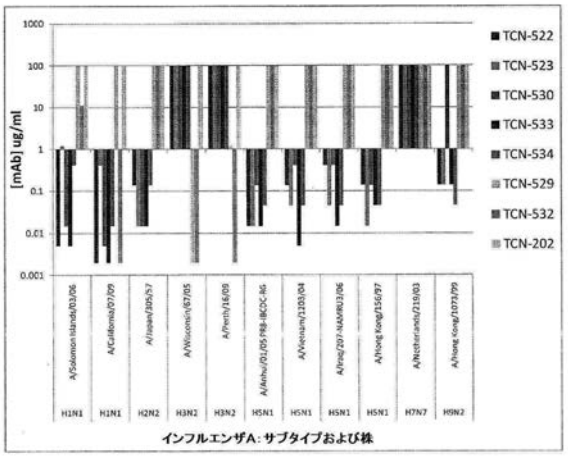
【図３６】

FIGURE 36

mAb		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	A	150.0	50.0	16.7	5.6	1.9	0.6	0.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
	B	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
2	C	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
	D	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
3	E	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
	F	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
4	G	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
	H	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
ウイルス感染時の濃度[mAb]	[ug/ml]	100.0	33.3	11.1	3.7	1.2	0.411	0.137	0.046	0.01524	0.00508	0.00169	0

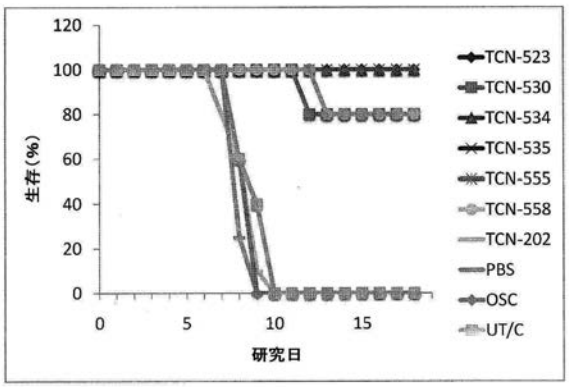
【図１】

FIGURE 1



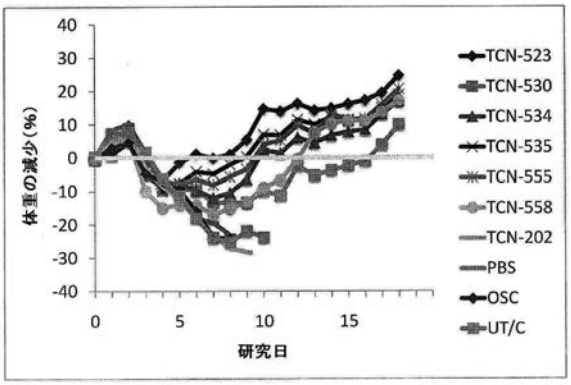
【図２】

FIGURE 2



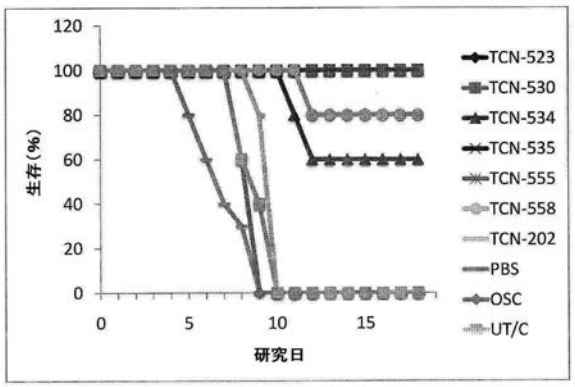
【図３】

FIGURE 3



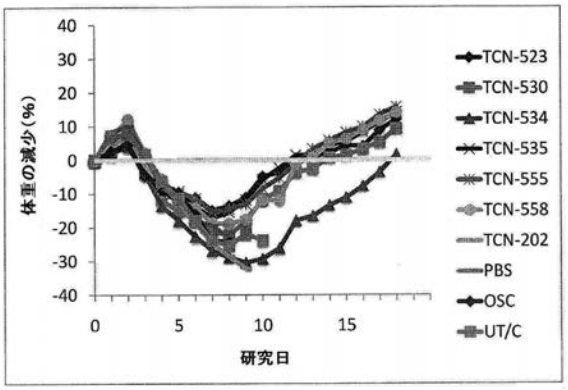
【図４】

FIGURE 4



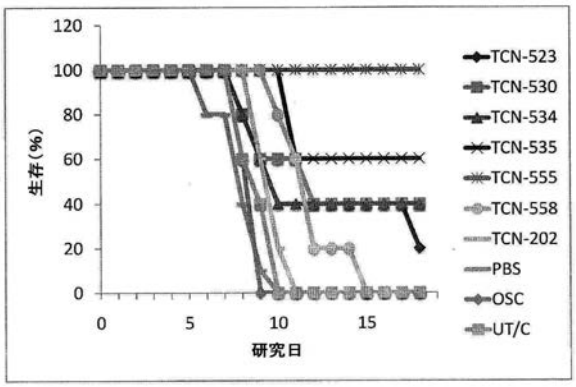
【図５】

FIGURE 5



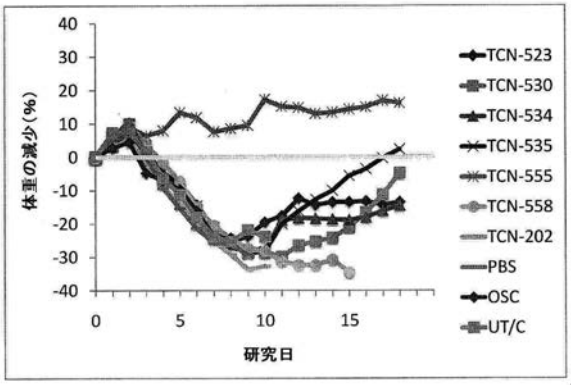
【図６】

FIGURE 6



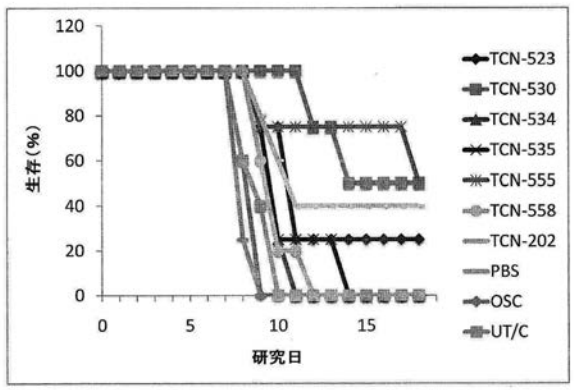
【図７】

FIGURE 7



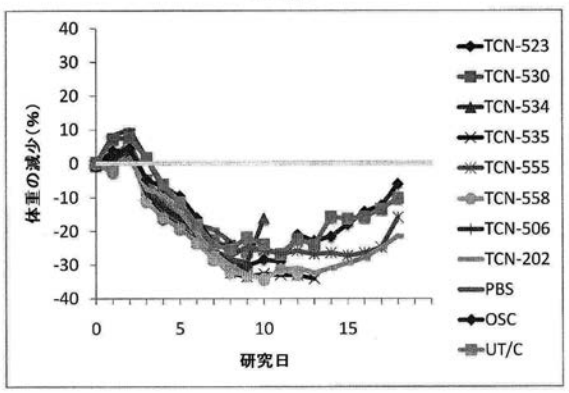
【図８】

FIGURE 8



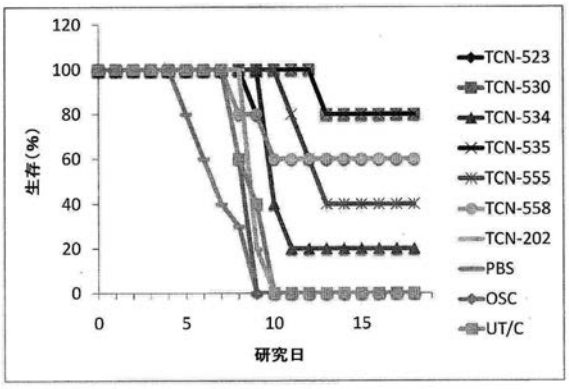
【図９】

FIGURE 9



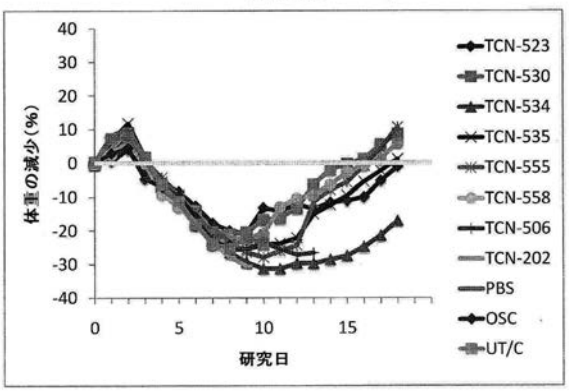
【図１０】

FIGURE 10



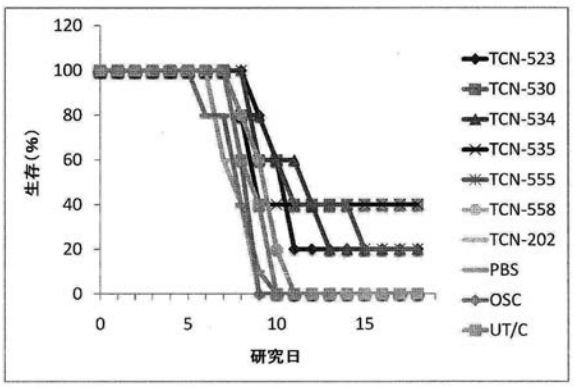
【図１１】

FIGURE 11



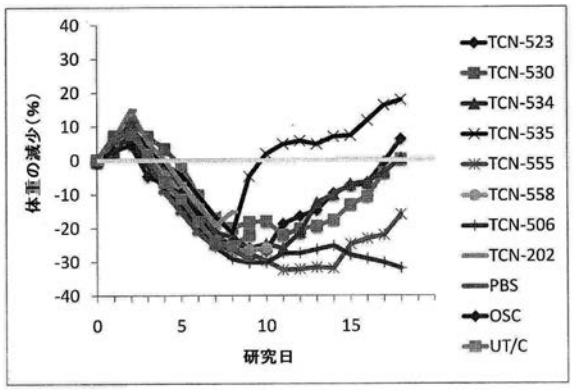
【図１２】

FIGURE 12



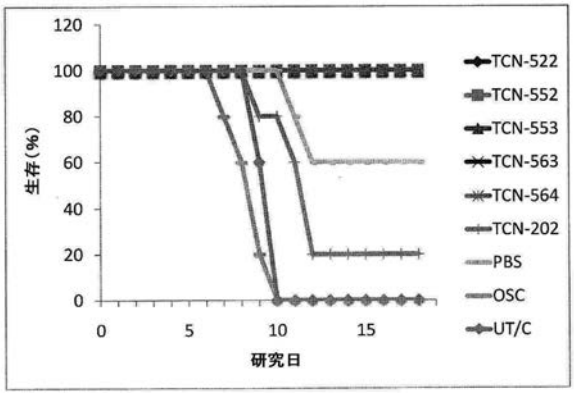
【図１３】

FIGURE 13



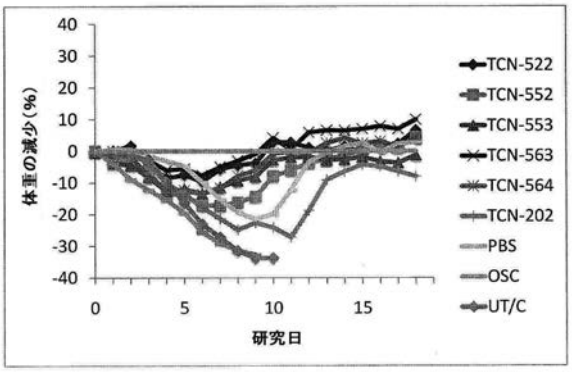
【図１４】

FIGURE 14



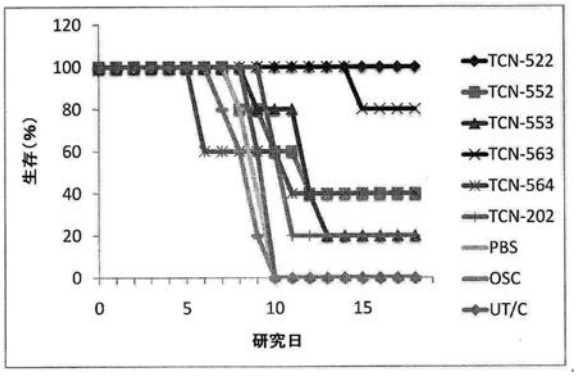
【図１５】

FIGURE 15



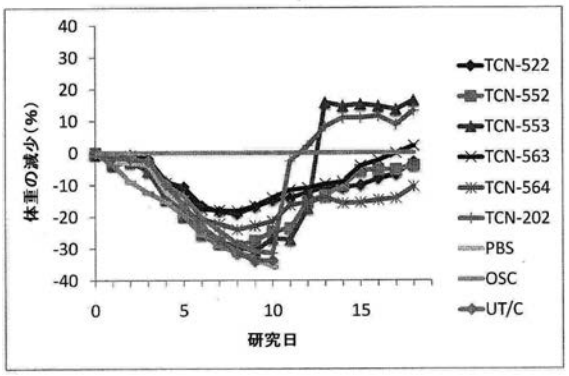
【図１６】

FIGURE 16



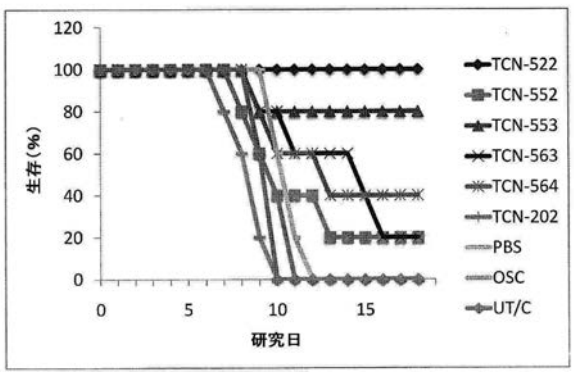
【図１７】

FIGURE 17



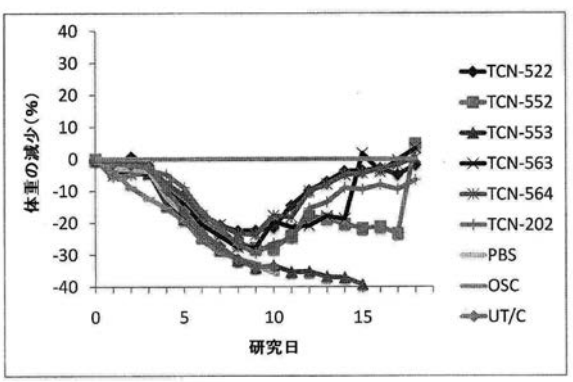
【図１８】

FIGURE 18



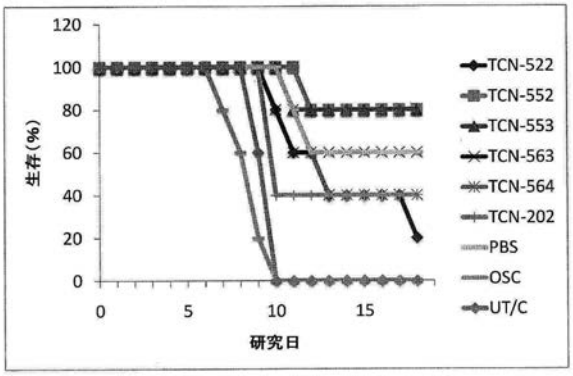
【図１９】

FIGURE 19



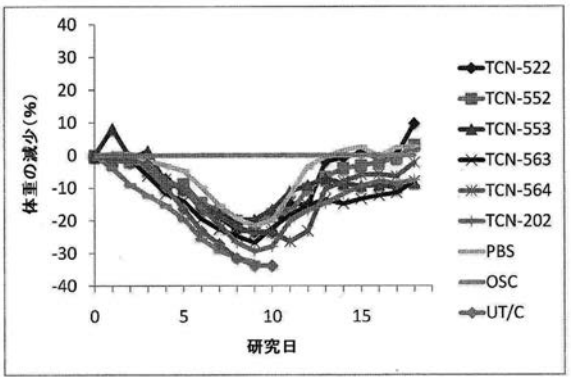
【図２０】

FIGURE 20



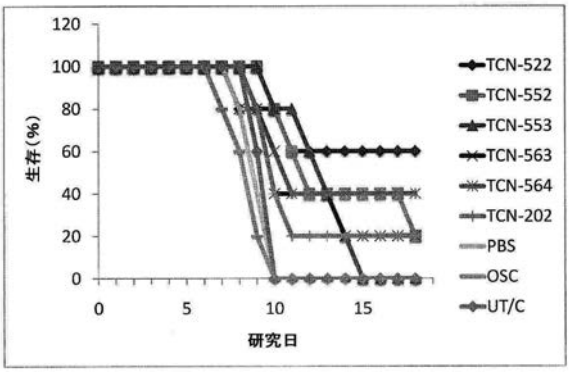
【図２１】

FIGURE 21



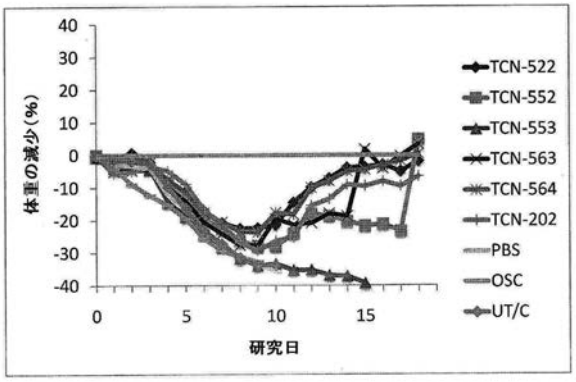
【図２２】

FIGURE 22



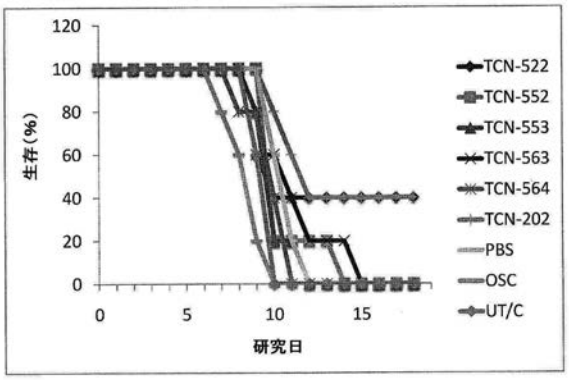
【図２３】

FIGURE 23



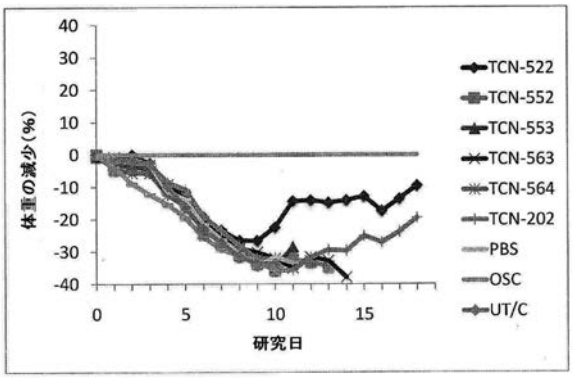
【図２４】

FIGURE 24



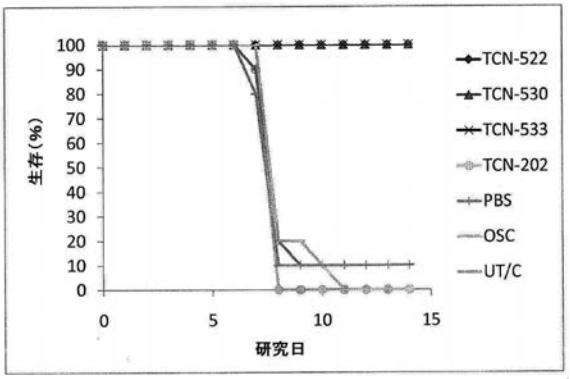
【図２５】

FIGURE 25



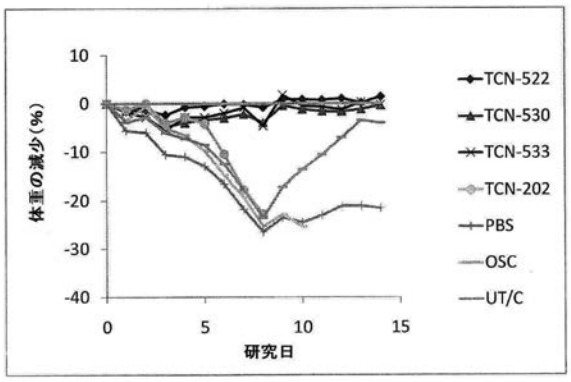
【図２６】

FIGURE 26



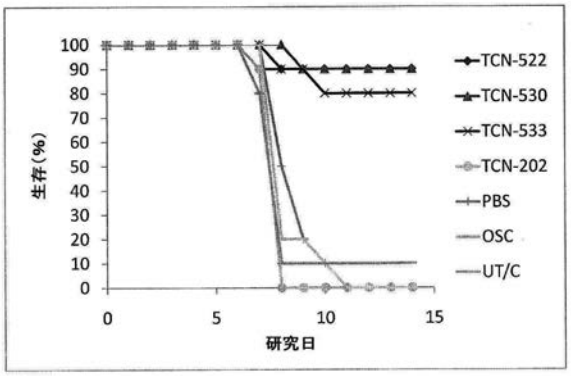
【図２７】

FIGURE 27



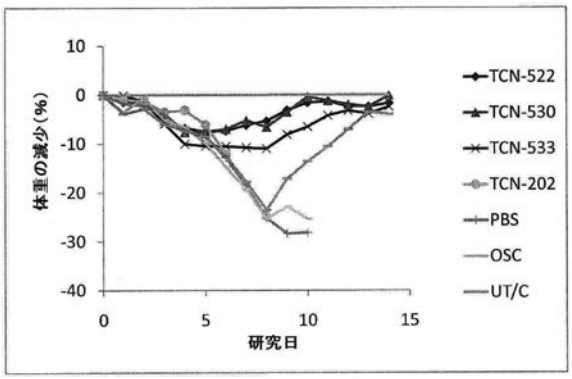
【図２８】

FIGURE 28



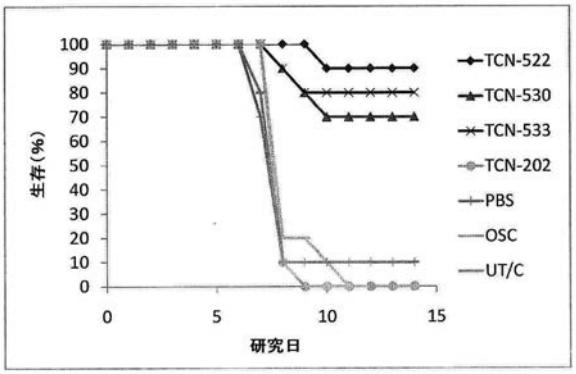
【図２９】

FIGURE 29



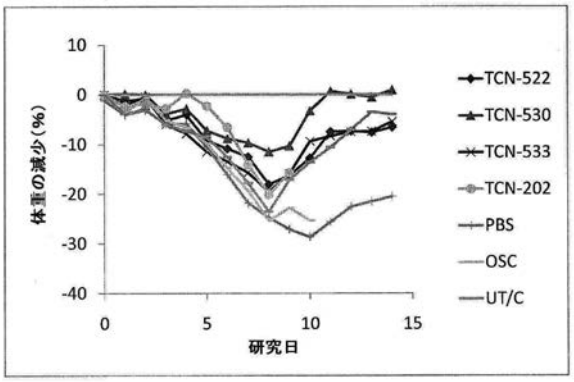
【図３０】

FIGURE 30



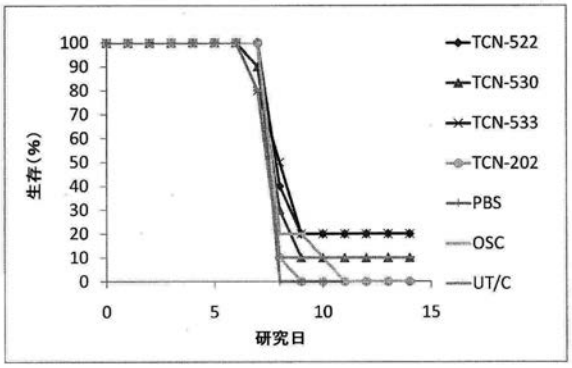
【図３１】

FIGURE 31



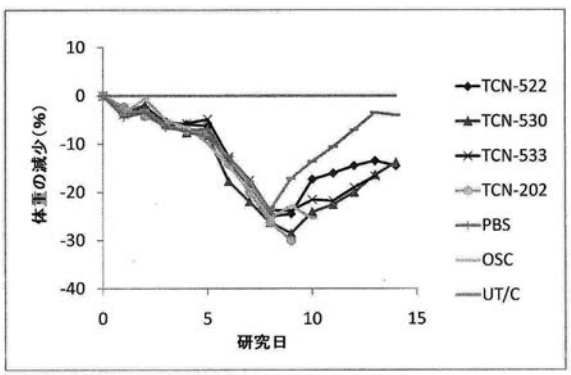
【図３２】

FIGURE 32



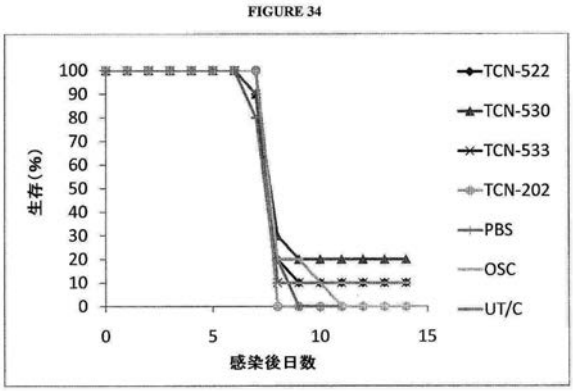
【図３３】

FIGURE 33



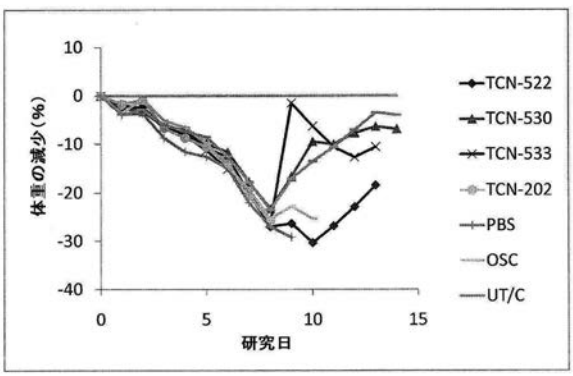
【図３４】

FIGURE 34



【図３５】

FIGURE 35



【配列表】
2016130253000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成28年4月4日(2016.4.4)
【手続補正１】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】全図
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図１】

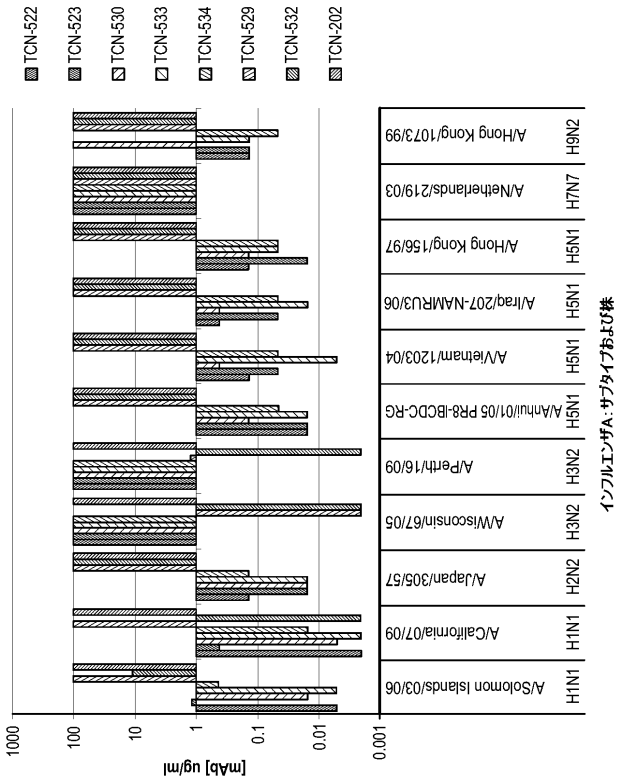
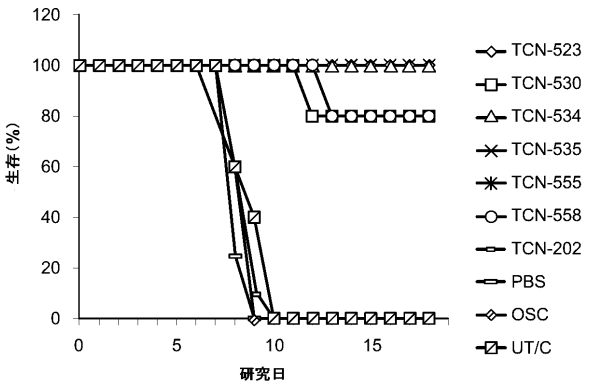
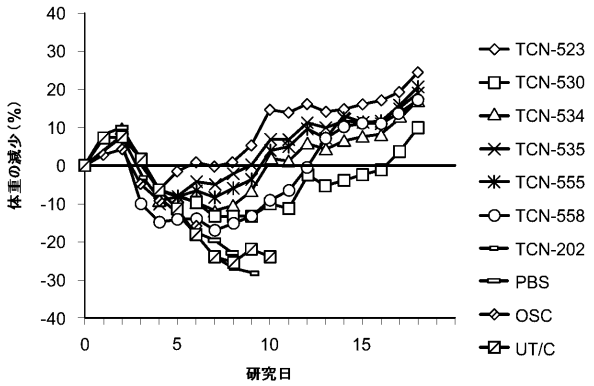


FIG. 1
インフルエンザA：サブタイプおよび株

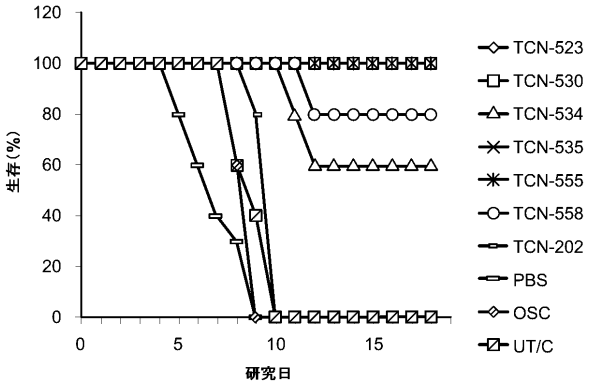
【図２】
FIG. 2



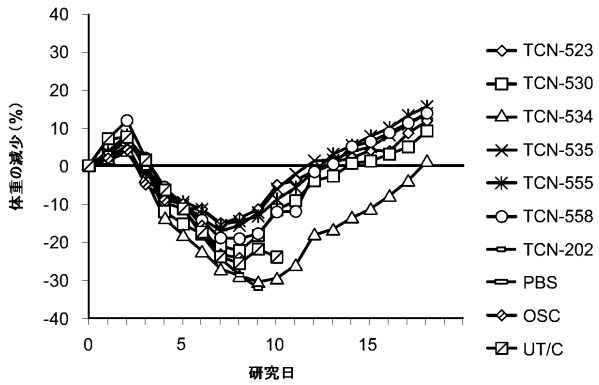
【図３】
FIG. 3



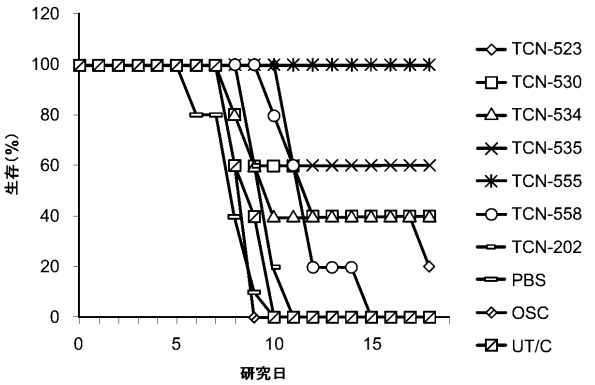
【図４】
FIG. 4



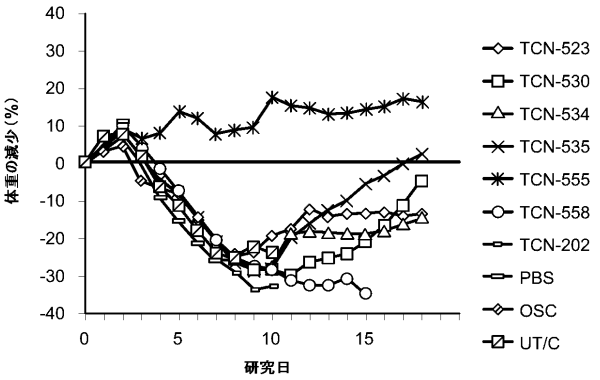
【図５】
FIG. 5



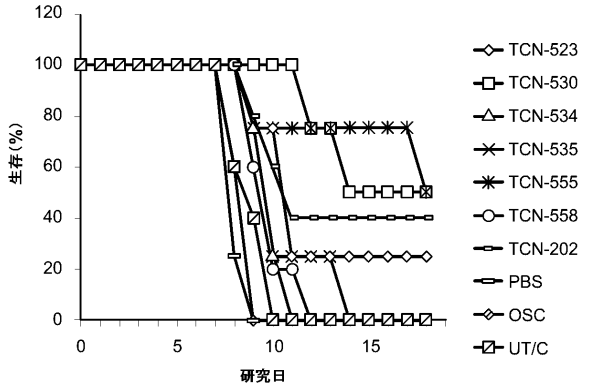
【図６】
FIG. 6



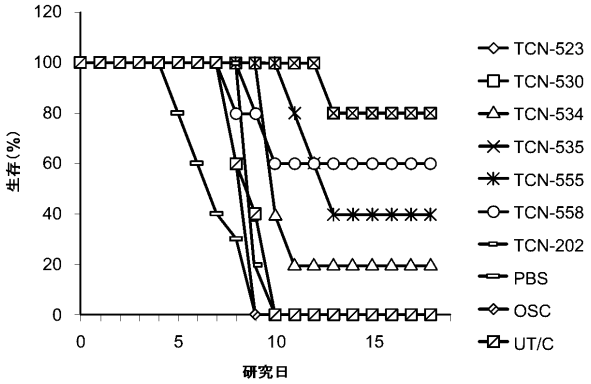
【図７】
FIG. 7



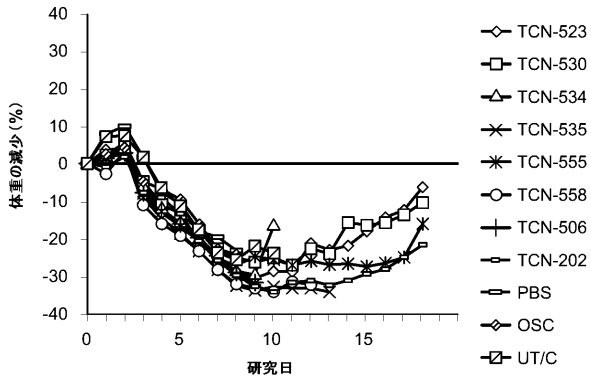
【図８】
FIG. 8



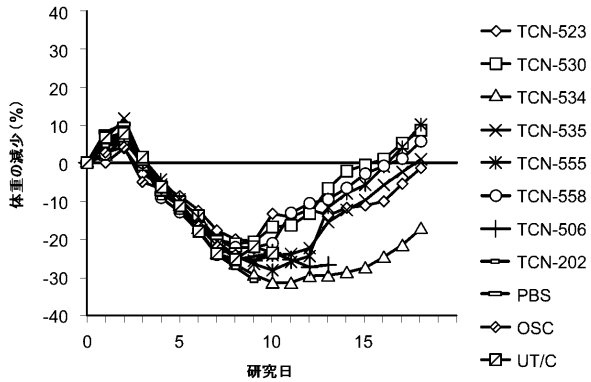
【図１０】
FIG. 10



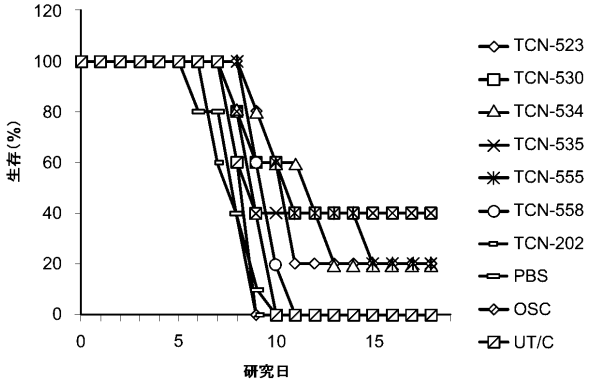
【図９】
FIG. 9



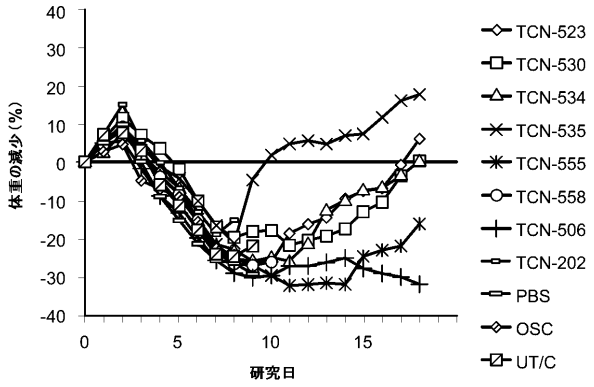
【図１１】
FIG. 11



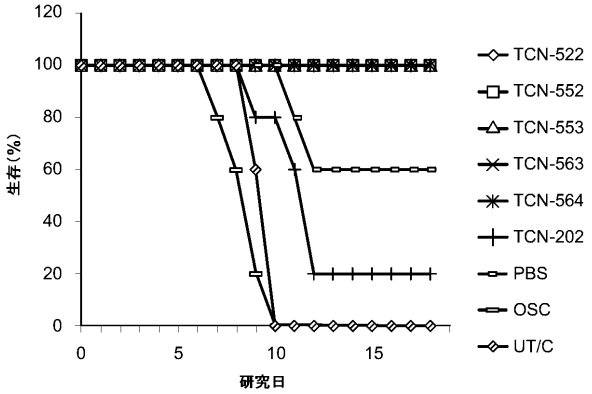
【図１２】
FIG. 12



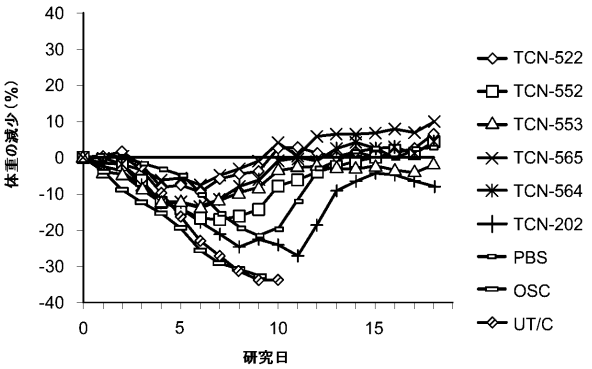
【図１３】
FIG. 13



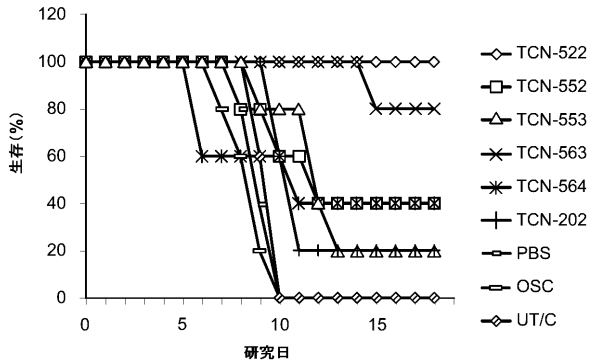
【図１４】
FIG. 14



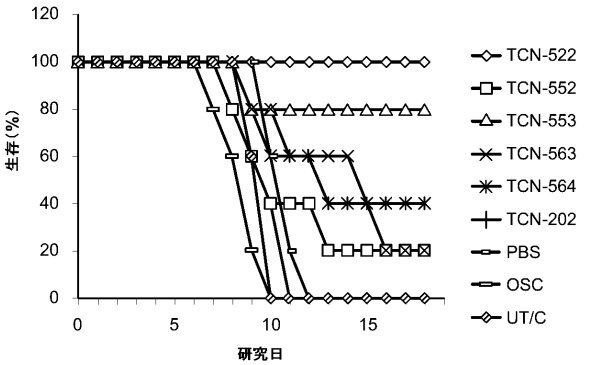
【図１５】
FIG. 15



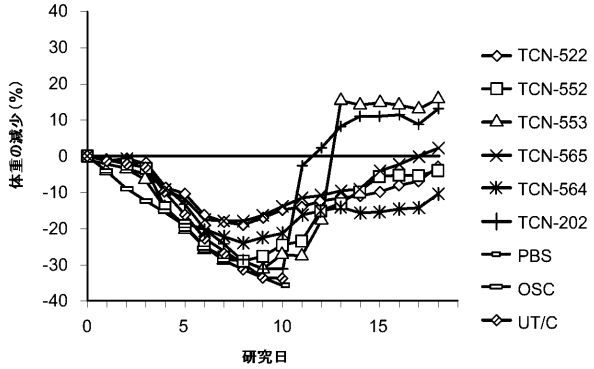
【図１６】
FIG. 16



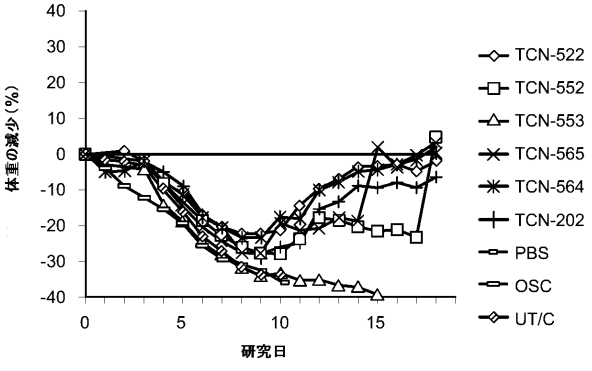
【図１８】
FIG. 18



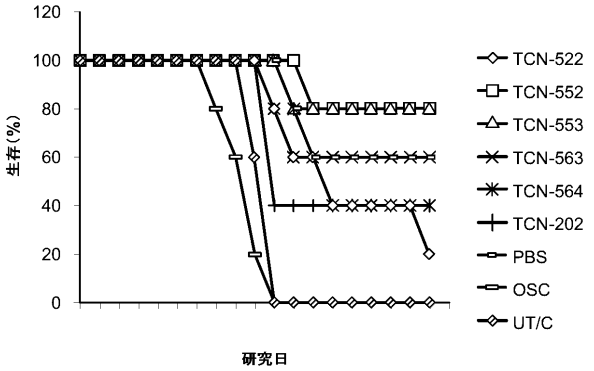
【図１７】
FIG. 17



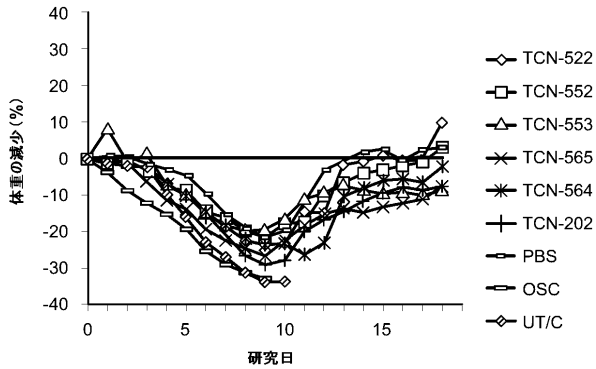
【図１９】
FIG. 19



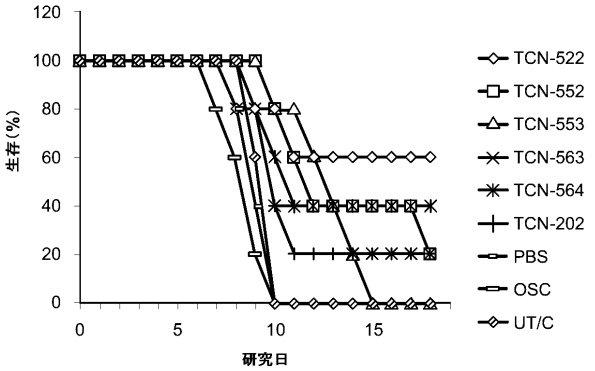
【図２０】
FIG. 20



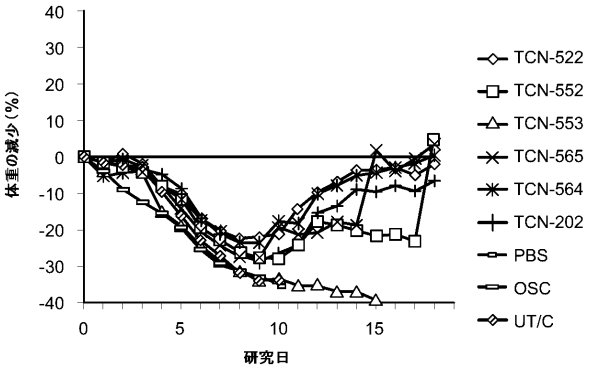
【図２１】
FIG. 21



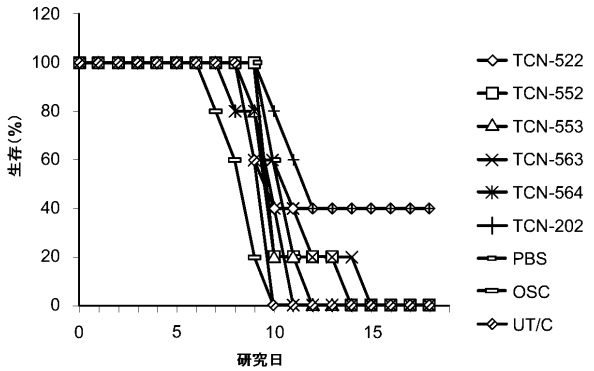
【図２２】
FIG. 22



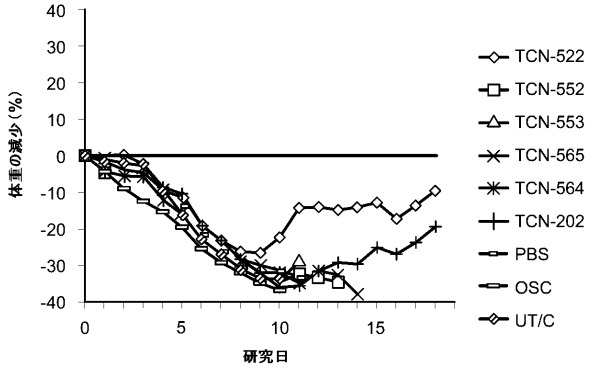
【図２３】
FIG. 23



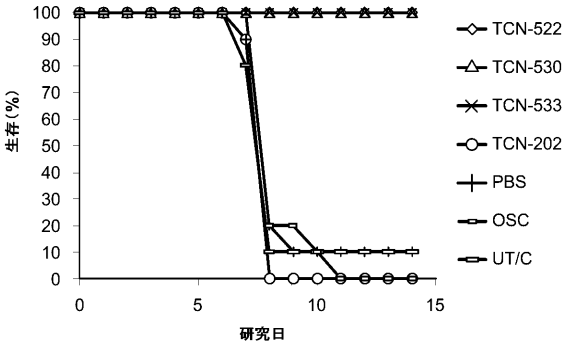
【図２４】
FIG. 24



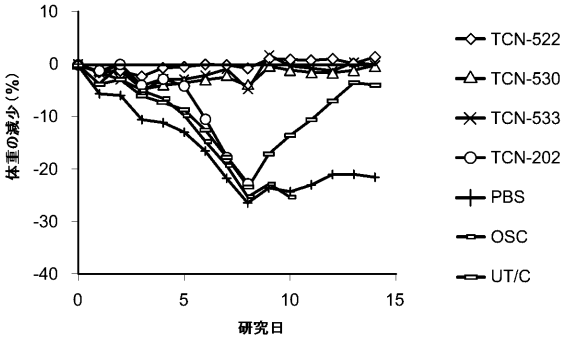
【図２５】
FIG. 25



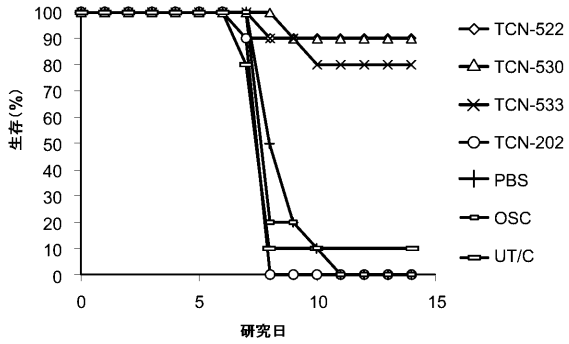
【図２６】
FIG. 26



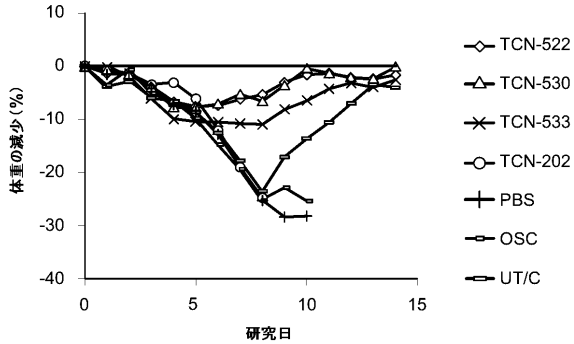
【図２７】
FIG. 27



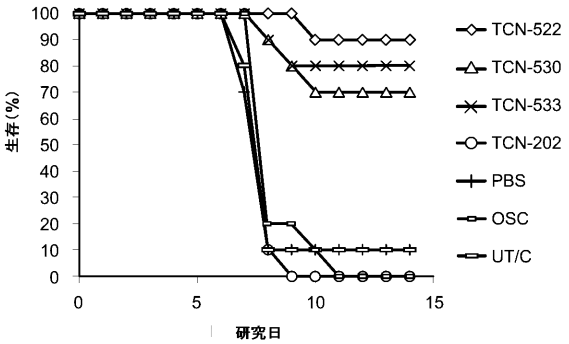
【図２８】
FIG. 28



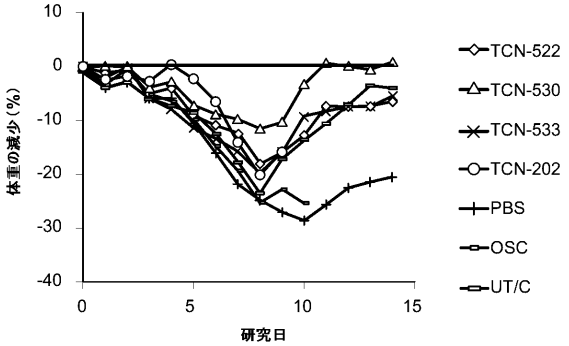
【図２９】
FIG. 29



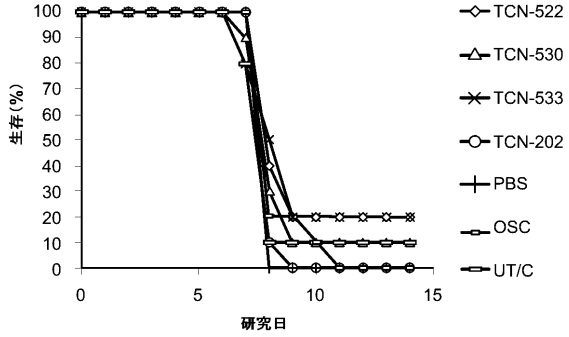
【図３０】
FIG. 30



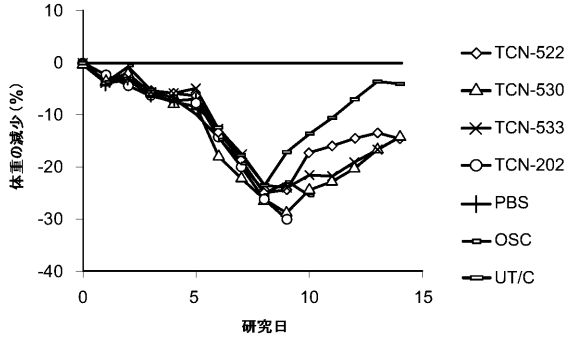
【図３１】
FIG. 31



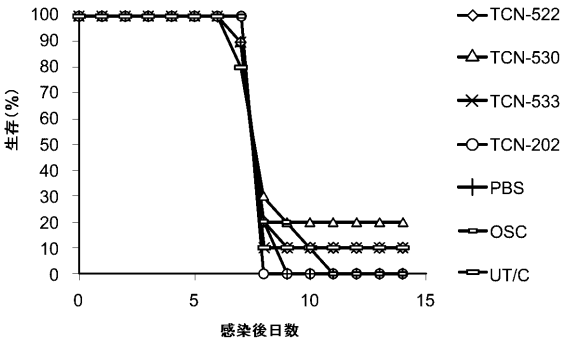
【図３２】
FIG. 32



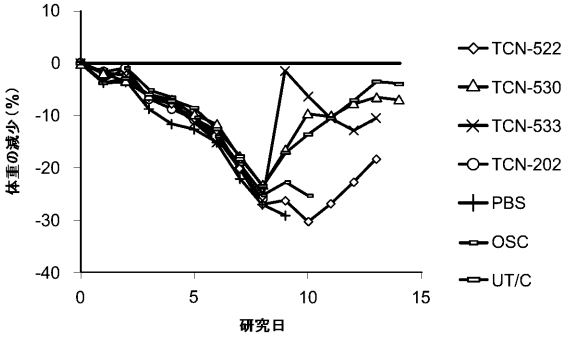
【図３３】
FIG. 33



【図３４】
FIG. 34



【図３５】
FIG. 35



【図３６】

mAb		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	A	150.0	50.0	16.7	5.6	1.9	0.6	0.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
	B	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
2	C	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
	D	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
3	E	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
	F	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
4	G	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
	H	150.0	50.0	10.0	2.0	0.400	0.080	0.016	0.003	0.0006	0.00013	0.00003	0
ウイルス添加後の最終 [mAb]	(ug/ml)	100.0	33.3	11.1	3.7	1.2	0.411	0.137	0.046	0.01524	0.00508	0.00169	0

FIG. 36

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61P 31/12		***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｈ	４Ｈ０４５
A61P 43/00		***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/12		
A61K 45/00		***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
A61K 31/13		***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	45/00		
A61K 31/351		***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
A61K 31/215		***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/13		
A61K 49/00		***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/351		
C12N 15/09		***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/215		
G01N 33/569		***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
C12P 21/08		*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	49/00	Ａ	
			Ｃ１２Ｎ	15/00	Ａ	
			Ｇ０１Ｎ	33/569	Ｌ	
			Ｃ１２Ｐ	21/08		

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 オール オルセン
アメリカ合衆国 ワシントン ９８２０８, エバレット, １１７ティーエイチ ストリート エスイー ５３０９
(72)発明者 クリスティーナ エル. ブーザー
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０５, シアトル, １６ティーエイチ アベニュー エヌイー ５７１２
(72)発明者 アンドレス ジー. グランディーア ザ サード
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１３３, ショアライン, パラタイン アベニュー エヌ. ２００２４, スイート ３００

Ｆターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01
4C084 AA19 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24 MA52 MA55 MA56 MA63 MA65 MA66 NA05 ZB331 ZB332 ZC202 ZC412 ZC751
4C085 AA03 AA14 AA25 BB11 CC01 CC03 CC14 CC23 DD01 DD23 DD62 EE01 EE03 GG01 KA04
4C086 AA01 AA02 AA03 BA07 GA16 MA02 MA04 NA05 ZB33 ZC20
4C206 AA01 AA02 AA03 FA29 GA02 GA30 KA01 KA09 MA02 MA04 NA05 ZB33 ZC41 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 DA76 EA29 FA74

【外国語明細書】
2016130253000001.pdf