

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7211961号

(P7211961)

(45)発行日 令和5年1月24日(2023.1.24)

(24)登録日 令和5年1月16日(2023.1.16)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/13

Z N A

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/19

請求項の数 28 (全219頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-549389(P2019-549389)

(86)(22)出願日 平成30年3月13日(2018.3.13)

(65)公表番号 特表2020-509756(P2020-509756
A)

(43)公表日 令和2年4月2日(2020.4.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/022230

(87)国際公開番号 WO2018/169993

(87)国際公開日 平成30年9月20日(2018.9.20)

審査請求日 令和3年3月15日(2021.3.15)

(31)優先権主張番号 62/471,196

(32)優先日 平成29年3月14日(2017.3.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/636,746

(32)優先日 平成30年2月28日(2018.2.28)

最終頁に続く

(73)特許権者 515302853

ファイヴ プライム セラピューティクス
インクアメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4
0 8 0、サウス・サン・フランシスコ、
オイスター・ポイント・ブルバード・
1 1 1

(73)特許権者 511173147

プリストル・マイヤーズ スクイブ カン
パニーアメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8
5 4 3, プリンストン, ルート2 0 6

アンド プロヴァンス ライン ロード

(74)代理人 110002077

園田・小林弁理士法人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 酸性pHでV I S T Aに結合する抗体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトT細胞活性化のVドメインIgサブプレッサー(h V I S T A)に特異的に結合する単
離された抗体であって、前記抗体が、(i) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3を含み、ここで
、前記P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3が、配列番号6
8の位置24~35、51~57、および90~98の配列を含み、並びに、P 1 - 0 6 8 7 6 7 (配列番号55の位置26~35、50~66、および99~112
)、P 1 - 0 6 8 7 6 1 (配列番号51の位置26~35、50~66、および99~112
)、P 1 - 0 6 9 0 6 1 (配列番号15の位置26~35、50~66、および99~112
)、P 1 - 0 6 9 0 5 9 (配列番号11の位置26~35、50~66、および99~112
)、P 1 - 0 6 8 7 7 3 (配列番号59の位置26~35、50~66、および99~112
)、P 1 - 0 6 9 0 7 3 (配列番号39の位置26~35、50~66、および99~112
)、

P 1 - 0 6 8 7 6 5 (配列番号 6 3 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 5 7 (配列番号 7 1 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 7 1 (配列番号 7 5 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 9 (配列番号 8 3 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 7 5 (配列番号 7 9 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 5 9 (配列番号 8 7 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 E 5 5 A (配列番号 1 9 3 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 H 1 0 0 G (配列番号 2 0 1 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 E 5 6 N (配列番号 1 9 7 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 E 5 5 A E 5 6 N (配列番号 2 1 3 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 E 3 0 D (配列番号 1 8 5 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 E 3 0 D E 5 5 A (配列番号 2 3 7 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 E 5 6 N H 1 0 0 G (配列番号 2 5 7 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 E 3 0 D H 1 0 0 G (配列番号 2 4 5 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 1 E 3 0 D E 5 6 N (配列番号 2 4 1 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 D 5 2 N (配列番号 2 6 9 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 D 5 2 N E 5 5 A (配列番号 2 8 9 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 E 5 5 A (配列番号 2 7 3 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 E 3 0 D D 5 2 N (配列番号 2 8 5 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 E 3 0 D (配列番号 2 6 5 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 E 3 0 D E 5 5 A (配列番号 3 0 1 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 E 5 5 A E 1 0 0 f F (配列番号 2 9 3 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 D 5 2 N E 1 0 0 f F (配列番号 3 1 3 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 E 1 0 0 f F (配列番号 2 7 7 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、または
P 1 - 0 6 8 7 6 7 E 3 0 D E 1 0 0 f F (配列番号 3 0 5 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 2)、

10

20

30

40

50

の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むか、
または前記抗体が、

(i i) P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含み、こ
こで、前記 P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 が、配列番号
9 6 の位置 2 4 ~ 3 5、5 1 ~ 5 7、および 9 0 ~ 9 8 の配列を含み、

並びに、

P 1 - 0 6 8 7 4 8 (配列番号 9 9 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 0
)、

P 1 - 0 6 8 7 4 4 (配列番号 1 0 3 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1
 0)、

P 1 - 0 6 8 7 3 6 (配列番号 1 0 7 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1
 0)、または

P 1 - 0 6 8 7 5 2 (配列番号 1 1 1 の位置 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1
 0)、

の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む、抗体。

【請求項 2】

中性または生理的条件では、 1.0×10^{-5} M またはそれよりも大きな K_D で h V I S T A に結合
する抗体であって、ここで、中性条件は、7.0 の pH を有する条件であり、生理的条件
は、7.4 の pH を有する条件である、請求項 1 に記載の単離された抗体。

【請求項 3】

酸性条件では、 1.0×10^{-7} M またはそれよりも小さな K_D で h V I S T A に結合する抗体であ
って、ここで、酸性条件は、6.0 ~ 6.5 の pH を有する条件である、請求項 1 または
2 に記載の単離された抗体。

【請求項 4】

前記単離された抗体が、1 以上の以下の特性：

a . 酸性条件では、中性または生理的条件でのその K_D の 10 分の 1 以下の K_D で、h
V I S T A に結合する、ここで、酸性条件は、6.0 ~ 6.5 の pH を有する条件であり
、中性条件は、7.0 の pH を有する条件であり、生理的条件は、7.4 の pH を有する
条件である；

b . 酸性条件では、中性または生理的条件でのその k_{off} の 5 分の 1 以下の k_{off} で
、h V I S T A に結合する、ここで、酸性条件は、6.0 ~ 6.5 の pH を有する条件で
あり、中性条件は、7.0 の pH を有する条件であり、生理的条件は、7.4 の pH を有
する条件である；

c . pH 7.0 未満の pH を有する条件で、ヒト T 細胞に対する h V I S T A の結合を
阻害する；

d . pH 7.0 未満の pH を有する条件で、h u P S G L - 1 に対する h V I S T A の
結合を阻害する；

e . ヘパラン硫酸プロテオグリカン類に対する h V I S T A の結合を阻害する；

f . pH 7.0 未満の pH を有する条件で、ヘパラン硫酸プロテオグリカン類に対する
h V I S T A の結合を阻害する；

g . pH 7.0 未満の pH を有する条件で、T 細胞活性化を刺激する；

h . V I S T A 媒介性細胞間接着を低減する；

i . カニクイザルにおいて少なくとも 500 日の平均滞留時間を有する；

j . それが投与される対象の末梢血中の V I S T A 陽性細胞に有意には結合しない；及び

k . それが投与される対象の末梢血中の V I S T A 陽性細胞を有意には枯渇させない
を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 5】

6.0 ~ 6.5 の pH を有する条件で、h V I S T A のヒスチジンリッチ領域にまたは
近傍に結合する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

以下のアミノ酸残基：T 3 5、Y 3 7、K 3 8、T 3 9、Y 4 1、R 5 4、T 6 1、F 6 2、Q 6 3、L 6 5、H 6 6、L 6 7、H 6 8、H 6 9、F 9 7、L 1 1 5、V 1 1 7、I 1 1 9、H 1 2 1、H 1 2 2、S 1 2 4、E 1 2 5、R 1 2 7の1つまたは複数が突然変異されているh V I S T Aに有意には結合しない、請求項1～5のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項7】

i c I E Fにより測定して、6 . 5～6 . 8の等電点 (p I) を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項8】

I g G 1、I g G 2、またはI g G 4抗体である、請求項1～7のいずれか一項に記載の単離された抗体。

10

【請求項9】

I g G 4抗体が、S 2 2 8 P置換を有する、請求項8に記載の単離された抗体。

【請求項10】

エフェクターレス抗体である、請求項1～9のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項11】

エフェクターレス抗体が、抗体のエフェクター機能を低減する1～5つの突然変異を含む重鎖定常領域を含む、請求項10に記載の単離された抗体。

【請求項12】

抗体の重鎖定常領域が、I g G 1 . 3、I g G 1 . 1、またはP 2 3 8 K置換を有するI g G 1である、請求項1～9のいずれか一項に記載の単離された抗体。

20

【請求項13】

抗体がエフェクター機能を有する、請求項1～9のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項14】

アフコシル化されている、請求項13に記載の単離された抗体。

【請求項15】

抗体のエフェクター機能を増強する1～5つの突然変異を含む重鎖定常領域を含む、請求項13または14に記載の単離された抗体。

【請求項16】

全長抗体である、請求項1～15のいずれか一項に記載の単離された抗体。

30

【請求項17】

抗体の抗原結合性断片である、請求項1～7のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項18】

多量体抗体である、請求項1～17のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項19】

別の分子に連結されている、請求項1～18のいずれか一項に記載の単離された抗体。

【請求項20】

前記別の分子は、標識またはペプチドである、請求項19に記載の単離された抗体。

【請求項21】

抗体薬物コンジュゲート (A D C) である、請求項1～20のいずれか一項に記載の単離された抗体。

40

【請求項22】

請求項1～21のいずれか一項に記載の抗体をコードする単離された核酸。

【請求項23】

請求項22に記載の単離された核酸を含む、組成物。

【請求項24】

請求項22に記載の単離された核酸、または請求項23に記載の組成物を含む細胞。

【請求項25】

抗体を調製するための方法であって、抗体が発現される条件で請求項24に記載の細胞

50

を培養することを含む、方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の単離された抗体、請求項 2 2 に記載の単離された核酸、請求項 2 3 に記載の組成物、または請求項 2 4 に記載の細胞、および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 2 7】

対象においてがんを治療するための単離された抗体または組成物であって、抗体が、免疫応答を刺激する、および/または V I S T A アンタゴニスト抗体である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の単離された抗体または請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

対象において感染性疾患（例えばウイルス疾患）を治療するための単離された抗体または組成物であって、抗体が、免疫応答を刺激する、および/または V I S T A アンタゴニスト抗体である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の単離された抗体または請求項 2 6 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、T細胞活性化のVドメイン免疫グロブリン含有サプレッサー（V I S T A）に酸性pHで特異的に結合する抗体、およびがん治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

T細胞活性化のVドメインIg含有サプレッサー、すなわちV I S T Aは、骨髄単球性細胞および他の白血球により発現されるB7ファミリーの免疫受容体の共阻害性メンバーである。しかしながら、V I S T Aが免疫応答を抑制する機序はよく理解されていない。

【0 0 0 3】

本発明者らは、V I S T Aが、他の既知免疫受容体とは異なり、酸性pHにてその対抗受容体に選択的にエンゲージし機能するが、生理的pH（例えば、7.3 ~ 7.4）では活性が非常に低いことを見出した。したがって、V I S T Aは、血中を循環する細胞を妨害せずに、または非炎症性非酸性組織に滞留せずに、腫瘍床または炎症部位などの酸性微小環境において免疫応答を抑制する可能性がある。加えて、本発明者らは、抗V I S T A抗体を、V I S T A自体の酸性pH選択性と同様に、酸性pHではV I S T Aに選択的に結合するが、生理的pHではほとんどまたはまったく結合しないように操作することができることを見出した。こうした酸性pH選択的抗体は、生理的pHでV I S T Aに結合する抗体に比べて、がんなどの疾患を治療するための望ましい特質を提供することができる。

【発明の概要】

【0 0 0 4】

本開示は、酸性pHで（例えば、酸性条件で）、ヒトV I S T A（「h V I S T A」または「h u V I S T A」）などのV I S T Aの細胞外ドメイン（E C D）に特異的に結合する抗体に関する。また、本開示は、酸性pHではh V I S T AなどのV I S T Aの細胞外ドメイン（E C D）に特異的に結合するが、中性または生理的pHではほとんどまたはまったく結合しない抗体に関する。本発明者らは、本明細書において、h V I S T A - E C Dアミノ酸配列は、多くの保存ならびに非保存ヒスチジン残基を含み、V I S T AのE C Dにおけるヒスチジン残基の頻度は、他のB7ファミリーメンバーおよび他の免疫グロブリンスーパーファミリーメンバーと比べて非常に高いことを認識した。（図1Aおよび1Bを参照。）アミノ酸ヒスチジンは、溶液中で約6.5のpKaを有する。これは、pH6.5またはそれよりも低いpHでは、タンパク質内のヒスチジン残基が、多くの場合でプロトン化されており、したがって正に荷電されているが、pH6.5よりも高いpHでは、次第に非プロトン化され、電荷が中性になることを意味する。腫瘍微小環境および炎症組織は酸性であることが多いため、こうした微小環境に見出されるV I S T Aタンパク質は、ヒスチジン残基が少なくとも部分的にプロトン化されている可能性がある。本明

10

20

30

40

50

細書で考察されているように、本発明者らは、ヒスチジンプロトン化が、V I S T A の立体構造、表層構造、および/または電荷密度に影響を及ぼす可能性があり、ひいては、それにより受容体 - リガンド相互作用および抗体結合の両方の p H 特異的または p H 選択的エピトープが生成される可能性があるという仮説を立てた。酸性 p H で結合するが、中性または生理的 p H では結合しない抗体で V I S T A を標的とすることにより、循環中のおよびリンパ系器官滞留性の骨髄単球性細胞による標的媒介性薬物動態を防止し、腫瘍微小環境における抗体 P K、受容体占有、および活性を向上させることができる。また、酸性 p H 選択的抗体は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (A D C C)、抗体依存性細胞食作用 (A D C P)、補体依存性細胞傷害 (C D C)、およびペイロード (抗体 - 薬物コンジュゲート) の送達などの、治療モダリティの場合、循環中ではなく腫瘍内にて、標的細胞に対する V I S T A 抗体の特異性を向上させることができる。

10

【 0 0 0 5 】

2 0 1 8 年 2 月 2 8 に出願された、優先権主張米国特許仮出願第 6 2 / 6 3 6 , 7 4 6 号には、幾つか図面のカラー版が提供されている。その優先権出願ファイルは、本出願の公開により入手可能になっており、カラー図面のコピーは、必要な料金を支払えば請求により、米国特許商標局から提供されることになるはずである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 6 】

【 図 1 A 】 V I S T A の細胞外ドメインが、非常に高頻度のヒスチジン残基を含み、そうしたヒスチジン残基の多くは保存されており、そうしたヒスチジン残基の少なくとも一部は、受容体 - リガンド結合に関与することができることを示す図である。また、免疫グロブリンドメイン含有タンパク質のグラフであり、各タンパク質の細胞外ドメインアミノ酸残基の数が X 軸にプロットされており、各タンパク質の細胞外ドメイン内のヒスチジン残基の頻度が Y 軸にプロットされている。各データポイントのサイズは、各タンパク質の細胞外ドメインのヒスチジン残基の総数に対応する。

20

【 図 1 B 】 V I S T A の細胞外ドメインが、非常に高頻度のヒスチジン残基を含み、そうしたヒスチジン残基の多くは保存されており、そうしたヒスチジン残基の少なくとも一部は、受容体 - リガンド結合に関与することができることを示す図である。また、ヒト、カニクイザル (c y n o m o l g u s m a c a q u e)、およびマウス V I S T A の細胞外ドメインのアラインされたアミノ酸配列を示す。シグナルペプチド (S i g) および膜貫通ドメイン (T M D) 配列位置には印が付けされている。3つの種すべてにわたって保存されているヒスチジン残基は、太字および下線で示されており、ヒトおよびシノルモグス・マカク (c y n o l m o g u s m a c a q u e) にわたって保存されているヒスチジン残基は、太字のみで示されている。

30

【 図 1 C 】 V I S T A の細胞外ドメインが、非常に高頻度のヒスチジン残基を含み、そうしたヒスチジン残基の多くは保存されており、そうしたヒスチジン残基の少なくとも一部は、受容体 - リガンド結合に関与することができることを示す図である。また、ヒト V I S T A 免疫グロブリンドメインの三次元構造のモデルを示す。ヒスチジン残基は、球棒型トレースとして示されている。

【 図 2 A 】 V I S T A の細胞外ドメインのヒスチジン残基が、生理的 p H ではなく酸性 p H にて対抗受容体選択性を付与するモデルを示す図である。また、ヒスチジン残基のピロールアンモニウム基 (N H) のプロトン化の欠如と存在とが平衡状態にあることを示す。溶液中でのヒスチジンの p K a は、6 . 5 である。これは、ヒスチジン残基が、p H 6 . 5 およびそれよりも低い p H では、より高い p H よりもプロトン化されている可能性がより高く、したがって正に荷電されている可能性がより高いことを示す。

40

【 図 2 B 】 V I S T A の細胞外ドメインのヒスチジン残基が、生理的 p H ではなく酸性 p H にて対抗受容体選択性を付与するモデルを示す図である。また、V I S T A が、酸性 p H で、P - セレクチン糖タンパク質リガンド 1 (P S G L - 1) または他の対抗受容体およびリガンド (「 V I S T A - R 」) に選択的にエンゲージするモデルを示す。したがって、生理的 p H ではなく酸性 p H にて V I S T A の細胞外ドメインに結合する抗体は、V

50

【図3】腫瘍浸潤性マクロファージ、樹状細胞、好中球、CD4 + エフェクターT細胞、CD4 + 制御性T細胞、CD8 + T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、およびB細胞上のVISTA表面発現のレベル（抗VISTA抗体染色の平均蛍光発光強度（MFI））を示す図である。VISTAは、多数の腫瘍浸潤性白血球、特に骨髄細胞上に発現される。腫瘍微小環境は酸性であることが多く、VISTAは、対抗受容体およびリガンドとエンゲージすることが可能である。

10

20

30

40

50

す図である。Aは、pH 6.0および7.0における、hVISTAまたはベクターコントロールを発現する293T細胞（y軸にプロットされている）と、x軸の細胞表面へパララン硫酸を内因的に発現するCHO細胞との間の代表的な細胞間コンジュゲート形成を示す。Bは、抗VISTAブロックキング抗体、抗VISTA非ブロックキング抗体、またはアイソタイプ一致非VISTA特異的コントロール抗体の存在下でpH 6.0にて形成された同じ細胞間の細胞コンジュゲートの頻度を示すグラフである。

【図5C - 5D】VISTAが、酸性pHにてT細胞抑制および細胞間接着を優先的に媒介し、両効果が、抗VISTAブロックキング抗体により逆行させることができることを示す図である。Cは、hVISTAおよび抗ヒトT細胞受容体アゴニスト抗体OKT3の単鎖可変断片を発現する293T細胞（「人工抗原提示細胞」）と共に種々のpHで共培養した後で、NFκBルシフェラーゼレポーターを発現するジャーカット（ヒトT細胞株）細胞により生成されたルシフェラーゼ活性の代表的なプロットを示す。抗VISTAブロックキング抗体（正方形）またはアイソタイプ一致非VISTA特異的コントロール抗体（円形）を、共培養細胞に添加した。Dには、図5Aの中で示されているデータが、コントロールと比べた、抗VISTA抗体処置によるルシフェラーゼシグナルの倍数増としてプロットされている（「効果サイズ」）。

【図6A】VISTAを、細胞内エンドソーム、特にRab11+再循環エンドソームに見出すことができ、VISTAは、エンドソーム輸送により細胞表面へとおよび細胞表面から再循環することができることを示す図である。図6Aは、ヒトVISTAを発現する293T細胞内での、VISTA、Rab5（初期エンドソームマーカー）、Rab7（後期エンドソームマーカー）、およびRab11（再循環エンドソームマーカー）の共局在化を示す。

【図6B】VISTAを、細胞内エンドソーム、特にRab11+再循環エンドソームに見出すことができ、VISTAは、エンドソーム輸送により細胞表面へとおよび細胞表面から再循環することができることを示す図である。図6Bは、ヒト単球内でのVISTAおよびRab11の共局在化を示す。細胞内VISTAは、Rab11+再循環エンドソームと共局在化されている。VISTA抗体と同じアイソタイプの非VISTA結合コントロール抗体（「cab」）は、単球に対する検出可能な結合を示さない。

【図6C】VISTAを、細胞内エンドソーム、特にRab11+再循環エンドソームに見出すことができ、VISTAは、エンドソーム輸送により細胞表面へとおよび細胞表面から再循環することができることを示す図である。図6Cは、pH 7.4（黒色）、6.7（より濃い灰色）、および6.（より薄い灰色）における、組換えVISTAに対する3つの抗VISTA抗体の結合を示す。

【図6D】VISTAを、細胞内エンドソーム、特にRab11+再循環エンドソームに見出すことができ、VISTAは、エンドソーム輸送により細胞表面へとおよび細胞表面から再循環することができることを示す図である。図6Dは、カテプシンB感受性リンカーおよび細胞傷害ペイロードを有する同じ抗VISTA抗体1（逆三角形）、2（円形）、および3（正方形）、または非VISTA特異的コントロール抗体（三角形）による死滅に対する、VISTA発現急性骨髄性白血病（AML）細胞株の感受性を示す。細胞生存率（Cell Titer - Glo LU）がy軸にプロットされており、抗体濃度がx軸にプロットされている。

【図6E】VISTAを、細胞内エンドソーム、特にRab11+再循環エンドソームに見出すことができ、VISTAは、エンドソーム輸送により細胞表面へとおよび細胞表面から再循環することができることを示す図である。図6Eには、抗VISTA抗体3のhVISTA結合が、酸性pHで結合不良を示さない操作された変異体（「VISTA mAb3c」）のhVISTA結合に対して比較されている。

【図6F】VISTAを、細胞内エンドソーム、特にRab11+再循環エンドソームに見出すことができ、VISTAは、エンドソーム輸送により細胞表面へとおよび細胞表面から再循環することができることを示す図である。図6Fは、抗VISTA抗体3（正方形）および3c（菱形）の力価を比較した抗体薬物-コンジュゲートアッセイを示す。

10

20

30

40

50

【図 6 G】V I S T A を、細胞内エンドソーム、特に R a b 1 1 + 再循環エンドソームに見出すことができ、V I S T A は、エンドソーム輸送により細胞表面へとおよび細胞表面から再循環することができることを示す図である。図 6 G は、エンドソーム輸送のスキームを示し、V I S T A は、初期エンドソームおよび再循環エンドソームにより、細胞表面へとおよび細胞表面から再循環する。

【図 7 A】抗 V I S T A 抗体変異体ライブラリーをどのように設計したか、および酸性 p H 選択的抗体を得るためにどのようにスクリーニングしたかを示す図である。図 7 A は、スクリーニング用 ' 0 2 9 ライブラリーを生成するために、抗ヒト V I S T A 抗体クローン P 1 - 0 6 1 0 2 9 (' 0 2 9 と省略される) の V H C D R 3 になされたアミノ酸置換を示す。V I S T A のヒスチジンリッチ領域に対する酸性 p H での結合を潜在的に向上させるために、ライブラリーでは、負荷電アミノ酸であるアスパラギン酸およびグルタミン酸ならびに p H 応答性ヒスチジンの置換を可能にした。X = H、D、または E。角括弧付き配列は、不安定性の導入を回避するために合成から除去した。1 ~ 2 つの突然変異を有する P 1 - 0 6 1 0 2 9 H C D R 3 の合計 6 4 7 個のユニーク配列を合成した。

10

【図 7 B】抗 V I S T A 抗体変異体ライブラリーをどのように設計したか、および酸性 p H 選択的抗体を得るためにどのようにスクリーニングしたかを示す図である。図 7 B は、' 0 2 9 ライブラリーを反復スクリーニングし、酸性 p H 選択的抗体変異体を選択する手順を示す。R は、選択ラウンドを示す。

【図 7 C】抗 V I S T A 抗体変異体ライブラリーをどのように設計したか、および酸性 p H 選択的抗体を得るためにどのようにスクリーニングしたかを示す図である。図 7 C は、9 ラウンドの選択後の変異体プールを示す、代表的な二次元フローサイトメトリープロットデータを示す。V I S T A 結合が Y 軸にプロットされており、変異体抗体発現が X 軸にプロットされている。種々の抗体濃度および p H での結合データが示されている。

20

【図 7 D】抗 V I S T A 抗体変異体ライブラリーをどのように設計したか、および酸性 p H 選択的抗体を得るためにどのようにスクリーニングしたかを示す図である。図 7 D は、p H 6 . 0 および 7 . 4 における、ヒト V I S T A に対する P 1 - 0 6 1 0 2 9 およびその子孫クローンの結合のダイアグラムを示す。

【図 7 E】抗 V I S T A 抗体変異体ライブラリーをどのように設計したか、および酸性 p H 選択的抗体を得るためにどのようにスクリーニングしたかを示す図である。図 7 E は、p H 6 . 0 における、ヒト V I S T A に対する P 1 - 0 6 1 0 2 9 およびその子孫クローンの解離速度のダイアグラムを示す。

30

【図 7 F】抗 V I S T A 抗体変異体ライブラリーをどのように設計したか、および酸性 p H 選択的抗体を得るためにどのようにスクリーニングしたかを示す図である。図 7 F は、p H 6 . 0 および p H 7 . 4 における、ヒト V I S T A に対する抗体 P 1 - 0 6 8 7 6 1 、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 、および P 1 - 0 6 1 0 2 9 の S P R 結合データを示す。

【図 8 A - 8 B】V I S T A 抗体 P 1 - 0 6 8 7 6 1 および P 1 - 0 6 8 7 6 7 の p H 選択的細胞結合、ブロックキング、およびエフェクター活性を示す図である。A および B は、ヒト V I S T A を異所的に発現するラージ細胞に対する、酸性 p H 選択的抗体 P 1 - 0 6 8 7 6 1 (図 8 A) および P 1 - 0 6 8 7 6 7 (図 8 B) 結合の平均蛍光強度を示す。細胞を、およそ p H 6 . 0 (円形 ; 図 8 A で最も上方にある曲線) 、 6 . 1 (正方形 ; 3 番目に上方にある曲線) 、 6 . 2 (三角形 ; 2 番目に上方にある曲線) 、 6 . 4 (逆三角形 ; p H 6 . 1 曲線に近い 4 番目に上方にある曲線) 、 6 . 6 (菱形 ; 下から 4 番目の曲線) 、 7 . 0 (円形 ; 下から 3 番目の曲線) 、 7 . 2 (正方形 ; 下から 2 番目の曲線) 、 および 8 . 1 (塗潰無しの三角形 ; 図 8 A で最も下方の曲線) にて染色した。結合は、蛍光コンジュゲート抗ヒト I g G 二次抗体で検出した。

40

【図 8 C】V I S T A 抗体 P 1 - 0 6 8 7 6 1 および P 1 - 0 6 8 7 6 7 の p H 選択的細胞結合、ブロックキング、およびエフェクター活性を示す図である。図 8 C は、ヒト V I S T A を異所的に発現するラージ細胞に対する、3 1 2 5 n g / m L の P 1 - 0 6 8 7 6 7 (円形) およびアイソタイプ一致非特異的コントロール抗体 (三角形) の種々の p H における結合を示す。「p H 5 0」、つまり P 1 - 0 6 8 7 6 7 結合の 5 0 % が失われる p

50

Hは、およそ6.6である。

【図8D】VISTA抗体P1-068761およびP1-068767のpH選択的細胞結合、ブロックキング、およびエフェクター活性を示す図である。図8Dは、ヒト単球に対する、アイソタイプ一致非特異的コントロール抗体（塗潰しおよび塗潰無し円形は、それぞれpH7.0および6.0）、抗VISTA mAb2（「コントロール」、図6Cを参照、塗潰しおよび塗潰無し正方形は、それぞれpH7.0および6.0）、P1-068761（塗潰しおよび塗潰無し三角形は、それぞれpH7.0および6.0）、およびP1-068767（塗潰しおよび塗潰無し逆三角形は、それぞれpH7.0および6.0）結合の平均蛍光発光強度（MFI）を示す。結合は、蛍光コンジュゲート抗ヒトIgG二次抗体で検出した。

10

【図8E】VISTA抗体P1-068761およびP1-068767のpH選択的細胞結合、ブロックキング、およびエフェクター活性を示す図である。図8Eは、pH6.0では、活性化ヒトCD4+T細胞に対する組換えVISTA多量体結合が、P1-061029（正方形）、P1-068761（三角形）、およびP1-068767（逆三角形）により同等にブロックされたが、非VISTA特異的コントロール抗体（円形）は、VISTA結合をブロックしなかったことを示す。

【図8F】VISTA抗体P1-068761およびP1-068767のpH選択的細胞結合、ブロックキング、およびエフェクター活性を示す図である。図8Fは、生理的pHでは、抗体依存性細胞性細胞傷害性（ADCC）の媒介における、P1-068761（三角形）およびP1-068767（逆三角形）の力価が低減されたことを示す。P1-061029（正方形）、非VISTA特異的ポジティブコントロール抗体（円形）、および非VISTA特異的陰性コントロール抗体（菱形）も示されている。全標的細胞のパーセンテージとしての標的細胞のNK細胞特異的溶解がY軸にプロットされており、抗体濃度がX軸にプロットされている。非線形回帰曲線も示されている。

20

【図9】カニクイザルにおける、酸性pH選択的抗VISTA抗体の薬物動態（PK）が増強されたことを示す図である。この図は、VISTA抗体2（「コントロール」、円形、図6Cを参照）、VISTA抗体3（「酸性pH感受性」、正方形、図6Cを参照）、またはP1-068767（三角形）で処置したカニクイザルの経時的な血清抗体濃度を示す。

【図10A】酸性pH選択的抗VISTA抗体'761および'767における突然変異が結合に及ぼす影響を示す図である。図10Aは、pH7.4、pH6.7、およびpH6.0におけるP1-068761復帰突然変異体の動力的結合データ、およびP1-068761に対する復帰突然変異の位置を示す。

30

【図10B】酸性pH選択的抗VISTA抗体'761および'767における突然変異が結合に及ぼす影響を示す図である。図10Bは、pH7.4、pH6.7、およびpH6.0におけるP1-068761復帰突然変異体の動力的結合データ、およびP1-068767に対する復帰突然変異の位置を示す。

【図11A】種々の抗VISTA抗体のエピトープビンニング（epitope binning）およびマッピングを示す図である。図11Aは、P1-061029およびVISTA抗体コントロールと比較した、P1-068761およびP1-068767のVISTAエピトープ競合を示す。

40

【図11B-11C】種々の抗VISTA抗体のエピトープビンニング（epitope binning）およびマッピングを示す図である。BおよびCは、非ブロックキングhVISTA抗体（mAb1；図11C）と比較した、表14に列挙されているブロックキングhVISTA抗体（図11B）の全エピトープ残基の図示を示す。アミノ酸残基66（H）および162（A）は、分子の向きを表すために示されている。ヒスチジン残基は灰色であり、エピトープ残基は黒色である。

【図12A-12C】以下の画像化キャピラリー等電点電気泳動（icIEF）データを示す図である：図12A：P1-061029、図12B：P1-068761、および図12C：P1-068767。主要な種（主pI）ならびにpIマーカーの等電点が表示

50

されている。

【図 1 3 A】' 0 2 9 および ' 0 1 5 子孫クローンの可変領域のアラインメントを示す図である。図 1 3 A は、' 0 2 9 およびその子孫クローンの可変領域のアミノ酸配列のアラインメントを示す。

【図 1 3 A - 1】図 1 3 A の続きである。

【図 1 3 B】' 0 2 9 および ' 0 1 5 子孫クローンの可変領域のアラインメントを示す図である。図 1 3 B は、' 0 1 5 およびその子孫クローンの可変領域のアミノ酸配列のアラインメントを示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 0 7】

定義

本出願では、「または」の使用は、別様の記載がない限り、「および/または」を意味する。多項従属クレームの状況では、「または」の使用は、1 つよりも多くの先行独立クレームまたは択一形式の従属クレームのみを参照する。用語「含む (c o m p r i s i n g)」、「含む (i n c l u d i n g)」、および「有する (h a v i n g)」は、本明細書では同義的に使用することができる。本発明によると、「単離された」分子は、その自然環境から取り出された分子である。そのため、用語「単離された」は、分子が精製された範囲を必ずしも反映しない。

【0 0 0 8】

用語「ポリペプチド」は、アミノ酸残基のポリマーを指し、最小長には限定されない。「タンパク質」は、1 つまたは複数のポリペプチドを含んでいてもよい。アミノ酸残基のそのようなポリマーは、天然または非天然アミノ酸残基を含んでいてもよく、これらに限定されないが、アミノ酸残基のペプチド、オリゴペプチド、二量体、三量体、および多量体が挙げられる。全長タンパク質およびそれらの断片は両方とも、本定義により包含される。また、こうした用語は、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、シアリル化、アセチル化、およびリン酸化などを含む。さらに、本発明の目的では、「ポリペプチド」または「タンパク質」は、タンパク質が所望の活性を維持する限り、天然配列に欠失、付加、および置換（一般には性質が保存的）などの修飾を含む、それぞれポリペプチドまたはタンパク質を指す。こうした修飾は、部位特異的突然変異誘発によるものなど、意図的であってもよく、またはタンパク質を産生する宿主の突然変異もしくは P C R 増幅によるエラーによるものなど、偶発的であってもよい。タンパク質は、2 つまたはそれよりも多くのポリペプチドを含んでいてもよい。

【0 0 0 9】

「V I S T A」は、T 細胞活性化の V ドメイン免疫グロブリン含有サプレッサータンパク質の略語であり、B 7 ファミリーの免疫チェックポイント制御因子のメンバーである。V I S T A は、P D - 1 ホモログ (P D 1 H)、B 7 - H 5、C 1 0 o r f 5 4、分化 E S C - 1 (d i f f e r e n t i a t i o n o f E S C - 1) (D i e s - 1)、血小板受容体 G i 2 4 前駆体、およびデスドメイン 1 (D D 1) としても知られている。用語「h V I S T A」または「h u V I S T A」は、本明細書では、ヒト V I S T A タンパク質を指す。シグナルペプチドを含む h V I S T A のアミノ酸配列は、配列番号 1 に提供されており、シグナルペプチドを含まない配列は、配列番号 2 に提供されている。（下記の配列表を参照されたい。）V I S T A の細胞外ドメインもしくは「E C D」または「V I S T A - E C D」は、細胞外空間に位置する V I S T A タンパク質の部分の指し、h V I S T A の場合、配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 1 6 2 を含む。（図 1 B も参照されたい。）h V I S T A の「I g V ドメイン」部分は、配列番号 2 の残基 5 ~ 1 3 5 を含む。

【0 0 1 0】

用語「リーダーペプチド」または「リーダー配列」は、哺乳動物細胞からのポリペプチド分泌を促進する、ポリペプチドの N 末端基に位置するアミノ酸残基の配列を指す。リーダー配列は、ポリペプチドが哺乳動物細胞から搬出されると切断されて、成熟タンパク質が形成される。リーダー配列は、天然であってもよくまた合成であってもよく、付着され

10

20

30

40

50

ているタンパク質に対して異種性であってもよくまたは同族性であってもよい。

【 0 0 1 1 】

用語「抗体」または「A b」は、本明細書では、最も幅広い意味で使用され、これらに限定されないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および所望の抗原結合活性を示す限り抗体断片を含む、種々の抗体構造を包含する。本明細書で使用される場合、この用語は、少なくとも重鎖の相補性決定領域（C D R）1、C D R 2、およびC D R 3、ならびに少なくとも軽鎖のC D R 1、C D R 2、およびC D R 3を含む分子であって、抗原に結合することが可能な分子を指す。用語「抗体」は、これらに限定されないが、F v、単鎖F v（s c F v）、F a b、F a b'、および（F a b'）₂などの、抗原に結合可能な断片を含む。また、用語「抗体」は、これらに限定されないが、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、およびマウス、カニクイザルなどの種々の種の抗体を含む。

10

【 0 0 1 2 】

用語「重鎖」または「H C」は、少なくとも重鎖可変領域を含み、リーダー配列を有するまたは有していないポリペプチドを指す。一部の実施形態では、重鎖は、重鎖定常領域の少なくとも部分を含む。用語「全長重鎖」は、重鎖可変領域および重鎖定常領域を含み、リーダー配列を有するまたは有しておらず、C末端リジン（K）を有するまたは有していないポリペプチドを指す。

【 0 0 1 3 】

用語「重鎖可変領域」または「V H」は、重鎖相補性決定領域（C D R）1、重鎖のフレームワーク領域（F R）2、C D R 2、F R 3、およびC D R 3を含む領域を指す。また、一部の実施形態では、重鎖可変領域は、F R 1の少なくとも部分および/またはF R 4の少なくとも部分を含む。下記で指定されているように、一部の実施形態では、重鎖C D R 1は、本明細書のV H配列番号の残基26～35を含み、重鎖C D R 2は、本明細書のV H配列番号の残基50～66を含み、重鎖C D R 3は、本明細書のV H配列番号の残基99～110を含む。他の実施形態では、指定されている場合、重鎖C D R 1は、カバット残基31～35に対応し、重鎖C D R 2は、カバット残基50～65に対応し、重鎖C D R 3は、カバット残基95～102に対応する。例えば、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest（1987年および1991年、N I H、ベテスダ、メリーランド州）を参照されたい。一部の実施形態では、重鎖C D Rは、下記の配列表または表2など、本明細書で指定されている通りである。

20

30

【 0 0 1 4 】

用語「軽鎖」または「L C」は、少なくとも軽鎖可変領域を含み、リーダー配列を有するかまたは有していないポリペプチドを指す。一部の実施形態では、軽鎖は、軽鎖定常領域の少なくとも部分を含む。用語「全長軽鎖」は、軽鎖可変領域および軽鎖定常領域を含み、リーダー配列を有するまたは有していないポリペプチドを指す。

【 0 0 1 5 】

用語「軽鎖可変領域」または「V L」は、軽鎖C D R 1、F R 2、H V R 2、F R 3、およびH V R 3を含む領域を指す。また、一部の実施形態では、軽鎖可変領域は、F R 1および/またはF R 4を含む。下記で指定されているように、一部の実施形態では、軽鎖C D R 1は、本明細書のV L配列番号の残基24～35を含み、軽鎖C D R 2は、本明細書のV L配列番号の残基51～57を含み、軽鎖C D R 3は、本明細書のV L配列番号の残基90～98を含む。他の実施形態では、指定されている場合、軽鎖C D R 1は、カバット残基24～34に対応し、軽鎖C D R 2は、カバット残基50～56に対応し、軽鎖C D R 3は、カバット残基89～97に対応する。例えば、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest（1987年および1991年、N I H、ベテスダ、メリーランド州）を参照されたい。一部の実施形態では、軽鎖C D Rは、配列表など、本明細書で指定されている通りである。

40

【 0 0 1 6 】

「キメラ抗体」は、重鎖および/または軽鎖の部分が、特定の供給源または種に由来し

50

、重鎖および／または軽鎖の残りは、異なる供給源または種に由来する抗体を指す。一部の実施形態では、キメラ抗体は、第１の種（マウス、ラット、カニクイザルなど）に由来する少なくとも１つの可変領域、および第２の種（ヒト、カニクイザルなど）に由来する少なくとも１つの定常領域を含む抗体を指す。一部の実施形態では、キメラ抗体は、少なくとも１つのマウス可変領域および少なくとも１つのヒト定常領域を含む。一部の実施形態では、キメラ抗体は、少なくとも１つのカニクイザル可変領域および少なくとも１つのヒト定常領域を含む。一部の実施形態では、キメラ抗体の可変領域はすべて、第１の種に由来し、キメラ抗体の定常領域はすべて、第２の種に由来する。

【００１７】

「ヒト化抗体」は、非ヒト可変領域のフレームワーク領域の少なくとも１つのアミノ酸が、ヒト可変領域に由来する対応するアミノ酸で置換されている抗体を指す。一部の実施形態では、ヒト化抗体は、少なくとも１つのヒト定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、ヒト化抗体は、Fab、scFv、(Fab')₂などである。

10

【００１８】

「ヒト抗体」は、本明細書で使用される場合、ヒトで産生される抗体、Xenomouse（登録商標）などのヒト免疫グロブリン遺伝子を含む非ヒト動物で産生される抗体、およびファージディスプレイなどのインビトロ法を使用して選択され、抗体レパトリーが、ヒト免疫グロブリン配列に基づく抗体を指す。

【００１９】

「VISTA抗体」または「抗VISTA抗体」は、本明細書で使用される場合、酸性pHなどの少なくとも一部の条件下でVISTAに特異的に結合する抗体を指す。一部の実施形態では、抗体は、酸性pHなどの少なくとも一部の条件下でヒトVISTAタンパク質に特異的に結合することを示す「huVISTA抗体」または「抗huVISTA抗体」であってもよい。VISTAの細胞外ドメイン（ECD）に特異的に結合するVISTA抗体は、例えば、「VISTA-ECD抗体」と称される場合がある。

20

【００２０】

一部の実施形態では、抗体は、中性および／または生理的pHよりも酸性pHにて、より高い親和性でVISTAに結合することができる。一部の実施形態では、抗体は、酸性pHでは、より高い親和性でVISTAに結合することができ、中性および／または生理的pHでは、無視できる程度にしかまたは非特異的にしか結合することができない。

30

【００２１】

タンパク質、例えばVISTA-ECDタンパク質に対する抗体結合の「K_D」または「解離定数」は、タンパク質、例えばVISTA-ECDタンパク質に対する抗体の親和性または特異的結合の尺度である。より低いK_Dは、より高いK_Dよりも結合または親和性の向上を示す。K_Dは、抗体およびポリペプチドの、「解離速度」またはk_{off}またはk_dと「会合速度」またはk_{on}またはk_aとの間の比で構成される。解離速度および会合速度は、２つの結合パートナーが、系において会合および解離する速度である。したがって、解離速度がより遅く、会合速度がほぼ一定のままである場合、より高い全体的親和性、したがってより低いK_Dに結び付く。本明細書で使用される場合、特定の値「またはそれよりも低い」k_{off}は、k_{off}または「解離速度」が、指定されている通りであるか、または指定されている速度よりも遅いことを示す。

40

【００２２】

用語「特異的結合」または「特異的に結合する」または類似の用語は、抗体およびそのポリペプチド標的などの２つのポリペプチドの結合のK_Dが、同じ条件下で存在する２つの無作為ポリペプチド間の場合よりも低いことを意味する。言い換えれば、K_Dは、系におけるポリペプチドの非特異的凝集によるものよりも低い。

【００２３】

一部の実施形態では、抗体は、特定のpHまたはpH領域にて、VISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。「酸性」pHは、本明細書では、一般に７．０未満のpHを指し、「塩基性」pHは、一般に７．０よりも高いpHを指し、「中性」pHは、一般

50

に約 7.0 の pH を指す。「生理的 pH」は、本明細書では、通常の（つまり非癌性の）生理的状态における pH、例えば、約 7.4 など、7.35 から 7.45 まで、または 7.3 から 7.4 までを指す。本明細書では、VISTA および VISTA 結合パートナーまたは VISTA および T 細胞などの 2 つの分子の結合の状況で使用される「酸性条件で結合する」または「生理的条件下で結合する」などの語句は、それぞれ、酸性 pH で結合することおよび生理的 pH で結合することを指す。

【0024】

リガンド（または受容体）の「結合をブロックする」または「結合を阻害する」抗体、または受容体（またはリガンド）のみまたは細胞に対する競合抗体を参照する場合、コントロールと比較して統計学的に有意な全体的減少、例えば、50%またはそれよりも大きな全体的な減少、例えば、75%、80%、85%、90%、95%、またはそれよりも大きな全体的な減少が存在する場合、結合はブロックされている。「抗 VISTA ブロックキнг抗体」は、例えば、酸性 pH などの少なくとも一部の条件下で、PSGL-1 または別の VISTA リガンドまたは受容体またはヘパラン硫酸プロテオグリカン類に対する VISTA の結合をブロックすることができるものである。

【0025】

「腫瘍モデル」は、本明細書で使用される場合、VISTA-EC1 抗体の生物活性を研究するために使用することができるインビボ前臨床アッセイを指し、異種移植片または天然マウス腫瘍アッセイ系を含む。一部の場合では、腫瘍モデルにより、抗体での処置時に腫瘍サイズまたは増殖を追跡すること、および/または抗体が免疫応答を始動または増強したか否かを決定するために、特定のタイプの T 細胞または NK 細胞などの腫瘍中の免疫細胞の存在を追跡することが可能になる場合がある。

【0026】

用語「免疫刺激剤」は、本明細書で使用される場合、共刺激性分子を含む免疫刺激性分子のアゴニストとして作用するか、または共阻害性分子を含む免疫阻害性分子のアンタゴニストとして作用するかのいずれかにより免疫系を刺激する分子を指す。免疫刺激性分子または免疫阻害性分子は、VISTA または別の B7 ファミリーメンバーまたは下記にさらに記載されているような別の分子などの免疫チェックポイント制御因子であってもよい。免疫刺激剤は、抗体もしくは抗体断片、他のタンパク質、またはワクチンなどの生物製剤であってもよく、または低分子薬であってもよい。「免疫刺激性分子」は、免疫応答を増強、刺激、誘導、またはそうでなければ「オンにする」ように作用する受容体またはリガンドを含む。本明細書で定義される免疫刺激性分子は、共刺激性分子を含む。「免疫阻害性分子」は、免疫応答を低減、阻害、抑制、またはそうでなければ「オフにする」ように作用する受容体またはリガンドを含む。本明細書で定義される免疫阻害性分子は、共阻害性分子を含む。そのような免疫刺激性および免疫阻害性分子は、例えば、T 細胞などの免疫細胞に見出されるか、または NK 細胞などの自然免疫に関与する細胞に見出される受容体またはリガンドであってもよい。

【0027】

ペプチド、ポリペプチド、または抗体配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」および「相同性」は、配列をアラインし、必要に応じてギャップを導入して、最大の配列同一性パーセントを達成した後の、特定のペプチドまたはポリペプチド配列のアミノ酸残基と同一である、候補配列のアミノ酸残基のパーセンテージであると規定され、いかなる保存的置換も、配列同一性の一部とはみなされない。アミノ酸配列同一性パーセントを決定するためのアラインメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、または MEGALIGN (DNASTAR) ソフトウェアなど、公的に利用可能なコンピューターソフトウェアを使用して、当該技術分野の技術内にある種々の様式で達成することができる。当業者であれば、比較されている配列の完全長にわたって最大アラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、アラインメントを測定するための適切なパラメーターを決定することができる。

【0028】

用語「始動する」または「増強する」は、任意の事象（タンパク質リガンド結合など）の開始もしくは増加、または任意の生物活性（免疫応答など）もしくは表現型特性の開始もしくは増加、またはその活性もしくは特性の開始もしくは発生、度合い、もしくは可能性の増加を指す。「始動する」または「増強する」は、基準と比較して、活性、機能、および/または量を開始または増加させることを指す。始動または増強は、完全である必要はない。例えば、ある特定の実施形態では、「増強する」とは、20%またはそれよりも大きな全体的増加を引き起こす能力を意味する。別の実施形態では、「増強する」とは、50%またはそれよりも大きな全体的増加を引き起こす能力を意味する。さらに別の実施形態では、「増強する」とは、75%、85%、90%、95%、またはそれよりも大きな全体的増加を引き起こす能力を意味する。

10

【0029】

用語「阻害」または「阻害する」は、より一般には、任意の事象（タンパク質リガンド結合など）の減少もしくは中断、または任意の表現型特性の減少もしくは中断、またはその特性の発生、度合い、もしくは可能性の減少または中断を指す。「低減する」または「阻害する」は、基準と比較して、活性、機能、および/または量を減少、低減、または停止させることである。阻害または低減は、完全である必要はない。例えば、ある特定の実施形態では、「低減する」または「阻害する」とは、20%またはそれよりも大きな全体的減少を引き起こす能力を意味する。別の実施形態では、「低減する」または「阻害する」とは、50%またはそれよりも大きな全体的減少を引き起こす能力を意味する。さらに別の実施形態では、「低減する」または「阻害する」とは、75%、85%、90%、95%、またはそれよりも大きな全体的減少を引き起こす能力を意味する。

20

【0030】

「治療」は、本明細書で使用される場合、ヒトにおける疾患の治療剤の任意の投与または塗布を包含し、疾患、または疾患の進行、または1つもしくは複数の病徴を阻害すること、疾患、またはその進行、または1つもしくは複数のその症候を阻害もしくは遅延すること、その発症を停止させること、疾患またはその症候の1つまたは複数の部分的にまたは完全に軽減すること、あるいは疾患の1つまたは複数の症候の再発を予防することを含む。

【0031】

用語「対象」および「患者」は、本明細書では同義的に使用され、ヒトを指す。

30

【0032】

用語「有効量」または「治療的有效量」は、例えば、1つまたは複数の症候を部分的にまたは完全に軽減するための、対象の疾患または障害の治療に有効な薬物の量を指す。一部の実施形態では、有効量は、投薬量および所要期間で所望の治療的または予防的結果を達成するのに有効な量を指す。

【0033】

用語「がん」は、本明細書では、異常に高レベルの増殖（proliferation）および増殖（growth）を示す一群の細胞を指すために使用される。がんは、良性であってもよく（良性腫瘍とも呼ばれる）、前悪性であってもよく、または悪性であってもよい。がん細胞は、固形がん細胞であってもよく、または白血病がん細胞であってもよい。用語「腫瘍増殖」は、本明細書では、がんのサイズまたは範囲の対応する増加に結び付く、がんを含む細胞（複数可）による増殖（proliferation）または増殖（growth）を指すために使用される。

40

【0034】

本明細書の治療方法に適用可能ながんの例としては、これらに限定されないが、癌、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病が挙げられる。そのようながんのより多くの特定の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる：扁平上皮がん、小細胞肺癌、下垂体がん、食道がん、星状細胞腫、軟組織肉腫、非小細胞肺癌（扁平上皮細胞非小細胞肺癌を含む）、肺の腺癌、肺の扁平上皮癌、腹膜のがん、肝細胞がん、胃腸がん、膵臓がん、膠芽細胞腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝がん、乳がん、結腸が

50

ん、結腸直腸がん、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓がん、腎細胞癌、肝臓がん、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝細胞癌、脳がん、子宮内膜がん、精巣がん、胆管癌、胆嚢癌、胃 (g a s t r i c) がん、メラノーマ、および種々のタイプの頭頸部がん (頭頸部の扁平上皮癌を含む)。

【 0 0 3 5 】

1 つまたは複数のさらなる治療剤「と組み合わせた」投与は、同時 (同時的) および任意の順序の連続 (順次) 投与を含む。

【 0 0 3 6 】

「薬学的に許容される担体」は、対象に投与するための「薬学的組成物」を共に含む治療剤に使用するための、当該技術分野で従来からある無毒性の固体、半固体、または液体の充填剤、希釈剤、カプセル化材料、処方助剤、または担体を指す。薬学的に許容される担体は、使用される投薬量および濃度でレシピエントに無毒性であり、製剤の他の成分と適合性である。薬学的に許容される担体は、使用される製剤に適切である。例えば、治療剤が経口投与される場合、担体は、ゲルカプセルであってもよい。治療剤が皮下投与される場合、担体は、理想的には、皮膚に対して刺激性ではなく、注射部位反応を引き起こさない。

【 0 0 3 7 】

「化学療法剤」は、がんの治療に有用な化学化合物である。本明細書の方法で投与することができる化学療法剤の例としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる：チオテパおよび C y t o x a n (登録商標) シクロスホスファミド (cyclophosphamide) などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファンなどのスルホン酸アルキル類；ベンゾドパ (benzodopa)、カルボコン、メツレドパ (meturedopa)、およびウレドパ (uredopa) などのアジリジン類；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド (triethylenephosphoramidate)、トリチエチレンチオホスホルアミド (triethylenethiophosphoramidate)、およびトリメチロールオメラミン (trimethylolomelamine) を含むエチレンイミン類およびメチルアメラミン類 (methylamelamines)；アセトゲニン類 (特に、プラタシンおよびプラタシノン)；カンプトテシン (合成アナログトポテカンを含む)；プリオスタチン；カリスタチン；C C - 1 0 6 5 (そのアドゼレシン、カルゼレシン、およびピセレシン合成アナログを含む)；クリプトフィシン類 (特に、クリプトフィシン 1 およびクリプトフィシン 8)；ドラスタチン；デュオカルマイシン (合成アナログ k W - 2 1 8 9 および C B 1 - T M 1 を含む)；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード類；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムヌスチン (ranimustine) などのニトロス尿素 (nitrosurea) 類；エンジイン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンガンマ 1 I およびカリケアマイシンオメガ I 1 (例えば、Agnew、Chem Intl. Ed. Engl.、3 3 巻：1 8 3 ~ 1 8 6 頁 (1 9 9 4 年) を参照) などの抗生物質；ダイネミシン A を含むダイネミシン；クロドロネートなどのビスホスホネート類；エスペラミシン；ならびにネオカルチノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、アウトラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン類、カクチノマイシン、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモミシニス (chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、A d r i a m y c i n (登録商標) ドキソルピシン (モルホリノ - ドキソルピシン、シアノモルホリノ - ドキソルピシン、2 - ピロリノ - ドキソルピシン、およびデオキシドキソルピシンを含む)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン C などのマイトマイシン類、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、

10

20

30

40

50

ペプロマイシン、ポトフィロマイシン (potfiromycin)、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン (rodorubicin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；メトトレキサートおよび5 - フルオロウラシル (5 - FU) などの代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸アナログ；フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリンアナログ；アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジンアナログ；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン類；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリン酸 (frolinic acid) などの葉酸補給剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート (edatraxate)；デフォファミン (defofamine)；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォルニチン (elfornithine)；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン (lonidainine)；メイタンシンおよびアンサマイトシンなどのメイタンシノイド類；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール (mopidanmol)；ニトラエリン (nitraerine)；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K (登録商標) 多糖複合体 (J H S Natural Products、ユージーン、オレゴン州)；ラゾキサン；リゾキシシン；シゾファイラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2'' - トリクロトリエチルアミン；トリコテセン類 (特に、T - 2 トキシシン、ベラクリンA、ロリジンA、およびアングイジン)；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン (gacytosine)；アラビノシド (「Ara - C」)；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド類、例えば、Taxol (登録商標) パクリタキセル (Bristol - Myers Squibb Oncology、プリンストン、ニュージャージー州)、Abraxane (登録商標) クレモフォルフリー、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners、シャウムベルク、イリノイ州)、およびTaxotere (登録商標) ドキセタキセル (doxetaxel) (Rhône - Poulenc Rorer、アントニー、フランス)；クロランブシル (chloranbucil)；Gemzar (登録商標) ゲムシタビン；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン、オキサリプラチン、およびカルボプラチンなどの白金アナログ；ピンブラスチン；白金；エトボシド (VP - 16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；Navelbine (登録商標) ビノレルビン；ノバントロン；テニボシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；イリノテカン (Camptosar、CPT - 11) (5 - FUおよびロイコボリンによるイリノテカンの治療レジメンを含む)；トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000；ジフルオロメチルヒルオルニチン (difluoromethylornithine) (DMFO)；レチノイン酸などのレチノイド類；カペシタビン；コンプレタスタチン；ロイコボリン (LV)；オキサリプラチン治療レジメン (FOLFEX) を含むオキサリプラチン；PKC - アルファ、Raf、H - Ras、EGFR の阻害剤 (例えば、エルロチニブ (Tarceva (登録商標)))、および細胞増殖を低減する VEGF - A、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体。

【0038】

本明細書の方法で投与することができるさらなる非限定的な例示的化学療法剤としては、以下のものが挙げられる：例えば、タモキシフェン (Nolvadex (登録商標) タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、および Fareston (登録商標) トレミフェンを含む、抗エストロゲン剤および選択的エス

トロゲン受容体モジュレーター (SERM) など、がんに対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤；例えば、4 (5) - イミダゾール類、アミノグルテチミド、Megase (登録商標) 酢酸メゲストロール、Aromasin (登録商標) エキセメスタン、フォルメスタニ (formestane)、ファドロゾール、Rivisor (登録商標) ボロゾール、Femara (登録商標) レトロゾール、および Arimidex (登録商標) アナストロゾールなどの、副腎でのエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤；およびフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリンなどの抗アンドロゲン類；ならびにトロキサシタピン (1, 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ)；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、例えば、PKC - アルファ、Ralz、および H - Ras など、異常な (abherent) 細胞増殖に関与しているシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害するもの；VEGF 発現阻害剤 (例えば、Angiozyme (登録商標) リボザイム) および HER2 発現阻害剤などのリボザイム；遺伝子治療ワクチン、例えば、Allovectin (登録商標) ワクチン、Leuvectin (登録商標) ワクチン、および Vaxid (登録商標) ワクチン) などのワクチン；Proleukin (登録商標) rIL - 2；Lurtotecan (登録商標) トポイソメラーゼ 1 阻害剤；Abarelix (登録商標) rmRH；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体。

【0039】

「抗血管新生剤」または「血管新生阻害剤」は、血管新生、脈管形成、または望ましくない血管透過性を直接的または間接的のいずれかで阻害する低分子量物質、ポリヌクレオチド (例えば、阻害性 RNA (RNAi または siRNA) を含む)、ポリペプチド、単離されたタンパク質、組換えタンパク質、抗体、またはそれらのコンジュゲートもしくは融合タンパク質を指す。抗血管新生剤は、血管新生因子またはその受容体に結合し、その血管新生活性をブロックする作用剤を含むことが理解されるべきである。例えば、本明細書の方法で投与することができる抗血管新生剤としては、以下のものを挙げることができる：血管新生剤に対する抗体または他のアンタゴニスト、例えば VEGF - A に対する抗体 (例えば、ベバシズマブ (Avastin (登録商標)) または VEGF - A 受容体 (例えば、KDR 受容体または Flt - 1 受容体) に対する抗体、Gleevec (登録商標) (イマチニブメシル酸塩) などの抗 PDGFR 阻害剤、VEGF 受容体シグナル伝達をブロックする低分子 (例えば、PTK787 / ZK2284、SU6668、Sutent (登録商標) / SU11248 (スニチニブリンゴ酸塩)、AMG706、または例えば国際公開第 2004 / 113304 号に記載のもの)。抗血管新生 (anti-angiogenesis) 剤としては、天然血管新生阻害剤、例えば、アンギオスタチン、エンドスタチンなども挙げられる。例えば、Klagsbrun および D'Amore (1991 年) Annu. Rev. Physiol. 53 巻：217 ~ 39 頁；Streit および Detmar (2003 年) Oncogene 22 巻：3172 ~ 3179 頁 (例えば、悪性メラノーマの抗血管新生治療が列挙されている表 3)；Ferrara & Alitalo (1999 年) Nature Medicine 5 巻 (12 号)：1359 ~ 1364 頁；Tonini ら (2003 年) Oncogene 22 巻：6549 ~ 6556 頁 (例えば、既知の抗血管新生因子が列挙されている表 2)；Sato (2003 年) Int. J. Clin. Oncol. 8 巻：200 ~ 206 頁 (例えば、臨床試験に使用された抗血管新生剤が列挙されている表 1) を参照されたい。

【0040】

「増殖阻害剤」は、本明細書で使用される場合、細胞 (VEGF を発現する細胞など) の増殖を、インビトロまたはインビボのいずれかで阻害する化合物または組成物を指す。したがって、本明細書の方法で投与することができる増殖阻害剤は、S 期の細胞 (VEGF を発現する細胞など) のパーセンテージを著しく低減するものであってもよい。増殖阻害剤の例としては、これらに限定されないが、G1 停止および M 期停止を誘導する作用剤など、細胞周期進行を (S 期以外の地点で) ブロックする作用剤が挙げられる。古典的な M 期ブロッカーとしては、ビンカ類 (ビンクリスチンおよびビンブラスチン)、タキサン類、ならびにドキソルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、エトポシド、およびブレ

10

20

30

40

50

オマイシンなどのトポイソメラーゼⅡ阻害剤が挙げられる。また、G1を停止させる作用剤は、S期停止にスピルオーバーする。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などのDNAアルキル化剤。さらなる情報は、MendelsohnおよびIsrael編、The Molecular Basis of Cancer、第1章、題名「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」Murakamiらによる(W.B. Saunders、フィラデルフィア、1995年)、例えば、13頁に見出すことができる。タキサン類(パクリタキセルおよびドセタキセル)は、両方ともイチイ(yew tree)に由来する抗がん薬である。ヨーロッパイチイ(European yew)に由来するドセタキセル(Taxotere(登録商標)、Rhône-Poulenc Rorer)は、パクリタキセル(Taxol(登録商標)、Bristol-Myers Squibb)の半合成アナログである。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構築を促進し、解重合を防止することにより微小管を安定させ、それにより、細胞の有糸分裂の阻害がもたらされる。

【0041】

用語「抗腫瘍性組成物」は、少なくとも1つの活性治療剤を含む、がんの治療に有用な組成物を指す。治療剤の例としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる：例えば、化学療法剤、増殖阻害剤、細胞傷害性剤、放射線療法で使用される作用剤、抗血管新生剤、がん免疫治療剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、およびがんを治療するための他の作用剤、例えば、抗HER-2抗体、抗CD20抗体、上皮増殖因子受容体(EGFR)アンタゴニスト(例えば、チロシンキナーゼ阻害剤)、HER1/EGFR阻害剤(例えば、エルロチニブ(Tarceva(登録商標))、血小板由来増殖因子阻害剤(例えば、Gleevec(登録商標)(イマチニブメシル酸塩))、COX-2阻害剤(例えば、セレコキシブ)、インターフェロン、CTLA4阻害剤(例えば、抗CTLA4抗体イピリムマブ(YERVOY(登録商標))、PD-1またはPD-L1阻害剤(例えば、OPDIVO(登録商標)、KEYTRUDA(登録商標)、TECENTRIQ(登録商標)、BAVENCIO(登録商標)、IMFINZI(登録商標))、TIM3阻害剤(例えば、抗TIM3抗体)、サイトカイン、以下の標的：Erbb2、Erbb3、Erbb4、PDGFR-ベータ、BlyS、APRIL、BCMA、CTLA4、TIM3、またはVEGF受容体、TRAIL/Apo2の1つまたは複数に結合するアンタゴニスト(例えば、中和抗体)、ならびに他の生物活性剤および有機化学剤など。これらの組合せも、本開示に含まれる。

【0042】

酸性pHにてVISTA-ECDに特異的に結合する抗体

VISTAは、そのECDに多数のヒスチジン残基を有するため、そのフォールディングおよび全体的な構造、ならびに抗体などのリガンドの結合に使用可能な表面は、酸性pHでは、中性pH、特にヒスチジンのpKaであるpH6.5付近と比較して異なる可能性がある。腫瘍微小環境は一般に酸性であり、抗体は、そうした微小環境でVISTAに結合するためには、表面ヒスチジン残基の少なくとも一部が、プロトン化されている可能性がより高い酸性pHにて、VISTAに対して特異的に結合する必要がある可能性がある。

【0043】

下記の配列表には、シグナルペプチドを有するまたは有していないヒトVISTA(hVISTA)のアミノ酸配列(配列番号1および配列番号2(成熟hVISTA))が、それぞれ提供されている。シグナルペプチドは、配列番号1のアミノ酸残基1~32で構成されている。細胞外ドメイン(ECD)は、配列番号2のアミノ酸残基1~162からなる。IgVドメインは、配列番号1のアミノ酸残基37~167および配列番号2のアミノ酸残基5~135で構成されている。ストーク領域は、配列番号1のアミノ酸残基172~194および配列番号2のアミノ酸残基136~162であり、膜貫通ドメインは、配列番号1のアミノ酸残基195~216および配列番号2のアミノ酸残基163~1

84である。配列番号1のアミノ酸残基187および配列番号2の155（太字および下線）は、DまたはEのいずれであってもよく、hVISTAの多型を表わす。その残基は、太字および下線で示されている。したがって、配列番号1および配列番号2は、その残基におけるヒト多型の両方を包含する。VISTAのECDのヒスチジン残基は、灰色で網掛けされている。

【0044】

抗VISTA抗体（Ab）は、例えば、VISTAのIgVドメイン、または例えば配列番号2のアミノ酸20～95、20～70 35～70、35～95、35～127、もしくは37～125を含むhVISTAに由来する領域を含む、VISTA-ECDまたはその断片に、酸性pHで特異的に結合することができる。ある特定の実施形態では、Abは、pH7.0未満のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、Abは、pH6.8未満のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、Abは、pH6.5未満のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、Abは、pH6.3未満のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、Abは、pH6.0未満のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、Abは、pH5.8未満のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、Abは、pH5.5未満のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、Abは、pH5.3未満のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定の

10

20

【0045】

ある特定のAbは、pH5.0～pH7.0の範囲内のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定のAbは、pH5.0～pH6.5の範囲内のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定のAbは、pH5.0～pH6.0の範囲内のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定のAbは、pH5.5～pH7.0の範囲内のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定のAbは、pH5.5～pH6.5の範囲内のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。ある特定のAbは、pH6.0～pH6.5の範囲内のpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する。

30

【0046】

また、本明細書には、VISTAのIgVドメイン、または例えば配列番号2のアミノ酸20～95、20～70 35～70、35～95、35～127、もしくは37～125を含むhVISTAに由来する領域を含むhVISTA-ECDまたはその断片などのVISTA-ECDタンパク質に、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-6} Mまたはそれよりも小さな K_D で結合するAbが提供される。一部の実施形態では、Abは、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D で結合する。一部の実施形態では、Abは、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D で結合する。一部の実施形態では、Abは、 10^{-9} Mの K_D で結合する。一部の実施形態では、Abは、 10^{-10} Mまたはそれよりも小さな K_D で結合する。例えば、Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D でVISTA-ECDタンパク質に結合することができる。

40

【0047】

また、本明細書では、6.0～6.5のpH領域内にて 10^{-6} Mまたはそれよりも小さな K_D でVISTA-ECDタンパク質に結合するAbが提供される。一部の実施形態では、Abは、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D で結合する。一部の実施形態では、Abは、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D で結合する。一部の実施形態では、Abは、 10^{-9} Mの K_D で結合する。一部の実施形態では、Abは、 10^{-10} Mまたはそれよりも小さな K_D で結合する。例えば、Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、6.0～6.5のpH領域内にて、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D でVISTA

50

TA - ECDタンパク質に結合することができる。さらに、Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、6.0～6.5のpH領域内にて、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D でVISTA - ECDタンパク質に結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、6.0～6.5のpH領域内にて、 10^{-9} Mまたはそれよりも小さな K_D でhVISTA - ECDに結合することができる。

【0048】

また、本明細書には、VISTAのIgVドメイン、または例えば配列番号2のアミノ酸20～95、20～70 35～70、35～95、35～127、もしくは37～125を含むhVISTAに由来する領域を含むhVISTA - ECDまたはその断片などのVISTA - ECDタンパク質に、25 または37 のいずれかで、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-5} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} で結合するAbが提供される。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 10^{-4} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 $2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 $7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 10^{-3} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 $2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 $7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 10^{-2} s^{-1} の k_{off} を有する。一部の実施形態では、Abは、25 または37 のいずれかにて、 10^{-1} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} を有する。例えば、Abは、25 または37 のいずれかで、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-3} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} で、VISTA - ECDタンパク質に特異的に結合することができる。Abは、25 または37 のいずれかで、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-3} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} で、hVISTA - ECDに特異的に結合することができる。さらに、Abは、25 または37 のいずれかで、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-2} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} で、VISTA - ECDタンパク質に特異的に結合することができる。

【0049】

本明細書では、VISTAのIgVドメイン、または例えば配列番号2のアミノ酸20～95、20～70 35～70、もしくは35～95、35～127、もしくは37～125を含むhVISTAに由来する領域を含むhVISTA - ECDまたはその断片などのVISTA - ECDタンパク質に、例えば、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、(i) 10^{-6} Mもしくはそれよりも小さな、 10^{-7} Mもしくはそれよりも小さな、 10^{-8} Mもしくはそれよりも小さな、 10^{-9} Mもしくはそれよりも小さな、または 10^{-10} Mもしくはそれよりも小さな K_D で、および(ii) 10^{-5} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-4} (または2、5、もしくは 7×10^{-4}) s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-3} (または2、5、もしくは 7×10^{-4}) s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-2} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、または 10^{-1} s^{-1} もしくはそれよりも小さな k_{off} 速度で結合するAbが提供される。例えば、Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-3} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、VISTA - ECDタンパク質に結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-3} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度

で、VISTA-ECDタンパク質に結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-2} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、VISTA-ECDタンパク質に結合することができる。例えば、Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-3} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、hVISTA-ECDに結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-9} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-3} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、hVISTA-ECDに結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-9} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-2} s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、hVISTA-ECDに結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-4} (または2、5、もしくは 7×10^{-4}) s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、hVISTA-ECDに結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-5} (または2、5、もしくは 7×10^{-5}) s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、hVISTA-ECDに結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-9} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-4} (または2、5、もしくは 7×10^{-4}) s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、hVISTA-ECDに結合することができる。Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-9} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-5} (または2、5、もしくは 7×10^{-5}) s^{-1} またはそれよりも小さな k_{off} 速度で、hVISTA-ECDに結合することができる。

【0050】

本明細書では、25 または37 で、例えば、6.5またはそれよりも低いpHにて、 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ よりも高い k_{on} で、VISTA-ECDタンパク質に特異的に結合するAbが提供される。一部のそのような実施形態では、Abは、 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で結合することができる。一部のそのような実施形態では、Abは、 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で結合することができる。一部のそのような実施形態では、Abは、 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で結合することができる。例えば、Abは、例えば、25 または37 で測定して、6.5またはそれよりも低いpHにて、 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で、VISTA-ECDタンパク質に結合することができる。例えば、Abは、例えば、25 または37 で測定して、6.5またはそれよりも低いpHにて、 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で、hVISTAのECDに結合することができる。

【0051】

本明細書では、VISTA-ECDタンパク質に、例えば、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、(i) 10^{-6} Mもしくはそれよりも小さな、 10^{-7} Mもしくはそれよりも小さな、 10^{-8} Mもしくはそれよりも小さな、 10^{-9} Mもしくはそれよりも小さな、または 10^{-10} Mまたはそれよりも小さな K_D で、および(ii) $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で結合するAbが提供される。例えば、Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D および $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} 速度で、VISTA-ECDタンパク質に結合することができる。例えば、Abは、6.5またはそれよりも低いpHにて、例えば、25 または37 で測定して、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D および $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} 速度で、VISTA-ECD

【 0 0 5 2 】

【 0 0 5 3 】

【 0 0 5 4 】

一部の実施形態では、A bは、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D で、ならびに例えば、25 または37 で測定して、 10^{-5} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-4} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-3} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-2} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、または 10^{-1} s^{-1} もしくはそれよりも小さな k_{off} で、および例えば、25 または37 で測定して、 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で、VISTA-EC Dタンパク質に結合することができる。一部の実施形態では、A bは、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D で、ならびに例えば、25 または37 で測定して、 10^{-5} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-4} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-3} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-2} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、または 10^{-1} s^{-1} もしくはそれよりも小さな k_{off} で、および例えば、25 または37 で測定して、 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で、VISTA-EC Dタンパク質に結合することができる。一部の実施形態では、A bは、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-9} Mまたはそれよりも小さな K_D で、ならびに例えば、25 または37 で測定して、 10^{-5} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-4} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-3} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-2} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、または 10^{-1} s^{-1} もしくはそれよりも小さな k_{off} で、および例えば、25 または37 で測定して、 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で、VISTA-EC Dタンパク質に結合することができる。一部のそのような実施形態では、A bは、6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-10} Mまたはそれよりも小さな K_D で、ならびに例えば、25 または37 で測定して、 10^{-5} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-4} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-3} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、 10^{-2} s^{-1} もしくはそれよりも小さな、または 10^{-1} s^{-1} もしくはそれよりも小さな k_{off} で、および例えば、25 または37 で測定して、 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い、 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ またはそれよりも高い k_{on} で、VISTA-EC Dタンパク質に結合することができる。

【0055】

上記にも記載したように、上記の実施形態の一部では、VISTA-EC Dタンパク質は、hVISTA-EC Dであるか、または例えばIgVドメインなどのhVISTA-EC Dの部分である。上記の実施形態の一部では、A bは、配列番号2のアミノ酸20～95を含むエピトープに特異的に結合することができる。上記の実施形態の一部では、A bは、配列番号2のアミノ酸20～70を含むエピトープに特異的に結合することができる。上記の実施形態の一部では、A bは、配列番号2のアミノ酸35～95を含むエピトープに特異的に結合することができる。上記の実施形態の一部では、A bは、配列番号2のアミノ酸35～70を含むエピトープに特異的に結合することができる。上記の一部の実施形態では、エピトープは、残基20～95、20～70、35～95、または35～70に由来する配列番号2の上記部分の1つだけでなく、配列番号2の残基95～105などの配列番号2の別の部分も含む三次元エピトープである。ある特定の実施形態では、A bは、国際公開第2015/097536号に記載のA bが結合するhVISTAのエピトープに結合する。例えば、A bは、hVISTAに対する結合をめぐって、国際公開第2015/097536号に開示されているA bと競合または交差競合することができる。ある特定の実施形態では、A bは、ヒトVISTAの立体構造エピトープに結合する。ある特定の実施形態では、A bは、ヒトVISTAの配列番号2の残基103～111および配列番号2の136～146を含むかまたはそれら内に存在する立体構造エピトープに結合する。ある特定の実施形態では、A bは、ヒトVISTAの配列番号2の残基2

10

20

30

40

50

4～36、54～65、および100～102を含むかまたはそれら内に存在する立体構造エピトープに結合する。ある特定の実施形態では、Abは、ヒトVISTAのFGループのアミノ酸残基を含む立体構造エピトープに結合する。一部の実施形態では、Abは、配列番号2のアミノ酸残基35～127および/または37～125を含むポリペプチドに結合する。一部の実施形態では、Abは、配列番号2のアミノ酸残基350～127を含むVISTA ECDポリペプチドまたはその部分に結合するが、抗体は、置換(1)が下記のアミノ酸残基：T35、Y37、K38、T39、Y41、R54、T61、F62、Q63、L65、H66、L67、H68、H69、F97、L115、V117、I119、H121、H122、S124、E125、R127、および配列番号2の1つの置換であるか、または(2)が、下記アミノ酸残基：Y37、T39、R54、F62、Q63、H66、L115、V117、I119、S124、もしくはE125の1つの置換であるアミノ酸置換を含むVISTA ECDポリペプチドまたはその部分には結合しないかまたは低減された親和性で結合する。一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、本明細書に記載されている、例えば実施例に示されている抗体と同じ結合特性(または有意に同じ結合特性)を有する。

【0056】

上記の抗体の一部は、pHに依存して、VISTA-ECDタンパク質に対する結合親和性に差異を示す場合がある。酸性条件では、例えばpH6.5またはそれよりも低いpHでは、VISTA-ECDタンパク質に特異的に結合するある特定のAbは、中性および/またはアルカリ性pHでも同様の親和性で、VISTA-ECDタンパク質に特異的に結合する(つまり、それらは「汎結合体」である)。例えば、一部のそのようなAbは、pH6.5およびpH7.0の両方にて(例えば25 または37 の一定の温度で) 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D でVISTA-ECDタンパク質に結合することができ、その場合、pH6.5における K_D は、pH7.0における K_D の1.5倍以内である。一部のそのようなAbは、pH6.5およびpH7.0の両方にて(例えば25 または37 の一定の温度で) 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D でVISTA-ECDタンパク質に結合することができ、その場合、pH6.5における K_D は、pH7.0における K_D の1.5倍以内である。一部のそのようなAbは、pH6.5およびpH7.0の両方にて(例えば25 または37 の一定の温度で) 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D でhVISTA-ECDに結合することができ、その場合、pH6.5における K_D は、pH7.0における K_D の1.5倍以内である。

【0057】

酸性条件では、例えばpH6.5またはそれよりも低いpHでVISTA-ECDタンパク質に特異的に結合するある特定のAbは、中性、生理的、および/またはアルカリ性条件では、より低い親和性でVISTA-ECDタンパク質に結合することができる(「pH感受性結合体」または「pH感受性Ab」)。酸性条件では、例えばpH6.5またはそれよりも低いpHでは、VISTA-ECDタンパク質に特異的に結合するある特定のAbは、中性、生理的、および/またはアルカリ性条件では、VISTA-ECDタンパク質に対する結合が、有意ではなく、例えばほぼ検出不能であってもよい。例えば、一部の実施形態では、Abは、pH6.5では 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D で、pH7.0および/またはpH7.4では 10^{-8} Mまたはそれよりも大きな K_D でVISTA-ECDタンパク質に結合することができる。一部の実施形態では、Abは、pH6.5では 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D で、pH7.0および/またはpH7.4では、pH6.5での K_D よりも1.5倍を超えてより高い K_D でVISTA-ECDタンパク質に結合することができる。ある特定の実施形態では、pH6.5では、pH7.0における場合の1.5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、300分の1、500分の1、1000分の1、または5000分の1以下の K_D で(例えば25 または37 の一定温度にて) VISTA-ECDタンパク質に特異的に結合するpH感受性Abが提供される。例えば、一部の場合では、Abは、pH6.0では、pH7.0および/またはpH7.4またはそれよりも高いpHと比

10

20

30

40

50

べて、1.5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、300分の1、500分の1、1000分の1、または5000分の1以下の K_D で（例えば25 または37 の一定温度にて）VISTA-ECDTタンパク質に結合する。

【0058】

ある特定の実施形態では、Abは、酸性条件では、中性、生理的、またはアルカリ性条件での k_{off} と比べてより低い k_{off} でVISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、酸性条件では、例えば、25 または37 で測定して、pH6.5では、pH7.0および/またはpH7.4での k_{off} の1.5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、または1000分の1以下の k_{off} でVISTA-ECDTタンパク質に結合するAbが提供される。言い換えれば、解離速度は、中性pHよりも酸性pHでより遅い。例えば、一部の実施形態では、Abは、例えば25 または37 で測定して、pH6.0では、pH7.0および/またはpH7.4と比べて、1.5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、または1000分の1以下の K_{off} 速度で、VISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、例えば、25 または37 で測定して、pH6.5では、pH7.4での K_{off} の1.5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、または1000分の1以下の K_{off} で、VISTA-ECDTタンパク質に結合するAbが提供される。一部の実施形態では、Abは、例えば、25 または37 で測定して、pH6.0では、pH7.4と比べて、1.5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、または1000分の1以下の K_{off} 速度で、VISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、例えば、25 または37 で測定して、pH6.0~6.5では、pH7.0~7.4での K_{off} の1.5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、または1000分の1以下の K_{off} で、VISTA-ECDTタンパク質に結合するAbが提供される。

【0059】

ある特定の実施形態では、Abは、酸性条件では、中性、生理的、またはアルカリ性条件と比べてより高い k_{on} でVISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、例えば、25 または37 で測定して、酸性条件では、pH6.5では、pH7.0および/または7.4での K_{on} よりも少なくとも2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、または1000倍高い K_{on} でVISTA-ECDTタンパク質に結合するAbが提供される。例えば、一部の実施形態では、Abは、例えば、25 または37 で測定して、pH6.0では、pH7.0および/またはpH7.4よりも、少なくとも2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、または1000倍高い K_{on} で、VISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合する。

【0060】

ある特定の実施形態では、Abは、少なくとも1つのヒスチジン残基、例えば、配列番号1のHis98がプロトン化されるpHで、VISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態では、Abは、pH6.5またはそれよりも低いpH、例えばpH6.0~pH6.5であると予想される、ECDのほとんどのヒスチジン残基がプロトン化されるpHで、VISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合する。

【0061】

酸性pHでの結合親和性が高いままである限り、酸性pHと比べて中性、生理的、またはアルカリ性pHでより高い親和性で、VISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合するAbも本明細書に包含される。例えば、Abが、pH7.0では、pH6.5における場合の1.5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、300分の1、500分の1、1000分の1以下の K_D で結合する場合でも、Abは、pH6.5およびpH7.0の両方で、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D

でVISTA-ECDTタンパク質に結合することができる。

【0062】

本明細書には、このセクションの上記の特質の1つまたは複数を共有するAbも含まれる。特定のKD、koff、kon、具体的なエピトープなどの上記の特質は、分離して取り扱われるべきではない。したがって、Abは、上記に記載されている配列番号2の領域の1つを含むエピトープに結合することができ、また、上記に記載のように、異なるpHでのそのKD、koff、konの挙動の1つまたは複数により示されるような汎結合性またはpH感受性またはpH選択的結合特質を有していてもよい。

【0063】

上記の実施形態のいずれかでは、Abは、例えば、全長抗体（つまり、全長重鎖（C末端リジンを有するまたは有していない）および全長軽鎖を含む）であってもよく、もしくはFab断片、Fab'断片、(Fab')₂断片、scFv断片、Fv断片などの抗原結合断片であってもよく、またはAbは、キメラ、ヒト化、もしくはヒト抗体であってもよく、またはAbは、二重特異性もしくは多重特異性抗体であってもよい。

【0064】

所与のpHにおけるVISTA-ECDTタンパク質に対するAbの結合良好性の決定は、いくつかの異なる方法を使用して実施することができる。例えば、BIACORE（登録商標）アッセイなど、表面プラズモン共鳴法（SPR）によるものがある。例示的なSPRアッセイは、1つまたは幾つかの抗体を、捕捉試薬が固定化されているCM4センサチップで捕捉すること（例えば、Biacore（登録商標）抗ヒトFc捕捉キット、GE Healthcareカタログ#BR-1008-39、またはBiacore（登録商標）抗マウス捕捉キット、GE Healthcareカタログ#BR-1008-39を使用して）、および濃度系列のVISTA抗原を被分析物として流して、所望のpHのランニングバッファーでの結合動力学および親和性を決定することを含む。一実施形態では、0.1nM~500nMの範囲（例えば、0.1nM、1nM、10nM、100nM、500nM）の2~5つの濃度のVISTAを、30uL/分の流速で注入し、会合時間を最大4分間とし、解離時間を最大10分間とする。結合サイクル間に、それぞれの捕捉キットの製造業者の使用説明書に従って、捕捉表面を再生する。データはすべて、参照フローセルおよびブランク注入を使用して二重参照される。単純な1:1動力学によるデータを、Biacore（登録商標）T200評価ソフトウェアを使用して、質量移動のラングミュア結合モデルにフィッティングする。また、実施例に記載されているSPR方法を使用してよい。

【0065】

VISTA ECDポリペプチドに対するAbの親和性は、それらの表面に、VISTA ECDポリペプチド、PSGL-1、またはヘパラン硫酸を発現する細胞を使用して決定することができる。この方法は、フローサイトメトリーを含み、細胞に結合しているVISTA-ECDTに対するAbの結合が、所与のpH、例えばpH6.5またはそれよりも低いpHで決定される。例示的なフローサイトメトリーアッセイは、以下を含む。hVISTA ECDを異所的に発現する293T細胞または他の細胞を、望ましいpHに、例えば、MESでpH6.0に、またはHEPESでpH7.4に調整されたHBSS+1%BSAからなるバッファーに再懸濁する。hVISTAに対するAb（例えば、ヒトIgG）を、およそ20μg/mLから系列希釈し、再懸濁した細胞と共に4で30分間インキュベートする。その後、細胞を、同じバッファーで2回洗浄し、所望のpH、例えば、6.0または7.4のpHを維持し、一次抗体（例えば、ヒトIgG）を認識し、低pHで安定的なフルオロフォア-コンジュゲート二次抗体と共にインキュベートする。その後、細胞を上記と同様に洗浄し、固定せずに直ちにBD Fortessaまたは他のフローサイトメーターで取得した。VISTA ECDポリペプチドに対するAbの親和性は、実施例に記載されているように決定することができる。

【0066】

ある特定の実施形態では、hVISTA ECDに結合するAbは、例えば細胞上のそ

10

20

30

40

50

の結合パートナー（例えば、V I S T A 受容体）に対する h V I S T A の結合をブロックする。阻害またはブロッキングは、100%であってもよく、または少なくとも99%、95%、90%、85%、80%、75%、もしくは50%であってもよい。ある特定の実施形態では、A b は、酸性 pH、例えば pH 6.5 またはそれよりも低い pH で V I S T A - E C D タンパク質に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、または100%など、少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 7.0 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 6.8 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 6.5 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 6.3 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 6.0 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 5.8 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 5.5 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 5.3 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の実施形態では、A b は、pH 5.0 未満の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。

【0067】

ある特定の A b は、pH 5.0 ~ pH 7.0 の範囲内の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の A b は、pH 5.0 ~ pH 6.5 の範囲内の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の A b は、pH 5.0 ~ pH 6.0 の範囲内の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の A b は、pH 5.5 ~ pH 7.0 の範囲内の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の A b は、pH 5.5 ~ pH 6.5 の範囲内の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。ある特定の A b は、pH 6.0 ~ pH 6.5 の範囲内の pH で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、その結合パートナーに対する V I S T A の結合を少なくとも50%阻害する。結合の阻害は、実施例に記載されているように決定することができる。

【0068】

V I S T A 結合パートナーは、ヒト P S G L - 1 などの P S G L - 1 であってもよい。ヒト P S G L - 1 アイソフォームの配列は、配列番号 3 ~ 10 として本明細書に提供されている。また、それは、例えば、ある特定の細胞上に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカン類であってもよい。

【0069】

V I S T A 結合パートナーに対する結合の阻害は、V I S T A（または V I S T A E C D、または V I S T A I g V ドメイン、または V I S T A 陽性細胞）の、V I S T A が結合する細胞、例えば T 細胞（例えば、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞、活性化され

10

20

30

40

50

ているか否かに関わらず)、NK細胞、またはVISTAが結合する他の細胞に対する結合の阻害を、抗体の存在下または非存在下で測定することにより決定することができる。抗体が、その結合パートナー、または結合パートナーを発現するT細胞に対するVISTAの結合を阻害する否かを決定するために使用することができる例示的な実験は、フローサイトメトリーアッセイであり、例えば、以下を含むアッセイである。ドナー血液に由来するヒト末梢血単核細胞、パフィーコート、またはleukopakを、望ましいpHに、例えばMESでpH6.0に、またはHEPESでpH7.4に調整されたHBSS+1%BSAで構成されているバッファーに再懸濁する。その後、細胞を、ヒトIgG1Fcと融合されたhVISTA ECD(VISTA-Fc)からなる20µg/mL組換えキメラタンパク質、および様々な濃度の候補VISTAブロッキング抗体またはコントロール抗体と共に、4で30分間インキュベートする。その後、細胞を、同じバッファーで2回洗浄して、所望のpH、例えば6.0または7.4のpHを維持し、VISTA-Fcを認識するが、候補ブロッキング抗体またはコントロール抗体を認識せず、低pHで安定的であるフルオロフォア-コンジュゲート二次抗体と共に、4でさらに30分間インキュベートする。その後、細胞を上記と同様に洗浄し、固定せずに直ちにBD FORTESsaまたは他のフローサイトメーターで取得した。結合の阻害は、例えば、実施例に記載されているように決定することができる。

【0070】

具体的な実施形態では、本明細書に記載のAbは、抗原特異的免疫応答などの免疫応答を始動または増強することができる。ある特定の実施形態では、Abは、特に、腫瘍微小環境に見出されるものなどの酸性pHで、T細胞活性を刺激する。T細胞活性の刺激は、例えば、混合リンパ球反応(MLR)で、またはインビトロアッセイで、抗原提示細胞(天然または人工)およびT細胞を用いて測定することができる。また、T細胞活性の刺激は、例えば、実施例に記載されているジャーカットアッセイを使用して測定することができる。

【0071】

具体的な実施形態では、本明細書に記載のAbは、細胞接着を阻害する。阻害は、実施例に記載のように測定することができる。

【0072】

また、抗VISTA Abの活性は、特に、腫瘍微小環境などで見出されるような酸性pHにおける単球アッセイ、ADCCアッセイ、およびADCPアッセイで示すことができる。

【0073】

ある特定の実施形態では、抗VISTA Abは、腫瘍モデル、例えばヒトVISTAノックイン腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖を阻害する。

【0074】

本明細書の実施例に示されているように、抗体の薬物動態学的(PK)特質、つまり半減期を増強するなどのためのエンドソームでの抗VISTA Abの再循環には、抗VISTA抗体が酸性条件にてVISTAに結合することが必要である。したがって、本明細書でさらに記載されているような、低pHで、例えば6.5またはそれよりも低いpHでVISTAに結合する抗VISTA Abは、酸性pHではVISTAに結合しないVISTA抗体と比べて、より長い許容可能な半減期を有することも予想される。

【0075】

例示的なhVISTA-ECD結合Ab

本明細書では、生理的pHまたは中性pHに比べて、酸性pH(例えば、酸性条件)で優先的にhVISTA(ECD)に結合するAbが提供される。

【0076】

ある実施形態では、抗hVISTA Abは、本明細書で提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVH CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む重鎖可変領域(「VH」)を含む。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、本明細書で

10

20

30

40

50

提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVH CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVHを含む。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、P1-061029またはP1-061015または以下のものなどのそれらの子孫のVH CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含むVHを含む：P1-061029、P1-068757、P1-068759、P1-068761、P1-068763、P1-068765、P1-068767、P1-068769、P1-068771、P1-068773、P1-068775、P1-069059、P1-069061、P1-069063、P1-069065、P1-069067、P1-069069、P1-069071、P1-069073、P1-069075、P1-069077、P1-061015、P1-068736、P1-068738、P1-068740、P1-068742、P1-068744、P1-068766、P1-068748、P1-068750、P1-068752 P1-068754、P1-068761_E55A、P1-068761_H100G、P1-068761_E56N、P1-068761_E55A_E56N、P1-068761_E30D、P1-068761_E30D_E55A、P1-068761_E56N_H100G、P1-068761_E30D_H100G、P1-068761_E30D_E56N、P1-068761_E100fF、P1-068761_E55A_E100fF、P1-068761_H100G_E100fF、P1-068761_E30D_E100fF、P1-068761_E56N_E100fF、P1-068761_E32Y、P1-068761_E32Y_E55A、P1-068761_E32Y_E56N、P1-068761_E30D_E32Y、P1-068761_E32Y_H100G、P1-068761_E32Y_E100fF、P1-068767_D52N_D102V、P1-068767_D52N、P1-068767_D52N_E55A、P1-068767_E55A_D102V、P1-068767_D102V、P1-068767_E55A、P1-068767_E30D_D52N、P1-068767_E30D_D102V、P1-068767_E30D、P1-068767_E30D_E55A、P1-068767_E100fF_D102V、P1-068767_E55A_E100fF、P1-068767_D52N_E100fF、P1-068767_E100fF、またはP1-068767_E30D_E100fF。こうした種の各々のVH CDR1、CDR2、およびCDR3は、下記の配列表に提供されている上記抗体種の各々のVH配列のアミノ酸26～35位(VH CDR1)、50～66位(VH CDR2)、および99～110位(VH CDR3)を含む。また、下記の配列表に提供されている上記抗体種のVH配列の各々のCDRは、下線および太字で示されている。

【0077】

ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、本明細書で提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVH CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVHを含む。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、以下のもの1つのVH CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVHを含む：P1-061029、P1-068757、P1-068759、P1-068761、P1-068763、P1-068765、P1-068767、P1-068769、P1-068771、P1-068773、P1-068775、P1-069059、P1-069061、P1-069063、P1-069065、P1-069067、P1-069069、P1-069071、P1-069073、P1-069075、P1-069077、P1-061015、P1-068736、P1-068738、P1-068740、P1-068742、P1-068744、P1-068766、P1-068748、P1-068750、P1-068752 P1-068754、P1-068761_E55A、P1-068761_H100G、P1-068761_E56N、P1-068761_E55A_E56N、P1-068761_E30D、P1-068761_E30D_E55A、P1-068761_E56N_H100G、P1-068761_E30D_H100G、P1-068761_E30D_E56N、P1-068761_E100fF

、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、または P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F。こうした種の各々の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 は、下記の配列表に提供されている上記抗体種の各々の V L 配列のアミノ酸 2 4 ~ 3 5 位 (V L C D R 1)、5 1 ~ 5 7 位 (V L C D R 2)、および 9 0 ~ 9 8 位 (V L C D R 3) を含む。また、そうした配列の C D R は、下線および太字で示されている。

【 0 0 7 8 】

ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、本明細書に提供されている抗 h V I S T A A b のいずれかの V H C D R 1、C D R 2、および / または C D R 3 を含む V H、ならびに本明細書に提供されている抗 h V I S T A A b のいずれかの C D R 1、C D R 2、および / または C D R 3 を含む V L を含む。ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、本明細書に提供されている抗 h V I S T A A b のいずれかの V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V H、ならびに本明細書に提供されている抗 h V I S T A A b のいずれかの C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L を含む。ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、 P 1 - 0 6 1 0 2 9、または P 1 - 0 6 1 0 1 5、または P 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 5 7、P 1 - 0 6 8 7 5 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、P 1 - 0 6 8 7 6 3、P 1 - 0 6 8 7 6 5、P 1 - 0 6 8 7 6 7、P 1 - 0 6 8 7 6 9、P 1 - 0 6 8 7 7 1、P 1 - 0 6 8 7 7 3、P 1 - 0 6 8 7 7 5、P 1 - 0 6 9 0 5 9、P 1 - 0 6 9 0 6 1、P 1 - 0 6 9 0 6 3、P 1 - 0 6 9 0 6 5、P 1 - 0 6 9 0 6 7、P 1 - 0 6 9 0 6 9、P 1 - 0 6 9 0 7 1、P 1 - 0 6 9 0 7 3、P 1 - 0 6 9 0 7 5、P 1 - 0 6 9 0 7 7、P 1 - 0 6 1 0 1 5、P 1 - 0 6 8 7 3 6、P 1 - 0 6 8 7 3 8、P 1 - 0 6 8 7 4 0、P 1 - 0 6 8 7 4 2、P 1 - 0 6 8 7 4 4、P 1 - 0 6 8 7 6 6、P 1 - 0 6 8 7 4 8、P 1 - 0 6 8 7 5 0、P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __

E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f Fなどのそれらの子孫のVH CDR 1、CDR 2、および/またはCDR 3を含むVH、ならびにP 1 - 0 6 1 0 2 9、またはP 1 - 0 6 1 0 1 5、または、P 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 5 7、P 1 - 0 6 8 7 5 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、P 1 - 0 6 8 7 6 3、P 1 - 0 6 8 7 6 5、P 1 - 0 6 8 7 6 7、P 1 - 0 6 8 7 6 9、P 1 - 0 6 8 7 7 1、P 1 - 0 6 8 7 7 3、P 1 - 0 6 8 7 7 5、P 1 - 0 6 9 0 5 9、P 1 - 0 6 9 0 6 1、P 1 - 0 6 9 0 6 3、P 1 - 0 6 9 0 6 5、P 1 - 0 6 9 0 6 7、P 1 - 0 6 9 0 6 9、P 1 - 0 6 9 0 7 1、P 1 - 0 6 9 0 7 3、P 1 - 0 6 9 0 7 5、P 1 - 0 6 9 0 7 7、P 1 - 0 6 1 0 1 5、P 1 - 0 6 8 7 3 6、P 1 - 0 6 8 7 3 8、P 1 - 0 6 8 7 4 0、P 1 - 0 6 8 7 4 2、P 1 - 0 6 8 7 4 4、P 1 - 0 6 8 7 6 6、P 1 - 0 6 8 7 4 8、P 1 - 0 6 8 7 5 0、P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f Fなどのそれらの子孫のVL CDR 1、CDR 2、およびCDR 3を含むVLを含む。

【 0 0 7 9 】

一部の実施形態では、抗hVISTA Abは、

(a) P 1 - 0 6 1 0 2 9のVH CDR 1、CDR 2、およびCDR 3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP 1 - 0 6 1 0 2 9のVL CDR 1、CDR 2、およびCDR 3を含むVL、

(b) P 1 - 0 6 1 0 1 5のVH CDR 1、CDR 2、およびCDR 3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP 1 - 0 6 1 0 1 5のVL CDR 1、CDR 2、およびCDR 3を含むVL、

(c) P 1 - 0 6 8 7 5 7のVH CDR 1、CDR 2、およびCDR 3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP 1 - 0 6 8 7 5 7のVL CDR 1、CDR 2、およびCDR 3を含むVL、

(d) P 1 - 0 6 8 7 5 9のVH CDR 1、CDR 2、およびCDR 3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP 1 - 0 6 8 7 5 9のVL CDR 1、CDR 2、およびCDR 3を含むVL、

(e) P 1 - 0 6 8 7 6 1のVH CDR 1、CDR 2、およびCDR 3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP 1 - 0 6 8 7 6 1のVL CDR 1、CDR 2、およびCDR 3を含むVL、

(f) P 1 - 0 6 8 7 6 3のVH CDR 1、CDR 2、およびCDR 3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP 1 - 0 6 8 7 6 3のVL CDR 1、CDR 2、およびCDR 3を含むVL、

(g) P 1 - 0 6 8 7 6 5のVH CDR 1、CDR 2、およびCDR 3のアミノ酸配

10

20

30

40

50

列を含むVH、ならびにP1-068765のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(h) P1-068767のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068767のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(i) P1-068769のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068769のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(j) P1-068771のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068771のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

10

(k) P1-068773のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068773のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(l) P1-068775のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068775のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(m) P1-069059のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069059のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

20

(n) P1-069061のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069061のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(o) P1-069063のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069063のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(p) P1-069065のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069065のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(q) P1-069067のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069067のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

30

(r) P1-069069のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069069のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(s) P1-069071のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069071のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(t) P1-069073のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069073のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

40

(u) P1-069075のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069075のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(v) P1-069077のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-069077のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(w) P1-068736のVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068736のVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

50

(x) P 1 - 0 6 8 7 3 8 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 3 8 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(y) P 1 - 0 6 8 7 4 0 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 4 0 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(z) P 1 - 0 6 8 7 4 2 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 4 2 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(a a) P 1 - 0 6 8 7 4 4 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 4 4 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

10

(b b) P 1 - 0 6 8 7 4 6 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 4 6 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(c c) P 1 - 0 6 8 7 4 8 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 4 8 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(d d) P 1 - 0 6 8 7 5 0 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 5 0 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

20

(e e) P 1 - 0 6 8 7 5 2 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 5 2 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(f f) P 1 - 0 6 8 7 5 4 の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 5 4 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(g g) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

30

(h h) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(i i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(j j) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(k k) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

40

(l l) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(m m) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(n n) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の アミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1

50

00GのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(oo) P1-068761__E30D__E56NのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E30D__E56NのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(pp) P1-068761__E100fFのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E100fFのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(qq) P1-068761__E55A__E100fFのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E55A__E100fFのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

10

(rr) P1-068761__H100G__E100fFのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__H100G__E100fFのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(ss) P1-068761__E30D__E100fFのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E30D__E100fFのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(tt) P1-068761__E56N__E100fFのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E56N__E100fFのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(uu) P1-068761__E32YのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E32YのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

20

(vv) P1-068761__E32Y__E55AのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E32Y__E55AのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(ww) P1-068761__E32Y__E56NのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E32Y__E56NのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(xx) P1-068761__E30D__E32YのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E30D__E32YのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

30

(yy) P1-068761__E32Y__H100GのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E32Y__H100GのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(zz) P1-068761__E32Y__E100fFのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068761__E32Y__E100fFのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(aaa) P1-068767__D52N__D102VのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068767__D52N__D102VのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

40

(bbb) P1-068767__D52NのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068767__D52NのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(ccc) P1-068767__D52N__E55AのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068767__D52N__E55AのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(ddd) P1-068767__E55A__D102VのVH CDR1、CDR2、およびCDR3のアミノ酸配列を含むVH、ならびにP1-068767__E55A__D102VのVL CDR1、CDR2、およびCDR3を含むVL、

(eee) P1-068767__D102VのVH CDR1、CDR2、およびCD

50

R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(f f f) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(g g g) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(h h h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(i i i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(j j j) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(k k k) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(l l l) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(m m m) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 1 0 0 f F の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 1 0 0 f F の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(n n n) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L、

(o o o) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 のアミノ酸配列を含む V H、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含む V L。

を含んでいてもよい。

【 0 0 8 0 】

この場合も、下記の配列表には、I g G 1 . 3 重鎖定常領域を有する上記に列挙されている抗体の重鎖および軽鎖可変領域配列ならびに全長重鎖および軽鎖配列が提供されており（異なる H C 定常領域が表に注記されていない限り）、それらの V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の位置はアミノ酸残基により示されており、各 V H および V L 配列の C D R は太字および下線で示されている。したがって、例えば、配列表に示されている配列番号 6 7 の太字および下線のアミノ酸により示されているように、P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H C D R 1 は、配列番号 6 7 のアミノ酸 2 6 ~ 3 5 を含み、V H C D R 2 は、配列番号 6 7 のアミノ酸 5 0 ~ 6 6 を含み、V H C D R 3 は、配列番号 6 7 のアミノ酸 9 9 ~ 1 1 0 を含むなどである。

【 0 0 8 1 】

ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、本明細書で提供されている抗 h V I S T A A b のいずれかの V H のアミノ酸配列を含む V H を含む。本明細書で提供されている特定の抗体種の個々の V H 配列は、配列表に列挙されている。ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、P 1 - 0 6 1 0 2 9 または P 1 - 0 6 1 0 1 5 または以下のものなどのそれらの子孫の V H のアミノ酸配列を含む V H を含む：P 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 5 7、P 1 - 0 6 8 7 5 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、P 1 - 0 6 8 7 6

3、P1-068765、P1-068767、P1-068769、P1-068771、P1-068773、P1-068775、P1-069059、P1-069061、P1-069063、P1-069065、P1-069067、P1-069069、P1-069071、P1-069073、P1-069075、P1-069077、P1-061015、P1-068736、P1-068738、P1-068740、P1-068742、P1-068744、P1-068766、P1-068748、P1-068750、P1-068752 P1-068754、P1-068761__E55A、P1-068761__H100G、P1-068761__E56N、P1-068761__E55A__E56N、P1-068761__E30D、P1-068761__E30D__E55A、P1-068761__E56N__H100G、P1-068761__E30D__H100G、P1-068761__E30D__E56N、P1-068761__E100fF、P1-068761__E55A__E100fF、P1-068761__H100G__E100fF、P1-068761__E30D__E100fF、P1-068761__E56N__E100fF、P1-068761__E32Y、P1-068761__E32Y__E55A、P1-068761__E32Y__E56N、P1-068761__E30D__E32Y、P1-068761__E32Y__H100G、P1-068761__E32Y__E100fF、P1-068767__D52N__D102V、P1-068767__D52N、P1-068767__D52N__E55A、P1-068767__E55A__D102V、P1-068767__D102V、P1-068767__E55A、P1-068767__E30D__D52N、P1-068767__E30D__D102V、P1-068767__E30D、P1-068767__E30D__E55A、P1-068767__E100fF__D102V、P1-068767__E55A__E100fF、P1-068767__D52N__E100fF、P1-068767__E100fF、またはP1-068767__E30D__E100fF。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、本明細書で提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVH CDRのアミノ酸配列を含むVH CDR1、CDR2、およびCDR3を含み、本明細書で提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVHと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHを含む。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、P1-061029、P1-068757、P1-068759、P1-068761、P1-068763、P1-068765、P1-068767、P1-068769、P1-068771、P1-068773、P1-068775、P1-069059、P1-069061、P1-069063、P1-069065、P1-069067、P1-069069、P1-069071、P1-069073、P1-069075、P1-069077、P1-061015、P1-068736、P1-068738、P1-068740、P1-068742、P1-068744、P1-068766、P1-068748、P1-068750、P1-068752 P1-068754、P1-068761__E55A、P1-068761__H100G、P1-068761__E56N、P1-068761__E55A__E56N、P1-068761__E30D、P1-068761__E30D__E55A、P1-068761__E56N__H100G、P1-068761__E30D__H100G、P1-068761__E30D__E56N、P1-068761__E100fF、P1-068761__E55A__E100fF、P1-068761__H100G__E100fF、P1-068761__E30D__E100fF、P1-068761__E56N__E100fF、P1-068761__E32Y、P1-068761__E32Y__E55A、P1-068761__E32Y__E56N、P1-068761__E30D__E32Y、P1-068761__E32Y__H100G、P1-068761__E32Y__E100fF、P1-068767__D52N__D102V、P1-068767__D52N、P1-068767__D52N__E55A、P1-068767__E55A__D102V、P1-068767__D102V

10

20

30

40

50

、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、または P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む V H を含む。ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、本明細書で提供されている抗 h V I S T A A b のいずれかの V H のアミノ酸配列からなる V H を含む。ある特定の
10
実施形態では、抗 h V I S T A A b は、 P 1 - 0 6 1 0 2 9 または P 1 - 0 6 1 0 1 5 または以下のものなどのそれらの子孫の V H のアミノ酸配列からなる V H を含む： P 1 - 0 6 1 0 2 9、 P 1 - 0 6 8 7 5 7、 P 1 - 0 6 8 7 5 9、 P 1 - 0 6 8 7 6 1、 P 1 - 0 6 8 7 6 3、 P 1 - 0 6 8 7 6 5、 P 1 - 0 6 8 7 6 7、 P 1 - 0 6 8 7 6 9、 P 1 - 0 6 8 7 7 1、 P 1 - 0 6 8 7 7 3、 P 1 - 0 6 8 7 7 5、 P 1 - 0 6 9 0 5 9、 P 1 - 0 6 9 0 6 1、 P 1 - 0 6 9 0 6 3、 P 1 - 0 6 9 0 6 5、 P 1 - 0 6 9 0 6 7、 P 1 - 0 6 9 0 6 9、 P 1 - 0 6 9 0 7 1、 P 1 - 0 6 9 0 7 3、 P 1 - 0 6 9 0 7 5、 P 1 - 0 6 9 0 7 7、 P 1 - 0 6 1 0 1 5、 P 1 - 0 6 8 7 3 6、 P 1 - 0 6 8 7 3 8、 P 1 - 0 6 8 7 4 0、 P 1 - 0 6 8 7 4 2、 P 1 - 0 6 8 7 4 4、 P 1 - 0 6 8 7 6 6、 P 1 - 0 6 8 7 4 8、 P 1 - 0 6 8 7 5 0、 P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4、 P 1 -
20
0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D
30
1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、または P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F。

【 0 0 8 2 】

ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、本明細書で提供されている抗 h V I S T A A b のいずれかの V L のアミノ酸配列を含む V L を含む。ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、 P 1 - 0 6 1 0 2 9 または P 1 - 0 6 1 0 1 5 または以下のものなどのそれらの子孫の V L のアミノ酸配列を含む V L を含む： P 1 - 0 6 1 0 2 9、 P 1 - 0 6 8 7 5 7、 P 1 - 0 6 8 7 5 9、 P 1 - 0 6 8 7 6 1、 P 1 - 0 6 8 7 6 3、 P 1 - 0 6 8 7 6 5、 P 1 - 0 6 8 7 6 7、 P 1 - 0 6 8 7 6 9、 P 1 - 0 6 8 7 7 1、 P 1 - 0 6 8 7 7 3、 P 1 - 0 6 8 7 7 5、 P 1 - 0 6 9 0 5 9、 P 1 - 0 6 9 0 6 1、 P 1 - 0 6 9 0 6 3、 P 1 - 0 6 9 0 6 5、 P 1 - 0 6 9 0 6 7、 P 1 - 0 6 9 0 6 9、 P 1 - 0 6 9 0 7 1、 P 1 - 0 6 9 0 7 3、 P 1 - 0 6 9 0 7 5、 P 1 - 0 6 9 0 7 7、 P 1 - 0 6 1 0 1 5、 P 1 - 0 6 8 7 3 6、 P 1 - 0 6 8 7 3 8、 P 1 - 0 6 8 7 4 0、 P 1 - 0 6 8 7 4 2、 P 1 - 0 6 8 7 4 4、 P 1 - 0 6 8 7 6 6、 P 1 - 0 6 8 7 4 8、 P 1 - 0 6 8 7 5 0、 P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4、 P 1 - 0 6 8 7 6
40
50

1 __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 6 N、P 1
- 0 6 8 7 6 1 __E 5 5 A __E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7
6 1 __E 3 0 D __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 6 N __H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8
7 6 1 __E 3 0 D __H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0 D __E 5 6 N、P 1 - 0 6
8 7 6 1 __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 5 A __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8
7 6 1 __H 1 0 0 G __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0 D __E 1 0 0 f F、P
1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 6 N __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 2 Y、P 1 - 0
6 8 7 6 1 __E 3 2 Y __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 2 Y __E 5 6 N、P 1 - 0
6 8 7 6 1 __E 3 0 D __E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 2 Y __H 1 0 0 G、P 1 -
0 6 8 7 6 1 __E 3 2 Y __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5 2 N __D 1 0 2 V、
P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5 2 N __E 5 5 A、P 1 - 0 6
8 7 6 7 __E 5 5 A __D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6
7 __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0 D __D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0
D __D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0 D __E 5
5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 1 0 0 f F __D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 5 5 A
__E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5 2 N __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __
E 1 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0 D __E 1 0 0 f F。ある特定の実施形
態では、抗hVISTA Abは、本明細書で提供されている抗hVISTA Abのいず
れかのVL CDRのアミノ酸配列を含むVL CDR 1、CDR 2、およびCDR 3を含
み、本明細書で提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVLと、少なくとも9
0 %、少なくとも9 1 %、少なくとも9 2 %、少なくとも9 3 %、少なくとも9 4 %、少
なくとも9 5 %、少なくとも9 6 %、少なくとも9 7 %、少なくとも9 8 %、または少な
くとも9 9 %同一であるVLを含む。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは
、P 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 5 7、P 1 - 0 6 8 7 5 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1
、P 1 - 0 6 8 7 6 3、P 1 - 0 6 8 7 6 5、P 1 - 0 6 8 7 6 7、P 1 - 0 6 8 7 6 9
、P 1 - 0 6 8 7 7 1、P 1 - 0 6 8 7 7 3、P 1 - 0 6 8 7 7 5、P 1 - 0 6 9 0 5 9
、P 1 - 0 6 9 0 6 1、P 1 - 0 6 9 0 6 3、P 1 - 0 6 9 0 6 5、P 1 - 0 6 9 0 6 7
、P 1 - 0 6 9 0 6 9、P 1 - 0 6 9 0 7 1、P 1 - 0 6 9 0 7 3、P 1 - 0 6 9 0 7 5
、P 1 - 0 6 9 0 7 7、P 1 - 0 6 1 0 1 5、P 1 - 0 6 8 7 3 6、P 1 - 0 6 8 7 3 8
、P 1 - 0 6 8 7 4 0、P 1 - 0 6 8 7 4 2、P 1 - 0 6 8 7 4 4、P 1 - 0 6 8 7 6 6
、P 1 - 0 6 8 7 4 8、P 1 - 0 6 8 7 5 0、P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4
、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6
1 __E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 5 A __E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0
D、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0 D __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 6 N __H 1 0
0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0 D __H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0 D __E
5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 5 A __E 1 0 0
f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __H 1 0 0 G __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0 D
__E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 5 6 N __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __
E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 2 Y __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 2 Y __
E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 0 D __E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 2 Y __
H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __E 3 2 Y __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5
2 N __D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5 2 N __E
5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 5 5 A __D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 1 0 2 V
、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0 D __D 5 2 N、P 1 - 0
6 8 7 6 7 __E 3 0 D __D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6
7 __E 3 0 D __E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 1 0 0 f F __D 1 0 2 V、P 1 - 0 6
8 7 6 7 __E 5 5 A __E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5 2 N __E 1 0 0 f F、P
1 - 0 6 8 7 6 7 __E 1 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0 D __E 1 0 0 f F
のVLのアミノ酸配列に、少なくとも9 0 %、少なくとも9 1 %、少なくとも9 2 %、少
なくとも9 3 %、少なくとも9 4 %、少なくとも9 5 %、少なくとも9 6 %、少なくとも

10

20

30

40

50

97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、本明細書で提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVLのアミノ酸配列からなるVLを含む。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、P1-061029またはP1-061015または以下のものなどのそれらの子孫のVLのアミノ酸配列からなるVLを含む：P1-061029、P1-068757、P1-068759、P1-068761、P1-068763、P1-068765、P1-068767、P1-068769、P1-068771、P1-068773、P1-068775、P1-069059、P1-069061、P1-069063、P1-069065、P1-069067、P1-069069、P1-069071、P1-069073、P1-069075、P1-069077、P1-061015、P1-068736、P1-068738、P1-068740、P1-068742、P1-068744、P1-068766、P1-068748、P1-068750、P1-068752 P1-068754、P1-068761__E55A、P1-068761__H100G、P1-068761__E56N、P1-068761__E55A__E56N、P1-068761__E30D、P1-068761__E30D__E55A、P1-068761__E56N__H100G、P1-068761__E30D__H100G、P1-068761__E30D__E56N、P1-068761__E100fF、P1-068761__E55A__E100fF、P1-068761__H100G__E100fF、P1-068761__E30D__E100fF、P1-068761__E56N__E100fF、P1-068761__E32Y、P1-068761__E32Y__E55A、P1-068761__E32Y__E56N、P1-068761__E30D__E32Y、P1-068761__E32Y__H100G、P1-068761__E32Y__E100fF、P1-068767__D52N__D102V、P1-068767__D52N、P1-068767__D52N__E55A、P1-068767__E55A__D102V、P1-068767__D102V、P1-068767__E55A、P1-068767__E30D__D52N、P1-068767__E30D__D102V、P1-068767__E30D、P1-068767__E30D__E55A、P1-068767__E100fF__D102V、P1-068767__E55A__E100fF、P1-068767__D52N__E100fF、P1-068767__E100fF、またはP1-068767__E30D__E100fF。

【0083】

ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、本明細書で提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVHのアミノ酸配列を含むVH、および本明細書で提供されている抗hVISTA AbのいずれかのVLのアミノ酸配列を含むVLを含む。ある特定のこうした実施形態では、抗hVISTA Abは、P1-061029またはP1-061015またはP1-061029、P1-068757、P1-068759、P1-068761、P1-068763、P1-068765、P1-068767、P1-068769、P1-068771、P1-068773、P1-068775、P1-069059、P1-069061、P1-069063、P1-069065、P1-069067、P1-069069、P1-069071、P1-069073、P1-069075、P1-069077、P1-061015、P1-068736、P1-068738、P1-068740、P1-068742、P1-068744、P1-068766、P1-068748、P1-068750、P1-068752 P1-068754、P1-068761__E55A、P1-068761__H100G、P1-068761__E56N、P1-068761__E55A__E56N、P1-068761__E30D、P1-068761__E30D__E55A、P1-068761__E56N__H100G、P1-068761__E30D__H100G、P1-068761__E30D__E56N、P1-068761__E100fF、P1-068761__E55A__E100fF、P1-068761__H100G__E100fF、P1-068761__E30D__E100fF、P1-068761__E56N__E100fF、P1

- 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f Fなどのそれらの子孫のV Hのアミノ酸配列を含むV H、およびP 1 - 0 6 1 0 2 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5のV Lのアミノ酸配列を含むV Lを含む。ある特定の
 実施形態では、抗h V I S T A A bは、P 1 - 0 6 1 0 2 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5またはP 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 5 7、P 1 - 0 6 8 7 5 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、P 1 - 0 6 8 7 6 3、P 1 - 0 6 8 7 6 5、P 1 - 0 6 8 7 6 7、P 1 - 0 6 8 7 6 9、P 1 - 0 6 8 7 7 1、P 1 - 0 6 8 7 7 3、P 1 - 0 6 8 7 7 5、P 1 - 0 6 9 0 5 9、P 1 - 0 6 9 0 6 1、P 1 - 0 6 9 0 6 3、P 1 - 0 6 9 0 6 5、P 1 - 0 6 9 0 6 7、P 1 - 0 6 9 0 6 9、P 1 - 0 6 9 0 7 1、P 1 - 0 6 9 0 7 3、P 1 - 0 6 9 0 7 5、P 1 - 0 6 9 0 7 7、P 1 - 0 6 1 0 1 5、P 1 - 0 6 8 7 3 6、P 1 - 0 6 8 7 3 8、P 1 - 0 6 8 7 4 0、P 1 - 0 6 8 7 4 2、P 1 - 0 6 8 7 4 4、P 1 - 0 6 8 7 6 6、P 1 - 0 6 8 7 4 8、P 1 - 0 6 8 7 5 0、P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f Fなどのそれらの子孫のV HおよびV Lのアミノ酸配列を含むV HおよびV Lを含む。
 【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

ある特定の実施形態では、抗h V I S T A A bは、本明細書で提供されている抗h V I S T A A bのいずれかのV H C D Rのアミノ酸配列を含むV H C D R 1、C D R 2、およびC D R 3、ならびに本明細書で提供されている抗h V I S T A A bのいずれかのV L C D Rのアミノ酸配列を含むV L C D R 1、C D R 2、およびC D R 3を含み、また、本明細書で提供されている抗h V I S T A A bのいずれかの対応するV HおよびV Lに、各々、少なくとも9 0 %、少なくとも9 1 %、少なくとも9 2 %、少なくとも9 3 %、少なくとも9 4 %、少なくとも9 5 %、少なくとも9 6 %、少なくとも9 7 %、少なくとも9 8 %、または少なくとも9 9 %同一であるV HおよびV Lを含む。ある特定の
 実施形態では、抗h V I S T A A bは、本明細書に提供されている抗h V I S T A A bの6 つすべてのC D Rを含み、また、P 1 - 0 6 1 0 2 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5また

50

は P1 - 061029、P1 - 068757、P1 - 068759、P1 - 068761、
P1 - 068763、P1 - 068765、P1 - 068767、P1 - 068769、
P1 - 068771、P1 - 068773、P1 - 068775、P1 - 069059、
P1 - 069061、P1 - 069063、P1 - 069065、P1 - 069067、
P1 - 069069、P1 - 069071、P1 - 069073、P1 - 069075、
P1 - 069077、P1 - 061015、P1 - 068736、P1 - 068738、
P1 - 068740、P1 - 068742、P1 - 068744、P1 - 068766、
P1 - 068748、P1 - 068750、P1 - 068752 P1 - 068754、
P1 - 068761__E55A、P1 - 068761__H100G、P1 - 068761__E56N、
P1 - 068761__E55A__E56N、P1 - 068761__E30D、
P1 - 068761__E30D__E55A、P1 - 068761__E56N__H100G、
P1 - 068761__E30D__H100G、P1 - 068761__E30D__E56N、
P1 - 068761__E100fF、P1 - 068761__E55A__E100fF、
P1 - 068761__H100G__E100fF、P1 - 068761__E30D__E100fF、
P1 - 068761__E56N__E100fF、P1 - 068761__E32Y、
P1 - 068761__E32Y__E55A、P1 - 068761__E32Y__E56N、
P1 - 068761__E30D__E32Y、P1 - 068761__E32Y__H100G、
P1 - 068761__E32Y__E100fF、P1 - 068767__D52N__D102V、
P1 - 068767__D52N、P1 - 068767__D52N__E55A、
P1 - 068767__E55A__D102V、P1 - 068767__D102V、
P1 - 068767__E55A、P1 - 068767__E30D__D52N、P1 - 068767__E30D__D102V、
P1 - 068767__E30D__E55A、P1 - 068767__E100fF__D102V、
P1 - 068767__E55A__E100fF、P1 - 068767__D52N__E100fF、
P1 - 068767__E100fF、または P1 - 068767__E30D__E100fF
などのそれらの子孫の VH および VL などの抗 hVISTA Ab の対応する VH および VL に、
各々、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、
少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、
少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列を含む。
ある特定の実施形態では、抗 hVISTA Ab は、本明細書で提供されている抗 hVISTA Ab の
いずれかの VH および VL のアミノ酸配列からなる VH および VL を含む。ある特定の
実施形態では、抗 hVISTA Ab は、各々が、P1 - 061029 または P1 - 061015 または
以下のものなどのそれらの子孫の VH および VL のアミノ酸配列からなる VH および VL
を含む。P1 - 061029、P1 - 068757、P1 - 068759、P1 - 068761、P1 - 068763、
P1 - 068765、P1 - 068767、P1 - 068769、P1 - 068771、P1 - 068773、P1 - 068775、
P1 - 069059、P1 - 069061、P1 - 069063、P1 - 069065、P1 - 069067、P1 - 069069、
P1 - 069071、P1 - 069073、P1 - 069075、P1 - 069077、P1 - 061015、P1 - 068736、
P1 - 068738、P1 - 068740、P1 - 068742、P1 - 068744、P1 - 068766、P1 - 068748、
P1 - 068750、P1 - 068752 P1 - 068754、P1 - 068761__E55A、P1 - 068761__H100G、
P1 - 068761__E56N、P1 - 068761__E55A__E56N、P1 - 068761__E30D、
P1 - 068761__E30D__E55A、P1 - 068761__E56N__H100G、P1 - 068761__E30D__H100G、
P1 - 068761__E30D__E56N、P1 - 068761__E100fF、P1 - 068761__E55A__E100fF、
P1 - 068761__H100G__E100fF、P1 - 068761__E30D__E100fF、P1 - 068761__E56N__E100fF、
P1 - 068761__E32Y、P1 - 068761__E32Y__E55A、P1 - 068761__E32Y__E56N、
P1 - 068761__E30D__E32

10

20

30

40

50

Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F。

【 0 0 8 5 】

10

抗 h V I S T A A b は、

(a) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(b) P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(c) P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(d) P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(e) P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

20

(f) P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(g) P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(i) P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(j) P 1 - 0 6 8 7 7 1 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 7 1 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

30

(k) P 1 - 0 6 8 7 7 3 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 7 3 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(l) P 1 - 0 6 8 7 7 5 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 7 5 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(m) P 1 - 0 6 9 0 5 9 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 9 0 5 9 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(n) P 1 - 0 6 9 0 6 1 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 9 0 6 1 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(o) P 1 - 0 6 9 0 6 3 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 9 0 6 3 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

40

(p) P 1 - 0 6 9 0 6 5 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 9 0 6 5 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(q) P 1 - 0 6 9 0 6 7 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 9 0 6 7 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(r) P 1 - 0 6 9 0 6 9 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 9 0 6 9 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(s) P 1 - 0 6 9 0 7 1 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 9 0 7 1 の V L のアミノ酸配列を含む V L、

(t) P 1 - 0 6 9 0 7 3 の V H のアミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 9 0 7

50

V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ H 1 0 0 G _ _ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列を含む

む V L、

(s s) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(t t) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(u u) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の V H の アミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(v v) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(w w) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(x x) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(y y) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(z z) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(a a a) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(b b b) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の V H の アミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(c c c) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(d d d) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(e e e) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(f f f) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(g g g) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(h h h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(i i i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の V H の アミノ酸配列を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(j j j) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(k k k) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(l l l) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(m m m) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列を含む V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列を含む V L、

(n n n) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列を含む V H、およ

10

20

30

40

50

び P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列を含む V L、
または

(o o o) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列を含む
V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列を含む
V L

を含んでもよい。

【 0 0 8 6 】

抗 h V I S T A A b は、

(a) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %
、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なく
とも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なく
とも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

10

(b) P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %
、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なく
とも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なく
とも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(c) P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %
、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なく
とも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なく
とも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

20

(d) P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %
、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なく
とも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なく
とも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(e) P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %
、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なく
とも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なく
とも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

30

(f) P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %
、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なく
とも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なく
とも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(g) P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %
、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なく
とも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なく
とも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

40

(h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %
、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なく
とも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なく
とも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(i) P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V L
C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V H および V L と、少なくとも 9 0 %

50

(j) P1-068771のVHのVH CDRを含むVH、P1-068771のVL CDRを含むVL、ならびにP1-068771のVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

10

(m) P1-069059のVHのVH CDRを含むVH、P1-069059のVL CDRを含むVL、ならびにP1-069059のVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

20

30

(q) P1-069067のVHのVH CDRを含むVH、P1-069067のVL CDRを含むVL、ならびにP1-069067のVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

40

50

(c c) P 1 - 0 6 8 7 4 8 の V H の V H C D R を 含 む V H 、 P 1 - 0 6 8 7 4 8 の V L C D R を 含 む V L 、 な ら び に P 1 - 0 6 8 7 4 8 の V H お よ び V L と 、 少 な く と も

50

90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(dd) P1-068750のVHのVH CDRを含むVH、P1-068750のVL CDRを含むVL、ならびにP1-068750のVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(ee) P1-068752のVHのVH CDRを含むVH、P1-068752のVL CDRを含むVL、ならびにP1-068752のVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

10

(ff) P1-068754のVHのVH CDRを含むVH、P1-068754のVL CDRを含むVL、ならびにP1-068754のVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(gg) P1-068761__E55AのVHのVH CDRを含むVH、P1-068761__E55AのVL CDRを含むVL、ならびにP1-068761__E55AのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

20

(hh) P1-068761__H100GのVHのVH CDRを含むVH、P1-068761__H100GのVL CDRを含むVL、ならびにP1-068761__H100GのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(ii) P1-068761__E56NのVHのVH CDRを含むVH、P1-068761__E56NのVL CDRを含むVL、ならびにP1-068761__E56NのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

30

(jj) P1-068761__E55A__E56NのVHのVH CDRを含むVH、P1-068761__E55A__E56NのVL CDRを含むVL、ならびにP1-068761__E55A__E56NのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

40

(kk) P1-068761__E30DのVHのVH CDRを含むVH、P1-068761__E30DのVL CDRを含むVL、ならびにP1-068761__E30DのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(ll) P1-068761__E30D__E55AのVHのVH CDRを含むVH、P1-068761__E30D__E55AのVL CDRを含むVL、ならびにP1-068761__E30D__E55AのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一で

50

あるVHおよびVLアミノ酸配列、

(mm) P1 - 068761__E56N__H100GのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 068761__E56N__H100GのVL CDRを含むVL、ならびにP1 - 068761__E56N__H100GのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(nn) P1 - 068761__E30D__H100GのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 068761__E30D__H100GのVL CDRを含むVL、ならびにP1 - 068761__E30D__H100GのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(oo) P1 - 068761__E30D__E56NのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 068761__E30D__E56NのVL CDRを含むVL、ならびにP1 - 068761__E30D__E56NのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(pp) P1 - 068761__E100fFのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 068761__E100fFのVL CDRを含むVL、ならびにP1 - 068761__E100fFのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(qq) P1 - 068761__E55A__E100fFのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 068761__E55A__E100fFのVL CDRを含むVL、ならびにP1 - 068761__E55A__E100fFのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(rr) P1 - 068761__H100G__E100fFのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 068761__H100G__E100fFのVL CDRを含むVL、ならびにP1 - 068761__H100G__E100fFのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(ss) P1 - 068761__E30D__E100fFのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 068761__E30D__E100fFのVL CDRを含むVL、ならびにP1 - 068761__E30D__E100fFのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(tt) P1 - 068761__E56N__E100fFのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 068761__E56N__E100fFのVL CDRを含むVL、ならびにP1 - 068761__E56N__E100fFのVHおよびVLと、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるVHおよびVLアミノ酸配列、

(uu) P1 - 068761__E32YのVHのVH CDRを含むVH、P1 - 06

10

20

30

40

50

8 7 6 1 __ E 3 2 Y の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(v v) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

10

(w w) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(x x) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

20

(y y) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(z z) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

30

(a a a) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

40

(b b b) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(c c c) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、

50

少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

(d d d) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ D 1 0 2 V の VH の VH C D R を含む VH、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ D 1 0 2 V の VL C D R を含む VL、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ D 1 0 2 V の VH および VL と、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

(e e e) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V の VH の VH C D R を含む VH、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V の VL C D R を含む VL、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V の VH および VL と、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

(f f f) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A の VH の VH C D R を含む VH、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A の VL C D R を含む VL、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A の VH および VL と、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

(g g g) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N の VH の VH C D R を含む VH、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N の VL C D R を含む VL、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N の VH および VL と、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

(h h h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V の VH の VH C D R を含む VH、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V の VL C D R を含む VL、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V の VH および VL と、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

(i i i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D の VH の VH C D R を含む VH、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D の VL C D R を含む VL、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D の VH および VL と、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

(j j j) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の VH の VH C D R を含む VH、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の VL C D R を含む VL、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の VH および VL と、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

(k k k) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の VH の VH C D R を含む VH、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の VL C D R を含む VL、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の VH および VL と、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である VH および VL アミノ酸配列、

10

20

30

40

50

(1 1 1) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A _ _ E 1 0 0 f F の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A _ _ E 1 0 0 f F の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A _ _ E 1 0 0 f F の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

(m m m) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ E 1 0 0 f F の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ E 1 0 0 f F の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ E 1 0 0 f F の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、

10

(n n n) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 1 0 0 f F の V H の V H C D R を含む V H、P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 1 0 0 f F の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 1 0 0 f F の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列、または

(o o o) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ E 1 0 0 f F の V H の V H C D R を含む V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ E 1 0 0 f F の V L C D R を含む V L、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ E 1 0 0 f F の V H および V L と、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 % 同一である V H および V L アミノ酸配列を含んでいてもよい。

20

【 0 0 8 7 】

抗 h V I S T A A b は、

(a) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V L からなる V L、

(b) P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V L からなる V L、

30

(c) P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V L からなる V L、

(d) P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V L からなる V L、

(e) P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V L からなる V L、

(f) P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V L からなる V L、

(g) P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V L からなる V L、

40

(h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V L からなる V L、

(i) P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V L からなる V L、

(j) P 1 - 0 6 8 7 7 1 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 7 1 の V L からなる V L、

(k) P 1 - 0 6 8 7 7 3 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7 7 3 の V L からなる V L、

(l) P 1 - 0 6 8 7 7 5 の V H の アミノ酸配列からなる V H、および P 1 - 0 6 8 7

50

75のVLからなるVL、

(m) P1-069059のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069059のVLからなるVL、

(n) P1-069061のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069061のVLからなるVL、

(o) P1-069063のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069063のVLからなるVL、

(p) P1-069065のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069065のVLからなるVL、

(q) P1-069067のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069067のVLからなるVL、

10

(r) P1-069069のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069069のVLからなるVL、

(s) P1-069071のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069071のVLからなるVL、

(t) P1-069073のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069073のVLからなるVL、

(u) P1-069075のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069075のVLからなるVL、

(v) P1-069077のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-069077のVLからなるVL、

20

(w) P1-068736のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068736のVLからなるVL、

(x) P1-068738のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068738のVLからなるVL、

(y) P1-068740のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068740のVLからなるVL、

(z) P1-068742のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068742のVLからなるVL、

(aa) P1-068744のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068744のVLからなるVL、

30

(bb) P1-068746のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068746のVLからなるVL、

(cc) P1-068748のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068748のVLからなるVL、

(dd) P1-068750のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068750のVLからなるVL、

(ee) P1-068752のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068752のVLからなるVL、

(ff) P1-068754のVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068754のVLからなるVL、

40

(gg) P1-068761__E55AのVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068761__E55AのVLのアミノ酸配列からなるVL、

(hh) P1-068761__H100GのVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068761__H100GのVLのアミノ酸配列からなるVL、

(ii) P1-068761__E56NのVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068761__E56NのVLのアミノ酸配列からなるVL、

(jj) P1-068761__E55A__E56NのVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP1-068761__E55A__E56NのVLのアミノ酸配列からなるVL、

(kk) P1-068761__E30DのVHのアミノ酸配列からなるVH、およびP

50

1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(l l) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(m m) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(n n) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(o o) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N の V L の アミノ酸配列からなる V L、

10

(p p) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(q q) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(r r) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(s s) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列からなる V L、

20

(t t) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(u u) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(v v) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(w w) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の V L の アミノ酸配列からなる V L、

30

(x x) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(y y) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(z z) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(a a a) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の V L の アミノ酸配列からなる V L、

40

(b b b) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(c c c) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(d d d) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V の V L の アミノ酸配列からなる V L、

(e e e) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列からなる V H、
および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V の V L の アミノ酸配列からなる V L、

50

び P1 - 068767__D102V の VL のアミノ酸配列からなる VL、
 (f f f) P1 - 068767__E55A の VH のアミノ酸配列からなる VH、および
 P1 - 068767__E55A の VL のアミノ酸配列からなる VL、
 (g g g) P1 - 068767__E30D__D52N の VH のアミノ酸配列からなる V
 H、および P1 - 068767__E30D__D52N の VL のアミノ酸配列からなる VL、
 (h h h) P1 - 068767__E30D__D102V の VH のアミノ酸配列からなる
 VH、および P1 - 068767__E30D__D102V の VL のアミノ酸配列からなる
 VL、
 (i i i) P1 - 068767__E30D の VH のアミノ酸配列からなる VH、および
 P1 - 068767__E30D の VL のアミノ酸配列からなる VL、
 (j j j) P1 - 068767__E30D__E55A の VH のアミノ酸配列からなる V
 H、および P1 - 068767__E30D__E55A の VL のアミノ酸配列からなる VL、
 (k k k) P1 - 068767__E100fF__D102V の VH のアミノ酸配列から
 なる VH、および P1 - 068767__E100fF__D102V の VL のアミノ酸配列
 からなる VL、
 (l l l) P1 - 068767__E55A__E100fF の VH のアミノ酸配列からな
 る VH、および P1 - 068767__E55A__E100fF の VL のアミノ酸配列から
 なる VL、
 (m m m) P1 - 068767__D52N__E100fF の VH のアミノ酸配列からな
 る VH、および P1 - 068767__D52N__E100fF の VL のアミノ酸配列から
 なる VL、
 (n n n) P1 - 068767__E100fF の VH のアミノ酸配列からなる VH、お
 よび P1 - 068767__E100fF の VL のアミノ酸配列からなる VL、
 または

(o o o) P1 - 068767__E30D__E100fF の VH のアミノ酸配列を含む
 VH、および P1 - 068767__E30D__E100fF の VL のアミノ酸配列を含む
 VL

を含んでいてもよい。

【0088】

ある特定の実施形態では、抗 V I S T A A b は、
 P1 - 061029、P1 - 068757、P1 - 068759、P1 - 068761、
 P1 - 068763、P1 - 068765、P1 - 068767、P1 - 068769、
 P1 - 068771、P1 - 068773、P1 - 068775、P1 - 069059、
 P1 - 069061、P1 - 069063、P1 - 069065、P1 - 069067、
 P1 - 069069、P1 - 069071、P1 - 069073、P1 - 069075、
 P1 - 069077、P1 - 061015、P1 - 068736、P1 - 068738、
 P1 - 068740、P1 - 068742、P1 - 068744、P1 - 068766、
 P1 - 068748、P1 - 068750、P1 - 068752 P1 - 068754、
 P1 - 068761__E55A、P1 - 068761__H100G、P1 - 068761
 __E56N、P1 - 068761__E55A__E56N、P1 - 068761__E30D
 、P1 - 068761__E30D__E55A、P1 - 068761__E56N__H100
 G、P1 - 068761__E30D__H100G、P1 - 068761__E30D__E5
 6N、P1 - 068761__E100fF、P1 - 068761__E55A__E100f
 F、P1 - 068761__H100G__E100fF、P1 - 068761__E30D__
 E100fF、P1 - 068761__E56N__E100fF、P1 - 068761__E
 32Y、P1 - 068761__E32Y__E55A、P1 - 068761__E32Y__E
 56N、P1 - 068761__E30D__E32Y、P1 - 068761__E32Y__H
 100G、P1 - 068761__E32Y__E100fF、P1 - 068767__D52
 N__D102V、P1 - 068767__D52N、P1 - 068767__D52N__E5
 5A、P1 - 068767__E55A__D102V、P1 - 068767__D102V、

10

20

30

40

50

P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、または P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の

(1) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の 1 つまたは複数、

(2) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3、

(3) V H、

(4) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の 1 つまたは複数、ならびに V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の 1 つまたは複数、

(5) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3、

または

(6) V H および V L

10

などの、上記および本明細書の他所に記載されている抗体の可変領域および / または可変領域 C D R 1 ~ 3 のいずれかを含み、抗 V I S T A A b は、下記のセクションに記載されているような、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 抗体などの I g G 抗体またはその修飾型でもある。一部の実施形態では、定常領域は、エフェクター機能を有し、一部の実施形態では、定常領域は、エフェクターレスである。ある特定の実施形態では、定常領域は、I g G 1 . 3 の定常領域である。

20

【 0 0 8 9 】

ある特定の実施形態では、抗 V I S T A A b は、

P 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 5 7、P 1 - 0 6 8 7 5 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、P 1 - 0 6 8 7 6 3、P 1 - 0 6 8 7 6 5、P 1 - 0 6 8 7 6 7、P 1 - 0 6 8 7 6 9、P 1 - 0 6 8 7 7 1、P 1 - 0 6 8 7 7 3、P 1 - 0 6 8 7 7 5、P 1 - 0 6 9 0 5 9、P 1 - 0 6 9 0 6 1、P 1 - 0 6 9 0 6 3、P 1 - 0 6 9 0 6 5、P 1 - 0 6 9 0 6 7、P 1 - 0 6 9 0 6 9、P 1 - 0 6 9 0 7 1、P 1 - 0 6 9 0 7 3、P 1 - 0 6 9 0 7 5、P 1 - 0 6 9 0 7 7、P 1 - 0 6 1 0 1 5、P 1 - 0 6 8 7 3 6、P 1 - 0 6 8 7 3 8、P 1 - 0 6 8 7 4 0、P 1 - 0 6 8 7 4 2、P 1 - 0 6 8 7 4 4、P 1 - 0 6 8 7 6 6、P 1 - 0 6 8 7 4 8、P 1 - 0 6 8 7 5 0、P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4、

P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F、または P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の、

(1) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の 1 つまたは複数、

(2) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3、

(3) V H、

30

40

50

(4) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の 1 つまたは複数、ならびに V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 の 1 つまたは複数、

(5) V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3、

または

(6) V H および V L

などの、上記および本明細書の他所に記載されている抗体の可変領域および / または可変領域 C D R 1 ~ 3 のいずれかを含み、

下記の特徴の 1 つまたは複数をさらに含む：

- 酸性 p H で、例えば p H 6 . 0 または p H 6 . 5 で、h V I S T A に、例えば E C D のヒスチジンリッチ領域または配列番号 2 のアミノ酸残基 3 5 ~ 1 2 7 を含むポリペプチドに特異的に結合すること、

10

- 生理的 p H または中性 p H では、例えば p H 7 . 4 または p H 7 . 0 では、h V I S T A に対する、例えば E C D のヒスチジンリッチ領域または配列番号 2 のアミノ酸残基 3 5 ~ 1 2 7 を含むポリペプチドに対する有意な結合を欠如すること、

- 酸性 p H で、例えば p H 6 . 0 または p H 6 . 5 で、c y n o V I S T A に、例えば E C D のヒスチジンリッチ領域に特異的に結合すること、

- 生理的 p H または中性 p H で、例えば p H 7 . 4 または p H 7 . 0 で、c y n o V I S T A に対する、例えば E C D のヒスチジンリッチ領域に対する有意な結合を欠如すること、

20

- 配列番号 2 を有する h V I S T A E C D と比べて、以下のアミノ酸：T 3 5、Y 3 7、K 3 8、T 3 9、Y 4 1、R 5 4、T 6 1、F 6 2、Q 6 3、L 6 5、H 6 6、L 6 7、H 6 8、H 6 9、F 9 7、L 1 1 5、V 1 1 7、I 1 1 9、H 1 2 1、H 1 2 2、S 1 2 4、E 1 2 5、R 1 2 7 の 1 つまたは複数に置換を有する h V I S T A - E C D への結合が低減していること、

- h V I S T A に対する結合をめぐって、P 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、P 1 - 0 6 8 7 6 7、および / または P 1 - 0 6 1 0 1 5 と交差競合すること、

- 酸性 p H で、例えば p H 6 . 0 または p H 6 . 5 で、ヒト T 細胞に対する h V I S T A の結合を阻害すること、

- 酸性 p H で、例えば p H 6 . 0 または p H 6 . 5 で、P S G L - 1 に対する h V I S T A の結合を阻害すること、

30

- カニクイザルで少なくとも 3 5 0 時間の平均滞留時間、

- T 細胞活性化を刺激すること、

- V I S T A 媒介性の細胞間接着を阻害すること、および

- ヒト腫瘍細胞の試料または炎症ヒト組織の試料中で h V I S T A に特異的に結合すること。

【0090】

ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、本明細書で提供されている抗 h V I S T A A b のいずれかの重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖 (H C) を含む。ある特定の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、P 1 - 0 6 1 0 2 9 . I g G 1 . 3 (配列番号 6 9)、P 1 - 0 6 8 7 5 7 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 5 9 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 3 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 9 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 7 1 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 7 3 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 7 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 5 9 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 1 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 3 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 7 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 9 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 7 1 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 7 3 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 7 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 7 7 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 1 0 1 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 3 6 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 3 8 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6

40

50

8 7 4 0 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 4 2 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 4 4 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 6 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 4 8 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 5 0 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 5 2 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 5 4 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__H 1 0 0 G . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 6 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 5 A__E 5 6 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D__E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 6 N__H 1 0 0 G . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D__H 1 0 0 G . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D__E 5 6 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 5 A__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__H 1 0 0 G__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 6 N__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 2 Y . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 2 Y__E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 2 Y__E 5 6 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D__E 3 2 Y . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 2 Y__H 1 0 0 G . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 2 Y__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__D 5 2 N__D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__D 5 2 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__D 5 2 N__E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 5 5 A__D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D__D 5 2 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D__D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D__E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 1 0 0 f F__D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 5 5 A__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__D 5 2 N__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D__E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3などのI g G 1 . 3重鎖定常領域を含む、下記の配列表に示されているようなP 1 - 0 6 1 0 2 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5またはそれらの子孫の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【 0 0 9 1 】

ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、I g G 1 . 3重鎖定常領域を含む、本明細書で提供されている抗hVISTA Abのいずれかの重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および本明細書中で提供されている抗hVISTA Abのいずれかの軽鎖のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、抗hVISTA Abは、P 1 - 0 6 1 0 2 9 . I g G 1 . 3 (配列番号 6 9)、P 1 - 0 6 8 7 5 7 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 5 9 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 3 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 9 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 7 1 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 7 3 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 7 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 5 9 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 1 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 3 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 7 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 6 9 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 7 1 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 7 3 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 7 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 9 0 7 7 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 1 0 1 5 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 3 6 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 3 8 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 4 0 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 4 2 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 4 4 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 6 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 4 8 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 5 0 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 5 2 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 5 4 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__H 1 0 0 G . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 6 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 5 A__E 5 6 N . I g G 1 . 3、P

1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A
 . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3、P 1 - 0
 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E
 5 6 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6
 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __
 E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F . I g G 1
 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6
 1 __ E 3 2 Y . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A . I g G 1 . 3
 、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3
 0 D __ E 3 2 Y . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G . I g G 1
 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6
 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N . I g G 1 .
 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E
 5 5 A __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、
 P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2
 N . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 -
 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A . I
 g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3、P 1 - 0
 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __
 E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3、また
 はP 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3などのI g G 1 . 3 H C
 定常領域を含む、P 1 - 0 6 1 0 2 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5またはそれらの子孫のV
 Hのアミノ酸配列を含む重鎖、およびP 1 - 0 6 1 0 2 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5の軽
 鎖のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

20

【 0 0 9 2 】

抗 h V I S T A A b は、

- (a) P 1 - 0 6 1 0 2 9 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列 (配列番号 6 9) を含
む重鎖、およびP 1 - 0 6 1 0 2 9 の軽鎖アミノ酸配列 (配列番号 7 0) を含む軽鎖、
- (b) P 1 - 0 6 1 0 1 5 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 1 0 1 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (c) P 1 - 0 6 8 7 5 7 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 5 7 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (d) P 1 - 0 6 8 7 5 9 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 5 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (e) P 1 - 0 6 8 7 6 1 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 6 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (f) P 1 - 0 6 8 7 6 3 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 6 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (g) P 1 - 0 6 8 7 6 5 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 6 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 6 7 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (i) P 1 - 0 6 8 7 6 9 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 6 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (j) P 1 - 0 6 8 7 7 1 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 7 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (k) P 1 - 0 6 8 7 7 3 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 7 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (l) P 1 - 0 6 8 7 7 5 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP
1 - 0 6 8 7 7 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

30

40

50

- (m) P 1 - 0 6 9 0 5 9 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 5 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (n) P 1 - 0 6 9 0 6 1 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (o) P 1 - 0 6 9 0 6 3 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (p) P 1 - 0 6 9 0 6 5 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (q) P 1 - 0 6 9 0 6 7 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 7 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (r) P 1 - 0 6 9 0 6 9 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (s) P 1 - 0 6 9 0 7 1 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (t) P 1 - 0 6 9 0 7 3 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (u) P 1 - 0 6 9 0 7 5 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (v) P 1 - 0 6 9 0 7 7 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 7 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (w) P 1 - 0 6 8 7 3 6 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 3 6 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (x) P 1 - 0 6 8 7 3 8 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 3 8 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (y) P 1 - 0 6 8 7 4 0 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 0 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (z) P 1 - 0 6 8 7 4 2 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 2 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (a a) P 1 - 0 6 8 7 4 4 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 4 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (b b) P 1 - 0 6 8 7 4 6 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 6 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (c c) P 1 - 0 6 8 7 4 8 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 8 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (d d) P 1 - 0 6 8 7 5 0 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 0 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (e e) P 1 - 0 6 8 7 5 2 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 2 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (f f) P 1 - 0 6 8 7 5 4 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 4 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (g g) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (h h) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (i i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (j j) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
- (k k) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重

10

20

30

40

50

鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(l l) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(m m) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(n n) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(o o) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(p p) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(q q) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(r r) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(s s) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(t t) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(u u) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(v v) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(w w) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(x x) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(y y) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(z z) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(a a a) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(b b b) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(c c c) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸

10

20

30

40

50

配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(d d d) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(e e e) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(f f f) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(g g g) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(h h h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(i i i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(j j j) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(k k k) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(l l l) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(m m m) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(n n n) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、または

(o o o) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖を含んでいてもよい。

【 0 0 9 3 】

抗 h V I S T A A b は、

(a) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の H C の H C C D R を含む重鎖 (H C) 、ならびに P 1 - 0 6 1 0 2 9 の L C C D R を含む軽鎖 (L C) 、ならびに P 1 - 0 6 1 0 2 9 . I g G 1 . 3 の H C および L C と、それぞれ、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 1 % 、少なくとも 9 2 % 、少なくとも 9 3 % 、少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 6 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも 9 8 % 、または少なくとも 9 9 % 同一である H C および L C アミノ酸配列、

(b) P - 0 6 1 0 1 5 の H C の H C C D R を含む H C 、ならびに P 1 - 0 6 1 0 1 5 の L C C D R を含む L C 、ならびに P 1 - 0 6 1 0 1 5 . I g G 1 . 3 の H C および L C と、それぞれ、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 1 % 、少なくとも 9 2 % 、少なくとも 9 3 % 、少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 6 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも 9 8 % 、または少なくとも 9 9 % 同一である H C および L C アミノ酸配列、

(c) P 1 - 0 6 8 7 5 7 の H C の H C C D R を含む H C 、ならびに P 1 - 0 6 8 7

(m) P 1 - 0 6 9 0 5 9 の H C の H C C D R を 含 む H C 、 な ら び に P 1 - 0 6 9 0

50

(n) P1-069061のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-06901のLC CDRを含むLC、ならびにP1-069061、IgG1、3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

10

(q) P1-069067のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-06907のLC CDRを含むLC、ならびにP1-069067、IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列。

20

30

(u) P1-069075のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-06905のLC CDRを含むLC、ならびにP1-069075、IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列

40

50

(f f) P 1 - 0 6 8 7 5 4 の H C の H C C D R を含む H C、ならびに P 1 - 0 6 8

50

754のLC CDRを含むLC、ならびにP1-068754・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(gg) P1-068761__E55A・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E55AのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E55A・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

10

(hh) P1-068761__H100G・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__H100GのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__H100G・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(ii) P1-068761__E56N・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E56NのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E56N・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

20

(jj) P1-068761__E55A__E56N・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E55A__E56NのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E55A__E56N・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(kk) P1-068761__E30D・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E30DのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E30D・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

30

(ll) P1-068761__E30D__E55A・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E30D__E55AのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E30D__E55A・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

40

(mm) P1-068761__E56N__H100G・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E56N__H100GのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E56N__H100G・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(nn) P1-068761__E30D__H100G・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E30D__H100GのLC CDRを

50

含むLC、ならびにP1-068761__E30D__H100G・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(oo) P1-068761__E30D__E56N・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E30D__E56NのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E30D__E56N・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

10

(pp) P1-068761__E100fF・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E100fF・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(qq) P1-068761__E55A__E100fF・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E55A__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E55A__E100fF・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

20

(rr) P1-068761__H100G__E100fF・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__H100G__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__H100G__E100fF・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

30

(ss) P1-068761__E30D__E100fF・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E30D__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E30D__E100fF・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(tt) P1-068761__E56N__E100fF・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E56N__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E56N__E100fF・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

40

(uu) P1-068761__E32Y・IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068761__E32YのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068761__E32Y・IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なく

50

とも 99% 同一である HC および LC アミノ酸配列、

(vv) P1 - 068761__E32Y__E55A . IgG1 . 3 の HC の HC CDR を含む HC、ならびに P1 - 068761__E32Y__E55A の LC CDR を含む LC、ならびに P1 - 068761__E32Y__E55A . IgG1 . 3 の HC および LC と、それぞれ、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である HC および LC アミノ酸配列、

(ww) P1 - 068761__E32Y__E56N . IgG1 . 3 の HC の HC CDR を含む HC、ならびに P1 - 068761__E32Y__E56N の LC CDR を含む LC、ならびに P1 - 068761__E32Y__E56N . IgG1 . 3 の HC および LC と、それぞれ、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である HC および LC アミノ酸配列、

(xx) P1 - 068761__E30D__E32Y . IgG1 . 3 の HC の HC CDR を含む HC、ならびに P1 - 068761__E30D__E32Y の LC CDR を含む LC、ならびに P1 - 068761__E30D__E32Y . IgG1 . 3 の HC および LC と、それぞれ、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である HC および LC アミノ酸配列、

(yy) P1 - 068761__E32Y__H100G . IgG1 . 3 の HC の HC CDR を含む HC、ならびに P1 - 068761__E32Y__H100G の LC CDR を含む LC、ならびに P1 - 068761__E32Y__H100G . IgG1 . 3 の HC および LC と、それぞれ、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である HC および LC アミノ酸配列、

(zz) P1 - 068761__E32Y__E100fF . IgG1 . 3 の HC の HC CDR を含む HC、ならびに P1 - 068761__E32Y__E100fF の LC CDR を含む LC、ならびに P1 - 068761__E32Y__E100fF . IgG1 . 3 の HC および LC と、それぞれ、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である HC および LC アミノ酸配列、

(aaa) P1 - 068767__D52N__D102V . IgG1 . 3 の HC の HC CDR を含む HC、ならびに P1 - 068767__D52N__D102V の LC CDR を含む LC、ならびに P1 - 068767__D52N__D102V . IgG1 . 3 の HC および LC と、それぞれ、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である HC および LC アミノ酸配列、

(bbb) P1 - 068767__D52N . IgG1 . 3 の HC の HC CDR を含む HC、ならびに P1 - 068767__D52N の LC CDR を含む LC、ならびに P1 - 068767__D52N . IgG1 . 3 の HC および LC と、それぞれ、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である HC および LC アミノ酸配列、

(ccc) P1 - 068767__D52N__E55A . IgG1 . 3 の HC の HC CDR を含む HC、ならびに P1 - 068767__D52N__E55A の LC CDR を含む LC、ならびに P1 - 068767__D52N__E55A . IgG1 . 3 の HC および LC と、それぞれ、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも

10

20

30

40

50

(k k k) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の H C の H C C D R を 含 む H C 、 な ら び に P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の L C C D R を 含 む L C 、 な ら び に P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の H C お よ び L C と 、 そ れ ぞ れ 、 少 な く と も 9 0 % 、 少 な く と も 9 1 % 、 少 な く と も

50

92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(111) P1-068767__E55A__E100fF. IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068767__E55A__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068767__E55A__E100fF. IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

10

(mmm) P1-068767__D52N__E100fF. IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068767__D52N__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068767__D52N__E100fF. IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、

(nnn) P1-068767__E100fF. IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068767__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068767__E100fF. IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列、または

20

(ooo) P1-068767__E30D__E100fF. IgG1.3のHCのHC CDRを含むHC、ならびにP1-068767__E30D__E100fFのLC CDRを含むLC、ならびにP1-068767__E30D__E100fF. IgG1.3のHCおよびLCと、それぞれ、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるHCおよびLCアミノ酸配列

30

を含んでいてもよい。

【0094】

一部の実施形態では、抗hVISTA Abは、

(a) P-061029. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP-061029の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(b) P1-061015. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-061015の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(c) P1-068757. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068757の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(d) P1-068759. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068759の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(e) P1-068761. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(f) P1-068763. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068763の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(g) P1-068765. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068765の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(h) P1-068767. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068767の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(i) P1-068769. IgG1.3の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および

50

- P 1 - 0 6 8 7 6 9 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (j) P 1 - 0 6 8 7 7 1 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 8 7 7 1 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (k) P 1 - 0 6 8 7 7 3 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 8 7 7 3 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (l) P 1 - 0 6 8 7 7 5 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 8 7 7 5 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (m) P 1 - 0 6 9 0 5 9 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 9 0 5 9 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (n) P 1 - 0 6 9 0 6 1 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および 10
 P 1 - 0 6 9 0 6 1 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (o) P 1 - 0 6 9 0 6 3 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 9 0 6 3 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (p) P 1 - 0 6 9 0 6 5 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 9 0 6 5 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (q) P 1 - 0 6 9 0 6 7 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 9 0 6 7 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (r) P 1 - 0 6 9 0 6 9 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 9 0 6 9 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (s) P 1 - 0 6 9 0 7 1 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および 20
 P 1 - 0 6 9 0 7 1 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (t) P 1 - 0 6 9 0 7 3 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 9 0 7 3 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (u) P 1 - 0 6 9 0 7 5 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 9 0 7 5 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (v) P 1 - 0 6 9 0 7 7 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 9 0 7 7 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (w) P 1 - 0 6 8 7 3 6 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7
 3 6 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (x) P 1 - 0 6 8 7 3 8 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および 30
 P 1 - 0 6 8 7 3 8 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (y) P 1 - 0 6 8 7 4 0 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 8 7 4 0 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (z) P 1 - 0 6 8 7 4 2 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および
 P 1 - 0 6 8 7 4 2 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (a a) P 1 - 0 6 8 7 4 4 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およ
 び P 1 - 0 6 8 7 4 4 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (b b) P 1 - 0 6 8 7 4 6 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およ
 び P 1 - 0 6 8 7 4 6 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (c c) P 1 - 0 6 8 7 4 8 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およ 40
 び P 1 - 0 6 8 7 4 8 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (d d) P 1 - 0 6 8 7 5 0 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およ
 び P 1 - 0 6 8 7 5 0 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (e e) P 1 - 0 6 8 7 5 2 . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、およ
 び P 1 - 0 6 8 7 5 2 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (f f) P 1 - 0 6 8 7 5 4 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8
 7 5 4 の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (g g) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる
 重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、
 (h h) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からな 50

る重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(i i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(j j) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(k k) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(l l) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(m m) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(n n) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(o o) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(p p) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(q q) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(r r) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(s s) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(t t) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(u u) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(v v) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(w w) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(x x) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(y y) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(z z) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミ

50

ノ酸配列からなる軽鎖、

(a a a) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ D 1 0 2 V の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(b b b) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(c c c) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 5 5 A の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(d d d) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ D 1 0 2 V の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(e e e) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(f f f) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(g g g) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(h h h) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(i i i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(j j j) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(k k k) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(l l l) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(m m m) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、

(n n n) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖、または

(o o o) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F . I g G 1 . 3 の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の軽鎖のアミノ酸配列からなる軽鎖

40

を含んでいてもよい。

【 0 0 9 5 】

一部の実施形態では、本開示は、

上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の重鎖のアミノ酸配列からなる重鎖およびその後続く L y s 残基、ならびに

上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖を含み、

重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の中の同じ抗体種から選択される、抗 V I S T A m A b を企図する。

50

【 0 0 9 6 】

一部の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、本明細書の抗体種の V H アミノ酸配列を含む重鎖アミノ酸配列を含んでいてもよいが、本明細書の配列表の H C 配列（および配列番号 1 6 3 を参照）に提供されているような、I g G 1 . 3 重鎖定常領域ではなく、抗体は、ヒト I g G 1 アロタイプ f（I g G 1 f）（配列番号 1 8 2）などのヒト野生型 I g G 1 定常領域、または I g G 1 . 1 f（配列番号 1 8 3）などの修飾ヒト I g G 1 定常領域、または I g G 1 . P 2 3 8 K（配列番号 1 8 4）などの修飾ヒト I g G 1 定常領域などの、異なる重鎖定常領域配列を含んでいてもよい。したがって、本開示の実施形態としては、

（ a ）（ i ） P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H のアミノ酸配列（配列番号 6 7）および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 1 0 2 9 の軽鎖アミノ酸配列（配列番号 7 0）を含む軽鎖、

10

（ b ）（ i ） P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 1 0 1 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ c ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 7 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ d ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ e ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

20

（ f ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ g ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ h ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ i ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ j ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 7 1 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

30

（ k ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 7 3 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ l ）（ i ） P 1 - 0 6 8 7 7 5 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ m ）（ i ） P 1 - 0 6 9 0 5 9 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 5 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ n ）（ i ） P 1 - 0 6 9 0 6 1 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ o ）（ i ） P 1 - 0 6 9 0 6 3 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

40

（ p ）（ i ） P 1 - 0 6 9 0 6 5 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ q ）（ i ） P 1 - 0 6 9 0 6 7 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 7 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ r ）（ i ） P 1 - 0 6 9 0 6 9 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ s ）（ i ） P 1 - 0 6 9 0 7 1 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

（ t ）（ i ） P 1 - 0 6 9 0 7 3 の V H のアミノ酸配列および（ i i ）配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

50

(u)(i) P1-069075のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-069075の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(v)(i) P1-069077のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-069077の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(w)(i) P1-068736のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068736の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(x)(i) P1-068738のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068738の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(y)(i) P1-068740のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068740の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(z)(i) P1-068742のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068742の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(aa)(i) P1-068744のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068744の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(bb) P1-068746の重鎖のアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、ならびにP1-068746の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(cc)(i) P1-068748のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068748の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(dd)(i) P1-068750のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068750の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(ee)(i) P1-068752のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068752の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(ff)(i) P1-068754のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068754の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(gg)(i) P1-068761__E55AのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__E55Aの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(hh)(i) P1-068761__H100GのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__H100Gの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(ii)(i) P1-068761__E56NのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__E56Nの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(jj)(i) P1-068761__E55A__E56NのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__E55A__E56Nの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(kk)(i) P1-068761__E30DのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__E30Dの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(ll)(i) P1-068761__E30D__E55AのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__E30D__E55Aの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(mm)(i) P1-068761__E56N__H100GのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__E56N__H100Gの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(nn)(i) P1-068761__E30D__H100GのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__E30D__H100Gの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(oo)(i) P1-068761__E30D__E56NのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号182のアミノ酸配列を含む重鎖、およびP1-068761__E30

10

20

30

40

50

D__E 5 6 Nの軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(p p) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(q q) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(r r) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

10

(s s) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(t t) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(u u) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(v v) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

20

(w w) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(x x) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(y y) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

30

(z z) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(a a a) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(b b b) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

40

(c c c) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(d d d) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(e e e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(f f f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i)

50

配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(g g g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(h h h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(i i i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

10

(j j j) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(k k k) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(l l l) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

20

(m m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(n n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、または

(o o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖

を含む抗 V I S T A A b が挙げられる。

30

【 0 0 9 7 】

本開示のある特定の実施形態としては、

(a) (i) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H のアミノ酸配列 (配列番号 6 7) および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 1 0 2 9 の軽鎖アミノ酸配列 (配列番号 7 0) からなる軽鎖、

(b) (i) P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 1 0 1 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(c) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(d) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

50

10

20

30

40

50

鎖、

(x) (i) P 1 - 0 6 8 7 3 8 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 3 8 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(y) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 0 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 0 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(z) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 2 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 2 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(a a) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 4 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 4 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(b b) P 1 - 0 6 8 7 4 6 の重鎖のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 4 6 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(c c) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 8 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 8 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(d d) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 0 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 0 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(e e) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 2 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 2 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(f f) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 4 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 4 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(g g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(h h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(i i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(j j) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(k k) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(l l) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E

50

3 0 D _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 6 N の V H のアミノ酸配列および
(i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3
0 D _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(p p) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i)
) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 1 0 0 f
F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(q q) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _
E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(r r) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列
および (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1
_ H 1 0 0 G _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(s s) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _
E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(t t) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _
E 5 6 N _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(u u) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y の V H のアミノ酸配列および (i i) 配
列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y の軽鎖
アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(v v) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および
(i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3
2 Y _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(w w) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 5 6 N の V H のアミノ酸配列および
(i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3
2 Y _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(x x) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 3 2 Y の V H のアミノ酸配列および
(i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3
0 D _ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(y y) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ H 1 0 0 G の V H のアミノ酸配列およ
び (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E
3 2 Y _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(z z) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _
E 3 2 Y _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(a a a) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _
D 5 2 N _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(b b b) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N の V H のアミノ酸配列および (i i)
配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N の軽
鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(c c c) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列およ
び (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D
5 2 N _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(d d d) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _
E 5 5 A _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(e e e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i

50

) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(f f f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(g g g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(h h h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(i i i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(j j j) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(k k k) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(l l l) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(m m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(n n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

または

30

(o o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 182 のアミノ酸配列からなる重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖

を含む抗 V I S T A A b であって、

V H の C 末端アミノ酸および配列番号 182 の N 末端アミノ酸がペプチド結合を形成する抗 V I S T A A b が挙げられる。

【 0 0 9 8 】

一部の実施形態では、本開示は、

(i) 上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の V H 、 (i i) 配列番号 182 、および (i i i) L y s 残基のアミノ酸配列からなり、V H の C 末端アミノ酸および配列番号 182 の N 末端アミノ酸は、ペプチド結合を形成し、配列番号 182 の C 末端アミノ酸は、L y s の N 末端に接合されている重鎖、および

40

上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖

を含む抗 V I S T A m A b であって、

V H および軽鎖アミノ酸配列は、上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の中の同じ抗体種から選択される、抗 V I S T A m A b を企図する。

【 0 0 9 9 】

本開示のある特定の実施形態としては、

(a) (i) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H のアミノ酸配列 (配列番号 6 7) および (i i) 配列番号 183 のアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに P 1 - 0 6 1 0 2 9 の軽鎖アミノ

50

50

のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 2 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (a a) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 4 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8
 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 4 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (b b) P 1 - 0 6 8 7 4 6 の重鎖のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 2 のア
 ミノ酸配列を含む重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 4 6 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (c c) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 8 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8
 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 8 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (d d) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 0 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8
 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 0 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (e e) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 2 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8
 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 2 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (f f) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 4 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8
 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 4 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (g g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配
 列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A の軽鎖ア
 ミノ酸配列を含む軽鎖、
 (h h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G の V H のアミノ酸配列および (i i)
 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G の軽
 鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (i i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N の V H のアミノ酸配列および (i i) 配
 列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N の軽鎖ア
 ミノ酸配列を含む軽鎖、
 (j j) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 5 6 N の V H のアミノ酸配列および
 (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5
 A _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (k k) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D の V H のアミノ酸配列および (i i) 配
 列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D の軽鎖ア
 ミノ酸配列を含む軽鎖、
 (l l) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および
 (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0
 D _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ H 1 0 0 G の V H のアミノ酸配列およ
 び (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5
 6 N _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ H 1 0 0 G の V H のアミノ酸配列およ
 び (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3
 0 D _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 6 N の V H のアミノ酸配列および
 (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0
 D _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (p p) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i)
 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 1 0 0 f F
 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (q q) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列お
 よび (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E
 5 5 A _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (r r) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列
 および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _
 H 1 0 0 G _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、
 (s s) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列お

10

20

30

40

50

よび (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(t t) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(u u) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(v v) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

10

(w w) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 5 6 N の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(x x) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 3 2 Y の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(y y) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ H 1 0 0 G の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

20

(z z) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(a a a) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(b b b) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(c c c) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

30

(d d d) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(e e e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(f f f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

40

(g g g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(h h h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(i i i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

50

(j j j) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(k k k) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(l l l) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(m m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(n n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

または

(o o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖

を含む抗 V I S T A A b が挙げられる。

【 0 1 0 0 】

本開示のある特定の実施形態としては、

(a) (i) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H の アミノ酸配列 (配列番号 6 7) および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、ならびに P 1 - 0 6 1 0 2 9 の軽鎖アミノ酸配列 (配列番号 7 0) からなる軽鎖、

(b) (i) P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 1 0 1 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(c) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(d) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(j) (i) P 1 - 0 6 8 7 7 1 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3

のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(k) (i) P 1 - 0 6 8 7 7 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(l) (i) P 1 - 0 6 8 7 7 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(m) (i) P 1 - 0 6 9 0 5 9 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 5 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(n) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 1 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(o) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(p) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(q) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 7 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(r) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 9 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(s) (i) P 1 - 0 6 9 0 7 1 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(t) (i) P 1 - 0 6 9 0 7 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(u) (i) P 1 - 0 6 9 0 7 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(v) (i) P 1 - 0 6 9 0 7 7 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(w) (i) P 1 - 0 6 8 7 3 6 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 3 6 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(x) (i) P 1 - 0 6 8 7 3 8 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 3 8 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(y) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 0 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 0 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(z) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 2 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 2 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

50

10

20

30

40

50

(r r) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ H 1 0 0 G _ _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列
および (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1
_ _ H 1 0 0 G _ _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(s s) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 0 D _ _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _
E 3 0 D _ _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(t t) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 5 6 N _ _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _
E 5 6 N _ _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(u u) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y の V H の アミノ酸配列および (i i) 配
列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y の軽鎖
アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(v v) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および
(i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3
2 Y _ _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(w w) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列および
(i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3
2 Y _ _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(x x) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 0 D _ _ E 3 2 Y の V H の アミノ酸配列および
(i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3
0 D _ _ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(y y) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列およ
び (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E
3 2 Y _ _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(z z) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _
E 3 2 Y _ _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(a a a) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _
D 5 2 N _ _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(b b b) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N の V H の アミノ酸配列および (i i)
配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N の軽
鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(c c c) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列およ
び (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D
5 2 N _ _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(d d d) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _
E 5 5 A _ _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(e e e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列および (i i)
配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 1 0 2 V
の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(f f f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i)
配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A の軽
鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(g g g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ D 5 2 N の V H の アミノ酸配列およ
び (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E
3 0 D _ _ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(h h h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列お
よび (i i) 配列番号 1 8 3 の アミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _

50

E 3 0 D __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(i i i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(j j j) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(k k k) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(l l l) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(m m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(n n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、または

(o o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列からなる重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖

20

を含む抗 V I S T A A b であって、

V H の C 末端アミノ酸および配列番号 1 8 3 の N 末端アミノ酸が、ペプチド結合を形成する抗 V I S T A A b が挙げられる。

【 0 1 0 1 】

一部の実施形態では、本開示は、

(i) 上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の V H 、 (i i) 配列番号 1 8 3 、および (i i i) L y s 残基のアミノ酸配列からなり、V H の C 末端アミノ酸および配列番号 1 8 3 の N 末端アミノ酸は、ペプチド結合を形成し、配列番号 1 8 3 の C 末端アミノ酸は、L y s の N 末端に接合されている重鎖、および

30

上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗 V I S T A m A b であって、

V H および軽鎖アミノ酸配列は、上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の中の同じ抗体種から選択される、抗 V I S T A m A b を企図する。

【 0 1 0 2 】

本開示のさらなる実施形態としては、

(a) (i) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H のアミノ酸配列 (配列番号 6 7) および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに P 1 - 0 6 1 0 2 9 の軽鎖アミノ酸配列 (配列番号 7 0) を含む軽鎖、

40

(b) (i) P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 1 0 1 5 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(c) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 7 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(d) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 9 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 3 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

50

50

(f f) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 4 の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 4 の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(g g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(h h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(i i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

10

(j j) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(k k) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(l l) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

20

(m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(p p) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

30

(q q) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 5 A _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(r r) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ H 1 0 0 G _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(s s) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 0 D _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

40

(t t) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 5 6 N _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(u u) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(v v) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ E 3 2 Y _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

50

(m m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ D 5 2 N _ E 1 0 0 f F の V H の ア ミ ノ 酸 配 列
 お よ び (i i) 配 列 番 号 1 8 4 の ア ミ ノ 酸 配 列 を 含 む 重 鎖 、 お よ び P 1 - 0 6 8 7 6 7 _

50

D 5 2 N __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、

(n n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖、または

(o o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗 V I S T A A b が挙げられる。

【 0 1 0 3 】

本開示のまたさらなる実施形態としては、

10

(a) (i) P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H のアミノ酸配列 (配列番号 6 7) および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、ならびに P 1 - 0 6 1 0 2 9 の軽鎖アミノ酸配列 (配列番号 7 0) からなる軽鎖、

(b) (i) P 1 - 0 6 1 0 1 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 1 0 1 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(c) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 7 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(d) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 9 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 9 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(j) (i) P 1 - 0 6 8 7 7 1 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(k) (i) P 1 - 0 6 8 7 7 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(l) (i) P 1 - 0 6 8 7 7 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 7 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(m) (i) P 1 - 0 6 9 0 5 9 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 5 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(n) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 1 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4

50

のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(o) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(p) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(q) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 7 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(r) (i) P 1 - 0 6 9 0 6 9 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 6 9 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(s) (i) P 1 - 0 6 9 0 7 1 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 1 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(t) (i) P 1 - 0 6 9 0 7 3 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 3 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(u) (i) P 1 - 0 6 9 0 7 5 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 5 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(v) (i) P 1 - 0 6 9 0 7 7 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 9 0 7 7 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(w) (i) P 1 - 0 6 8 7 3 6 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 3 6 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(x) (i) P 1 - 0 6 8 7 3 8 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 3 8 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(y) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 0 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 0 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(z) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 2 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 2 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(a a) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 4 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 4 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(b b) P 1 - 0 6 8 7 4 6 の重鎖のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 4 6 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(c c) (i) P 1 - 0 6 8 7 4 8 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 4 8 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(d d) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 0 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 5 0 の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(e e) (i) P 1 - 0 6 8 7 5 2 の V H のアミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8

50

4のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068752の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(ff)(i)P1-068754のVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068754の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(gg)(i)P1-068761__E55AのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E55Aの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(hh)(i)P1-068761__H100GのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__H100Gの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(ii)(i)P1-068761__E56NのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E56Nの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(jj)(i)P1-068761__E55A__E56NのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E55A__E56Nの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(kk)(i)P1-068761__E30DのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E30Dの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(ll)(i)P1-068761__E30D__E55AのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E30D__E55Aの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(mm)(i)P1-068761__E56N__H100GのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E56N__H100Gの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(nn)(i)P1-068761__E30D__H100GのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E30D__H100Gの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(oo)(i)P1-068761__E30D__E56NのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E30D__E56Nの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(pp)(i)P1-068761__E100fFのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E100fFの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(qq)(i)P1-068761__E55A__E100fFのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E55A__E100fFの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(rr)(i)P1-068761__H100G__E100fFのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__H100G__E100fFの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(ss)(i)P1-068761__E30D__E100fFのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E30D__E100fFの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(tt)(i)P1-068761__E56N__E100fFのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E56N__E100fFの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(uu)(i)P1-068761__E32YのVHのアミノ酸配列および(ii)配列番号184のアミノ酸配列からなる重鎖、およびP1-068761__E32Yの軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

50

(v v) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(w w) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 5 6 N の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 5 6 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(x x) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 0 D _ _ E 3 2 Y の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 0 D _ _ E 3 2 Y の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(y y) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ H 1 0 0 G の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ H 1 0 0 G の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

10

(z z) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 1 _ _ E 3 2 Y _ _ E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(a a a) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(b b b) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

20

(c c c) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 5 2 N _ _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(d d d) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A _ _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(e e e) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

30

(f f f) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(g g g) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ D 5 2 N の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ D 5 2 N の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(h h h) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(i i i) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

40

(j j j) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ E 5 5 A の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 3 0 D _ _ E 5 5 A の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(k k k) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 1 0 0 f F _ _ D 1 0 2 V の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 1 0 0 f F _ _ D 1 0 2 V の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(l l l) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 _ _ E 5 5 A _ _ E 1 0 0 f F の V H の アミノ酸配列および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7

50

__E 5 5 A __E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、
 (m m m) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __D 5 2 N __E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列
 および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7
 __D 5 2 N __E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

(n n n) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列および (i
 i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、および P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 1 0 0
 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖、

または

(o o o) (i) P 1 - 0 6 8 7 6 7 __E 3 0 D __E 1 0 0 f F の V H のアミノ酸配列
 および (i i) 配列番号 1 8 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、ならびに P 1 - 0 6 8 7 6
 7 __E 3 0 D __E 1 0 0 f F の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖

10

を含む抗 V I S T A A b であって、

V H の C 末端アミノ酸および配列番号 1 8 4 の N 末端アミノ酸が、ペプチド結合を形成
 する抗 V I S T A A b が挙げられる。

【 0 1 0 4 】

一部の実施形態では、本開示は、

(i) 上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の V H 、 (i i) 配列番号 1 8 4 、お
 よび (i i i) L y s 残基のアミノ酸配列からなり、V H の C 末端アミノ酸および配列番
 号 1 8 4 の N 末端アミノ酸は、ペプチド結合を形成し、配列番号 1 8 4 の C 末端アミノ酸
 は、L y s の N 末端に接合されている重鎖、および

20

上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の軽鎖アミノ酸配列からなる軽鎖
 を含む抗 V I S T A m A b であって、

V H および軽鎖アミノ酸配列は、上記に列挙されている (a) ~ (o o o) の中の同じ
 抗体種から選択される、抗 V I S T A m A b を企図する。

【 0 1 0 5 】

一部の実施形態では、抗 h V I S T A A b は、P 1 - 0 6 1 0 2 9 のアミノ酸 V H 配
 列と、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 1 % 、少なくとも 9 2 % 、少なくとも 9 3 % 、少
 なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 6 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも
 9 8 % 、または少なくとも 9 9 % 同一であるアミノ酸 V H 配列を含んでいてもよく、抗体
 は、少なくとも 1 つの残基が D 、 E 、または H で置換されている、P 1 - 0 6 1 0 2 9 の
 V H C D R 1 、C D R 2 、および / または C D R 3 を含む。一部の実施形態では、P 1
 - 0 6 1 0 2 9 の V H C D R 1 、C D R 2 、および C D R 3 の各々は、D 、 E 、または
 H で置換された 1 、 2 、または 3 つの残基を含む。一部の実施形態では、抗 h V I S T A
 A b は、P 1 - 0 6 1 0 2 9 のアミノ酸 V H 配列と、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 1
 % 、少なくとも 9 2 % 、少なくとも 9 3 % 、少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、少
 なくとも 9 6 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも 9 8 % 、または少なくとも 9 9 % 同一であ
 るアミノ酸 V H 配列を含んでいてもよく、抗体は、C D R 1 のアミノ酸 4 、 5 、または 7
 位に 1 つまたは 2 つの D または E 残基を含む V H C D R 1 を含み、C D R 2 の 3 、 5 、
 6 、または 7 位に 1 、 2 、または 3 つの D 、 E 、または H 残基を有する V H C D R 2 を
 含み、および / または C D R 3 の 6 、 1 2 、または 1 4 位に 1 、 2 、または 3 つの D 、 E
 、または H 残基を有する V H C D R 3 を含む。(これら実施形態内に入る抗体の例は、
 下記の表 5 を参照されたい。) そのような場合、軽鎖可変領域は、P 1 - 0 6 1 0 2 9 、
 P 1 - 0 6 8 7 5 7 、 P 1 - 0 6 8 7 5 9 、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 、 P 1 - 0 6 8 7 6 3 、
 P 1 - 0 6 8 7 6 5 、 P 1 - 0 6 8 7 6 7 、 P 1 - 0 6 8 7 6 9 、 P 1 - 0 6 8 7 7 1 、
 P 1 - 0 6 8 7 7 3 、 P 1 - 0 6 8 7 7 5 、 P 1 - 0 6 9 0 5 9 、 P 1 - 0 6 9 0 6 1 、
 P 1 - 0 6 9 0 6 3 、 P 1 - 0 6 9 0 6 5 、 P 1 - 0 6 9 0 6 7 、 P 1 - 0 6 9 0 6 9 、
 P 1 - 0 6 9 0 7 1 、 P 1 - 0 6 9 0 7 3 、 P 1 - 0 6 9 0 7 5 、 P 1 - 0 6 9 0 7 7 、
 P 1 - 0 6 1 0 1 5 、 P 1 - 0 6 8 7 3 6 、 P 1 - 0 6 8 7 3 8 、 P 1 - 0 6 8 7 4 0 、
 P 1 - 0 6 8 7 4 2 、 P 1 - 0 6 8 7 4 4 、 P 1 - 0 6 8 7 6 6 、 P 1 - 0 6 8 7 4 8 、
 P 1 - 0 6 8 7 5 0 、 P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4 、 P 1 - 0 6 8 7 6 1 __

30

40

50

E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N、P 1 - 0
 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 1
 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6
 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7
 6 1 __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6
 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F、P 1 -
 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8
 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8
 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6
 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、P 1
 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7
 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __
 E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __
 D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A
 、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E
 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1
 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f Fなどの、P 1 - 0 6 1 0
 2 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5またはそれらの子孫のC D R 1、C D R 2、および/または
 C D R 3を含んでいてもよく、および/または軽鎖可変領域は、P 1 - 0 6 1 0 2 9、
 P 1 - 0 6 8 7 5 7、P 1 - 0 6 8 7 5 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、P 1 - 0 6 8 7 6 3、
 P 1 - 0 6 8 7 6 5、P 1 - 0 6 8 7 6 7、P 1 - 0 6 8 7 6 9、P 1 - 0 6 8 7 7 1、
 P 1 - 0 6 8 7 7 3、P 1 - 0 6 8 7 7 5、P 1 - 0 6 9 0 5 9、P 1 - 0 6 9 0 6 1、
 P 1 - 0 6 9 0 6 3、P 1 - 0 6 9 0 6 5、P 1 - 0 6 9 0 6 7、P 1 - 0 6 9 0 6 9、
 P 1 - 0 6 9 0 7 1、P 1 - 0 6 9 0 7 3、P 1 - 0 6 9 0 7 5、P 1 - 0 6 9 0 7 7、
 P 1 - 0 6 1 0 1 5、P 1 - 0 6 8 7 3 6、P 1 - 0 6 8 7 3 8、P 1 - 0 6 8 7 4 0、
 P 1 - 0 6 8 7 4 2、P 1 - 0 6 8 7 4 4、P 1 - 0 6 8 7 6 6、P 1 - 0 6 8 7 4 8、
 P 1 - 0 6 8 7 5 0、P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1 - 0 6 8 7 5 4、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __
 E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N、P 1 - 0
 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 1
 __ E 3 0 D __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6
 1 __ E 3 0 D __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7
 6 1 __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 5 5 A __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6
 1 __ H 1 0 0 G __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f F、P 1 -
 0 6 8 7 6 1 __ E 5 6 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8
 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 5 6 N、P 1 - 0 6 8
 7 6 1 __ E 3 0 D __ E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ H 1 0 0 G、P 1 - 0 6
 8 7 6 1 __ E 3 2 Y __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ D 1 0 2 V、P 1
 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7
 6 7 __ E 5 5 A __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __
 E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __
 D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 5 5 A
 、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1 0 0 f F __ D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 5 5 A __ E
 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ D 5 2 N __ E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 1
 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7 __ E 3 0 D __ E 1 0 0 f FなどのP 1 - 0 6 1 0 2
 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5またはそれらの子孫の軽鎖可変領域と、少なくとも90%、
 少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくと
 も95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも
 99%同一であってもよい。

【0106】

一部の実施形態では、抗hVISTA Abは、P 1 - 0 6 1 0 1 5のアミノ酸VH配

10

20

30

40

50

列と、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるアミノ酸VH配列を含んでいてもよく、抗体は、少なくとも1つの残基がD、E、またはHで置換されている、P1-061015のVH CDR1、CDR2、および/またはCDR3を含む。一部の実施形態では、P1-061015のVH CDR1、CDR2、およびCDR3の各々は、D、E、またはHで置換された1、2、または3つの残基を含む。一部の実施形態では、抗hVISTA Abは、P1-061015のアミノ酸VH配列と、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるアミノ酸VH配列を含んでいてもよく、抗体は、CDR1のアミノ酸6、7、8、および9位に1つまたは2つのD、E、またはH残基を含むVH CDR1を含み、および/またはCDR2の1、2、4、または8~11位に1、2、または3つのD、E、またはH残基を有するVH CDR2を含み、および/またはCDR3の2、3、6、7、または12位に1、2、または3つのD、E、またはH残基を有するVH CDR3を含む。

(これら実施形態内に入る抗体の例は、下記の表6を参照されたい。)そのような場合、軽鎖可変領域は、P1-061029、P1-068757、P1-068759、P1-068761、P1-068763、P1-068765、P1-068767、P1-068769、P1-068771、P1-068773、P1-068775、P1-069059、P1-069061、P1-069063、P1-069065、P1-069067、P1-069069、P1-069071、P1-069073、P1-069075、P1-069077、P1-061015、P1-068736、P1-068738、P1-068740、P1-068742、P1-068744、P1-068766、P1-068748、P1-068750、P1-068752、P1-068754、P1-068761__E55A、P1-068761__H100G、P1-068761__E56N、P1-068761__E55A__E56N、P1-068761__E30D、P1-068761__E30D__E55A、P1-068761__E56N__H100G、P1-068761__E30D__H100G、P1-068761__E30D__E56N、P1-068761__E100fF、P1-068761__E55A__E100fF、P1-068761__H100G__E100fF、P1-068761__E30D__E100fF、P1-068761__E32Y、P1-068761__E32Y__E55A、P1-068761__E32Y__E56N、P1-068761__E30D__E32Y、P1-068761__E32Y__H100G、P1-068761__E32Y__E100fF、P1-068767__D52N__D102V、P1-068767__D52N、P1-068767__D52N__E55A、P1-068767__E55A__D102V、P1-068767__D102V、P1-068767__E55A、P1-068767__E30D__D52N、P1-068767__E30D__D102V、P1-068767__E30D、P1-068767__E30D__E55A、P1-068767__E100fF__D102V、P1-068767__E55A__E100fF、P1-068767__D52N__E100fF、P1-068767__E100fF、またはP1-068767__E30D__E100fFなどの、P1-061029またはP1-061015またはそれらの子孫のCDR1、CDR2、および/またはCDR3を含んでいてもよく、および/または軽鎖可変領域は、P1-061029、P1-068757、P1-068759、P1-068761、P1-068763、P1-068765、P1-068767、P1-068769、P1-068771、P1-068773、P1-068775、P1-069059、P1-069061、P1-069063、P1-069065、P1-069067、P1-069069、P1-069071、P1-069073、P1-069075、P1-069077、P1-061015、P1-068736、P1-068738、P1-068740、P1-068742、P1-068744、P1

10

20

30

40

50

- 0 6 8 7 6 6、P 1 - 0 6 8 7 4 8、P 1 - 0 6 8 7 5 0、P 1 - 0 6 8 7 5 2 P 1
 - 0 6 8 7 5 4、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1__H 1 0 0 G、P
 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 5 A__E 5 6 N、P 1 - 0 6 8
 7 6 1__E 3 0 D、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D__E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E
 5 6 N__H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D__H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1
 __E 3 0 D__E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5
 5 A__E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1__H 1 0 0 G__E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7
 6 1__E 3 0 D__E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 5 6 N__E 1 0 0 f F、P 1 -
 0 6 8 7 6 1__E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 2 Y__E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6
 1__E 3 2 Y__E 5 6 N、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 0 D__E 3 2 Y、P 1 - 0 6 8 7 6
 1__E 3 2 Y__H 1 0 0 G、P 1 - 0 6 8 7 6 1__E 3 2 Y__E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6
 8 7 6 7__D 5 2 N__D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7__D 5 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7
 __D 5 2 N__E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 5 5 A__D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6
 7__D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D__D 5
 2 N、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D__D 1 0 2 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D、P
 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D__E 5 5 A、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 1 0 0 f F__D 1 0 2
 V、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 5 5 A__E 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7__D 5 2 N__E
 1 0 0 f F、P 1 - 0 6 8 7 6 7__E 1 0 0 f F、またはP 1 - 0 6 8 7 6 7__E 3 0 D
 __E 1 0 0 f FなどのP 1 - 0 6 1 0 2 9またはP 1 - 0 6 1 0 1 5またはそれらの子孫
 の軽鎖可変領域と、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくと
 も93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%
 、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であってもよい。

10

20

【0107】

一部の実施形態では、そのような修飾された抗hVISTA P 1 - 0 6 1 0 2 9また
 はP 1 - 0 6 1 0 1 5子孫は、以下の特性の1つまたは複数を有する：

- 酸性pHで、例えばpH6.0またはpH6.5で、hVISTAに、例えばECDのヒスチジンリッチ領域または配列番号2のアミノ酸残基35～127を含むポリペプチドに特異的に結合すること、

- 生理的pHまたは中性pHでは、例えばpH7.4またはpH7.0では、hVISTAに対する、例えばECDのヒスチジンリッチ領域または配列番号2のアミノ酸残基35～127を含むポリペプチドに対する有意な結合を欠如すること、

30

- 酸性pHで、例えばpH6.0またはpH6.5で、cynoVISTAに、例えばECDのヒスチジンリッチ領域に特異的に結合すること、

- 生理的pHまたは中性pHで、例えばpH7.4またはpH7.0で、cynoVISTAに対する、例えばECDのヒスチジンリッチ領域に対する有意な結合を欠如すること、

- 配列番号2を有するhVISTA ECDと比べて、以下のアミノ酸：T35、Y37、K38、T39、Y41、R54、T61、F62、Q63、L65、H66、L67、H68、H69、F97、L115、V117、I119、H121、H122、S124、E125、R127の1つまたは複수에置換を有するhVISTA-ECDへの結合が低減していること、

40

- hVISTAに対する結合をめぐって、P 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、P 1 - 0 6 8 7 6 7、および/またはP 1 - 0 6 1 0 1 5と交差競合すること、

- 酸性pHで、例えばpH6.0またはpH6.5で、ヒトT細胞に対するhVISTAの結合を阻害すること、

- 酸性pHで、例えばpH6.0またはpH6.5で、PSGL-1に対するhVISTAの結合を阻害すること、

- カニクイザルで少なくとも350時間の平均滞留時間、

- T細胞活性化を刺激すること、

- VISTA媒介性の細胞間接着を阻害すること、および

50

- ヒト腫瘍細胞の試料または炎症ヒト組織の試料中でh V I S T Aに特異的に結合すること。

【0108】

例示的な抗体定常領域

一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗体は、1つまたは複数のヒト定常領域を含む。一部の実施形態では、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、およびI g Dから選択されるアイソタイプのものである。一部の実施形態では、ヒト軽鎖定常領域は、および から選択されるアイソタイプのものである。一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、またはI g G 4などのヒトI g G定常領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗体は、ヒトI g G 4重鎖定常領域を含む。一部のそのような実施形態では、本明細書に記載されている抗体は、ヒトI g G 4定常領域にS 2 4 1 P突然変異を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている抗体は、ヒトI g G 4定常領域およびヒト 軽鎖を含む。

10

【0109】

重鎖定常領域の選択は、抗体がインビボでエフェクター機能を有することになるか否かを決定する場合がある。一部の実施形態では、そのようなエフェクター機能としては、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）および/または補体依存性細胞傷害（C D C）が挙げられ、抗体が結合した細胞の死滅をもたらすことができる。一部のがんを治療するための方法を含む、一部の治療方法では、例えば、腫瘍の維持または増殖を支持する細胞に抗体が結合した際に細胞を死滅させることが望ましい場合がある。腫瘍の維持または増殖を支持することができる例示的な細胞としては、これらに限定されないが、腫瘍細胞自体、腫瘍への脈管構造の動員を支援する細胞、および腫瘍増殖もしくは腫瘍生存を支持もしくは促進するリガンド、増殖因子、または対抗受容体を提供する細胞が挙げられる。一部の実施形態では、エフェクター機能が望ましい場合、ヒトI g G 1重鎖またはヒトI g G 3重鎖を含む抗体が選択される。

20

【0110】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されている抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように変更されている。抗体に対するグリコシル化部位の付加または欠失は、簡便には、1つまたは複数のグリコシル化部位が生成または除去されるようにアミノ酸配列を変更することにより達成することができる。

30

【0111】

抗体がF c領域を含む場合、それに付着された糖（炭水化物）が変更されていてもよい。哺乳動物細胞により産生される天然抗体は、典型的には、一般にはN - 連結によりF c領域のC H 2ドメインのA s n 2 9 7に付着されている分岐、二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Wrightら、TIBTECH 15巻：26～32頁（1997年）を参照されたい。オリゴ糖は、種々の糖（炭水化物）、例えば、マンノース、N - アセチルグルコサミン（G l c N A c）、ガラクトース、およびシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「基部」のG l c N A cに付着されているフコースを含んでいてもよい。一部の実施形態では、本発明の抗体のオリゴ糖には、ある特定の向上された特質を有する抗体を生成するために、修飾がなされていてもよい。例えば、一部の実施形態では、抗体は、例えば、通常はフコース含有グリコシル化または他の手段によりグリコシル化されているA s n 2 9 7などの残基を突然変異させることにより、アフコシル化されていてもよい。一部の実施形態では、本明細書の抗体は、アフコシル化ヒトI g G 1定常領域を含んでいてもよい。

40

【0112】

例えば、抗体のF c領域に付着された二分岐オリゴ糖が、G l c N A cにより二分されている二分されたオリゴ糖を有する抗体がさらに提供される。そのような抗体は、フコシル化の低減および/またはA D C C機能の向上を示す場合がある。そのような抗体の例は、例えば、国際公開第2003/011878号（Jean-Mairetら）、米国特許第6,602,684号（Umanaら）、および米国特許出願公開第2005/0123546号（Umanaら）に記載されている。また、F c領域に付着されたオリゴ糖に少なくとも1つの

50

ガラクトース残基を有する抗体が提供される。そのような抗体は、C D C 機能の向上を示す場合がある。そのような抗体は、例えば、国際公開第 1 9 9 7 / 3 0 0 8 7 号 (Patel ら)、国際公開第 1 9 9 8 / 5 8 9 6 4 号 (Raju, S.)、および国際公開第 1 9 9 9 / 2 2 7 6 4 号 (Raju, S.) に記載されている。

【 0 1 1 3 】

また、アミノ末端リーダー伸長を有する抗体が提供される。例えば、アミノ末端リーダー配列の 1 つまたは複数のアミノ酸残基が、抗体の任意の 1 つまたは複数の重鎖または軽鎖のアミノ末端に存在する。例示的なアミノ末端リーダー伸長は、抗体の一方または両方の軽鎖に存在する 3 つのアミノ酸残基 V H S を含むかまたはからなる。

【 0 1 1 4 】

ヒト F c R n 高親和性結合ポリペプチドのインビボまたは血清半減期は、例えば、変異 F c 領域を有するポリペプチドが投与されるトランスジェニックマウス、ヒト、または非ヒト霊長類で分析することができる。例えば、Petkova ら、International Immunology 1 8 巻 (1 2 号) : 1 7 5 9 ~ 1 7 6 9 頁 (2 0 0 6 年) も参照されたい。

【 0 1 1 5 】

本発明の一部の実施形態では、アフコシル化抗体は、ヒトエフェクター細胞の存在下で、フコースを含む親抗体よりも効果的に A D C C を媒介する。一般に、A D C C 活性は、本明細書で開示されたようなインビトロ A D C C アッセイを使用して決定することができるが、例えば、動物モデルなどで A D C C 活性を決定するための他のアッセイまたは方法が企図される。

【 0 1 1 6 】

ある特定の実施形態では、F c 領域は、抗体のエフェクター機能を変更するように、少なくとも 1 つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置換することにより変更される。例えば、アミノ酸残基 2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 7、2 9 7、3 1 8、3 2 0、3 2 2、3 3 0、および / または 3 3 1 から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を、抗体が、エフェクターリガンドに対する親和性の変更を示すが、親抗体の抗原結合能力を保持するように、異なるアミノ酸残基と置換することができる。親和性の変更されるエフェクターリガンドは、例えば、F c 受容体または C 1 補体成分であってもよい。この手法は、両方とも Winter らによる米国特許第 5 , 6 2 4 , 8 2 1 号および第 5 , 6 4 8 , 2 6 0 号にさらに詳細に記載されている。

【 0 1 1 7 】

一部の例では、アミノ酸残基 3 2 9、3 3 1、および 3 2 2 から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を、抗体が、C 1 q 結合の変更および / または補体依存性細胞傷害 (C D C) の低減もしくは消失を示すように、異なるアミノ酸残基と置換することができる。この手法は、Idusogie らによる米国特許第 6 , 1 9 4 , 5 5 1 号にさらに詳細に記載されている。

【 0 1 1 8 】

一部の例では、アミノ酸 2 3 1 および 2 3 9 位内の 1 つまたは複数のアミノ酸残基を変更し、それにより抗体が補体を固定する能力を変更する。この手法は、Bodmer らによる P C T 公開第 9 4 / 2 9 3 5 1 号にさらに記載されている。一部の例では、以下の位置の 1 つまたは複数のアミノ酸を修飾することにより、抗体依存性細胞性細胞傷害 (A D C C) を減少させるように、および / または F c 受容体に対する親和性を減少させるように、F c 領域を修飾することができる : 2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 8、2 3 9、2 4 0、2 4 1、2 4 3、2 4 4、2 4 5、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 2、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 8、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 0、2 7 2、2 7 6、2 7 8、2 8 0、2 8 3、2 8 5、2 8 6、2 8 9、2 9 0、2 9 2、2 9 3、2 9 4、2 9 5、2 9 6、2 9 8、2 9 9、3 0 1、3 0 3、3 0 5、3 0 7、3 0 9、3 1 2、3 1 3、3 1 5、3 2 0、3 2 2、3 2 4、3 2 5、3 2 6、3 2 7、3 2 9、3 3 0、3 3 1、3 3 2、3 3 3、3 3 4、3 3 5、3 3 7、3 3 8、3 4 0、3 6 0、3 7 3、3 7 6、3 7 8、3 8 2、3 8 8、3 8 9、3 9 8、4 1 4、4 1 6

10

20

30

40

50

、 4 1 9、 4 3 0、 4 3 3、 4 3 4、 4 3 5、 4 3 6、 4 3 7、 4 3 8 または 4 3 9。例示的な置換としては、 2 3 6 A、 2 3 9 D、 2 3 9 E、 2 6 8 D、 2 6 7 E、 2 6 8 E、 2 6 8 F、 3 2 4 T、 3 3 2 D、 および 3 3 2 E が挙げられる。例示的な変異体としては、 2 3 9 D / 3 3 2 E、 2 3 6 A / 3 3 2 E、 2 3 6 A / 2 3 9 D / 3 3 2 E、 2 6 8 F / 3 2 4 T、 2 6 7 E / 2 6 8 F、 2 6 7 E / 3 2 4 T、 および 2 6 7 E / 2 6 8 F 7 3 2 4 T が挙げられる。Fc になすことができる他の Fc 修飾は、Fc R および / または補体タンパク質に対する結合を低減または除去し、それにより ADCC、ADCP、および CDC などの Fc 媒介性エフェクター機能を低減または除去するための修飾である。例示的な修飾としては、 2 3 4、 2 3 5、 2 3 6、 2 3 7、 2 6 7、 2 6 9、 3 2 5、 3 2 8、 3 3 0、 および / または 3 3 1 (例えば、 3 3 0 および 3 3 1) 位における置換、挿入、および欠失が挙げられるが、それらに限定されない。この場合、付番は EU インデックスによるものである。例示的な置換としては、 2 3 4 A、 2 3 5 E、 2 3 6 R、 2 3 7 A、 2 6 7 R、 2 6 9 R、 3 2 5 L、 3 2 8 R、 3 3 0 S、 および 3 3 1 S (例えば、 3 3 0 S および 3 3 1 S) が挙げられるが、それらに限定されない。この場合、付番は EU インデックスによるものである。Fc 変異体は、 2 3 6 R / 3 2 8 R を含んでいてもよい。Fc R および補体相互作用を低減するための他の修飾としては、置換 2 9 7 A、 2 3 4 A、 2 3 5 A、 2 3 7 A、 3 1 8 A、 2 2 8 P、 2 3 6 E、 2 6 8 Q、 3 0 9 L、 3 3 0 S、 3 3 1 S、 2 2 0 S、 2 2 6 S、 2 2 9 S、 2 3 8 S、 2 3 3 P、 および 2 3 4 V、ならびに突然変異的もしくは酵素的手段により、またはタンパク質をグリコシル化しない細菌などの生物体での産生により、 2 9 7 位のグリコシル化を除去することが挙げられる。これらおよび他の修飾は、Strohl、2 0 0 9 年、Current Opinion in Biotechnology 2 0 巻： 6 8 5 ~ 6 9 1 頁に概説がある。例えば、ヒト IgG1 . 3 Fc 定常領域は、L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、および G 2 3 7 A 置換を含む。IgG1 f a . P 2 3 8 K (または IgG1 . P 2 3 8 K) は、P 2 3 8 K 置換を含む。IgG1 . 1 f は、L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、G 2 3 7 A、A 3 3 0 S、および P 3 3 1 S 置換を含む。

【 0 1 1 9 】

また、阻害性受容体 Fc R I I b に対する親和性を増強する Fc 変異体を使用することができる。そのような変異体は、Fc 融合タンパク質に、例えば、B 細胞および単球を含む、Fc R I I b 細胞に関連する免疫調節活性を提供することができる。一実施形態では、Fc 変異体は、1 つまたは複数の活性化受容体と比べて、Fc R I I b に対する選択的に増強された親和性を提供する。Fc R I I b に対する結合を変更するための修飾としては、EU インデックスによる、 2 3 4、 2 3 5、 2 3 6、 2 3 7、 2 3 9、 2 6 6、 2 6 7、 2 6 8、 3 2 5、 3 2 6、 3 2 7、 3 2 8、 3 3 0、 3 3 1、 および 3 3 2 からなる群から選択される位置における 1 つまたは複数の修飾が挙げられる。Fc R I I b 親和性を増強するための例示的な置換としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる： 2 3 4 A、 2 3 4 D、 2 3 4 E、 2 3 4 F、 2 3 4 W、 2 3 5 D、 2 3 5 E、 2 3 5 F、 2 3 5 R、 2 3 5 Y、 2 3 6 D、 2 3 6 N、 2 3 7 A、 2 3 7 D、 2 3 7 N、 2 3 9 D、 2 3 9 E、 2 6 6 M、 2 6 7 D、 2 6 7 E、 2 6 8 D、 2 6 8 E、 3 2 7 D、 3 2 7 E、 3 2 8 F、 3 2 8 W、 3 2 8 Y、 3 3 0 S、 3 3 1 S、 および 3 3 2 E。例示的な置換としては、 2 3 5 Y、 2 3 6 D、 2 3 9 D、 2 6 6 M、 2 6 7 E、 2 6 8 D、 2 6 8 E、 3 2 8 F、 3 2 8 W、 および 3 2 8 Y が挙げられる。Fc R I I b に対する結合を増強するための他の Fc 変異体としては、 2 3 5 Y / 2 6 7 E、 2 3 6 D / 2 6 7 E、 2 3 9 D / 2 6 8 D、 2 3 9 D / 2 6 7 E、 2 6 7 E / 2 6 8 D、 2 6 7 E / 2 6 8 E、 および 2 6 7 E / 3 2 8 F が挙げられる。

【 0 1 2 0 】

Fc R および補体相互作用を増強するための他の修飾としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる：置換 2 9 8 A、 3 3 3 A、 3 3 4 A、 3 2 6 A、 2 4 7 1、 3 3 9 D、 3 3 9 Q、 2 8 0 H、 2 9 0 S、 2 9 8 D、 2 9 8 V、 2 4 3 L、 2 9 2 P、 3 0 0 L、 3 9 6 L、 3 0 5 1、 および 3 9 6 L。これらおよび他の修飾は、Strohl、2 0 0 9 年、Current Opinion in Biotechnology 2 0 巻： 6 8 5 ~ 6 9 1 頁に概説

10

20

30

40

50

がある。Fc 受容体に対する結合を増加させるFc修飾としては、Fc領域のアミノ酸238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、279、280、283、285、298、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、312、315、324、327、329、330、335、337、338、340、360、373、376、379、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438、または439位の任意の1つまたは複数におけるアミノ酸修飾が挙げられる。この場合、Fc領域の残基の付番は、国際公開第00/42072号にあるようなEUIンデックスの付番である。

【0121】

任意選択で、Fc領域は、当業者に公知の追加のおよび/または代替的な位置に天然に存在しないアミノ酸残基を含んでいてもよい(例えば、米国特許第5,624,821号、第6,277,375号、第6,737,056号、第6,194,551号、第7,317,091号、第8,101,720号、PCX国際公開第00/42072号、国際公開第01/58957号、国際公開第02/06919号、国際公開第04/016750号、国際公開第04/029207号、国際公開第04/035752号、国際公開第04/074455号、国際公開第04/099249号、国際公開第04/063351号、国際公開第05/070963号、国際公開第05/040217号、国際公開第05/092925号、および国際公開第06/020114号を参照)。

【0122】

そのリガンドに対するFc領域の親和性および結合特質は、これらに限定されないが、平衡法(例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)またはラジオイムノアッセイ(RIA))または動力学法(例えば、ピアコア解析)、ならびに間接結合アッセイ、競合阻害アッセイ、蛍光共鳴エネルギー転移(FRET)、ゲル電気泳動、およびクロマトグラフィー(例えば、ゲル濾過)などの他の方法を含む、当該技術分野で公知の様々なインビトロアッセイ法(生化学または免疫学ベースのアッセイ)で決定することができる。これらおよび他の方法は、調査されている成分の1つまたは複数にある標識を使用することができ、および/またはこれらに限定されないが、色素原性、蛍光性、発光性、または同位体性標識を含む様々な検出方法を使用することができる。結合親和性および動力学の詳細な説明は、Paul, W. E.編、Fundamental immunology、第4版、Lippincott-Raven, Philadelphia、フィラデルフィア(1999年)に見出すことができる。この文献では、抗体-免疫原相互作用に着目している。

【0123】

ある特定の実施形態では、抗体は、その生物学的半減期が増加するように修飾されている。種々の手法が可能である。例えば、これは、FcRnに対するFc領域の結合親和性を増加させることによりなすことができる。例えば、米国特許第6,277,375号に記載のように、以下の残基:252、254、256、433、435、436の1つまたは複数を突然変異させることができる。具体的な例示的な置換としては、以下のもの:T252L、T254S、および/またはT256Fの1つまたは複数が挙げられる。あるいは、生物学的半減期を増加させるために、Prestaらによる米国特許第5,869,046号および第6,121,022号に記載のように、IgGのFc領域のCH2ドメインの2つのループから得られるサルベージ受容体結合エピトープを含むようにCH1またはCL領域内で抗体を変更してもよい。FcRnに対する結合を増加させる、および/または薬物動態学的特質を向上させる他の例示的な変異体としては、例えば、2591、308F、428L、428M、434S、4341、434F、434Y、および434X1を含む、259、308、428、および434位における置換が挙げられる。FcRnに対するFc結合を増加させる他の変異体としては、以下のものが挙げられる:250E、250Q、428L、428F、250Q/428L(Hintonら2004年、J. Biol. Chem., 279巻(8号):6213~6216頁、Hintonら2006年、Journal of Immunology、176巻:346~356頁)、256A、272A、286

10

20

30

40

50

A、305A、307A、307Q、311A、312A、376A、378Q、380A、382A、434A (Shieldsら、Journal of Biological Chemistry、2001年、276巻(9号): 6591~6604頁)、252F、252T、252Y、252W、254T、256S、256R、256Q、256E、256D、256T、309P、311S、433R、433S、4331、433P、433Q、434H、434F、434Y、252Y/254T/256E、433K/434F/436H、308T/309P/311S (Dall'Acquaら Journal of Immunology、2002年、169巻: 5171~5180頁、Dall'Acquaら、2006年、Journal of Biological Chemistry 281巻: 23514~23524頁)。FcRn結合を調節するための他の修飾は、Yeungら、2010年、J Immunol、182巻: 7663~7671頁に記載されている。

10

【0124】

ある特定の実施形態では、特定の生物学的特性を有するハイブリッドIgGアイソタイプを使用してもよい。例えば、IgG1/IgG3ハイブリッド変異体は、2つのアイソタイプが異なる位置において、CH2および/またはCH3領域のIgG1位置を、IgG3に由来するアミノ酸と置換することにより構築することができる。したがって、1つまたは複数の置換、例えば、274Q、276K、300F、339T、356E、358M、384S、392N、397M、4221、435R、および436Fを含むハイブリッド変異体IgG抗体を構築してもよい。本明細書に記載の一部の実施形態では、IgG1/IgG2ハイブリッド変異体は、2つのアイソタイプが異なる位置において、CH2

20

【0125】

さらに、FcRI、FcRII、FcRIII、およびFcRnに対するヒトIgG1の結合部位がマッピングされており、結合の向上を示す変異体が報告されている(Shields, R.L.ら(2001年) J. Biol. Chem. 276巻: 6591~6604を参照)。256、290、298、333、334、および339位における特定の突然変異が、FcRIIIに対する結合を向上させることが示された。加えて、以下の組合せ突然変異体: T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A、およびS298A/E333A/K334Aは、FcRIII結合を向上させることが示され、これらは、FcRIIIa結合およびADCC活性の増強を呈することが示されている(Shieldsら、2001年)。カニクイザルにおいてFcRIIIaに対する親和性の最も大きな増加、FcRIIb結合の減少、および強力な細胞傷害活性を示したS239D/I332EおよびS239D/I332E/A330L突然変異を有する変異体を含む、FcRIIIaに対する結合が強力に増強された他のIgG1変異体が特定されている(Lazarら、2006年)。アレムツズマブ(CD52特異的)、トラスツズマブ(HER2/neu特異的)、リツキシマブ(CD20特異的)、およびセツキシマブ(EGFR特異的)などの抗体への三重突然変異の導入は、インビトロでは非常に増強されたADCC活性に翻訳され、S239D/I332E変異体は、サルにおいてB細胞を枯渇させる能力の増強を示した(Lazarら、2006年)。加えて、B細胞悪性腫瘍および乳がんのモデルでヒトFcRIIIaを発現するトランスジェニックマウスにおいてFcRIIIaに対する結合の増強および同時にADCC活性の増強を示したL235V、F243L、R292P、Y300L、およびP396L突然変異を含むIgG1突然変異体が特定されている(Stavenhagenら、2007年; Nordstromら、2011年)。使用することができる他のFc突然変異体としては、以下のものが挙げられる: S298A/E333A/L334A、S239D/I332E、S239D/I332E/A330L、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L、お

30

40

50

よび M 4 2 8 L / N 4 3 4 S。

【 0 1 2 6 】

ある特定の実施形態では、F c R に対する結合が低減された F c が選択される。F c R 結合が低減された例示的な F c、例えば、I g G 1 F c は、以下の 3 つのアミノ酸置換：L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、および G 2 3 7 A を含む。

【 0 1 2 7 】

ある特定の実施形態では、補体結合が低減された F c が選択される。補体結合が低減された例示的な F c、例えば、I g G 1 F c は、以下の 2 つのアミノ酸置換：A 3 3 0 S および P 3 3 1 S を有する。

【 0 1 2 8 】

ある特定の実施形態では、エフェクター機能を本質的に有していしない F c が選択される。つまり、それは、F c R に対する結合が低減されており、補体結合が低減されている。エフェクターレスである例示的な F c、例えば、I g G 1 F c は、以下の 5 つの突然変異：L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、G 2 3 7 A、A 3 3 0 S、および P 3 3 1 S を含む。

【 0 1 2 9 】

I g G 4 定常ドメインを使用する場合、I g G 1 のヒンジ配列を模倣し、それにより I g G 4 分子を安定させる置換 S 2 2 8 P を含んでいてもよい。

【 0 1 3 0 】

また、国際公開第 2 0 1 7 / 0 8 7 6 7 8 号または国際公開第 2 0 1 6 0 8 1 7 4 6 号に記載されている F c 修飾を使用してもよい。

【 0 1 3 1 】

ある特定の実施形態では、抗体のグリコシル化が、修飾される。例えば、非グリコシル化抗体を作製してもよい（つまり、抗体はグリコシル化を欠如する）。グリコシル化は、例えば、抗原に対する抗体の親和性を増加させるように変更することができる。そのような糖（炭水化物）修飾は、例えば、抗体配列内のグリコシル化の 1 つまたは複数の部位を変更することにより達成することができる。例えば、1 つまたは複数の可変領域フレームワークグリコシル化部位の排除をもたらし、それによりその部位でのグリコシル化を排除する 1 つまたは複数のアミノ酸置換をなすことができる。そのような非グリコシル化は、抗原に対する抗体の親和性を増加させる場合がある。そのような手法は、C o r a による米国特許第 5 , 7 1 4 , 3 5 0 号および第 6 , 3 5 0 , 8 6 1 号にさらに詳細に記載されている。

【 0 1 3 2 】

定常領域の N 2 9 7 におけるグリコシル化は、N 2 9 7 残基を、別の残基、例えば N 2 9 7 A に突然変異させることにより、および / または隣接アミノ酸、例えば 2 9 8 を突然変異させ、それにより N 2 9 7 でのグリコシル化を低減させることにより防止することができる。

【 0 1 3 3 】

それに加えてまたはその代わりに、フコシル残基の量が低減されている低フコシル化抗体またはバイセクト G 1 c N a c 構造が増加されている抗体など、変更されたタイプのグリコシル化を有する抗体を作製してもよい。そのような変更されたグリコシル化パターンは、抗体の A D C C 能力を増加させることが実証されている。そのような糖（炭水化物）修飾は、例えば、変更されたグリコシル化機構を有する宿主細胞で抗体を発現することにより達成することができる。変更されたグリコシル化機構を有する細胞は、当該技術分野に記載されており、本明細書に記載されている組換え抗体を発現させ、それによりグリコシル化が変更された抗体を産生するための宿主細胞として使用することができる。例えば、Hanai らによる欧州特許第 1 , 1 7 6 , 1 9 5 号には、フコシルトランスフェラーゼをコードする機能的に分断された F U T 8 遺伝子を有し、そのためそのような細胞株で発現された抗体が低フコシル化を示す細胞株が記載されている。Presta による P C T 公開第 0 3 / 0 3 5 8 3 5 号には、A s n (2 9 7) に連結されている糖（炭水化物）にフコースを付着させる能力が低減されており、また、その宿主細胞で発現される抗体の低フコシル

10

20

30

40

50

化をもたらす変異体CHO細胞株Led3細胞が記載されている(Shields, R.L.ら(2002年)J. Biol. Chem. 277巻: 26733~26740頁も参照)。UmanaらのPCT公開第99/54342号には、糖タンパク質修飾グリコシルトランスフェラーゼ(例えば、ベータ(1,4)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIII(GnTIIII))を発現するように操作されており、そのため、操作された細胞株で発現される抗体が、パイセクトGlcNac構造の増加を示し、それにより抗体のADCC活性の増加がもたらされる細胞株が記載されている(Umanaら(1999年)Nat. Biotech. 17巻: 176~180頁も参照)。

【0134】

本明細書に記載されている抗体の別の修飾はペグ化である。抗体をペグ化して、例えば、抗体の生物学的(例えば、血清)半減期を増加させることができる。抗体のペグ化には、典型的には、抗体またはその断片を、1つまたは複数のPEG基が抗体または抗体断片に付着されることになる条件下で、PEGの反応性エステルまたはアルデヒド誘導体などの、ポリエチレングリコール(PEG)と反応させる。一部の実施形態では、ペグ化は、反応性PEG分子(または類似の反応性水溶性ポリマー)とのアシル化反応またはアルキル化反応により実施される。本明細書で使用される場合、用語「ポリエチレングリコール」は、モノ(CI-CIO)アルコキシ-もしくはアリアルコキシ-ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール-マレイミドなどの他のタンパク質を誘導体化するために使用されているPEGの形態をいずれも包含することが意図されている。ある特定の
実施形態では、ペグ化される抗体は、非グリコシル化抗体である。タンパク質をペグ化
するための方法は、当該技術分野で公知であり、本明細書に記載されている抗体に適用する
ことができる。例えば、Nishimuraらによる欧州特許第0154316号およびIshikawa
らによる欧州特許第0401384号を参照されたい。

【0135】

核酸および宿主細胞

また、抗体またはその重鎖もしくは軽鎖またはその部分をコードする核酸が提供される。例示的な核酸は、配列表に提供されている。配列表の核酸に対して、少なくとも80%、85%、90%、95%、97%、98%、または99%である任意の核酸が、本明細書に包含される。本明細書で提供されている抗体をコードする核酸を含む組成物も包含され、それらを含む細胞、ならびに抗VISTA抗体をコードする核酸で形質転換された細胞を培養すること、および抗体を培地または細胞から単離することを含む、抗体を調製するための方法も包含される。

【0136】

VISTA-ECD結合Abおよび関連する薬学的組成物を使用する治療方法

ある特定の実施形態では、低pHではVISTAに結合し、例えば中性または生理的pHでは有意な結合を欠如する抗VISTA抗体は、VISTAアンタゴニスト抗体、つまりVISTAの作用を阻害し、そのため免疫応答が刺激される抗体であってもよい。そのような抗体は、増殖性疾患(良性または悪性)、がん、および感染性疾患(例えば、ウイルス感染症)などの、免疫系または免疫応答の刺激が望ましい疾患を治療するために使用することができる。

【0137】

ある特定の実施形態では、低pHではVISTAに結合し、例えば中性または生理的pHでは有意な結合を欠如する抗VISTA抗体は、VISTAアゴニスト抗体、つまりVISTAの作用を増加させ、そのため免疫応答が阻害される抗体であってもよい。そのような抗体は、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、セリアック病、シェーグレン症候群(Sjogren's syndrome)、グレーブス病、炎症性腸疾患、乾癬、強直性脊椎炎、移植片対宿主病、アレルギー、および喘息などの自己免疫疾患および炎症状態などの、免疫系または免疫応答の阻害が望ましい疾患を治療するために使用することができる。

【0138】

本明細書に記載されている抗体は、例えば、がんの治療に使用することができる。一部

の実施形態では、がんを治療するための方法であって、本明細書に記載されている有効量の抗体を患者に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、A b は、抗原特異的免疫応答など、患者の免疫応答を始動または増強することができる。一部の実施形態では、A b は、T細胞活性を刺激することができる。一部の実施形態では、A b は、患者の少なくとも1つの腫瘍の増殖を阻害することができる。

【0139】

本明細書には、がんを有する対象を治療する方法であって、対象に、本明細書に記載されている治療の有効量の抗V I S T A抗体を、対象が治療されるように投与することを含む方法が提供される。抗V I S T A抗体は、単独で使用してもよい。あるいは、抗V I S T A抗体は、下記にさらに記載されているように、別の作用剤と併せて使用してもよい。

【0140】

本明細書に記載のような酸性条件下でV I S T A - E C Dタンパク質に特異的に結合するA bで治療することができるがんの例としては、これらに限定されないが、癌、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病が挙げられる。また、本明細書に記載されているA bで治療することができるがんとしては、典型的には免疫療法に応答性であるがん、および典型的には免疫療法に応答性ではないものが挙げられる。また、治療することができるがんとしては、V I S T A陽性がん、例えば、V I S T A陽性腫瘍浸潤細胞を有するがん、例えば、リンパ球、骨髄、または単球細胞を挙げることができる。がんは、固形腫瘍を有するがんであってもよく、または血液悪性腫瘍（液性腫瘍）であってもよい。

【0141】

治療するがんの非限定的な例としては、以下のものが挙げられる：扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮非小細胞肺癌（N S C L C）、非扁平上皮N S C L C、神経膠腫、胃腸がん、腎がん（例えば、明細胞癌）、卵巣がん、肝臓がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、（例えば、腎細胞癌（R C C））、前立腺がん（例えば、ホルモン不応性前立腺腺癌）、甲状腺がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、膠芽細胞腫（多形神経膠芽腫）、子宮頸がん、胃（s t o m a c h）がん、膀胱がん、肝がん、乳がん、結腸癌、および頭頸部がん（または癌）、胃（g a s t r i c）がん、胚細胞腫瘍、小児肉腫、副鼻腔ナチュラルキラー、メラノーマ、（例えば、皮膚または眼内悪性腫瘍メラノーマなどの、転移性悪性腫瘍メラノーマ）、骨がん、皮膚がん、子宮がん、肛門部がん、睪丸がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌、外陰癌、食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児期固形腫瘍、尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（C N S）の新生物、原発性C N Sリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎腫瘍、脳がん、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、T細胞リンパ腫、石綿により誘導されるものを含む環境誘導性がん、ウイルス関連がんまたはウイルス由来のがん（例えば、ヒトパピローマウイルス（H P V関連またはH P V由来腫瘍））、ならびに2つの主な血液細胞システムのいずれかに由来する血液悪性腫瘍、つまり、すべてのタイプの白血病、リンパ腫、および骨髄腫、例えば、急性白血病（A L L）、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性リンパ球性白血病（C L L）、および慢性骨髄性白血病（C M L）、未分化A M L（M O）、骨髄芽球性白血病（M 1）、骨髄芽球性白血病（M 2；細胞成熟を伴う）、前骨髄球性白血病（M 3またはM 3変異体 [M 3 V]）、骨髄単球性白血病（好酸球増加症 [M 4 E]を伴うM 4またはM 4変異体）、単球性白血病（M 5）、赤白血病（M 6）、巨核芽球性白血病（M 7）、単離された顆粒球性肉腫、および緑色腫などの、急性、慢性、リンパ球性、および/または骨髄性白血病などの、骨髄細胞株（顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージ、およびマスト細胞を産生する）またはリンパ系細胞株（B、T、N K、および形質細胞を産生する）；ホジキンリンパ腫（H L）、非ホジキンリンパ腫（N H L）、B細胞血液悪性腫瘍、例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、リンパ形質細胞様リンパ腫、単球様B細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ系組織（M A L T）リンパ腫、未分化（例えば、K i 1 +）大型細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫/白血病、マントル細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、腸管T細胞リンパ腫、縦隔原発B細胞性リンパ腫、前駆T - リンパ

10

20

30

40

50

芽球性リンパ腫、T-リンパ芽球性リンパ腫などのリンパ腫；ならびにリンパ腫／白血病（T-Lbly / T-ALL）、末梢T-細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、移植後リンパ増殖性疾患、真性組織球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、B細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫（LBL）、リンパ系系統の造血器腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、びまん性大型B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性組織球性リンパ腫（DHL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆B-リンパ芽球性リンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫（CTLC）（菌状息肉症またはセザリ-症候群とも呼ばれる）、およびワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症を伴うリンパ形質細胞性リンパ腫（LP L）；IgG骨髄腫、軽鎖骨髄腫、非分泌性骨髄腫、くすぶり型骨髄腫（インドレント骨髄腫とも呼ばれる）、孤在性形質細胞腫、および多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、毛様細胞リンパ腫などの骨髄腫；線維肉腫および横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma）を含む、骨髄系統の造血器腫瘍、間葉系由来の腫瘍；星状細胞腫、シュワン腫を含む、精上皮腫、奇形癌、中枢神経および末梢神経の腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫、および骨肉腫を含む間葉系由来の腫瘍；ならびに、メラノーマ、色素性乾皮症、ケラトアkantoma、精上皮腫、甲状腺濾胞性がん、および奇形癌、リンパ系系統の造血器腫瘍、例えば、これらに限定されないが、小細胞および大脳様細胞タイプのものを含むT-前リンパ球性白血病（T-PLL）などのT細胞障害を含むT細胞およびB細胞腫瘍を含む他の腫瘍；T細胞タイプの大型顆粒リンパ球白血病（LGL）；a / d T-NHL 肝脾リンパ腫；末梢／胸腺後T細胞リンパ腫（多形性および免疫芽細胞性サブタイプ）；血管中心性（鼻腔）T細胞リンパ腫；頭頸部のがん、腎がん、直腸がん、甲状腺がん；急性骨髄リンパ腫、ならびに上記がんの任意の組合せ。また、本明細書に記載されている方法は、転移性がん、切除不能不応性がん（例えば、以前の免疫療法、例えばブロックングCTLA-4またはPD-1抗体に不応性のがん）および／または再発性がんの治療に使用することができる。

【0142】

一部の実施形態では、がんを治療するための方法であって、本明細書に記載されているような、酸性条件でh u V I S T Aに特異的に結合する単離された抗体を、がんを有する対象に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、がんを治療するための本明細書に記載されている抗体の使用が提供される。

【0143】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている抗体は、以前の治療、例えば、免疫腫瘍学的もしくは免疫療法薬による以前の治療に対して不適切な応答を示すかまたは進行するがんを有する患者に投与される。一部の実施形態では、がんは、以前の治療に不応性または抵抗性である。本来的に不応性もしくは抵抗性（例えば、PD-1経路アンタゴニストに不応性）であっても、または抵抗性もしくは不応性状態は獲得性であってもよい。例えば、本明細書に記載されている抗体は、第1療法に非応答性であるかもしくは十分に応答性でない対象、または治療、例えば抗PD-1経路アンタゴニスト治療後に疾患進行を示す対象に、単独でまたは別の療法（例えば、抗PD-1経路アンタゴニスト療法）と組み合わせてのいずれかで投与してもよい。他の実施形態では、本明細書に記載されている抗体は、以前に免疫腫瘍学的作用剤、例えばPD-1経路アンタゴニストを受容していない（つまり、治療されていない）患者に投与される。

【0144】

ある特定の実施形態では、対象のがんを治療するための方法は、まず、対象の腫瘍の腫瘍突然変異負荷（TMB、tumor mutational burden）を決定すること、およびその結果に基づいて、例えば、高TMBを有することが見出された対象に抗V I S T A抗体を投与することを含む。

【0145】

免疫刺激剤との組合せ

一部の実施形態では、本明細書に記載のような抗体、例えば本明細書に記載されているアンタゴニストV I S T A抗体は、少なくとも1つの免疫刺激剤と組み合わせて投与され

10

20

30

40

50

る。例えば、治療剤は、一緒に注入してもよく、またはほぼ同時に注射してもよい。一部の実施形態では、抗体および少なくとも1つの免疫刺激剤は、順次的に投与される。例えば、一部の実施形態では、抗体は、少なくとも1つの免疫刺激剤の前にまたは後で、2つの治療剤が、30分、60分、90分、120分、3時間、6時間、12時間、24時間、36時間、48時間、3日間、5日間、7日間、または2週間の時間を置いて投与されるように順次的に投与される。

【0146】

一部の実施形態では、抗体の少なくとも1用量、少なくとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも5用量、または少なくとも10用量が、少なくとも1つの免疫刺激剤を投与する前に投与される。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤の少なくとも1用量、少なくとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも5用量、または少なくとも10用量が、抗体の投与前に投与される。一部の実施形態では、免疫刺激剤の最後の用量は、抗体の最初の用量の少なくとも1、2、3、5日、もしくは10日、または1、2、3、5、12、もしくは24週間前に投与される。一部の実施形態では、抗体の最後の用量は、少なくとも1つの免疫刺激剤の最初の用量の少なくとも1、2、3、5日、もしくは10日、または1、2、3、5、12、もしくは24週間前に投与される。一部の実施形態では、対象は、少なくとも1つの免疫刺激剤による治療を受けたことがあるかまたは受けている最中であり、VISTA-EC2結合性抗体が、治療レジメンに追加される。

【0147】

一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、T細胞の活性化の阻害剤のアンタゴニストを含むが、一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、T細胞の活性化の刺激因子のアゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、CTLA4、LAG-3、PD-1、PD-L1、ガレクチン1、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD25、CD69、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM1、TIM3、TIM4、ILT4、IL-6、IL-10、TGF、VEGF、KIR、LAG-3、アデノシンA2A受容体、PI3Kデルタ、またはIDOのアンタゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD40、CD40L、DR3、CD28H、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IFN、STINGのアゴニスト、またはTLR2/4アゴニストなどのツール様受容体アゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、B7-1、B7-2、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、およびB7-H6などのB7ファミリーの膜結合タンパク質の別のメンバーに結合する作用剤を含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、CD40、CD40L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、EDA1、EDA2、TACI、APRIL、BCMA、LT α R、LIGHT、D δ R3、HVEM、VEGL/TL1A、TRAMP/DR3、TNFR1、TNF、TNFR2、TNF、1 α 2、FAS、FASL、REL γ T、DR6、TROY、またはNGFなどのTNF受容体ファミリーのメンバーまたはTNF受容体ファミリーのメンバーに結合する共刺激性もしくは共阻害性分子に結合する作用剤を含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、IL-6、IL-10、TGF、VEGFなどのT細胞活性化を阻害するサイトカインをアンタゴニズまたは阻害する作用剤を含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、およびIFNなどのT細胞活性化を刺激するサイトカインのアゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、CXCR

10

20

30

40

50

2、CXCR4、CCR2、またはCCR4などのケモカインのアンタゴニストを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、抗体を含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの免疫刺激剤は、メソテリン標的ワクチンまたはCRS-207などの弱毒化リステリアがんワクチンなどのワクチンを含んでいてもよい。

【0148】

例えば、本明細書に記載されている抗VISTA抗体は、以下の作用剤の1つまたは複数と共に投与することができる。

【0149】

(1) CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、およびLAG-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、TIM-3、およびTIM-4などのT細胞活性化を阻害するタンパク質（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）のアンタゴニスト（阻害剤またはブロッキング剤）、ならびに/または(2) B7-1、B7-2、CD28、4-1BB（CD137）、4-1BBL、GITR、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、CD70、CD27、CD40、DR3、およびCD28HなどのT細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト。

【0150】

がんを治療するために本明細書に記載されている抗VISTA抗体と組み合わせることができる例示的な作用剤としては、以下のものが挙げられる：YERVOY（登録商標）（イピリムマブ）またはトレメリムマブ（CTLA-4に対する）、ガリキシマブ（B7-1に対する）、BMS-936558（PD-1に対する）、MK-3475（PD-1に対する）、アテゾリズマブ（TECENTRIQ（登録商標））、アベルマブ、デュルバルマブ、AMP224（B7DCに対する）、BMS-936559（B7-H1に対する）、MPDL3280A（B7-H1に対する）、MEDI-570（ICOSに対する）、AMG557（B7H2に対する）MGA271（B7H3に対する）、IMP321（LAG-3に対する）、BMS-663513（CD137に対する）、PF-05082566（CD137に対する）、CDX-1127（CD27に対する）、抗OX40（Providence Health Services）、huMAbOX40L（OX40Lに対する）、アタシセプト（TACIに対する）、CP-870893（CD40に対する）、ルカツムマブ（CD40に対する）、ダセツズマブ（CD40に対する）、ムロモナブ-CD3（CD3に対する）；抗GITR抗体MK4166、TRX518、Medi1873、INBRX-110、LK2-145、GWN-323、GITRL-Fc、またはそれらの任意の組合せ。

【0151】

がんを治療するために抗VISTA抗体と組み合わせることができる他の分子としては、NK細胞の阻害性受容体のアンタゴニスト、またはNK細胞の活性化受容体のアゴニスト、例えばKIRのアンタゴニスト（例えば、リリルマブ）が挙げられる。

【0152】

T細胞活性化は、可溶性サイトカインによっても調節することができる。一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、T細胞活性化を阻害することを企図したサイトカインのアンタゴニスト、またはT細胞活性化を刺激するサイトカインアゴニストと組み合わせて投与することができる。例えば、抗VISTA抗体は、(i) T細胞活性化を阻害するIgSFファミリーもしくはB7ファミリーもしくはTNFファミリーのタンパク質のアンタゴニスト（または阻害剤もしくはブロッキング剤）、またはT細胞活性化を阻害するサイトカイン（例えば、IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF；「免疫抑制性サイトカイン」）のアンタゴニスト、および/あるいは(ii) IgSFファミリー、B7ファミリー、もしくはTNFファミリーの刺激性受容体の、またはT細胞活性化を刺激するサイトカインのアゴニストと組み合わせて使用することができる。

【0153】

10

20

30

40

50

併用療法のためのさらに他の作用剤としては、R G 7 1 5 5（国際公開第 1 1 / 7 0 0 2 4 号、国際公開第 1 1 / 1 0 7 5 5 3 号、国際公開第 1 1 / 1 3 1 4 0 7 号、国際公開第 1 3 / 8 7 6 9 9 号、国際公開第 1 3 / 1 1 9 7 1 6 号、国際公開第 1 3 / 1 3 2 0 4 4 号）または F P A - 0 0 8（国際公開第 1 1 / 1 4 0 2 4 9 号、国際公開第 1 3 1 6 9 2 6 4 号、国際公開第 1 4 / 0 3 6 3 5 7 号）を含む C S F - 1 R アンタゴニスト抗体などの C S F - 1 R アンタゴニストを含むが、それらに限定されない、マクロファージまたは単球を阻害または枯渇させる作用剤が挙げられる。

【 0 1 5 4 】

また、抗 V I S T A 抗体は、T G F - シグナル伝達を阻害する作用剤と共に投与することができる。

10

【 0 1 5 5 】

抗 V I S T A 抗体と組み合わせることができる追加の作用剤としては、腫瘍抗原提示を増強する作用剤、例えば、樹状細胞ワクチン、G M - C S F 分泌細胞ワクチン、C p G オリゴヌクレオチド、およびイミキモド、または腫瘍細胞の免疫原性を増強する治療剤（例えば、アントラサイクリン類）が挙げられる。

【 0 1 5 6 】

抗 V I S T A 抗体と組み合わせることができるさらに他の治療剤としては、T r e g 細胞を枯渇またはブロックする治療剤、例えば、C D 2 5 に特異的に結合する作用剤が挙げられる。

【 0 1 5 7 】

20

抗 V I S T A 抗体と組み合わせることができる別の治療剤は、インドールアミンジオキシゲナーゼ（dioxigenase）（I D O）、ジオキシゲナーゼ、アルギナーゼ、または一酸化窒素合成酵素などの代謝酵素を阻害する治療剤である。

【 0 1 5 8 】

抗 V I S T A 抗体と共に使用することができる別のクラスの作用剤としては、アデノシンの形成を阻害する作用剤、例えば C D 7 3 阻害剤、またはアデノシン A 2 A 受容体を阻害する作用剤が挙げられる。

【 0 1 5 9 】

がんを治療するために抗 V I S T A 抗体と組み合わせることができる他の治療剤としては、T 細胞アネルギーまたは疲弊を逆行 / 予防する治療剤、ならびに腫瘍部位での自然免疫活性化および / または炎症を始動させる治療剤が挙げられる。

30

【 0 1 6 0 】

がんを治療するために抗 V I S T A 抗体と組み合わせることができる他の治療剤としては、例えば、H u M a x（登録商標）- I L 8 による、I L - 8 をブロックする治療剤が挙げられる。

【 0 1 6 1 】

抗 V I S T A 抗体は、1 つよりも多くの免疫腫瘍学的作用剤と組み合わせることができる、例えば、以下のものの 1 つまたは複数など、免疫経路の複数の要素を標的とするためのコンビナトリアル手法と組み合わせることができる：腫瘍抗原提示を増強する治療剤（例えば、樹状細胞ワクチン、G M - C S F 分泌細胞ワクチン、C p G オリゴヌクレオチド、イミキモド）；例えば、C T L A - 4 および / または P D 1 / P D - L 1 / P D - L 2 経路を阻害することにより、および / または T r e g もしくは他の免疫抑制性細胞を枯渇もしくはブロックすることにより負の免疫調節を阻害する治療剤；C D - 1 3 7、O X - 4 0、および / もしくは C D 4 0 もしくは G I T R 経路、ならびに / または T 細胞エフェクター機能を刺激するアゴニストによる、正の免疫調節を刺激する治療剤；抗腫瘍 T 細胞の頻度を全身的に増加させる治療剤；例えば、C D 2 5 のアンタゴニスト（例えば、ダクリズマブ）を使用して、またはエキスピボでの抗 C D 2 5 ビーズ枯渇により、腫瘍中の T r e g などの T r e g を枯渇または阻害する治療剤；腫瘍におけるサプレッサー骨髄細胞の機能に影響を及ぼす治療剤；腫瘍細胞の免疫原性を増強する治療剤（例えば、アントラサイクリン類）；遺伝子改変細胞、例えばキメラ抗原受容体により修飾された細胞を含む養

40

50

子T細胞またはNK細胞移入(CAR-T療法); インドールアミンジオキシゲナーゼ(IDO)、ジオキシゲナーゼ、アルギナーゼ、または一酸化窒素合成酵素などの代謝酵素を阻害する治療剤; T細胞アネルギーまたは疲弊を逆行/予防する治療剤; 腫瘍部位において自然免疫活性化および/または炎症を始動させる治療剤; 免疫刺激性サイトカインの投与; または免疫抑制性サイトカインのブロッキング。

【0162】

本明細書に記載されている抗VISTA抗体は、正の共刺激受容体にライゲートするアゴニスト作用剤、阻害性受容体、アンタゴニストによりシグナル伝達を減弱させるブロッキング剤、および抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増加させる1つまたは複数の作用剤、腫瘍微小環境内の異なる免疫抑制経路を克服する(例えば、阻害性受容体エンゲージメント(例えば、PD-L1/PD-1相互作用)をブロックするか、またはTregを枯渇もしくは阻害するか(例えば、抗CD25モノクローナル抗体(例えば、ダクリズマブ)を使用して、またはエクスピボでの抗CD25ビーズ枯渇により)、IDOなどの代謝酵素を阻害するか、またはT細胞アネルギーもしくは疲弊を逆行/予防する)作用剤、ならびに腫瘍部位において自然免疫活性化および/または炎症を始動させる作用剤の1つまたは複数と共に使用することができる。

【0163】

ある特定の実施形態では、抗VISTA抗体は、対象がBRAF V600突然変異陽性である場合、BRAF阻害剤と共に対象に投与される。

【0164】

本明細書に記載されている併用療法に使用するための好適なPD-1アンタゴニストとしては、限定ではないが、リガンド、抗体(例えば、モノクローナル抗体および二重特異性抗体)、および多価作用剤が挙げられる。一実施形態では、PD-1アンタゴニストは、融合タンパク質、例えばAMP-244などのFc融合タンパク質である。一実施形態では、PD-1アンタゴニストは、抗PD-1または抗PD-L1抗体である。

【0165】

例示的な抗PD-1抗体は、ニボルマブ(BMS-936558)、または国際公開第2006/121168号に記載されている抗体17D8、2D3、4H1、5C4、7D3、5F4、および4A11の1つのCDRまたは可変領域を含む抗体である。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、国際公開第2012/145493号に記載されているMK-3475(ランブロリズマブ)、国際公開第2012/145493号に記載されているAMP-514、またはPDR001である。さらなる公知のPD-1抗体および他のPD-1阻害剤としては、国際公開第2009/014708号、国際公開第03/099196、国際公開第2009/114335号、国際公開第2011/066389号、国際公開第2011/161699号、国際公開第2012/145493号、米国特許第7,635,757号および第8,217,149号、ならびに米国特許出願公開第2009/0317368号に記載されているものが挙げられる。また、国際公開第2013/173223号に開示されている抗PD-1抗体をいずれも使用することができる。こうした抗体の1つと同じPD-1のエピトープとの結合をめぐって競合する、および/または同じPD-1のエピトープに結合する抗PD-1抗体も、併用治療に使用することができる。

【0166】

一部の実施形態では、併用療法に有用な抗PD-L1抗体は、BMS-936559(国際公開第2007/005874号および米国特許第7,943,743号では12A4と呼ばれている)、またはPCT公開第07/005874号および米国特許第7,943,743号に記載されている3G10、12A4、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7、および13G4のCDRまたは可変領域を含む抗体である。ある特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、MED14736(デュルバルマブおよび抗B7-H1としても知られている)、MPDL3280A(アテゾリズマブおよびRG7446としても知られている)、MSB0010718C(アベルマブ

10

20

30

40

50

としても知られている；国際公開第2013/79174号）、またはrHigM12B7である。また、国際公開第2013/173223号、国際公開第2011/066389号、国際公開第2012/145493号、米国特許第7,635,757号および第8,217,149号、ならびに米国特許出願公開第2009/145493号に開示されている抗PD-L1抗体をいずれも使用することができる。こうした抗体のいずれかのエピトープと同じエピトープをめぐって競合および/または結合する抗PD-1抗体も、併用治療に使用することができる。

【0167】

ある特定の実施形態では、本開示の抗VISTA抗体は、CTLA-4アンタゴニスト、例えば、抗CTLA-4抗体と共に使用することができる。一実施形態では、抗CTLA-4抗体は、以下の群から選択される抗体である：YERVOY（登録商標）（PCT公開第01/14424号に記載されているイピリムマブまたは抗体10D1）、トレメリムマブ（以前はチシリムマブ、CP-675,206）、以下の刊行物のいずれかに記載されているモノクローナルまたは抗CTLA-4抗体：国際公開第98/42752号；国際公開第00/37504号；米国特許第6,207,156号；Hurwitzら（1998年）Pro. Natl. Acad. Sci. USA 95巻（17号）：10067～10071頁；Camachoら（2004年）J. Clin. Oncology 22巻（145号）：抄録番号2505号（抗体CP-675206）；およびMokyrら（1998年）Cancer Res. 58巻：5301～5304頁。国際公開第2013/173223号に開示されている抗CTLA-4抗体をいずれも使用することができる。

【0168】

一部の実施形態では、本開示の抗VISTA抗体は、LAG3アンタゴニストと組み合わせて使用される。抗LAG3抗体の例としては、米国特許出願公開第2011/0150892号、国際公開第10/19570号、および国際公開第2014/008218号に記載されている抗体25F7、26H10、25E3、8B7、11F2、または17E5のCDRまたは可変領域を含む抗体が挙げられる。一実施形態では、抗LAG-3抗体は、BMS-986016である。使用することができる当該技術分野で認識されている他の抗LAG-3抗体としては、米国特許出願第2011/007023号、国際公開第08/132601号、および国際公開第09/44273号に記載されているIMP731およびIMP-321が挙げられる。こうした抗体のいずれかのものと同じエピトープをめぐって競合および/または結合する抗LAG-3抗体も、併用治療に使用することができる。

【0169】

一部の実施形態では、本開示の抗VISTA抗体は、アゴニスト性CD137抗体など、CD137（4-1BB）アゴニストと組み合わせて投与することができる。好適なCD137抗体としては、例えば、ウレルマブまたはPF-05082566（国際公開第12/32433号）が挙げられる。

【0170】

一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、アゴニスト性OX40抗体など、OX40アゴニストと組み合わせて投与することができる。好適なOX40抗体としては、例えば、MED1-6383、MED1-6469、またはMOXR0916（RG7888、国際公開第06/029879号）が挙げられる。

【0171】

一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、アゴニスト性CD40抗体など、CD40アゴニストと組み合わせて投与される。ある特定の実施形態では、免疫腫瘍学的作用剤は、アンタゴニスト性CD40抗体など、CD40アンタゴニストである。好適なCD40抗体としては、例えば、ルカツムマブ（HCD122）、ダセツズマブ（SGN-40）、CP-870,893、またはChilob7/4が挙げられる。

【0172】

一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、アゴニスト性CD27抗体など、CD27

アゴニストと組み合わせて投与される。好適なCD27抗体としては、例えば、バルリルマブ (varlilumab) (CDX-1127) が挙げられる。

【0173】

ある特定の実施形態では、抗VISTA抗体は、抗GITR抗体、例えば、国際公開第2006/105021号に記載されている、例えば、6C8のCDR配列を有する抗体、例えば、6C8のCDRを有するヒト化抗体；国際公開第2011/028683号に記載されている抗GITR抗体のCDRを含む抗体；日本特許第2008278814号に記載されている抗GITR抗体のCDRを含む抗体；国際公開第2015/031667号、国際公開第2015/187835号、国際公開第2015/184099号、国際公開第2016/054638号、国際公開第2016/057841号、もしくは国際公開第2016/057846号に記載されている抗GITR抗体、または本明細書に記載もしくは参照されている他の抗GITR抗体のCDRを含む抗体と共に投与される。

10

【0174】

一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、MGA271 (B7H3に対する) (国際公開第11/109400号) と組み合わせて投与される。

【0175】

一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、リリルマブなどのKIRアンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0176】

一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、IDOアンタゴニストと組み合わせて投与される。好適なIDOアンタゴニストとしては、例えば、INCB-024360 (国際公開第2006/122150号、国際公開第07/75598号、国際公開第08/36653号、国際公開第08/36642号)、インドキシモド、NLG-919 (国際公開第09/73620号、国際公開第09/1156652号、国際公開第11/56652号、国際公開第12/142237号)、またはF001287が挙げられる。

20

【0177】

一部の実施形態では、抗VISTA抗体は、トール様受容体アゴニスト、例えば、TLR2/4アゴニスト (例えば、カルメット・ゲラン菌 (*Bacillus Calmette-Guerin*))；TLR7アゴニスト (例えば、Hiltonolまたはイミキモド)；TLR7/8アゴニスト (例えば、レシキモド)；またはTLR9アゴニスト (例えば、CpG7909) と組み合わせて投与される。

30

【0178】

一実施形態では、抗VISTAは、TGF- 阻害剤、例えば、GC1008、LY2157299、TEW7197、またはIMC-TR1と組み合わせて投与される。

【0179】

追加の併用療法

また、本明細書のAbは、他の治療モード、例えば外科手術、化学療法、放射線療法、または別の治療抗体などの生物製剤の投与の前、投与と実質的に同時に、または投与の後で提供してもよい。一部の実施形態では、がんは、外科手術、化学療法、および放射線療法、またはそれらの組合せから選択される療法後に、再発または進行している。例えば、微小転移が存在し得るリスクがある場合、および/または再発のリスクを低減するために、本明細書に記載されている抗VISTA抗体を補助療法として投与することができる。

40

【0180】

がん治療の場合、上記組合せを、化学療法剤、増殖阻害剤、遺伝子治療ワクチンなどの抗がんワクチン、抗血管新生剤、および/または抗腫瘍性組成物などの、1つまたは複数の追加の抗がん剤と共に投与してもよい。本発明の抗体と組み合わせて使用することができる化学療法剤、増殖阻害剤、抗がんワクチン、抗血管新生剤、および抗腫瘍性組成物の非限定的な例は、本明細書の「定義」に提供されている。

【0181】

一部の実施形態では、ステロイドまたは非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) などの

50

抗炎症薬を、上記組合せと共に投与してもよい。また、本明細書に記載されている抗VISTA抗体による治療と同時にまたは治療の前に異常増殖細胞を静止させることが望ましい場合、17 α -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、Zoladex（登録商標）などのホルモンおよびステロイド（合成アナログを含む）を、患者に投与してもよい。また、本明細書に記載されている方法または組成物を使用する場合、必要に応じて、アンチミメティックス（antimimetics）など、腫瘍増殖または転移の調節に臨床設定で使用される他の作用剤を投与してもよい。

10

【0182】

また、本明細書に記載されている抗体は、がん性細胞、精製腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、および糖（炭水化物）分子を含む）、細胞、および免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子をトランスフェクトされた細胞などの免疫原性剤と組み合わせることができる（Heら、（2004年）J. Immunol. 173巻：4919～28頁）。使用することができる腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、gp100のペプチドなどメラノーマ抗原、MAGE抗原、Trp-2、MART1、および/またはチロシナーゼのペプチド、またはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞（下記でさらに考察されている）が挙げられる。

20

【0183】

ヒトでは、メラノーマなどの一部の腫瘍は、免疫原性であることが示されている。VISTA阻害によりT細胞活性化の閾値を低下させることにより、宿主における腫瘍応答を活性化することができ、非免疫原性腫瘍または免疫原性が限定的な腫瘍を治療することが可能になる。

【0184】

また、本明細書に記載されている抗VISTA抗体は、ワクチン接種プロトコールと組み合わせることができる。腫瘍に対してワクチン接種するための多くの実験的戦略が考案されている（Rosenberg, S., 2000年、Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring：60～62頁；Logothetis, C., 2000年、ASCO Educational Book Spring：300～302；Khayat, D. 2000年、ASCO Educational Book Spring：414～428頁；Foon, K., 2000年、ASCO Educational Book Spring：730～738頁を参照；また、DeVitaら（編）、1997年、Cancer: Principles and Practice of Oncology、第5版の、Restifo, N.およびSznol, M., Cancer Vaccines、第61章、3023～3043頁を参照）。こうした戦略の1つでは、ワクチンは、自己または同種異系腫瘍細胞を使用して調製される。こうした細胞ワクチンは、腫瘍細胞がGM-CSFを発現するように形質導入されている場合に最も効果的であることが示されている。GM-CSFは、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力な活性化因子であることが示されている（Dranoffら（1993年）Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 90巻：3539～43頁）。

30

40

【0185】

種々の腫瘍での遺伝子発現および大規模遺伝子発現パターンに関する研究により、いわゆる腫瘍特異的抗原が定義されるに至っている（Rosenberg, S A（1999年）Immunity 10巻：281～7頁）。多くの場合、こうした腫瘍特異的抗原は、腫瘍においておよび腫瘍が生じた細胞において発現される分化抗原、例えば、メラノサイト抗原gp100、MAGE抗原、およびTrp-2である。より重要なことには、こうした抗原の多くは、宿主に見出される腫瘍特異的T細胞の標的であることが示されている場合がある。VISTA阻害は、腫瘍で発現される組換えタンパク質および/またはペプチドのコレクションと共に、こうしたタンパク質に対する免疫応答を生成するために使用することができる。こうしたタンパク質は、通常は、免疫系により自己抗原として認識されるため、それ

50

らに対して寛容性である。腫瘍抗原としては、染色体のテロメアの合成に必要であり、ヒトがんの85%よりも多くで発現されるが、限定的な数の体細胞組織でしか発現されないタンパク質テロメラーゼを挙げることができる(Kimら(1994年)Science 266巻:2011~2013頁)。また、腫瘍抗原は、タンパク質配列を変更するか、または2つの無関連配列間の融合タンパク質(つまり、フィラデルフィア染色体のbcr-abl)を生成する体細胞突然変異のため、がん細胞で発現される「ネオ抗原」であってもよく、またはB細胞腫瘍に由来するイディオタイプであってもよい。

【0186】

他の腫瘍ワクチンとしては、ヒトパピローマ(HPV)、肝炎ウイルス(HBVおよびHCV)、およびカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV、Kaposi's Herpes sarcoma virus)などの、ヒトがんへの関与が示唆されているウイルス由来のタンパク質を挙げることができる。VISTA阻害と共に使用することができる腫瘍特異的抗原の別の形態は、腫瘍組織それ自体から単離された精製ヒートショックタンパク質(HSP)である。こうしたヒートショックタンパク質は、腫瘍細胞に由来するタンパク質の断片を含み、こうしたHSPは、腫瘍免疫性を誘発するための抗原提示細胞への送達が高度に効率的である(Suot & Srivastava(1995年)Science 269巻:1585~1588頁;Tamuraら(1997年)Science 278巻:117~120頁)。

【0187】

樹状細胞(DC)は、抗原特異的応答を刺激するために使用することができる強力な抗原提示細胞である。DCは、エキスビボで産生することができ、種々のタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物をDCに負荷することができる(Nestleら(1998年)Nature Medicine 4巻:328~332頁)。また、DCは、こうした腫瘍抗原を発現するように、遺伝子手段で同様に形質導入することができる。また、DCは、免疫化の目的で腫瘍細胞に直接的に融合されている(Kuglerら(2000年)Nature Medicine 6巻:332~336頁)。ワクチン接種の方法として、DC免疫化をVISTA阻害と組み合わせ、より強力な抗腫瘍応答を効率的に活性化することができる。

【0188】

感染性疾患治療

また、本明細書に記載されている方法は、特定の毒素または病原体に曝された患者を治療するために使用することができる。したがって、本開示では、対象の感染性疾患を治療するための方法であって、対象に、本明細書に記載のような抗体、例えばアンタゴニストVISTA抗体を、対象の感染性疾患が治療されるように投与することを含む方法が企図される。上記で考察されているような腫瘍に対する適用と同様に、抗体媒介性VISTA阻害は、単独で、またはワクチンと組み合わせてアジュバントとして使用して、病原体、毒素、および自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。この治療手法が特に有用であり得る病原体の例としては、有効なワクチンが現在、存在しない病原体、または従来のワクチンが完全に有効であるとは言い難い病原体が挙げられる。そうしたものとしては、これらに限定されないが、HIV、肝炎(A、B、およびC)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア(Giardia)、マラリア、リーシュマニア(Leishmania)、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)、緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)が挙げられる。VISTA阻害は、感染の経過にわたって変更された抗原を提示するHIVなどの因子により確立された感染に対して有用であり得る。

【0189】

本明細書に記載されている方法により治療可能であり得る感染症を引き起こす病原性ウイルスの一部の例としては、以下のものが挙げられる: HIV、肝炎(A、B、またはC)、ヘルペスウイルス(例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、およびCMV、エプスタイン-バーウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、おたふくかぜウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風

10

20

30

40

50

疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デング熱ウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、およびアルボウイルス脳炎ウイルス。

【0190】

本明細書に記載されている方法により治療可能であり得る感染症を引き起こす病原性細菌の一部の例としては、クラミジア、リケッチア細菌、ミコバクテリア、ブドウ球菌 (*staphylococci*)、連鎖球菌 (*streptococci*)、ニューモノコッカス (*pneumococci*)、髄膜炎菌 (*meningococci*) および淋菌 (*gonococci*)、クレブシエラ属 (*klebsiella*)、プロテウス属 (*proteus*)、セラチア属 (*serratia*)、シュードモナス属 (*pseudomonas*)、レジオネラ (*legionella*)、ジフテリア (*diphtheria*)、サルモネラ属 (*salmonella*)、桿菌 (*bacilli*)、コレラ、破傷風、ボツリヌス (*botulism*)、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、およびライム病細菌が挙げられる。

【0191】

本明細書に記載されている方法により治療可能であり得る感染症を引き起こす病原性真菌の一部の例としては、以下のものが挙げられる：カンジダ属 (*Candida*) (アルビカンス (*albicans*)、クルセイ (*krusei*)、グラブラタ (*glabrata*)、トロピカリス (*tropicalis*) など)、クリプトコッカス・ネオフォルマンس (*cryptococcus neoformans*)、アスペルギルス (*Aspergillus*) (フミガーツス (*fumigatus*)、ニガー (*niger*) など)、ムコラーレス (*Mucorales*) 属 (ムコール (*mucor*)、アブシディア (*absidia*)、リゾープス (*rhizopus*))、スポロトリックス・シェンキイ (*Sporothrix schenckii*)、ブラストミセス・デルマティティディス (*Blastomyces dermatitidis*)、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス (*Paracoccidioides brasiliensis*)、コクシジオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、およびヒストプラズマ・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum*)。

【0192】

本明細書に記載されている方法により治療可能であり得る感染症を引き起こす病原性寄生動物の一部の例としては、以下のものが挙げられる：エントアメーバ・ヒストリティカ (*Entamoeba histolytica*)、大腸バランチジウム (*Balantidium coli*)、ネグレリア・フォーレリ (*Naegleria fowleri*)、アカントアメーバ種 (*Acanthamoeba* sp.)、ジアルジア・ランピア (*Giardia lamblia*)、クリプトスポリジウム種 (*cryptosporidium* sp.)、ニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*)、プラスモディウム・ビバックス (*Plasmodium vivax*)、バベシア・ミクロチ (*Babesia microti*)、トリパノソーマ・ブルーセイ (*Trypanosoma brucei*)、トリパノソーマ・クルージ (*Trypanosoma cruzi*)、リーシュマニアドノバニ (*Leishmania donovani*)、トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*)、およびニッポストロンジラス・ブラジリエンシス (*Nippostrongylus brasiliensis*)。

【0193】

上記の方法のすべてで、VISTA阻害は、他の形態の免疫療法、例えば、サイトカイン治療 (例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2) または腫瘍抗原の提示の増強を提供することができる二重特異性抗体療法などの本明細書に記載されているものと組み合わせることができる (例えば、Holliger (1993年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90巻: 6444~6448頁; Poljak (1994年) Structure 2巻: 1121~1123頁を参照)。

【0194】

10

20

30

40

50

投与経路および担体

種々の実施形態では、抗体は、これらに限定されないが、経口、動脈内、非経口、鼻腔内、筋肉内、心内、脳室内、気管内、頬側、直腸、腹腔内、皮内、局所、経皮、および髄腔内を含む、種々の経路により、またはそうでなければ移植もしくは吸入により、インビボで投与することができる。対象組成物は、これらに限定されないが、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏、液剤、坐剤、浣腸剤、注射剤、吸入剤、およびエアゾール剤を含む、固形物、半固形物、液体、またはガス形態の調製物に製剤化することができる。抗体をコードする核酸分子を、文献に記載されているように（例えば、Tangら、Nature 356巻：152～154頁（1992年）を参照）、金微小粒子にコーティングし、粒子衝撃デバイスまたは「遺伝子銃」により皮内送達してもよい。適切な製剤および投与経路は、目的の応用に依じて選択することができる。

10

【0195】

種々の実施形態では、抗体を含む組成物は、幅広く様々な薬学的に許容される担体を有する製剤で提供される（例えば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus、第20版（2003年）；Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第7版、Lippencott WilliamsおよびWilkins（2004年）；Kibbeら、Handbook of Pharmaceutical Excipients、第3版、Pharmaceutical Press（2000年）を参照）。ビヒクル、アジュバント、および希釈剤を含む、種々の薬学的に許容される担体が可能である。さらに、pH調整および緩衝剤、等張性調整剤、安定剤、および湿潤剤などの種々の薬学的に許容される補助物質も使用可能である。非限定的で例示的な担体としては、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、およびそれらの組合せが挙げられる。

20

【0196】

種々の実施形態では、抗体を含む組成物は、それらを、植物油もしくは他の油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪族酸のエステル、またはプロピレングリコールなどの水性または非水性溶媒に、必要に応じて可溶化剤、等張剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、および防腐剤などの従来の添加剤と共に溶解、懸濁、または乳化させることにより、皮下投与を含む注射用に製剤化することができる。種々の実施形態では、組成物は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、および窒素などの加圧されている許容可能な噴射剤を使用して製剤化することができる。また、種々の実施形態では、組成物は、生分解性または非生分解性ポリマーなどを用いて、持続放出マイクロカプセルへと製剤化することができる。非限定的で例示的な生分解性製剤は、ポリ乳酸-グリコール酸ポリマーを含む。非限定的で例示的な非生分解性製剤は、ポリグリセリン脂肪酸エステルを含む。そのような製剤を作製するためのある特定の方法は、例えば、欧州特許第1125584A1に記載されている。

30

【0197】

各々が1つまたは複数の用量の抗体または抗体の組合せを含む、1つまたは複数の容器を含む医薬品バックおよびキットも提供される。一部の実施形態では、単位用量が提供され、単位用量は、1つまたは複数の追加の作用剤を有するまたは有していない、抗体または抗体の組合せを含む所定量の組成物を含む。一部の実施形態では、そのような単位用量は、注射用の単回使用充填済み注射器で供給される。種々の実施形態では、単位用量に含まれる組成物は、生理食塩水、スクロースなど；リン酸塩などのバッファーなどを含んでもよく、および/または安定で有効なpH範囲内に製剤化されていてもよい。あるいは、一部の実施形態では、組成物は、適切な液体、例えば滅菌水を添加すると再構成することができる凍結乾燥粉末として提供することができる。一部の実施形態では、組成物は、これらに限定されないが、スクロースおよびアルギニンを含む、タンパク質凝集を阻害する1つまたは複数の物質を含む。一部の実施形態では、本発明の組成物は、ヘパリンおよび/またはプロテオグリカンを含む。

40

【0198】

50

薬学的組成物は、特定の適応症の治療または予防に有効な量で投与される。治療の有効量は、典型的には、治療されている対象の体重、彼または彼女の身体状態または健康状態、治療しようとする状態の程度、または治療されている対象の年齢に依存する。一般に、抗体は、1用量当たり、約 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 ~ 約 $100 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施形態では、抗体は、1用量当たり、約 $50 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 ~ 約 $5 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施形態では、抗体は、1用量当たり、約 $100 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 ~ 約 $10 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施形態では、抗体は、1用量当たり、約 $100 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 ~ 約 $20 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施形態では、抗体は、1用量当たり、約 $0.5 \text{mg} / \text{kg}$ 体重 ~ 約 $20 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。

10

【0199】

抗体組成物は、必要に応じて対象に投与することができる。投与頻度の決定は、主治医などの当業者であれば、治療されている状態、治療されている対象の年齢、治療されている状態の重症度、および治療されている対象の一般健康状態などの考慮に基づき行うことができる。一部の実施形態では、有効用量の抗体は、1回または複数回、対象に投与される。種々の実施形態では、有効用量の抗体は、月1回、例えば、2か月毎または3か月毎などの月1回未満で対象に投与される。他の実施形態では、有効用量の抗体は、例えば、3週間毎、2週間毎、または毎週など、月1回よりも頻繁に投与される。一部の実施形態では、有効用量の抗体は、1、2、3、4、または5週に1回投与される。一部の実施形態では、有効用量の抗体は、週2回または週3回投与される。有効用量の抗体は、少なくとも1回対象に投与される。一部の実施形態では、有効用量の抗体は、少なくとも1か月間、少なくとも6か月間、または少なくとも1年間を含む期間にわたって、複数回投与してもよい。

20

【0200】

ある特定の実施形態では、抗VISTA抗体および本明細書で考察されている第2の作用剤の組合せは、薬学的に許容される担体中の単一組成物として同時に、または薬学的に許容される担体中に抗VISTA抗体および第2の作用剤を有する別々の組成物として同時に投与することができる。一実施形態では、抗VISTA抗体および第2の作用剤の組合せは、順次的に投与することができる。2つの作用剤の投与は、例えば、30分間、60分間、90分間、120分間、3時間、6時間、12時間、24時間、36時間、48時間、3日間、5日間、7日間、または1週間もしくは複数週間だけ離間させた時間で開始してもよく、または第2の作用剤の投与は、第1の作用剤が投与された、例えば、30分間、60分間、90分間、120分間、3時間、6時間、12時間、24時間、36時間、48時間、3日間、5日間、7日間、または1週間もしくは複数週間後に開始してもよい。

30

【0201】

低pH結合性hVISTA-ECDAbを特定するための方法

また、本明細書では、酸性（または低pH）条件でVISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合するAbを特定するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、pH6.5またはそれよりも低いpHでVISTA-ECDTタンパク質に特異的に結合するAbを特定するための方法は、試験Abまたは複数の試験Abを、pH6.5またはそれよりも低いpHでVISTA-ECDTタンパク質と接触させること、および試験Abが 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、またはそれよりも小さな K_D でVISTAタンパク質のECDに結合する場合、それを選択することを含む。一部の実施形態では、方法は、pH6.5で実施されるが、他の実施形態では、pH6.0で、またはpH5.5で、またはpH5.0で実施される。一部の実施形態では、VISTA-ECDTタンパク質は、hVISTA-ECDTタンパク質であるか、あるいはhVISTA IgVドメインを含むか、あるいは配列番号2のアミノ酸20~95または配列番号2のアミノ酸20~70、35~95、もしくは35~70を含むポリペプチドである。また、一部の実施形態では、ポリ

40

50

ペプチドは、配列番号 2 のアミノ酸 95 ~ 105 を含む。一部の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 2 のアミノ酸 35 ~ 127 または 37 ~ 125 を含む。

【0202】

一部の実施形態では、方法は、 $\text{pH} 7.0$ または $\text{pH} 7.4$ などの、中性、生理的、またはアルカリ性 pH で、試験 A b または複数の試験 A b の結合を試験することをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、抗体が、 $\text{pH} 6.5$ またはそれよりも低い pH にて、 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、またはそれよりも小さな K_D で V I S T A - E C D タンパク質に結合する場合だけでなく、 $\text{pH} 7.0$ または $\text{pH} 7.4$ でもポリペプチドに特異的に結合する場合、それを選択することをさらに含む。一部の実施形態では、試験 A b が、酸性状態にて、例えば $\text{pH} 6.5$ またはそれよりも低い pH で V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合し、中性および / またはアルカリ性 pH でも同様の親和性で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合する（つまり、それらは「汎結合体」である）場合、それらを選択する。例えば、一部のそのような A b は、 $\text{pH} 6.5$ および $\text{pH} 7.0$ の両方または $\text{pH} 7.4$ にて（例えば、25 または 37 の一定温度にて）、 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、またはそれよりも小さな K_D で V I S T A - E C D タンパク質に結合することができ、その場合、 $\text{pH} 6.5$ における K_D は、 $\text{pH} 7.0$ における K_D の 1.5 倍以内である。

10

【0203】

ある特定の A b が、酸性条件にて、例えば $\text{pH} 6.5$ またはそれよりも低い pH にて、中性またはアルカリ性 pH における場合よりも高い親和性で V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合する場合（「 pH 感受性結合体」または「 pH 感受性 A b」）、それらを選択してもよい。例えば、一部の実施形態では、A b は、 $\text{pH} 6.5$ では 10^{-8}M またはそれよりも小さな K_D で、 $\text{pH} 7.0$ または $\text{pH} 7.4$ では 10^{-8}M またはそれよりも大きな K_D で V I S T A - E C D タンパク質に結合することができる。一部のそのような実施形態では、A b は、 $\text{pH} 6.5$ では 10^{-8}M またはそれよりも小さな K_D で、 $\text{pH} 7.0$ または $\text{pH} 7.4$ では $\text{pH} 6.5$ での K_D より 1.5 倍よりも大きな K_D で V I S T A - E C D タンパク質に結合することができる。ある特定の実施形態では、 pH 感受性 A b が、 $\text{pH} 6.5$ では、 $\text{pH} 7.0$ または $\text{pH} 7.4$ における場合の 1.5 倍、2 倍、5 分の 1、10 分の 1、20 分の 1、50 分の 1、100 分の 1、300 分の 1、500 分の 1、1000 分の 1、または 5000 分の 1 以下の K_D で V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合する（例えば 25 または 37 の一定温度で）場合、それを選択する。例えば、一部の場合では、A b が、 $\text{pH} 6.0$ では、 $\text{pH} 7.0$ または $\text{pH} 7.4$ またはそれよりも高い pH と比べて、1.5 倍、2 分の 1、5 分の 1、10 分の 1、20 分の 1、50 分の 1、100 分の 1、300 分の 1、500 分の 1、1000 分の 1、または 5000 分の 1 の K_D で V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合する（例えば 25 または 37 の一定温度で）場合、それを選択する。

20

30

【0204】

ある特定の実施形態では、A b が、酸性条件では、中性、生理的、またはアルカリ性条件での k_{off} と比べてより低い k_{off} で V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合する場合、それを選択する。ある特定の実施形態では、A b が、例えば 25 または 37

40

で測定して、 $\text{pH} 6.5$ では、 $\text{pH} 7.0$ または $\text{pH} 7.4$ での k_{off} の 1.5 分の 1、2 分の 1、5 分の 1、10 分の 1、20 分の 1、50 分の 1、または 100 分の 1 以下の k_{off} で、酸性条件にて V I S T A - E C D タンパク質に結合する場合、それを選択する。例えば、一部の実施形態では、A b が、例えば 25 または 37 で測定して、 $\text{pH} 6.0$ では、 $\text{pH} 7.0$ または $\text{pH} 7.4$ と比べて、1.5 分の 1、2 分の 1、5 分の 1、10 分の 1、20 分の 1、50 分の 1、または 100 分の 1 以下の k_{off} 速度で、V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合する場合、それを選択する。

【0205】

ある特定の実施形態では、A b が、酸性条件では、中性またはアルカリ性条件と比べてより高い k_{on} で V I S T A - E C D タンパク質に特異的に結合する場合、それを選択す

50

る。ある特定の実施形態では、A b が、例えば 25 または 37 で測定して、pH 6.5 では、pH 7.0 または pH 7.4 での K_{on} よりも少なくとも 2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍、または 100 倍高い K_{on} で、酸性条件にて VISTA - ECD タンパク質に結合する場合、それを選択する。例えば、一部の実施形態では、A b が、例えば 25 または 37 で測定して、pH 6.0 では、pH 7.0 または pH 7.4 における場合よりも少なくとも 2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍、または 100 倍高い K_{on} で、VISTA - ECD タンパク質に結合する場合、それを選択する。

【0206】

VISTA - ECD 結合性 A b の pH 感受性を改変するための方法

VISTA - ECD タンパク質に結合するが、pH 6.5 もしくはそれよりも低い pH では結合しないか、または pH 6.5 もしくはそれよりも低い pH では高親和性で結合しない A b を操作して、pH 6.5 またはそれよりも低い pH でのその結合親和性を増加させることができる。例えば、A b のパラトープを、例えば、1 つまたは複数のアミノ酸残基を置換することにより突然変異させることができる。例えば、一部の実施形態では、VISTA - ECD との接触残基である、A b の重鎖または軽鎖の 1 ~ 8 つ、例えば、1 ~ 6 つ、1 ~ 4 つ、1 ~ 3 つ、1 ~ 2 つ、または 1 つのアミノ酸残基（例えば、CDR の 1 つまたは複数の残基）を、異なるアミノ酸残基と置換してもよい。その後、突然変異させた A b を、pH 6.5 またはそれよりも低い pH での VISTA - ECD タンパク質に対する結合について試験し、親抗体よりも高い親和性で結合する A b 種を選択してもよい。所望の場合、上記の工程を繰り返して、2 ラウンドまたはそれよりも多くのラウンドの突然変異誘発および選択を抗体に対して実施し、酸性条件で最も高い親和性結合体を選択してもよい。一部の実施形態では、そのような選択により、得られた抗体の抗腫瘍効能を、その親よりも向上させることができる。

【0207】

また、上記の選択方法は、抗体に特異的に結合する VISTA - ECD タンパク質の以前に記載されている一般的な選択後に行うように設計してもよい。すなわち、ある特定の実施形態では、向上された A b が、pH 6.5 にて 10^{-8} M またはそれよりも低い K_D で MVISTA タンパク質の ECD に結合する場合、それを選択する。一部の実施形態では、選択は、pH 6.5 ではなく、pH 6.0、pH 5.5、または pH 5.0 で実施される。一部の実施形態では、選択法に使用される VISTA - ECD タンパク質は、完全な hVISTA - ECD タンパク質であるか、あるいは hVISTA IgV ドメインを含むか、あるいは配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 95 または配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 70、35 ~ 95、もしくは 35 ~ 70 を含むポリペプチドである。また、一部の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 2 のアミノ酸 95 ~ 105 を含む。一部の実施形態では、配列番号 2 のアミノ酸残基 35 ~ 127 を含むポリペプチドが使用される。

【0208】

一部の実施形態では、酸性 pH での VISTA - ECD に対する VISTA 抗体の結合を向上させるための方法は、1 つまたは複数の VH CDR、例えば、VH CDR 1、CDR 2、および CDR 3 のグルタミン酸、アスパラギン酸、およびヒスチジン残基の数を増加させることを含む。

【0209】

一部の実施形態では、方法は、選択された A b の結合を、pH 7.0 または pH 7.4 などの、中性、アルカリ性、または生理的 pH で試験することをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、抗体が、pH 6.5 またはそれよりも低い pH にて、 10^{-8} M またはそれよりも小さな K_D で VISTA - ECD タンパク質に結合する場合だけでなく、pH 7.0 または 7.4 でもポリペプチドに特異的に結合する場合、それを選択することをさらに含む。一部の実施形態では、A b が、酸性状態にて、例えば pH 6.5 またはそれよりも低い pH で VISTA - ECD タンパク質に特異的に結合し、中性および / またはアルカリ性または生理的 pH でも同様の親和性で、VISTA - ECD タンパク質に特異的に結合する（つまり、それらが「汎結合体」である）場合、それらを選択する。例えば

、一部のそのようなA bは、p H 6 . 5およびp H 7 . 0の両方にて（例えば2 5 または3 7 の一定温度にて） 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D でV I S T A - E C Dタンパク質に結合することができ、その場合、p H 6 . 5における K_D は、p H 7 . 0またはp H 7 . 4における K_D の1 . 5倍以内である。

【0 2 1 0】

ある特定のA bが、酸性条件にて、例えばp H 6 . 5またはそれよりも低いp Hにて、中性、生理的、またはアルカリ性p Hよりも高い親和性でV I S T A - E C Dタンパク質に特異的に結合する場合（「p H感受性結合体」または「p H感受性A b」）、それらを選択してもよい。例えば、一部の実施形態では、A bは、p H 6 . 5では 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D で、p H 7 . 0では 10^{-8} Mまたはそれよりも大きな K_D でV I S T A - E C Dタンパク質に結合することができる。一部のそのような実施形態では、A bは、p H 6 . 5では 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D で、p H 7 . 0ではp H 6 . 5の K_D より1 . 5倍よりも高い K_D でV I S T A - E C Dタンパク質に結合することができる。ある特定の実施形態では、p H感受性A bが、p H 6 . 5では、p H 7 . 0またはp H 7 . 4における場合の1 . 5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、300分の1、500分の1、1000分の1、または5000分の1以下の K_D でV I S T A - E C Dタンパク質に特異的に結合する（例えば2 5 または3 7 の一定温度で）場合、それを選択する。例えば、一部の場合では、A bが、p H 6 . 0では、p H 7 . 0またはp H 7 . 4またはそれよりも高いp Hと比べて、1 . 5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、300分の1、500分の1、1000分の1、または5000分の1の K_D でV I S T A - E C Dタンパク質に特異的に結合する（例えば2 5 または3 7 の一定温度で）場合、それを選択する。

【0 2 1 1】

ある特定の実施形態では、方法は、2つのp H値にて k_{off} を決定することをさらに含む。一部のそのような実施形態では、A bが、酸性条件では、中性、生理的、またはアルカリ性条件での k_{off} と比べてより低い k_{off} でV I S T A - E C Dタンパク質に特異的に結合する場合、それを選択する。ある特定の実施形態では、A bが、例えば2 5 または3 7 で測定して、p H 6 . 5では、p H 7 . 0またはp H 7 . 4での K_{off} の1 . 5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、または100分の1以下の K_{off} で、酸性条件にてV I S T A - E C Dタンパク質に結合する場合、それを選択する。例えば、一部の実施形態では、A bが、例えば2 5 または3 7 で測定して、p H 6 . 0では、p H 7 . 0と比べて、1 . 5分の1、2分の1、5分の1、10分の1、20分の1、50分の1、または100分の1以下の K_{off} 速度で、V I S T A - E C Dタンパク質に結合する場合、それを選択する。

【0 2 1 2】

ある特定の実施形態では、方法は、2つのp H値にて k_{on} を決定することをさらに含む。一部のそのような実施形態では、A bが、酸性条件では、中性、生理的、またはアルカリ性条件と比べてより高い k_{on} でV I S T A - E C Dタンパク質に結合する場合、それを選択する。ある特定の実施形態では、A bが、例えば2 5 または3 7 で測定して、p H 6 . 5では、p H 7 . 0またはp H 7 . 4での K_{on} よりも少なくとも2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、または100倍高い K_{on} で、酸性条件にてV I S T A - E C Dタンパク質に結合する場合、それを選択する。例えば、一部の実施形態では、A bが、例えば2 5 または3 7 で測定して、p H 6 . 0では、p H 7 . 0またはp H 7 . 4における場合よりも少なくとも2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、または100倍高い K_{on} で、V I S T A - E C Dタンパク質に結合する場合、それを選択する。

【0 2 1 3】

中性または生理的p Hよりも酸性p Hでh u V I S T Aに優先的に結合する抗体は、V I S T A抗体またはF a bまたはs c F vのライブラリーを、酸性p H、例えばp H 6 . 0または6 . 5での結合についてポジティブスクリーニングし、ライブラリーを、中性p

H、例えばpH 7.0または生理的pH、例えばpH 7.4での結合欠如についてネガティブスクリーニングすることにより、特定することができる。ライブラリーは、酸性pHで正に荷電され、VISTAに結合する可能性がより高い結合ドメインを選択するなどために、グルタミン酸、アスパラギン酸、およびヒスチジン残基が多く含まれていてもよい。スクリーニングは、酸性pHでのポジティブ選択および中性または生理的pHでのネガティブ選択を含んでいてもよい。ポジティブおよびネガティブ選択を交互に行ってもよい。

【0214】

あるいは、VISTAに中性pHで結合しおよび/または酸性pHで結合を欠如する抗体を、中性pHで結合を欠如し、酸性pHで結合するように操作してもよい。

【0215】

具体的な実施形態

本開示の追加の実施形態としては、以下のものが挙げられる：

1. T細胞活性化のヒトVドメイン免疫グロブリン含有サプレッサー(hVISTA)細胞外ドメイン(ECD)に特異的に結合する単離された抗体(Ab)であって、

a. Abは、pH 6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな親和性定数(K_D)でhVISTA-ECDに結合するか、

b. pH 6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-3} sec $^{-1}$ またはそれよりも小さな解離速度定数(k_{off})でhVISTA-ECDに結合するか、または

c. pH 6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-3} sec $^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} でhVISTA-ECDに結合する、単離された抗体。

2. Abは、pH 6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D でhVISTA-ECDに結合する、実施形態1に記載の単離されたAb。

3. Abは、pH 6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-9} Mまたはそれよりも小さな K_D でhVISTA-ECDに結合する、実施形態2に記載の単離されたAb。

4. Abは、pH 6.5またはそれよりも低いpHにて、 10^{-4} sec $^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} でhVISTA-ECDに結合する、実施形態1～3のいずれか一項に記載の単離されたAb。

5. Abは、pH 7.0またはそれよりも高いpHにて、

a. 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D で、

b. 10^{-3} sec $^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} で、または

c. 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D および 10^{-3} sec $^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} で、hVISTA-ECDに結合する、実施形態1～4のいずれか一項に記載の単離されたAb。

6. Abは、pH 7.0またはそれよりも高いpHにて、 10^{-8} Mまたはそれよりも小さな K_D でhVISTA-ECDに結合する、実施形態5に記載の単離されたAb。

7. Abは、pH 7.0またはそれよりも高いpHにて、 10^{-9} Mまたはそれよりも小さな K_D でhVISTA-ECDに結合する、実施形態6に記載の単離されたAb。

8. Abは、pH 7.0またはそれよりも高いpHにて、 10^{-4} sec $^{-1}$ またはそれよりも小さな k_{off} でhVISTA-ECDに結合する、実施形態5～7のいずれか一項に記載の単離されたAb。

9. Abは、pH 6.5では、pH 7.0における場合と同様の親和性でhVISTA-ECDに結合する、実施形態5～8のいずれか一項に記載の単離されたAb。

10. Abは、pH 6.5では、pH 7.0における場合よりも高い親和性でhVISTA-ECDに結合する、実施形態9に記載の単離されたAb。

11. Abは、pH 6.5では、pH 7.0での K_D の1.5分の1以下の K_D でhVISTA-ECDに結合する、実施形態10に記載の単離されたAb。

12. Abは、pH 6.5では、pH 7.0での K_D の2分の1以下の K_D でhVISTA-ECDに結合する、実施形態11に記載の単離されたAb。

10

20

30

40

50

13. Abは、pH 6.5では、pH 7.0での K_D の5分の1以下の K_D でhVISTA-ECDに結合する、実施形態11に記載の単離されたAb。

14. Abは、pH 6.5では、pH 7.0での k_{off} よりも低い k_{off} でhVISTA-ECDに結合する、実施形態10~13のいずれか一項に記載の単離されたAb。

15. Abは、pH 6.5では、pH 7.0での k_{off} の1.5分の1以下の k_{off} でhVISTA-ECDに結合する、実施形態14に記載の単離されたAb。

16. Abは、pH 6.5では、pH 7.0での k_{off} の2分の1以下の k_{off} でhVISTA-ECDに結合する、実施形態15に記載の単離されたAb。

17. Abは、pH 6.5では、pH 7.0での k_{off} の5分の1以下の k_{off} でhVISTA-ECDに結合する、実施形態16に記載の単離されたAb。

10

18. Abは、hVISTA-ECDの少なくとも1つのヒスチジン残基がプロトン化される条件下でhVISTA-ECDに特異的に結合する、実施形態1~17のいずれか一項に記載の単離されたAb。

19. Abは、hVISTA-ECDのIgVドメインに結合する、実施形態18に記載の単離されたAb。

20. Abは、配列番号2のアミノ酸20および95内に位置する領域に結合する、実施形態19に記載の単離されたAb。

21. Abは、配列番号2のアミノ酸20および70内に位置する領域に結合する、実施形態20に記載の単離されたAb。

22. Abは、配列番号2のアミノ酸35および70内に位置する領域に結合する、実施形態21に記載の単離されたAb。

20

23. Abは、hVISTAのECDの別の領域にさらに結合する、実施形態20~22のいずれか一項に記載の単離されたAb。

24. 別の領域は、配列番号2のアミノ酸95および105内に位置する、実施形態23に記載の単離されたAb。

25. 結合は、水素-重水素交換質量分析(HDX-MS)により決定される、実施形態18~24のいずれか一項に記載の単離されたAb。

26. Abは、そうでなければhVISTAが結合することになる細胞に対するhVISTAの結合を阻害する、実施形態1~25のいずれか一項に記載の単離されたAb。

27. Abは、腫瘍モデルで免疫応答を始動または増強する、実施形態1~26のいずれか一項に記載の単離されたAb。

30

28. Abは、腫瘍モデルでT細胞活性を始動または増強する、実施形態27に記載の単離されたAb。

29. Abは、腫瘍モデルで腫瘍増殖を阻害する、実施形態1~28のいずれか一項に記載の単離されたAb。

30. Abは、T細胞に対するhVISTAの結合を阻害する、実施形態1~29のいずれか一項に記載の単離されたAb。

31. Abは、pH 6.5またはそれよりも低いpHにて、pH 7.0またはそれよりも高いpHよりも、T細胞に対するhVISTAの結合をより強力に阻害し、抗体は、pH 7.0よりもpH 6.5で、T細胞に対するhVISTAの結合をより強力に阻害する、実施形態30に記載のAb。

40

32. 実施形態1~31のいずれか一項に記載の単離されたAbおよび薬学的に許容される担体を含む組成物。

33. がんを有する対象を治療するための方法であって、実施形態32に記載の組成物を対象に投与することを含む方法。

34. pH 6.5またはそれよりも低いpHにて 10^{-7} Mまたはそれよりも小さな K_D でhVISTA-ECDに結合するAbを特定するための方法であって、試験Abまたは複数の試験Abを、hVISTA-ECD、あるいはhVISTA-ECDのIgVドメインを含むかまたは配列番号2のアミノ酸20~95、20~70、もしくは35~70を含むその断片を含むポリペプチドと、pH 6.5またはそれよりも低いpHで接触さ

50

せること、およびポリペプチドに 10^{-7} M またはそれよりも小さな K_D で結合する試験 A b または複数の試験 A b を選択することを含む方法。

35. pH 6.5 またはそれよりも低い pH にて 10^{-3} sec $^{-1}$ またはそれよりも小さな K_{off} で h V I S T A - E C D に結合する A b を特定するための方法であって、試験 A b または複数の試験 A b を、h V I S T A - E C D、あるいは h V I S T A - E C D の I g V ドメインを含むかまたは配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 95、20 ~ 70、もしくは 35 ~ 70 を含むその断片を含むポリペプチドと、pH 6.5 またはそれよりも低い pH で接触させること、およびポリペプチドに 10^{-3} sec $^{-1}$ またはそれよりも小さな K_{off} で結合する試験 A b または複数の試験 A b を選択することを含む方法。

36. pH 6.5 にて、pH 7.0 と同様の親和性で h V I S T A - E C D に特異的に結合する A b を特定するための方法であって、

a. 試験 A b または複数の試験 A b を、h V I S T A - E C D、あるいは h V I S T A - E C D の I g V ドメインを含むかまたは配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 95、20 ~ 70、もしくは 35 ~ 70 を含むその断片を含むポリペプチドと、pH 6.5 で接触させること、

b. 試験 A b または複数の試験 A b を、(a) のポリペプチドと pH 7.0 で接触させること、および

c. pH 6.5 および pH 7.0 にて、 10^{-7} M またはそれよりも小さな K_D でポリペプチドに結合する場合、試験 A b を選択することを含む方法。

37. pH 6.5 にて、pH 7.0 における場合より高い親和性で h V I S T A - E C D に結合する A b を特定するための方法であって、

a. 試験 A b または複数の試験 A b を、h V I S T A - E C D、あるいは h V I S T A - E C D の I g V ドメインを含むかまたは配列番号 2 のアミノ酸 20 ~ 95、20 ~ 70、もしくは 35 ~ 70 を含むその断片を含むポリペプチドと、pH 6.5 で接触させること、

b. 試験 A b または複数の試験 A b を、(a) のポリペプチドと pH 7.0 で接触させること、および

c. pH 6.5 にて、pH 7.0 における場合の 2 分の 1 以下の K_D で、ポリペプチドに結合する場合、試験 A b を選択することを含む方法。

38. がんの処置に使用するための、h V I S T A - E C D に特異的に結合する A b を特定するための方法であって、

a. pH 6.5 またはそれよりも低い pH で h V I S T A - E C D に特異的に結合する A b を、実施形態 32 ~ 35 に記載の方法などにより特定すること、および

b. pH 6.5 またはそれよりも低い pH で、腫瘍モデルの免疫応答を始動もしくは増強するかまたは腫瘍増殖を阻害する (a) の A b を選択することを含む方法。

39. 工程 (b) は、T 細胞活性を測定することを含む、実施形態 38 に記載の方法。

40. A b の抗腫瘍効果を測定することをさらに含む、実施形態 38 または 39 に記載の方法。

41. h V I S T A - E C D に結合する A b の抗腫瘍効能を向上させるための方法であって、

a. pH 6.5 またはそれよりも低い pH にて、所望の値未満の親和性で h V I S T A - E C D に結合する A b を準備する工程、

b. A b の重鎖または軽鎖の 1 ~ 5 つのアミノ酸残基を、異なるアミノ酸残基で置換し、1 ~ 5 つのアミノ酸残基は、h V I S T A - E C D との接触残基である工程、

c. (b) で得られた A b が、(a) の A b と比べて、pH 6.5 またはそれよりも低い pH にて、h V I S T A - E C D に対してより高い親和性を有するか否かを決定する工程、および

10

20

30

40

50

d. pH 6.5 またはそれよりも低い pH にて、 10^{-7} M またはそれよりも小さな K_D で h V I S T A - E C D に結合する A b を得るのに十分なラウンドの回数だけ、工程 (a) ~ (c) を繰り返す工程を含む方法。

42. h V I S T A - E C D に結合する A b の抗腫瘍効能を向上させるための方法であって、

a. pH 6.5 またはそれよりも低い pH にて、所望の値未満の親和性で h V I S T A - E C D に結合する A b を準備すること、

b. (a) の A b の変異体のライブラリーであって、各変異体は、A b の重鎖または軽鎖における 1 ~ 5 つのアミノ酸残基の、異なるアミノ酸残基による置換を含み、1 ~ 5 つのアミノ酸残基は、h V I S T A - E C D との接触残基であるライブラリーを調製すること、

c. pH 6.5 またはそれよりも低い pH にて、 10^{-7} M またはそれよりも小さな K_D で h V I S T A - E C D に結合する、(b) の変異体のライブラリーの A b を選択すること、および

d. (c) の A b の抗腫瘍効能を腫瘍モデルにて試験することを含む方法。

43. ヒト V I S T A - E C D に結合する抗体の薬物動態を向上させるための方法であって、例えば pH 6.5 と等しいかまたはそれよりも低い酸性条件でヒト V I S T A に結合する抗体の能力を増強することを含む方法。

44. ヒト V I S T A に結合し、より長い半減期（良好な薬物動態学的特質）を有する抗体を選択するための方法であって、例えば pH 6.5 と等しいかまたはそれよりも低い酸性条件でヒト V I S T A に結合する抗体を選択することを含む方法。

【実施例】

【0216】

下記で考察されている実施例は、本発明の純粋な例示であることが意図されており、いかなる点でも本発明を限定するとみなされるべきではない。実施例は、下記の実験がすべて実施されることを示すためのものではなく、そうした実験のみが実施されたことを示すためのものでもない。使用されている数値（例えば、量、温度など）に関しては、正確性を担保するための努力がなされているものの、ある程度の実験誤差および偏差が考慮されるべきである。別様の指示がない限り、部は重量部であり、分子量は平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧であるかまたは大気圧付近である。

【0217】

実施例 1：V I S T A の細胞外ドメインは、極めてヒスチジンリッチである。

この実施例は、V I S T A の細胞外ドメインがヒスチジン残基において極めてヒスチジンリッチであり、そうしたヒスチジン残基が、進化的に保存されており、V I S T A を含む受容体 - リガンド相互作用に寄与することができることを示す。

【0218】

免疫グロブリンドメイン含有タンパク質の細胞外ドメイン (E C D) のアミノ酸配列を、u n i p r o t および s w i s s - p r o t データベースから抽出し、ヒスチジン含有量を分析した。図 1 A には、この分析の結果がグラフとして示されている。各タンパク質について、ヒスチジン残基の頻度が、全細胞外ドメインアミノ酸残基のパーセンテージとして Y 軸にプロットされており、細胞外ドメインアミノ酸残基の総数が、X 軸にプロットされている。各データポイントの直径は、各タンパク質の細胞外ドメインのヒスチジン残基の総数に対応する。V I S T A（表記されている）は、極めて高頻度のヒスチジン残基をその細胞外ドメインに含む。

【0219】

その後、V I S T A のヒスチジン残基の進化的保存を評価した。図 1 B には、シグナルペプチド（「S i g」）、膜貫通ドメイン（「T M D」）、および細胞内ドメインを除き、ヒト、カニクイザル、およびマウス V I S T A のアミノ酸参照配列をアラインしたこと

10

20

30

40

50

が示されている。3つの種すべてにわたって保存されているヒスチジン残基は太字および下線で示されている。ヒトおよびc y n o V I S T Aにわたって保存されているヒスチジン残基は太字で示されているが、下線は引かれていない。V I S T Aの細胞外ドメインヒスチジン残基の多くは、進化的に保存されており、V I S T Aの高ヒスチジン含有量には重要な生物学的役割があることが示唆される。

【0220】

h V I S T A I g Vドメインの三次元モデルを、P D Bデータベースで入手可能な解かれた構造に対する配列相同性分析に基づいて作成した。図1Cに示されているモデルは、V I S T AのE C Dにある多数のヒスチジンが、分子の表面に露出しており、それらが、リガンド結合ならびに抗体認識に役割を果たしている可能性があることを示す。ヒスチジン残基は、球棒型で示されている。

10

【0221】

実施例2：ヒスチジンプロトン化は、腫瘍および他の酸性微小環境でのV I S T A受容体-リガンドエンゲージメントおよび免疫抑制活性を調節することができる。

この実施例には、生理的に意義のある酸性pHに応答したヒスチジンプロトン化、ならびにV I S T A細胞外ドメインヒスチジンが、生理的pHではなく酸性pHにて、対抗受容体またはリガンド選択性を付与するモデルが記載されている。

【0222】

図2Aは、ヒスチジン残基のピロールアンモニウム基(NH)のプロトン化の欠如と存在とが平衡状態にあることを示す。溶液中でのヒスチジンのpKaは、6.5である。これは、pH6.5およびそれよりも低いpHでは、それよりも高いpHにおける場合よりも、ヒスチジン残基がプロトン化されている可能性がより高く、したがって正に荷電されている可能性がより高いことを示す。プロトン化の結果としてのV I S T A E C Dの表面での正電荷の増加は、受容体またはリガンド結合ならびにV I S T A構造および/または機能に影響を及ぼす場合がある。したがって、pHの変化も、抗体結合エピトープを修飾する場合があり、および/または抗体親和性の変化をもたらす場合がある。

20

【0223】

図2Bは、V I S T Aが、酸性pHにて、P S G L - 1または他の対抗受容体およびリガンド(「V I S T A - R」)に選択的にエンゲージするモデルを示す。血液中などの生理的pHでは、V I S T AのE C Dにあるヒスチジン残基は、プロトン化されていないと予想される。その結果、P S G L - 1または他の対抗受容体およびリガンドに対するV I S T A結合は、生理的pHでは無視できる程度(negligible)である。対照的に、腫瘍微小環境または炎症部位などの、酸性細胞外pHを有する傾向がある位置では、酸性pHは、V I S T A E C Dヒスチジンプロトン化を部分的にまたは完全に駆動する場合があり、したがってP S G L - 1または他の対抗受容体およびリガンドとのV I S T Aエンゲージメントを可能にする。したがって、酸性pH範囲にてV I S T A - E C Dタンパク質に強力に結合する抗体は、腫瘍中でのV I S T A活性の阻害により効果的であり得る。

30

【0224】

実施例3：V I S T Aは、腫瘍の骨髄単球性細胞により発現される

この実施例は、V I S T Aが、マクロファージ、樹状細胞、および顆粒球を含む、腫瘍中の骨髄単球性細胞により頻繁に発現されることを示す。

40

【0225】

外科的に切除された非小細胞肺癌(non-small cell lung carcinoma)、腎明細胞癌、メラノーマ、結腸直腸癌、および他の腫瘍試料を、氷冷P B Sで洗浄し、およそ15 mm³サイズの薄片に切断し、2%熱不活化F B Sおよび2 mM E D T A (F i s h e r S c i e n t i f i c 15575020)で補完された氷冷R P M I - 1640培地(F i s h e r S c i e n t i f i cカタログ番号11875093)に懸濁した。各試料を、大型クリアランスガラスダンス(テンブロック型組織粉碎器)に移し、組織薄片が視覚的にばらばらになるまで粉碎した。懸濁物を70 μMナイロンメッシュで濾過し、遠心分離した。上清を廃棄し、細胞ペレットを、0.1%ウシ血清アルブミンおよび250

50

mg/mL滅菌濾過DNase 1 (グレードII、ウシ脾臓由来、Rocheカタログ番号10104159001)で補完された室温PBSに、室温で3分間再懸濁した。その後、細胞を、氷冷補完RPMIで洗浄し、氷冷PBSに再懸濁した。細胞生存能力色素 (cell viability dye) を添加し、細胞を暗所氷上でインキュベートした。20分後、非特異的抗体染色を、4%正常ラット血清、4%正常マウス血清、AB血漿由来の20%ヒト血清、および1:125希釈ヒトTruStain FcX (商標) (Biolegendカタログ番号422302) を添加することによりブロックした。プリリアント染色バッファー (BD Biosciencesカタログ番号562794) に懸濁したHLA-DR (BD Biosciencesカタログ番号564040)、CD8 (Fisher Scientificカタログ番号46-0087-42)、CD14 (Biolegendカタログ番号325620)、CD45 (Biolegendカタログ番号304017)、CD4 (BD Biosciencesカタログ番号563875)、CD11c (BD Biosciencesカタログ番号744439)、CD15 (BD Biosciencesカタログ番号563142)、PD-1 (BD Biosciences社カタログ番号565299)、CD3 (BD Biosciencesカタログ番号565515)、CD56 (Fisher Scientificカタログ番号61-0567-42)、CD19 (BD Biosciencesカタログ番号564977)、およびVISTA (AlexaFluor (商標) 647、Fisher Scientificカタログ番号A20186にコンジュゲートされたVISTA抗体3) に対するフルオロフォア-コンジュゲート抗体と共に、細胞を暗所氷上に30分間染色した。染色した細胞を、氷冷PBSで洗浄し、固定し (Fisher Scientificカタログ番号00-5523-00)、フローサイトメーターで取得した。データは、FlowJo (商標) ソフトウェア (BD Biosciences) を使用して分析した。図3に示されているように、VISTA細胞表面発現は、マクロファージおよび顆粒球上で最も高く、樹状細胞上では中程度であり、T細胞、ナチュラルキラー細胞、およびB細胞では低かった。

【0226】

実施例4: VISTA細胞結合は酸性pH選択性を示す

この実施例は、多量体化ヒトVISTA ECDが、刺激されたヒトCD4+T細胞およびヒト末梢血単核細胞に、中性または生理的pHよりも酸性pHでより効率的に結合し、この結合は、抗ヒトVISTAロックキング抗体 (anti-human VISTA locking antibody) によりブロックすることができることが示されている。マウス脾細胞に結合する酸性pH選択的二量体化マウスVISTA ECDも示されている。

【0227】

ヒトCD4+T細胞を、RosetteSep (商標) (Stemcellカタログ番号15062) により健康ドナー血液から濃縮し、10%熱不活化FBS、Glutamax (商標) (Fisher Scientificカタログ番号35050061)、非必須アミノ酸 (Fisher Scientific11140050)、ピルビン酸ナトリウム (Fisher Scientificカタログ番号11360070)、および2-メルカプトエタノール (Fisher Scientific21985023) で補完されたRPMI-1640中で、ヒトT活性化因子CD3/CD28 Dynabeads (商標) (Fisher Scientificカタログ番号111.32D) および組換えヒトIL-2 (Peprotechカタログ番号200-02) でおおよそ4日間インビトロで刺激した。活性化CD4+T細胞を、mM MES (Sigma、1317-100ML) で種々のpHに酸性化されたハンス緩衝食塩水 (HBSS、Fisher Scientificカタログ番号14025134) で希釈された、フィコエリトリン (PE) コンジュゲートストレプトアビジンデキストラマー (カタログ番号DX01-PE) に28:1モル比で担持されたモノピオチン化hVISTA ECD分子 (Phe33~Ala194 (受入番号AAH20568) - ポリヒスチジン; Acro Biosystems, Inc. B75-H82F3) で30分間室温で染色した。コン

10

20

30

40

50

トロールとして、活性化CD4 + T細胞を、hVISTAを担持しなかったPEコンジュゲートストレプトアビジンデキストラマーで染色した。染色細胞を、HBSS + MESで洗浄し、フローサイトメーターで取得した。データは、FlowJo (商標) ソフトウェア (BD Biosciences) を使用して分析した。結果は、図4Aに示されており、hVISTAが、pH > 6.5では、コントロールよりも良好にはCD4 + T細胞に結合しなかったことを示す。対照的に、hVISTAは、pH < 6.5では、CD4 + T細胞に対して漸進的により強力な結合を示した。左側には、塗漬しヒストグラムは、より濃い灰色からより薄い灰色に向かって、pH 7.0、6.5、6.4、6.3、6.1、および6.0での結合を示す。一部のヒストグラムには、それらの対応するpHが表記されている。pH 6.0で結合する非VISTAコントロール多量体は、塗漬無しヒストグラムとして示される。右側には、種々のpHにてhVISTA担持デキストラマーで (青色円形) または非担持デキストラマー (三角形) で染色されたCD4 + T細胞のPE平均蛍光強度 (MFI) がグラフ化されている。

【0228】

末梢血単核細胞 (PBMC) を、フィコール勾配遠心分離 (Ficoll - Paque Plus、GE Life Sciencesカタログ番号17144003) により健康ドナー血液から濃縮し、上記に記載されているように、HBSS + MESバッファーで希釈されたhVISTA担持デキストラマー (多量体とも呼ばれる) およびフルオロフォアコンジュゲートで染色した。図4Bは、より濃い灰色からより薄い灰色に向かって、CD19 + B細胞、CD4 + T細胞、CD8 + T細胞、CD56 + NK細胞、およびCD14 + 単球に対する、pH 6.0での結合を示す塗漬しヒストグラムを示す。塗漬無しの実線境界線および点線境界線ヒストグラムは、それぞれ全PBMCリンパ球および単球に対する、pH 7.4での結合を示す。結果は、hVISTAが、酸性pHでは多数の白血球に結合することができるが、生理的pHでは有意には結合できないことを示す。

【0229】

活性化ヒトCD4 + T細胞を、滴定された抗ヒトVISTA抗体またはアイソタイプ一致非VISTA特異的抗体の存在下でpH 6にてhVISTA多量体で染色した。結果は、図4Cにグラフ化されており、抗体濃度に対するVISTA多量体MFIを示す。抗hVISTA抗体 (VISTA抗体3; 正方形) は、濃度に依存して、活性化CD4 + T細胞に対するhVISTA結合をブロックしたが、非VISTA特異的コントロール抗体 (円形) はブロックしなかった。コントロール (単一の三角形) として、hVISTA担持多量体で染色されなかったCD4 + T細胞のPE MFIが含まれている。

【0230】

図4Dは、全長ヒトPSGL-1 (配列番号3; 核酸NM_003006.4) を発現するようにトランスフェクトされたヘパラン硫酸突然変異チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 (系統pGSD-677、アメリカンタイプカルチャーコレクション) に対する、pH 6.0でのVISTA多量体染色の代表的な二次元フローサイトメトリープロットを示す。染色は、滴定された抗VISTAブロックキング抗体 (mAb3) の存在下または非存在下で実施した。VISTA多量体で染色されないままの細胞が、コントロールとして示されている。PSGL-1抗体 (BD Biosciencesカタログ番号562758) 染色がY軸にプロットされており、VISTA多量体染色がX軸にプロットされている。

【0231】

脾細胞を、C57BL6/Jマウス (Jackson Laboratoryカタログ番号000664) から収集し、pH 6.0または7.4にて、mVISTA ECD / ヒトIgG Fc (断片、結晶性) キメラ融合タンパク質で、その後フルオロフォアコンジュゲート抗ヒトIgG Fc二次抗体 (Jackson Immunoresearchカタログ番号109-065-098) で染色した。結果は、図4のヒストグラムにより示されており、mVISTAが、pH 6.0では、生理的pH (およそpH 7.4) よりも効率的にマウス脾細胞に結合することを示す。塗漬しヒストグラムは、より濃い灰色が

らより薄い灰色に向かって、CD8 + T細胞、CD11b + 骨髄細胞、およびCD4 + T細胞に対する、pH6.0での結合を示す。塗漬無しヒストグラムは、全脾細胞に対するpH7.4での結合を示す。

【0232】

実施例5：VISTAは、酸性pHにて細胞間接着および免疫抑制を選択的に媒介する

この実施例は、VISTAが、中性または生理的pHよりも酸性pHにてより強力に細胞間接着を媒介し、T細胞活性化を抑制することを示す。

【0233】

酸性pH適合性フローサイトメトリーベースの細胞/細胞コンジュゲートアッセイを確立した。全長ヒトVISTAまたはベクターを異所的に発現する293T細胞（不死化ヒト胚腎臓細胞株、ATCCカタログ番号CRL-3216）を、CFSE（カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル；Fisher Scientific社カタログ番号C34554）で標識した。CHO細胞を、CellTrace（商標）Far Red（Fisher Scientificカタログ番号C34564）で標識した。その後、ベクターまたはVISTA 293T細胞を、pH7.0またはpH6.0のバッファーでCHO細胞と1:1比で混合し、室温で1時間インキュベートした。CHOおよび293T細胞/細胞コンジュゲートの形成をフローサイトメトリーで評価した。図5A～Bに示されている結果は、VISTA発現293T細胞が、酸性pHにてCHO細胞に優先的に接着すること、および抗VISTAブロックキング抗体（VISTA mAb 3；赤色バー）の介在が、VISTA媒介性細胞/細胞接着を阻害することを示す。

【0234】

酸性pH適合性T細胞抑制アッセイを確立した。NFκBプロモーター駆動性ルシフェラーゼレポーターを発現するジャーカット細胞（不死化ヒトT細胞株、ATCCカタログ番号TIB-152）を、10:1ジャーカット:293T細胞比で、全長ヒトVISTAおよび抗ヒトT細胞受容体アゴニスト抗体クローンOKT3の単鎖可変断片を異所的に発現する293T細胞（不死化ヒト胚腎臓細胞株、ATCCカタログ番号CRL-3216）と共に、種々のpHのHBSS + MESバッファーで共培養した。10 μg/mLの抗VISTAブロックキング抗体（VISTA mAb 3）またはアイソタイプ非VISTA特異的コントロール抗体を共培養物に添加した。インキュベーション後、ジャーカットT細胞活性化を、ルシフェラーゼ活性を測定することにより定量化した（1秒間隔、Promegaカタログ番号G7940）。結果は、図5C～Dに示されている。図5Cは、異なるpHにおいて抗VISTA（赤色正方形）またはコントロール抗体（青色円形）で処理したジャーカットのルシフェラーゼ単位のプロットを示す。図5Dは、試験した各pHにおける、コントロール抗体処理共培養でのルシフェラーゼシグナルで除算した抗VISTA抗体処理共培養でのルシフェラーゼシグナルのプロットを示す。結果は、VISTA媒介性T細胞抑制が、酸性pHで最も強力であることを示す。

【0235】

実施例6：細胞内再循環エンドソームによるVISTA輸送

この実施例は、VISTAを、細胞内エンドソーム、特にRab11 + 再循環エンドソームに見出すことができ、エンドソーム輸送により細胞表面へとおよび細胞表面から再循環することができることを示す。抗VISTA抗体が酸性pHでVISTAに結合する強度は、エンドソーム輸送中のそのVISTA結合維持能力に影響を及ぼす。

【0236】

単球を、磁気活性化細胞選別によりPBMCから単離した。その後、単球および293T細胞を両方とも、4%パラホルムアルデヒドで固定し、Rab5、Rab7、またはRab11を、抗VISTAまたはコントロール抗体で細胞内染色した。抗VISTA抗体と同じアイソタイプの非VISTA結合抗体であるコントロール抗体（「cAb」）は、ヒトVISTAを発現する単球または293T細胞に対する結合が検出可能ではない。抗VISTAおよびコントロール抗体をAlexa488で直接的に標識した。Rab抗体を、Alexa594抗ウサギIgG二次抗体を使用して検出した。Hoechst333

4 2 染色を実施して、細胞核を特定した。スピニングディスク共焦点顕微鏡を使用して画像を記録した。図 6 A は、ヒト V I S T A を発現する 2 9 3 T 細胞内における、V I S T A、R a b 5 (初期エンドソームマーカー)、R a b 7 (後期エンドソームマーカー)、および R a b 1 1 (再循環エンドソームマーカー) の共局在化を示す。図 6 B は、ヒト単球内での V I S T A および R a b 1 1 の共局在化を示す。細胞内 V I S T A は、R a b 1 1 + 再循環エンドソームと共局在化される。

【 0 2 3 7 】

エンドソームによる V I S T A の再循環能力を評価するため、エンドリソソーム依存性抗体薬物コンジュゲート死滅アッセイを、生理的および酸性 p H にて、異なる V I S T A 結合特質を有する 3 つの抗 h V I S T A 抗体 (V I S T A m A b 1、2、および 3) で実施した。まず、S P R アッセイを実施して、p H 7 . 4、6 . 7、および 6 . 0 での 3 つの V I S T A 抗体すべての h V I S T A 結合プロファイルと比較した。V I S T A 抗体を、固定化されているプロテイン A を含む B i a c o r e (登録商標) T 1 0 0 (G E H e a l t h c a r e) C M 5 バイオセンサーで捕捉し、その後、表示されている p H の P B S T ランニングバッファー中の 1 0 0 n M h V I S T A - E C D (7 x H i s 尾部を有する配列番号 1 のアミノ酸 3 2 ~ 1 9 3、つまり、A F K V A T P Y S L Y V C P E G Q N V T L T C R L L G P V D K G H D V T F Y K T W Y R S S R G E V Q T C S E R R P I R N L T F Q D L H L H H G G H Q A A N T S H D L A Q R H G L E S A S D H H G N F S I T M R N L T L L D S G L Y C C L V V E I R H H H S E H R V H G A M E L Q V Q T G K D A P S N C V V Y P S S S Q E S E N I T A H H H H H H H ; 配列番号 3 2 5) を 3 7 で流した。参照シグナルを減算したセンサグラムを「結合」レポートポイントに対して正規化し、プロットした。V I S T A 抗体 3 「m A b 3」(図 6 C、上段) は、酸性 p H にて最も大きな度合いの V I S T A 結合障害を示し、その次が、わずかに障害を示したに過ぎない V I S T A 抗体 2、「m A b 2」(図 6 C、中段) であった。V I S T A 抗体 1 「m A b 1」は、酸性および生理的 p H 条件で強力な V I S T A 結合を維持した (図 6 C、下段)。

【 0 2 3 8 】

エンドリソソーム依存性抗体薬物コンジュゲート死滅アッセイを、以下のように実施した。ヒト V I S T A を内因的に発現する A M L 3 細胞 (不死化ヒト単球細胞株、A T C C C R L - 9 5 8 9) を、滴定した抗 V I S T A 抗体または非 V I S T A 特異的コントロール抗体、およびカテプシン B 感受性リンカーおよび細胞傷害性チューブリシンペイロードにコンジュゲートされた抗ヒト I g G 二次抗体と共に培養した。カテプシン B は、主に、後期エンドソームおよびリソソームにおいて活性であるため、初期エンドソームおよび再循環エンドソームにより V I S T A と共に再循環する抗 V I S T A 抗体は、低レベルのリンカー切断、およびその結果として低レベルの細胞傷害性ペイロード放出および細胞死を経験することになる。酸性エンドソーム中で V I S T A から解離し、後期エンドソームおよびリソソーム内へと選別される抗 V I S T A 抗体は、高レベルのリンカー切断を経験することになる。細胞生存能力を、C e l l T i t e r G l o (登録商標) (P r o m e g a カタログ番号 G 7 5 7 3) により培養の 5 日後に測定した。図 6 D は、このアッセイの結果を示し、Y 軸には A M L 3 生存能力 (C e l l T i t e r G l o) がプロットされており、X 軸には一次抗体濃度がプロットされている。一次抗体に対する E C 5 0 計算値は、V I S T A 抗体 1、逆三角形、0 . 4 8 5 μ g / m L ; V I S T A 抗体 2、円形、0 . 0 9 2 μ g / m L ; V I S T A 抗体 3、正方形、0 . 0 0 6 μ g / m L ; コントロール、三角形、1 . 0 8 5 μ g / m L である。抗体力価は、酸性 p H では抗 V I S T A 抗体結合に逆相関した。

【 0 2 3 9 】

酸性 p H での結合が力価の差異の原因であったことを確認するため、V I S T A 抗体 3 を、酸性 p H で V I S T A に結合するその能力が向上されるように親和性を最適化した。図 6 E は、図 6 C について記載されているアッセイ条件を使用して、V I S T A 抗体 3 の h V I S T A 抗体結合プロファイルを、この変異体、V I S T A 抗体 3 c と比較した S P

R アッセイを示す。V I S T A 抗体 3 は、この場合も、酸性 p H で V I S T A 結合障害を示したが、変異体 V I S T A 抗体 3 c は、酸性および生理的 p H で同等の V I S T A 結合を示した。図 6 F は、図 6 D について記載されている死滅アッセイでの、V I S T A 抗体 3 c (菱形) の活性を示す。V I S T A 抗体 3 の酸性 p H 最適化変異体は、元の抗体の力価の 3 1 分の 1 の力価を示した。これは、酸性 p H では抗 V I S T A 抗体結合が障害を受け、V I S T A 再循環中に抗体結合の喪失がもたらされたことを示す。

【 0 2 4 0 】

こうした知見に基づくと、V I S T A が初期エンドソームおよび再循環エンドソームにより細胞表面へとおよび細胞表面から再循環するという再循環モデルが提案される。このモデルは、図 6 G に示されている。抗 V I S T A 抗体は、こうしたエンドソームにより V I S T A と共に再循環することができ、標的エンゲージメントを維持することができる。しかしながら、酸性 p H で V I S T A 結合障害を示す V I S T A 抗体、特に酸性 p H で迅速な解離速度を有するものは、再循環中に V I S T A から解離し、細胞内で捕捉または分解され、不良な標的エンゲージメントおよび循環抗体の連続消費をもたらす場合がある。対照的に、酸性 p H で V I S T A に結合し、結合を維持する抗体は、特に、腫瘍などの酸性微小環境中で高レベルの標的エンゲージメントを維持することができ、インビボでより長い平均滞留時間を示すことができる。

【 0 2 4 1 】

実施例 7 : 生理的 p H にて結合を欠如する V I S T A 抗体の優位性

本発明者らは、V I S T A が、酸性 p H 選択的免疫受容体であることを示した。これにより、酸性 p H で十分に結合する抗体により V I S T A を標的とすることの重要性および有用性が示された。加えて、生理的 p H では V I S T A に結合しないか、結合が無視できる程度である抗体が、幾つかの理由で有利である。第 1 に、循環中の骨髓単球性細胞、特に単球および好中球上での V I S T A 発現が比較的豊富であるため、生理的 p H で V I S T A に結合する抗体は、血液中で高レベルの標的媒介性薬物動態 (T M D D) の影響を受ける。この効果は、細胞内エンドソームを介して再循環する V I S T A の傾向により深刻になり、抗 V I S T A 抗体内部移行および分解に結び付く。この二次効果は、V I S T A のヒスチジンリッチリガンド接触面に結合する抗体について観察することができるように、酸性 p H で結合障害を示す抗体の場合に特に問題である。両効果は、循環中の抗 V I S T A 抗体の量を低減し、腫瘍に到達することになる抗体の量を低減し、したがって抗体の目的生物学活性を低減することになるだろう。第 2 に、生理的 p H で V I S T A に結合し、抗体依存性細胞性細胞傷害 (A D C C) 、抗体依存性細胞食作用 (A D C P) 、または免疫調節性ペイロード送達の誘導などのエフェクター機能を有する抗体は、骨髓単球性細胞をそうしたエフェクター機能の影響下におき、循環好中球枯渇または活性化などの望ましくない効果をもたらす可能性が高いだろう。したがって、本発明者らは、酸性 p H では h u V I S T A に結合するが、生理的 p H では結合が無視できる程度である抗体は、A D C C 、A D C P 、または免疫調節性ペイロード送達などのエフェクター機能を有する抗体の場合、(1) 腫瘍などの関連部位でのより良好な曝露および (2) 毒性低減という二重の利点を有することを発見した。加えて、V I S T A は、それ自体が酸性 p H 選択的免疫受容体であるため、生理的 p H における V I S T A のリガンド接触面の遮断は、V I S T A 受容体 - リガンド活性の調節に不必要である可能性が高い。したがって、酸性 p H では h u V I S T A に結合するが、生理的 p H では有意には結合しない抗体を、下記に記載されているように生成した。

【 0 2 4 2 】

実施例 8 : 生理的 p H よりも酸性 p H にてヒト V I S T A に優先的に結合する抗 V I S T A 抗体の単離

この実施例では、中性または生理的 p H と比べて、低 (酸性) p H にてヒト V I S T A に優先的に結合する抗体の生成が記載されている。

【 0 2 4 3 】

抗体の抗 V I S T A 抗原結合断片のライブラリーを、以下のように構築およびスクリー

10

20

30

40

50

ニングした。全長ヒトVISTA (hVISTA) で免疫されたHuMabマウスから単離された遺伝物質を使用して、抗体ライブラリーを生成した。こうした抗体は、scFvとしてフォーマットされ、mRNAディスプレイによりpH低下 (pH 6.0) で結合する全長hVISTAに対して選択された (Xuら (2002年) Chemistry & Biology 9巻: 933頁; Roberts RWおよびJW Szostak (1997年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94巻: 12297頁; Kurzら (2000年) Nucleic acids Res. 28巻 (18号): E83頁)。選択出力を次世代配列決定 (NGS) で分析し、低pHでのVISTA結合に対して濃縮を示したライブラリメンバーを特定し、IgG1.3 (アミノ酸突然変異L234A、L235E、およびG237Aを有するIgG1FcからなるエフェクターレスIgG1定常領域) として再フォーマットし、SPRによりVISTAに対する結合についてスクリーニングした。

10

【0244】

Biacore (登録商標) T200機器 (GE Healthcare) を使用して表面プラズモン共鳴 (SPR) 分析を実施し、酸性および生理的pHにおけるVISTA Abの会合速度 (k_a または k_{on} と規定、単位は $1/Ms$)、解離速度 (k_d または k_{off} と規定、単位は s^{-1})、および親和性定数 (K_D と規定、単位は M) を測定した。プロテインA (Fisher Scientificカタログ#21181) を、10mM酢酸ナトリウムpH4.5で20ug/mlに希釈し、製造業者のアミンカップリングプロトコル (GE Healthcare) に従ってCM5バイオセンサーのフローセルに固定化し、1フローセル当たり6,000RU固定化密度のプロテインAを目標とした。SPR実験は、pH7.4および6.0のPBST (137mM塩化ナトリウム、2.7mM塩化カリウム、10mMリン酸バッファー、0.05% Tween 20) ランニングバッファーを使用して37℃で実施した。抗体を、PBST pH7.4で20nMに希釈し、5ul/分で50秒間、活性バイオセンサーフローセルに捕捉した。50~0.2nMの濃度系列の一価hVISTA-EC2 (配列番号325) をpH7.4および6.0ランニングバッファーで調製し、捕捉した抗体に40ul/分で注入して、会合および解離を測定した。アッセイサイクル間に10mMグリシンpH1.5を15秒間にわたって2回注入することにより、プロテインA捕捉表面を再生した。速度定数 k_a (k_{on}) および k_d (k_{off}) を、参照フローセルおよび0nMブランク減算センサグラムから導きだし、Biacore (登録商標) T200評価ソフトウェアv.2.0で、1:1結合モデルにフィティングした。各VISTA抗体毎に、pH6での k_{off} / pH7.4での k_{off} の比を算出して、酸性pHで解離速度が遅く、生理的pHで解離速度が速い抗体を特定した。

20

30

【0245】

IgG1.3抗体として再フォーマットされた6つの抗体は、pH6およびpH7.4の両方でほぼ等価な親和性を示した。特に、2つの抗体が、pH7.4よりもpH6.0にてより遅い解離速度を示した (つまり、 k_{off} は、pH6.0よりもpH7.4でより速い)。こうした2つのhVISTA抗体の可変領域を、P1-061015およびP1-061029と呼び、こうした可変領域を含み、IgG1.3抗体としてフォーマットされた抗体を、それぞれP1-061015-IgG1.3およびP1-061029-IgG1.3と呼ぶ。P1-061015-IgG1.3およびP1-061029-IgG1.3の k_{off} 速度は、表1に提供されている。

40

表1:pH6.0およびpH7.0における選択された抗体の k_{off}

抗体名	pH 6 k_{off} (s^{-1})	pH 7 k_{off} (s^{-1})	pH 6/pH 7 k_{off}
P1-061015.IgG1.3	1.4×10^{-3}	2.3×10^{-3}	0.6
P1-061029.IgG1.3	4.8×10^{-3}	9.1×10^{-3}	0.5

【0246】

P1-061015およびP1-061029の重鎖および軽鎖CDR1、CDR2、

50

および C D R 3 の配列は、下記の表 2 に提供されており、本開示の実施例セクションの後の配列表にも示されている。

表2:pH7.4よりもpH6.0にてhuVISTAに優先的に結合するhuVISTA抗体のアミノ酸配列

P1 ID	VH遺伝子	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
P1-061015. IgG1.3	3-33	GFTFSSYAMH (配列番号95 残基26～35)	IIWYDGSNKYYADSVKG (配列番号95 残基50～66)	DSGFYSSYYFDY (配列番号95 残基99～110)
P1-061029. IgG1.3	3-09	GFTLDDYAMH (配列番号67 残基26～35)	GINWNSANIGYADSVKG (配列番号67 残基50～66)	VPGYSGGWIDAFDV (配列番号67 残基99～112)
	VL遺伝子	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
P1-061015. IgG1.3	L6	RASQSVSSSYLA (配列番号96 残基24～35)	DASNRAT (配列番号96 残基51～57)	QQYNSYPYT (配列番号96 残基90～98)
P1-061029. IgG1.3	A27	RASQSVSSSYLA (配列番号68 残基24～35)	GASSRAT (配列番号68 残基51～57)	QQYGSSPFT (配列番号68 残基90～98)

10

【 0 2 4 7 】

実施例 9：酸性 pH 選択的抗体を開発するための、P 1 - 0 6 1 0 1 5 および P 1 - 0 6 1 0 2 9 抗 V I S T A A b のさらなる操作

20

この実施例では、p H 7 . 4 と比べて p H 6 . 0 における結合間のより高い k_{off} 比を有する抗 h u V I S T A 可変領域を得るための、実施例 2 で特定された可変領域 P 1 - 0 6 1 0 1 5 および P 1 - 0 6 1 0 2 9 のさらなる操作が記載されている。

【 0 2 4 8 】

それぞれ、P 1 - 0 6 1 0 1 5 および P 1 - 0 6 1 0 2 9 の V H C D R に特定の突然変異を導入することにより、2 つのライブラリーを構築した。ライブラリーでは、低 pH での結合を向上させる可能性が最も高いアミノ酸置換、つまりアスパラギン酸、グルタミン酸、およびヒスチジンのみを可能にした。また、ライブラリーでは、各 C D R の単一および二重アミノ酸置換、および C D R にわたる組換え (1 鎖当たり最大で 6 つのアミノ酸置換) を可能にした。図 7 A は、P 1 - 0 6 1 0 2 9 ライブラリーを形成するために、P 1 - 0 6 1 0 2 9 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列に導入された突然変異を示す。図には、特定の配列が、不安定性の導入を回避するために除外されたことが示されている (例えば、D G) 。

30

【 0 2 4 9 】

酵母表面ディスプレイにより p H 6 . 0 での全長 h V I S T A に対する結合を数ラウンド繰り返すことにより、' 0 2 9 および ' 0 1 5 ライブラリーをスクリーニングした。ポジティブ選択 (p H 6 . 0 で h u V I S T A に結合) と、ネガティブ選択 (p H 7 . 4 で h u V I S T A に結合) (図 7 B に示されている) とを切り替えることにより、さらなる選択ラウンドを実施し、p H 7 . 4 で V I S T A に結合しなかったライブラリメンバーを、ネガティブ選択ラウンドで収集した。選択出力を N G S により分析した。選択のラウンド 9 後に p H 6 . 0 で h u V I S T A に結合した ' 0 2 9 ライブラリメンバーを、p H 6 . 0 および p H 7 . 4 でのヒト V I S T A に対する結合について、フローサイトメトリーにより分析した。図 7 C には、9 ラウンドの選択後の変異体プールを示す代表的な二次元フローサイトメトリープロットが示されている。V I S T A 結合が Y 軸にプロットされており、変異体抗体発現が X 軸にプロットされている。種々の抗体濃度および p H での結合データが示されている。結果は、特に 2 0 n M にて、ヒト V I S T A に対する非常に強力な p H 6 選択的結合を示した。

40

【 0 2 5 0 】

' 0 2 9 の追加の子孫クローンを、異なる方法を使用して ' 0 2 9 ライブラリーから単離

50

した。一部のクローンは、第 1 の方法により特定されたものと同じであった。9 つの追加のクローンを単離した。

【 0 2 5 1 】

さらなる分析のために選択された ' 0 2 9 ライブラリーから単離された 1 9 個のクローンを、I g G 1 . 3 抗体として再フォーマットした。' 0 2 9 V H C D R のアミノ酸に対する、こうしたクローンの重鎖 C D R のアミノ酸の差異は、表 5 に示されている。

表5: '029親抗体に由来する抗体のVH CDR1、CDR2、およびCDR3アミノ酸配列(下線によって分離されている)

名称	CDR1 (pos 26-35)	CDR2 (pos 50-66)	CDR3 (pos 99-110)	配列番号	
P1-061029	GFT LDDY AMH_GINWNS AN IGYADSVKG_VPGYSGGWID A FDV			67	
P1-068757	----E-E---_-----EE-----_-----E-D			71	
P1-068759	----E-E---_--D---E-----_-----E-D			87	
P1-068761	----E-E---_-----EE-----_-----H-----E--			51	
P1-068763	----E-----_--D---E-----_-----H-----E--			91	
P1-068765	---DE-----_-----EE-----_-----E-D			63	
P1-068767	----E-----_--D---E-----_-----E-D			55	
P1-068769	----E-E---_-----DH-----_-----E-D			83	20
P1-068771	----E-E---_-----HE-----_-----E-D			75	
P1-068773	----E-----_--D---D-----_-----E-D			59	
P1-068775	----E-E---_--D---EE-----_-----H-----E-D			79	
P1-069059	----E-----_-----DH-----_-----E-D			11	
P1-069061	----E-----_-----E-----_-----E-D			15	
P1-069063	----E-----_-----E-----_-----D-E			19	
P1-069065	----E-E---_-----DD-----_-----			23	
P1-069067	-----_-----EE-----_-----D-E			27	
P1-069069	-----_-----EE-----_-----D--			31	30
P1-069071	----E-E---_-----D-----_-----E-----			35	
P1-069073	----E-----_--D---D-----_-----E-D			39	
P1-069075	----E-----_----D--E-----_-----H-----E--			43	
P1-069077	----E-E---_-----DE-----_-----			47	

【 0 2 5 2 】

I g G 1 . 3 抗体としてフォーマットされた ' 0 2 9 子孫クローンおよび親 ' 0 2 9 抗体の各々の幾つかの調製物の、p H 6 . 0 および 7 . 4 におけるヒト V I S T A に対する結合を、表面プラズモン共鳴 (S P R) により測定した。B i a c o r e (登録商標) T 1 0 0 機器 (G E H e a l t h c a r e) を使用して S P R 分析を実施し、酸性および中性 p H での V I S T A A b の k o f f および K D 結合親和性測定値を測定した。プロテイン A (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c カタログ # 2 1 1 8 1) を、1 0 m M 酢酸ナトリウム p H 4 . 5 で 2 0 u g / m l に希釈し、製造業者のアミンカップリングプロトコル (G E H e a l t h c a r e) に従って C M 5 バイオセンサーのフローセルに固定化し、1 フローセル当たり 2 , 0 0 0 R U 固定化密度のプロテイン A を目標とした。S P R 実験は、p H 7 . 4 および 6 . 0 の P B S T (1 3 7 m M 塩化ナトリウム、2 . 7 m M 塩化カリウム、1 0 m M リン酸バッファー、0 . 0 5 % T w e e n (商標登録) 2 0) ランニングバッファーを使用して 3 7 ° で実施した。抗体を、P B S T p

10

20

30

40

50

H 7 . 4 で 2 5 n M に希釈し、5 u l / 分 で 6 0 秒間、活性バイオセンサーフローセルに捕捉した。5 0 ~ 5 n M の濃度系列の一価 h V I S T A - E C D (配列番号 3 2 5) を p H 7 . 4 および 6 . 0 ランニングバッファーで調製し、捕捉した抗体に 4 0 u l / 分で注入して、会合および解離を測定した。アッセイサイクル間に 1 0 m M グリシン p H 1 . 5 を 1 5 秒間にわたって 2 回注入することにより、プロテイン A 捕捉表面を再生した。速度定数 $k_a (k_{on})$ および $k_d (k_{off})$ を、参照フローセルおよび 0 n M ブランク減算センサグラムから導きだし、B i a c o r e (登録商標) T 2 0 0 評価ソフトウェア v . 2 . 0 で、1 : 1 結合モデルにフィティングした。親和性定数 K_D を、各 V I S T A 抗体の速度定数 k_{off} / k_{on} の比として算出した。

【 0 2 5 3 】

ヒト V I S T A 結合応答の最大値 (または強度) を、各抗体の 5 0 n M V I S T A 注入の終了時の参照減算「結合」レポートポイント応答と規定し、応答単位 (R U) で報告する。各抗体に対する最大ヒト V I S T A 結合応答 (R U) は、図 7 D にプロットされている。平均の平均結合応答 (2 ~ 4 つの重複抗体間) がプロットされており、エラーバーは、標準偏差を表す。結果は、' 0 2 9 の選択された子孫クローンは、p H 6 . 0 で h V I S T A に結合するが、p H 7 . 4 では結合しない (p H 7 . 4 での結合を表す白抜き円形はすべて、親 ' 0 2 9 クローンを除いてグラフの底部に位置する) ことを示す。

【 0 2 5 4 】

p H 6 . 0 での ' 0 2 9 およびその子孫の k_{off} 速度を、上記に記載されている方法を使用して S P R により決定し、結果は、図 7 E に表されている。図中の点線は、' 0 2 9 の k_{off} 速度を表し、点線の左側のクローンは、p H 6 . 0 にて、親 ' 0 2 9 の抗体の k_{off} 速度に比べてより遅い k_{off} 速度を示し、右側のクローンは、p H 6 . 0 にて、親 ' 0 2 9 抗体の k_{off} 速度と比べてより速い k_{off} 速度を示す。

【 0 2 5 5 】

中性および酸性 p H での ' 0 2 9、' 7 6 1、および ' 7 6 7 抗体に対する代表的な h V I S T A S P R 結合センサグラムが、図 7 F に示されている。参照減算 5 0 n M および 5 n M h u V I S T A センサグラムがプロットされている。中性 p H では、' 7 6 1 および ' 7 6 7 で観察された V I S T A 結合シグナルが < 1 0 R U であったため、' 7 6 1 および ' 7 6 7 の k_{off} および K_D を適切に測定して、' 0 2 9 と比較するためには、 μM の V I S T A 濃度を生理的 p H で使用する S P R 動力学アッセイが必要であった。

【 0 2 5 6 】

このアッセイでは、' 0 2 9、' 7 6 1、および ' 7 6 7 を、h I g G 1 f アイソタイプとして再フォーマットし、標準 h I g G 1 f および h I g G 1 f アフコシル化フォーマットの両方として発現させて、h I g G 1 . 3 f F c と比較した。B i a c o r e (登録商標) T 1 0 0 機器 (G E H e a l t h c a r e) を使用して S P R 動力学アッセイを実施し、酸性および中性 p H での V I S T A A b の k_{off} および K_D 結合親和性測定値を測定した。プロテイン A (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c カタログ # 2 1 1 8 1) を、1 0 m M 酢酸ナトリウム p H 4 . 5 で 2 0 $\mu g / m l$ に希釈し、製造業者のアミンカップリングプロトコル (G E H e a l t h c a r e) に従って C M 5 バイオセンサーのフローセルに固定化し、1 フローセル当たり 2 , 0 0 0 R U 固定化密度のプロテイン A を目標とした。S P R 実験は、p H 7 . 4 および 6 . 0 の P B S T (1 3 7 m M 塩化ナトリウム、2 . 7 m M 塩化カリウム、1 0 m M リン酸バッファー、0 . 0 5 % T w e e n 2 0) ランニングバッファーを使用して 3 7 ° で実施した。抗体を、P B S T p H 7 . 4 で 2 5 n M に希釈し、5 u l / 分 で 4 5 秒間、活性バイオセンサーフローセルに捕捉した。1 6 0 0 ~ 0 . 7 8 n M (p H 7 . 4) および 1 0 0 ~ 0 . 7 8 n M (p H 6 . 0) の濃度系列の一価 h V I S T A - E C D (配列番号 3 2 5) をランニングバッファーで調製し、捕捉した抗体に 4 0 u l / 分で注入して、会合および解離を測定した。アッセイサイクル間に 1 0 m M グリシン p H 1 . 5 を 1 5 秒間にわたって 2 回注入することにより、プロテイン A 捕捉表面を再生した。速度定数 $k_a (k_{on})$ および $k_d (k_{off})$ を、参照フローセルおよび 0 n M ブランク減算センサグラムから導きだし、B i a

10

20

30

40

50

c o r e (登録商標) T 2 0 0 評価ソフトウェア v . 2 . 0 で、1 : 1 結合モデルにフィッティングした。親和性定数 K_D を、各 V I S T A 抗体の速度定数 k_{off} / k_{on} の比として算出した。p H 7 . 4 / p H 6 . 0 での k_{off} および K_D の比を算出し、生理的 p H と比べて、酸性 p H での解離速度および親和性の向上を比較した。以前は 5 0 n M h V I S T A を使用しても、' 7 6 1 および ' 7 6 7 の中性 p H 結合速度定数を決定することができなかったが (図 7 D および 7 F)、中性 p H V I S T A の濃度範囲を 1 . 6 μ M まで増加させることにより、こうしたクローンの結合応答 ($> 10 RU$) がもたらされ、それを 1 : 1 結合モデルにフィッティングした。こうした酸性選択的 V I S T A 抗体の動力的データは表 6 に示されている。' 0 2 9 親は、両 p H で等価な k_{off} を示すが、' 7 6 1 および ' 7 6 7 は、 k_{off} が、p H 6 . 0 では p H 7 . 4 と比べて 10 倍よりも高い選択性を示し、 K_D が、p H 6 では p H 7 . 4 と比べて 2 0 0 0 倍よりも高い選択性を示す。ヒト V I S T A 結合速度定数は、h I g G 1 . 3 f、h I g G 1 f、およびアフコシル化 h I g G 1 f アイソタイプ変異体にわたって保存されている。

表6:SPRにより決定されるVISTA抗体の結合特性

抗体	アイソタイプ	pH 7.4			pH 6.0			kd 比 (7.4/6)	KD 比 (7.4/6)
		ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
P1-061029	hIgG1.3f	1.6E+05	6.8E-03	4.2E-08	1.1E+06	7.9E-03	7.2E-09	0.9	5.8
	hIgG1f	1.7E+05	7.4E-03	4.2E-08	1.1E+06	8.0E-03	7.1E-09	0.9	5.9
	アフコシル化 hIgG1f	1.7E+05	7.2E-03	4.1E-08	1.1E+06	7.8E-03	6.9E-09	0.9	5.9
P1-068761	hIgG1.3f	3.8E+03	4.2E-02	1.1E-05	3.7E+05	1.6E-03	4.3E-09	26.3	2558.1
	hIgG1f	1.2E+03	4.2E-02	3.5E-05	3.6E+05	1.5E-03	4.2E-09	28.0	8333.3
	アフコシル化 hIgG1f	5.1E+03	4.2E-02	8.2E-06	3.7E+05	1.5E-03	4.1E-09	28.0	2000.0
P1-068767	hIgG1.3f	1.9E+03	3.6E-02	1.9E-05	3.3E+05	2.6E-03	7.8E-09	13.8	2435.9
	hIgG1f	1.5E+03	3.2E-02	2.2E-05	3.2E+05	2.6E-03	8.0E-09	12.3	2750.0
	アフコシル化 hIgG1f	1.3E+03	3.3E-02	2.4E-05	3.3E+05	2.6E-03	7.9E-09	12.7	3038.0
α -VISTA酸性pH感受性	hIgG1.3f	2.2E+05	7.8E-04	3.6E-09	2.8E+06	9.0E-02	3.2E-08	0.01	0.1

【 0 2 5 7 】

' 0 2 9、' 7 6 1、および ' 7 6 7 (I g G 1 . 3 抗体として) のヒト V I S T A 結合動力学を、p H 7 . 4 と p H 6 . 0 との間の p H 値、つまり p H 6 . 9 および p H 6 . 4 5 で、B i a c o r e (登録商標) T 1 0 0 機器 (G E H e a l t h c a r e) を使用して測定した。プロテイン A (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c カタログ

2 1 1 8 1) を、1 0 m M 酢酸ナトリウム p H 4 . 5 で 2 0 u g / m l に希釈し、製造業者のアミンカップリングプロトコール (G E H e a l t h c a r e) に従って C M 5 バイオセンサーのフローセルに固定化し、1 フローセル当たり 2 , 0 0 0 R U 固定化密度のプロテイン A を目標とした。アッセイは、p H 7 . 4、6 . 9、6 . 4 5、および 6 . 0 の P B S T (1 3 7 m M 塩化ナトリウム、2 . 7 m M 塩化カリウム、1 0 m M リン酸バッファー、0 . 0 5 % T w e e n 2 0) ランニングバッファーを使用して 3 7 で実施した。抗体を、P B S T p H 7 . 4 で 2 5 n M に希釈し、5 u l / 分で 4 5 秒間、活性バイオセンサーフローセルに捕捉した。1 0 0 ~ 0 . 7 8 n M の濃度系列の一価 h V I S T A - E C D (配列番号 3 2 5) を p H 7 . 4、6 . 9、6 . 4 5、および 6 . 0 ランニングバッファーで調製し、捕捉した抗体に 4 0 u l / 分で注入して、会合および解離を測定した。アッセイサイクル間に 1 0 m M グリシン p H 1 . 5 を 1 5 秒間にわたって 2 回注入することにより、プロテイン A 捕捉表面を再生した。速度定数 k_a (k_{on}) および k_d (k_{off}) を、参照フローセルおよび 0 n M ブランク減算センサグラムから導きだし、B i a c o r e (登録商標) T 2 0 0 評価ソフトウェア v . 2 . 0 で、1 : 1 結合モデルにフィティングした。親和性定数 K_D を、各 V I S T A 抗体の速度定数 k_{off} / k_{on} の比として算出した。p H 6 . 0 に対する各 p H の k_{off} および K_D の比を算出して、バッファー p H が生理的 p H へと移行すると共に V I S T A k_{off} および K_D がどのように変化するかを評価した。評価は表 7 に示されている。' 0 2 9 親は、試験した各 p H で一貫した k_{off} を示したが、' 7 6 1 および ' 7 6 7 子孫は、p H 6 . 9 では、p H 6 . 0 と比較して少なくとも 1 0 倍より速い V I S T A k_{off} および 1 0 0 倍より弱い V I S T A K_D を示した。バッファー p H が酸性から生理的 p H へと移行すると共に、' 7 6 1 および ' 7 6 7 の V I S T A k_{off} および K_D は両方とも弱くなった。比較のための ' 7 6 1 および ' 7 6 7 の生理的 p H データを、表 7 から引用し、星印 (*) を表記した。

表 7:異なる pH 値における '029、'761、および '767 抗体の動力的結合特性

抗体	pH	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	pH6.0に対する k_{off} 比	pH6.0に対する K_D 比
P1-061029 (親)	6.0	2.9E+06	5.7E-03	2.0E-09	1.0	1.0
	6.45	7.4E+05	4.0E-03	5.3E-09	0.7	2.7
	6.9	4.1E+05	5.7E-03	1.4E-08	1.0	7.1
	7.4	2.5E+05	6.4E-03	2.6E-08	1.1	13.2
P1-068761	6.0	6.0E+05	6.6E-04	1.1E-09	1.0	1.0
	6.45	1.1E+05	2.1E-03	2.0E-08	3.2	18.4
	6.9	4.8E+04	8.9E-03	1.9E-07	13.4	170
	7.4 *	3.8E+03	4.2E-02	1.1E-05	~63.6	~10000
P1-068768	6.0	5.6E+05	1.9E-03	3.4E-09	1.0	1.0
	6.45	1.3E+05	4.8E-03	3.8E-08	2.5	11.0
	6.9	7.4E+04	2.9E-02	4.0E-07	15.3	115.1
	7.4 *	1.9E+03	3.6E-02	1.9E-05	~19.0	~5000

【 0 2 5 8 】

表 7 のデータは、h V I S T A に対する ' 7 6 1 および ' 7 6 7 の結合親和性が、p H 6 . 4 5 では p H 6 . 0 と比較して 1 0 分の 1 以下であること ; h V I S T A に対する ' 7 6 1 および ' 7 6 7 の結合親和性が、p H 6 . 9 では p H 6 . 0 と比較して 1 0 0 分の 1 以下

であること；およびh V I S T Aに対する‘ 7 6 1および‘ 7 6 7の結合親和性が、p H 7 . 4ではp H 6 . 0と比較して1 0 0 0分の1以下であることを示す。

【 0 2 5 9 】

‘ 0 1 5ライブラリーも、V I S T Aに対するp H 6選択的結合のわずかな優先性を示した。‘ 0 1 5 V H C D Rに対する子孫クローンのアミノ酸差異は、表 8 に示されている。‘ 0 1 5子孫クローンおよび親‘ 0 1 5（すべてI g G 1 . 3抗体として）の各々の幾つかの調製物の、p H 6 . 0および7 . 4でのヒトV I S T Aに対する結合を、上記の各‘ 0 2 9分析について記載されているものと同じの方法を使用してS P Rにより測定した。結果は表 8 に示されている。

表8:‘015親抗体に由来する抗体のVH CDR1、CDR2、およびCDR3アミノ酸配列(下線によって分離されている)

名称	CDR1 (pos 26-35)	CDR2 (pos 50-66)	CDR3 (pos 99-110)	配列番号
P1-061015	GFTFSS SYAMH _IIW YDGS NKYY ADSVKG_DSGFY SSYY FDY			95
P1-068736	-----E----_-D-----D-----_------D-----D			107
P1-068738	-----E--H-_-D----H-----_------ED-----			131
P1-068740	-----D----_------D-D-----_------D-----D			115
P1-068742	-----D----_------D-D-----_------ED-----			119
P1-068744	-----E----_H-----E-----_------E-----E			103
P1-068746	-----_------HH-----_------D-----			123
P1-068748	-----HH---_------DD-----_------D-----			99
P1-068750	-----D-D--_E--D-----_-EE-----			127
P1-068752	-----_-E-----D-----_------D-----E			111
P1-068754	-----D-D--_E--D-----_-----H-D-----			135

【 0 2 6 0 】

S P Rにより決定された、p H 6 . 0および7 . 4におけるh u V I S T Aに対する‘ 0 2 9および‘ 0 1 5およびそれらの子孫クローンの結合の動力学的要約は、表 9 および 1 0 に示されている。

10

20

30

40

50

表9: 029クローンとそれらの子孫のhuVISTA動力学の要約およびVH CDR配列

ID	Avg 7.4 ka (1/Ms)	Avg 7.4 kd (1/s)	Avg 7.4 KD (M)	Avg 6.0 ka (1/Ms)	Avg 6.0 kd (1/s)	Avg 6.0 KD (M)	VH CDR 1 (pos 26-35)	VH CDR 2 (pos 50-66)	VH CDR 3 (pos 99-110)	配列 番号
P1-069077	6.0E+04	1.9E-03	3.1E-08	6.3E+05	1.2E-04	1.9E-10E.E....DE.....	47
P1-069065	5.9E+04	2.3E-03	3.9E-08	5.7E+05	2.2E-04	3.8E-10E.E....DD.....	23
P1-069075	1.3E+05	2.3E-03	1.8E-08	1.3E+06	2.9E-04	2.2E-10E.E....D..E.....H.....E..	43
P1-069071	4.3E+04	4.0E-03	9.3E-08	7.0E+05	5.1E-04	7.3E-10E.E....D.....E.....	35
P1-069061	弱くて速い kd			4.3E+05	1.1E-03	2.5E-09E....E.....E.D	15
P1-069069	9.0E+04	7.5E-03	8.4E-08	1.4E+06	1.2E-03	8.6E-10EE.....D..	31
P1-068761	弱くて速い kd			3.8E+05	1.4E-03	3.8E-09E.E....EE.....H.....E..	51
P1-069059	弱くて速い kd			3.4E+05	1.6E-03	4.8E-09E....DH.....E.D	11
P1-068767	弱くて速い kd			3.4E+05	2.6E-03	7.6E-09E....	..D...E.....E.D	55
P1-068773	弱くて速い kd			3.0E+05	2.9E-03	9.4E-09E....	..D...D.....E.D	59
P1-069063	1.2E+05	2.7E-02	2.3E-07	1.9E+06	4.4E-03	2.4E-09E....E.....D.E	19
P1-069067	1.0E+05	2.7E-02	2.9E-07	1.7E+06	4.5E-03	2.7E-09EE.....D.E	27
P1-069073	弱くて速い kd			6.1E+05	5.8E-03	9.4E-09E.E....E.....E..	39
P1-061029	2.9E+05	5.6E-03	1.9E-08	1.6E+06	5.8E-03	3.6E-09	GFTLDDYAMH	GINWNSANIGYADSVKG	VPGYSGGWIDAFDV	67
P1-068765	非結合			3.7E+05	7.0E-03	1.9E-08	...DE.....EE.....E.D	63
P1-068757	非結合			8.9E+05	1.7E-02	1.9E-08E.E....EE.....E.D	71
P1-068771	非結合			7.6E+05	1.8E-02	2.5E-08E.E....HE.....E.D	75
P1-068769	非結合			8.1E+05	4.0E-02	5.5E-08E.E....DH.....E.D	83
P1-068775	非結合			1.8E+06	4.7E-02	2.3E-08E.E....	..D...EE.....H.....E.D	79
P1-068759	非結合			1.3E+06	8.0E-02	6.0E-08E.E....	..D...E.....E.D	87

10

20

30

40

50

表10: 015クローンとそれらの子孫のhuVISTA動力学の要約およびVH CDR配列

クローン	Avg 7.4 ka (1/Ms)	Avg 7.4 kd (1/s)	Avg 7.4 KD (M)	Avg 6.0 ka (1/Ms)	Avg 6.0 kd (1/s)	Avg 6.0 KD (M)	HCDR 配列 (pos 26-35) (pos 50-66) (pos 99-110)	配列 番号
P1-061015	2.3E+05	2.0E-03	8.8E-09	1.8E+06	9.5E-04	5.4E-10	GFTFSSYAMH IIWYDGSNKYYADSVKG DSGFYSSYFDY	95
P1-068748				1.4E+06	1.5E-03	1.0E-09HH.....DD.....D.....	99
P1-068744				1.3E+06	1.8E-03	1.3E-09E.....H.....E.....E.....E.....	103
P1-068736				8.4E+06	9.5E-03	1.1E-09E.....D.....D.....D.....D.....D.....	107
P1-068752				6.1E+06	3.4E-02	5.6E-09D.....E.....D.....D.....D.....D.....E.....	111
P1-068740				あまりに早い	4.7E-02	NDD.....D.....D.....D.....D.....D.....D.....	115
P1-068742				あまりに早い	>1E-02	NDD.....D.....D.....D.....D.....ED.....	119
P1-068746				あまりに早い	>1E-02	NDD.....D.....D.....D.....D.....D.....D.....	123
P1-068750					弱い	D.....D.....E.....D.....D.....D.....D.....EE.....	127

非結合

【 0 2 6 1 】

このように、' 0 2 9 親と比較して、p H 6 . 0 における V I S T A - E C D に対する k_{off} を維持したかまたは向上させたかのいずれかであり、また、生理学 p H では V I S T A に対するより弱い k_{off} または結合の喪失を示した幾つかの ' 0 2 9 子孫クローンが特定された。' 0 1 5 子孫は、V I S T A - E C D に対する酸性 p H 選択的結合を示したが、中性 p H では V I S T A に対する結合が検出されなかったが、アッセイした ' 0 1 5 子孫はすべて、p H 6 . 0 では ' 0 1 5 親と比較してより速い k_{off} をもたらした。

【 0 2 6 2 】

実施例 1 0 : 酸性 p H 選択的 ' 0 2 9 子孫は、V I S T A ブロッキング活性を維持しつつ、

10

20

30

40

50

酸性 pH 依存性細胞結合およびエフェクター機能を示す

全長ヒト VISTA (D187E 置換を有する配列番号 1) を異所的に発現するように操作されたラージ細胞に対する、クローン '761 および '767 の pH 依存性結合を測定した。この実験では、'761 および '767 を、IgG1.3 抗体としてフォーマットし、抗ヒト IgG 二次抗体 (Jackson ImmunoResearch カタログ番号 109-065-098) により結合を測定した。結果は、図 8A ~ 8B に示されており、'761 (図 8A) および '767 クローン (図 8B) は、pH 7.2 および 8.1 では結合が不良であるが、酸性 pH、特に pH 6.0、6.1、6.2、および 6.4 ではより良好である。Y 軸には結合 MFI がプロットされており、X 軸には一次抗体濃度が log スケールでプロットされている。非線形回帰曲線も示されている。

10

【0263】

図 8C は、ヒト VISTA を発現するラージ細胞に対する、3125 ng/mL の P1-068767 (円形) およびアイソタイプ一致非特異的コントロール抗体 (三角形) 結合を異なる pH で測定した図 8A ~ 8B に記載されている実験のデータを示す。「pH 5.0」は、P1-068767 結合の 50% が失われた pH であり、およそ 6.6 である。Y 軸には結合 MFI がプロットされており、X 軸にはバッファー pH がプロットされている。非線形回帰曲線も示されている。

【0264】

図 8D は、ヒト単球に対する、アイソタイプ一致非特異的コントロール抗体 (塗潰しおよび塗潰し無し円形は、それぞれ pH 7.0 および 6.0)、抗 VISTA mAb2 (「コントロール」、図 6C を参照、塗潰しおよび塗潰し無し正方形は、それぞれ pH 7.0 および 6.0)、P1-068761 (塗潰しおよび塗潰し無し三角形は、それぞれ pH 7.0 および 6.0)、および P1-068767 (塗潰しおよび塗潰し無し逆三角形は、それぞれ pH 7.0 および 6.0) 結合の MFI を示す。結合は、図 8A ~ 8B に記載されているように検出した。非 pH 選択的 VISTA コントロール抗体 (mAb2) は、両 pH で単球に結合した。操作された酸性 pH 選択的抗体は両方とも、pH 6.0 では単球に十分に結合したが、pH 7.0 では非特異性アイソタイプ一致コントロールよりも良好には結合しなかった。このように、'761 および '767 は、中性 pH では VISTA に対する結合が弱いかまたは結合を示さないが、酸性 pH では細胞上の VISTA に選択的に結合する。

20

30

【0265】

図 8E は、活性化ヒト CD4+T 細胞に対する組換え VISTA 多量体結合が、pH 6.0 では、'029 (正方形)、'761 (三角形)、および '767 (逆三角形) により同等にブロックされたが、非 VISTA 特異的コントロール抗体 (円形) は、VISTA 結合をブロックしなかったことを示す。このブロックングアッセイは、実施例 4 に記載されているように実施した。こうしたデータは、操作された酸性 pH 選択的 VISTA 抗体が、酸性 pH での VISTA 受容体-リガンド結合を依然としてブロックすることができることを示す。

【0266】

生理的 pH での、抗体依存性細胞性細胞傷害 (ADCC) による標的細胞 (図 8A ~ 8B に記載されているヒト VISTA を発現する同じラージ細胞) の NK 細胞特異的溶解を、すべてアフコシル化 IgG1 抗体として発現された、P1-061029. IgG1f、P1-068761. IgG1f、P1-068767. IgG1f 抗体、非 VISTA 特異的抗体、および非 VISTA 特異的ネガティブコントロール抗体について測定した。NK 細胞を、ネガティブピーズ選択 (Stem Cell Technologies カタログ番号 19055) により PBMC から濃縮し、1 μM ヒドロコルチゾン (Stem Cell Technologies カタログ番号 07904) および 500 U/mL 組換えヒト IL-2 (PeproTech カタログ番号 200-02) で補完された Myelocult (商標) 培地 (Stem Cell Technologies カタログ番号 05150) で一晩培養した。アッセイ当日に、ヒト VISTA を異所的に発現するラージ細胞

40

50

ジ細胞（図 8 A ~ 8 B に記載）を、Calcein AM (Life Technologies カタログ番号 C 3 1 0 0 M P) で標識し、10 : 1 の NK : 標的細胞比の培養 NK 細胞と共に、ならびに P 1 - 0 6 1 0 2 9 . I g G 1 f、P 1 - 0 6 8 7 6 1 . I g G 1 f、P 1 - 0 6 8 7 6 7 . I g G 1 f 抗体、非 V I S T A 特異的抗体、および非 V I S T A 特異的ネガティブコントロール抗体と共に、生理的 pH で 2 時間共培養した。特異的溶解は、上清蛍光シグナル (EnVision (商標) プレートリーダー) から内挿した。抗体を含まない共培養物から得られた自然溶解シグナル、および最大溶解シグナルは、De l f i a (登録商標) 溶解バッファー (PerkinElmer カタログ番号 4 0 0 5 - 0 0 1 0) を用いた標的細胞の溶解により決定した。抗体特異的溶解は、観察された溶解を (最大溶解シグナル - 自然溶解シグナル) で除算したパーセンテージとして算出した。

10

【0267】

結果は、図 8 F に提供されており、P 1 - 0 6 8 7 6 1 . I g G 1 f および P 1 - 0 6 8 7 6 7 . I g G 1 f が、P 1 - 0 6 1 0 2 9 およびポジティブコントロールと比べて、生理的 pH では、抗体依存性細胞性細胞傷害 (ADCC) を媒介する力価が低減されていることを示す。

【0268】

実施例 11 : V I S T A 抗体の C y n o P K

ヒト抗体未感作カニクイザルに、酸性および中性 pH で同等に結合する V I S T A 抗体 (「コントロール」; m A b 2)、酸性 pH で結合障害を示す V I S T A 抗体 (「酸性 pH 感受性」、m A b 3)、または酸性 pH 選択的抗体 ' 7 6 7 のいずれかの単一 5 m p k 用

20

【0269】

この実施例で使用した抗体の S P R 結合動力学は、表 1 1 に提供されており、以下のよう

に決定した。酸性 pH 選択的およびコントロール抗 V I S T A 抗体の C y n o V I S T A 交差反応性を、酸性および中性 pH で評価した。B i a c o r e (登録商標) T 1 0 0 機器 (G E H e a l t h c a r e) を使用して V I S T A A b の結合親和性測定を実施した。プロテイン A (ThermoFisher Scientific カタログ番号 # 2 1 1 8 1) を、10 mM 酢酸ナトリウム pH 4 . 5 で 20 u g / m l に希釈し、製造業者のアミンカップリングプロトコル (G E H e a l t h c a r e) に従って C M 5 バイオセンサーのフローセルに固定化し、1 フローセル当たり 2 , 0 0 0 R U 固定化密度

30

のプロテイン A を目標とした。アッセイは、pH 7 . 4 および 6 . 0 の P B S T (137 mM 塩化ナトリウム、2 . 7 mM 塩化カリウム、10 mM リン酸バッファー、0 . 05 % T w e e n 2 0) ランニングバッファーを使用して 37 °C で実施した。抗体 (I g G 1 . 3 抗体としてフォーマットされている) を、P B S T pH 7 . 4 で 25 nM に希釈し、5 u l / 分で 45 秒間、活性バイオセンサーフローセルに捕捉した。1600 ~ 0 . 78 nM (pH 7 . 4) および 100 ~ 0 . 78 nM (pH 6 . 0) 濃度系列の一価 h V I S T A - E C D (配列番号 325) および c y n o V I S T A - E C D (A F K V A T L Y S L Y V C P E G Q N V T L T C R V F G P V D K G H D V T F Y K T W Y R S S R G E V Q T C S E R R P I R N L T F Q D L H L H H G G H Q A A N T S H D L A Q R H G L E S A S D H H G N F S I T M R N L T L L D S G L Y C C L V V E I R H H H S E H R V H G A M E L Q V Q T G K D A P S S C V A Y P S S S Q E S E N I T A H H H H H H H ; (配列番号 326) をランニングバッファーで調製し、捕捉した抗体に 40 u l / 分で注入して、会合および解離を測定した。アッセイサイクル間に 10 mM グリシン pH 1 . 5 を 15 秒間にわたって 2 回注入することにより、プロテイン A 捕捉表面を再生した。速度定数 k_a (k_{on}) および k_d (k_{off}) を、参照フローセルおよび 0 nM ブランク減算センサグラムから導きだし、B i a c o r e (登録商標) T 2 0 0 評価ソフトウェア v . 2 . 0 で、1 : 1 結合モデルにフィティングした。親和性定数 K_D を、各 V I S T A 抗体の速度定数 k_{off} / k_{on} の比として算出した。pH 7 . 4 / pH 6 . 0 での k_{off} および K_D の比を算出し、中性 pH と比べて、酸性 pH での解離速度および親和性の差異を比較した

40

50

。試験した抗VISTA抗体はすべて、試験した両pHで同等の（2倍以内の）ヒトおよびcyno VISTA動力的結合パラメーターを示し、cyno VISTAとの交差反応性が確認された。抗VISTAコントロール抗体は両方とも、酸性pHと比較して、生理的pHにて、向上したkdおよびより強力なKDを示し、酸性pH感受性コントロールは、酸性pHにて、コントロール抗体と比較して、より速いVISTA kdを示した。

表11:cyno VISTAに対するVISTA抗体のSPR結合動力学

抗体	VISTA	pH 7.4			pH 6.0			kd比 (7.4/6)	KD比 (7.4/6)
		ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
P1-061029	ヒト	1.2E+05	7.5E-03	6.2E-08	9.8E+05	6.6E-03	6.8E-09	1.1	9.1
	cyno	1.4E+05	6.7E-03	4.7E-08	6.2E+05	6.2E-03	1.0E-08	1.1	4.7
P1-068761	ヒト	4.3E+03	3.7E-02	8.7E-06	3.5E+05	1.4E-03	4.1E-09	26.4	2122.0
	cyno	6.5E+03	3.6E-02	5.5E-06	2.1E+05	1.7E-03	7.9E-09	21.2	696.2
P1-068767	ヒト	1.6E+03	3.5E-02	2.3E-05	3.2E+05	2.4E-03	7.5E-09	14.6	3066.7
	cyno	1.3E+03	3.4E-02	2.6E-05	1.9E+05	2.5E-03	1.3E-08	13.6	2000.0
α-VISTAコントロール (mAb 3)	ヒト	4.4E+05	1.3E-03	3.0E-09	9.6E+05	6.0E-03	6.2E-09	0.2	0.5
	cyno	4.9E+05	1.7E-03	3.4E-09	5.5E+05	7.1E-03	1.3E-08	0.2	0.3
α-VISTA酸性pH 感受性(mAb 2)	ヒト	1.8E+05	7.8E-04	4.3E-09	1.8E+06	5.0E-02	2.8E-08	0.02	0.2
	cyno	1.9E+05	6.8E-04	3.5E-09	1.2E+06	5.2E-02	4.4E-08	0.01	0.08

【0270】

ヒト抗体未感作カニクイザルに、VISTA mAb 2（「コントロール」）、VISTA mAb 3（「酸性pH感受性」）、またはP1-068767・IgG1・3のいずれかの単一5mpk用量を静脈内注射した。注射後の各抗体の血清濃度が図9に示されている。P1-068767・IgG1・3およびコントロール抗VISTA抗体の平均滞留時間は、それぞれ717時間および22時間であった。これは、酸性pH選択性がVISTA抗体TMDDを大幅に低減したことを示す。コントロール抗体（mAb 2）および酸性pH感受性抗体（mAb 3）は、生理的pHではVISTAに同等に結合するが、酸性pH感受性抗体は、7.6時間のより低い平均滞留時間を示した。これは、実施例6および7に記載されているように、VISTA抗体再循環には酸性pH結合性が重要であることを示す。こうした結果は、酸性pH選択的抗体は、優れたPKを有し、したがって腫瘍または他の微小環境での標的エンゲージメントをより容易に達成することになることを示す。

【0271】

実施例12：pH選択的‘029子孫は、高pIタンパク質に対して非特異的に結合しないVISTAおよび他の高pIタンパク質に対する‘029、‘761、および‘767クローンの結合特異性を、Biacore（登録商標）T100機器（GE Healthcare）を使用してSPRにより、中性および酸性pHで評価した。プロテインA（ThermoFisher Scientificカタログ#21181）を、10mM酢酸ナトリウムpH4.5で20ug/mlに希釈し、製造業者のアミンカップリングプロトコル（GE Healthcare）に従ってCM3バイオセンサーのフローセルに固定化し、1フローセル当たり800RU固定化密度のプロテインAを目標とした。SPR実験は、pH7.4および6.0のPBST（137mM塩化ナトリウム、2.7mM塩化カリウム、10mMリン酸バッファー、0.05%Tween20）ランニングバッファーを使用して25℃で実施した。抗体（IgG1・3抗体としてフォーマットされている）を、PBST pH7.4で50nMに希釈し、5ul/分で60秒間、活性バイオセンサーフローセルに捕捉した。100～10nMの濃度系列の一価hVISTA-EC D（配列番号325）、アビジン（ThermoFisher Scientificカ

タログ# 2 1 1 2 8)、チトクロムC (Sigmaカタログ# C 2 8 6 7)、BSA (C a l b i o c h e mカタログ# 1 2 6 5 9 3)、および一価コントロール抗原(「Ag」)を、pH 7.4および6.0ランニングバッファーで調製し、捕捉した抗体に50 μl/分で注入して、結合特異性を評価した。アッセイサイクル間に10 mMグリシンpH 1.5を15秒間にわたって2回注入することにより、プロテインA捕捉表面を再生した。参照フローセルおよび0 nMのブランク減算センサグラムを、B i a c o r e (登録商標) T 2 0 0 評価ソフトウェアv. 2.0を使用して精査した。結果は、表12に示されている。

表12:高pIを有するタンパク質に対するVISTAクローンの結合

試料	等電点(pI)	'029		'761		'767		抗Ag		PBS (無Ab)	
		pH 6	pH 7.4	pH 6	pH 7.4	pH 6	pH 7.4	pH 6	pH 7.4	pH 6	pH 7.4
huVISTA-His	6.9										
アビジン	10										
チトクロムC	10.7										
BSA	4.7										
Ag-His	6.5										

【0272】

表12では、特異的結合は、試料注入の終了時のRU SPR結合応答が>10であることと規定し、塗漬し灰色ボックスにより示されている。「抗Ag」は、VISTA結合コントロールAbである。'029クローンは、酸性および中性pHにてVISTAに特異的であった。'029子孫クローン'761および'767は、酸性pHにてVISTAに特異的であったが、コントロール抗体も抗原特異性を維持した。プロテインA参照表面に対するpIコントロールタンパク質の非特異的結合(「NSB」)は、このアッセイでは観察されなかった。

【0273】

したがって、'761および'767のVH CDRに導入された荷電アミノ酸は、アビジンおよびチトクロムCなどの他の高pIタンパク質に対する、またはBSAなどの低pIタンパク質に対する、これら抗体の静電的結合を引き起こさない。

【0274】

実施例13:抗体'761および'767によるT細胞活性化の阻害

この実施例には、ジャーカットT細胞活性化のhVISTA阻害をブロックする抗体'761および'767の能力を決定するために実施することができるアッセイが記載されている。

【0275】

実施例5に記載されているものと同じアッセイを使用する。手短に述べれば、NFkBルシフェラーゼレポーターを発現するジャーカット(ヒトT細胞株)細胞を、ヒトVISTAおよび抗ヒトT細胞受容体アゴニスト抗体OKT3の単鎖可変断片を発現する293T細胞と共に、種々のpHで共培養する。抗VISTA抗体'761および'767またはアイソタイプ一致非VISTA特異的コントロール抗体を共培養細胞に添加する。ジャーカット活性化は、ルシフェラーゼ単位として、およびコントロールと比べた抗VISTA処置によるルシフェラーゼシグナルの倍数増として示されている。

【0276】

実施例14:突然変異分析は、VISTA抗体にpH依存性結合特質を付与する重要な残基を特定した

抗体P1-068761、IgG1.3およびP1-068767、IgG1.3は、P1-061029と異なる5~6つの突然変異を含む(表7)。VISTA抗体にpH

依存性結合特質を付与する重要な残基を特定するために、突然変異分析を実施した。そのため、P 1 - 0 6 8 7 6 1 および P 1 - 0 6 8 7 6 7 の N - 1 (P 1 - 0 6 1 0 2 9 への 1 つのアミノ酸復帰突然変異) および N - 2 (P 1 - 0 6 1 0 2 9 への 2 つのアミノ酸復帰突然変異) 変異体を合成し、I g G 1 . 3 として発現させ、p H 6、p H 6 . 7、および p H 7 . 4 での h u V I S T A に対するそれらの結合を分析した。

【 0 2 7 7 】

B i a c o r e (登録商標) T 1 0 0 機器 (G E H e a l t h c a r e) を使用して結合動力学を測定した。プロテイン A (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c カタログ # 2 1 1 8 1) を、1 0 m M 酢酸ナトリウム p H 4 . 5 で 2 0 u g / m l に希釈し、製造業者のアミンカップリングプロトコル (G E H e a l t h c a r e) に従って C M 5 バイオセンサーのフローセルに固定化し、1 フローセル当たり 2 , 0 0 0 R U 固定化密度のプロテイン A を目標とした。アッセイは、p H 7 . 4、6 . 7、および 6 . 0 の P B S T (1 3 7 m M 塩化ナトリウム、2 . 7 m M 塩化カリウム、1 0 m M リン酸バッファー、0 . 0 5 % T w e e n 2 0) ランニングバッファーを使用して 3 7 で実施した。抗体を、P B S T p H 7 . 4 で 2 5 n M に希釈し、5 u l / 分で 4 0 秒間、活性バイオセンサーフローセルに捕捉した。1 0 0 ~ 1 0 n M の濃度系列の一価 h V I S T A - E C D (配列番号 3 2 5) を p H 7 . 4、6 . 7、および 6 . 0 ランニングバッファーで調製し、捕捉した抗体に 4 0 u l / 分で注入して、会合および解離を測定した。アッセイサイクル間に 1 0 m M グリシン p H 1 . 5 を 1 5 秒間にわたって 2 回注入することにより、プロテイン A 捕捉表面を再生した。速度定数 k_a (k_{on}) および k_d (k_{off}) を、参照フローセルおよび 0 n M ブランク減算センサグラムから導きだし、B i a c o r e (登録商標) T 2 0 0 評価ソフトウェア v . 2 . 0 で、1 : 1 結合モデルにフィティングした。

【 0 2 7 8 】

親和性定数 K_D を、各 V I S T A 抗体の速度定数 k_{off} / k_{on} の比として算出した。p H が、V I S T A に対する抗体の結合能力にどのように影響するかを比較するために、% R m a x を算出した。これは、最大 V I S T A 結合応答予想値に対する最大 V I S T A 結合応答測定値を表す。% R m a x は、各抗体の 1 0 0 n M V I S T A 注入の終了時の参照減算「結合」レポートポイント応答 (R m a x) の、V I S T A 結合応答予想値 (R e x p) に対する比と定義される。R e x p は、 $R e x p = [(V I S T A - E C D \text{分子量} / m A b \text{分子量}) \times (m A b \text{「捕捉」レポートポイント応答 (R U) }] \times 1 m A b \text{当たり} 2 \text{結合部位として算出される}$

【 0 2 7 9 】

P 1 - 0 6 8 7 6 1 復帰突然変異体で得られた S P R 結果が、図 1 0 A に示されており、p H 6 . 0 での k_{off} が最も遅いものから最も速いものの順に並んでいる。この表には、1 0 0 n M h V I S T A に対して、弱い結合応答を示すかまたは結合応答を示さない (< 1 0 R U) 抗体を、非結合 (N B) と分類した。結果は、3 2 位の E (つまり、' 7 6 1 の V H C D R 1 のアミノ酸残基 7) および 1 0 0 f (' 7 6 1 の V H C D R 3 のアミノ酸残基 1 2) が両方とも、酸性 p H 選択性の維持に必要であることを示す。それは、P 1 - 0 6 1 0 2 9 親配列のこれら復帰突然変異が、生理的 p H での有意な h V I S T A 結合 (% R m a x > 1 0) を可能にしたためである。さらなる分析により、E 5 5 A (' 7 6 1 の V H C D R 2 のアミノ酸残基 6) 復帰突然変異を有する変異体は、酸性 p H 選択性を維持し、P 1 - 0 6 8 7 6 1 の 2 倍以内の同等な結合動力学を示したことが明らかになった。対照的に、H 1 0 0 G、E 5 6 N、および E 3 0 D (それぞれ、' 7 6 1 の V H C D R 3 のアミノ酸残基 1 2、V H C D R 2 の 7、および V H C D R 1 の 4) 復帰突然変異を有する変異体は、酸性 p H 選択性を維持したものの、こうした m A b は、酸性 p H では P 1 - 0 6 8 7 6 1 よりも約 3 倍速い k_{off} も示したため、こうした突然変異体の酸性 p H での解離速度は、P 1 - 0 6 1 0 2 9 親により近いものになった。したがって、元の P 1 - 0 6 1 0 2 9 クローンに対する G 1 0 0 H、N 5 6 E、および / または D 3 0 E 突然変異の付加は、酸性選択的 P 1 - 0 6 8 7 6 1 クローンで観察される酸性 p H V I S T

A親和性向上に寄与する。

【0280】

P1-068767復帰突然変異体で得られたSPR結果は、図10Bに示されており、pH6.0での k_{off} が最も遅いものから最も速いものの順に並んでいる。結果は、102位のD('767のVH CDR3のアミノ酸残基14)が、酸性pH選択性の維持に必要であったこと、およびP1-061029親配列へのD102V復帰突然変異が、中性pHでの有意なhVISTA結合(% $R_{max} > 10$)を可能にしたことを示す。さらなる分析により、E30D、D52N、およびE55A(それぞれ、'767のVH CDR1のアミノ酸残基4、VH CDR2の3、およびVH CDR3の6)復帰突然変異を有する変異体は、酸性pH選択性を維持し、P1-068767の2倍以内の同等なpH6.0結合動力学を示したことが明らかになった。対照的に、E100fF('767のVH CDR3のアミノ酸残基12)復帰突然変異を有する変異体は、酸性pH選択性を維持したとはいえ、酸性pHではP1-068767と比較して>3倍より速い k_{off} を示した。顕著なことには、E100fF復帰突然変異を有する変異体は、酸性pHでは、親mAb P1-061029よりもさらに速い k_{off} を示した。

10

【0281】

したがって、P1-061029(pH耐容性)と比べた、P1-068761およびP1-068767(酸性pH選択的)の復帰突然変異体の要約は、以下の表13の通りである(HCDR1、HCDR2、およびHCDR3は、下線により分離されている)。

表 13:

配列番号

20

P1-061029	GFTLDDYAMH_GINWNSANIGYADSVKG_VPGYSGGWIDAFDV	67
P1-068761 <u>E</u> . <u>E</u> ..._..... <u>EE</u>_..... <u>H</u> <u>E</u> ..	51
P1-068767 <u>E</u>_... <u>D</u> ... <u>E</u>_..... <u>E</u> . <u>D</u>	55
aa pos.	26-35	50-66
		99-110

【0282】

表13のP1-061029、P1-068761、およびP1-068767の上記VH CDR配列は、それぞれ、配列番号67、51、55のアミノ酸('aa pos.」)26~35、50~66、および99~110である。酸性(acid)pH選択性に必要である重要な突然変異は太字で示されており、P1-068761およびP1-068767と比較してpH6.0での k_d に3倍よりも大きな影響を及ぼす突然変異には下線が引かれている。

30

【0283】

実施例15: VISTA抗体エピトープのマッピング

IgG1.3抗体としてフォーマットされた'015、'029、'761、および'767のhVISTAエピトープを、2つの異なる方法により決定した: BLI(バイオレイヤー干渉法)競合および酵母表面ディスプレイ。

【0284】

40

酸性pH選択的VISTA抗体P1-068761およびP1-068767が、P1-061029親、P1-061015、ならびに関連VISTAコントロール抗体1、2、および3と比較して、VISTA上の類似または重複エピトープを保持したか否かを評価するために、競合BLIエピトープマッピングアッセイを実施した。サンドイッチおよびタンデムフォーマットマッピングアッセイを、OctetRed384 BLI機器(PALL/ForTEBio)で実施した。アッセイ工程はすべて、1000rpmの振盪速度で30にて実施し、使用したバッファは、酸性(pH6.0)または中性(pH7.4)PBST(137mM塩化ナトリウム、2.7mM塩化カリウム、10mMリン酸バッファ、0.05%Tween20)であった。サンドイッチフォーマットの場合、まず、pH7.4にてVISTA抗体パネルを抗ヒトIgG-Fcセンサー(AHC、

50

PALL/ForteBio)で捕捉し、その後、抗ヒト捕捉センサーを、全ヒトIgG (Jackson#009-000-002)でブロックした。次に、pH6.0でヒトVISTA-ECDを捕捉し、最後にすべての考え得る抗体組合せの競合をpH6.0で評価した。タンデムフォーマットアッセイでは、まず、pH7.4にてビオチン化hVISTA-ECDをストレプトアビジン被覆バイオセンサー(SAX、PALL/ForteBio)で捕捉し、その後、pH6.0にて完全VISTA抗体パネルをセンサーで捕捉して、VISTAに対する各抗体の完全な結合飽和を保証してから、pH6.0にてすべての考え得る抗体組合せの競合を評価した。

【0285】

競合BLIエピトープビニングアッセイの結果は、競合マトリックスにより図11Aに要約されている。この図では、捕捉された第1の抗体は横列に列挙されており、(第2の)競合抗体の結合またはブロッキング活性は各縦列に示されている。競合マトリックスは両アッセイフォーマットで同一であった。サンドイッチアッセイの場合、競合抗体の結合(薄灰色)を、0.4~1.2nm範囲のシグナルであると定義し、ブロックされた抗体(黒色)は、非結合シグナル<0.1nmを示した。タンデムアッセイの場合、競合抗体の結合を、0.3~0.8nm範囲のシグナルであると定義し、ブロックされた抗体は、非結合シグナル<0.2nmを示した。「VISTA mAb3」は、SPRにより37

にてhVISTA-ECDからの急速な酸性pH解離を示したが(図6C)、いずれのBLIアッセイフォーマットでも急速には解離しなかった(30で実施)。こうした競合アッセイにより、P1-061015、P1-061029、酸性pH選択的抗体P1-068761およびP1-068767、ならびにVISTA抗体2および3はすべて、VISTA上の類似または重複エピトープをめぐって互いに競合することが示された。しかしながら、VISTA抗体1は、別個の異なるエピトープに結合する。したがって、酸性選択的クローンP1-068761およびP1-068767を生成するためにP1-061029のVH CDRに導入された荷電アミノ酸突然変異は、VISTA結合エピトープを著しくは(significantly)変更しなかった。

【0286】

また、抗体'029、'015、'761、および'767のエピトープを、Chaoら(2004年)J. Mol. Biol. 342巻:539~550頁、Oliphantら(2006年)J. Virol. 80巻:12149~12159頁、およびKowalskyら(2015年)J. Biol. Chem. 290巻:26457~26470頁の方法に従って酵母表面ディスプレイおよびNGSを使用してマッピングした。手短に述べれば、VISTA-ECDの単一点突然変異体の飽和突然変異誘発ライブラリーを生成し、酵母の表面に提示させた。マッピングされている抗体に対する結合性を喪失したが、非ブロッキング抗体(mAb1)に対する結合を保持したVISTA突然変異体を選別し、配列決定した。こうした突然変異体は、mAb1に対する結合を保持していたため、正しくフォールディングされていた可能性が高く、マッピングされている抗体に対する結合の喪失が観察されたのは、エネルギー的に重要な接触残基の喪失による可能性が高かった。こうした突然変異の位置を、抗体のエピトープのエネルギー的に重要な残基として指定した。それらは表14に示されている。

10

20

30

40

50

表14:抗VISTA mAbのエピトープ残基であると特定されるhuVISTAの残基

mAb	T 28	Y 37	K 38	T 39	Y 41	R 54	T 81	F 82	Q 83	L 88	M 89	M 90	L 97	L 98	F 99	L 118	V 119	I 119	H 121	H 122	S 124	E 125	R 127
PI- 081015		X	X	X		X		X	X	X				X	X		X	X			X	X	
PI- 081029		X		X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X			X	X	X
PI- 088781	X	X		X		X	X	X	X		X	X	X	X			X	X			X	X	X
PI- 088787		X		X	X	X	X	X	X	X				X			X	X	X	X	X	X	X

【 0 2 8 7 】

表15には、表14の詳細なデータが含まれており、酵母表面ディスプレイ/NGS法で観察された残基頻度に基づき、列挙されている各抗体の結合を低減する可能性の高いhVISTAのアミノ酸残基が列挙されている。

10

20

30

40

50

表15: 列挙されている抗体の結合を低減する可能性の高いVISTAアミノ酸置換

	P1-061015 pH 6	P1-061015 pH 7	P1-061029 pH 6	P1-061029 pH 7	P1-068761 pH 6	P1-068767 pH 6
T35					P, Y, W	
Y37	P, G, A, S, T, K, R, H, N, D, E, Q	P, G, S, N, D, E, Q	Y, S, T, V, L, I, M, K, R, N, D, Q	P, G, S, T, V, L, I, M, K, R, N, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, L, I, M, K, R, N, D, E, Q	G, T, V, L, I, M, K, R, N, Q
K38	P, G, A, S, V					
T39	G, M, R, H, F, Y, W, N, D, E, Q	M, K, R, H, F, Y, W, D, E, Q	G, A, S, M, Y, W, N, D, E, Q	G, A, S, V, L, M, R, H, F, Y, W, N, D, E, Q		G, A, S, H, Y, W, N, D, E, Q
Y41				A, S, T, I, M		P, I, M, H
R54	L, M, F, Y, E	M, E	P, A, T, V, I, M, F, Y, N, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, L, I, M, H, F, Y, W, N, D, E, Q	A, T, V, L, I, M, K, F, Y, E, Q	P, A, S, T, V, L, I, M, F, Y, W, D, E, Q
T61			G, L, R, H, F, Y, D, E, Q	V, L, K, R, H, E, Y	G, V, H, Y, D	L, R, H, F, Y, D, E
F62	G, A, S, M, K, R, N, D, E, Q	G, K, R, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, I, M, H, Y, W, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, L, I, M, K, R, H, Y, W, N, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, M, H, Y, W, D, E, Q	P, G, A, S, T, V, L, M, H, Y, W, N, D, E, Q
Q63	G, R, W, D, E	W, D, E	G, A, S, T, V, K, R, H, Y, W, N, D, E	P, G, S, T, L, M, K, R, H, F, Y, W, N, D, E	G, S, T, K, H, Y, N, D, E	P, G, A, S, T, V, L, I, M, K, H, F, Y, W, N, D, E
L65	P, G, A, S, T, K, R, H, W, N, D, E, Q	P, G, S, K, W, D, E, Q	G, T, Y, D, E, Q	P, G, A, S, T, H, Y, W, N, D, E, Q		P, G, S, H, D, E, Q
H66	P, T, V, L, I, M, K, R, F, Y, W	P, T, V, L, I, M, K, R, F, Y, W	T, V, L, I, Y, D, E, Q	G, S, T, V, L, I, M, K, R, W, N, D, E, Q	T, I, K, W, D	T, V, I, K, W, D, E
L67					G, A	
H68			L, I, M, F, E	L, I, E	G, T, V, L, I, Y, W, D, E, Q	
F97	G, D, E					
L115	R, W		A, T, K, N, Q	A, T, K, F, N, Q	A, T, M, K, F, N	A, T, K, F, N, Q
V117	M, K, N, D	M, K, R, W, E	T, M, K, R, W, E	T, L, I, M, K, R, W, E	T, I, M, K, W	T, L, I, M, K, R, W, E
I119	F, P	P, N	P, M, E	P, M, E	M, H	P, M, H, F, N, E
H121						V, E, Q
H122						P, Y, N, D
S124	P, V, L, I, K, F, D, E	L, I, M, H, W, Q	L, I, M, H, W, Q		L, I, M, Q	L, I, M
E125	A, S, T, L, M, K, H, Y, D	A, T, V, I, M, K, H, F, Y, W, N, D	T, V, I, M, H, F, Y, W	G, T, K, H, Y, W, N, D	V, I, H, N	T, V, I, F, Y, W, N
R127			S, V, M, H	P, S, V, M, K, H, N	P, V, M, N	P, S, V, M, H, N

【 0 2 8 8 】

図 1 1 B および図 1 1 C には、表 1 4 に列挙されているブロッキング h V I S T A 抗体の残基をすべて含むエピトープ（図 1 1 B）が、非ブロッキング h V I S T A 抗体のエピトープ（m A b 1；図 1 1 C）と比較して図示されている。アミノ酸残基 6 6（H）および 1 6 2（A）は、分子の向きを表すために示されている。ヒスチジン残基は灰色であり、エピトープ残基は黒色である。顕著なことには、ブロッキング抗 V I S T A m A b はすべて同じエピトープ領域を占めており、o c t e t ピニングデータ（それらが互いに競合したことを示す）と一致し、調査した抗体中にはわずかな残基差異がある。対照的に、非ブロッキング h V I S T A 抗体（m A b 1）は、h V I S T A 分子上の異なるエピト

ープ領域を占めており、これは、ブロッキングmAbがいずれもmAb1と競合しなかったことを示すoctetピニングデータによりさらに支持される。

【0289】

実施例16：‘761および‘767の生物物理学的特質

P1-068761およびP1-068767の物理的および化学的特質を、以下の分析のおよび生物物理学的技法により、親P1-061029（すべてIgG1、3定常領域を有する）の物理的および化学的特質と比較した。

【0290】

Shodex（商標）KW403-4Fカラム（4.6mm ID×300mmL）を使用したAgilent1260 HPLC機器を使用し、100mMリン酸ナトリウム、150mM塩化ナトリウム、pH7.3（0.2μm濾過）を含むバッファーを流速0.30mL/分で流して、分析的SECデータを得た。データは、280nmでデータ収集するように設定されたAgilent1260 Infinityダイオードアレイ検出器により収集し、Agilent Chemstationソフトウェア（Agilent、サンタクララ、カリフォルニア州）により分析した。

10

【0291】

Alcott720NVオートサンプラーを備えたProteinSimple iCE3機器で、イメージキャピラリー等電点電気泳動法（iCIEF）データを得た。抗体試料を、0.2mg/mL抗体、0.35%メチルセルロース、2.0M尿素、1v/v%ファルマライトpI5~8、および3v/v%ファルマライトpI8~10.5の最終濃度を得るように分離混合物と混合した。こうした試料を、FC被覆のProteinSimple iCE Fカートリッジ（製品#101701）にて、1500Vで1分間の予集束時間、3000Vで10分間の集束時間を使用して分析した。データは、iCE CFRソフトウェアV4.3.1.5352を使用して分析した。

20

【0292】

抗体流体力学的サイズを動的光散乱（DLS）で決定し、UNCle分子特徴づけ機器（Unchained Labs）を使用して、蛍光分光法および静的光散乱（SLS）により、熱安定性を特徴を明らかにした。抗体P1-061029、P1-068761、およびP1-068767を、1×PBSバッファーで2mg/mLの濃度に調製し、その後、1×PBS中の40mM Trisまたは1×PBS中の40mMクエン酸塩のいずれかで異なるpHにて1:1希釈し、pH3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、または9.0の20mM Tris/1×PBSまたは20mMクエン酸塩/1×PBSのいずれかで1mg/mL抗体の最終試料を得た。こうした試料を、UNiキュベットカートリッジにロードし、様々なpH調合物に希釈した1時間以内に分析した。DLSデータは、25℃で4回各々5秒間収集した。強度自己相関関数は、UNCle分析ソフトウェアバージョンV2.0を使用してフィッティングした。熱変性データは、試料を、266nmおよび473nmで励起して、25℃から90℃まで0.5℃/分のスキャン速度でスキャンすることにより得た。蛍光データは、250nm~720nmの範囲にわたって得た。蛍光およびSLSデータは、UNCle分析ソフトウェアバージョンV2.0を使用して分析した。

30

40

【0293】

抗体P1-061029、P1-068761、およびP1-068767の見掛け粘度を、調合した抗体溶液の存在下でのポリスチレンビーズの拡散速度を測定するビーズベースDLS法を使用して、Unchained Labsの推薦プロトコールの通りに、UNCle分子特徴づけ機器（Unchained Labs）で測定した。手短に述べれば、100nmポリスチレンビーズの10%溶液（Thermo Scientific cat#3100A）を、0.5% tween 80を含む調合バッファーで調製した。3μLのこのポリスチレンビーズ混合物を、30μLの調合抗体（20mMヒスチジン、260mMスクロース、pH6.0で種々のAb濃度）に添加し、得られたタンパク質/ビーズ混合物を、UNiキュベットカートリッジの3つの別々のレーン（各レーン9μL）

50

にロードし、3連で分析した。データは、1.3 c Pの基準粘度を使用して、UN c l e分析ソフトウェアバージョンV 2.0で分析した。

【0294】

抗体P1-061029、P1-068761、およびP1-068767の物理的安定性を、20 mMヒスチジン、260 mMスクロース pH 6.0で50 mg/ml抗体試料を調製し、4週間にわたって40の熱ストレスに曝すことにより、加速ストレス条件下で研究した。40でのインキュベーション直前(時間ゼロ = t0)ならびに熱ストレスの1週間後(1w)および4週間後(4w)にアリコートを取り出し、調合バッファーを使用して試料を2 mg/mlに希釈し、aSECで分析した。Shodex KW403-4Fカラム(4.6 mm ID x 300 mm L)を使用したAgilent 1260 HPLC機器を使用し、100 mMリン酸ナトリウム、150 mM塩化ナトリウム、pH 7.3(0.2 μm濾過)を含むバッファーを流速0.30 mL/分で流して、aSECデータを得た。データは、280 nmでデータ収集するように設定されたAgilent 1260 Infinityダイオードアレイ検出器により収集し、Agilent Chemstationソフトウェア(Agilent、サンタクララ、カリフォルニア州)により分析した。

【0295】

結果(results)は、以下の通りである。分析的サイズ排除クロマトグラフィー(aSEC)データは、3つの抗体すべてを高純度に精製することができ、各抗体試料は、99.3%よりも多いモノマー(メインピーク)、0.7%未満の高分子量(HMW)種、および検出不能レベルの低分子量(LMW)種からなることを示した、表16。

表16:高分子量種のパーセンテージ(%HMW)、単量体/主要種のパーセンテージ(%Main)、および低分子量種のパーセンテージ(%LMW)を示す、抗VISTA抗体の分析的SECデータ

試料名	%HMW	%Main	%LMW
P1-061029	0.4	99.6	0.0
P1-068761	0.6	99.4	0.0
P1-068767	0.5	99.5	0.0

【0296】

抗体P1-061029のイメージキャピラリー等電点電気泳動法(icIEF)により決定した荷電変異体プロファイルは、8.56の等電点(pI)を有する主要種(69.4%)の存在および30.6%の酸性種を示した。(図12A~12C。)P1-068761は、6.69のpIを有する主要種(66.4%)および33.6%の酸性種を示した。P1-068767は、6.63のpIを有する主要種(61.4%)および38.6%の酸性種を示した。したがって、酸性種、塩基性種、および主要種の分布は、3つの抗体で類似しているが、操作された抗体P1-068761およびP1-068767は、親P1-061029抗体より著しく低い等電点を有する。

【0297】

P1-061029、P1-068761、およびP1-068767のオリゴマー状態を、様々なpHのバッファーでの動的光散乱(DLS)を使用して3~9のpH領域にわたって決定した(was determined)。各抗体の流体力学半径(Rh)値はすべて、単量体抗体試料に典型的な4.8~5.7 nMの範囲であった、表17。これは、こうした抗体が、1 mg/mlでは、3~9のpHを有する調合物に希釈した最初1時間以内では検出可能なレベルの高分子量凝集種を形成しないことを示唆する。

表17:抗VISTA抗体の1 mg/ml試料のDLSによりpH3~pH9のpH領域にわたって決定された流体力学半径。

10

20

30

40

50

pH	バッファー	Rh (nm) P1-061029	Rh (nm) P1-068761	Rh (nm) P1-068767
9	20mM Tris / 1 X PBS	5.2	4.8	5.2
8	20mM Tris / 1 X PBS	5.2	5.2	5.2
7	20mM Tris / 1 X PBS	4.8	5.2	5.2
7	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	4.8	5.2	5.7
6	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	5.2	5.2	4.8
5	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	5.2	4.8	5.2
4	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	4.8	4.8	5.2
3	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	5.2	5.2	5.2

【 0 2 9 8 】

P 1 - 0 6 1 0 2 9、P 1 - 0 6 8 7 6 1、およびP 1 - 0 6 8 7 6 7の熱安定性を、様々なpHのバッファー中で蛍光および静的光散乱を温度の関数としてモニターすることにより、3～9のpH領域にわたって測定した。典型的にはI g G 1抗体のC H 2ドメインの変性を表す最初の熱変性遷移（T m 1）を、蛍光により決定した。これは表18に示されている。典型的にはI g G 1抗体のF A Bドメインの変性を表す凝集開始（T a g g）を、静的光散乱により測定した。これは、表19に示されている。中性pH（p H 7 . 0）のT r i s / P B S調合物中では、3つの抗体のT m 1値は、P 1 - 0 6 1 0 2 9（6 7 . 4）、P 1 - 0 6 8 7 6 1（6 7 . 0）、およびP 1 - 0 6 8 7 6 7（6 5 . 3）であり、T a g g値は、P 1 - 0 6 1 0 2 9（6 7 . 8）、P 1 - 0 6 8 7 6 1（6 7 . 5）、およびP 1 - 0 6 8 7 6 7（6 5 . 8）であった。同じ中性p H 7 . 0またはわずかにより酸性p H 6 . 0のクエン酸塩/ P B S調合物中の各抗体のT m 1は、T r i s / P B S p H 7 . 0値の0 . 7 °以内であった。しかしながら、各抗体のT m 1値は、より塩基性のp H 8～9ではわずかにより低く（0 . 3 °～1 . 1 °だけより低い）、より酸性のp H 3～5では著しく低かった。中性p Hと比較して、P 1 - 0 6 1 0 2 9のT a g gは、より塩基性p H 8 . 0～9 . 0ではp H 7 . 0値の0 . 1 °以内であり、p H 5 . 0では1 . 0 °だけより低く、最も酸性p H条件であるp H 3 . 0～4 . 0では非常により低かった（6 . 1 °～1 9 . 6 °だけより低い）。また、P 1 - 0 6 8 7 6 1およびP 1 - 0 6 8 7 6 7のT a g gは、p H 3 . 0～4 . 0では著しくより低かった。しかしながら、p H 5 . 0では、P 1 - 0 6 8 7 6 1のT a g gは、p H 6 . 0でのT a g gよりもわずかに0 . 2 °だけ低いに過ぎなかったが、P 1 - 0 6 8 7 6 7のT a g gは、p H 5 . 0では、p H 6 . 0よりも2 . 2 °だけより低く、各抗体のT a g gはある程度の差異を示した、表19。

表18: 蛍光分光法によりpH3～pH9のpH領域にわたって決定されたP1-061029、P1-068761、P1-068767の熱安定性(Tm1値)

pH	バッファー	Tm1 (°C) P1-061029	Tm1 (°C) P1-068761	Tm1 (°C) P1-068767
9	20mM Tris / 1 X PBS	66.6	65.9	65.0
8	20mM Tris / 1 X PBS	67.0	66.5	64.8
7	20mM Tris / 1 X PBS	67.4	67.0	65.3
7	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	67.2	66.9	64.8
6	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	67.6	67.5	65.0
5	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	64.4	64.7	62.1
4	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	51.8	52.0	50.8
3	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	30.7	28.1	28.7

表19:静的光散乱法によりpH3～pH9のpH領域にわたって決定されたP1-061029、P1-068761、P1-068767の熱安定性(Tagg値)

pH	バッファー	Tagg (°C) P1-061029	Tagg (°C) P1-068761	Tagg (°C) P1-068767
9	20mM Tris / 1 X PBS	67.7	67.1	66.0
8	20mM Tris / 1 X PBS	67.8	67.5	65.8
7	20mM Tris / 1 X PBS	67.8	68.2	65.9
7	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	67.8	68.1	65.7
6	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	68.1	68.9	65.6
5	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	66.8	68.7	63.7
4	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	61.7	63.6	56.9
3	20mMクエン酸塩/ 1 X PBS	48.2	48.8	41.0

【0299】

P1-061029、P1-068761、およびP1-068767の見掛け粘度を、調合した抗体溶液の存在下でのポリスチレンビーズの拡散速度を測定するビーズベースDLS法を使用して測定した。44 mg/mlの3つの抗体すべての比較は、操作された抗体は両方とも、こうした条件下では親抗体と同様の粘度を有すること示す、表20。第2の研究では、P1-068761およびP1-068767の追加のタンパク質材料を、より高い濃度に濃縮して、粘度を136 mg/ml、100 mg/ml、および50 mg/mlで分析した。こうしたデータは、より高い抗体濃度での見掛け粘度の増加を示し、136 mg/mlでの最大見掛け粘度は、P1-068761では 5.7 ± 0.7 であり、P1-068767では 5.3 ± 0.6 であったことを示す。

表20:20mMヒスチジン、260mMスクロース pH6.0で25℃にてビーズベースDLS法により決定された抗体の見掛け粘度(cP)。値は、3つのUNiレーンのデータの平均および標準偏差を表す。

抗体	見掛け粘度 (cP) @ 136 mg/ml	見掛け粘度 (cP) @ 100 mg/ml	見掛け粘度 (cP) @ 50 mg/ml	見掛け粘度 (cP) @ 44 mg/ml
P1-061029				1.6 ± 0.1
P1-068761	5.7 ± 0.7	3.1 ± 0.0	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.4
P1-068767	5.3 ± 0.6	3.0 ± 0.3	1.7 ± 0.2	1.6 ± 0.2

【0300】

20mMヒスチジン、260mMスクロース pH6.0中のP1-061029、P1-068761、およびP1-068767の50 mg/ml試料の物理的安定性を、40℃で4週間にわたって加速ストレス条件下で研究した。抗体のオリゴマー状態を、40℃でのインキュベーション直前(時間ゼロ = t_0)ならびに40℃ストレスの1週間後(1w)および4週間後(4w)の試料のaSECによりモニターした。こうしたデータは、3つの抗体すべてが、40℃で4週間後に96%よりも多くの単量体種を保持し、HMW種は低レベルであり($< 1.6\%$ HMW)、LMW種($< 2.0\%$ LMW)は低レベルであったことを示す、表21。

表21: t_0 、1w、および4w試料の、高分子量種のパーセンテージ(%HMW)、単量体/主要種のパーセンテージ(%Main)、および低分子量種のパーセンテージ(%LMW)を示す、抗VISTA抗体加速安定性試料のaSECデータ

10

20

30

40

50

抗体	試料	% HMW	% Main	% LMW
P1-061029	t0	0.4	99.7	0.0
	1w	0.5	99.4	0.2
	4w	0.8	97.2	2.0
P1-068761	t0	0.6	99.4	0.0
	1w	0.9	98.8	0.3
	4w	1.6	96.4	2.0
P1-068767	t0	0.5	99.5	0.0
	1w	0.8	98.9	0.3
	4w	1.6	96.4	2.0

10

【 0 3 0 1 】

配列表

下記は、本出願で参照されたある特定の配列の表である。配列番号 2 では、アミノ酸 1 8 7 位は、D または E のいずれであってもよい。

【 0 3 0 2 】

下記の抗体配列では、V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 配列は、それぞれアミノ酸 2 6 ~ 3 5、5 0 ~ 6 6、および 9 9 ~ 1 1 0 を含むアミノ酸位置に位置し、V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 配列は、それぞれアミノ酸 2 4 ~ 3 5、5 1 ~ 5 7、および 9 0 ~ 9 8 を含むアミノ酸位置に位置する。V H C D R 1 は、A b M に従って付番されており (A A 2 6 ~ 3 5 ; Abhinandan および Martin (2 0 0 8 年) Mol. Immunol. 4 5 巻 : 3 8 3 2 ~ 3 8 3 9 頁 ; Swindells ら (2 0 1 7 年) J. Mol. Biol. 4 2 9 巻 : 3 5 6 ~ 3 6 4 頁)、他の C D R はすべて (V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1 ~ 3) は、カバットに従って付番されている。特定の抗体種の C D R 配列は、それらの V H および V L 配列が太字および下線で示されている。

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
1	hVISTA (リーダー配列を有する)	MGVPTALEAG SWRWGSLIFA LFLAASLGPV AAFKVATPYS LYVCEPQNV TLTCRLLGPV DKGHDVTFYK TWYRSSRGEV QTCSERRPIR NLTFQDLHLH HGGHQAANTS HDLAQRHGLE SASDHHGNFS ITMRNLTLDD SGLYCCLVVE IRHHHSEHRV HGAMELOVQT GKDAPSNVCV YPSSSQDSEN ITAAALATGA CIVGILCLPL ILLLVYKQRQ AASNRRQEL VRMDSNIQGI ENPGFEASPP AQGIPEAKVR HPLSYVAQRQ PSESGRHLLS EPSTPLSPPG PGDVFFPSLD PVPDSPNFEV I
2	hVISTA (リーダー配列無し)	FKVATPYSLY VCPEGQNVTL TCRLGVPVDK GHDVTFYKTV YRSSRGEVQT CSERRPIRNL TFQDLHLHHG GHQAANTSHD LAQRHGLESA SDHHGNFSIT MRNLTLDDSG LYCCLVVEIR HHHSEHRVHG AMELOVQTGK DAPSNVCVYP SSSQ[D/E]SENIT AAALATGACI VGILCLPLIL LLVYKQRQAA SNRRQELVR MDSNIQGIEN PGFEASPPAQ GIPEAKVRHP LSYVAQRQPS ESGRHLLSEP STPLSPPGPG DVFFPSLDPV PDSFNFEVI
3	シグナルペプチドを有するヒトPSGL-1アイソフォーム2前駆体	MPLQLLLLLLI LLGPGNSLQL WDTWADEAEK ALGPILLARDR RQATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDIT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTPVPTE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTPPTGLE AQTTPAAME AQTTPAAME AQTTPPAAME AQTTPPTTAME AQTTPAATE AQTTPPTATE AQTTPLAAME ALSTEPSATE ALSMEPTTKR GLFIPFSVSS VTHKGIPMAA SNLSVNPVPG APDHISVKQC LLAILILALV ATIFFVCTVV LAVRLSRKGH MYPVRNYSPT EMVCISLLP DGGEGPSATA NGGLSKAKSP GLTPEPREDR EGDDLTLSHF LP
4	シグナルペプチドを有しないヒトPSGL-1アイソフォーム2	LQL WDTWADEAEK ALGPILLARDR RQATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDIT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTPVPTE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTPPTGLE AQTTPAAME AQTTPAAME AQTTPPAAME AQTTPPTTAME AQTTPAATE AQTTPPTATE AQTTPLAAME ALSTEPSATE ALSMEPTTKR GLFIPFSVSS VTHKGIPMAA SNLSVNPVPG APDHISVKQC LLAILILALV ATIFFVCTVV LAVRLSRKGH MYPVRNYSPT EMVCISLLP DGGEGPSATA NGGLSKAKSP GLTPEPREDR EGDDLTLSHF LP
5	シグナルペプチドを有するヒトPSGL-1アイソフォーム2ECD	MPLQLLLLLLI LLGPGNSLQL WDTWADEAEK ALGPILLARDR RQATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDIT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTPVPTE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTPPTGLE AQTTPAAME AQTTPAAME AQTTPPAAME AQTTPPT
6	シグナルペプチドを有しないヒトPSGL-1アイソフォーム2ECD	LQL WDTWADEAEK ALGPILLARDR RQATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDIT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTPVPTE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTPPTGLE AQTTPAAME AQTTPAAME AQTTPPAAME AQTTPPT
7	ヒトPSGL-1ECD(全長ヒトPSGL-1寄託番号AAC50061のN末端基42~295位)	QATEYEYLD YDFLPETEPP EMLRNSTDIT PLTGPGTPES TTVEPAARRS TGLDAGGAVT ELTTELANMG NLSTDSAAME IQTTQPAATE AQTTPLAATE AQTTRLTATE AQTTPLAATE AQTTPPAATE AQTTPPTGLE AQTTPAAME AQTTPAAME AQTTPPAAME AQTTPPTTAME AQTTPAATE AQTTPPTATE AQTTPLAAME ALSTEPSATE ALSMEPTTKR GLFIPFSVSS VTHKGIPMAA SNLSV
8	シグナルペプチドを有す	MAVGASGLEG DKMAGAMPLQ LLLLLILLGP GNSQLWDTW

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
	るヒトPSGL-1アイソフォーム1前駆体 NP_001193538	ADEAEKALGP LLARDRRQAT EYEYLDYDFL PETEPPEMLR NSTDTTPTLG PGTPESTTVE PAARRSTGLD AGGAVTELTT ELANMGNLST DSAAMEIQTT QPAATEAQTT QPVPTEAQTT PLAATEAQTT RLTATEAQTT PLAATEAQTT PPAATEAQTT QPTGLEAQTT APAAMEAQTT APAAMEAQTT PPAAMEAQTT QTTAMEAQTT APEATEAQTT QPTATEAQTT PLAAMEALST EPSATEALSM EPTTKRGLFI PFSVSSVTHK GIPMAASNLS VNYPVGAPDH ISVKQCLLAI LILALVATIF FVCTVVLAVR LSRKGHMYPV RNYSPTMVC ISSLLPDGGE GPSATANGGL SKAKSPGLTP EPREDREGDD LTLHSFLP
9	シグナルペプチドを有しないヒトPSGL-1	LQLWDTW ADEAEKALGP LLARDRRQAT EYEYLDYDFL PETEPPEMLR NSTDTTPTLG PGTPESTTVE PAARRSTGLD AGGAVTELTT ELANMGNLST DSAAMEIQTT QPAATEAQTT QPVPTEAQTT PLAATEAQTT RLTATEAQTT PLAATEAQTT PPAATEAQTT QPTGLEAQTT APAAMEAQTT APAAMEAQTT PPAAMEAQTT QTTAMEAQTT APEATEAQTT QPTATEAQTT PLAAMEALST EPSATEALSM EPTTKRGLFI PFSVSSVTHK GIPMAASNLS VNYPVGAPDH ISVKQCLLAI LILALVATIF FVCTVVLAVR LSRKGHMYPV RNYSPTMVC ISSLLPDGGE GPSATANGGL SKAKSPGLTP EPREDREGDD LTLHSFLP
10	シグナルペプチドを有するヒトPSGL-1ECD	MAVGASGLEG DKMAGAMPLQ LLLLLLILGP GNSLQLWDTW ADEAEKALGP LLARDRRQAT EYEYLDYDFL PETEPPEMLR NSTDTTPTLG PGTPESTTVE PAARRSTGLD AGGAVTELTT ELANMGNLST DSAAMEIQTT QPAATEAQTT QPVPTEAQTT PLAATEAQTT RLTATEAQTT PLAATEAQTT PPAATEAQTT QPTGLEAQTT APAAMEAQTT APAAMEAQTT PPAAMEAQTT QT
11	P1-069059 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSDHIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSS
12	P1-069059 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
13	P1-069059 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWRQAPGKGLEWV SGINWNSDHIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
14	P1-069059 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	P1-069061 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSS
16	P1-069061 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
17	P1-069061 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	P1-069061 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
19	P1-069063 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDADDE WGQGTMTVTVSS
20	P1-069063 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
21	P1-069063 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDADDEWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
22	P1-069063 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
23	P1-069065 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSDDIGYADSVKGRFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAFDV WGQGTMTVTVSS
24	P1-069065 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
25	P1-069065 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSDDIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
26	P1-069065 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
27	P1-069067 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLDDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDADDE WGQGTMTVTVSS
28	P1-069067 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
29	P1-069067 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDADDEWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
30	P1-069067 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
31	P1-069069 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSEEIGYADSVKG</u> RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKV <u>PGYSGGWIDADDV</u> WGQGTMTVSS
32	P1-069069 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWY</u> QQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
33	P1-069069 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDADDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
34	P1-069069 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
35	P1-069071 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSADIGYADSVKG</u> RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKV <u>PGYSEGWIDAFDV</u> WGQGTMTVSS
36	P1-069071 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWY</u> QQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
37	P1-069071 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSADIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSEGWIDAFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
38	P1-069071 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	P1-069073 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSS
40	P1-069073 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK
41	P1-069073 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
42	P1-069073 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	P1-069075 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSS
44	P1-069075 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK
45	P1-069075 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
46	P1-069075 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
47	P1-069077 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSDEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTVSS
48	P1-069077 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK
49	P1-069077 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSDEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
50	P1-069077 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	P1-068761 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVTVSS
52	P1-068761 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FTFGPGTKVDIK</u>
53	P1-068761 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHCTCPPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
54	P1-068761 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
55	P1-068767 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDVGQGTMTVTVSS
56	P1-068767 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FTFGPGTKVDIK</u>
57	P1-068767 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDVGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHCTCPPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
58	P1-068767 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
59	P1-068773 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSDNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDVGQGTMTVTVSS
60	P1-068773 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FTFGPGTKVDIK</u>

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
61	P1-068773 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSDNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
62	P1-068773 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	P1-068765 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTDEDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSS
64	P1-068765 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK
65	P1-068765 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTDEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
66	P1-068765 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	P1-061029 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLDDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTVSS
68	P1-061029 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK
69	P1-061029 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
70	P1-061029 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
71	P1-068757 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWN SEEIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAEDD WGQGTMTVSS
72	P1-068757 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK
73	P1-068757 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWN SEEIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDD WGQGTMTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
74	P1-068757 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
75	P1-068771 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWN SHEIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAEDD WGQGTMTVSS
76	P1-068771 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK
77	P1-068771 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWN SHEIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDD WGQGTMTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
78	P1-068771 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
79	P1-068775 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGIDWN SEEIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSHGWIDAEDD WGQGTMTVSS
80	P1-068775 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIK
81	P1-068775 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGIDWN SEEIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDD WGQGTMTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
82	P1-068775 LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
83	P1-068769 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSDHIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGTMTVSS
84	P1-068769 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
85	P1-068769 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSDHIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
86	P1-068769 LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
87	P1-068759 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGTMTVSS
88	P1-068759 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
89	P1-068759 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
90	P1-068759 LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	P1-068763 VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
92	P1-068763 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
93	P1-068763 IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
94	P1-068763 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
95	P1-061015 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMH</u> WVRQAPGKLEWV <u>AIIWYDGSNKYYADSVKGR</u> FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>ARDSGFYSSYYFDY</u> WGQGLVTVSS
96	P1-061015 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL IY <u>DASNRAT</u> GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYNSYP</u> <u>YTFGQGTKLEIK</u>
97	P1-061015 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEWV AIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYSSYYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
98	P1-061015 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
99	P1-068748 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAAS <u>GFTFSHAMH</u> WVRQAPGKLEWV <u>AIIWYDGSNDDYADSVKGR</u> FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>ARDSGFYDSYYFDY</u> WGQGLVTVSS
100	P1-068748 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR <u>ASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL IY <u>DASNRAT</u> GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYNSYP</u> <u>YTFGQGTKLEIK</u>
101	P1-068748 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSHAMHWVRQAPGKLEWV AIIWYDGSNDDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYDSYYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
102	P1-068748 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
103	P1-068744 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAAS <u>GFTFSEYAMH</u> WVRQAPGKLEWV <u>AHIWYDGSNKYEADSVKGR</u> FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>ARDSGFYESYYFDE</u> WGQGLVTVSS

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
104	P1-068744 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IY <u>DASN</u> RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYC <u>QQYNSYP</u> <u>YTF</u> GQGTKLEIK
105	P1-068744 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEWV AHIWYDGSNKYEADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYESYYFDEWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
106	P1-068744 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IYDASN <u>RAT</u> GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	P1-068736 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS <u>GFTFSEYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV AIDWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARD <u>DSGFYDSYYFDD</u> WGQGLVTVSS
108	P1-068736 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IY <u>DASN</u> RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYC <u>QQYNSYP</u> <u>YTF</u> GQGTKLEIK
109	P1-068736 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYAMHWVRQAPGKGLEWV AIDWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYDSYYFDDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
110	P1-068736 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IYDASN <u>RAT</u> GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	P1-068752 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV AEI <u>WYDGSNKDYADSVKGR</u> FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARD <u>DSGFYDSYYFDE</u> WGQGLVTVSS
112	P1-068752 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IY <u>DASN</u> RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYC <u>QQYNSYP</u> <u>YTF</u> GQGTKLEIK
113	P1-068752 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV AEIWYDGSNKDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYDSYYFDEWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
114	P1-068752 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IYDASN <u>RAT</u> GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
115	P1-068740 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS <u>GFTFSDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV AI <u>IWYDGS</u> <u>DKDYADSVKGR</u> FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AR <u>D</u> <u>SGFYDSY</u> <u>YFDY</u> WGQGLTVTVSS
116	P1-068740 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IY <u>DASN</u> <u>RAT</u> GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYC <u>QQYNSYP</u> <u>YTFGQGTKLEIK</u>
117	P1-068740 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYAMHWVRQAPGKGLEWV AIWYDGS DKDYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYDSY YFDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
118	P1-068740 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
119	P1-068742 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS <u>GFTFSDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV AI <u>IWYDGS</u> <u>DKDYADSVKGR</u> FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AR <u>D</u> <u>SGFYEDY</u> <u>YFDY</u> WGQGLTVTVSS
120	P1-068742 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IY <u>DASN</u> <u>RAT</u> GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYC <u>QQYNSYP</u> <u>YTFGQGTKLEIK</u>
121	P1-068742 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYAMHWVRQAPGKGLEWV AIWYDGS DKDYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYEDY YFDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
122	P1-068742 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
123	P1-068746 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV AI <u>IWYDGS</u> <u>NHHYADSVKGR</u> FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AR <u>D</u> <u>SGFYDSY</u> <u>YFDY</u> WGQGLTVTVSS
124	P1-068746 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLL IY <u>DASN</u> <u>RAT</u> GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYC <u>QQYNSYP</u> <u>YTFGQGTKLEIK</u>
125	P1-068746 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV AIWYDGS NHHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYDSY YFDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
126	P1-068746 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
127	P1-068750 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAAS GFTFSDYDMH WVRQAPGKGLEWV AEIWDGDSNKKYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDEEFYSSYYFDY WGQGLTVTVSS
128	P1-068750 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKEIK
129	P1-068750 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSDYDMHWVRQAPGKGLEWV AEIWDGDSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDEEFYSSYYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCTPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
130	P1-068750 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131	P1-068738 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAAS GFTFSEYAHH WVRQAPGKGLEWV AEIWDGDSNHHYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYEDYYFDY WGQGLTVTVSS
132	P1-068738 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKEIK
133	P1-068738 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSEYAHHWVRQAPGKGLEWV AEIWDGDSNHHYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFYEDYYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCTPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
134	P1-068738 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
135	P1-068754 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAAS GFTFSDYDMH WVRQAPGKGLEWV AEIWDGDSNKKYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFHSYYFDY WGQGLTVTVSS
136	P1-068754 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQQYNSYP YTFGQGTKEIK

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
137	P1-068754 IgG1.3 HC	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSDYDMHWVRQAPGKGLEWV AEIWDGGSNKYYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSGFHSDDYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
138	P1-068754 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRAIGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQYGS YTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
139	P1-069293 VH (P1-068761.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSEEIGYADSVKGR</u> FTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
140	P1-069293 VL (P1-068761.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGS</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
141	P1-069293 HC (P1-068761.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
142	P1-069293 LC (P1-068761.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
143	P1-069298 VH (P1-068767.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGIDWNSENIGYADSVKGR</u> FTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGTMTVSS
144	P1-069298 VL (P1-068767.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGS</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
145	P1-069298 HC (P1-068767.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDVGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
146	P1-069298 LC (P1-068767.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
147	P1-069302 VH (P1-061029.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAFDV</u> WGQGMVTVSS
148	P1-069302 VL (P1-061029.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
149	P1-069302 HC (P1-061029.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDVWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTCPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
150	P1-069302 LC (P1-061029.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
151	P1-069312 VH (アフコシル化 P1- 068761.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGMVTVSS
152	P1-069312 VL (アフコシル化 P1- 068761.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
153	P1-069312 HC (アフコシル化 P1- 068761.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTCPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
154	P1-069312 LC (アフコシル化 P1- 068761.IgG1f)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
155	P1-069309 VH (アフコシル化 P1-)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGMVTVSS

10

20

30

40

配列番号	名称	配列
	068767.IgG1f)	
156	P1-069309 VL (アフコシル化 P1- 068767.IgG1f)	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
157	P1-069309 HC (アフコシル化 P1- 068767.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
158	P1-069309 LC (アフコシル化 P1- 068767.IgG1f)	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
159	P1-069307 VH (アフコシル化 P1- 061029.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLDDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAFDV WGQGTMTVSS
160	P1-069307 VL (アフコシル化 P1- 061029.IgG1f)	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
161	P1-069307 HC (アフコシル化 P1- 061029.IgG1f)	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
162	P1-069307 LC (アフコシル化 P1- 061029.IgG1f)	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
163	IgG1.3(またはIgG1.3f)重 鎖定常領域 (L234A, L235E, G237A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
164	例示的な軽鎖定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
165	ヒト VISTA NP_071436.1 (図 1B)	See Fig. 1B
166	Cyno VISTA XP_005565644.1 (図 1B)	See Fig. 1B
167	マウス VISTA NP_083008.1 (図 1B)	See Fig. 1B
168	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGYSGGWIDAFDV
169	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>XX</u> GYSGGWIDAFDV
170	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>XP</u> XSGGWIDAFDV
171	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>XP</u> <u>G</u> XSGGWIDAFDV
172	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGY <u>X</u> GGWIDAFDV
173	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGY <u>X</u> GWIDAFDV
174	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGYSG <u>X</u> WIDAFDV
175	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGYSGG <u>X</u> IDAFDV
176	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGYSGGW <u>X</u> DAFDV
177	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGYSGGW <u>I</u> XAFDV
178	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGYSGGWID <u>X</u> FDV
179	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGYSGGWIDA <u>X</u> DV
180	P1-061029 HDR3 チップ	<u>X</u> PGYSGGWIDAF <u>X</u> V

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
	オリゴ (図 7A)	
181	P1-061029 HDR3 チップ オリゴ (図 7A)	<u>X</u> PGYSGGWIDAFD <u>X</u>
182	IgG1f(ヒト野生型アロタイプ f)重鎖定常領域	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
183	IgG1.1f 重鎖定常領域 (L234A, L235E, G237A, A330S, P331S)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
184	IgG1fa.P238K (または IgG1.P238K)重鎖定常領域	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGKSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
185	P1-070864 P1-068761_E30D VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
186	P1-070864 P1-068761_E30D VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL LYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
187	P1-070864 P1-068761_E30D IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
188	P1-070864 P1-068761_E30D LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL LYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
189	P1-070866 P1-068761_E32Y VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
190	P1-070866 P1-068761_E32Y VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL LYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
191	P1-070866	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
	P1-068761_E32Y IgG1.3 HC	AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
192	P1-070866 P1-068761_E32Y LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
193	P1-070868 P1-068761_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSAEIGYADSVKGR</u> FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
194	P1-070868 P1-068761_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
195	P1-070868 P1-068761_E55A IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
196	P1-070868 P1-068761_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
197	P1-070870 P1-068761_E56N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSENIGYADSVKGR</u> FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
198	P1-070870 P1-068761_E56N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
199	P1-070870 P1-068761_E56N IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
200	P1-070870 P1-068761_E56N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
201	P1-070872 P1-068761_H100G VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAEDV WGQGTMTVSS
202	P1-070872 P1-068761_H100G VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
203	P1-070872 P1-068761_H100G IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
204	P1-070872 P1-068761_H100G LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
205	P1-070874 P1-068761_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSHGWIDAEDV WGQGTMTVSS
206	P1-070874 P1-068761_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
207	P1-070874 P1-068761_E100fF IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
208	P1-070874 P1-068761_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
209	P1-070876 P1-068761_E30D_E32Y VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLDDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSHGWIDAEDV WGQGTMTVSS
210	P1-070876 P1-068761_E30D_E32Y VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
211	P1-070876 P1-068761_E30D_E32Y IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
212	P1-070876 P1-068761_E30D_E32Y LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
213	P1-070878 P1-068761_E55A_E56N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
214	P1-070878 P1-068761_E55A_E56N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
215	P1-070878 P1-068761_E55A_E56N IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
216	P1-070878 P1-068761_E55A_E56N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
217	P1-070880 P1- 068761_H100G_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAFDV</u> WGQGTMTVSS
218	P1-070880 P1- 068761_H100G_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
219	P1-070880 P1- 068761_H100G_E100fF IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
220	P1-070880 P1- 068761_H100G_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
221	P1-070882 P1-068761_E32Y_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
222	P1-070882 P1-068761_E32Y_E55A VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLR IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
223	P1-070882 P1-068761_E32Y_E55A IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
224	P1-070882 P1-068761_E32Y_E55A LC	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLR IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
225	P1-070884 P1-068761_E32Y_E56N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
226	P1-070884 P1-068761_E32Y_E56N VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLR IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
227	P1-070884 P1-068761_E32Y_E56N IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
228	P1-070884 P1-068761_E32Y_E56N LC	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLR IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
229	P1-070886 P1-068761_E32Y_H100G VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
230	P1-070886 P1-068761_E32Y_H100G VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLR IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
231	P1-070886 P1-068761_E32Y_H100G IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
232	P1-070886 P1-068761_E32Y_H100G LC	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
233	P1-070888 P1- 068761_E32Y_E100F VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
234	P1-070888 P1- 068761_E32Y_E100F VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
235	P1-070888 P1- 068761_E32Y_E100F IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHCTCPPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
236	P1-070888 P1- 068761_E32Y_E100F LC	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
237	P1-070890 P1-068761_E30D_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
238	P1-070890 P1-068761_E30D_E55A VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
239	P1-070890 P1-068761_E30D_E55A IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHCTCPPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
240	P1-070890 P1-068761_E30D_E55A LC	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
241	P1-070892 P1-068761_E30D_E56N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
242	P1-070892 P1-068761_E30D_E56N	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
	VL	
243	P1-070892 P1-068761_E30D_E56N IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
244	P1-070892 P1-068761_E30D_E56N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
245	P1-070894 P1- 068761_E30D_H100G VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC</u> <u>AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSS</u>
246	P1-070894 P1- 068761_E30D_H100G VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> <u>IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP</u> <u>FTFGPGTKVDIK</u>
247	P1-070894 P1- 068761_E30D_H100G IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
248	P1-070894 P1- 068761_E30D_H100G LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
249	P1-070896 P1- 068761_E30D_E100f VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC</u> <u>AKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMTVSS</u>
250	P1-070896 P1- 068761_E30D_E100f VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL</u> <u>IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP</u> <u>FTFGPGTKVDIK</u>
251	P1-070896 P1- 068761_E30D_E100f IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSEEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
252	P1-070896 P1- 068761_E30D_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
253	P1-070898 P1- 068761_E55A_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAFDV</u> WGQGTMTVSS
254	P1-070898 P1- 068761_E55A_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
255	P1-070898 P1- 068761_E55A_E100fF IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSAEIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
256	P1-070898 P1- 068761_E55A_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
257	P1-070900 P1-068761_E56N_H100G VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
258	P1-070900 P1-068761_E56N_H100G VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
259	P1-070900 P1-068761_E56N_H100G IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
260	P1-070900 P1-068761_E56N_H100G LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
261	P1-070902 P1- 068761_E56N_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDEAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSHGWIDAFDV</u> WGQGTMTVSS

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
262	P1-070902 P1- 068761_E56N_E100fF VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLI IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
263	P1-070902 P1- 068761_E56N_E100fF IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDEAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSHGWIDAFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
264	P1-070902 P1- 068761_E56N_E100fF LC	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLI IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
265	P1-070904 P1-068767_E30D VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGTMTVSS
266	P1-070904 P1-068767_E30D VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLI IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
267	P1-070904 P1-068767_E30D IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
268	P1-070904 P1-068767_E30D LC	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLI IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
269	P1-070906 P1-068767_D52N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGTMTVSS
270	P1-070906 P1-068767_D52N VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRLI IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
271	P1-070906 P1-068767_D52N IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
272	P1-070906 P1-068767_D52N LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
273	P1-070908 P1-068767_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGTMTVSS
274	P1-070908 P1-068767_E55A VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
275	P1-070908 P1-068767_E55A IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDQGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
276	P1-070908 P1-068767_E55A LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
277	P1-070910 P1-068767_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAFDD</u> WGQGTMTVSS
278	P1-070910 P1-068767_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
279	P1-070910 P1-068767_E100fF IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
280	P1-070910 P1-068767_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
281	P1-070912 P1-068767_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDV</u> WGQGTMTVSS
282	P1-070912 P1-068767_D102V VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
283	P1-070912 P1-068767_D102V IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
284	P1-070912 P1-068767_D102V LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
285	P1-070914 P1-068767_E30D_D52N VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSENIGYADSVKGR</u> FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGTMTVSS
286	P1-070914 P1-068767_E30D_D52N VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
287	P1-070914 P1-068767_E30D_D52N IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
288	P1-070914 P1-068767_E30D_D52N LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
289	P1-070916 P1-068767_D52N_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLEDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGINWNSANIGYADSVKGR</u> FTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDAEDD</u> WGQGTMTVSS
290	P1-070916 P1-068767_D52N_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL</u> IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
291	P1-070916 P1-068767_D52N_E55A IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
292	P1-070916 P1-068767_D52N_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		YACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
293	P1-070918 P1- 068767_E55A_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAFDD WGQGTMTVTVSS
294	P1-070918 P1- 068767_E55A_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
295	P1-070918 P1- 068767_E55A_E100fF IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
296	P1-070918 P1- 068767_E55A_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
297	P1-070920 P1- 068767_E100fF_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLEDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAFDV WGQGTMTVTVSS
298	P1-070920 P1- 068767_E100fF_D102V VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK
299	P1-070920 P1- 068767_E100fF_D102V IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
300	P1-070920 P1- 068767_E100fF_D102V LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
301	P1-070922 P1-068767_E30D_E55A VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS GFTLDDYAMH WVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK VPGYSGGWIDAEDD WGQGTMTVTVSS
302	P1-070922 P1-068767_E30D_E55A VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLL IY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSP FT FGPGTKVDIK

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
303	P1-070922 P1-068767_E30D_E55A IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
304	P1-070922 P1-068767_E30D_E55A LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
305	P1-070924 P1- 068767_E30D_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGIDWNS</u> ENIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDA</u> FDDWGQGTMTVSS
306	P1-070924 P1- 068767_E30D_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYL</u> AWYQQKPGQAPRLL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
307	P1-070924 P1- 068767_E30D_E100fF IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
308	P1-070924 P1- 068767_E30D_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
309	P1-070926 P1-068767_E30D_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAAS <u>GFTLDDYAMH</u> WVRQAPGKGLEWV <u>SGIDWNS</u> ENIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AK <u>VPGYSGGWIDA</u> EDVWGQGTMTVSS
310	P1-070926 P1-068767_E30D_D102V VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSYL</u> AWYQQKPGQAPRLL IY <u>GASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGSSP</u> <u>FT</u> FGPGTKVDIK
311	P1-070926 P1-068767_E30D_D102V IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSENIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
312	P1-070926	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
	P1-068767_E30D_D102V LC	IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
313	P1-070928 P1- 068767_D52N_E100fF VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTVSS
314	P1-070928 P1- 068767_D52N_E100fF VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIK
315	P1-070928 P1- 068767_D52N_E100fF IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAFDDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHCTCPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSC VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
316	P1-070928 P1- 068767_D52N_E100fF LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
317	P1-070930 P1- 068767_D52N_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSS
318	P1-070930 P1- 068767_D52N_D102V VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIK
319	P1-070930 P1- 068767_D52N_D102V IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGINWNSENIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHCTCPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSC VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
320	P1-070930 P1- 068767_D52N_D102V LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
321	P1-070932 P1-068767_E55A_D102V VH	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWIDAEDVWGQGTMTVSS
322	P1-070932	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
	P1-068767_E55A_D102V VL	FT FGPGTKVDIK
323	P1-070932 P1-068767_E55A_D102V IgG1.3 HC	EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGIDWNSANIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYC AKVPGYSGGWDAEDVWQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
324	P1-070932 P1-068767_E55A_D102V LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGS FTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
325	hVISTA-ECD 6-His タグ	AFK VATPYSL YVCPEGQNVLTLCRL LGFVD KGH DVTFYKT WYRSSRGEVQ TCSERRPIRN LTFQDLHLHH GGHQAANTSH DLAQRHGLES ASDHHGNFSI TMRNLTLLDS GLYCCLVVEI RHHHSEHRVH GAMELQVQTG KDAPSN CVVY PSSSQESEN ITAHHHHHHH
326	Cyno VISTA-ECD 6-His タグ	AFK VATLYSL YVCPEGQNVLTLCRVFGFVD KGH DVTFYKT WYRSSRGEVQ TCSERRPIRN LTFQDLHLHH GGHQAANTSH DLAQRHGLES ASDHHGNFSI TMRNLTLLDS GLYCCLVVEI RHHHSEHRVH GAMELQVQTG KDAPSSCVAY PSSSQESEN ITAHHHHHHH
327	P1-069059 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCTTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTGAAGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGACCATATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
328	P1-069059 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
329	P1-069061 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCTTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTGAAGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGCTGAAATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
330	P1-069061 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
331	P1-069063 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAAGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTGAAATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGCTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGACGATGAA TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
332	P1-069063 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
333	P1-069065 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAAGATGAA GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGACGACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGCTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
334	P1-069065 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
335	P1-069067 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAAATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGCTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGACGATGAA TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
336	P1-069067 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
337	P1-069069 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAAATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGCTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGACGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
338	P1-069069 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
339	P1-069071 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAAGATGAA GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTGACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGAAGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
340	P1-069071 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAACTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
341	P1-069073 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAAGATGAA GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTGAAATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
342	P1-069073 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAACTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
343	P1-069075 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAAGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGGACAGTGTGAAATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
344	P1-069075 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAACTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
345	P1-069077 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAAGATGAA GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGACGAAATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
346	P1-069077 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
347	P1-068761 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
348	P1-068761 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
349	P1-068767 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
350	P1-068767 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
351	P1-068773 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTGATTGGAACAGTGATAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
352	P1-068773 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
353	P1-068765 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCGATGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
354	P1-068765 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
355	P1-061029 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
356	P1-061029 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
357	P1-068757 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
358	P1-068757 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
359	P1-068771 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
360	P1-068771 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
361	P1-068775 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTC

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
362	P1-068775 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
363	P1-068769 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAAATGGAACAGTGATCACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
364	P1-068769 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
365	P1-068759 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
366	P1-068759 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
367	P1-068763 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
368	P1-068763 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
369	P1-061015 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTAT GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACTCCTCGTACTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
370	P1-061015 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
371	P1-068748 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTCACCAT GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATGACGACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
372	P1-068748 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
373	P1-068744 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGAGTAT GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCACATATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACGAGGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAATCGTACTACTTTGACGAGTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
374	P1-068744 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
375	P1-068736 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGAGTAT GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAATTGATTGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACGACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
376	P1-068736 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
377	P1-068752 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTAT GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGAGATATGGTATGATGGAAGTAATAAAGACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACGAGTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
378	P1-068752 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
379	P1-068740 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTAT GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAATTATATGGTATGATGGAAGTGATAAAGACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACGACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
380	P1-068740 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
381	P1-068742 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTAT GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAATTATATGGTATGATGGAAGTGATAAAGACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAAGATTACTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
382	P1-068742 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
383	P1-068746 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTAT GCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAATTATATGGTATGATGGAAGTAATCACCCTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACGACTCGTACTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
384	P1-068746 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
385	P1-068750 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGACTAT GACATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGAGATATGGGATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGAGAAATTTACTCCTCGTACTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCCCGTCTCCTCA
386	P1-068750 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
387	P1-068738 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGAGTAT GCCCATCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAATTATATGGGATGATGGAAGTAATCACTACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTACGAAGATTACTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCCCGTCTCCTCA
388	P1-068738 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
389	P1-068754 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGACTAT GACATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG GCAGAGATATGGGATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGATAGTGGTTTTTCACTCCGATTACTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCCCGTCTCCTCA
390	P1-068754 VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG CCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCG TACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
391	P1-070864 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTG TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
392	P1-070864 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
393	P1-070866 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
394	P1-070866 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
395	P1-070868 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
396	P1-070868 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
397	P1-070870 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAACACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
398	P1-070870 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
399	P1-070872 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
400	P1-070872 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
401	P1-070874 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
402	P1-070874 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
403	P1-070876 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
404	P1-070876 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
405	P1-070878 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTAAATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
406	P1-070878 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
407	P1-070880 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
408	P1-070880 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
409	P1-070882 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
410	P1-070882 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
411	P1-070884 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
412	P1-070884 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
413	P1-070886 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
414	P1-070886 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
415	P1-070888 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
416	P1-070888 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCACTCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
417	P1-070890 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
418	P1-070890 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCACTCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
419	P1-070892 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
420	P1-070892 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCACTCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
421	P1-070894 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
422	P1-070894 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG

10

20

30

40

配列 番号	名称	配列
		GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
423	P1-070896 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAGAGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
424	P1-070896 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
425	P1-070898 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGTGATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
426	P1-070898 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
427	P1-070900 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAACACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
428	P1-070900 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
429	P1-070902 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATGAG GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAACACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCCATGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
430	P1-070902 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
431	P1-070904 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
432	P1-070904 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
433	P1-070906 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
434	P1-070906 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
435	P1-070908 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT TCAGGTATTGATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
436	P1-070908 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
437	P1-070910 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCT

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
438	P1-070910 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
439	P1-070912 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGT TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
440	P1-070912 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
441	P1-070914 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGT TCAGGTATTAAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
442	P1-070914 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
443	P1-070916 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGT TCAGGTATTAAATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
444	P1-070916 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
445	P1-070918 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTGATTGGAACAGTGTAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
446	P1-070918 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
447	P1-070920 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
448	P1-070920 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
449	P1-070922 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTGATTGGAACAGTGTAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
450	P1-070922 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
451	P1-070924 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAAGTTCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
452	P1-070924 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
453	P1-070926 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGATGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTG TCAGGTATTGATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
454	P1-070926 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
455	P1-070928 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTG TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTTTTGATGAC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
456	P1-070928 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
457	P1-070930 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTG TCAGGTATTAATTGGAACAGTGAAAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
458	P1-070930 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
459	P1-070932 VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAAG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCCCTTGAGGATTAT GCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTG TCAGGTATTGATTGGAACAGTGCTAACATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTAT CTGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACACGGCCTTGATTACTGT GCAAAAGTTCCTGGGTATAGCGGTGGCTGGATTGACGCTGAAGATGTC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
460	P1-070932 VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG

10

20

30

40

50

配列 番号	名称	配列
		GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTC ATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCACT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCTCAGCAGTATGGTAGCTCACCA TTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
461	IgG1.3 重鎖定常領域 DNA	GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGAACGTCGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTCCCCCCA AAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTACCGTCTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTATAGCAAGCTCACCGTGGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTC CCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGG AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTA CAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGGCCCCG TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCTCTACCGTCTTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGTGACC TGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTTCCCGTGTCTG GACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT TGA
462	例示的な軽鎖定常領域 DNA	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAG CAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

10

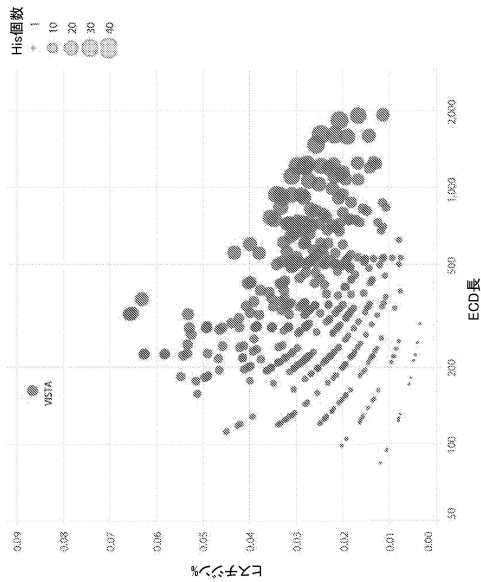
20

30

40

【図面】

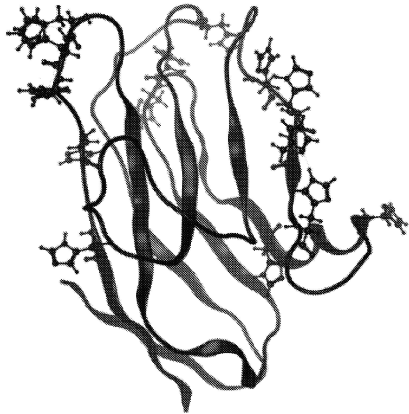
【図 1 A】



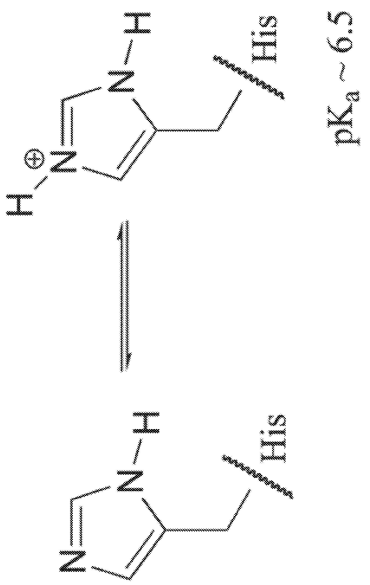
【図 1 B】

Hu/Oy/Ms保存ヒスチジン(太字、下線)	
Hu/Oy保存ヒスチジン(太字)	
ヒト NP_071436.1	Sig- FKVATPYSLYVCPGQNVILTCRLLGVDKGGHVDVTYKWTYR
Cyno XP_005565644.1	Sig- FKVATLYSLYVCPGQNVILTCRVFGVDKGGHVDVTYKWTYR
マウス NP_083008.1	Sig- FKVTTPYSLYVCPGQNVILTCRLILGVPVSKGGHVDVTYKWTYL
ヒト NP_071436.1	SSRGEVQTCSERRPPIINLTFQDLH <u>HHGGHQA</u> NTSHDLAQ <u>H</u> GLES
Cyno XP_005565644.1	SSRGEVQTCSERRPPIINLTFQDLH <u>HHGGHQA</u> NTSHDLAQ <u>H</u> GLES
マウス NP_083008.1	SSRGEVQCKEHRPIINFTLQHQ- <u>HHGGSH</u> LKANAS <u>H</u> DQPK <u>H</u> GLEL
ヒト NP_071436.1	ASD <u>HH</u> GNFSITMENLTLDSGLYCCIVVEIR <u>HHH</u> SEHRVHGAMELQV
Cyno XP_005565644.1	ASD <u>HH</u> GNFSITMENLTLDSGLYCCIVVEIR <u>HHH</u> SEHRVHGAMELQV
マウス NP_083008.1	ASD <u>HH</u> GNFSITLANTPRDSGLYCCIVIELK <u>HH</u> PEQRFYGSMEIQV
ヒト NP_071436.1	QTGKDAPSNQVVPSSSDSENITAA -TMD
Cyno XP_005565644.1	QTGKDAPSSQVAYFPSSQSENITAA -TMD
マウス NP_083008.1	QAGKGGSTCWA--SNEQSDSITAA -TMD

【図 1 C】



【図 2 A】



10

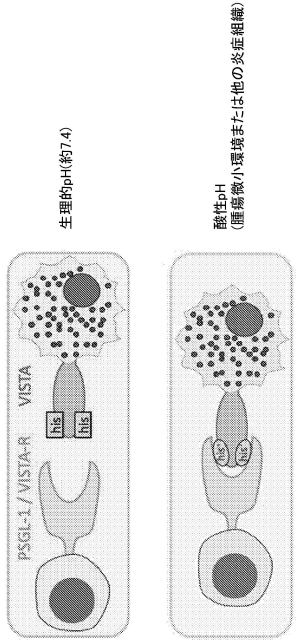
20

30

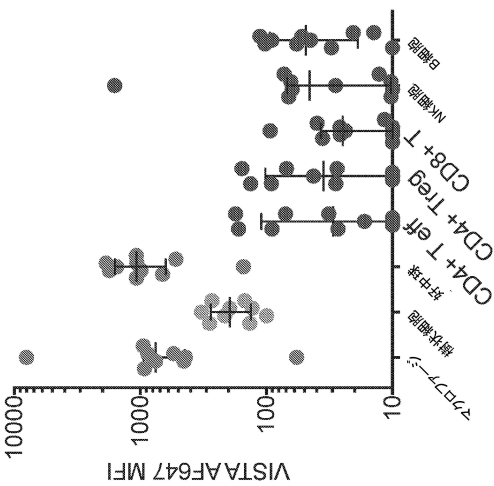
40

50

【 図 2 B 】

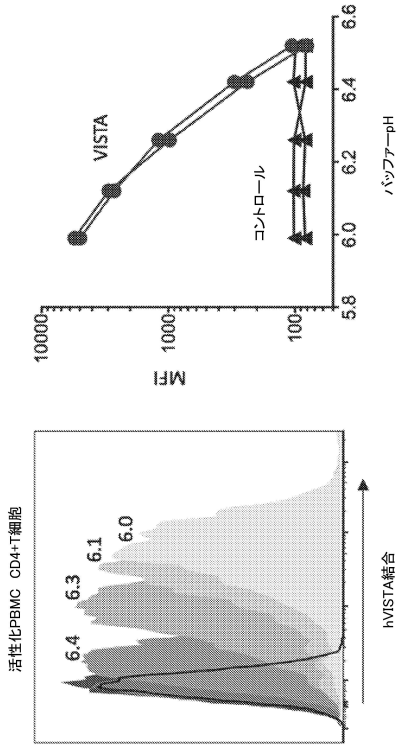


【 図 3 】

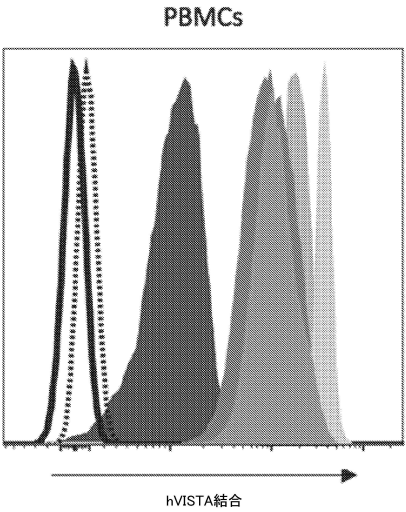


10

【 図 4 A 】



【 図 4 B 】



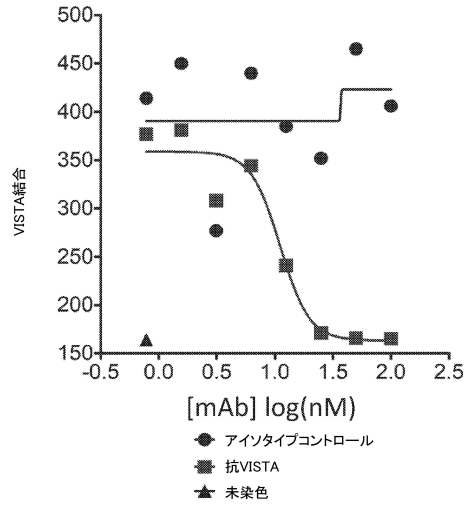
20

30

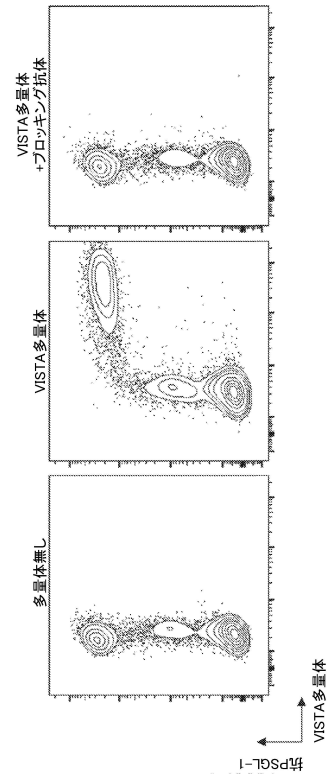
40

50

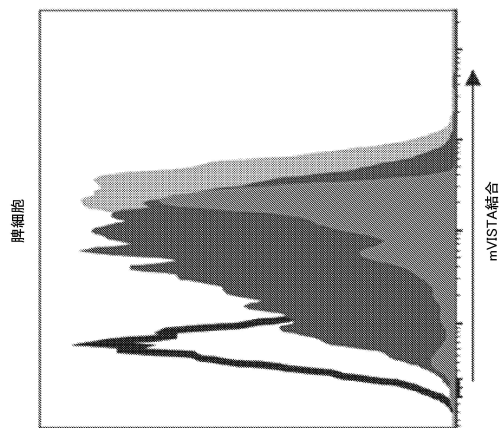
【図 4 C】



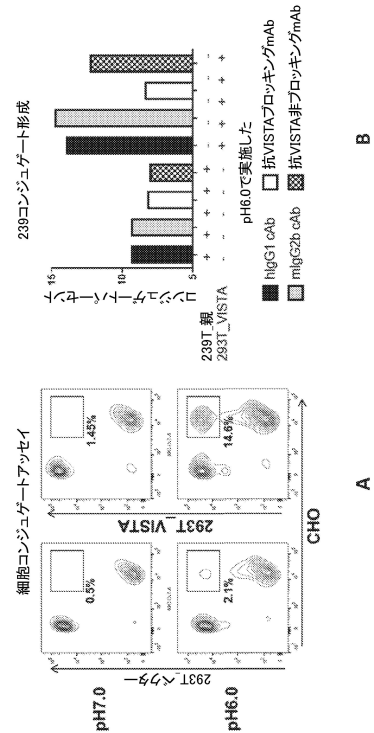
【図 4 D】



【図 4 E】



【図 5 A - 5 B】



10

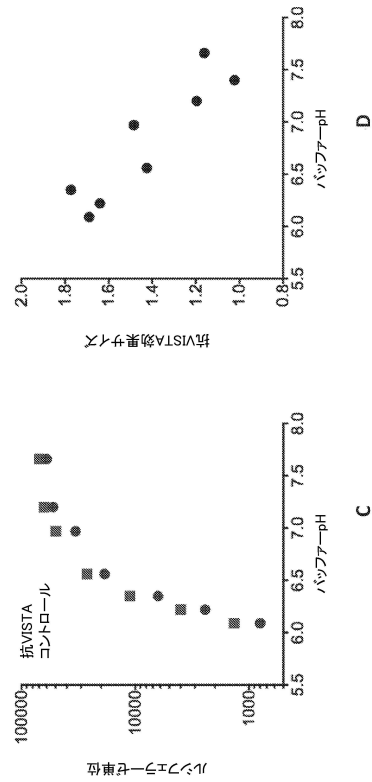
20

30

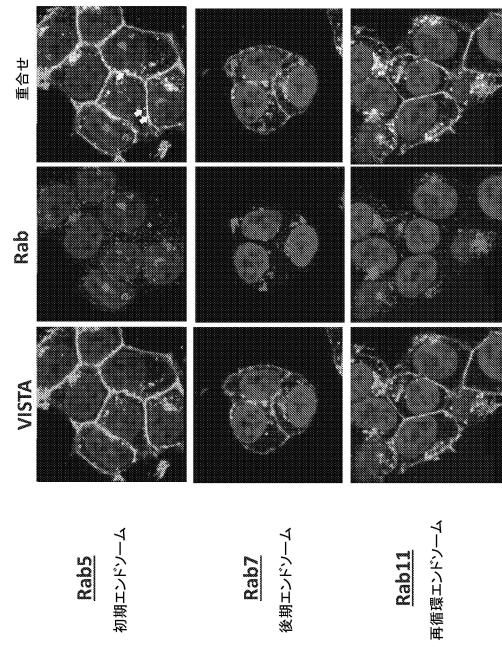
40

50

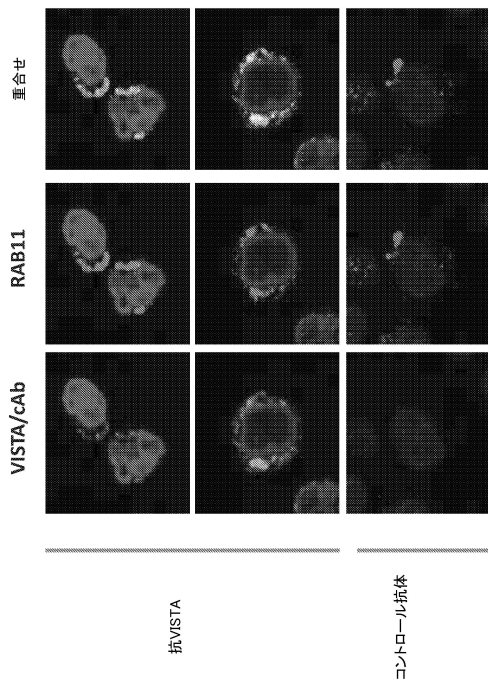
【図 5 C - 5 D】



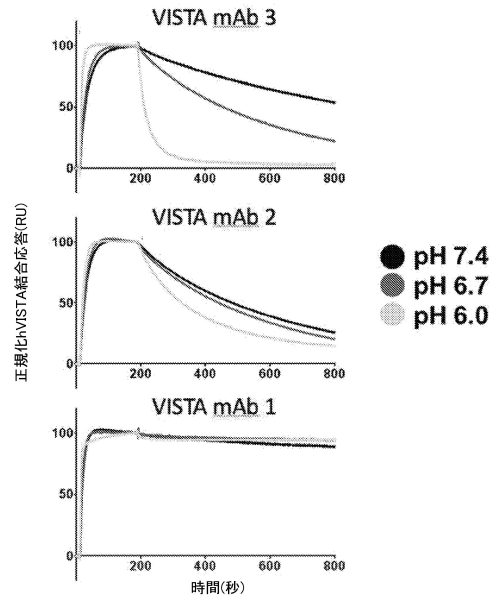
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 6 C】



10

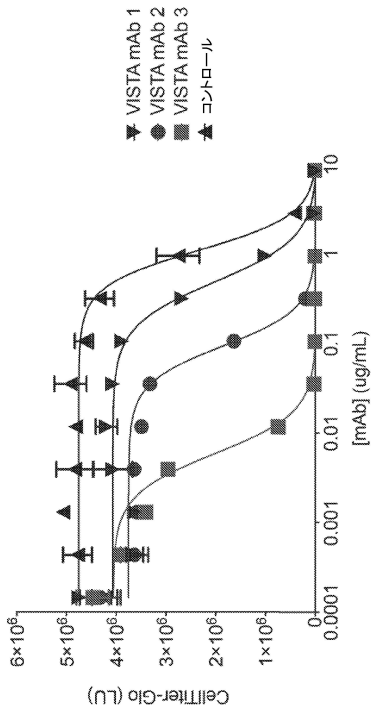
20

30

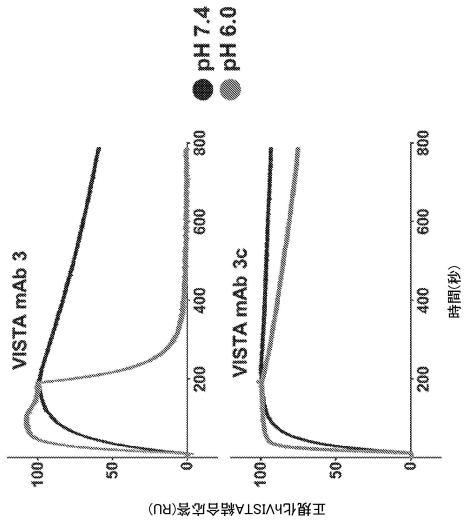
40

50

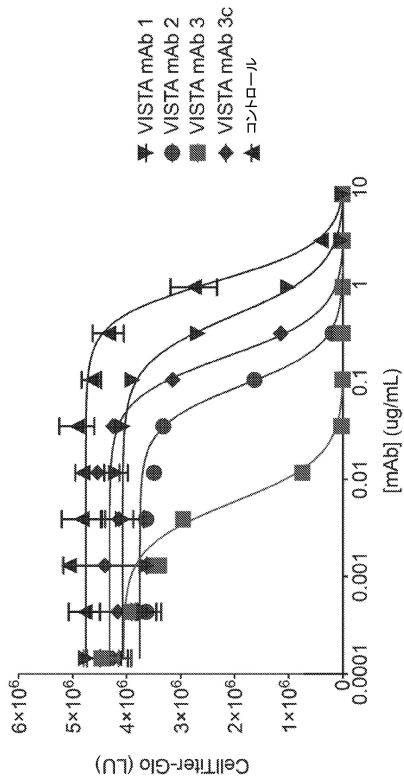
【図 6 D】



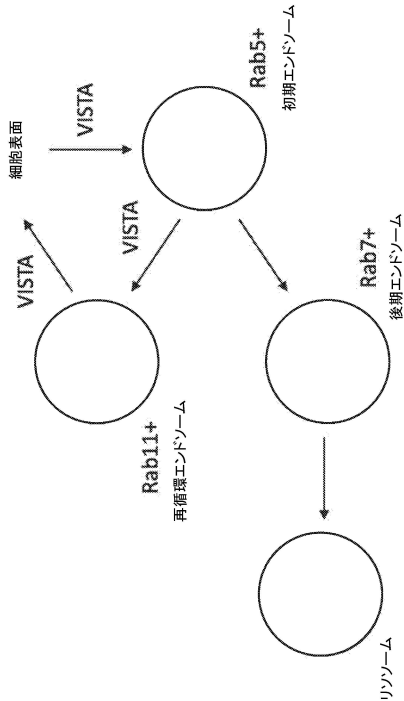
【図 6 E】



【図 6 F】



【図 6 G】



10

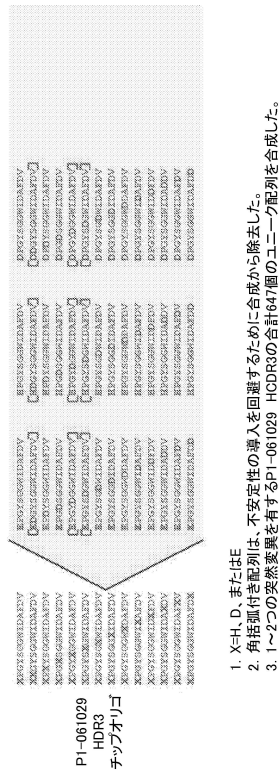
20

30

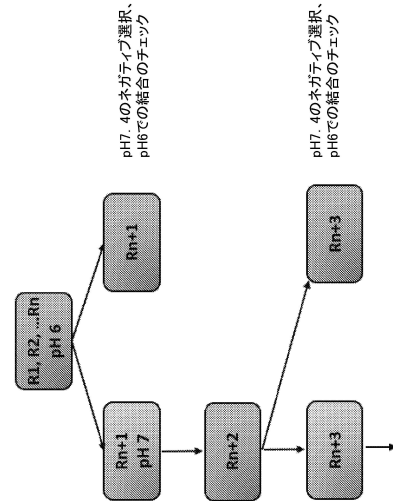
40

50

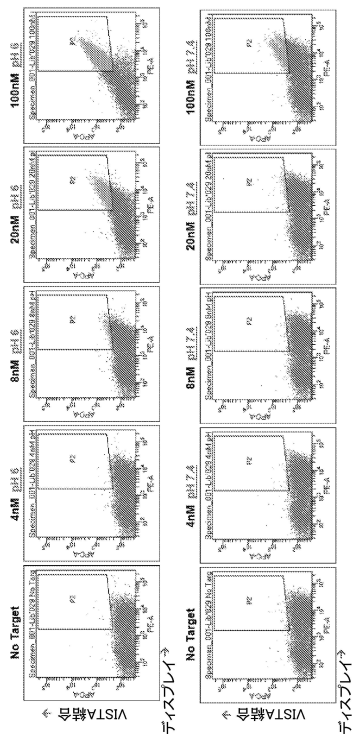
【図 7 A】



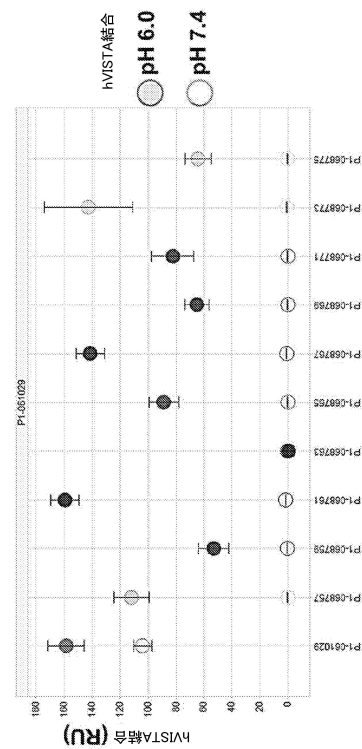
【図 7 B】



【図 7 C】



【図 7 D】



10

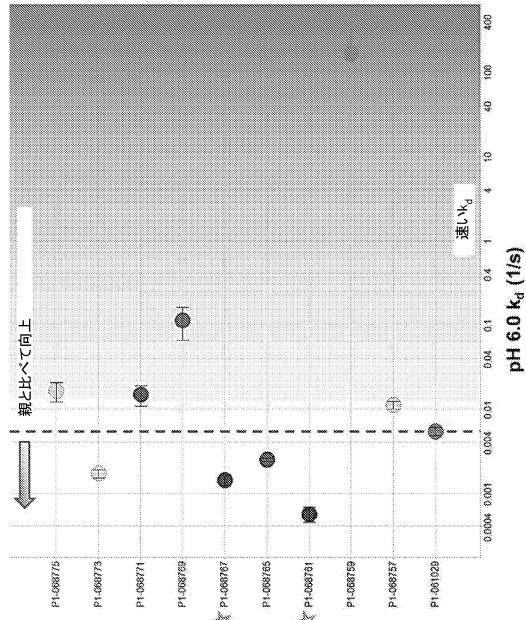
20

30

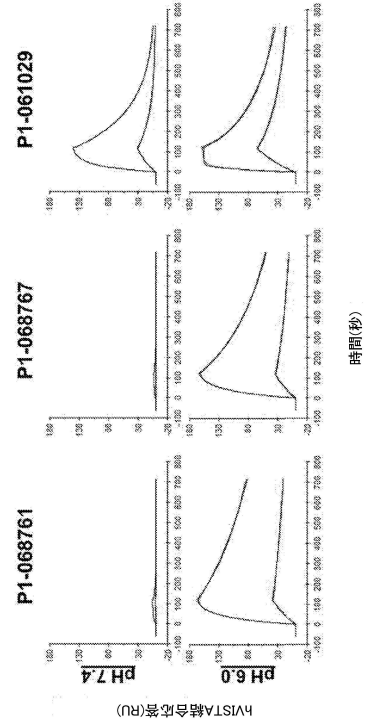
40

50

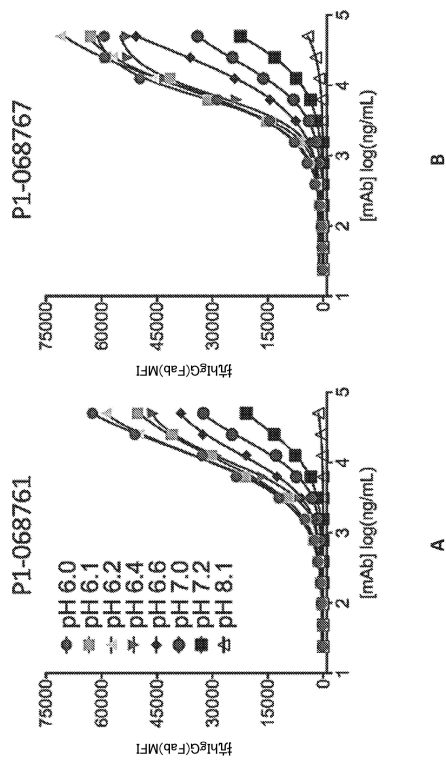
【図 7 E】



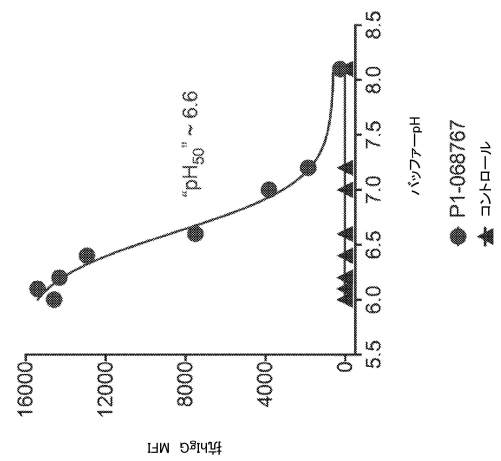
【図 7 F】



【図 8 A - 8 B】



【図 8 C】



10

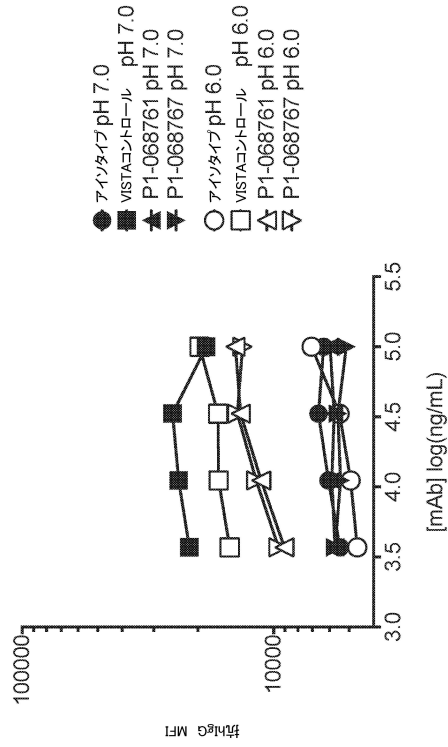
20

30

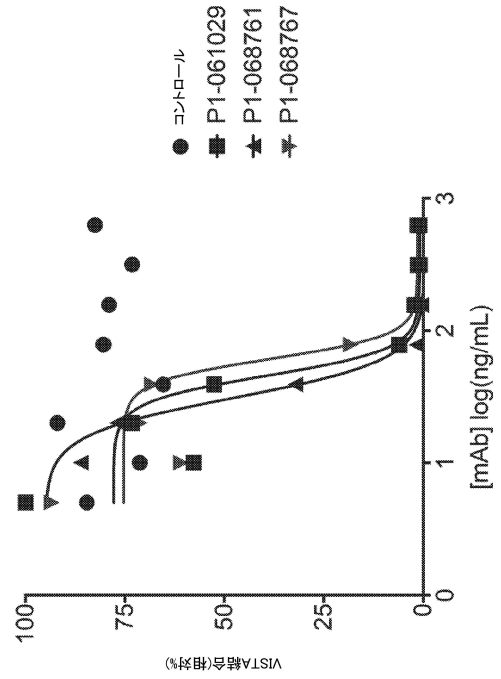
40

50

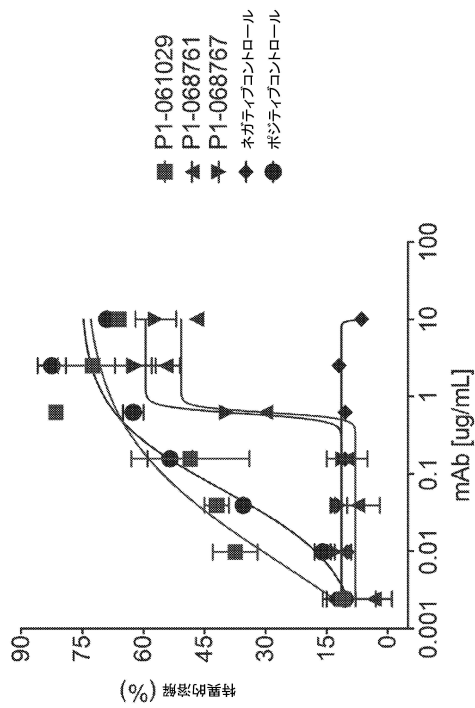
【図 8 D】



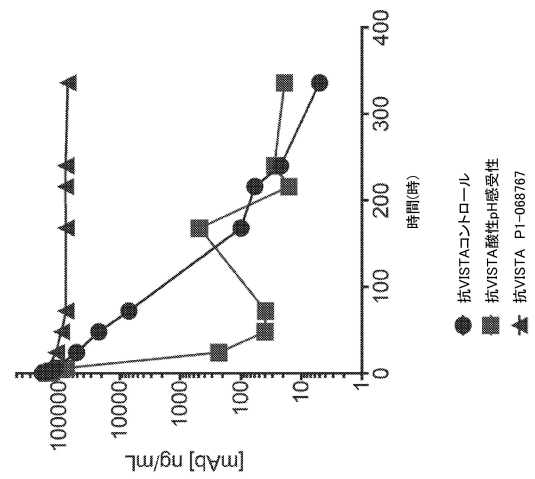
【図 8 E】



【図 8 F】



【図 9】



10

20

30

40

50

【 図 1 0 A 】

抗体	P1 ID	pH 7.4			pH 6.7			pH 6.0			HCDR1	HCDR2	HCDR3				
		W [kDa]	RD [kDa]	NASTA [kDa]	W [kDa]	RD [kDa]	NASTA [kDa]	W [kDa]	RD [kDa]	NASTA [kDa]							
P1-007674	P1-007674	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007685	P1-007685	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007686	P1-007686	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007687	P1-007687	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007688	P1-007688	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007689	P1-007689	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007690	P1-007690	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007691	P1-007691	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007692	P1-007692	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007693	P1-007693	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007694	P1-007694	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007695	P1-007695	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007696	P1-007696	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007697	P1-007697	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007698	P1-007698	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007699	P1-007699	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007700	P1-007700	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007701	P1-007701	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007702	P1-007702	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007703	P1-007703	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007704	P1-007704	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007705	P1-007705	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007706	P1-007706	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007707	P1-007707	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007708	P1-007708	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007709	P1-007709	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007710	P1-007710	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007711	P1-007711	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007712	P1-007712	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007713	P1-007713	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007714	P1-007714	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007715	P1-007715	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007716	P1-007716	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007717	P1-007717	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007718	P1-007718	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007719	P1-007719	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007720	P1-007720	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007721	P1-007721	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007722	P1-007722	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007723	P1-007723	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007724	P1-007724	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007725	P1-007725	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007726	P1-007726	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007727	P1-007727	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007728	P1-007728	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007729	P1-007729	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007730	P1-007730	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007731	P1-007731	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007732	P1-007732	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007733	P1-007733	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007734	P1-007734	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007735	P1-007735	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007736	P1-007736	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007737	P1-007737	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007738	P1-007738	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007739	P1-007739	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007740	P1-007740	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007741	P1-007741	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007742	P1-007742	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007743	P1-007743	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007744	P1-007744	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007745	P1-007745	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007746	P1-007746	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007747	P1-007747	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007748	P1-007748	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007749	P1-007749	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007750	P1-007750	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007751	P1-007751	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007752	P1-007752	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0
P1-007753	P1-007753	1.36	63.9	2.66	75.3	2.26	1.38	69.9	1.17	1.33	64.0	1.81	1.33	64.0	1.81	1.33	64.

【図 10 B】

抗体	P1 ID	pH 7.4			pH 6.7			pH 6.0			HCDR1	HCDR2	HCDR3		
		Md [kDa]	RD [kDa]	INVESTA Solman	KD [kDa]	INVESTA Solman	KD [kDa]	Md [kDa]	INVESTA Solman	KD [kDa]				INVESTA Solman	
P1-068797_052N_012V	P1-070040	8.76 (3)	8.78 (3)	6.0	1.85 (3)	1.85 (3)	2.55 (9)	38.0	1.85 (3)	1.85 (3)	11.4	11.4
P1-070068	P1-070068	6.3	6.3	6.3	31.0	1.56 (3)	1.56 (3)	3.86 (9)	11.6
P1-070016	P1-070016	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_053A	P1-070017	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_054A	P1-070018	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_055A	P1-070019	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_056A	P1-070020	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_057A	P1-070021	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_058A	P1-070022	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_059A	P1-070023	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_060A	P1-070024	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_061A	P1-070025	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_062A	P1-070026	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_063A	P1-070027	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_064A	P1-070028	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_065A	P1-070029	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_066A	P1-070030	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_067A	P1-070031	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_068A	P1-070032	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_069A	P1-070033	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_070A	P1-070034	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_071A	P1-070035	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_072A	P1-070036	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_073A	P1-070037	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_074A	P1-070038	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_075A	P1-070039	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_076A	P1-070040	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_077A	P1-070041	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_078A	P1-070042	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_079A	P1-070043	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_080A	P1-070044	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_081A	P1-070045	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_082A	P1-070046	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_083A	P1-070047	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_084A	P1-070048	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_085A	P1-070049	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_086A	P1-070050	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_087A	P1-070051	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_088A	P1-070052	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_089A	P1-070053	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_090A	P1-070054	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_091A	P1-070055	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_092A	P1-070056	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_093A	P1-070057	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_094A	P1-070058	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_095A	P1-070059	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_096A	P1-070060	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_097A	P1-070061	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_098A	P1-070062	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_099A	P1-070063	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_100A	P1-070064	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_101A	P1-070065	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_102A	P1-070066	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_103A	P1-070067	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_104A	P1-070068	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_105A	P1-070069	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_106A	P1-070070	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_107A	P1-070071	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_108A	P1-070072	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_109A	P1-070073	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_110A	P1-070074	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_111A	P1-070075	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_112A	P1-070076	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_113A	P1-070077	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_114A	P1-070078	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_115A	P1-070079	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_116A	P1-070080	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_117A	P1-070081	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_118A	P1-070082	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_119A	P1-070083	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_120A	P1-070084	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_121A	P1-070085	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_122A	P1-070086	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_123A	P1-070087	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_124A	P1-070088	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_125A	P1-070089	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_126A	P1-070090	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_127A	P1-070091	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)	31.7	1.56 (3)	1.56 (3)	11.0	11.0
P1-068797_052N_128A	P1-070092	2.3	5.49 (3)	1.26 (7)								

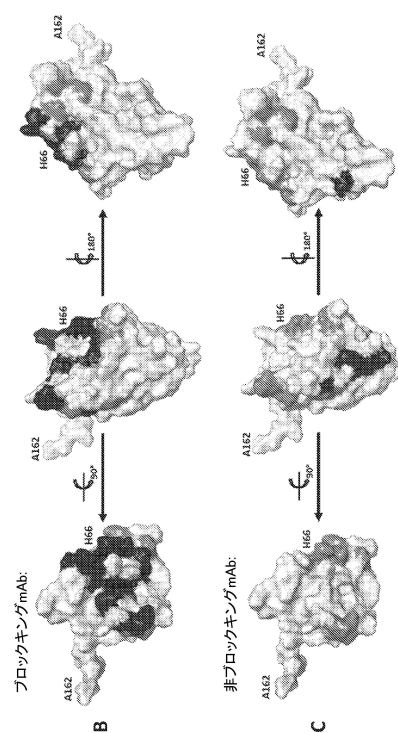
【 図 1 1 A 】

検体(第1の)mAb	第20mAbの結合シグナル無し (プロッキング/競合)	第20mAbの結合 (プロッキング/競合無し)
P1-061015		
P1-061029		
P1-068761		
P1-068767		
VISTA mAb 1		
VISTA mAb 2		
VISTA mAb 3		
VISTA mAb 4		
VISTA mAb 5		
VISTA mAb 6		
VISTA mAb 7		
VISTA mAb 8		
VISTA mAb 9		
VISTA mAb 10		
VISTA mAb 11		
VISTA mAb 12		
VISTA mAb 13		
VISTA mAb 14		
VISTA mAb 15		
VISTA mAb 16		
VISTA mAb 17		
VISTA mAb 18		
VISTA mAb 19		
VISTA mAb 20		
VISTA mAb 21		
VISTA mAb 22		
VISTA mAb 23		
VISTA mAb 24		
VISTA mAb 25		
VISTA mAb 26		
VISTA mAb 27		
VISTA mAb 28		
VISTA mAb 29		
VISTA mAb 30		
VISTA mAb 31		
VISTA mAb 32		
VISTA mAb 33		
VISTA mAb 34		
VISTA mAb 35		
VISTA mAb 36		
VISTA mAb 37		
VISTA mAb 38		
VISTA mAb 39		
VISTA mAb 40		
VISTA mAb 41		
VISTA mAb 42		
VISTA mAb 43		
VISTA mAb 44		
VISTA mAb 45		
VISTA mAb 46		
VISTA mAb 47		
VISTA mAb 48		
VISTA mAb 49		
VISTA mAb 50		
VISTA mAb 51		
VISTA mAb 52		
VISTA mAb 53		
VISTA mAb 54		
VISTA mAb 55		
VISTA mAb 56		
VISTA mAb 57		
VISTA mAb 58		
VISTA mAb 59		
VISTA mAb 60		
VISTA mAb 61		
VISTA mAb 62		
VISTA mAb 63		
VISTA mAb 64		
VISTA mAb 65		
VISTA mAb 66		
VISTA mAb 67		
VISTA mAb 68		
VISTA mAb 69		
VISTA mAb 70		
VISTA mAb 71		
VISTA mAb 72		
VISTA mAb 73		
VISTA mAb 74		
VISTA mAb 75		
VISTA mAb 76		
VISTA mAb 77		
VISTA mAb 78		
VISTA mAb 79		
VISTA mAb 80		
VISTA mAb 81		
VISTA mAb 82		
VISTA mAb 83		
VISTA mAb 84		
VISTA mAb 85		
VISTA mAb 86		
VISTA mAb 87		
VISTA mAb 88		
VISTA mAb 89		
VISTA mAb 90		
VISTA mAb 91		
VISTA mAb 92		
VISTA mAb 93		
VISTA mAb 94		
VISTA mAb 95		
VISTA mAb 96		
VISTA mAb 97		
VISTA mAb 98		
VISTA mAb 99		
VISTA mAb 100		

第2のmAbの結合シグナル無し
(ブロッキング/競合)

第2のmAbの結合
(ブロッキング/競合無し)

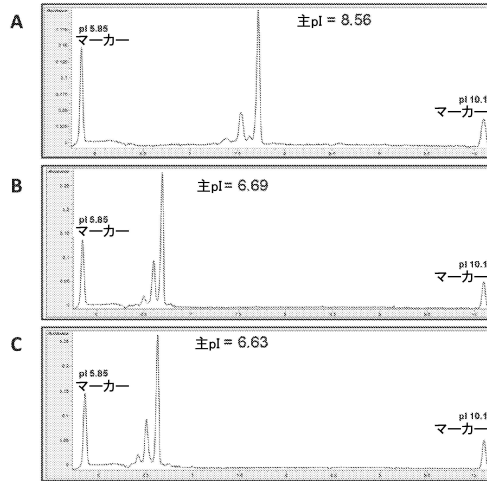
【 図 1 1 B - 1 1 C 】



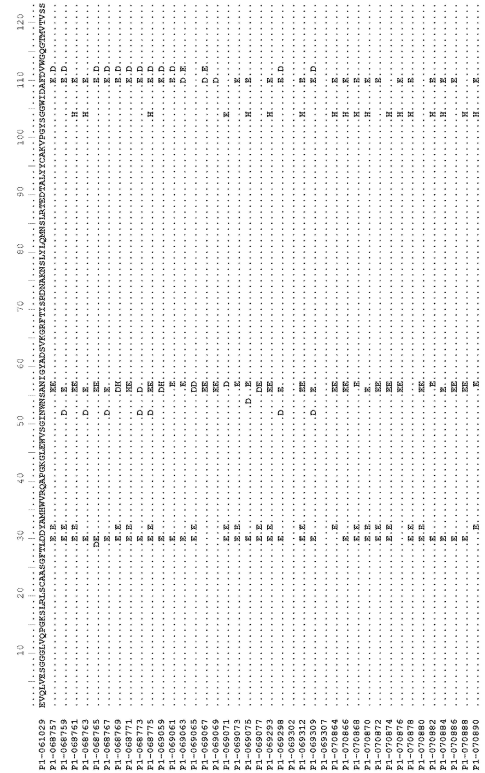
ブロッッキングmAb:

非ブロッッキングmAb

【図 1 2 A - 1 2 C】



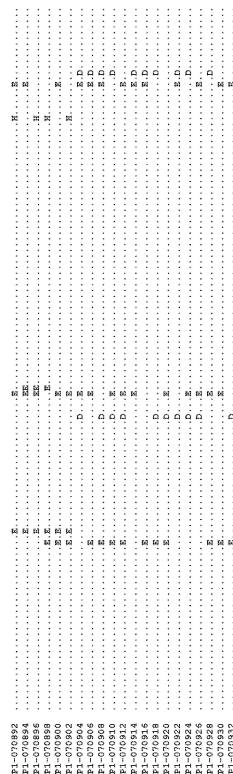
【図 1 3 A】



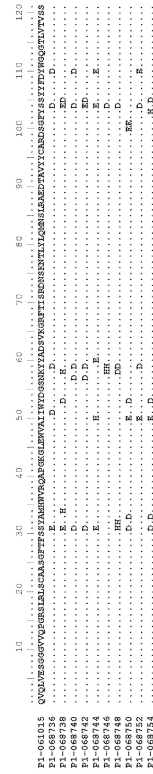
10

20

【図 1 3 A - 1】



【図 1 3 B】



30

40

50

【配列表】

0007211961000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 39/395 T

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ジョンストン, ロバート ジェー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 3, プリンストン, ピー.オー.ボックス 4 0 0
 0, ルート 2 0 6 アンド プロビンス ライン ロード

(72)発明者 ラジパール, アルビンド

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 3, プリンストン, ピー.オー.ボックス 4 0 0
 0, ルート 2 0 6 アンド プロビンス ライン ロード

(72)発明者 シェパード, ポール オー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 3, プリンストン, ピー.オー.ボックス 4 0 0
 0, ルート 2 0 6 アンド プロビンス ライン ロード

(72)発明者 ボルヘス, ルイス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント
 ブールバード 1 1 1

(72)発明者 ランキン, アンドリュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント
 ブールバード 1 1 1

(72)発明者 バハジャト, キース サアドウン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 3, プリンストン, ピー.オー.ボックス 4 0 0
 0, ルート 2 0 6 アンド プロビンス ライン ロード

(72)発明者 コーマン, アラン ジェー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 3, プリンストン, ピー.オー.ボックス 4 0 0
 0, ルート 2 0 6 アンド プロビンス ライン ロード

(72)発明者 トン, アンディ エックス.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 3, プリンストン, ピー.オー.ボックス 4 0 0
 0, ルート 2 0 6 アンド プロビンス ライン ロード

(72)発明者 スー, リン ホイ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 3, プリンストン, ピー.オー.ボックス 4 0 0
 0, ルート 2 0 6 アンド プロビンス ライン ロード

(72)発明者 レイクストロー, ジンジャー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 3, プリンストン, ピー.オー.ボックス 4 0 0
 0, ルート 2 0 6 アンド プロビンス ライン ロード

審査官 林 康子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 1 9 0 3 5 6 (WO, A 2)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 8 1 1 3 9 (WO, A 2)

国際公開第 2 0 1 3 / 1 3 4 7 4 3 (WO, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 6 0 7 1 1 (US, A 1)

Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2016, Vol.4, No.86, pp.1-7

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)