

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7181870号

(P7181870)

(45)発行日 令和4年12月1日(2022.12.1)

(24)登録日 令和4年11月22日(2022.11.22)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/13

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

U

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 0 7 K 16/24

Z N A

請求項の数 28 (全155頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-531960(P2019-531960)

(86)(22)出願日 平成29年12月15日(2017.12.15)

(65)公表番号 特表2020-511414(P2020-511414
A)

(43)公表日 令和2年4月16日(2020.4.16)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/083051

(87)国際公開番号 WO2018/109174

(87)国際公開日 平成30年6月21日(2018.6.21)

審査請求日 令和2年12月14日(2020.12.14)

(31)優先権主張番号 1621446.2

(32)優先日 平成28年12月16日(2016.12.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 1709535.7

(32)優先日 平成29年6月15日(2017.6.15)

最終頁に続く

(73)特許権者 508000700

シンガポール・ヘルス・サービシーズ・

ピーティーイー・リミテッド

シンガポール・1 6 8 5 8 2・シンガポ

ール・アウトラム・コミュニティ・ホス

ピタル・# 1 9 - 0 1・ホスピタル・ブ

ールヴァード・1 0

(73)特許権者 507335687

ナショナル ユニヴァーシティ オブ

シンガポール

シンガポール・1 1 9 0 7 7・シンガポ

ール・ローワー・ケント・リッジ・ロー

ド・2 1

(74)代理人 100077012

弁理士 岩谷 龍

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I L - 1 1 抗体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトIL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を含み、

前記軽鎖可変領域配列が、配列番号335の軽鎖可変領域配列であり、前記重鎖可変領域配列が、配列番号370の重鎖可変領域配列である、抗体もしくは抗原結合断片、

または

前記軽鎖可変領域配列が、配列番号335の配列に1個のアミノ酸置換を含む、配列番号335の軽鎖可変領域配列のバリエーションであり、前記1個のアミノ酸置換がLC-CDR3:CSYAGRYTWM(配列番号336)の1番目のアミノ酸の置換である、および前記重鎖可変領域配列が、配列番号370の重鎖可変領域配列である、抗体もしくは抗原結合断片。

【請求項 2】

薬物部分または検出可能な部分と結合されている、請求項1に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 3】

インビトロ複合体であって、IL-11に結合した請求項1または2に記載の抗体または抗原結合断片を含む、インビトロ複合体。

【請求項 4】

10

20

請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合断片と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体とを含む組成物。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合断片をコードする単離された核酸。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 7】

請求項 6 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 8】

請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合断片を作製する方法であって、
前記抗体または前記抗原結合断片の発現に適した条件下で請求項 7 に記載の宿主細胞を培養すること、および

10

前記抗体または前記抗原結合断片を回収すること
を含む方法。

【請求項 9】

治療法または医療処置を行う方法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の抗体もしくは抗原結合断片または請求項 4 に記載の組成物を含む医薬品。

【請求項 10】

線維化を特徴とする疾患 / 障害または線維化の治療用または予防用の医薬品であって、
請求項 1 または 2 に記載の抗体もしくは抗原結合断片または請求項 4 に記載の組成物を含む医薬品。

20

【請求項 11】

線維化を特徴とする疾患 / 障害または線維化の治療または予防において使用するための
医薬品の製造における、請求項 1 または 2 に記載の抗体もしくは抗原結合断片または請求
項 4 に記載の組成物の使用。

【請求項 12】

前記線維化が、消化器系臓器、呼吸器系臓器、循環器系臓器、神経系臓器、泌尿器系臓
器、筋骨格系臓器または皮膚の線維化である、請求項 10 に記載の医薬品。

【請求項 13】

前記線維化が、消化器系臓器、呼吸器系臓器、循環器系臓器、神経系臓器、泌尿器系臓
器、筋骨格系臓器または皮膚の線維化である、請求項 11 に記載の使用。

30

【請求項 14】

前記線維化が、肺、肝臓、腎臓、心臓、血管、眼、皮膚、脾臓、脾臓、腸管、大腸、小
腸、脳および骨髄から選択される 1 つ以上の臓器の線維化である、請求項 10 に記載の医
薬品。

【請求項 15】

前記線維化が、肺、肝臓、腎臓、心臓、血管、眼、皮膚、脾臓、脾臓、腸管、大腸、小
腸、脳および骨髄から選択される 1 つ以上の臓器の線維化である、請求項 11 に記載の使
用。

【請求項 16】

40

前記線維化を特徴とする疾患 / 障害が、肺線維症、心房細動、心室細動、肥大型心筋症
(HCM)、拡張型心筋症(DCM)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、慢性
腎疾患、強皮症、全身性硬化症、ケロイド、嚢胞性線維症、クローン病、術後線維症、網
膜線維症、および滲出型加齢黄斑変性(AMD)に関連した網膜線維症から選択される、請
求項 10 に記載の医薬品。

【請求項 17】

前記線維化を特徴とする疾患 / 障害が、肺線維症、心房細動、心室細動、肥大型心筋症
(HCM)、拡張型心筋症(DCM)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、慢性
腎疾患、強皮症、全身性硬化症、ケロイド、嚢胞性線維症、クローン病、術後線維症、網
膜線維症、および滲出型加齢黄斑変性(AMD)に関連した網膜線維症から選択される、請

50

求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 8】

がんの治療用または予防用の医薬品であって、請求項 1 または 2 に記載の抗体もしくは抗原結合断片または請求項 4 に記載の組成物を含む医薬品。

【請求項 1 9】

がんの治療または予防において使用するための医薬品の製造における、請求項 1 または 2 に記載の抗体もしくは抗原結合断片または請求項 4 に記載の組成物の使用。

【請求項 2 0】

前記がんが、上皮細胞がん、乳がん、消化器がん、食道がん、胃がん、膵臓がん、肝臓がん、胆嚢がん、結腸直腸がん、肛門がん、消化管カルチノイド腫瘍、肺がん、非小細胞肺がん（NSCLC）および小細胞肺がん（SCLC）から選択される、請求項 1 8 に記載の医薬品。

10

【請求項 2 1】

前記がんが、上皮細胞がん、乳がん、消化器がん、食道がん、胃がん、膵臓がん、肝臓がん、胆嚢がん、結腸直腸がん、肛門がん、消化管カルチノイド腫瘍、肺がん、非小細胞肺がん（NSCLC）および小細胞肺がん（SCLC）から選択される、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記がんが、消化器がん、胃がん、大腸がん、肝細胞がん、乳がん、肺がんおよび肺腺癌から選択される、請求項 1 8 に記載の医薬品。

20

【請求項 2 3】

前記がんが、消化器がん、胃がん、大腸がん、肝細胞がん、乳がん、肺がんおよび肺腺癌から選択される、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 4】

試料中のIL-11を検出する方法であって、IL-11を含む試料またはIL-11を含むと疑われる試料を、請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合断片と接触させる工程、および前記抗体または前記抗原結合断片とIL-11の複合体の形成を検出する工程を含む方法。

【請求項 2 5】

対象において疾患または状態の診断の精度を高めるための方法であって、
対象から得た試料を、インビトロにおいて請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること、および
前記抗体または前記抗原結合断片とIL-11の複合体の形成を検出することを含む方法。

30

【請求項 2 6】

IL-11標的薬剤による治療のために対象を選択または階層分類する方法であって、
対象から得た試料を、インビトロにおいて請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること、および
前記抗体または前記抗原結合断片とIL-11の複合体の形成を検出することを含む方法。

【請求項 2 7】

インビトロまたはインビボにおけるIL-11検出用薬剤であって、請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合断片を含む薬剤。

40

【請求項 2 8】

インビトロまたはインビボにおける診断薬剤または予後薬剤であって、請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合断片を含む薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、インターロイキン 1 1（IL-11）に結合する抗体に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

致命的な不治の疾患の多くは、過剰で不適正な線維化を原因とする臓器不全により発症する (Rockey et al., 2015 Journal of Infectious Diseases 214, jiw176)。線維症には、強皮症、特発性肺線維症、肥大型心筋症、拡張型心筋症 (DCM) などの稀な遺伝性疾患、および心房細動、心室細動、非アルコール性脂肪性肝疾患、糖尿病性腎疾患などのよく見られる疾患が含まれる。このような線維症は、世界的に見ても罹患率および死亡率に及ぼす影響が多いため、線維化反応を抑制する治療薬の開発が望まれている (Nanthakumar et al., 2015 Nat Rev Drug Discov 14, 693-720)。

【 0 0 0 3 】

線維化の主な顕著な特徴は、休止状態の組織常在線維芽細胞から増殖性、分泌性かつ収縮性の筋線維芽細胞へと転換が誘導される病的活性化である (Hinz et al., 2010 Am J Pathology 170, 1807-1816)。線維芽細胞は、機械的ストレスや線維化促進サイトカインなどの刺激因子によって活性化されうる。また、TGF- β 1経路は、線維化反応において極めて重要であると考えられており (Leask and Abraham, 2004 The FASEB Journal 18, 816-827)、この経路の抑制が治療戦略の一つとして研究段階にある (Gourdie et al., 2016 Nature Reviews Drug Discovery 15, 620-638)。しかしながら、様々な機能を有するTGF- β 1を直接抑制すると、炎症やがん感受性などの重大な副作用を引き起こしうる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 4 】

一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、全長ヒト抗体またはその抗原結合断片であり、IL-11のトランスシグナリングを抑制することができ、単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【 0 0 0 5 】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

i) ~ vi) のアミノ酸配列：

i) LC-CDR1：X₁X₂DX₃GX₄YX₅Y (配列番号239)；

X₆SNX₇GX₈X₉X₁₀ (配列番号240)；

QX₁₁X₁₂SSX₁₃ (配列番号241)；

X₁₄GX₁₅IASNX₁₆ (配列番号242)；

QDVGRY (配列番号101)；または

SLRGYY (配列番号161)；

ii) LC-CDR2：DVX₁₇ (配列番号243)；

X₁₈NX₁₉ (配列番号244)；

X₂₀AS (配列番号245)；

X₂₁DX₂₂ (配列番号246)；

EVX₂₃ (配列番号247)；または

DX₂₄X₂₅ (配列番号248)；

iii) LC-CDR3：X₂₆SYTX₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁VX₃₂ (配列番号249)；

X₃₃SYAX₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉
(配列番号250)；

X₅₀X₅₁WDX₅₂X₅₃LX₅₄X₅₅X₅₆V (配列番号251)；

QQX₅₇X₅₈X₅₉PX₆₀X₆₁X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂ (配列番号252)；

QSYX₇₃X₇₄SX₇₅X₇₆X₇₇X₇₈ (配列番号253)；

X₇₉SYX₈₀SSX₈₁X₈₂X₈₃VX₈₄ (配列番号254)；

NSYVTGNNWA (配列番号169)；または

10

20

30

40

50

DSRGRSGDHWL (配列番号163) ;

iv) HC-CDR1 : GFTFSSYX₈₅ (配列番号255) ;

GX₈₆X₈₇X₈₈X₈₉SYG (配列番号256) ;

X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄SYA (配列番号257) ;

WIFLKSYA (配列番号204) ;

VSSNSAAWN (配列番号180) ;

GGSISSSNW (配列番号220) ; または

GFTFSGAY (配列番号183) ;

v) HC-CDR2 : ISYDGSX₉₅K (配列番号258) ;

IIPIFGTA (配列番号210) ; 10

YRSKWYN (配列番号181) ;

ISAYNGNT (配列番号229) ; または

IYHSGST (配列番号221) ; および

vi) HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;

AKX₉₆X₉₇X₉₈GX₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂DY (配列番号259) ;

ARDX₁₀₃GYSSGWYFDY (配列番号260) ;

ARLX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉X₁₁₀X₁₁₁X₁₁₂X₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅X₁₁₆

X₁₁₇X₁₁₈X₁₁₉X₁₂₀AFDI (配列番号261) ;

ARIMGYDYG DYDVVDY (配列番号199) ;

ARIX₁₂₁X₁₂₂X₁₂₃X₁₂₄X₁₂₅X₁₂₆DX₁₂₇X₁₂₈X₁₂₉X₁₃₀ (配列番号262 20

) ;

ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号205) ;

X₁₃₁X₁₃₂X₁₃₃X₁₃₄RGYX₁₃₅DY (配列番号263) ;

ARITHDYGDFSDAFDI (配列番号194) ;

ARX₁₃₆GVLX₁₃₇DY (配列番号264) ;

AKGSYYFDY (配列番号235) ;

ARLYSGYPSRYYYGMDV (配列番号206) ;

ARVQSGEPESDY (配列番号216) ;

AKIGATDPLDY (配列番号187) ;

ARDLYAFDI (配列番号185) ; 30

ARPD DDY (配列番号203) ;

AKGGKSYYGFDY (配列番号207) ;

ARADSSAGGGPYYYGMDV (配列番号231) ;

ARVYYDSSGTQGD SFDY (配列番号233) ;

ARVVAAARSYYYYMDV (配列番号230) ;

ARGGGPYDFW SGYYTEFDY (配列番号224) ;

ARMVNLYYGDAFDI (配列番号218) ;

ARGLITGTTP (配列番号211) ;

ARGQNVDL (配列番号198) ;

ARVQNLGGGSYYVGAFDY (配列番号222) ; または 40

ARLVGATADDY (配列番号219)

(配列中、X₁ = SまたはI、X₂ = SまたはR、X₃ = VまたはI、X₄ = G、AまたはN、X₅ = N、E、KまたはD、X₆ = SまたはY、X₇ = IまたはV、X₈ = S、NまたはY、X₉ = N、YまたはD、X₁₀ = L、Y、TまたはA、X₁₁ = G、SまたはI、X₁₂ = S、IまたはV、X₁₃ = YまたはN、X₁₄ = SまたはT、X₁₅ = SまたはN、X₁₆ = YまたはR、X₁₇ = S、TまたはG、X₁₈ = R、IまたはG、X₁₉ = NまたはD、X₂₀ = AまたはG、X₂₁ = E、DまたはN、X₂₂ = NまたはD、X₂₃ = S、FまたはN、X₂₄ = NまたはV、X₂₅ = HまたはT、X₂₆ = S、NまたはG、X₂₇ = SまたはT、X₂₈ = SまたはG、X₂₉ = S、N、GまたはI、X₃₀ = TまたはS、X₃₁ = W、L、VまたはQ、X₃₂ = 存在しないか、またはV、X₃₃ = CまたはS、X₃₄ = GまたはD、X₃₅ = S、Y、NまたはT、X₃₆ = YまたはN、X₃₇ = TまたはN、X₃₈ = WまたはF、X₃₉ = V、GまたはL、 50

X_{40} = 存在しないか、またはV、 X_{41} = 存在しないか、またはR、 X_{42} = 存在しないか、またはR、 X_{43} = 存在しないか、またはR、 X_{44} = 存在しないか、またはD、 X_{45} = 存在しないか、またはR、 X_{46} = 存在しないか、またはA、 X_{47} = 存在しないか、またはD、 X_{48} = 存在しないか、またはR、 X_{49} = 存在しないか、またはP、 X_{50} = AまたはG、 X_{51} = AまたはT、 X_{52} = D、GまたはS、 X_{53} = SまたはG、 X_{54} = S、KまたはN、 X_{55} = GまたはA、 X_{56} = W、GまたはH、 X_{57} = SまたはY、 X_{58} = Y、RまたはN、 X_{59} = SまたはN、 X_{60} = T、AまたはW、 X_{61} = LまたはT、 X_{62} = Y、A、WまたはT、 X_{63} = T、存在しないか、またはF、 X_{64} = 存在しないか、またはG、 X_{65} = 存在しないか、またはG、 X_{66} = 存在しないか、またはG、 X_{67} = 存在しないか、またはT、 X_{68} = 存在しないか、またはK、 X_{69} = 存在しないか、またはV、 X_{70} = 存在しないか、またはE、 X_{71} = 存在しないか、またはF、 X_{72} = 存在しないか、またはK、 X_{73} = DまたはN、 X_{74} = SまたはY、 X_{75} = K、SまたはN、 X_{76} = VまたはL、 X_{77} = I、VまたはW、 X_{78} = 存在しないか、またはV、 X_{79} = TまたはN、 X_{80} = TまたはS、 X_{81} = TまたはS、 X_{82} = PまたはT、 X_{83} = YまたはL、 X_{84} = 存在しないか、またはA、 X_{85} = AまたはG、 X_{86} = FまたはY、 X_{87} = SまたはT、 X_{88} = LまたはF、 X_{89} = G、R、T、SまたはN、 X_{90} = GまたはI、 X_{91} = G、FまたはL、 X_{92} = T、SまたはP、 X_{93} = FまたはS、 X_{94} = SまたはD、 X_{95} = NまたはD、 X_{96} = L、FまたはD、 X_{97} = Y、AまたはL、 X_{98} = SまたはR、 X_{99} = S、VまたはL、 X_{100} = S、YまたはP、 X_{101} = N、LまたはI、 X_{102} = FまたはI、 X_{103} = SまたはV、 X_{104} = HまたはA、 X_{105} = S、QまたはF、 X_{106} = SまたはG、 X_{107} = 存在しないか、またはY、 X_{108} = 存在しないか、またはS、 X_{109} = 存在しないか、RまたはS、 X_{110} = Q、NまたはS、 X_{111} = WまたはY、 X_{112} = 存在しないか、YまたはF、 X_{113} = 存在しないか、またはE、 X_{114} = 存在しないか、またはW、 X_{115} = 存在しないか、またはE、 X_{116} = 存在しないか、またはP、 X_{117} = 存在しないか、GまたはS、 X_{118} = 存在しないか、RまたはT、 X_{119} = G、EまたはI、 X_{120} = DまたはH、 X_{121} = AまたはG、 X_{122} = AまたはG、 X_{123} = AまたはY、 X_{124} = Dまたは存在しない、 X_{125} = GまたはD、 X_{126} = F、MまたはR、 X_{127} = V、YまたはA、 X_{128} = 存在しないか、またはF、 X_{129} = 存在しないか、またはD、 X_{130} = 存在しないか、またはI、 X_{131} = 存在しないか、またはA、 X_{132} = 存在しないか、またはR、 X_{133} = AまたはG、 X_{134} = RまたはT、 X_{135} = FまたはG、 X_{136} = 存在しないか、またはS、 X_{137} = 存在しないか、またはF) ; または

10

20

i) ~ vi) の配列の1つ以上において、1個、2個または3個のアミノ酸が別のアミノ酸と置換されたバリエーションを含み、

30

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0006】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR1は、VSSNSAAWN (配列番号180)、GFTFSGAY (配列番号183)、GFTFSSYG (配列番号186)、GFTFSSYA (配列番号190)、GFSFRSYG (配列番号193)、GFTFRSYG (配列番号196)、GFSFSSYA (配列番号212)、WIFLKSYA (配列番号204)、GFSLNSYG (配列番号217)、GGTFSSYA (配列番号209)、GGSISSSNW (配列番号220)、GFSLSSYG (配列番号201)、GGTFSSYA (配列番号209)、ILPSDSYA (配列番号226)、GYTFTSYG (配列番号228)、GFTFGSYG (配列番号234) およびGFSLGSYG (配列番号238) のいずれか1つで示される。

40

【0007】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR2は、YRSKWYN (配列番号181)、ISYDGSNK (配列番号184)、ISYDGSDK (配列番号188)、IIPFGTA (配列番号210)、IYHSGST (配列番号221) およびISAYNGNT (配列番号229) のいずれか1つで示される。

【0008】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR3は、ARGTRGYFDY (配列番号182)、ARDLYAFDI (配列番号185)、AKIGATDPLDY (配列番号187)、AKDLGLPIIDY (配列番号189)、ARRGYFDY (配列番号191)、ARIAAADGMDV (配列番号192)、ARITHDYGDFSDAFDI (配列番号194)、AKLYSGSSNFDY (配列番号195)、AKLSGPNGVDY (配列番号197)、ARGQNVDL (配列番号198)、ARIMGYDYG DYDVVDY (配列番号

50

号199)、ARRGYGDY(配列番号213)、ARVGFSSWYPDLYYFDY(配列番号205)、AKFARGVYLFYDY(配列番号215)、ARVQSGEPESDY(配列番号216)、ARMVNLYYGDAFDI(配列番号218)、ARLVGATADDY(配列番号219)、AKLSGPNGVDY(配列番号197)、ARGLITGTTP(配列番号211)、ARVQNLGGGSYYVGAFDY(配列番号222)、ARLHFSQYFSTIDAFDI(配列番号223)、ARDVGYSSGWYFDY(配列番号200)、ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI(配列番号202)、ARPDDDY(配列番号203)AKLSGPNGVDY(配列番号197)、ARLYSGYPSRYYYGMDV(配列番号206)、AKGGKSYGFDY(配列番号207)、ARLHSGRNWGDFAFDI(配列番号208)、ARGGGPYDFWSGYYTEFDY(配列番号224)、ARDSGYSSGWYFDY(配列番号225)、ARIAAAGRDAFDI(配列番号227)、ARVVAAARSYYYYMDV(配列番号230)、ARADSSAGGGPYYYGMDV(配列番号231)、ARIGGYDDFDY(配列番号232)、ARVYYDSSGTQGDSFDY(配列番号233)、AKGSYYFDY(配列番号235)、ARGVLFDY(配列番号236)およびARSGVLDY(配列番号237)のいずれか1つで示される。

【0009】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR1は、QDVGRY(配列番号101)、TGNIASNR(配列番号104)、SSDVGGYNY(配列番号107)、SSDVGAYNY(配列番号110)、SSDIGAYNY(配列番号114)、SSNIGSNY(配列番号116)、ISDVGGYNY(配列番号122)、SSNIGNNL(配列番号126)、SSDVGGYDY(配列番号128)、QSVSSN(配列番号137)、SSNIGNNY(配列番号140)、YSNVGSNL(配列番号144)、SSNIGSNT(配列番号147)、SRDVGGYNY(配列番号150)、SGSIASNY(配列番号152)、QIISSY(配列番号155)、SSDVGGYDY(配列番号159)、SLRGYY(配列番号161)、SSNIGSY(配列番号164)、SSDVGAYNY(配列番号167)、SSNIGYDA(配列番号170)、QGSSSY(配列番号173)、SSDVGGYKY(配列番号175)およびSSDVGNKY(配列番号178)のいずれか1つで示される。

【0010】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR2は、AAS(配列番号102)、DNH(配列番号105)、DVS(配列番号108)、EVS(配列番号111)、RNN(配列番号117)、DVT(配列番号123)、DVH(配列番号129)、DVG(配列番号133)、EVN(配列番号135)、DVT(配列番号123)、GAS(配列番号138)、DNT(配列番号141)、EDD(配列番号145)、INN(配列番号148)、DDN(配列番号153)、EDN(配列番号157)、GNN(配列番号162)、RND(配列番号165)、EVF(配列番号168)およびNDN(配列番号171)のいずれか1つで示される。

【0011】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR3は、QQYRSAPLA(配列番号103)、QSYDYSSVI(配列番号106)、SSYTSSSSWV(配列番号109)、SSYTSSNTLV(配列番号112)、SSYTSSSTVV(配列番号113)、SSYTSSSTVV(配列番号115)、AAWDGSLSGWV(配列番号118)、SSYTSSSTWV(配列番号119)、CSYAGSYTFV(配列番号120)、NSYTSSSTPYV(配列番号121)、SSYAGSYTWV(配列番号124)、GSYTSSNTQV(配列番号125)、AAWDDSLSAGV(配列番号127)、SSYTSSITWV(配列番号130)、CSYAGSYTWV(配列番号131)、GSYTSSSTWV(配列番号132)、SSYTSGSTWV(配列番号134)、SSYAGTNNFVV(配列番号136)、QQYNNWPLTFGGGKVEFK(配列番号139)、GTWDSSLGGV(配列番号142)、SSYAGSYTWGVRRRDRADRP(配列番号143)、AAWDDSLKGV(配列番号146)、AAWDDSLNGWV(配列番号149)、CSYADYYTWV(配列番号151)、QSYDSSNLWV(配列番号154)、QQSYSTPTWT(配列番号156)、QSYNSSKV(配列番号158)、NSYTSSGTLVV(配列番号160)、DSRGRSGDHWL(配列番号163)、ATWDDGLSGWV(配列番号166)、NSYVTGNNWA(配列番号169)、AAWDDSLSGWV(配列番号172)、QQSYSTPLYT(配列番号174)、CSYAGNYTWL(配列番号176)、TSYSSSSTLVA(配列番号177)およびSSYTSSSTLVV(配列番号179)のいずれか1つで示される。

【0012】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、前記抗体または抗原結合断片は、以下のCDR：

HC-CDR1：VSSNSAAWN（配列番号180）	
HC-CDR2：YRSKWYN（配列番号181）	
HC-CDR3：ARGTRGYFDY（配列番号182）；	
または	
HC-CDR1：GFTFSGAY（配列番号183）	
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：ARDLYAFDI（配列番号185）；	
または	
HC-CDR1：GFTFSSYG（配列番号186）	10
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：AKIGATDPLDY（配列番号187）；	
または	
HC-CDR1：GFTFSSYG（配列番号186）	
HC-CDR2：ISYDGSDK（配列番号188）	
HC-CDR3：AKDLSGLPIIDY（配列番号189）；	
または	
HC-CDR1：GFTFSSYA（配列番号190）	
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：ARRGYFDY（配列番号191）；	20
または	
HC-CDR1：GFTFSSYG（配列番号186）	
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：ARIAAADGMDV（配列番号192）；	
または	
HC-CDR1：GFSFRSYG（配列番号193）	
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：ARITHDYGDFSDAFDI（配列番号194）；	
または	
HC-CDR1：GFTFSSYG（配列番号186）	30
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：AKLYSGSSNFDY（配列番号195）；	
または	
HC-CDR1：GFTFRSYG（配列番号196）	
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：ARITHDYGDFSDAFDI（配列番号194）；	
または	
HC-CDR1：GFTFSSYG（配列番号186）	
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：AKLSGPNGVDY（配列番号197）；	40
または	
HC-CDR1：GFTFSSYA（配列番号190）	
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：ARGQNVDL（配列番号198）；	
または	
HC-CDR1：GFTFSSYA（配列番号190）	
HC-CDR2：ISYDGSNK（配列番号184）	
HC-CDR3：ARIMGYDYGDYDVVDY（配列番号199）；	
または	
HC-CDR1：GFSFSSYA（配列番号212）	50

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARIMGYDYGDYDVVDY (配列番号199) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARRGYGDY (配列番号213) ;
 または
 HC-CDR1 : WIFLKSYA (配列番号204)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号205) ; 10
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKFARGVYLFDY (配列番号215) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARVQSGEPESDY (配列番号216) ;
 または
 HC-CDR1 : GFSLNSYG (配列番号217) 20
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKLYSGSSNFDY (配列番号195) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号205) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ; 30
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARMVNLYYGDAFDI (配列番号218) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARLVGATADDY (配列番号219) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186) 40
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;
 または
 HC-CDR1 : GGTFSSYA (配列番号209)
 HC-CDR2 : IIPIFGTA (配列番号210)
 HC-CDR3 : ARGLITGTTP (配列番号211) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ; 50

または

HC-CDR1 : GGSISSSNW (配列番号220)

HC-CDR2 : IYHSGST (配列番号221)

HC-CDR3 : ARVQNLGGGSYYVGAFDY (配列番号222) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARLHFSQYFSTIDAFDI (配列番号223) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

10

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARIMGYDYGDYDVVDY (配列番号199) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARDVGYSSEGWYFDY (配列番号200) ;

または

HC-CDR1 : GFSLSSYG (配列番号201)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI (配列番号202) ;

20

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARPDDDY (配列番号203) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;

または

HC-CDR1 : WIFLKSYA (配列番号204)

30

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号205) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARLYSGYPSRYYYGMDV (配列番号206) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKGGKSYYGFDY (配列番号207) ;

40

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARLHSGRNWGDFAFDI (配列番号208) ;

または

HC-CDR1 : GGTFSSYA (配列番号209)

HC-CDR2 : IIPIFGTA (配列番号210)

HC-CDR3 : ARGGGPYDFWSGYYTEFDY (配列番号224) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

50

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARDSGYSSGWYFDY (配列番号225) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARDSGYSSGWYFDY (配列番号225) ;
 または
 HC-CDR1 : ILPSDSYA (配列番号226)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARIAAAGRDAFDI (配列番号227) ; 10
 または
 HC-CDR1 : GYTFTSYG (配列番号228)
 HC-CDR2 : ISAYNGNT (配列番号229)
 HC-CDR3 : ARVVAARSYYYYMDV (配列番号230) ;
 または
 HC-CDR1 : GGTFSSYA (配列番号209)
 HC-CDR2 : IIPIFGTA (配列番号210)
 HC-CDR3 : ARADSSAGGGPYYYGMDV (配列番号231) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186) 20
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKFARGVYLFY (配列番号215) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARIGGYDDFDY (配列番号232) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARVYYDSSGTQGDYFDY (配列番号233) ; 30
 または
 HC-CDR1 : GFTFGSYG (配列番号234)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKGSYYFDY (配列番号235) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;
 または
 HC-CDR1 : GFSLGSYG (配列番号238) 40
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKGSYYFDY (配列番号235) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARGVLFY (配列番号236) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARSGVLDY (配列番号237) 50

を含む少なくとも１つの重鎖可変領域を有する。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態において、前記抗体または抗原結合断片は、以下のCDR：

LC-CDR1：QDVGRY（配列番号101）

LC-CDR2：AAS（配列番号102）

LC-CDR3：QQYRSAPLA（配列番号103）；

または

LC-CDR1：TGNIASNR（配列番号104）

LC-CDR2：DNH（配列番号105）

LC-CDR3：QSYDYSSVI（配列番号106）；

10

または

LC-CDR1：SSDVGGYNY（配列番号107）

LC-CDR2：DVS（配列番号108）

LC-CDR3：SSYTSSSSWV（配列番号109）；

または

LC-CDR1：SSDVGGYNY（配列番号110）

LC-CDR2：EVS（配列番号111）

LC-CDR3：SSYTSSNTLV（配列番号112）；

または

LC-CDR1：SSDVGGYNY（配列番号107）

20

LC-CDR2：DVS（配列番号108）

LC-CDR3：SSYTSSSTVV（配列番号113）；

または

LC-CDR1：SSDIGAYNY（配列番号114）

LC-CDR2：DVS（配列番号108）

LC-CDR3：SSYTTSSTVV（配列番号115）；

または

LC-CDR1：SSNIGSNY（配列番号116）

LC-CDR2：RNN（配列番号117）

LC-CDR3：AAWDGSLSGWV（配列番号118）；

30

または

LC-CDR1：SSDVGGYNY（配列番号107）

LC-CDR2：DVS（配列番号108）

LC-CDR3：SSYTSSSTWV（配列番号119）；

または

LC-CDR1：SSNIGSNY（配列番号116）

LC-CDR2：RNN（配列番号117）

LC-CDR3：AAWDGSLSGWV（配列番号118）；

または

LC-CDR1：SSDVGGYNY（配列番号107）

40

LC-CDR2：DVS（配列番号108）

LC-CDR3：CSYAGSYTFV（配列番号120）；

または

LC-CDR1：SSDVGGYNY（配列番号107）

LC-CDR2：DVS（配列番号108）

LC-CDR3：NSYTSSTPYV（配列番号121）；

または

LC-CDR1：ISDVGGYNY（配列番号122）

LC-CDR2：DVT（配列番号123）

LC-CDR3：SSYAGSYTWV（配列番号124）；

50

または

LC-CDR1 : ISDVGGYNY (配列番号122)

LC-CDR2 : DVT (配列番号123)

LC-CDR3 : SSYAGSYTWV (配列番号124) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

LC-CDR2 : DVS (配列番号108)

LC-CDR3 : GSYTSSNTQV (配列番号125) ;

または

LC-CDR1 : SSNIGNNL (配列番号126)

10

LC-CDR2 : RNN (配列番号117)

LC-CDR3 : AAWDDSLAGV (配列番号127) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYDY (配列番号128)

LC-CDR2 : DVH (配列番号129)

LC-CDR3 : SSYTSSITWV (配列番号130) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

LC-CDR2 : DVS (配列番号108)

LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;

20

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

LC-CDR2 : DVS (配列番号108)

LC-CDR3 : SSYTSSSTWV (配列番号119) ;

または

LC-CDR1 : SSNIGNNL (配列番号126)

LC-CDR2 : RNN (配列番号117)

LC-CDR3 : AAWDDSLAGV (配列番号127) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

30

LC-CDR2 : DVS (配列番号108)

LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

LC-CDR2 : DVS (配列番号108)

LC-CDR3 : SSYTSSSTVV (配列番号113) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

LC-CDR2 : DVS (配列番号108)

LC-CDR3 : GSYTSSSTWV (配列番号132) ;

40

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

LC-CDR2 : DVG (配列番号133)

LC-CDR3 : SSYTSGSTWV (配列番号134) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

LC-CDR2 : EVN (配列番号135)

LC-CDR3 : SSYAGTNNFVV (配列番号136) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

50

LC-CDR2 : DVT (配列番号123)
LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;
または
LC-CDR1 : QSVSSN (配列番号137)
LC-CDR2 : GAS (配列番号138)
LC-CDR3 : QQYNNWPLTFGGGTKVEFK (配列番号139) ;
または
LC-CDR1 : SSNIGNNY (配列番号140)
LC-CDR2 : DNT (配列番号141)
LC-CDR3 : GTWDSSLGGV (配列番号142) ; 10
または
LC-CDR1 : ISDVGGYNY (配列番号122)
LC-CDR2 : DVT (配列番号123)
LC-CDR3 : SSYAGSYTWGVRRDRADRP (配列番号143) ;
または
LC-CDR1 : YSNVGSNL (配列番号144)
LC-CDR2 : EDD (配列番号145)
LC-CDR3 : AAWDDSLKGHV (配列番号146) ;
または
LC-CDR1 : SSNIGSNT (配列番号147) 20
LC-CDR2 : INN (配列番号148)
LC-CDR3 : AAWDDSLNGWV (配列番号149) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;
または
LC-CDR1 : SRDVGGYNY (配列番号150)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYADYYTWV (配列番号151) ; 30
または
LC-CDR1 : SSNIGNNL (配列番号126)
LC-CDR2 : RNN (配列番号117)
LC-CDR3 : AAWDDSLSAGV (配列番号127) ;
または
LC-CDR1 : SGSIASNY (配列番号152)
LC-CDR2 : DDN (配列番号153)
LC-CDR3 : QSYDSSNLWV (配列番号154) ;
または
LC-CDR1 : QIISY (配列番号155) 40
LC-CDR2 : AAS (配列番号102)
LC-CDR3 : QQSYSTPTWT (配列番号156) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : SSYTSSSTWV (配列番号119) ;
または
LC-CDR1 : SGSIASNY (配列番号152)
LC-CDR2 : EDN (配列番号157)
LC-CDR3 : QSYNSSKVV (配列番号158) ; 50

または

LC-CDR1 : SSDVGGY EY (配列番号 159)

LC-CDR2 : DVS (配列番号 108)

LC-CDR3 : NSYTSSGTLVV (配列番号 160) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGY EY (配列番号 159)

LC-CDR2 : DVS (配列番号 108)

LC-CDR3 : NSYTSSGTLVV (配列番号 160) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGY NY (配列番号 107)

10

LC-CDR2 : DVS (配列番号 108)

LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号 131) ;

または

LC-CDR1 : SLRGYY (配列番号 161)

LC-CDR2 : GNN (配列番号 162)

LC-CDR3 : DSRGRSGDHWL (配列番号 163) ;

または

LC-CDR1 : SSNIGSY Y (配列番号 164)

LC-CDR2 : RND (配列番号 165)

LC-CDR3 : ATWDDGLSGWV (配列番号 166) ;

20

または

LC-CDR1 : SSDVGAYNY (配列番号 110)

LC-CDR2 : EVF (配列番号 168)

LC-CDR3 : NSYVTGNNWA (配列番号 169) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGY NY (配列番号 107)

LC-CDR2 : DVS (配列番号 108)

LC-CDR3 : SSYTSSSTWV (配列番号 119) ;

または

LC-CDR1 : SSNIGYDA (配列番号 170)

30

LC-CDR2 : NDN (配列番号 171)

LC-CDR3 : AAWDDSLSGWV (配列番号 172) ;

または

LC-CDR1 : QGSSSY (配列番号 173)

LC-CDR2 : AAS (配列番号 102)

LC-CDR3 : QQSYSTPLYT (配列番号 174) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGY KY (配列番号 175)

LC-CDR2 : DVS (配列番号 108)

LC-CDR3 : CSYAGNYTWL (配列番号 176) ;

40

または

LC-CDR1 : QGSSSY (配列番号 173)

LC-CDR2 : AAS (配列番号 102)

LC-CDR3 : QQSYSTPLYT (配列番号 174) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGY NY (配列番号 107)

LC-CDR2 : DVS (配列番号 108)

LC-CDR3 : TSYSSSSTLVA (配列番号 177) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGNYKY (配列番号 178)

50

LC-CDR2 : DVS (配列番号108)

LC-CDR3 : SSYTSSSTLVV (配列番号179)

を含む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。

【 0 0 1 4 】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

以下のCDR：

HC-CDR1 : VSSNSAAWN (配列番号180)

HC-CDR2 : YRSKWYN (配列番号181)

HC-CDR3 : ARGTRGYFDY (配列番号182) ；

10

または

HC-CDR1 : GFTFSGAY (配列番号183)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARDLYAFDI (配列番号185) ；

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKIGATDPLDY (配列番号187) ；

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

20

HC-CDR2 : ISYDGSDK (配列番号188)

HC-CDR3 : AKDLSGLPIIDY (配列番号189) ；

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARRGYFDY (配列番号191) ；

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARIAAADGMDV (配列番号192) ；

30

または

HC-CDR1 : GFSFRSYG (配列番号193)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARITHDYGDFSDAFDI (配列番号194) ；

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKLYSGSSNFDY (配列番号195) ；

または

HC-CDR1 : GFTFRSYG (配列番号196)

40

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARITHDYGDFSDAFDI (配列番号194) ；

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ；

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARGQNVDL (配列番号198) ；

50

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARIMGYDYGDYDVVDY (配列番号199) ;

または

HC-CDR1 : GFSFSSYA (配列番号212)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARIMGYDYGDYDVVDY (配列番号199) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

10

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARRGYGDY (配列番号213) ;

または

HC-CDR1 : WIFLKSYA (配列番号204)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号205) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKFARGVYLFDY (配列番号215) ;

20

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARVQSGEPESDY (配列番号216) ;

または

HC-CDR1 : GFSLNSYG (配列番号217)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKLYSGSSNFDY (配列番号195) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

30

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号205) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARMVNLYYGDAFDI (配列番号218) ;

40

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARLVGATADDY (配列番号219) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;

または

HC-CDR1 : GGTFSSYA (配列番号209)

50

HC-CDR2 : IIPIFGTA (配列番号210)
 HC-CDR3 : ARGLITGTTP (配列番号211) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;
 または
 HC-CDR1 : GGSISSSNW (配列番号220)
 HC-CDR2 : IYHSGST (配列番号221)
 HC-CDR3 : ARVQNLGGGSYYVGAFDY (配列番号222) ; 10
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARLHFSQYFSTIDAFDI (配列番号223) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARIMGYDYGDYDVVDY (配列番号199) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190) 20
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARDVGYSSEGWYFDY (配列番号200) ;
 または
 HC-CDR1 : GFSLSSYG (配列番号201)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI (配列番号202) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARPDDDY (配列番号203) ; 30
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;
 または
 HC-CDR1 : WIFLKSYA (配列番号204)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号205) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190) 40
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARLYSGYPSRYYYGMDV (配列番号206) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKGGKSYYGFDY (配列番号207) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : ARLHSGRNWGDFAFDI (配列番号208) ; 50

または

HC-CDR1 : GGTFSSYA (配列番号209)

HC-CDR2 : IIPIFGTA (配列番号210)

HC-CDR3 : ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY (配列番号224) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARDSGYSSGWYFDY (配列番号225) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

10

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARDSGYSSGWYFDY (配列番号225) ;

または

HC-CDR1 : ILPSDSYA (配列番号226)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARIAAAGRDAFDI (配列番号227) ;

または

HC-CDR1 : GYTFTSYG (配列番号228)

HC-CDR2 : ISAYNGNT (配列番号229)

HC-CDR3 : ARVVAAARSYYYYMDV (配列番号230) ;

20

または

HC-CDR1 : GGTFSSYA (配列番号209)

HC-CDR2 : IIPIFGTA (配列番号210)

HC-CDR3 : ARADSSAGGGPYYYYGMDV (配列番号231) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKFARGVYLFY (配列番号215) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

30

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARIGGYDDFDY (配列番号232) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARVYYDSSGTQGDSFDY (配列番号233) ;

または

HC-CDR1 : GFTFGSYG (配列番号234)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKGSYYFDY (配列番号235) ;

40

または

HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197) ;

または

HC-CDR1 : GFSLGSYG (配列番号238)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : AKGSYYFDY (配列番号235) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

50

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARGVLFDY (配列番号236) ;

または

HC-CDR1 : GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3 : ARSGVLDY (配列番号237)

を含む少なくとも1つの重鎖可変領域と、

軽鎖シャッフリングにより得られた少なくとも1つの軽鎖可変領域とを有し、

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【 0 0 1 5 】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を含み、

前記軽鎖が、LC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含み、

該LC-CDR1が、X₁X₂DX₃GX₄YX₅Y (配列番号239)、X₆SNX₇GX₈X₉X₁₀ (配列番号240)、QX₁₁X₁₂SSX₁₃ (配列番号241)、X₁₄GX₁₅IASNX₁₆ (配列番号242)、QDVGRY (配列番号101) およびSLRGYY (配列番号161) のいずれか1つで示されるLC-CDR1とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該LC-CDR2が、DVX₁₇ (配列番号243)、X₁₈NX₁₉ (配列番号244)、X₂₀AS (配列番号245)、X₂₁DX₂₂ (配列番号246)、EVX₂₃ (配列番号247) およびDX₂₄X₂₅ (配列番号248) のいずれか1つで示されるLC-CDR2とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該LC-CDR3が、X₂₆SYTX₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁VX₃₂ (配列番号249)、X₃₃SYAX₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉ (配列番号250)、X₅₀X₅₁WDX₅₂X₅₃LX₅₄X₅₅X₅₆V (配列番号251)、QQX₅₇X₅₈X₅₉PX₆₀X₆₁X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂ (配列番号252)、QSYX₇₃X₇₄SX₇₅X₇₆X₇₇X₇₈ (配列番号253)、X₇₉SYX₈₀SSX₈₁X₈₂X₈₃VX₈₄ (配列番号254)、NSYVTGNNWA (配列番号169) およびDSRGRSGDHWL (配列番号163) のいずれか1つで示されるLC-CDR3とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し；

前記重鎖が、HC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含み、

該HC-CDR1が、GFTFSSYX₈₅ (配列番号255)、GX₈₆X₈₇X₈₈X₈₉SYG (配列番号256)、X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄SYA (配列番号257)、WIFLKSYA (配列番号204)、VSSNSAAWN (配列番号180)、GGSISSSNW (配列番号220) およびGFTFSGAY (配列番号183) のいずれか1つで示されるHC-CDR1とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該HC-CDR2が、ISYDGSX₉₅K (配列番号258)、IIPIFGTA (配列番号210)、YRSKWYN (配列番号181)、ISAYNGNT (配列番号229) およびIYHSGST (配列番号221) のいずれか1つで示されるHC-CDR2とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該HC-CDR3が、AKLSGPNGVDY (配列番号197)、AKX₉₆X₉₇X₉₈GX₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂DY (配列番号259)、ARDX₁₀₃GYSSGWYFDY (配列番号260)、ARLX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉X₁₁₀X₁₁₁X₁₁₂X₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅X₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈X₁₁₉X₁₂₀AFDI (配列番号261)、ARIMGYDYG DYDVVDY (配列番号199)、ARIX₁₂₁X₁₂₂X₁₂₃X₁₂₄X₁₂₅X₁₂₆DX₁₂₇X₁₂₈X₁₂₉X₁₃₀ (配列番号262)、ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号205)、X₁₃₁X₁₃₂X₁₃₃X₁₃₄RGYX₁₃₅DY (配列番号263)、ARITHDYGDFSDAFDI (配列番号194)、ARX₁₃₆GVLX₁₃₇DY (配列番号264)、AKGSYYFDY (配列番号235)、ARLYSGYPSRYYYGMDV (配列番号206)、ARVQSGEPESDY (配列番号216)、AKIGATDPLDY (配列番号187)、ARDLYAFDI (配列番号185)、ARPDDDY (配列番号203)、AKGGKSYYGFDY (配列番号207)、ARADSSAGGGPYYYGMDV (配列番号231)、ARVYYDSSGTQGDSFDY (配列番号233)、ARVVAAARSYYYYMDV (配列番号2

10

20

30

40

50

30)、ARGGGPPYYDFWSGYYTEFDY(配列番号224)、ARMVNLYYGDAFDI(配列番号218)、ARGLITGTP(配列番号211)、ARGQNVDL(配列番号198)、ARVQNLGGSSYYVGAFDY(配列番号222)およびARLVGATADDY(配列番号219)のいずれか1つで示されるHC-CDR3とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し

(配列中、 $X_1 = S$ またはI、 $X_2 = S$ またはR、 $X_3 = V$ またはI、 $X_4 = G$ 、AまたはN、 $X_5 = N$ 、E、KまたはD、 $X_6 = S$ またはY、 $X_7 = I$ またはV、 $X_8 = S$ 、NまたはY、 $X_9 = N$ 、YまたはD、 $X_{10} = L$ 、Y、TまたはA、 $X_{11} = G$ 、SまたはI、 $X_{12} = S$ 、IまたはV、 $X_{13} = Y$ またはN、 $X_{14} = S$ またはT、 $X_{15} = S$ またはN、 $X_{16} = Y$ またはR、 $X_{17} = S$ 、TまたはG、 $X_{18} = R$ 、IまたはG、 $X_{19} = N$ またはD、 $X_{20} = A$ またはG、 $X_{21} = E$ 、DまたはN、 $X_{22} = N$ またはD、 $X_{23} = S$ 、FまたはN、 $X_{24} = N$ またはV、 $X_{25} = H$ またはT、 $X_{26} = S$ 、NまたはG、 $X_{27} = S$ またはT、 $X_{28} = S$ またはG、 $X_{29} = S$ 、N、GまたはI、 $X_{30} = T$ またはS、 $X_{31} = W$ 、L、VまたはQ、 $X_{32} =$ 存在しないか、またはV、 $X_{33} = C$ またはS、 $X_{34} = G$ またはD、 $X_{35} = S$ 、Y、NまたはT、 $X_{36} = Y$ またはN、 $X_{37} = T$ またはN、 $X_{38} = W$ またはF、 $X_{39} = V$ 、GまたはL、 $X_{40} =$ 存在しないか、またはV、 $X_{41} =$ 存在しないか、またはR、 $X_{42} =$ 存在しないか、またはR、 $X_{43} =$ 存在しないか、またはR、 $X_{44} =$ 存在しないか、またはD、 $X_{45} =$ 存在しないか、またはR、 $X_{46} =$ 存在しないか、またはA、 $X_{47} =$ 存在しないか、またはD、 $X_{48} =$ 存在しないか、またはR、 $X_{49} =$ 存在しないか、またはP、 $X_{50} = A$ またはG、 $X_{51} = A$ またはT、 $X_{52} = D$ 、GまたはS、 $X_{53} = S$ またはG、 $X_{54} = S$ 、KまたはN、 $X_{55} = G$ またはA、 $X_{56} = W$ 、GまたはH、 $X_{57} = S$ またはY、 $X_{58} = Y$ 、RまたはN、 $X_{59} = S$ またはN、 $X_{60} = T$ 、AまたはW、 $X_{61} = L$ またはT、 $X_{62} = Y$ 、A、WまたはT、 $X_{63} = T$ 、存在しないか、またはF、 $X_{64} =$ 存在しないか、またはG、 $X_{65} =$ 存在しないか、またはG、 $X_{66} =$ 存在しないか、またはG、 $X_{67} =$ 存在しないか、またはT、 $X_{68} =$ 存在しないか、またはK、 $X_{69} =$ 存在しないか、またはV、 $X_{70} =$ 存在しないか、またはE、 $X_{71} =$ 存在しないか、またはF、 $X_{72} =$ 存在しないか、またはK、 $X_{73} = D$ またはN、 $X_{74} = S$ またはY、 $X_{75} = K$ 、SまたはN、 $X_{76} = V$ またはL、 $X_{77} = I$ 、VまたはW、 $X_{78} =$ 存在しないか、またはV、 $X_{79} = T$ またはN、 $X_{80} = T$ またはS、 $X_{81} = T$ またはS、 $X_{82} = P$ またはT、 $X_{83} = Y$ またはL、 $X_{84} =$ 存在しないか、またはA、 $X_{85} = A$ またはG、 $X_{86} = F$ またはY、 $X_{87} = S$ またはT、 $X_{88} = L$ またはF、 $X_{89} = G$ 、R、T、SまたはN、 $X_{90} = G$ またはI、 $X_{91} = G$ 、FまたはL、 $X_{92} = T$ 、SまたはP、 $X_{93} = F$ またはS、 $X_{94} = S$ またはD、 $X_{95} = N$ またはD、 $X_{96} = L$ 、FまたはD、 $X_{97} = Y$ 、AまたはL、 $X_{98} = S$ またはR、 $X_{99} = S$ 、VまたはL、 $X_{100} = S$ 、YまたはP、 $X_{101} = N$ 、LまたはI、 $X_{102} = F$ またはI、 $X_{103} = S$ またはV、 $X_{104} = H$ またはA、 $X_{105} = S$ 、QまたはF、 $X_{106} = S$ またはG、 $X_{107} =$ 存在しないか、またはY、 $X_{108} =$ 存在しないか、またはS、 $X_{109} =$ 存在しないか、RまたはS、 $X_{110} = Q$ 、NまたはS、 $X_{111} = W$ またはY、 $X_{112} =$ 存在しないか、YまたはF、 $X_{113} =$ 存在しないか、またはE、 $X_{114} =$ 存在しないか、またはW、 $X_{115} =$ 存在しないか、またはE、 $X_{116} =$ 存在しないか、またはP、 $X_{117} =$ 存在しないか、GまたはS、 $X_{118} =$ 存在しないか、RまたはT、 $X_{119} = G$ 、EまたはI、 $X_{120} = D$ またはH、 $X_{121} = A$ またはG、 $X_{122} = A$ またはG、 $X_{123} = A$ またはY、 $X_{124} = D$ または存在しない、 $X_{125} = G$ またはD、 $X_{126} = F$ 、MまたはR、 $X_{127} = V$ 、YまたはA、 $X_{128} =$ 存在しないか、またはF、 $X_{129} =$ 存在しないか、またはD、 $X_{130} =$ 存在しないか、またはI、 $X_{131} =$ 存在しないか、またはA、 $X_{132} =$ 存在しないか、またはR、 $X_{133} = A$ またはG、 $X_{134} = R$ またはT、 $X_{135} = F$ またはG、 $X_{136} =$ 存在しないか、またはS、 $X_{137} =$ 存在しないか、またはF)、単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0016】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を含み、

該軽鎖配列が、配列番号1～50のいずれか1つで示される軽鎖配列と少なくとも85%の配列同一性を有し；

該重鎖配列が、配列番号51～100のいずれか1つで示される重鎖配列と少なくとも85%の配列同一性を有し、

10

20

30

40

50

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0017】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、IL-11のトランスシグナリングを抑制することができ、単離されたものであってもよく、本発明の抗体または抗原結合断片であってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0018】

本発明の様々な態様による実施形態のいくつかにおいて、前記抗体または抗原結合断片は、薬物部分または検出可能な部分と結合されている。

【0019】

別の一態様において、本発明は、複合体であって、IL-11に結合した本発明の抗体または抗原結合断片を含み、インビトロ複合体であってもよく、かつ/または単離されたものであってもよい、複合体を提供する。

【0020】

別の一態様において、本発明は、本発明の抗体または抗原結合断片と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む組成物を提供する。

【0021】

別の一態様において、本発明は、本発明の抗体または抗原結合断片をコードする単離された核酸を提供する。

【0022】

いくつかの実施形態において、前記核酸は、配列番号476~539のいずれか1つと少なくとも60%、70%、80%、90%、95%もしくはこれ以上の配列同一性を有する配列、またはコドン縮重による同等の配列を含む。いくつかの実施形態において、前記核酸は、配列番号571~580のいずれか1つと少なくとも60%、70%、80%、90%、95%もしくはこれ以上の配列同一性を有する配列、またはコドン縮重による同等の配列を含む。

【0023】

別の一態様において、本発明は、本発明の核酸を含むベクターを提供する。

【0024】

別の一態様において、本発明は、本発明のベクターを含む宿主細胞を提供する。

【0025】

別の一態様において、本発明は、本発明の抗体または抗原結合断片を作製する方法であって、

前記抗体または前記抗原結合断片の発現に適した条件下で本発明の宿主細胞を培養すること、および

前記抗体または前記抗原結合断片を回収することを含む方法を提供する。

【0026】

別の一態様において、本発明は、治療法または医療処置を行う方法において使用するための、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物を提供する。

【0027】

別の一態様において、本発明は、線維化を特徴とする疾患/障害または線維化の治療または予防において使用するための、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物を提供する。

【0028】

別の一態様において、本発明は、がんの治療において使用するための、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物を提供する。

【0029】

別の一態様において、本発明は、線維化を特徴とする疾患/障害または線維化の治療または予防において使用するための医薬品の製造における、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物の使用を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 0 】

別の一態様において、本発明は、がんの治療または予防において使用するための医薬品の製造における、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物の使用を提供する。

【 0 0 3 1 】

別の一態様において、本発明は、線維化を治療する方法であって、線維化を特徴とする疾患 / 障害または線維化を有する対象に、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

別の一態様において、本発明は、がんを治療する方法であって、がんを有する対象に、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物を投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 0 3 3 】

別の一態様において、本発明は、IL-11媒介性シグナル伝達が病態に關与する疾患の治療方法において使用するための、IL-11のトランスシグナリングを抑制することができる抗体または抗原結合断片を提供する。

【 0 0 3 4 】

別の一態様において、本発明は、IL-11媒介性シグナル伝達が病態に關与する疾患の治療において使用するための医薬品の製造における、IL-11のトランスシグナリングを抑制することができる抗体または抗原結合断片の使用を提供する。

【 0 0 3 5 】

別の一態様において、本発明は、IL-11媒介性シグナル伝達が病態に關与する疾患を治療する方法であって、該疾患を有する対象に、IL-11のトランスシグナリングを抑制することができる抗体または抗原結合断片を投与することを含む方法を提供する。

20

【 0 0 3 6 】

別の一態様において、本発明は、IL-11を含む試料またはIL-11を含むと疑われる試料を、本発明の抗体または抗原結合断片と接触させること、および前記抗体または前記抗原結合断片とIL-11の複合体の形成を検出することを含む方法を提供する。

【 0 0 3 7 】

別の一態様において、本発明は、対象において疾患または状態を診断する方法であって、対象から得た試料を、インビトロにおいて本発明の抗体または抗原結合断片と接触させること、および

30

前記抗体または前記抗原結合断片とIL-11の複合体の形成を検出することを含む方法を提供する。

【 0 0 3 8 】

別の一態様において、本発明は、L-11標的薬剤による治療のために対象を選択または階層分類する方法であって、

対象から得た試料を、インビトロにおいて本発明の抗体または抗原結合断片と接触させること、および

前記抗体または前記抗原結合断片とIL-11の複合体の形成を検出することを含む方法を提供する。

【 0 0 3 9 】

40

別の一態様において、本発明は、インビトロまたはインビボにおいてIL-11を検出するための、本発明の抗体または抗原結合断片の使用を提供する。

【 0 0 4 0 】

別の一態様において、本発明は、インビトロまたはインビボにおける診断薬剤または予後薬剤としての、本発明の抗体または抗原結合断片の使用を提供する。

【 0 0 4 1 】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

i) ~ vi) のアミノ酸配列 :

i) LC-CDR1 : X₁₃₈X₁₃₉DVGGYX₁₄₀X₁₄₁ (配列番号393)、SSDVX₁₄₂X₁₄₃YX₁₄₄

50

Y (配列番号394)、X₁₄₅X₁₄₆DX₁₄₇GAYNY (配列番号395)、SSDIGX₁₄₈YNY (配列番号396)、X₁₄₉SDVGAYDY (配列番号397)、SGDVGTXYX₁₅₀Y (配列番号398)、QX₁₅₁IX₁₅₂SY (配列番号399)、QSX₁₅₃SSSY (配列番号400)、RX₁₅₄DX₁₅₅GGYDX₁₅₆ (配列番号401)、SSNVGGYNY (配列番号284)、GSNVGGYNY (配列番号349) またはQSVNSAY (配列番号359) ;

ii) LC-CDR2 : DVX₁₅₇ (配列番号402) またはX₁₅₈AS (配列番号403) ;

iii) LC-CDR3 : X₁₅₉SYAGX₁₆₀X₁₆₁X₁₆₂WX₁₆₃ (配列番号404)、SSYTX₁₆₄X₁₆₅X₁₆₆X₁₆₇WV (配列番号405)、QQSYSX₁₆₈PX₁₆₉WT (配列番号406)、SSF₁₇₀X₁₇₁SX₁₇₂X₁₇₃WV (配列番号407)、NSYTSGSTWV (配列番号362)、ASYTRSSVWV (配列番号334)、QQSSTSP₁₇₄WA (配列番号357) またはSSYRSGSTLG₁₇₅RRRDQAD₁₇₆PR (配列番号282) ;

iv) HC-CDR1 : GFTFX₁₇₄SYX₁₇₅ (配列番号409) ;

v) HC-CDR2 : ISYDGSNX₁₇₆ (配列番号410) ; および

vi) HC-CDR3 : AKIGATDPLDY (配列番号187)、ARIMGYDYG₁₉₈DYDVVDY (配列番号199)、AKLSGPN₁₉₉GVDY (配列番号197) またはAKGX₁₇₇X₁₇₈SYX₁₇₉FDY (配列番号411)

(配列中、X₁₃₈ = S、NまたはI、X₁₃₉ = SまたはR、X₁₄₀ = N、EまたはD、X₁₄₁ = YまたはF、X₁₄₂ = GまたはA、X₁₄₃ = D、GまたはT、X₁₄₄ = NまたはD、X₁₄₅ = SまたはN、X₁₄₆ = N、TまたはS、X₁₄₇ = VまたはI、X₁₄₈ = VまたはG、X₁₄₉ = SまたはG、X₁₅₀ = NまたはD、X₁₅₁ = AまたはI、X₁₅₂ = NまたはS、X₁₅₃ = FまたはV、X₁₅₄ = SまたはR、X₁₅₅ = IまたはV、X₁₅₆ = YまたはF、X₁₅₇ = S、T、N、G、VまたはD、X₁₅₈ = AまたはG、X₁₅₉ = C、S、AまたはN、X₁₆₀ = S、R、N、G、TまたはF、X₁₆₁ = YまたはH、X₁₆₂ = T、N、I、SまたはV、X₁₆₃ = V、MまたはI、X₁₆₄ = SまたはN、X₁₆₅ = SまたはN、X₁₆₆ = T、I、SまたはR、X₁₆₇ = TまたはS、X₁₆₈ = TまたはD、X₁₆₉ = S、RまたはT、X₁₇₀ = TまたはA、X₁₇₁ = TまたはS、X₁₇₂ = IまたはT、X₁₇₃ = AまたはT、X₁₇₄ = SまたはG、X₁₇₅ = GまたはA、X₁₇₆ = KまたはR、X₁₇₇ = 存在しないか、またはG、X₁₇₈ = 存在しないか、またはK、およびX₁₇₉ = 存在しないか、またはG) ; または

i) ~ vi) の配列の1つ以上において、1個、2個または3個のアミノ酸が別のアミノ酸と置換されたバリエーションを含み、

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0042】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR1は、GFTFSSYG (配列番号186)、GFTFSSYA (配列番号190) およびGFTFGSYG (配列番号234) のいずれか1つで示される。

【0043】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR2は、ISYDGSNK (配列番号184) またはISYDGSNR (配列番号381) で示される。

【0044】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR3は、AKIGATDPLDY (配列番号187)、ARIMGYDYG₁₉₈DYDVVDY (配列番号199)、AKGGKSY₂₀₇YGF₂₀₈FDY (配列番号207)、AKGSY₂₃₅YFDY (配列番号235) およびAKLSGPN₁₉₉GVDY (配列番号197) のいずれか1つで示される。

【0045】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR1は、SSDVGGYNF (配列番号294)、SSDVGGY₁₅₉EY (配列番号159)、SRDVGGYNY (配列番号150)、NSDVGGYNY (配列番号300)、SSDVGGYDY (配列番号128)、SSDVGGYNY (配列番号107)、ISDVGGYNY (配列番号122)、SSDVGDYDY (配列番号317)、SSDVAGYNY (配列番号330)、SSDVGTYNY (配列番号344)、NTDVGAYNY (配列番号272)、SNDIGAYNY (配列番号306)、SSDVGAYNY (配列番号110)、SSDIGVYNY (配列番号347)、SSDIGGYNY (配列番号326)、SSDVGAYDY (配列番号333)、GSDVGAYDY (配列番号322)、SGDVGTYNY (配列番号298)、SGDVGTYDY (配列番号302)、QAINSY (配列番号352)

、QIISY (配列番号155)、QSFSSY (配列番号356)、QSVSSY (配列番号367)、RSDIGGYDY (配列番号290)、RRDVGGYDF (配列番号339)、SSNVGGYNY (配列番号284)、GSNVGGYNY (配列番号349) およびQSVNSAY (配列番号359) のいずれか1つで示される。

【0046】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR2は、DVS (配列番号108)、DVV (配列番号275)、DVT (配列番号123)、DVD (配列番号295)、DVN (配列番号291)、DVG (配列番号133)、AAS (配列番号102) およびGAS (配列番号138) のいずれか1つで示される。

【0047】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR3は、CSYAGSYTWV (配列番号131)、SSYAGSYTWV (配列番号124)、CSYAGSYSWV (配列番号273)、CSYAGGYTWV (配列番号276)、NSYAGSYTWV (配列番号278)、CSYAGSYVWV (配列番号285)、CSYAGRYTWI (配列番号296)、CSYAGRYTWM (配列番号336)、CSYAGTYTWV (配列番号340)、CSYAGFYTWV (配列番号345)、CSYAGSHIWV (配列番号308)、CSYAGRYTWV (配列番号313)、CSYAGNYTWM (配列番号315)、CSYAGSYTWI (配列番号324)、ASYAGNYNWV (配列番号304)、SSYAGGYTWV (配列番号364)、SSYTNSRTWV (配列番号292)、SSYTSNTTWV (配列番号311)、SSYTSSTTWV (配列番号320)、SSYTSSSSWV (配列番号109)、SSYTSSISWV (配列番号288)、SSYTSITWV (配列番号130)、QQSYSTPSWT (配列番号354)、QQSYSDPRWT (配列番号360)、QQSYSTPTWT (配列番号156)、SSFTTSIAWV (配列番号268)、SSFTSSTTWV (配列番号281)、SSFATSSISWV (配列番号408)、NSYTSGSTWV (配列番号362)、ASYTRSSVWV (配列番号334)、QQSSTSPTWA (配列番号357) およびSSYRSGSTLGVRRRDQADPR (配列番号282) のいずれか1つで示される。

【0048】

いくつかの実施形態において、前記抗体または抗原結合断片は、以下のCDR：

HC-CDR1：GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2：ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3：AKIGATDPLDY (配列番号187)；

または

HC-CDR1：GFTFSSYA (配列番号190)

HC-CDR2：ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3：ARIMGYDYG DYDVVDY (配列番号199)；

または

HC-CDR1：GFTFGSYG (配列番号234)

HC-CDR2：ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3：AKIGATDPLDY (配列番号187)；

または

HC-CDR1：GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2：ISYDGSNR (配列番号381)

HC-CDR3：AKIGATDPLDY (配列番号187)；

または

HC-CDR1：GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2：ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3：ARIMGYDYG DYDVVDY (配列番号199)；

または

HC-CDR1：GFTFSSYG (配列番号186)

HC-CDR2：ISYDGSNK (配列番号184)

HC-CDR3：AKGGKSYYGFDY (配列番号207)；

または

10

20

30

40

50

HC-CDR1 : GFTFGSYG (配列番号234)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKGSYYFDY (配列番号235) ;
 または
 HC-CDR1 : GFTFSSYG (配列番号186)
 HC-CDR2 : ISYDGSNK (配列番号184)
 HC-CDR3 : AKLSGPNGVDY (配列番号197)
 を含む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0049】

いくつかの実施形態において、前記抗体または抗原結合断片は、以下のCDR :

10

LC-CDR1 : SSDVGAYNY (配列番号110)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : SSFTTSIAWV (配列番号268) ;
 または
 LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;

または
 LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : SSYAGSYTWV (配列番号124) ;

20

または
 LC-CDR1 : NTDVGAYNY (配列番号272)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : CSYAGSYSWV (配列番号273) ;

または
 LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
 LC-CDR2 : DVV (配列番号275)
 LC-CDR3 : CSYAGGYTWV (配列番号276) ;

30

または
 LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : NSYAGSYTWV (配列番号278) ;

または
 LC-CDR1 : SRDVGGYNY (配列番号150)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;

または
 LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : SSFTSSTTWV (配列番号281) ;

40

または
 LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR (配列番号282) ;

または
 LC-CDR1 : SSNVGGYNY (配列番号284)
 LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
 LC-CDR3 : CSYAGSYVWV (配列番号285) ;

50

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVT (配列番号123)
LC-CDR3 : CSYAGGYTWV (配列番号276) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : SSYTSSISWV (配列番号288) ;
または
LC-CDR1 : RSDIGGYDY (配列番号290)
LC-CDR2 : DVN (配列番号291)
LC-CDR3 : SSYTSSITWV (配列番号130) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : SSYTNSRTWV (配列番号292) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNF (配列番号294)
LC-CDR2 : DVD (配列番号295)
LC-CDR3 : CSYAGRYTWI (配列番号296) ;
または
LC-CDR1 : SGDVGTyny (配列番号298)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : NSYAGSYTWV (配列番号278) ;
または
LC-CDR1 : NSDVGGYNY (配列番号300)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;
または
LC-CDR1 : SGDVGTyDY (配列番号302)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : NSYAGSYTWV (配列番号278) ;
または
LC-CDR1 : SSNVGGYNY (配列番号284)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : ASYAGNYNWV (配列番号304) ;
または
LC-CDR1 : SNDIGAYNY (配列番号306)
LC-CDR2 : DVN (配列番号291)
LC-CDR3 : CSYAGSYSWV (配列番号273) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVT (配列番号123)
LC-CDR3 : CSYAGSHIWV (配列番号308) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYAGSYSWV (配列番号273) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYDY (配列番号128)
LC-CDR2 : DVT (配列番号123)

10

20

30

40

50

または

50

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVN (配列番号291)
LC-CDR3 : CSYAGRYTWM (配列番号336) ;
または
LC-CDR1 : ISDVGGYNY (配列番号122)
LC-CDR2 : DVT (配列番号123)
LC-CDR3 : SSYAGSYTWV (配列番号124) ;
または
LC-CDR1 : RRDVGGYDF (配列番号339)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYAGTYTWV (配列番号340) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVG (配列番号133)
LC-CDR3 : CSYAGGYTWV (配列番号276) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGAYNY (配列番号110)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGTYNY (配列番号344)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYAGFYTWV (配列番号345) ;
または
LC-CDR1 : SSDIGVYNY (配列番号347)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYAGSYTWV (配列番号131) ;
または
LC-CDR1 : GSNVGGYNY (配列番号349)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : CSYAGTYTWV (配列番号340) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVT (配列番号123)
LC-CDR3 : SSYAGSYTWV (配列番号124) ;
または
LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)
LC-CDR2 : DVS (配列番号108)
LC-CDR3 : SSYTSSSSWV (配列番号109) ;
または
LC-CDR1 : QAINSY (配列番号352)
LC-CDR2 : AAS (配列番号102)
LC-CDR3 : QQSYSTPSWT (配列番号354) ;
または
LC-CDR1 : QSFSSSY (配列番号356)
LC-CDR2 : GAS (配列番号138)
LC-CDR3 : QQSSTSPPTWA (配列番号357) ;
または
LC-CDR1 : QSVNSAY (配列番号359)
LC-CDR2 : GAS (配列番号138)

10

20

30

40

50

LC-CDR3 : QQSYSDPRWT (配列番号360) ;

または

LC-CDR1 : QIISY (配列番号155)

LC-CDR2 : AAS (配列番号102)

LC-CDR3 : QQSYSTPTWT (配列番号156) ;

または

LC-CDR1 : SSDVGGYNY (配列番号107)

LC-CDR2 : DVN (配列番号291)

LC-CDR3 : NSYTSGSTWV (配列番号362) ;

または

LC-CDR1 : ISDVGGYNY (配列番号122)

LC-CDR2 : DVT (配列番号123)

LC-CDR3 : SSYAGGYTWV (配列番号364) ;

または

LC-CDR1 : QIISY (配列番号155)

LC-CDR2 : AAS (配列番号102) ;

または

LC-CDR1 : QSVSSSY (配列番号367)

LC-CDR2 : GAS (配列番号138)

LC-CDR3 : QQSYSTPTWT (配列番号156)

を含む少なくとも1つの軽鎖可変領域を有する。

【 0 0 5 0 】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を含み、

前記軽鎖が、LC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含み、

該LC-CDR1が、X₁₃₈X₁₃₉DVGGYX₁₄₀X₁₄₁ (配列番号393)、SSDVX₁₄₂X₁₄₃YX₁₄₄Y (配列番号394)、X₁₄₅X₁₄₆DX₁₄₇GAYNY (配列番号395)、SSDIGX₁₄₈YNY (配列番号396)、X₁₄₉SDVGAYDY (配列番号397)、SGDVGTYX₁₅₀Y (配列番号398)、QX₁₅₁IX₁₅₂SY (配列番号399)、QSX₁₅₃SSSY (配列番号400)、RX₁₅₄DX₁₅₅GGYDX₁₅₆ (配列番号401)、SSNVGGYNY (配列番号284)、GSNVGGYNY (配列番号214) およびQSVNSAY (配列番号359) のいずれか1つで示されるLC-CDR1とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該LC-CDR2が、DVX₁₅₇ (配列番号402) またはX₁₅₈AS (配列番号403) で示されるLC-CDR2とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該LC-CDR3が、X₁₅₉SYAGX₁₆₀X₁₆₁X₁₆₂WX₁₆₃ (配列番号404)、SSYTX₁₆₄X₁₆₅X₁₆₆X₁₆₇WV (配列番号405)、QQSYSX₁₆₈PX₁₆₉WT (配列番号406)、SSFX₁₇₀X₁₇₁SX₁₇₂X₁₇₃WV (配列番号407)、NSYTSGSTWV (配列番号362)、ASYTRSSVWV (配列番号334)、QQSSTSPWA (配列番号357) およびSSYRSGSTLGVRRRDQADRPR (配列番号282) のいずれか1つで示されるLC-CDR3とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し；

前記重鎖が、HC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含み、

該HC-CDR1が、GFTFX₁₇₄SYX₁₇₅ (配列番号409) で示されるHC-CDR1とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該HC-CDR2が、ISYDGSNX₁₇₆ (配列番号410) で示されるHC-CDR2とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該HC-CDR3が、AKIGATDPLDY (配列番号187)、ARIMGYDYG DYDVVDY (配列番号199)、AKLSGPNGV DY (配列番号197) またはAKGX₁₇₇X₁₇₈SYX₁₇₉FDY (配列番号411) で示されるHC-CDR3とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し (配列中、X₁₃₈ = S、NまたはI、X₁₃₉ = SまたはR、X₁₄₀ = N、EまたはD、X₁₄₁ = Yま

10

20

30

40

50

たはF、 $X_{142} = G$ またはA、 $X_{143} = D$ 、GまたはT、 $X_{144} = N$ またはD、 $X_{145} = S$ またはN、 $X_{146} = N$ 、TまたはS、 $X_{147} = V$ またはI、 $X_{148} = V$ またはG、 $X_{149} = S$ またはG、 $X_{150} = N$ またはD、 $X_{151} = A$ またはI、 $X_{152} = N$ またはS、 $X_{153} = F$ またはV、 $X_{154} = S$ またはR、 $X_{155} = I$ またはV、 $X_{156} = Y$ またはF、 $X_{157} = S$ 、T、N、G、VまたはD、 $X_{158} = A$ またはG、 $X_{159} = C$ 、S、AまたはN、 $X_{160} = S$ 、R、N、G、TまたはF、 $X_{161} = Y$ またはH、 $X_{162} = T$ 、N、I、SまたはV、 $X_{163} = V$ 、MまたはI、 $X_{164} = S$ またはN、 $X_{165} = S$ またはN、 $X_{166} = T$ 、I、SまたはR、 $X_{167} = T$ またはS、 $X_{168} = T$ またはD、 $X_{169} = S$ 、RまたはT、 $X_{170} = T$ またはA、 $X_{171} = T$ またはS、 $X_{172} = I$ またはT、 $X_{173} = A$ またはT、 $X_{174} = S$ またはG、 $X_{175} = G$ またはA、 $X_{176} = K$ またはR、 $X_{177} =$ 存在しないか、またはG、 $X_{178} =$ 存在しないか、またはK、および $X_{179} =$ 存在しないか、またはG)、

10

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0051】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を含み、

該軽鎖配列が、配列番号267、配列番号269、配列番号270、配列番号271、配列番号274、配列番号277、配列番号279、配列番号280、配列番号540、配列番号283、配列番号286、配列番号287、配列番号289、配列番号353、配列番号293、配列番号297、配列番号299、配列番号301、配列番号303、配列番号305、配列番号307、配列番号309、配列番号310、配列番号312、配列番号314、配列番号316、配列番号318、配列番号319、配列番号321、配列番号323、配列番号325、配列番号327、配列番号328、配列番号329、配列番号331、配列番号332、配列番号335、配列番号337、配列番号338、配列番号341、配列番号342、配列番号343、配列番号346、配列番号348、配列番号214、配列番号350、配列番号13、配列番号3、配列番号351、配列番号355、配列番号358、配列番号35、配列番号361、配列番号363、配列番号365、配列番号366および配列番号20のいずれか1つで示される軽鎖配列と少なくとも85%の配列同一性を有し；

20

該重鎖配列が、配列番号53、配列番号368、配列番号369、配列番号370、配列番号371、配列番号372、配列番号373、配列番号374、配列番号375、配列番号376、配列番号377、配列番号378、配列番号379、配列番号380、配列番号382、配列番号383、配列番号384、配列番号385、配列番号386、配列番号387、配列番号388、配列番号389、配列番号85、配列番号390、配列番号73、配列番号391および配列番号392のいずれか1つで示される重鎖配列と少なくとも85%の配列同一性を有し、

30

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0052】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、配列番号412～475のいずれか1つで示される配列と少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0053】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

40

i)～vi)のアミノ酸配列：

i) LC-CDR1：ENVVTY (配列番号555)、QSIGTS (配列番号558)、QSLLYNSSQK NY (配列番号562) またはQDVGTA (配列番号565)；

ii) LC-CDR2： $X_{184}AS$ (配列番号569)；

iii) LC-CDR3： $X_{185}QX_{186}X_{187}SX_{188}X_{189}X_{190}T$ (配列番号570)；

iv) HC-CDR1：GYTFTX₁₈₀YX₁₈₁ (配列番号567)；

v) HC-CDR2：INPX₁₈₂NGGX₁₈₃ (配列番号568) またはIYPRSSNT (配列番号552)；および

vi) HC-CDR3：ARGELGHWYFDV (配列番号544)、AREGPYGYTWFAFAY (配列番号54

50

7)、ARNPSLYDGYLDC (配列番号550) またはARANWVG YFDV (配列番号553)
 (配列中、X₁₈₀ = DまたはS、X₁₈₁ = NまたはG、X₁₈₂ = H、DまたはN、X₁₈₃ = P、TまたはI、X₁₈₄ = G、YまたはW、X₁₈₅ = QまたはG、X₁₈₆ = Y、GまたはS、X₁₈₇ = Y、NまたはS、X₁₈₈ = YまたはW、X₁₈₉ = Pまたは存在しない、およびX₁₉₀ = L、YまたはR) ;
 または

i) ~ vi) の配列の1つ以上において、1個、2個または3個のアミノ酸が別のアミノ酸と置換されたバリエーションを含み、

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【0054】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR1は、GYTFTDYN (配列番号542) または GYTFTSYG (配列番号228) で示される。

10

【0055】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR2は、INPHNGGP (配列番号543)、INPDNGGT (配列番号546)、INPNNGGI (配列番号549) およびIYPRSSNT (配列番号552) のいずれか1つで示される。

【0056】

いくつかの実施形態において、前記HC-CDR3は、ARGELGHWYFDV (配列番号544)、AREGPYGYTW FAY (配列番号547)、ARNPSLYDGYLDC (配列番号550) およびARANWVG YFDV (配列番号553) のいずれか1つで示される。

【0057】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR1は、ENVVTY (配列番号555)、QSIGTS (配列番号558)、QSLLYNSSQKNY (配列番号562) およびQDVGTA (配列番号565) のいずれか1つで示される。

20

【0058】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR2は、GAS (配列番号138)、YAS (配列番号559) およびWAS (配列番号563) のいずれか1つで示される。

【0059】

いくつかの実施形態において、前記LC-CDR3は、GGGYSYPYT (配列番号556)、QQSNSWPLT (配列番号560)、QQYYSYPLT (配列番号563) およびQQYSSYRT (配列番号566) のいずれか1つで示される。

30

【0060】

いくつかの実施形態において、前記抗体または抗原結合断片は、以下のCDR :

HC-CDR1 : GYTFTDYN (配列番号542)

HC-CDR2 : INPHNGGP (配列番号543)

HC-CDR3 : ARGELGHWYFDV (配列番号544) ;

または

HC-CDR1 : GYTFTDYN (配列番号542)

HC-CDR2 : INPDNGGT (配列番号546)

HC-CDR3 : AREGPYGYTW FAY (配列番号547) ;

または

HC-CDR1 : GYTFTDYN (配列番号542)

HC-CDR2 : INPNNGGI (配列番号549)

HC-CDR3 : ARNPSLYDGYLDC (配列番号550) ;

または

HC-CDR1 : GYTFTSYG (配列番号228)

HC-CDR2 : IYPRSSNT (配列番号552)

HC-CDR3 : ARANWVG YFDV (配列番号553)

を含む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【0061】

いくつかの実施形態において、前記抗体または抗原結合断片は、以下のCDR :

40

50

LC-CDR1 : ENVVTY (配列番号555)
 LC-CDR2 : GAS (配列番号138)
 LC-CDR3 : GQGYSYPYT (配列番号556) ;
 または
 LC-CDR1 : QSIGTS (配列番号558)
 LC-CDR2 : YAS (配列番号559)
 LC-CDR3 : QQSNSWPLT (配列番号560) ;
 または
 LC-CDR1 : QSLLYNSSQKNY (配列番号562)
 LC-CDR2 : WAS (配列番号563)
 LC-CDR3 : QQYYSYPLT (配列番号581) ;
 または
 LC-CDR1 : QDVGTA (配列番号565)
 LC-CDR2 : WAS (配列番号563)
 LC-CDR3 : QQYSSYRT (配列番号566)
 を含む少なくとも1つの重鎖可変領域を有する。

【 0 0 6 2 】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を含み、

前記軽鎖が、LC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3を含み、

該LC-CDR1が、ENVVTY (配列番号555)、QSIGTS (配列番号558)、QSLLYNSSQKNY (配列番号562) およびQDVGTA (配列番号565) のいずれか1つで示されるLC-CDR1とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該LC-CDR2が、X₁₈₄AS (配列番号569) で示されるLC-CDR2とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該LC-CDR3が、X₁₈₅QX₁₈₆X₁₈₇SX₁₈₈X₁₈₉X₁₉₀T (配列番号570) で示されるLC-CDR3とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し；

前記重鎖が、HC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3を含み、

該HC-CDR1が、GYTFTX₁₈₀YX₁₈₁ (配列番号567) で示されるHC-CDR1とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該HC-CDR2が、INPX₁₈₂NGGX₁₈₃ (配列番号568) またはIYPRSSNT (配列番号552) で示されるHC-CDR2とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し、

該HC-CDR3が、ARGELGHWFYFDV (配列番号544)、AREGPYGYTWFAY (配列番号547)、ARNPSLYDGYLDC (配列番号550) およびARANWVGYFDV (配列番号553) のいずれか1つで示されるHC-CDR3とその全長において少なくとも85%の配列同一性を有し

(配列中、X₁₈₀ = DまたはS、X₁₈₁ = NまたはG、X₁₈₂ = H、DまたはN、X₁₈₃ = P、TまたはI、X₁₈₄ = G、YまたはW、X₁₈₅ = QまたはG、X₁₈₆ = Y、GまたはS、X₁₈₇ = Y、NまたはS、X₁₈₈ = YまたはW、X₁₈₉ = Pまたは存在しない、およびX₁₉₀ = L、YまたはR)、

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【 0 0 6 3 】

別の一態様において、本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片であって、

軽鎖可変領域配列および重鎖可変領域配列を含み、

該軽鎖配列が、配列番号554、557、561および564のいずれか1つで示される軽鎖配列と少なくとも85%の配列同一性を有し；

該重鎖配列が、配列番号541、545、548および551のいずれか1つで示される重鎖配列と少なくとも85%の配列同一性を有し、

単離されたものであってもよい、抗体または抗原結合断片を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0064】

本発明は、インターロイキン11（IL-11）に対して特異性を有する抗体に関する。本開示は、線維化の重要なメディエーターとしてのIL-11/IL-11Rシグナル伝達の特定、ならびに抗IL-11抗体の産生および機能分析について述べる。また、前記抗体の治療用途および診断用途についても述べる。

【0065】

IL-11およびIL-11媒介性シグナル伝達

本発明の抗体および断片は、インターロイキン11に結合する。脂肪細胞化抑制因子としても知られているインターロイキン11（IL-11）は多形質発現性サイトカインであり、IL-6、IL-11、IL-27、IL-31、オンコスタチンM（OSM）、白血病抑制因子（LIF）、カルジオトロフィン-1（CT-1）、カルジオトロフィン様サイトカイン（CLC）、毛様体神経栄養因子（CNTF）およびneuropoietin（NP-1）を含むIL-6サイトカインファミリーのメンバーである。

【0066】

IL-11は、自体を細胞から効率的に分泌させる古典的シグナルペプチドが付加された状態で転写される。ヒトIL-11の前駆体は199個のアミノ酸からなるポリペプチドであり、成熟型のIL-11は178個のアミノ酸残基からなるタンパク質をコードする（Garbers and Scheller, Biol. Chem. 2013; 394(9):1145-1161）。ヒトIL-11のアミノ酸配列はUniProtアクセッション番号P20809（P20809.1 GI:124294）から入手可能である。組換えヒトIL-11（オプレルベキン）も市販されている。他の生物種由来のIL-11のいくつか、たとえば、マウス、ラット、ブタ、ウシ、硬骨魚の数種、霊長類などのIL-11もクローニングされており、その配列が決定されている。

【0067】

本明細書において、「IL-11」は、あらゆる生物種由来のIL-11を指し、あらゆる生物種に由来するIL-11のアイソフォーム、断片、バリエーションまたはホモログを包含する。

【0068】

いくつかの実施形態において、IL-11は、哺乳動物のIL-11（たとえばカニクイザル、ヒトおよび/またはげっ歯類（たとえばラットおよび/またはマウス）のIL-11）である。IL-11のアイソフォーム、断片、バリエーションまたはホモログは、特定の生物種（たとえばヒト）に由来するIL-11前駆体または成熟型IL-11のアミノ酸配列と少なくとも70%のアミノ酸配列同一性、好ましくは80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%のアミノ酸配列同一性を有することを特徴としてもよい。IL-11のアイソフォーム、断片、バリエーションまたはホモログは、（好ましくは同じ生物種由来の）IL-11Rと結合して、IL-11Rおよびgp130を発現する細胞のシグナル伝達を刺激する能力（たとえばCurtis et al. Blood, 1997, 90(11)またはKarpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80に記載されているような能力）を持つことを特徴としてもよい。IL-11断片の長さは、どのような長さ（アミノ酸長）であってもよいが、成熟型IL-11の長さの少なくとも25%であってもよく、最長で成熟型IL-11の長さの50%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%であってもよい。IL-11断片の長さは、最短で10アミノ酸長であってもよく、最長で15アミノ酸長、20アミノ酸長、25アミノ酸長、30アミノ酸長、40アミノ酸長、50アミノ酸長、100アミノ酸長、110アミノ酸長、120アミノ酸長、130アミノ酸長、140アミノ酸長、150アミノ酸長、160アミノ酸長、170アミノ酸長、180アミノ酸長、190アミノ酸長または195アミノ酸長であってもよい。

【0069】

IL-11は、普遍的に発現される受容体である糖タンパク質130（gp130；糖タンパク質130、IL-6ST、IL-6- またはCD130としても知られている）が形成するホモダイマーを介してシグナルを伝達する。gp130は膜貫通タンパク質であり、IL-6受容体ファミリー

10

20

30

40

50

と会合することによってI型サイトカイン受容体を形成する受容体サブユニットの1つである。特異性は個々のIL-11 受容体 (IL-11R) によって発揮される。IL-11 受容体はシグナル伝達に直接関与はしないものの、 受容体にサイトカインが結合すると、 受容体と会合して最終的な複合体を形成する。IL-11は下流のシグナル伝達経路を活性化し、このシグナル伝達経路は、主として、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) カスケードおよびヤヌスキナーゼ / シグナル伝達兼転写活性化因子 (Jak / STAT) 経路から構成される (GarbersおよびScheller , 上掲) 。

【 0 0 7 0 】

ヒトIL-11R は422個のアミノ酸からなるポリペプチド (Genbankアクセッション番号 : NP_001136256.1、GI:218505839) であり、マウスIL-11R と約 8 5 % のヌクレオチド配列同一性およびアミノ酸配列同一性を有する (Du and Williams., Blood Vol, 89, No,11, June 1, 1997) 。 IL-11R は、細胞内ドメインが異なる 2 種のアイソフォームが存在することが報告されている (DuおよびWilliams , 上掲) 。いくつかの実施形態において、本明細書において使用されるIL-11R は、IL-11R アイソフォーム 1 であってもよく、IL-11R アイソフォーム 2 であってもよい。

10

【 0 0 7 1 】

IL-11受容体 鎖 (IL-11R) は、IL-6受容体 鎖 (IL-6R) と構造および機能の面で多くの類似点がある。IL-11R とIL-6R の細胞外ドメインは 2 4 % のアミノ酸同一性を有し、特徴的なTrp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS) 保存モチーフを含む。IL-11R とIL-6 の短い細胞内ドメイン (34アミノ酸長) には、JAK/STATシグナル伝達経路の活性化に必要とされるBox1領域およびBox2領域が含まれていない。

20

【 0 0 7 2 】

IL-11R はそのリガンドに低い親和性 (Kd=約10nmol/L) で結合し、それ自体単独では、生体シグナルを伝達することはできない。高い親和性 (Kd=約400 ~ 800pmol/L) で結合してシグナルを伝達できる受容体の形成には、IL-11R とgp130の共発現が必要とされる (Curtis et al (Blood 1997 Dec 1; 90 (11):4403-12; Hilton et al., EMBO J 13:4765, 1994; Nandurkar et al., Oncogene 12:585, 1996)) 。細胞表面のIL-11R にIL-11が結合すると、上述したように、ヘテロ二量体化、チロシンのリン酸化、gp130およびMAPKの活性化、ならびに / またはJak/STATのシグナル伝達が誘導される。

【 0 0 7 3 】

マウスIL-11の受容体結合部位はマッピングされており、3つの部位 (部位I、部位IIおよび部位III) が特定されている。部位II領域の置換および部位III領域の置換によって、gp130への結合性が低下する。部位IIIの変異体は検出可能なアゴニスト活性を示さず、IL-11R に対してアンタゴニスト活性を示す (Cytokine Inhibitors Chapter 8;Gennaro Ciliberto,Rocco Savino共編、Marcel Dekker, Inc. 2001) 。

30

【 0 0 7 4 】

さらに、通常、可溶性IL-11R はIL-11と結合して生物学的に活性な可溶性複合体を形成することができることから (Pflanz et al., 1999 FEBS Lett, 450, 117-122) 、IL-6と同様に、細胞表面のgp130に結合していないIL-11は、可溶性IL-11R に結合する場合があると考えられる (GarbersおよびScheller , 上掲) 。Curtisら (Blood 1997 Dec 1; 90 (11):4403-12) は、可溶性マウスIL-11受容体 鎖 (sIL-11R) を発現させて、gp130発現細胞におけるシグナル伝達を試験したことを報告している。この研究では、gp130は存在するが、膜貫通型IL-11Rが存在しない条件下において、M1白血病細胞のIL-11依存性分化とBa/F3細胞の増殖とがsIL-11Rによって誘導されたことが示されており、さらにsIL-11Rを介した初期の細胞内事象 (gp130、STAT3およびSHP2のリン酸化を伴う) が、膜貫通型IL-11Rを介したシグナル伝達と類似していることが報告されている。

40

【 0 0 7 5 】

可溶性IL-11R に結合したIL-11による膜結合型gp130を介したシグナル伝達の活性化は、近年実証されている (Lokau et al., 2016 Cell Reports 14, 1761-1773) 。このいわゆるIL-11のトランスシグナリングは、IL-11媒介性シグナル伝達において非常に重要

50

な役割を果たしている可能性がある。さらに、IL-11R の発現は比較的小さなサブセットの細胞に限定されるものの、gp130は幅広い種類の細胞で発現されるため、IL-11のトランスシグナリングは、IL-11媒介性シグナル伝達の最も一般的な形態である可能性さえある。

【0076】

本明細書において、「IL-11のトランスシグナリング」は、IL-11R と結合したIL-11がgp130に結合することによって惹起されるシグナル伝達を指す。IL-11は、非共有結合型複合体としてIL-11R に結合すると考えられる。gp130は、膜に結合しており、細胞によって発現され、IL-11:IL-11R 複合体がgp130に結合することによってシグナル伝達が起こる。いくつかの実施形態において、IL-11R は、可溶性IL-11R であってもよい。いくつかの実施形態において、前記可溶性IL-11R は、(たとえば膜貫通ドメインを欠く) IL-11R の可溶性(分泌型)アイソフォームである。いくつかの実施形態において、前記可溶性IL-11R は、細胞膜結合型IL-11R の細胞外ドメインがタンパク質分解されることによって遊離した産物である。いくつかの実施形態において、IL-11R は、細胞膜結合型であってもよく、gp130を介したシグナル伝達は、細胞膜結合型IL-11R と結合したIL-11がgp130に結合することによって惹起される。

【0077】

本明細書において、IL-11受容体(IL-11R)は、IL-11と結合することによってgp130発現細胞のシグナル伝達を誘導できるポリペプチドを指す。IL-11受容体は、任意の生物種に由来するものであってもよく、任意の生物種から得られたIL-11受容体のアイソフォーム、断片、バリエーションまたはホモログを含む。好ましい実施形態において、前記生物種はヒト(ホモ・サピエンス)である。いくつかの実施形態において、IL-11受容体はIL-11R であってもよい。IL-11R のアイソフォーム、断片、バリエーションまたはホモログは、特定の生物種(たとえばヒト)に由来するIL-11R のアミノ酸配列と少なくとも70%のアミノ酸配列同一性、好ましくは80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%のアミノ酸配列同一性を有することを特徴としてもよい。IL-11R のアイソフォーム、断片、バリエーションまたはホモログは、(好ましくは同じ生物種由来の)IL-11と結合して、IL-11R およびgp130を発現する細胞のシグナル伝達を刺激する能力(たとえばCurtis et al. Blood, 1997, 90(11)またはKarpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80に記載されているような能力)を持つことを特徴としてもよい。IL-11受容体の断片の長さは、どのような長さ(アミノ酸長)であってもよいが、成熟型IL-11R の長さの少なくとも25%であってもよく、最長で成熟型IL-11R の長さの50%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%であってもよい。IL-11受容体の断片の長さは、最短で10アミノ酸長であってもよく、最長で15アミノ酸長、20アミノ酸長、25アミノ酸長、30アミノ酸長、40アミノ酸長、50アミノ酸長、100アミノ酸長、110アミノ酸長、120アミノ酸長、130アミノ酸長、140アミノ酸長、150アミノ酸長、160アミノ酸長、170アミノ酸長、180アミノ酸長、190アミノ酸長、200アミノ酸長、250アミノ酸長、300アミノ酸長、400アミノ酸長または415アミノ酸長であってもよい。

【0078】

TGF- β 1は、線維芽細胞においてIL-11の発現を誘導することが示されている(Elias et al., 1994 J. Immunol. 152, 2421-2429)。

【0079】

IL-11は、主にトロンボポエチン成長因子として機能することが提唱されており、これを根拠に血小板数を増加させるための治療薬として組換えIL-11(Neumega(オブレルベキン))が使用されている。

【0080】

線維化におけるIL-11の役割は明らかになっていない。過去の研究の大部分では、心臓(Obana et al., 2010 Circulation 121, 684-691; Obana et al., 2012 Heart and

10

20

30

40

50

Circulatory Physiology 303, H569-77) および腎臓 (Ham et al., 2013 Anesthesiology 119, 1389-1401; Stangou et al., 2011 J. Nephrol. 24, 106-111) においてIL-11の抗線維化機能が示唆されている。Kurahara et al., J. Smooth Muscle Res. 2016; 52: 78-92では、抗線維化サイトカインとしてIL-11が報告されており、IL-11がSMAの発現を抑制することが示唆されている。

【0081】

また、IL-11は、いくつかの組織および慢性炎症性疾患において抗炎症性因子として機能することが示唆されている (Trepicchio and Dorner, 1998 Expert Opin Investig Drugs 7, 1501-1504; Zhu et al., 2015 PLoS ONE 10, e0126296)。これらの研究では、TGF- β 1に応答したIL-11の分泌が観察されており、これは防御機構であることが示唆されている。

10

【0082】

一方、IL-11のシグナル伝達は、肺疾患の病態に関与している可能性が示唆されている。結核モデルにおいて抗体または組換え変異IL-11によりIL-11を抑制したところ、インビボにおいて正のフィードバックループが認められ、肺組織の病的変化が減少し (Kapina et al., 2011 PLoS ONE 6, e21878; Shepelkova et al., 2016 Journal of Infectious Diseases 214, jiw176)、マウス気道における線維化とIL-11の発現との関連性が示された (Tang et al., 1996 The Journal of Clinical Investigation 98, 2845-2853)。IL-11RA $^{-/-}$ マウスにおいて肺組織におけるIL-13の線維化促進機能を検討したところ、IL-11のシグナル伝達がIL-13の線維化促進メカニズムに関与していることが示された (Chen et al., 2005 J. Immunol. 174, 2305-2313)。

20

【0083】

さらに、IL-11は、重症の喘息患者の気道において増加していることが見出されており (Minshall et al., 2000 Respiratory Research 14, 1-14)、IPF患者の肺では過剰発現されており (Lindahl et al., 2013 Respiratory Research 14, 1-14)、アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部においても増加している (Toda et al., 2003 J Allergy Clin Immun 111, 875-881)。これらの関連性が、疾患プロセスに対する反応としてのIL-11遺伝子/タンパク質の発現の増加によるものであるのかどうか、またはIL-11が疾患プロセスのエフェクターであるのかどうかは、明らかになっていない。

【0084】

30

抗体および抗原結合断片

本発明の抗体および抗原結合断片は、IL-11 (インターロイキン11) に結合する。いくつかの実施形態において、前記抗体および抗原結合断片は、ヒトIL-11に結合する。いくつかの実施形態において、前記抗体および抗原結合断片は、ヒト以外の霊長類のIL-11に結合する。いくつかの実施形態において、前記抗体および抗原結合断片は、マウスIL-11に結合する。

【0085】

本明細書において「抗体」は、その断片および誘導体、または合成抗体もしくは合成抗体断片を包含する。本明細書において、抗体は、関連性のある標的分子 (すなわち、抗体が特異性を示す抗原) に特異的に結合することができるポリペプチドである。本発明の抗体は、単離された形態で提供してもよい。

40

【0086】

近年のモノクローナル抗体技術に関する手法では、大部分の抗原に対して抗体を作製することができる。抗原結合部分は、抗体の一部 (たとえばFab断片) であってもよく、合成抗体断片 (たとえば一本鎖Fv断片 [scFv]) であってもよい。選択された抗原に好適なモノクローナル抗体は、公知の技術によって作製してもよく、このような公知技術としては、たとえば、“Monoclonal Antibodies: A manual of techniques”, H Zola (CRC Press, 1988)に記載されているものや、“Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications”, J G R Hurrell (CRC Press, 1982)に記載されているものが挙げられる。キメラ抗体は、Neubergerら (1988, 8th International Biotechnology

50

Symposium Part 2, 792-799) によって報告されている。

【0087】

モノクローナル抗体 (mAb) は、本発明の方法において有用であり、抗原上の単一のエピトープを特異的な標的とする均質な抗体集団を指す。

【0088】

Fab断片やFab₂断片などの、抗体の抗原結合断片を、遺伝子組換え抗体および遺伝子組換え抗体断片として使用 / 提供してもよい。抗体の重鎖可変 (V_H) ドメインおよび軽鎖可変 (V_L) ドメインは、抗原の認識に関与することがわかっている。このことは、初期のプロテアーゼ消化実験によって最初に見出され、げっ歯類の抗体を「ヒト化」した実験においても確認されている。げっ歯類由来の可変ドメインをヒト由来の定常ドメインに融合させて、げっ歯類由来の親抗体の抗原特異性を保持した抗体を作製することができる (Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851-6855)。

【0089】

いくつかの実施形態において、前記抗体または抗体断片は、全長ヒト抗体または抗体断片である。全長ヒト抗体または抗体断片は、1つ以上のヒト核酸配列によりコードされる。全長ヒト抗体または抗体断片は、非ヒトアミノ酸配列を含んでいない。

【0090】

全長ヒト抗体の作製において最も一般的に採用される技術には2種類あり、そのうちの1つは、(i) ファージディスプレイライブラリーにおいてヒト抗体遺伝子を発現させるファージディスプレイ法であり、もう一つは、(ii) ヒト抗体遺伝子を発現するように遺伝子組換えされたトランスジェニックマウスにおける抗体の産生である (Park and Smol en Advances in Protein Chemistry (2001) 56: 369-421に報告されている)。簡潔に説明すると、ヒト抗体遺伝子のファージディスプレイ技術では、VH鎖をコードする遺伝子およびVL鎖をコードする遺伝子を、PCR増幅および「ナイプ」ヒトリンパ球からのクローニングにより作製してライブラリーに組み込み、これらの遺伝子を、ジスルフィド結合で連結されたFab断片または一本鎖Fv (scFV) 断片として発現させることができる。Fabをコードする遺伝子またはscFVをコードする遺伝子を、繊維状バクテリオファージの表面コートタンパク質に融合させ、次いで、抗原を使用してライブラリーをスクリーニングすることによって、目的の標的に結合することができるFabまたはscFVを特定することができる。Fab断片またはscFV断片の親和性を高めるため、分子進化操作または親和性成熟操作を行うことができる。トランスジェニックマウス技術では、相同組換えにより内因性マウスIg遺伝子座をヒトホモログで置換したマウスを抗原で免疫し、慣用のハイブリドーマ技術によりモノクローナル抗体を作製することによって、全長ヒトモノクローナル抗体が得られる。

【0091】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、マウス抗体またはマウス抗体断片である。前記抗体または抗体断片は、ヒトナイプ抗体遺伝子ライブラリーを使用したファージディスプレイ法によって作製してもよい。

【0092】

いくつかの実施形態において、前記抗体または抗体断片は、マウスまたはヒトのキメラ抗体または抗体断片 (たとえばマウス可変ドメインとヒト定常領域を含む抗体または抗原結合断片) である。いくつかの実施形態において、前記抗体または抗体断片は、ヒト化抗体または抗体断片 (たとえばマウスCDRとヒトのフレームワーク領域および定常領域とを含む抗体または抗原結合断片) である。

【0093】

マウスまたはヒトのキメラ抗体または抗原結合断片は、たとえばHuman Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014)の第8章、特に第8章の第3節に記載されているように、キメラ化プロセスによりマウスモノクローナル抗体から作製することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 4 】

ヒト化抗体または抗原結合断片は、たとえばHuman Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014)の第7章、特に第7章の第3.1節「Antibody Humanization」に記載されているように、キメラ化プロセスによりマウス抗体から作製することができる。

【 0 0 9 5 】

抗原特異性は、可変ドメインによって付与され、定常ドメインとは無関係であることは、いずれも1つ以上の可変ドメインを含む抗体断片を細菌において発現させた実験の結果から知られている。このような抗体断片分子としては、Fab様分子 (Better et al (1988) Science 240, 1041) ; Fv分子 (Skerra et al (1988) Science 240, 1038) ; V_HとV_Lのパートナードメインが柔軟なオリゴペプチドで連結された一本鎖Fv (scFv) 分子 (Bird et al (1988) Science 242, 423; Huston et al (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 5879) ; および単離されたVドメインを含む単一ドメイン抗体 (dAb) (Ward et al (1989) Nature 341, 544) が挙げられる。特異的結合部位を保持する抗体断片の合成において使用される技術の総説は、Winter & Milstein (1991) Nature 349, 293-299に記載されている。

【 0 0 9 6 】

「scFv分子」は、V_HとV_Lのパートナードメインが、たとえば柔軟なオリゴペプチドなどを介して共有結合された分子を意味する。

【 0 0 9 7 】

Fab抗体断片、Fv抗体断片、scFv抗体断片およびdAb抗体断片はいずれも、大腸菌において発現させて分泌させることが可能であることから、容易に大量生産することができる。

【 0 0 9 8 】

全長抗体およびF(ab')₂断片は「二価」である。「二価」は、全長抗体およびF(ab')₂断片が、2つの抗原結合部位を有していることを意味する。これに対して、Fab断片、Fv断片、scFv断片およびdAb断片は、1つの抗原結合部位しか持たないため、一価である。

【 0 0 9 9 】

本発明は、IL-11に結合することができる抗体または抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態において、前記抗体または抗原結合断片は単離されたものであってもよい。

【 0 1 0 0 】

本発明の抗原結合断片は、抗原に結合可能である限り、ポリペプチドのどのような断片であってもよい。

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態において、抗原結合断片は、少なくとも3つの軽鎖CDR (すなわち、LC-CDR1、LC-CDR2およびLC-CDR3 ; 本明細書においてLC-CDR1~3とも呼ぶ) と3つの重鎖CDR (すなわち、HC-CDR1、HC-CDR2およびHC-CDR3 ; 本明細書においてHC-CDR1~3とも呼ぶ) を含み、これらのCDRが一緒になって抗体または抗原結合断片の抗原結合領域を定義する。いくつかの実施形態において、抗原結合断片は、抗体または抗原結合断片の軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、抗原結合断片は、抗体または抗原結合断片の軽鎖ポリペプチドと重鎖ポリペプチドを含んでいてもよい。

【 0 1 0 2 】

また、本発明は、本発明による1つ以上の抗原結合断片またはポリペプチドを含む、IL-11に結合することができるキメラ抗原受容体 (CAR) を提供する。キメラ抗原受容体 (CAR) は、抗原結合機能およびT細胞活性化機能の両方を提供する組換え受容体である。CARの構造および遺伝子操作については、たとえばDotti et al., Immunol Rev (2014) 257(1)において総説されている (この文献は参照によってその全体が本明細書に援用される)。本発明の抗原結合断片は、本明細書においてキメラ抗原受容体 (CAR) の抗原結合ドメインとして提供される。いくつかの実施形態において、CARは、本明細書に記載の抗

10

20

30

40

50

体、抗原結合断片またはポリペプチドの実施形態のいずれかによるVLドメインおよびVHドメインを含む。CARは、T細胞の能力、特異性および安全性をさらに向上させるために、共刺激リガンド、キメラ共刺激受容体またはサイトカインと組み合わせてもよい (Sadelain et al., The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. Cancer Discov. 2013 April; 3(4): 388-398. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548、この文献は参照によって具体的な記載が本明細書に援用される)。さらに、本発明のCARを含む細胞も提供する。本発明のCARは、T細胞を作製するために使用してもよい。遺伝子操作によるT細胞へCARの導入は、形質導入および増殖を目的としてインビトロ培養中に行ってもよく、たとえば、養子T細胞療法のためのT細胞の増殖培養中に行ってもよい。

10

【0103】

また、本発明は、本発明の抗体または抗原結合断片を含む二重特異性抗体および二重特異性抗原結合断片を提供する。これらの二重特異性抗体または二重特異性抗原結合断片は、(i)本発明の抗体または抗原結合断片、および(ii)IL-11以外の標的に特異的な抗体または抗原結合断片を含んでもよい。

【0104】

二重特異性抗体または二重特異性断片は好適な任意の形態で提供されてもよく、たとえば、Kontermann MAbs 2012, 4(2): 182-197 (この文献は参照によってその全体が本明細書に援用される)に記載されているような形態であってもよい。たとえば、二重特異性抗体または二重特異性抗原結合断片は、二重特異性抗体複合体 (たとえばIgG₂、F(ab')₂またはCovX-Body)、二重特異性IgGまたはIgG様分子 (たとえばIgG、scFv₄-Ig、IgG-scFv、scFv-IgG、DVD-Ig、IgG-sVD、sVD-IgG、2 in 1-IgG、mAb²、または軽鎖(LC)が共通化されたTandemab)、非対称性の二重特異性IgGまたはIgG様分子 (たとえばkih IgG、軽鎖(LC)が共通化されたkih IgG、CrossMab、kih IgG-scFab、mAb-Fv、電荷対を有するIgG、またはSEED-body)、小さな二重特異性抗体分子 (たとえばDiabody (Db)、dsDb、DART、scDb、tandAb、tandem scFv (taFv)、tandem dAb/VH H、triple body、triple head、Fab-scFvまたはF(ab')₂-scFv₂)、二重特異性Fc-CH₃融合タンパク質 (たとえばtaFv-Fc、Di-diabody、scDb-CH₃、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、scFv-kih-FcまたはscFv-kih-CH₃)、二重特異性融合タンパク質 (たとえばscFv₂-アルブミン、scDb-アルブミン、taFv-毒素、DNL-Fab₃、DNL-Fab₄-IgG、DNL-Fab₄-IgG-cytokine₂) のいずれであってもよい。具体的には、Kontermann MAbs 2012, 4(2): 182-19の図2を参照されたい。

20

30

【0105】

二重特異性抗体の製造方法としては、たとえばSegal and Bast, 2001. Production of Bispecific Antibodies. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16 (この文献は参照によってその全体が本明細書に援用される)に記載されているように、たとえば還元可能なジスルフィド結合または還元不能なチオエーテル結合を介して、抗体または抗体断片を化学的に架橋する方法が挙げられる。たとえば、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)-プロピオナート (SPDP) を使用して、たとえばヒンジ領域のSH-基を介してFab断片を化学的に架橋することなどによって、ジスルフィド結合で連結された二重特異性F(ab)₂ヘテロ二量体を作製することができる。別の製造方法としては、たとえばD. M. and Bast, B. J. 2001. Production of Bispecific Antibodies. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16に記載されているように、抗体を産生するハイブリドーマを、たとえばポリエチレングリコールで融合させて、二重特異性抗体を分泌することができるクアドローマ細胞を作製する方法が挙げられる。また、二重特異性抗体および二重特異性抗原結合断片は、たとえばAntibody Engineering: Methods and Protocols, Second Edition (Humana Press, 2012)の第40章: Production of Bispecific Antibodies: Diabodies and Tandem scFv (Hornig and Farber-Schwarz)、またはFrench, How to make bispecific antibodies, Methods Mol. Med. 2000; 40:333-339 (これら文献に記載の内容は参照によって本明細書

40

50

に援用される)に記載されているように、たとえば前記抗原結合分子のポリペプチドをコードする核酸構築物などから発現させることによる組換え法によって作製することができる。

【0106】

抗体は、非修飾の親抗体と比較して抗原に対する親和性が向上された修飾抗体を作製するための親和性成熟法によって作製してもよい。親和性成熟抗体は、当技術分野で公知の手法によって作製してもよく、親和性成熟抗体を作製するための手法は、たとえば、Marks et al., *Bio/Technology* 10:779-783 (1992); Barbas et al. *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier et al. *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton et al. *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., *J. Immunol.* 154(7):3310-159 (1995); および Hawkins et al., *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)に記載されている。

【0107】

本発明は、抗体鎖のシャッフリング、たとえば軽鎖シャッフリングおよび/または重鎖シャッフリングなどをさらに行うことによって得られた本明細書に記載の抗体を提供する。抗体親和性を向上させるための抗体鎖のシャッフリングは、Marks, *Antibody Affinity Maturation by Chain Shuffling, Antibody Engineering Methods and Protocols*, Humana Press (2004) Vol. 248, pp327-343 (その全体が参照によって本明細書に援用される)に詳細に述べられており、特に軽鎖シャッフリングについては、この文献の第3.1節および第3.2節に詳細に述べられている。軽鎖シャッフリングでは、抗体の重鎖可変領域を、軽鎖可変領域パートナーのレパートリーと組み合わせて、目的の標的タンパク質に対して高い親和性を有する新たなVLとVHの組み合わせを特定する。このようにして、抗体または抗体断片は、非常に高い結合親和性を持つように最適化される。

【0108】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのVHドメインのCDRおよび/もしくはVLドメインのCDR(すなわち、CDR1~3)またはそのバリエーションを含む。いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのHC-CDR1~3またはそのバリエーションを含む。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのLC-CDR1~3またはそのバリエーションを含む。

【0109】

本開示の抗体クローンのHC-CDR1~3およびLC-CDR1~3は、Retter et al., *Nucl. Acids Res.* (2005) 33 (suppl 1): D671-D674 (参照によってその全体が本明細書に援用される)の記載に従って、VBASE2により定義される。

【0110】

本明細書において、CDRのバリエーションは、該CDRのアミノ酸配列中に、たとえば1個、2個または3個の置換を含んでいてもよい。本明細書において、VLドメインまたはVHドメインのバリエーションは、該ドメインのアミノ酸配列中にたとえば1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の置換を含んでいてもよい。

【0111】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのHC-CDR1~3またはそのバリエーションと、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのLC-CDR1~3またはそのバリエーションを含む。

【0112】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのVHドメインのCDRおよび/もしくはVLドメインのCDRまたはそのバリエーションを含む。いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのVHドメインおよび/もしくはVLドメインまたはそのバリエーションを含む。

【0113】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、YU33-A2、YU33-B3/H3、YU33-B4/YU45-G2/A3、YU33-E3、YU33-E6、YU45-C11/A10、YU45-D11/F11、YU45-E11/E12、YU45-H11/D12、YU45-A12/G10、YU45-G1、YU45-B2、YU45-C2/A7/B10、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-E3、YU45-C8/E8、YU45-F8、YU45-G8/H6、YU45-H8、YU45-F9、YU45-H10、YU46-A10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-A1、YU45-A8/C6、YU45-B5/A4、YU45-C3/A6、YU45-D1、YU45-D9/D3、YU45-E5、YU45-G7、YU45-B4、YU45-H4、YU45-B6、YU45-D6、YU45-E7、YU45-F5、YU45-H7/B5、YU45-B8、YU45-C1、YU46-G1、YU46-A2、YU46-A8、YU46-B2、YU46-B6、YU46-C1、YU46-D7、YU46-E3、YU46-E7、YU46-H8、YU46-G9、YU46-G8、YU46-B7およびYU46-D3から選択されるクローンのVHドメインのCDRおよび/またはVLドメインのCDRまたはそのバリエーションを含み；該クローンは、たとえば、YU45-C11/A10、YU45-G1、YU45-E3、YU45-F8、YU45-F9、YU45-H10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-G7、YU45-B6、YU45-C1、YU46-B6、YU46-E3、YU46-G8およびYU46-D3から選択され；またはYU33-B4/YU45-G2/A3、YU45-H11/D12、YU45-G1、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-F8、YU45-H10、YU46-A10、YU45-A8/C6、YU45-D9/D3、YU45-B6、YU45-C1、YU46-A8、YU46-C1、YU46-H8、YU46-G8およびYU46-D3から選択され；またはYU33-B4/YU45-G2/A3、YU45-E3、YU45-F2、YU45-F5、YU46-A8およびYU46-G8から選択される。

【 0 1 1 4 】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、YU33-A2、YU33-B3/H3、YU33-B4/YU45-G2/A3、YU33-E3、YU33-E6、YU45-C11/A10、YU45-D11/F11、YU45-E11/E12、YU45-H11/D12、YU45-A12/G10、YU45-G1、YU45-B2、YU45-C2/A7/B10、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-E3、YU45-C8/E8、YU45-F8、YU45-G8/H6、YU45-H8、YU45-F9、YU45-H10、YU46-A10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-A1、YU45-A8/C6、YU45-B5/A4、YU45-C3/A6、YU45-D1、YU45-D9/D3、YU45-E5、YU45-G7、YU45-B4、YU45-H4、YU45-B6、YU45-D6、YU45-E7、YU45-F5、YU45-H7/B5、YU45-B8、YU45-C1、YU46-G1、YU46-A2、YU46-A8、YU46-B2、YU46-B6、YU46-C1、YU46-D7、YU46-E3、YU46-E7、YU46-H8、YU46-G9、YU46-G8、YU46-B7およびYU46-D3から選択されるクローンのVHドメインおよび/またはVLドメインまたはそのバリエーションを含み；該クローンは、たとえば、YU45-C11/A10、YU45-G1、YU45-E3、YU45-F8、YU45-F9、YU45-H10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-G7、YU45-B6、YU45-C1、YU46-B6、YU46-E3、YU46-G8およびYU46-D3から選択され；またはYU33-B4/YU45-G2/A3、YU45-H11/D12、YU45-G1、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-F8、YU45-H10、YU46-A10、YU45-A8/C6、YU45-D9/D3、YU45-B6、YU45-C1、YU46-A8、YU46-C1、YU46-H8、YU46-G8およびYU46-D3から選択され；またはYU33-B4/YU45-G2/A3、YU45-E3、YU45-F2、YU45-F5、YU46-A8およびYU46-G8から選択される。

【 0 1 1 5 】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、BSN-1H2、BSN-1H7、BSN-2E1、BSN-2F5、BSN-2G6、BSN-3C6、BSN-3C11、BSN-5A6、BSN-5B8、BSN-5F6、BSN-6F3、BSN-7D4、BSN-7E4、BSN-7F9、BSN-8C4およびBSN-8H11から選択されるクローンのVHドメインのCDRおよび/またはVLドメインのCDRまたはそのバリエーションを含み；該クローンは、たとえば、BSN-2E1、BSN-2G6、BSN-3C6、BSN-5A6およびBSN-5B8のいずれかから選択され；またはBSN-2G6、BSN-3C6、BSN-5B8およびBSN-7D4のいずれかから選択され；またはBSN-3C6である。

【 0 1 1 6 】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、BSN-1H2、BSN-1H7、BSN-2E1、BSN-2F5、BSN-2G6、BSN-3C6、BSN-3C11、BSN-5A6、BSN-5B8、BSN-5

10

20

30

40

50

F6、BSN-6F3、BSN-7D4、BSN-7E4、BSN-7F9、BSN-8C4およびBSN-8H11から選択されるクローンのVHドメインおよび/またはVLドメインまたはそのバリエーションを含み；該クローンは、たとえば、BSN-2E1、BSN-2G6、BSN-3C6、BSN-5A6およびBSN-5B8のいずれかから選択され；またはBSN-2G6、BSN-3C6、BSN-5B8およびBSN-7D4のいずれかから選択され；またはBSN-3C6である。

【0117】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのVHドメインのHC-CDR1～3またはそのバリエーションを含む。いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、クローンのVHドメインまたはそのバリエーションを含む。

10

【0118】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、本明細書に記載のIL-11結合抗体クローンのVLドメインのLC-CDR1～3またはそのバリエーションを含む。いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、クローンのVLドメインまたはそのバリエーションを含む。

【0119】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、YU33-A2、YU33-B3/H3、YU33-B4/YU45-G2/A3、YU33-E3、YU33-E6、YU45-C11/A10、YU45-D11/F11、YU45-E11/E12、YU45-H11/D12、YU45-A12/G10、YU45-G1、YU45-B2、YU45-C2/A7/B10、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-E3、YU45-C8/E8、YU45-F8、YU45-G8/H6、YU45-H8、YU45-F9、YU45-H10、YU46-A10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-A1、YU45-A8/C6、YU45-B5/A4、YU45-C3/A6、YU45-D1、YU45-D9/D3、YU45-E5、YU45-G7、YU45-B4、YU45-H4、YU45-B6、YU45-D6、YU45-E7、YU45-F5、YU45-H7/B5、YU45-B8、YU45-C1、YU46-G1、YU46-A2、YU46-A8、YU46-B2、YU46-B6、YU46-C1、YU46-D7、YU46-E3、YU46-E7、YU46-H8、YU46-G9、YU46-G8、YU46-B7およびYU46-D3から選択されるIL-11結合抗体クローンのVHドメインのHC-CDR1～3またはVHドメインを含み；該クローンは、たとえば、YU45-C11/A10、YU45-G1、YU45-E3、YU45-F8、YU45-F9、YU45-H10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-G7、YU45-B6、YU45-C1、YU46-B6、YU46-E3、YU46-G8およびYU46-D3から選択され；またはYU33-B4/YU45-G2/A3、YU45-H11/D12、YU45-G1、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-F8、YU45-H10、YU46-A10、YU45-A8/C6、YU45-D9/D3、YU45-B6、YU45-C1、YU46-A8、YU46-C1、YU46-H8、YU46-G8およびYU46-D3から選択され；またはYU33-B4/YU45-G2/A3、YU45-E3、YU45-F2、YU45-F5、YU46-A8およびYU46-G8から選択される。いくつかの実施形態において、前記抗体または抗体断片は、軽鎖シャッフリングにより得られたVLドメインを含む。

20

30

【0120】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、YU33-A2、YU33-B3/H3、YU33-B4/YU45-G2/A3、YU33-E3、YU33-E6、YU45-C11/A10、YU45-D11/F11、YU45-E11/E12、YU45-H11/D12、YU45-A12/G10、YU45-G1、YU45-B2、YU45-C2/A7/B10、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-E3、YU45-C8/E8、YU45-F8、YU45-G8/H6、YU45-H8、YU45-F9、YU45-H10、YU46-A10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-A1、YU45-A8/C6、YU45-B5/A4、YU45-C3/A6、YU45-D1、YU45-D9/D3、YU45-E5、YU45-G7、YU45-B4、YU45-H4、YU45-B6、YU45-D6、YU45-E7、YU45-F5、YU45-H7/B5、YU45-B8、YU45-C1、YU46-G1、YU46-A2、YU46-A8、YU46-B2、YU46-B6、YU46-C1、YU46-D7、YU46-E3、YU46-E7、YU46-H8、YU46-G9、YU46-G8、YU46-B7およびYU46-D3から選択されるIL-11結合抗体クローンのVLドメインのLC-CDR1～3またはVLドメインを含み；該クローンは、たとえばYU45-C11/A10、YU45-G1、YU45-E3、YU45-F8、YU45-F9、YU45-H10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-G7、YU45-B6、YU45-C

40

50

1、YU46-B6、YU46-E3、YU46-G8およびYU46-D3から選択され；またはYU33-B4/YU45-G2/A3、YU45-H11/D12、YU45-G1、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-F8、YU45-H10、YU46-A10、YU45-A8/C6、YU45-D9/D3、YU45-B6、YU45-C1、YU46-A8、YU46-C1、YU46-H8、YU46-G8およびYU46-D3から選択され；またはYU33-B4/YU45-G2/A3、YU45-E3、YU45-F2、YU45-F5、YU46-A8およびYU46-G8から選択される。いくつかの実施形態において、前記抗体または抗体断片は、重鎖シャッフリングにより得られたVHドメインを含む。

【0121】

ヒト抗ヒトIL-11結合抗体クローンであるYU33-A2、YU33-B3/H3、YU33-B4/YU45-G2/A3、YU33-E3、YU33-E6、YU45-C11/A10、YU45-D11/F11、YU45-E11/E12、YU45-H11/D12、YU45-A12/G10、YU45-G1、YU45-B2、YU45-C2/A7/B10、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5、YU45-B3、YU45-E3、YU45-C8/E8、YU45-F8、YU45-G8/H6、YU45-H8、YU45-F9、YU45-H10、YU46-A10、YU45-F2、YU45-H3、YU45-A1、YU45-A8/C6、YU45-B5/A4、YU45-C3/A6、YU45-D1、YU45-D9/D3、YU45-E5、YU45-G7、YU45-B4、YU45-H4、YU45-B6、YU45-D6、YU45-E7、YU45-F5、YU45-H7/B5、YU45-B8、YU45-C1、YU46-G1、YU46-A2、YU46-A8、YU46-B2、YU46-B6、YU46-C1、YU46-D7、YU46-E3、YU46-E7、YU46-H8、YU46-G9、YU46-G8、YU46-B7およびYU46-D3のVLドメインのアミノ酸配列は、(Retter et al., Nucl. Acids Res. (2005) 33 (suppl 1): D671-D674の記載に従って) VBASE2を使用して決定され、このVLドメインのアミノ酸配列を図15に示し、そのLC-CDR1～3のアミノ酸配列も図15に示す。VBASE2を使用して配列決定された、これらのヒト抗ヒトIL-11結合抗体クローンのVHドメインのアミノ酸配列を図16に示し、そのHC-CDR1～3のアミノ酸配列も図16に示す。

【0122】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、YU100-A10、YU100-A11、YU100-A12、YU100-B01、YU100-B03、YU100-B06、YU100-B07、YU100-B08、YU100-B09、YU100-B12、YU100-C02、YU100-C04、YU100-C05、YU100-C10、YU100-C11、YU100-C12、YU100-D01、YU100-D02、YU100-D05、YU100-D07、YU100-D11、YU100-E01、YU100-E04、YU100-E05、YU100-E06、YU100-E07、YU100-E08、YU100-E09、YU100-E10、YU100-E11、YU100-E12、YU100-F01、YU100-F02、YU100-F05、YU100-F06、YU100-F07、YU100-F11、YU100-G01、YU100-G07、YU100-G08、YU100-G09、YU100-G10、YU100-G11、YU100-H01、YU100-H02、YU100-H04、YU100-H05、YU100-H06、YU100-H09、YU100-H11、YU112-A07、YU112-B06、YU112-C03、YU112-C05、YU112-C09、YU112-D08、YU112-E07、YU112-E08、YU112-F05、YU112-G01、YU112-G06、YU112-G09、YU112-H01およびYU112-H02から選択されるクローンのVHドメインのCDRおよび/またはVLドメインのCDRまたはそのバリエーションを含む。(VBASE2を使用して決定された)これらのヒト抗ヒトIL-11結合抗体クローンのVLドメインおよびLC-CDR1～3のアミノ酸配列を図44に示し、(VBASE2を使用して決定された)これらのヒト抗ヒトIL-11結合抗体クローンのVHドメインおよびHC-CDR1～3のアミノ酸配列を図45に示す。

【0123】

本発明の抗体は、本明細書に記載のVLのアミノ酸配列および/またはVHのアミノ酸配列の1つ以上と高い配列同一性(%)を有するアミノ酸配列を含むVL鎖および/またはVH鎖を含んでいてもよい。たとえば、本発明の抗体は、配列番号1～50のいずれか1つで示されるVL鎖のアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100

%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を有し、かつIL-11に結合する抗体を含む。また、本発明の抗体は、配列番号51～100のいずれか1つで示されるVH鎖のアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖を有し、かつIL-11に結合する抗体を含む。

【0124】

本発明の抗体は、配列番号267、269、270、271、274、277、279、280、540、283、286、287、289、353、293、297、299、301、303、305、307、309、310、312、314、316、318、319、321、323、325、327、328、329、331、332、335、337、338、341、342、343、346、348、214、350、13、3、351、355、358、35、361、363、365、366および20のいずれか1つで示されるVL鎖のアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を有し、かつIL-11に結合する抗体を含む。また、本発明の抗体は、配列番号53、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、382、383、384、385、386、387、388、389、85、390、73、391および392のいずれか1つで示されるVH鎖のアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖を有し、かつIL-11に結合する抗体を含む。

【0125】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、BSN-2E1、BSN-3C6、BSN-5A61 BSN-2G6、BSN-5A62およびBSN-5B8から選択されるIL-11結合抗体クローン（たとえばBSN-3C6など）のVHドメインのHC-CDR1～3またはVHドメインを含む。

【0126】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、BSN-2E1、BSN-3C6、BSN-5A61 BSN-2G6、BSN-5A62およびBSN-5B8から選択されるIL-11結合抗体クローン（たとえばBSN-3C6など）のVLドメインのLC-CDR1～3またはVLドメインを含む。

【0127】

抗ヒトIL-11結合抗体クローンBSN-2E1、BSN-3C6、BSN-5A61 BSN-2G6、BSN-5A62およびBSN-5B8のVHドメインのアミノ酸配列は、(Retter et al., Nucl. Acids Res. (2005) 33 (suppl 1): D671-D674の記載に従って) VBASE2を使用して決定され、このVHドメインのアミノ酸配列を図68に示し、そのHC-CDR1～3のアミノ酸配列も図68に示す。VBASE2を使用して決定された、これらの抗ヒトIL-11結合抗体クローンのVLドメインのアミノ酸配列を図69に示し、そのLC-CDR1～3のアミノ酸配列も図69に示す。

【0128】

いくつかの態様において、本発明の抗体または抗体断片は、BSN-2E1、BSN-3C6、BSN-5A61 BSN-2G6、BSN-5A62およびBSN-5B8から選択されるクローン（たとえばBSN-3C6など）のVHドメインのCDRおよび/またはVLドメインのCDRまたはそのバリエーションを含む。

【 0 1 2 9 】

本発明の抗体は、配列番号554、557、561および564のいずれか1つで示されるVL鎖のアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を有し、かつIL-11に結合する抗体を含む。また、本発明の抗体は、配列番号541、545、548および551のいずれか1つで示されるVH鎖のアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖を有し、かつIL-11に結合する抗体を含む。

10

【 0 1 3 0 】

また、本明細書で開示される軽鎖CDRおよび重鎖CDRは、様々な異なるフレームワーク領域と連結させるのに特に有用である場合がある。したがって、LC-CDR1~3を有する軽鎖および/またはHC-CDR1~3を有する重鎖は、別のフレームワーク領域を有していてもよい。好適なフレームワーク領域は当技術分野においてよく知られており、たとえば、M. Lefranc & G. Le:franc (2001) "The Immunoglobulin FactsBook", Academic Press (参照によって本明細書に援用される)に記載されている。

20

【 0 1 3 1 】

本発明の抗体は、検出できるように標識されていてもよく、あるいは少なくとも検出可能であってもよい。たとえば、放射性原子、色素分子、蛍光分子、またはその他の任意の方法で容易に検出することができる分子で本発明の抗体を標識してもよい。検出可能分子として好適なものとして、蛍光タンパク質、ルシフェラーゼ、酵素基質、放射性標識および結合部分が挙げられる。標識は、前記抗体または抗体断片に連結することによって行ってもよい。抗原結合分子は、検出可能な標識で直接標識してもよく、間接的に標識してもよい。いくつかの実施形態において、前記標識は、放射性ヌクレオチド、陽電子放出核種（たとえば陽電子放射断層撮影（PET）用の陽電子放出核種）、MRI造影剤および蛍光標識から選択してもよい。

30

【 0 1 3 2 】

本発明の抗体および抗原結合断片は、薬物部分、たとえば細胞傷害性小分子と結合されていてもよい。このような結合は、抗原分子を発現する細胞を標的として殺傷する場合に有用である。

【 0 1 3 3 】

また、本発明は、単離された重鎖可変領域ポリペプチドおよび単離された軽鎖可変領域ポリペプチドを提供する。

【 0 1 3 4 】

いくつかの態様において、本明細書に記載の抗IL-11抗体クローンのいずれか1つのHC-CDR1~3を含む、単離された重鎖可変領域ポリペプチドを提供する。いくつかの態様において、単離された重鎖可変領域ポリペプチドであって、本明細書に記載の抗IL-11抗体クローンのいずれか1つの重鎖可変領域のアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを提供する。

40

50

【 0 1 3 5 】

いくつかの態様において、本明細書に記載の抗IL-11抗体クローンのいずれか1つのLC-CDR1～3を含む、単離された軽鎖可変領域ポリペプチドを提供する。いくつかの態様において、単離された軽鎖可変領域ポリペプチドであって、本明細書に記載の抗IL-11抗体クローンのいずれか1つの軽鎖可変領域のアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ポリペプチドを提供する。

10

【 0 1 3 6 】

本発明の抗体は、配列番号412～475のいずれか1つのアミノ酸配列と少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、少なくとも99%または少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつIL-11に結合する抗体を含む。

20

【 0 1 3 7 】

抗体および抗体断片の機能特性

本発明のIL-11抗体およびその断片は、特定の機能特性を参照することによって特徴を分析してもよい。特に、本発明のIL-11抗体または抗原結合断片は、以下の特性のいずれか1つ以上を有していてもよい。

- a) IL-11 (たとえばヒトIL-11および/またはマウスIL-11) に対する特異的結合
- b) たとえばELISAなどにより測定される、 $EC_{50} = 1000 \text{ ng/ml}$ 未満の結合親和性でのIL-11 (たとえばヒトIL-11) に対する結合
- c) IL-11とIL-11R の間の相互作用の抑制
- d) IL-11とgp130の間の相互作用の抑制
- e) IL-11とIL-11R :gp130受容体複合体の間の相互作用の抑制
- f) IL-11:IL-11R 複合体とgp130の間の相互作用の抑制
- g) IL-11媒介性シグナル伝達の抑制
- h) IL-11R :gp130受容体複合体に対するIL-11の結合を介したシグナル伝達の抑制
- i) gp130に対するIL-11:IL-11R 複合体の結合を介したシグナル伝達 (すなわち、IL-11のトランスシグナリング) の抑制
- j) 線維芽細胞の増殖の抑制
- k) 線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成の抑制
- l) IL-11を介した病的プロセスの抑制
- m) 線維化の抑制
- n) たとえば線維化促進因子により刺激を与えた後などの線維芽細胞における、コラーゲン、フィブロネクチン、ペリオスチン、IL-6、IL-11、SMA、TIMP1、MMP2のいずれか1つ以上の遺伝子発現またはタンパク質発現の抑制
- o) 線維芽細胞における細胞外マトリックスの産生の抑制
- p) がん細胞の増殖および/または生存の抑制
- q) 腫瘍増殖の抑制

30

40

【 0 1 3 8 】

本明細書において「抑制」は、コントロール条件と比較して減少、低下または低減されていることを指す。たとえば、抗体または抗体断片によるプロセスの抑制は、抗体または抗体断片の非存在下、かつ/または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下におけるプロセスの範囲または程度の減少、低下または低減を指す。

50

【 0 1 3 9 】

本明細書において「抑制」は、中和または拮抗を指してもよい。すなわち、機能またはプロセス（たとえばIL-11またはIL-11含有複合体を介した相互作用、シグナル伝達またはその他の活性）を抑制することができるIL-11結合抗体または抗体断片は、関連する機能またはプロセスに対する「中和」抗体もしくは抗体断片または「アンタゴニスト」抗体もしくは抗体断片と呼んでもよい。たとえば、IL-11媒介性シグナル伝達を抑制することができる抗体または抗体断片を、IL-11媒介性シグナル伝達を中和することができる抗体もしくは抗体断片と呼んでもよく、またはIL-11媒介性シグナル伝達のアンタゴニストと呼んでもよい。

【 0 1 4 0 】

当業者であれば、特定のアッセイにおいて適切なコントロール条件を特定することができる。たとえば、コントロール抗体または抗体断片は、アッセイにおいて評価される特性に関与する役割を持たないことが知られている標的タンパク質に対する抗体または抗体断片であってもよい。コントロール抗体または抗体断片は、分析される抗IL-11抗体または抗体断片と同じアイソタイプのものであってもよく、たとえば同じ定常領域を有していてもよい。

【 0 1 4 1 】

標的分子に特異的に結合する抗体または抗体断片は、その他の非標的分子に対する結合よりも高い親和性および/または長い持続期間で標的に結合することが好ましい。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、IL-6サイトカインファミリーの1つ以上のメンバーに対する結合よりも高い親和性でIL-11に結合してもよい。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、IL-6、白血病抑制因子（LIF）、オンスタチンM（OSM）、カルジオトロフィン-1（CT-1）、毛様体神経栄養因子（CNTF）およびカルジオトロフィン様サイトカイン（CLC）のいずれか1つ以上に対する結合よりも高い親和性でIL-11に結合してもよい。

【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態において、たとえばELISA、SPR、バイオレイヤー干渉法（BLI）、マイクロスケール熱泳動（MST）またはラジオイムノアッセイ（RIA）で測定した場合、非標的に対する抗体の結合の程度は、標的に対する抗体の結合の程度の約10%未満である。あるいは、結合特異性は、結合親和性として評価してもよく、この場合、本発明の抗IL-11抗体または抗体断片は、非標的分子に対する K_D と比較して少なくとも0.1のオーダー（すなわち 0.1×10^n （ n は桁数を表す整数））の K_D でIL-11に結合する。前記オーダーは、少なくとも0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0のいずれであってもよい。

【 0 1 4 3 】

標的に対する抗体または抗原結合断片の結合親和性は、その解離定数（ K_D ）で表されることが多い。結合親和性は、当技術分野で公知の方法により測定することができ、このような方法として、たとえば、ELISA、表面プラズモン共鳴（SPR；たとえばHearty et al., Methods Mol Biol (2012) 907:411-442；またはRich et al., Anal Biochem. 2008 Feb 1; 373(1):112-20を参照されたい）、バイオレイヤー干渉法（たとえばLad et al., (2015) J Biomol Screen 20(4): 498-507；またはConcepcion et al., Comb Chem High Throughput Screen. 2009 Sep; 12(8):791-800を参照されたい）、マイクロスケール熱泳動（MST）分析（たとえばJerabek-Willemsen et al., Assay Drug Dev Technol. 2011 Aug; 9(4): 342-353を参照されたい）、または抗体のFab形態および抗原分子を使用して実施される放射標識抗原結合アッセイ（RIA）などが挙げられる。

【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、5 μ M以下の K_D 、好ましくは1 μ M以下の K_D 、500 nM以下の K_D 、100 nM以下の K_D 、75 nM以下の K_D 、50 nM以下の K_D 、40 nM以下の K_D 、30 nM以下の K_D 、20 nM以下の K_D 、15 nM以下の K_D 、12.5 nM以下の K_D 、10 nM以下の K_D 、9 nM以下の

10

20

30

40

50

K_D 、8 nM以下の K_D 、7 nM以下の K_D 、6 nM以下の K_D 、5 nM以下の K_D 、4 nM以下の K_D 、3 nM以下の K_D 、2 nM以下の K_D 、1 nM以下の K_D または500 pM以下の K_D でIL-11に結合する。

【0145】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、（たとえばELISAにより測定される） EC_{50} が1000ng/ml以下、好ましくは EC_{50} が900ng/ml以下、800ng/ml以下、700ng/ml以下、600ng/ml以下、500ng/ml以下、400ng/ml以下、300ng/ml以下、200ng/ml以下、100ng/ml以下、90ng/ml以下、80ng/ml以下、70ng/ml以下、60ng/ml以下、50ng/ml以下、40ng/ml以下、30ng/ml以下、20ng/ml以下、15ng/ml以下、10ng/ml以下、7.5ng/ml以下、5ng/ml以下、2.5ng/ml以下または1ng/ml以下の結合親和性でIL-11に結合する。

10

【0146】

抗体または抗体断片のIL-11に対する結合親和性は、ELISAアッセイによりインビトロで分析してもよい。好適なアッセイは当技術分野においてよく知られており、たとえばAntibody Engineering, vol. 1 (2nd Edn), Springer Protocols, Springer (2010), Part V, pp657-665の記載に従って当業者により実施することができる。たとえば、抗体または抗体断片のIL-11に対する結合親和性は、本明細書の実験例に記載されている方法に従って分析してもよい。

【0147】

抗体または抗体断片が2種のタンパク質間の相互作用を抑制する能力は、たとえば該抗体または抗体断片の存在下において、または該抗体または抗体断片を相互作用パートナーの一方または両方とインキュベートした後において、相互作用を分析することにより測定することができる。特定の抗体または抗体断片が2つの相互作用パートナー間の相互作用を抑制可能であるかどうかを決定することができる好適なアッセイとしては、競合ELISAアッセイが挙げられる。

20

【0148】

特定の相互作用（たとえばIL-11とIL-11Rの間の相互作用、IL-11とgp130の間の相互作用、IL-11とIL-11R :gp130の間の相互作用、またはIL-11:IL-11Rとgp130の間の相互作用）を抑制することができる抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）相互作用の程度と比較して、該抗体または抗体断片の存在下において、または該抗体または抗体断片を相互作用パートナーの一方または両方とインキュベートした後において相互作用パートナー間の相互作用の程度が低下/減少していることから特定される。好適な分析は、たとえば、組換え相互作用パートナーまたは相互作用パートナーを発現する細胞を使用してインビトロで実施することができる。相互作用パートナーを発現する細胞は、内因性に該相互作用パートナーを発現してもよく、細胞に導入された核酸から該相互作用パートナーを発現してもよい。このようなアッセイを行う目的で、相互作用パートナーの一方または両方および/または抗体もしくは抗体断片を、相互作用の検出および/または相互作用の程度の測定のための検出可能な物質で標識してもよく、またはこのような標識とともに使用してもよい。

30

40

【0149】

また、抗体または抗体断片が2つの結合パートナー間の相互作用を抑制する能力は、このような相互作用の下流の機能の帰結（たとえば受容体のシグナル伝達）を分析することによって特定することができる。たとえば、IL-11とIL-11R :gp130の間の相互作用またはIL-11:IL-11Rとgp130の間の相互作用の下流の機能の帰結としては、線維芽細胞の増殖、線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成、またはコラーゲン、フィブロネクチン、ペリオスチン、IL-6、IL-11、SMA、TIMP1、MMP2のいずれか1種以上の遺伝子もしくはタンパク質の発現を挙げることができる。

【0150】

本発明において線維芽細胞は、どのような組織から得られたものであってもよく、肝臓

50

、肺、腎臓、心臓、血管、眼、皮膚、膵臓、脾臓、腸管（たとえば大腸または小腸）、脳および骨髄から得られた組織が挙げられる。特定の実施形態において、抗体または抗体断片を分析するための線維芽細胞は、心臓線維芽細胞（たとえば心房線維芽細胞）、皮膚線維芽細胞、肺線維芽細胞、腎線維芽細胞、肝線維芽細胞のいずれであってもよい。線維芽細胞は、COL1A、ACTA2、プロリル - 4 - ヒドロキシラーゼ、MAS516およびFSP1のいずれか1種以上の遺伝子もしくはタンパク質の発現を特徴としてもよい。

【0151】

遺伝子発現は、当業者に公知の様々な手段によって測定することができ、たとえば定量リアルタイムPCR（qRT-PCR）またはリポーターを使用した方法よりmRNAレベルを測定することによって測定することができる。同様に、タンパク質の発現は、当技術分野で公知の様々な方法によって測定することができ、たとえば抗体を使用した方法、たとえばウェスタンブロット、免疫組織化学的分析、免疫細胞化学的分析、フローサイトメトリー、ELISA、ELISPOTまたはリポーターを使用した方法によって測定することができる。

10

【0152】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、1種以上の線維化マーカータンパク質の発現、たとえばコラーゲン、フィブロネクチン、ペリオスチン、IL-6、IL-11、SMA、TIMP1、MMP2のいずれか1種以上のタンパク質の発現を抑制してもよい。

【0153】

抗体または抗体断片がIL-11とIL-11R :gp130の間の相互作用を抑制する能力は、たとえば、TGF- β 1で線維芽細胞を刺激し、該抗体または抗体断片の存在下において該細胞をインキュベートし、所定の時間が経過した後にSMA陽性の表現型を有する細胞の割合を分析することによって分析することができる。このような例において、IL-11とIL-11R :gp130の間の相互作用の抑制は、前記抗体または抗体断片の非存在下において（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下において）または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下において細胞をTGF- β 1で処理した陽性コントロール条件と比較して、SMA陽性の表現型を有する細胞の割合が低下していることから特定することができる。

20

【0154】

このようなアッセイは、抗体または抗体断片の、IL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能について分析する場合にも適している。

30

【0155】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11とIL-11Rの間の相互作用の程度の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまでIL-11とIL-11Rの間の相互作用を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11とIL-11Rの間の相互作用の程度の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまでIL-11とIL-11Rの間の相互作用を抑制することができる。

40

【0156】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11とgp130の間の相互作用の程度の100%未満、たとえば99%以下、95%以下

50

、 90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまでIL-11とgp130の間の相互作用を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11とgp130の間の相互作用の程度の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまでIL-11とgp130の間の相互作用を抑制することができる。

10

【0157】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11とIL-11R :gp130の間の相互作用の程度の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまでIL-11とIL-11R :gp130の間の相互作用を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11とIL-11R :gp130の間の相互作用の程度の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまでIL-11とIL-11R :gp130の間の相互作用を抑制することができる。

20

【0158】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11:IL-11R 複合体とgp130の間の相互作用の程度の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまでIL-11:IL-11R 複合体とgp130の間の相互作用を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下におけるIL-11:IL-11R 複合体とgp130の間の相互作用の程度の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまでIL-11:IL-11R 複合体とgp130の間の相互作用を抑制することができる。

30

40

【0159】

IL-11媒介性シグナル伝達の抑制は、たとえばCurtis et al. Blood, 1997, 90(11)およびKarpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80に記載されているような、³H - チミジン取り込みアッセイ、および/またはBa/F3細胞増殖アッセイを使用して分析することができる。Ba/F3細胞は、IL-11R とgp130を共発現する。

【0160】

本明細書において、IL-11媒介性シグナル伝達および/またはIL-11媒介性プロセスは、IL-11の断片を介したシグナル伝達、およびIL-11またはその断片を含むポリペプチド複合

50

体を介したシグナル伝達を含む。IL-11媒介性シグナル伝達は、ヒトIL-11および/またはマウスIL-11を介したシグナル伝達であってもよい。IL-11媒介性シグナル伝達は、IL-11またはIL-11含有複合体が結合する受容体にIL-11またはIL-11含有複合体が結合することによって発生するものであってもよい。

【0161】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体および抗体断片は、IL-11またはIL-11含有複合体の生物学的活性を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、IL-11またはIL-11含有複合体の受容体（たとえばgp130またはIL-11R）への結合に重要な領域においてIL-11またはIL-11含有複合体に結合し、その結果、該受容体への結合および/または該受容体を介したシグナル伝達を妨害する。

10

【0162】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、IL-11R および/またはgp130を含む受容体（たとえばIL-11R :gp130）を介したシグナル伝達により活性化される1つ以上のシグナル伝達経路に対するアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、IL-11R および/またはgp130を含む1つ以上の免疫受容体複合体（たとえばIL-11R :gp130）を介したシグナル伝達を抑制することができる。

【0163】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11媒介性シグナル伝達のレベルの100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまでIL-11媒介性シグナル伝達を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）IL-11媒介性シグナル伝達のレベルの1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまでIL-11媒介性シグナル伝達を抑制することができる。

20

30

【0164】

いくつかの実施形態において、IL-11媒介性シグナル伝達は、IL-11R :gp130受容体へのIL-11の結合を介したシグナル伝達であってもよい。このようなシグナル伝達は、たとえばIL-11R とgp130を発現する細胞をIL-11で処理するか、またはIL-11R とgp130を発現する細胞においてIL-11の産生を刺激することにより分析することができる。

【0165】

抗体または抗体断片によるIL-11媒介性シグナル伝達の抑制のIC₅₀は、たとえば、IL-11R およびgp130を発現するBa/F3細胞を、ヒトIL-11およびIL-11結合性薬剤の存在下で培養し、DNAへの³H-チミジンの取り込みを測定することによって求めてもよい。

40

【0166】

いくつかの実施形態において、このようなアッセイにおける本発明の抗体または抗体断片のIC₅₀値は、10 μg/ml以下であってもよく、好ましくは、5 μg/ml以下、4 μg/ml以下、3.5 μg/ml以下、3 μg/ml以下、2 μg/ml以下、1 μg/ml以下、0.9 μg/ml以下、0.8 μg/ml以下、0.7 μg/ml以下、0.6 μg/ml以下または0.5 μg/ml以下である。

【0167】

いくつかの実施形態において、IL-11媒介性シグナル伝達は、gp130へのIL-11:IL-11R 複合体の結合を介したシグナル伝達であってもよい。いくつかの実施形態において、I

50

L-11:IL-11R 複合体は可溶性であってもよく、たとえばIL-11R の細胞外ドメインとIL-11の複合体であってもよく、可溶性IL-11R アイソフォーム/断片とIL-11の複合体であってもよい。いくつかの実施形態において、可溶性IL-11R は、IL-11R の可溶性（分泌型）アイソフォームであるか、または細胞膜結合型IL-11R の細胞外ドメインがタンパク質分解されることによって遊離した産物である。

【0168】

いくつかの実施形態において、IL-11:IL-11R 複合体は、細胞膜結合型の複合体、たとえば細胞膜結合型IL-11R とIL-11からなる細胞膜結合型複合体であってもよい。gp130へのIL-11:IL-11R 複体の結合を介したシグナル伝達は、gp130を発現する細胞をIL-11:IL-11R 複体で処理することによって、たとえばペプチドリンカーによりIL-11R の細胞外ドメインに連結されたIL-11を含む組換え融合タンパク質（たとえば本明細書に記載のhyper IL-11）で処理することによって分析することができる。

10

【0169】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、gp130へのIL-11:IL-11R 複体の結合を介したシグナル伝達を抑制することができ、IL-11R :gp130受容体へのIL-11の結合を介したシグナル伝達を抑制することもできる。

【0170】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、線維芽細胞の増殖を抑制することができる。線維芽細胞の増殖は、特定の時間にわたって細胞分裂を分析することによって測定することができる。線維芽細胞の特定の集団における細胞分裂は、たとえばFulcher and Wong, Immunol Cell Biol (1999) 77(6): 559-564（参照によってその全体が本明細書に援用される）の記載に従って、たとえば、³H - チミジン取り込みのインビトロ分析またはCFSE希釈アッセイにより分析することができる。増殖している細胞（たとえば増殖している線維芽細胞）は、たとえばBuck et al., Biotechniques. 2008 Jun; 44(7):927-9およびSali and Mitchison, PNAS USA 2008 Feb 19; 105(7): 2415-2420（いずれもその全体が参照によって本明細書に援用される）の記載に従って、適切なアッセイによる5 - エチニル - 2' - デオキシウリジン（EdU）の取り込みを分析することによって特定してもよい。

20

【0171】

本開示において線維芽細胞は、どのような組織から得られたものであってもよく、肝臓、肺、腎臓、心臓、血管、眼、皮膚、膵臓、脾臓、腸管（たとえば大腸または小腸）、脳および骨髄から得られた組織が挙げられる。特定の実施形態において、抗体または抗体断片を分析するための線維芽細胞は、心臓線維芽細胞（たとえば心房線維芽細胞）、皮膚線維芽細胞、肺線維芽細胞、腎線維芽細胞、肝線維芽細胞のいずれであってもよい。

30

【0172】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）線維芽細胞の増殖量の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまで線維芽細胞の増殖を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）線維芽細胞の増殖量の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.85倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまで線維芽細胞の増殖を抑制することができる。

40

【0173】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、たとえば線維化促進因

50

子（たとえばTGF 1）で刺激した後などの、IL-11を介した病的プロセスを抑制することができる。IL-11を介した病的プロセスは線維化を含み、インビトロまたはインビボにおいて評価することができる。

【0174】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、線維化を抑制することができる。線維化は、特定の1つの組織またはいくつかの組織において発生する可能性があり、たとえば肝臓、肺、腎臓、心臓、血管、眼、皮膚、膵臓、脾臓、腸管（たとえば大腸または小腸）、脳または骨髄において発生しうる。線維化は、当業者に公知の手段によって測定してもよく、たとえば、特定の1つの組織または複数の組織において1種以上の筋線維芽細胞マーカーの遺伝子もしくはタンパク質の発現および/または1種以上の線維化マーカーの遺伝子もしくはタンパク質の発現を分析することによって測定してもよい。

10

【0175】

筋線維芽細胞マーカーとしては、SMAの増加、ビメンチンの増加、palladinの増加、コフィリンの増加およびデスミンの増加のうちの1つ以上が挙げられる。また、線維化マーカーとしては、コラーゲン量の増加、フィブロネクチン量の増加、ペリオスチン量の増加、IL-6量の増加、IL-11量の増加、SMA量の増加、TIMP1量の増加、MMP2量の増加、細胞外マトリックス成分の増加、筋線維芽細胞の数/割合の増加および臓器重量の増加が挙げられる。

【0176】

線維化の抑制は、インビトロまたはインビボにおいて測定することができる。たとえば、抗体または抗体断片が特定の組織において線維化を抑制できるかどうかは、該組織に由来する線維芽細胞を線維化促進刺激で処理し、次いで線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成（または、たとえばその他の何らかの線維化マーカー）が前記抗体によって低減できるかどうかを分析することによって、インビトロで分析することができる。抗体または抗体断片が線維化を抑制できるかどうかは、たとえば、対象（たとえば線維化促進刺激に曝露された対象）に該抗体または抗体断片を投与し、1種以上の線維化マーカーについて組織を分析することによって、インビボで分析することができる。

20

【0177】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）線維化の程度の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまで線維化を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）線維化の程度の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまで線維化を抑制することができる。

30

40

【0178】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、たとえば線維芽細胞を線維化促進因子に曝露した後などの線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成を抑制することができる。線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成は、筋線維芽細胞マーカーを分析することによって調べることができる。本開示による線維化促進因子は、たとえばTGF 1、IL-11、IL-13、PDGF、ET-1、オンコスタチンM（OSM）またはANG2（AngII）であってもよい。

【0179】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、たとえば線維化促進因

50

子で刺激した後などの線維芽細胞または線維芽細胞由来細胞（たとえば筋線維芽細胞）において、コラーゲン、フィブロネクチン、ペリオスチン、IL-6、IL-11、SMA、TIMP1、MMP2のいずれか1種以上の遺伝子発現またはタンパク質発現を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、たとえば線維化促進因子で刺激した後などの線維芽細胞または線維芽細胞由来細胞（たとえば筋線維芽細胞）において、1種以上の細胞外マトリックス成分の遺伝子発現またはタンパク質発現を抑制することができる。

【0180】

本明細書における実験例では、TGF- β 1で線維芽細胞を刺激した後、Operettaハイコンテンツイメージングシステムを使用してSMAタンパク質の発現量を測定することによって、線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成を分析する。

10

【0181】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成数の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまで線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成数の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまで線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成を抑制することができる。

20

【0182】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、たとえば線維化促進因子（たとえばTGF- β 1）で刺激した後などの線維芽細胞において、コラーゲン、フィブロネクチン、ペリオスチン、IL-6、IL-11、SMA、TIMP1、MMP2のいずれか1種以上の遺伝子発現またはタンパク質発現を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）遺伝子発現量またはタンパク質発現量の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまで遺伝子発現またはタンパク質発現を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）遺伝子発現量またはタンパク質発現量の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまで遺伝子発現またはタンパク質発現を抑制することができる。

30

40

【0183】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、たとえば線維化促進因子（たとえばTGF- β 1）で刺激した後などの線維芽細胞において、細胞外マトリックスの産生を抑制することができる。細胞外マトリックスの産生は、たとえば、細胞外マトリックス成分の量を測定することによって評価することができる。本発明において細胞外マト

50

リックス成分としては、たとえば、プロテオグリカン、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヒアルロン酸、コラーゲン、ペリオスチン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、エラスチン、フィブロネクチン、ラミニン、ニドゲン、ゼラチンおよびアグリカンが挙げられる。

【0184】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）線維芽細胞による細胞外マトリックスの産生量の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまで線維芽細胞による細胞外マトリックスの産生を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）線維芽細胞による細胞外マトリックスの産生量の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまで線維芽細胞による細胞外マトリックスの産生を抑制することができる。

【0185】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、がん細胞の増殖および/または生存を抑制することができる。当業者であれば、たとえば、がん細胞に対する本発明の抗体または抗体断片の効果を分析することによって、該抗体または抗体断片ががん細胞の増殖および/または生存を抑制することができるかどうかを判断することができる。たとえば、細胞の増殖は、本明細書に記載されているように、たとえば³H-チミジン取り込みアッセイまたはCFSE希釈アッセイによって測定することができる。細胞の生存は、本発明の抗体または抗体断片で処理した細胞において細胞生存マーカーまたは細胞死マーカーを測定することによって分析することができる。

【0186】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）がん細胞の増殖量および/または生存量の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下または1%以下にまでがん細胞の増殖および/または生存を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）がん細胞の増殖量および/または生存量の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまでがん細胞の増殖および/または生存を抑制することができる。

【0187】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）腫瘍増殖量の100%未満、たとえば99%以下、95%以下、90%以下、85%以下、75%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、1

0 % 以下、5 % 以下または1 % 以下にまで腫瘍増殖を抑制することができる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、該抗体または抗体断片の非存在下における（または適切なコントロール抗体または抗体断片の存在下における）腫瘍増殖量の1倍未満、たとえば0.99倍以下、0.95倍以下、0.9倍以下、0.85倍以下、0.8倍以下、0.75倍以下、0.7倍以下、0.65倍以下、0.6倍以下、0.55倍以下、0.5倍以下、0.45倍以下、0.4倍以下、0.35倍以下、0.3倍以下、0.25倍以下、0.2倍以下、0.15倍以下または0.1倍以下にまで腫瘍増殖を抑制することができる。

【0188】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、先行技術による抗IL-11抗体または抗体断片と比べて1つ以上の改善された特性を有する。いくつかの実施形態において、先行技術による抗IL-11抗体/抗原結合断片は、マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体クローン#22626（カタログNo. MAB218（R&Dシステムズ、米国ミネソタ州））のCDRならびに/またはVL配列およびVH配列であってもよく、これらを含んでいてもよい。

【0189】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、先行技術による抗体または抗原結合断片（たとえばマウスモノクローナル抗体クローン#22626；カタログNo. MAB218）と比較して、以下の特性のいずれか1つ以上を示す。

(i) IL-6、LIF、OSM、CT-1、CNTFおよびCLCのいずれか1つ以上と比べて、より高い特異性でIL-11に結合する（すなわち、IL-11以外のIL-6サイトカインファミリータンパク質に対して交差反応性が低くなっている）。

(ii) より高い親和性でIL-11（たとえばヒトIL-11）に結合する（たとえばELISAによる測定において低いEC₅₀を有する）。

(iii) IL-11とIL-11R の間の相互作用をより強力に抑制する。

(iv) IL-11とgp130の間の相互作用をより強力に抑制する。

(v) IL-11とIL-11R :gp130受容体複合体の間の相互作用をより強力に抑制する。

(vi) IL-11:IL-11R 複合体とgp130の間の相互作用をより強力に抑制する。

(vii) IL-11媒介性シグナル伝達をより強力に抑制する。

(viii) IL-11R :gp130受容体複合体に対するIL-11の結合を介したシグナル伝達をより強力に抑制する。

(ix) gp130に対するIL-11:IL-11R 複合体の結合を介したシグナル伝達（すなわち、IL-11のトランスシグナリング）をより強力に抑制する。

(x) 線維芽細胞の増殖をより強力に抑制する。

(xi) 線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成をより強力に抑制する。

(xii) IL-11を介した病的プロセスをより強力に抑制する。

(xiii) 線維化をより強力に抑制する。

(xiv) たとえば線維化促進因子により刺激を与えた後などの線維芽細胞においてコラーゲン、フィブロネクチン、ペリオスチン、IL-6、IL-11、SMA、TIMP1、MMP2のいずれか1種以上の遺伝子発現またはタンパク質発現をより強力に抑制する。

(xv) 線維芽細胞による細胞外マトリックスの産生をより強力に抑制する。

(xvi) がん細胞の増殖および/または生存をより強力に抑制する。

(xvii) 腫瘍の増殖をより強力に抑制する。

【0190】

いくつかの実施形態において、本明細書中の「より高い特異性」または「より高い親和性」または「より強力に抑制」とは、同等なアッセイにおいて、先行技術による抗体または抗原結合断片が示す特異性または親和性または抑制の程度の1倍を超える特異性、親和性または抑制であり、たとえば1.01倍以上、1.02倍以上、1.03倍以上、1.04倍以上、1.05倍以上、1.06倍以上、1.07倍以上、1.08倍以上、1.09倍以上、1.1倍以上、1.2倍以上、1.3倍以上、1.4倍以上、1.5倍以上

10

20

30

40

50

、 1 . 6 倍以上、 1 . 7 倍以上、 1 . 8 倍以上、 1 . 9 倍以上、 2 倍以上、 2 . 1 倍以上、 2 . 2 倍以上、 2 . 3 倍以上、 2 . 4 倍以上、 2 . 5 倍以上、 2 . 6 倍以上、 2 . 7 倍以上、 2 . 8 倍以上、 2 . 9 倍以上、 3 倍以上、 3 . 5 倍以上、 4 倍以上、 4 . 5 倍以上、 5 倍以上、 6 倍以上、 7 倍以上、 8 倍以上、 9 倍以上、 1 0 倍以上、 1 5 倍以上、 2 0 倍以上、 2 5 倍以上、 3 0 倍以上、 3 5 倍以上、 4 0 倍以上、 4 5 倍以上、 5 0 倍以上、 6 0 倍以上、 7 0 倍以上、 8 0 倍以上、 9 0 倍以上、 1 0 0 倍以上、 2 0 0 倍以上、 3 0 0 倍以上、 4 0 0 倍以上、 5 0 0 倍以上、 6 0 0 倍以上、 7 0 0 倍以上、 8 0 0 倍以上、 9 0 0 倍以上または 1 0 0 0 倍以上の特異性、親和性または抑制である。

【 0 1 9 1 】

治療用途

本発明の抗体および抗原結合断片ならびにこれらを含む組成物は、医療処置を行う方法、疾患 / 障害を予防する方法、または疾患 / 障害の症状を緩和する方法において使用するために提供してもよい。また、本発明の抗体または抗体断片は、治療を必要とする疾患 / 状態を有する対象、および / または疾患 / 障害を発症するリスクまたは疾患 / 障害に罹患するリスクのある対象に投与してもよい。

【 0 1 9 2 】

本発明による線維化の治療、予防または緩和は、IL-11および / またはIL-11R のアップレギュレーションに伴う線維化に対して行ってもよく、たとえば疾患 / 障害を発症した細胞もしくは組織、または疾患 / 障害を発症する恐れのある細胞または組織におけるIL-11および / もしくはIL-11R のアップレギュレーションに伴う線維化に対して行ってもよく、または細胞外のIL-11および / もしくはIL-11R のアップレギュレーションに伴う線維化に対して行ってもよい。いくつかの実施形態において、対象におけるIL-11またはIL-11Rの発現は、局所的にアップレギュレートされていてもよく、全身性にアップレギュレートされていてもよい。

【 0 1 9 3 】

疾患 / 障害の治療または緩和は、該疾患 / 障害の進行を予防したり（たとえば病態の悪化を予防したり）、発症率を低下させたりするのに効果的であってもよい。いくつかの実施形態において、治療または緩和によって、疾患 / 障害が改善されてもよく、たとえば疾患 / 障害の症状が軽減されてもよく、疾患 / 障害の重症度 / 活動性に関するその他の関連物が低減されてもよい。

【 0 1 9 4 】

疾患 / 障害の予防とは、病態の悪化の予防または疾患 / 障害の発症の予防を指してもよく、たとえば疾患 / 障害が初期段階から進行して後期段階の慢性疾患 / 障害へと移行することを予防することを指してもよい。

【 0 1 9 5 】

本発明の抗体または抗体断片は、IL-11およびIL-11含有分子 / 複合体（たとえばIL-11 : IL-11R 複合体）に結合して、これらの生物学的活性を抑制できることが好ましい。したがって、本発明の抗体または抗体断片は、IL-11が病態に関与する疾患および障害の治療または予防において使用される。すなわち、本発明の抗体または抗体断片は、IL-11/IL-11Rシグナル伝達と関連した疾患および障害の治療または予防に使用される。

【 0 1 9 6 】

いくつかの実施形態において、前記疾患 / 障害は、たとえばコントロール（すなわち非病変）状態と比べて、IL-11、IL-11R および / またはgp130の遺伝子またはタンパク質の発現の増加を伴うものであってもよい。いくつかの実施形態において、前記疾患 / 障害は、コントロール状態と比べて、IL-11媒介性シグナル伝達のレベルの上昇を伴うものであってもよい。いくつかの実施形態において、前記疾患 / 障害は、コントロール状態と比べて、ERK経路および / またはSTAT3経路を介したシグナル伝達のレベルの上昇を伴うものであってもよい。いくつかの実施形態において、IL-11、IL-11R および / もしくはgp130の発現 / 活性の増加ならびに / またはIL-11媒介性シグナル伝達のレベルの上昇は、前記疾患 / 障害のエフェクター細胞（たとえば、がんの場合ではがん細胞）において観察

10

20

30

40

50

されてもよい。いくつかの実施形態において、IL-11、IL-11R および / もしくはgp130の発現 / 活性の増加ならびに / またはIL-11媒介性シグナル伝達のレベルの上昇は、エフェクター細胞以外の細胞において観察されてもよい。

【0197】

ERKを介したシグナル伝達は、たとえば、Assay Guidance Manual: Phospho-ERK Assays, Kim E. Garbison, Beverly A. Heinz, Mary E. Lajiness, Jeffrey R. Weidner, and G. Sitta Sittampalam, Eli Lilly & Company, Sittampalam GS, Coussens NP, Nelson H, et al., editors Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004に記載されたアッセイなどの、ERKのリン酸化を分析するアッセイを使用して測定することができる。STAT3を介したシグナル伝達は、たとえば、Phospho-STAT3 (Tyr705) Cellular Assay Kit(Cisbio Assays)などの、STAT3のリン酸化を分析するアッセイを使用して測定することができる。

10

【0198】

いくつかの実施形態において、前記治療は、IL-11媒介性シグナル伝達の低減が治療効果を発揮する疾患 / 障害に対する治療である。いくつかの実施形態において、前記治療は、過剰なERKシグナル伝達および / または過剰なSTAT3シグナル伝達と関連した疾患 / 障害に対する治療である。いくつかの実施形態において、前記治療は、線維芽細胞の過剰な増殖もしくは過剰な活性化と関連した疾患 / 障害に対する治療であるか、または過剰量の筋線維芽細胞と関連した疾患 / 障害に対する治療である。

20

【0199】

いくつかの実施形態において、前記治療は、筋線維芽細胞または SMA陽性線維芽細胞の数または割合を低減することによって疾患 / 障害を予防または治療することを目的としてもよい。

【0200】

いくつかの実施形態において、前記疾患 / 障害は、線維化、線維化状態、または線維化を特徴とする疾患 / 障害であってもよい。本明細書において「線維化」は、細胞外マトリックス成分（たとえばコラーゲン）の過剰沈着によって引き起こされた過剰な線維性結合組織の形成を指す。線維性結合組織は、コラーゲン含量が高い細胞外マトリックス（ECM）を含むことを特徴とする。コラーゲンは、鎖状コラーゲンまたは線維状コラーゲンとして産生されてもよく、不規則に並んでいてもよく、整列していてもよい。線維性結合組織のECMにはグリコサミノグリカンがさらに含まれていてもよい。

30

【0201】

本明細書において「過剰な線維性結合組織」とは、特定の部位（たとえば、特定の組織もしくは臓器、または特定の組織もしくは臓器の一部）における結合組織の量が、線維化が見られない状態（たとえば疾患を有さない正常な状態）の同じ部位に存在する結合組織の量よりも多いことを指す。本明細書において「細胞外マトリックス成分の過剰沈着」とは、1種以上の細胞外マトリックス成分の沈着量が、線維化が見られない状態（たとえば疾患を有さない正常な状態）の沈着量よりも多いことを指す。

【0202】

線維化の細胞機構および分子機構は、Wynn, J. Pathol. (2008) 214(2): 199-210およびWynn and Ramalingam, Nature Medicine (2012) 18:1028-1040（これらの文献は参照によってその全体が本明細書に組み込まれる）で報告されている。線維化の要因となる主な細胞は筋線維芽細胞であり、この細胞は、コラーゲンに富んだ細胞外マトリックスを産生する。

40

【0203】

組織損傷が発生すると、損傷を受けた細胞および白血球はこれに応答して、TGF β 、IL-13、PDGFなどの線維化促進因子を産生する。これらの線維化促進因子は、線維芽細胞を活性化させて SMAを発現する筋線維芽細胞へと分化させ、筋線維芽細胞を損傷部位に動員する。筋線維芽細胞は大量の細胞外マトリックスを産生し、創傷の拘縮および閉鎖を補

50

助する重要なメディエーターとして機能する。しかしながら、持続感染が起こった状態あるいは慢性炎症を発症した場合にも、過剰に活性化された筋線維芽細胞が動員されることがあり、これによって、細胞外マトリックス成分が過剰に産生され、この結果、線維性結合組織が過剰に形成されることがある。

【0204】

いくつかの実施形態において、線維化は病的状態によって引き起こされたものであってもよく、たとえば、TGF- β 1などの線維化促進因子が産生される状態、感染症または病態によって引き起こされたものであってもよい。いくつかの実施形態において、線維化は、物理的損傷/刺激、化学的損傷/刺激または環境的損傷/刺激によって引き起こされたものであってもよい。物理的損傷/刺激は、外科手術（たとえば医原的要因）によって引き起こされたものであってもよい。化学的損傷/刺激としては、薬物によって誘導された線維化、たとえば薬物の長期投与などによって誘導された線維化が挙げられ、このような薬物として、プレオマイシン、シクロホスファミド、アミオダロン、プロカインアミド、ペニシラミン、金、ニトロフランチンが挙げられる（Daba et al., Saudi Med J 2004 Jun; 25(6): 700-6）。環境的損傷/刺激としては、石綿繊維またはシリカへの暴露が挙げられる。

10

【0205】

線維化は様々な生体組織で起こりうる。たとえば、線維化は、肺、肝臓（たとえば肝硬変）、腎臓、心臓、血管、眼、皮膚、脾臓、腸管（たとえば大腸または小腸）、脳および骨髄で起こることがある。さらに、多臓器で同時に線維化が起こることがある。

20

【0206】

本発明の実施形態において、線維化は、消化器系臓器（たとえば肝臓、小腸、大腸、脾臓など）の線維化であってもよい。いくつかの実施形態において、線維化は、呼吸器系臓器（たとえば肺）の線維化であってもよい。いくつかの実施形態において、線維化は、循環器系臓器（たとえば心臓または血管）の線維化であってもよい。いくつかの実施形態において、線維化は皮膚の線維化であってもよい。いくつかの実施形態において、線維化は、神経系臓器（たとえば脳）の線維化であってもよい。いくつかの実施形態において、線維化は、泌尿系臓器（たとえば腎臓）の線維化であってもよい。いくつかの実施形態において、線維化は、筋骨格系臓器（たとえば筋組織）の線維化であってもよい。

【0207】

好ましい実施形態のいくつかにおいて、線維化は、心臓線維症、心筋線維症、肝線維症または腎線維症である。いくつかの実施形態において、心臓線維症および心筋線維症は、心筋組織の機能不全もしくは心臓の電気的特性の異常、または心臓壁もしくは心臓弁の肥厚に伴うものである。いくつかの実施形態において、線維化は、心房線維症および/または心室線維症である。心房線維症または心室線維症を治療または予防することによって、心房細動、心室細動または心筋梗塞を発症するリスクまたはこれらの疾患の発症を低減することができる。

30

【0208】

好ましい実施形態のいくつかにおいて、肝線維症は慢性肝疾患または肝硬変に伴うものである。好ましい実施形態のいくつかにおいて、腎線維症は慢性腎疾患に伴うものである。

40

【0209】

本発明に係る線維化を特徴とする疾患/障害としては、肺線維症、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、進行性塊状線維症、強皮症、閉塞性細気管支炎、ヘルマンズキー・パドラック症候群、石綿肺、珪肺症、慢性肺高血圧症、AIDS関連肺高血圧症、サルコイドーシス、間質性肺腫瘍、喘息などの呼吸器疾患；慢性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、住血吸虫性肝疾患、肝硬変；肥大型心筋症、拡張型心筋症（DCM）、心房線維症、心房細動、心室線維症、心室細動、心筋線維症、ブルガダ症候群、心筋炎、心内膜心筋線維症、心筋梗塞、血管線維症、高血圧性心疾患、不整脈源性右室心筋症（ARVC）、尿細管間質性・系球体線維症、アテローム性動脈硬化症、拡張蛇行静脈、脳梗塞などの心血管疾患；グリオーシスやアルツハイマー病などの神経学的疾患；デュシェンヌ型筋ジストロフィー（D

50

MD) やベッカー型筋ジストロフィー (BMD) などの筋ジストロフィー ; クローン病、顕微鏡的大腸炎、原発性硬化性胆管炎 (PSC) などの消化器疾患 ; 強皮症、腎性全身性線維症、皮膚ケロイドなどの皮膚疾患 ; 関節線維症 ; デュピュイトラン拘縮 ; 縦隔線維症 ; 後腹膜線維症 ; 骨髄線維症 ; ペイロニー病 ; 癒着性関節包炎 ; 腎疾患 (たとえば、腎線維症、腎炎症候群、アルポート症候群、HIV関連腎症、多嚢胞腎、ファブリー病、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、ループス腎炎) ; 進行性全身性硬化症 (PSS) ; 慢性移植片対宿主病 ; グレーブス眼症、網膜前線維症 (たとえば糖尿病性網膜症 (DR))、緑内障、網膜下線維症 (たとえば、黄斑変性関連線維症 (たとえば滲出型加齢黄斑変性症 (AMD) に関連した線維症))、黄斑浮腫、ドルーゼン形成、術後線維症 (たとえば白内障手術後の後嚢線維症、または緑内障治療のための線維柱帯切除術後の濾過胞線維症)、結膜線維症、結膜下線維症などの、眼疾患 / 眼障害およびこれらに伴うプロセス ; 関節炎 ; 前腫瘍性線維症および腫瘍性線維症 ; ならびに化学物質または外部からの刺激 (たとえば、がん化学療法、農薬、放射線 / がん放射線療法) によって誘導された線維化が挙げられるが、これらに限定されない。

【0210】

上に挙げた疾患 / 病態の多くは相互に関連していることがわかる。たとえば、心筋梗塞を発症した後に心室線維症が起こることがあり、さらに心室線維症は、DCM、HCMおよび心筋炎とも関連している。

【0211】

特定の実施形態において、前記疾患 / 障害は、肺線維症、心房細動、心室細動、肥大型心筋症 (HCM)、拡張型心筋症 (DCM)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬変、慢性腎疾患、強皮症、全身性硬化症、ケロイド、嚢胞性線維症、クローン病、術後線維症および網膜線維症 (たとえば滲出型加齢黄斑変性 (AMD) に関連した線維症) のいずれか1種であってもよい。

【0212】

線維化は、直接的または間接的に疾患 / 障害を誘導することがあり、かつ / または疾患 / 障害の発症に対する感受性を増加させることもある。たとえば、肝細胞がん (HCC) の80%超は、肝線維症または肝硬変から発症することから (Affo et al. 2016, Annu Rev Pathol.)、肝臓の前がん状態 (PME) における肝線維症の重要な役割が示唆されている。

【0213】

したがって、本発明の抗体または抗体断片は、線維化に関連した疾患 / 障害、および / または線維化が危険因子である疾患 / 障害を治療および予防するための方法において使用される。いくつかの実施形態において、線維化に関連した前記疾患 / 障害または線維化が危険因子である前記疾患 / 障害は、がん、たとえば肝臓がん (たとえば肝細胞がん) である。

【0214】

また、IL-11は、その他の疾患 / 障害の病態にも関与しており、したがって、本発明の抗体および抗体断片は、これらの疾患 / 障害の症状の治療、予防および / または緩和を行う方法においても使用される。

【0215】

IL-11は、様々ながんの発生および進行に関与していることが示唆されている。過去の研究では、IL-11が、STAT3の過剰な活性化を介して、慢性胃炎の促進や、慢性胃炎に伴う胃癌、大腸がん、肝細胞がんおよび乳がんにおける腫瘍形成の促進に重要な役割を果たしていること (Ernst M, et al. J Clin Invest. (2008);118:1727-1738)、IL-11が、JAK-STAT細胞内シグナル伝達経路を惹起することによって腫瘍形成を促進している可能性があること、IL-11が、PI3K-AKT-mTORC1経路を介したシグナル伝達によって転移を促進している可能性があること (Xu et al., Cancer Letters (2016) 373(2): 156-163) が示唆されている。IL-11は、STAT3を介して、生存、増殖、浸潤、血管新生および転移を促進しており、IL-11/GP130/JAK/STAT3シグナル伝達軸は、消化器腫瘍の進行に対して律速因子として機能している可能性があり、IL-11の発現上昇は、乳がん患者

10

20

30

40

50

の予後不良と関連している (Johnstone et al., Cytokine & Growth Reviews (2015) 26(5): 489-498)。また、IL-11は、乳がん幹細胞の動態および腫瘍不均一性に影響を及ぼすことが示されている (Johnstone et al., Cytokine & Growth Reviews (2015) 26(5): 489-498)。近年、IL-11のシグナル伝達は、肺腺癌の化学療法抵抗性に関与することが示唆されており、がん関連線維芽細胞は、IL-11をアップレギュレートし、IL-11/IL-11R/STAT3抗アポトーシスシグナル伝達経路の活性化を介して肺がん細胞に化学療法抵抗性を付与することが見出された (Tao et al. 2016, Sci Rep. 6;6:38408)。IL-11のシグナル伝達は、前がん環境 (PME) および腫瘍微小環境 (TME) において、線維芽細胞から筋線維芽細胞への転換を促進し、線維芽細胞における細胞外マトリックスの産生を促進していると考えられている。

10

【0216】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、がんを治療/予防する方法において使用するために提供される。いくつかの実施形態において、前記がんは、直接的または間接的に炎症および/または線維化を誘導するがんであってもよい。

【0217】

がんは、望ましくない細胞増殖 (もしくは望ましくない細胞増殖によって発症する疾患)、新生物または腫瘍であってもよく、あるいは望ましくない細胞増殖、新生物もしくは腫瘍のリスクの上昇または望ましくない細胞増殖、新生物もしくは腫瘍の素因であってもよい。がんは良性でも悪性でもよく、原発性でも二次性 (転移性) でもよい。新生物または腫瘍は、細胞のどのような異常成長または異常増殖であってもよく、どのような組織でも発生しうる。

20

【0218】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、がんを治療/予防する方法において使用するために提供され、該がんとしては、たとえば、上皮細胞がん、乳がん、消化器がん (たとえば食道がん、胃がん、膵臓がん、肝臓がん (たとえばHCC)、胆嚢がん、結腸直腸がん、肛門がん、消化管カルチノイド腫瘍)、および肺がん (たとえば非小細胞肺がん (NSCLC) または小細胞肺がん (SCLC)) が挙げられる。いくつかの実施形態において、前記がんは、急性炎症および/または慢性炎症を危険因子とするがんである。いくつかの実施形態において、前記がんは、線維化 (たとえば本明細書に記載の線維化) を特徴とする疾患/障害を危険因子とするがんである。

30

【0219】

いくつかの実施形態において、前記がんは、IL-11、IL-11R および/またはgp130の遺伝子またはタンパク質の発現の増加を伴うものであってもよい。たとえば、前記がんの細胞は、同等な非がん性細胞と比較して、IL-11、IL-11R および/またはgp130の発現が増加している場合があるか、またはその他の細胞 (たとえば非がん細胞) によるIL-11、IL-11Rおよび/またはgp130の発現が、がんの非存在下の (たとえば健全なコントロール対象の) 同等な細胞における発現量と比較して増加している場合がある。いくつかの実施形態において、前記がんの細胞は、同等な非がん性細胞と比較してERK経路および/またはSTAT3経路を介したシグナル伝達のレベルが上昇していると判断される場合がある。

40

【0220】

いくつかの実施形態において、前記がんは、IL-11、IL-11R および/またはgp130における変異に伴うものであってもよい。いくつかの実施形態において、このような変異によって、遺伝子もしくはタンパク質の発現量が、このような変異の非存在下で観察される発現量と比較して増加することがあり、またはIL-11/IL-11Rのシグナル伝達のレベルが、このような変異の非存在下で観察されるIL-11/IL-11Rのシグナル伝達のレベルと比較して上昇することがある。

【0221】

また、IL-11は、炎症を特徴とする疾患/障害にも関与していることが示唆されている。IL-11を関節内注射すると、関節の炎症が誘導されることが示されており (Wong et al

50

., Cytokine (2005) 29:72-76)、また、IL-11は、IL-13媒介性組織炎症部位において炎症を誘発することが示されている (Chen et al., J Immunol (2005) 174:2305-2313)。また、IL-11の発現は、アトピー性皮膚炎の慢性皮膚病変において顕著に増加していることが観察されており、気管支炎に関与していることが知られている (Toda et al., J Allergy Clin Immunol (2003) 111:875-881)。IL-11媒介性シグナル伝達は、炎症性腸疾患 (IBD) および喘息に関与している (Putoczki and Ernst, J Leuko Biol (2010) 88(6):1109-1117)。さらに、IL-11は、多発性硬化症の危険因子として特定されており、clinically isolated syndrome (CIS) を呈する患者の脳脊髄液中のIL-11はコントロール対象よりも高く、再発寛解型多発性硬化症を有する患者では再燃中の血清中IL-11量が増加しており、さらに、IL-11は、CD4+T細胞からT_H17表現型への分化を促進していると見られ、T_H17細胞は、多発性硬化症の病因において重要な役割を果たす細胞である (Zhang et al., Oncotarget (2015) 6(32): 32297-32298)。

10

【0222】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、炎症を特徴とする疾患 / 障害を治療または予防する方法において使用するために提供される。いくつかの実施形態において、炎症を特徴とする疾患または障害は、直接的または間接的にがんおよび / または線維化を誘導する疾患 / 障害であってもよい。炎症を特徴とする疾患としては、たとえば、アレルギー性の喘息および気管支炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎およびアレルギー性眼疾患などのアレルギー性炎症；ならびに多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、慢性活動性肝炎、1型糖尿病、セリアック病、グレーブス病、ぶどう膜炎、天疱瘡、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、貧血および自己免疫甲状腺炎などの自己免疫疾患が挙げられる。

20

【0223】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体または抗体断片は、感染症に関連した疾患 / 障害、特に感染症が直接的または間接的に線維化、がんまたは炎症を誘導する疾患 / 障害を治療または予防する方法において使用するために提供される。感染症に関連した疾患は、関連性のある感染因子による感染症により発症または増悪する疾患であってもよく、関連性のある感染因子が危険因子である疾患であってもよい。

【0224】

感染症は、どのような感染症や感染性疾患であってもよく、たとえば細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、寄生虫感染症のいずれであってもよい。特定の実施形態において、前記疾患 / 障害は、ウイルス感染症に伴うものであってもよい。いくつかの実施形態において、慢性 / 持続性感染症、たとえば炎症、がんおよび / または線維化を伴う慢性 / 持続性感染症を治療することが特に望ましい場合がある。

30

【0225】

前記感染症は、慢性感染症、持続性感染症、潜伏性感染症、遅発性感染症のいずれであってもよく、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症または寄生虫感染症に起因するものであってもよい。したがって、治療は、細菌感染性、ウイルス感染性または真菌感染性を有する患者に対して治療を行ってもよい。細菌感染症としては、ヘリコバクター・ピロリによる感染症および結核菌による肺の感染症が挙げられる。ウイルス感染症としては、EBV感染症、HPV感染症、HIV感染症、B型肝炎またはC型肝炎が挙げられる。

40

【0226】

前記治療は、IL-11またはIL-11含有複合体の生物学的活性を抑制することによる前記疾患 / 障害の改善、治療または予防を含んでもよい。このような方法は、本発明の抗体または抗体断片または組成物を投与して、IL-11またはIL-11含有複合体に結合させ、該IL-11またはIL-11含有複合体の生物学的活性を抑制することを含んでもよい。本明細書において、「中和する」とは、IL-11またはIL-11含有複合体の生物学的活性を抑制することを指してもよい。

【0227】

治療方法は、がん治療薬による処置 (たとえば化学療法)、放射線療法または外科手術

50

などの、がんを治療するための慣用的治療法と組み合わせて、生物学的アジュバント（たとえばインターロイキン、サイトカイン、カルメットとゲランの桿菌（BCG）、モノホスホリルリピドAなど）を共投与することを任意で含んでもよい。また、医療処置を行う方法は、自己細胞および／もしくは異種細胞または不死化細胞株を用いた方法を含む、インビボ免疫療法、エクスピボ免疫療法および養子免疫療法を含んでもよい。

【0228】

前記治療は、IL-11媒介性シグナル伝達の過剰な活発化またはIL-11媒介性シグナル伝達の増加に伴う疾患／障害の予防を目的としたものであってもよい。したがって、前記抗体、抗原結合断片およびポリペプチドを使用して、医薬組成物または医薬品を製剤化してもよく、病態の発生に対して対象に予防的処置を行ってもよい。予防的処置は、前記病態の症状が発症する前に行ってもよく、かつ／または疾患または障害のリスクが大きいと考えられる対象に対して行ってもよい。

10

【0229】

抗体、抗原結合断片またはポリペプチドの投与は、個体がベネフィットを得るのに十分な量である「治療有効量」で行うことが好ましい。実際の投与量、投与速度および投与後の時間推移は、処置を受けている疾患の特性および重症度に左右される。治療の処方（たとえば用量の決定など）は、一般医および他の分野の医師の責任で行われ、通常、治療の対象となる疾患、個々の患者の状態、送達部位、投与方法、および医師によく知られているその他の要因を考慮に入れて行われる。上述した技術およびプロトコルの例は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, pub. Lippincott, Williams & Wilkinsに記載されている。

20

【0230】

薬学的に有用な組成物および医薬品の製剤化

本発明の抗体および抗原結合断片は、臨床用の医薬組成物または医薬品として製剤化してもよく、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤またはアジュバントを含んでもよい。

【0231】

前記組成物は、局所投与経路用、非経口投与経路用、全身投与経路用、腔内投与経路用、静脈内投与経路用、動脈内投与経路用、筋肉内投与経路用、髄腔内投与経路用、眼内投与経路用、結膜内投与経路用、腫瘍内投与経路用、皮下投与経路用、経口投与経路用または経皮投与経路（注射または注入を含んでもよい）に製剤化してもよい。好適な製剤は、本発明の抗体または抗体断片を滅菌溶媒中または等張溶媒中に含んでもよい。医薬品および医薬組成物は、液体（ゲルを含む）の形態で製剤化してもよい。液体製剤は、ヒトまたは動物の生体の選択された領域への注射またはカテーテルを介した投与用に製剤化してもよい。

30

【0232】

また、本発明によれば、薬学的に有用な組成物を製造する方法が提供され、該製造方法は、本明細書に記載の抗体または抗原結合断片を単離する工程；および／または本明細書に記載の単離された抗体または抗原結合断片を、薬学的に許容される担体、アジュバント、賦形剤または希釈剤と混合する工程から選択される1つ以上の工程を含んでもよい。

40

【0233】

たとえば、本発明のさらなる態様は、医療処置を行う方法において使用するための医薬品または医薬組成物を製剤化または製造する方法であって、本明細書に記載の抗体または抗原結合断片を薬学的に許容される担体、アジュバント、賦形剤または希釈剤と混合することによって医薬組成物または医薬品を製剤化することを含む方法に関する。

【0234】

検出方法

本明細書に記載の抗体または抗原結合断片は、IL-11に該抗体または抗原結合断片を結合させることを含む方法において使用してもよい。このような方法は、抗体または抗原結合断片とIL-11とが結合した複合体を検出することを含んでもよい。したがって、一

50

実施形態において、IL-11を含む試料またはIL-11を含むと疑われる試料を、本発明に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること、および前記抗体または前記抗原結合断片とIL-11の複合体の形成を検出することを含む方法が提供される。

【0235】

サンドイッチアッセイ（たとえばELISA）などのイムノアッセイを含む好適な方法のフォーマットは当技術分野においてよく知られている。このような方法は、前記抗体／抗原結合断片もしくはIL-11、またはこれらの両方を検出可能な標識（たとえば蛍光標識、ルミネセンス標識または放射性標識）で標識することを含んでいてもよい。IL-11の発現は、たとえば生検により得られた組織試料などを免疫組織化学（IHC）分析することによって測定してもよい。いくつかの実施形態において、前記標識は、放射性ヌクレオチド、陽電子放出核種（たとえば陽電子放射断層撮影（PET）用の陽電子放出核種）、MRI造影剤および蛍光標識から選択してもよい。

10

【0236】

IL-11を介したプロセスのインビトロまたはインビボにおける分析は、陽電子放射断層撮影（PET）、磁気共鳴イメージング（MRI）または、たとえば適切な標識種の検出による蛍光イメージングによる分析を含んでいてもよい。

【0237】

このような方法は、IL-11またはIL-11含有複合体の検出および／または定量が必要な、疾患または状態の診断方法の基礎をなすものであってもよい。また、このような方法は、対象由来の試料に対してインビトロで実施してもよく、または対象由来の試料を処理した後にインビトロで実施してもよい。試料が採取された対象は、インビトロでの診断方法が実施されるまで待機しておく必要はなく、したがって、これらの方法はヒトまたは動物の生体上で実施する必要のない方法であってもよい。

20

【0238】

前記方法は、対象由来の試料中に存在するIL-11またはIL-11含有複合体の量を測定することを含んでいてもよい。前記方法は、診断を確定するまでの過程の一部として、測定された量を基準値または参考値と比較することをさらに含んでいてもよい。本明細書に記載の方法を別の診断検査と併用してもよく、これによって、診断または予後の精度を高めたり、本明細書に記載の試験方法を使用して得られた結果を確認したりすることができる。

【0239】

30

対象由来の試料中に存在するIL-11またはIL-11含有複合体の量は、抗IL-11抗体または抗体断片、たとえば本発明の抗IL-11抗体もしくは抗体断片または組成物による治療に対して対象が応答性を示すかどうかの指標であってもよい。IL-11またはIL-11含有複合体が試料中に高レベルで存在することに基づいて、本明細書に記載の抗IL-11抗体もしくは抗体断片または組成物による治療を行う対象を選択してもよい。したがって、本発明の抗体は、抗IL-11療法による治療を行う対象を選択するために使用してもよい。

【0240】

試料中におけるIL-11またはIL-11含有複合体の検出は、対象における感染性疾患、自己免疫疾患もしくはがん病態の診断、感染性疾患、自己免疫疾患もしくはがん病態に対する素因の診断、または感染性疾患、自己免疫疾患もしくはがん病態の予後の決定（予後判定）を目的として使用してもよい。このような診断または予後は、既存の（以前に診断された）感染性疾患／障害、炎症性疾患／障害もしくは自己免疫疾患／障害またはがん病態に関するものであってもよい。

40

【0241】

試料は、どのような組織または体液から得られたものであってもよい。試料は、一定量の血液；フィブリン塊および血液細胞を除去することによって得られる血液の液体成分を含んでいてもよい、個体の血液から得られた一定量の血清；組織試料もしくは生検試料；胸膜液；脳脊髄液（CSF）；または個体から単離された細胞を含んでいてもよく、これらに由来するものであってもよい。いくつかの実施形態において、前記試料は、前記疾患／障害に罹患した1つの組織または複数の組織（たとえば、前記疾患の症状が現れている1

50

つの組織もしくは複数の組織、または前記疾患／障害の病因に関与する１つの組織もしくは複数の組織）から得られたものであってもよく、これらの組織に由来するものであってもよい。

【０２４２】

本発明の方法は、インビトロで実施することが好ましい場合がある。「インビトロ」は、培養中の細胞を使用した実験を包含し、「インビボ」は、インタクトな多細胞生物を使用した実験および／または処置を包含する。

【０２４３】

併用療法

本発明の抗体、抗原結合断片および組成物は、単独で投与してもよく、別の治療と組み合わせることで投与してもよい。このような併用投与は、治療対象の前記疾患／障害に応じて同時投与により行ってもよく、連続投与により行ってもよい。本発明の抗体もしくは抗体断片または組成物が投与されるその他の治療は、前記疾患／障害の治療または予防を目的としたものであってもよい。いくつかの実施形態において、本発明の抗体もしくは抗体断片または組成物が投与されるその他の治療は、たとえば感染症、炎症および／またはがんの治療または予防を目的としたものであってもよい。

【０２４４】

「同時投与」は、前記抗体、抗原結合断片またはポリペプチドと治療剤とを一緒に投与することを指し、たとえば、両方の薬剤を含有する医薬組成物（複合製剤）として投与すること、または、たとえば同じ動脈、静脈またはその他の血管などを介して、任意で同一投与経路によって、一方の薬剤を投与した直後にもう一方の薬剤を投与することを指してもよい。

【０２４５】

「連続投与」は、前記抗体、抗原結合断片もしくはポリペプチドおよび治療剤のいずれか１つを投与した後、所定の時間間隔を置いてもう一方の薬剤を別に投与することを指す。２種の薬剤を同一経路で投与することは必要とされないが、いくつかの実施形態においては、２種の薬剤を同一経路で投与することが必要とされる。前記時間間隔は、どのような時間間隔であってもよい。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物を用いた治療は、感染症を治療または予防するための薬剤（たとえば抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤または抗寄生虫剤）を併用してもよい。いくつかの実施形態において、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物を用いた治療は、炎症を治療または予防するための薬剤（たとえば非ステロイド系抗炎症剤（NSAID））を併用してもよい。いくつかの実施形態において、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物を用いた治療は、放射線療法（すなわち、電離放射線、たとえばＸ線または線による治療）および／またはがんを治療または予防するための薬剤（たとえば化学療法剤）を併用してもよい。いくつかの実施形態において、本発明の抗体、抗原結合断片または組成物は、免疫療法と組み合わせた治療の一部として投与してもよい。

【０２４７】

治療は、２種以上の薬物の投与を含んでいてもよい。薬物は、治療対象の状態に応じて、単独で投与してもよく、または別の治療と組み合わせ、同時にまたは連続して投与してもよい。

【０２４８】

投与経路

本発明の態様による抗体、抗原結合断片、医薬品および医薬組成物は、様々な投与経路で投与できるように製剤化してもよく、投与経路としては、非経口投与、静脈注射または静脈注入、動脈注射または動脈注入、眼内注射または眼内注入、結膜内注射または結膜内注入、筋肉内注射または筋肉内注入、皮下注射または皮下注入、皮内注射または皮内注入、腫瘍内注射または腫瘍内注入、および経口投与が挙げられるが、これらに限定されない

10

20

30

40

50

。抗体、抗原結合断片、ポリペプチドおよびその他の治療剤は、液体形態または固体形態に製剤化してもよい。液体製剤は、ヒトまたは動物の生体の選択された領域への注射または注入による投与用に製剤化してもよい。

【0249】

キット

本発明の態様のいくつかにおいて、複数の部品からなるキットを提供する。いくつかの実施形態において、該キットは、所定の量の本発明の抗体、断片または組成物を含む少なくとも1個の容器を有していてもよい。前記キットは、医薬品または医薬組成物の形態で前記抗体または抗体断片を提供してもよく、適用疾患または適用障害を治療するための、対象への投与に関する使用説明書を添付して提供してもよい。前記抗体、断片または組成物は、腫瘍または血液への注射または注入に適するように製剤化されていてもよい。

10

【0250】

いくつかの実施形態において、前記キットは、所定の量の別の治療剤（たとえば抗感染剤または化学療法剤）を含む少なくとも1個の容器をさらに含んでいてもよい。このような実施形態において、前記キットは、第2の医薬品または医薬組成物を含んでいてもよく、特定の疾患または状態に対して併用療法が実施できるように、これらの2種の医薬品または医薬組成物を同時にまたは別々に投与してもよい。前記治療剤も、腫瘍または血液への注射または注入に適するように製剤化されていてもよい。

【0251】

対象

20

治療を受ける対象は、動物であってもよく、ヒトであってもよい。対象は哺乳動物であることが好ましく、ヒトであることがより好ましい。対象は非ヒト哺乳動物であってもよいが、ヒトであることがより好ましい。対象は雄性であってもよく、雌性であってもよい。対象は患者であってもよい。対象は、治療を必要とする疾患または状態を有すると診断されたものであってもよく、このような疾患または状態を有している疑いがあるものであってもよい。

【0252】

いくつかの実施形態において、前記対象は、疾患または障害を発症したり、疾患または障害に罹患したりするリスクを有している対象であってもよい。

【0253】

30

タンパク質の発現

細胞における本発明のタンパク質（たとえば前記抗体または抗体断片）の作製に適した分子生物学的技術は、当技術分野においてよく知られており、たとえばSambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989に記載された技術が挙げられる。

【0254】

前記ポリペプチドは、ヌクレオチド配列から発現させてもよい。該ヌクレオチド配列は、細胞中に存在するベクターに含まれていてもよく、細胞のゲノムに組み込まれていてもよい。

【0255】

40

本明細書において「ベクター」は、外因性遺伝物質を細胞中に移入させる媒体として使用されるオリゴヌクレオチド分子（DNAまたはRNA）である。該ベクターは、細胞において遺伝物質を発現させるための発現ベクターであってもよい。このようなベクターは、発現される遺伝子配列をコードするヌクレオチド配列に作動可能に結合されたプロモーター配列を含んでいてもよい。また、ベクターは、終止コドンおよび発現エンハンサーを含んでいてもよい。当技術分野で公知の適切なベクター、プロモーター、エンハンサーおよび終止コドンを使用して、本発明のベクターからポリペプチドを発現させてもよい。好適なベクターとしては、プラスミド、バイナリーベクター、ウイルスベクターおよび人工染色体（たとえば酵母人工染色体）が挙げられる。

【0256】

50

本明細書において「作動可能に連結する」とは、選択されたヌクレオチド配列の発現が調節ヌクレオチド配列（たとえばプロモーターおよび／またはエンハンサー）の影響下または制御下に置かれるように、該選択されたヌクレオチド配列と該調節配列とが共有結合で連結されている状態（これにより発現カセットが形成される）を包含してもよい。したがって、調節配列が、選択されたヌクレオチド配列の転写を誘導することができる場合、該調節配列は、該選択されたヌクレオチド配列に作動可能に連結されている。適切な場合、得られた転写物は次いで所望のタンパク質またはポリペプチドに翻訳されてもよい。

【0257】

ポリペプチドの発現に適した細胞であれば、どのような細胞であっても本発明のポリペプチドの作製に使用してもよい。該細胞は、原核生物細胞であってもよく、真核生物細胞であってもよい。好適な原核生物細胞として、大腸菌が挙げられる。真核生物細胞としては、酵母細胞、植物細胞、昆虫細胞または哺乳動物細胞（たとえばチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞）が挙げられる。原核生物細胞の中には真核生物細胞と同じように翻訳後修飾を行えないものもあるため、前記細胞が原核生物細胞ではない場合もある。さらに、真核生物細胞では非常に高い発現量を得ることが可能であり、適切なタグを用いて真核生物細胞からタンパク質をより容易に精製することができる。また、培地中へのタンパク質の分泌を促進する特定のプラスミドを使用してもよい。

【0258】

目的のポリペプチドを作製する方法は、該ポリペプチドを発現するように改変された細胞の培養または発酵を含んでもよい。この培養または発酵は、栄養素、空気／酸素および／または成長因子を適切に供給したバイオリアクターにおいて行ってもよい。細胞から培養培地／発酵ブロスに分取し、培養培地／発酵ブロス中のタンパク質を抽出し、個々のタンパク質を分離して、分泌されたポリペプチドを単離することによって、分泌されたタンパク質を回収することができる。培養技術、発酵技術および分離技術は、当業者によく知られている。

【0259】

バイオリアクターは、内部で細胞を培養してもよい1個以上の容器を含む。バイオリアクターへと反応物を連続的に流入させ、かつバイオリアクターから培養細胞を連続的に還流させることによって、バイオリアクターにおける培養を連続的に行ってもよい。別法として、バッチ方式で培養を行ってもよい。培養細胞に対して最適な条件を提供できるように、容器内におけるpH、酸素、流入および流出の流速ならびに攪拌などの環境条件をバイオリアクターにおいて監視し、制御する。

【0260】

目的のポリペプチドを発現する細胞を培養した後、該ポリペプチドを単離することが好ましい。当技術分野において公知の、細胞培養からポリペプチドを分離する適切な方法であれば、どのような方法を使用してもよい。培養物から目的のポリペプチドを単離するためには、まず目的のポリペプチドを含有する培地から培養細胞を分離することが必要とされる場合がある。目的のポリペプチドが細胞から分泌される場合、分泌されたポリペプチドを含む培養培地から前記細胞を遠心分離により分離してもよい。目的のポリペプチドが細胞内に集積している場合、遠心分離を行う前に、たとえば超音波処理、急速凍結融解または浸透圧溶解を用いて細胞を破壊する必要がある。遠心分離によって、培養細胞または培養細胞残渣を含有するペレット、および培養培地と目的のポリペプチドを含有する上清が得られる。

【0261】

次いで、その他のタンパク質や非タンパク質成分を含有している可能性のある上清または培養培地から目的のポリペプチドを単離することが望ましい場合がある。上清または培養培地からポリペプチド成分を分離する一般的な手法は、沈殿による方法である。様々な濃度の沈殿剤（硫酸アンモニウムなど）を使用して、異なる溶解度を有する様々なポリペプチド／タンパク質を沈殿させる。たとえば、低濃度の沈殿剤を使用すると、水溶性タンパク質が抽出される。したがって、濃度を徐々に上げて沈殿剤を添加することによって、

10

20

30

40

50

溶解度が異なるタンパク質を区別してもよい。次いで、透析することによって、分離されたタンパク質から硫酸アンモニウムを除去してもよい。

【0262】

種々のポリペプチド/タンパク質を区別する他の方法も当技術分野において知られており、たとえばイオン交換クロマトグラフィーやサイズ排除クロマトグラフィーが挙げられる。これら方法は、沈殿に代わる方法として使用してもよく、あるいは沈殿を行った後に実施してもよい。

【0263】

目的のポリペプチドが培養物から単離された後、タンパク質の濃縮が必要とされる場合もある。目的のタンパク質を濃縮するための様々な方法が当技術分野において知られており、たとえば限外濾過や凍結乾燥が挙げられる。

【0264】

配列同一性

アミノ酸配列同一性(%)またはヌクレオチド配列同一性(%)を決定するためのアラインメントは、当業者に知られている様々な方法で行うことができ、たとえば、ClustalW 1.82ソフトウェア、T-coffeeソフトウェアまたはMegalign (DNASTAR) ソフトウェアなどの一般公開されているコンピュータソフトウェアを使用して行うことができる。このようなソフトウェアを使用する場合、たとえばギャップペナルティや伸長ペナルティなどにおいてデフォルトパラメータを使用することが好ましい。ClustalW 1.82のデフォルトパラメータは、タンパク質ギャップオープンペナルティ = 10.0、タンパク質ギャップ伸長ペナルティ = 0.2、タンパク質マトリックス = Gonnet、タンパク質 / DNA ENDGAP = -1、タンパク質 / DNA GAPDIST = 4である。

【0265】

本発明は、本明細書に記載の態様や好ましい特徴の組み合わせを包含し、そのような組み合わせが明らかに許容できない場合や明らかに回避すべき場合は除かれる。

【0266】

本明細書において使用された節の見出しは、本発明を系統立てて述べることを目的として設けられており、本明細書に記載の主題を制限するものであると解釈すべきではない。

【0267】

本発明の態様および実施形態を、添付の図面を参照しながら一例として以下に述べる。さらなる態様および実施形態は、当業者であれば容易に理解できるであろう。本明細書において引用された文献はいずれも、本明細書の一部を構成するものとして援用される。

【0268】

後述の請求項を包含する本明細書を通して、特に記載がない限り、「含む (comprise)」という用語、ならびにこの変化形である「含む (comprises)」および「含んでいる (comprising)」という用語は、記載の構成要素もしくは工程または構成要素群もしくは工程群を包含すると理解されるが、記載されているもの以外の構成要素もしくは工程または構成要素群もしくは工程群を除外するものではない。

【0269】

本明細書および添付の請求項において使用されているように、単数形の「a」、「an」および「the」は、明確な記載がない限り、複数のものを含むことに留意されたい。本明細書において数値範囲は、「おおよその (about)」特定の値、および/または「おおよその」特定の値から「おおよその」別の特定の値までの範囲として示される。このような範囲が記載されている場合、別の一実施形態は、概数ではない前記特定の値、および/または概数ではない前記特定の値から前記別の特定の値までの範囲を含む。同様に、「約 (about)」という先行詞を使用することによって、特定の値がおおよその値として記載されている場合、概数ではない前記特定の値によって別の一実施形態を構成することができる。と理解される。

【0270】

以下、添付の図面を参照しながら、本発明の原理を示す実施形態および実験を説明する。

【図面の簡単な説明】

【0271】

【図1】160人のドナーから得たヒト心房線維芽細胞にTGF- β 1で刺激を与えるか、あるいは刺激を与えずに分析した網羅的トランスクリプトームシーケンシング解析の全リードを示すグラフである。

【0272】

【図2】元の組織（ヒト心房組織試料、 $n = 8$ ）および刺激していない初代線維芽細胞培養をRNA-seq解析することによって測定した内皮細胞マーカー遺伝子、心筋細胞マーカー遺伝子および線維芽細胞マーカー遺伝子の発現を示すグラフである。（A）PECAM1、（B）MYH6、（C）TNNT2、（D）COL1A2および（E）ACTA2をそれぞれ示す。

10

【0273】

【図3】TGF- β 1刺激に応答した線維芽細胞におけるIL-11の発現のアップレギュレーションを示すグラフである。（A、B）線維化における遺伝子発現のfold changeを示すグラフであり、TGF- β 1処理に応答してIL-11遺伝子が最もアップレギュレートされている。（C）TGF- β 1刺激に応答した線維芽細胞によるIL-11の分泌を示す。（D）健常者の組織、TGF- β 1で刺激した心房線維芽細胞および刺激しなかった心房線維芽細胞におけるIL-11遺伝子の発現の比較を示す。（E）RNA-seqで測定したIL-11発現のfold change値と、qPCRで測定したIL-11発現のfold change値の対応関係を示す。

【0274】

20

【図4】初代線維芽細胞において様々な線維化促進性サイトカインによって誘導されたIL-11の分泌をELISAで測定した結果を示すグラフである。（A）TGF- β 1、ET-1、AngII、PDGF、OSMおよびIL-13はいずれもIL-11の分泌を誘導し、さらに、IL-11は、正のフィードバックループを形成してIL-11の発現を誘導する。（B）ELISAでは、細胞から分泌された天然のIL-11のみが検出され、IL-11刺激条件に使用した組換えIL-11は検出されないことを示したグラフである。（C）、（D）組換えIL-11で細胞を刺激し、グラフに示した時間点においてELISAでIL-11 RNAを測定し、細胞培養上清中の天然のIL-11タンパク質量を測定した。

【0275】

【図5】TGF- β 1またはIL-11による刺激に応答した心房線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成、ECMの産生およびサイトカインの発現を示すグラフおよび写真である。（A）初代心房線維芽細胞をTGF- β 1またはIL-11で刺激した後、 α -SMA、コラーゲンまたはペリオスチンを染色して蛍光顕微鏡検査法で測定することによって分析した、初代心房線維芽細胞からの筋線維芽細胞の形成およびECMの産生を示す。（B）シリウスレッド染色によって測定した細胞培養上清中のコラーゲン含量を示す。線維化マーカーである（C）IL-6、（D）TIMP1および（E）MMP2の分泌をELISAで測定した結果を示す。（F）ヒト組換えIL-11またはマウス組換えIL-11で刺激したマウス線維芽細胞の活性化を示す。 $*P < 0.05$ 、 $**P < 0.01$ 、 $***P < 0.001$ 、 $****P < 0.0001$ [平均値 \pm SD、Dunnett検定]。

30

【0276】

【図6】IL-11の線維化促進作用を示すグラフである。（A）様々な組織に由来するマウス線維芽細胞はIL-11で活性化することができ、活性化されたマウス線維芽細胞はECMの産生増加を示す。[平均値 \pm SD、Dunnett検定]。組換えIL-11またはAngIIをマウスに注射すると、（B）臓器の重量が増加し [平均値 \pm SEM]、（C）（HPA（ヒドロキシプロリン定量）アッセイで測定した）コラーゲン含量が増加する。 $*P < 0.05$ 、 $**P < 0.01$ 、 $***P < 0.001$ 、 $****P < 0.0001$ [平均値 \pm SD、Dunnett検定]。

40

【0277】

【図7】線維芽細胞に対してTGF- β 1が線維化促進作用を発揮するためにはIL-11が必要であることを示すグラフおよび写真である。（A）TGF- β 1による刺激の存在下または非存在下、および抗IL-11中和抗体もしくはアイソタイプコントロールIgGの存在下または非存在下において初代心房線維芽細胞をインキュベートし、（A） α -SMA、（B）EdUまたは

50

(C) ペリオスチンを染色して蛍光顕微鏡検査法で測定することによって、筋線維芽細胞の形成およびECMの産生を調べた結果を示す。(D~F) 線維化マーカーである(D) IL-6、(E) TIMP1および(F) MMP2の分泌をELISAで分析した結果を示す。蛍光強度は、刺激しなかったコントロール群に対して正規化した。[平均値±SD、Dunnett検定]*P 0.05、**P 0.01、***P 0.001または****P 0.0001。

【0278】

【図8】IL-11の中和がTGF- β 1誘導性コラーゲン産生に及ぼす効果を示したグラフおよび写真を示す。TGF- β 1による刺激の存在下または非存在下、および抗IL-11中和抗体もしくはアイソタイプコントロールIgGの存在下または非存在下において心臓線維芽細胞をインキュベートし、(A) Operettaアッセイまたは(B) シリウスレッド染色によって心臓線維芽細胞によるコラーゲンの産生を測定した。[平均値±SD、Dunnett検定]*P 0.05、**P 0.01、***P 0.001または****P 0.0001。

【0279】

【図9】様々なIL-11アンタゴニストおよびIL-11Rアンタゴニストの線維化抑制能を示すグラフである。IL-11に対する中和抗体、IL-11Rに対する中和抗体、IL-11と結合するIL-11デコイ受容体分子、IL-11の発現をダウンレギュレートするsiRNA、またはIL-11RAの発現をダウンレギュレートするsiRNAでヒト心房線維芽細胞を処理して、インビトロでの線維芽細胞におけるTGF- β 1誘導性線維化促進反応に対する効果を分析した。[平均値±SD、Dunnett検定]*P 0.05、**P 0.01、***P 0.001または****P 0.0001。

【0280】

【図10】IL-11RAノックアウトマウスから得た線維芽細胞が線維化促進処理に対して示した反応を示す棒グラフである。IL-11RA WT (+/+) マウス、ヘテロ欠損 (+/-) マウスまたはホモ欠損 (-/-) マウスから得た線維芽細胞を、TGF- β 1、IL-11またはAngII (5ng/ml) の存在下で24時間インキュベートした。(A) SMA含量の分析によって測定した筋線維芽細胞の割合(%)、(B) EdUの染色によって測定した増殖細胞の割合(%)、(C) コラーゲン含量、および(D) ペリオスチンの検出によって測定したECMの産生を示す[平均値±SD]。

【0281】

【図11】IL-11の中和が、様々な線維化促進刺激に応答した線維化に及ぼす効果を示すグラフである。様々な線維化促進因子の存在下/非存在下、および抗IL-11中和抗体またはpan抗TGF- β 1抗体の存在下/非存在下において、線維芽細胞をインビトロ培養し、(A) コラーゲンの産生と(B) SMA発現の分析により測定した筋線維芽細胞の形成とを評価した。[平均値±SD、Dunnett検定]*P 0.05、**P 0.01、***P 0.001または****P 0.0001。

【0282】

【図12】AngIIで処置したWTマウスおよびIL-11RA (-/-) マウスの心房および心臓における線維化マーカーの発現を示す棒グラフである。(A) ヒドロキシプロリン定量アッセイで測定したコラーゲン含量を示す。(B) コラーゲン(Col1A2)の発現を示す。(C) SMA(ACTA2)の発現を示す。(D) フィブロネクチン(Fn1)の発現を示す。

【0283】

【図13】IL-11RA-/-マウスの(A) 肺、(B) 皮膚および(C) 眼の線維化をIL-11RA+/+マウスと比較して分析するための実験操作の概要を示す。

【0284】

【図14】遺伝子発現のfold changeを示す散布図である。(A) TGF- β 1、IL-11、またはTGF- β 1とIL-11の組み合わせで刺激した線維芽細胞における遺伝子発現のfold changeを示す。(B) TGF- β 1で刺激したIL-11RA+/+マウスおよびIL-11RA-/-マウスから得た線維芽細胞における遺伝子発現のfold changeを示す。

【0285】

【図15】ヒト抗IL-11抗体クローンの軽鎖可変ドメインの配列を示す。CDRに下線を引き、別個に示す。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 6 】

【 図 1 6 】 ヒト抗IL-11抗体クローンの重鎖可変ドメインの配列を示す。CDRに下線を引き、別個に示す。

【 0 2 8 7 】

【 図 1 7 】 ヒト抗IL-11抗体クローンの軽鎖のCDR配列を示す表である。

【 0 2 8 8 】

【 図 1 8 】 ヒト抗IL-11抗体クローンの重鎖のCDR配列を示す表である。

【 0 2 8 9 】

【 図 1 9 】 ヒト抗IL-11抗体クローンの軽鎖のCDR配列およびコンセンサス配列を示す表であり、(A) はLC-CDR1を示し、(B) はLC-CDR2を示し、(C) はLC-CDR3を示す。

10

【 0 2 9 0 】

【 図 2 0 】 ヒト抗IL-11抗体クローンの重鎖のCDR配列およびコンセンサス配列を示す表であり、(A) はHC-CDR1を示し、(B) はHC-CDR2を示し、(C) はHC-CDR3を示す。

【 0 2 9 1 】

【 図 2 1 】 ヒトIL-11とマウスIL-11の両方に結合することができるヒト抗ヒトIL-11抗体の特定に使用したパニング法をまとめた表である。

【 0 2 9 2 】

【 図 2 2 】 8 6 種のヒト抗IL-11抗体候補についてELISAアッセイで測定したヒトIL-11およびマウスIL-11に対する結合シグナルの強度を示す散布図である。

20

【 0 2 9 3 】

【 図 2 3 】 5 6 種のヒト抗ヒトIL-11抗体クローンをまとめた表である。

【 0 2 9 4 】

【 図 2 4 】 ヒト抗IL-11抗体の存在下においてヒト心房線維芽細胞をTGF β 1で刺激し、該細胞におけるインビトロでのヒト抗IL-11抗体によるIL-11媒介性シグナル伝達の抑制をSMA陽性細胞の割合(%)のfold changeとして測定し、コントロール(非刺激)線維芽細胞と比較した結果を示す棒グラフである。(A) 非刺激細胞(= 1) に対する SMA陽性細胞の割合のfold changeを示す棒グラフである。(B) SMA陽性細胞(活性化線維芽細胞) の割合(%)を示す棒グラフである。

30

【 0 2 9 5 】

【 図 2 5 】 ヒト抗IL-11抗体の存在下において(A) マウス心房線維芽細胞および(B) マウス皮膚線維芽細胞をTGF β 1で刺激し、各細胞におけるインビトロでのヒト抗IL-11抗体によるIL-11媒介性シグナル伝達の抑制を SMA陽性細胞の割合(%)のfold changeとして測定し、コントロール(非刺激)線維芽細胞と比較した結果を示す棒グラフである。

【 0 2 9 6 】

【 図 2 6 】 ヒト抗IL-11抗体の存在下においてヒト心房線維芽細胞をhyper IL-11で刺激し、該細胞におけるインビトロでのヒト抗IL-11抗体によるhyper IL-11媒介性IL-11トランスシグナリングの抑制を SMA陽性細胞の割合(%)のfold changeとして測定し、コントロール(非刺激)線維芽細胞と比較した結果を示す棒グラフである。

40

【 0 2 9 7 】

【 図 2 7 】 前記 5 6 種のヒト抗IL-11抗体を使用した図 2 4 ~ 図 2 6 のfold changeデータをまとめた表である。1 ~ 5 6 の番号を付した抗体候補は、図 2 3 に示したクローンの番号に対応する。業界基準の抗体は、マウスモノクローナル抗IL-11 IgG2A(クローン#2 2626 ; カタログNo.MAB218 ; R&Dシステムズ、米国ミネソタ州) である。

【 0 2 9 8 】

【 図 2 8 】 ELISA分析により測定したヒトIL-11に対するヒト抗IL-11抗体の結合を示すグラフである。(A) クローンYU45-A3、YU45-A10、YU45-D11、YU45-E11、YU45-D12およびYU33-A2(IgG) のELISAの結果を示す。(B) クローンYU45-G1、YU45-B2、YU45-A5、YU45-E3、YU45-F8およびYU33-H3(IgG) のELISAの結果を示す。

50

(C) クローン YU45-G8、YU45-F9、YU45-H10、YU45-F2、YU45-H3 および YU33-E3 (IgG) の ELISA の結果を示す。(D) クローン YU45-A8、YU45-B5、YU45-D9、YU45-G7、YU45-B6 および YU45-F9 の ELISA の結果を示す。(E) クローン YU45-F5、YU46-B5、YU45-C1、YU46-A8、YU46-B6 および YU45-F9 の ELISA の結果を示す。(F) クローン YU46-E3、YU46-G8、YU46-D3、YU45-B6、YU45-C1 および YU45-F9 の ELISA の結果を示す。

【 0 2 9 9 】

【 図 2 9 】 ELISA 分析により測定した IL-11 に対するヒト抗 IL-11 抗体の結合の EC_{50} 値をまとめた表である。

【 0 3 0 0 】

【 図 3 0 】 抗体の軽鎖シャッフリングのプロセスを示した概要図である。

【 0 3 0 1 】

【 図 3 1 】 前記 1 6 種のマウス抗ヒト IL-11 抗体クローンをまとめた表である。

【 0 3 0 2 】

【 図 3 2 】 マウス抗 IL-11 抗体の存在下においてヒト心房線維芽細胞を TGF β 1 で刺激し、該細胞におけるインビトロでのマウス抗 IL-11 抗体による IL-11 媒介性シグナル伝達の抑制を SMA 陽性細胞の割合 (%) の fold change として測定し、コントロール (非刺激) 線維芽細胞と比較した結果を示す棒グラフである。

【 0 3 0 3 】

【 図 3 3 】 マウス抗 IL-11 抗体の存在下においてマウス心房線維芽細胞を TGF β 1 で刺激し、該細胞におけるインビトロでのマウス抗 IL-11 抗体による IL-11 媒介性シグナル伝達の抑制を SMA 陽性細胞の割合 (%) の fold change として測定し、コントロール (非刺激) 線維芽細胞と比較した結果を示す棒グラフである。

【 0 3 0 4 】

【 図 3 4 】 マウス抗 IL-11 抗体の存在下においてヒト心房線維芽細胞を hyper IL-11 で刺激し、該細胞におけるインビトロでのマウス抗 IL-11 抗体による hyper IL-11 媒介性 IL-11 トランスシグナリングの抑制を、細胞培養上清中の MMP2 量の fold change として測定し、コントロール (非刺激) 線維芽細胞と比較した結果を示す棒グラフである。

【 0 3 0 5 】

【 図 3 5 】 前記 1 6 種のマウス抗 IL-11 抗体を使用した図 3 2 ~ 図 3 4 の fold change データをまとめた表である。1 ~ 16 の番号を付した抗体候補は、図 3 1 に示したクローンの番号に対応する。業界基準の抗体は、マウスモノクローナル抗 IL-11 IgG2A (クローン #22626 ; カタログ No. MAB218 ; R&D システムズ、米国ミネソタ州) である。

【 0 3 0 6 】

【 図 3 6 】 iQue 分析により測定したヒト IL-11 に対するマウス抗 IL-11 抗体の結合性を示す表および棒グラフである。(A) は、実験結果をまとめた表である。(B) は、陽性コントロールである抗 FLAG 抗体 (100%) に対する相対結合強度を示す棒グラフである。各番号は、図 3 5 に示したクローンに対応する。

【 0 3 0 7 】

【 図 3 7 】 葉酸塩で誘導した腎線維化に対する IL-11RA ノックアウトの効果を、腎組織中のコラーゲン含量を測定することによって評価した結果を示すグラフである。

【 0 3 0 8 】

【 図 3 8 】 線維柱帯切除術 (濾過手術) 後の眼における創傷治癒および線維化に対する IL-11RA ノックアウトの効果を示す写真である。(A) 濾過手術の 7 日後の IL-11RA +/+ (WT) マウスおよび IL-11RA -/- (KO) マウスの眼切片を示す。(B) ピクロシウスレッド / 偏光法 (Szendroi et al. 1984, Acta Morphol Hung 32, 47-55) で評価したコラーゲン線維の成熟を示す。KO マウスよりも WT マウスにおいて線維化が多く観察される。

【 0 3 0 9 】

【 図 3 9 】 肝線維芽細胞に対して TGF β 1 が線維化促進作用を発揮するためには IL-11 が必要であることを示すグラフである。TGF β 1 による刺激の存在下または非存在下、および

10

20

30

40

50

抗IL-11中和抗体もしくはアイソタイプコントロールIgGの存在下または非存在下において初代ヒト肝線維芽細胞をインキュベートし、(A) α -SMA陽性細胞、(B) EdU陽性細胞、(C) コラーゲン陽性細胞および(D) ペリオスチン陽性細胞のそれぞれの割合を分析することによって初代ヒト肝線維芽細胞の活性化および増殖を測定し、刺激していない細胞(ベースライン)と比較した。[平均値 \pm SD、Dunnett検定]*P 0.05、**P 0.01、***P 0.001または****P 0.0001。

【0310】

【図40】皮膚線維芽細胞においてTGF- β 1が線維化促進作用を発揮するためにはIL-11が必要であることを示す棒グラフである。TGF- β 1による刺激の存在下または非存在下、および抗IL-11中和抗体の存在下または非存在下においてマウス皮膚線維芽細胞を培養し、 α -SMA陽性細胞(活性化線維芽細胞)の割合(%)を分析することによってマウス皮膚線維芽細胞の活性化を測定した。

10

【0311】

【図41】IL-11のシグナル伝達の存在下または非存在下における、肺線維芽細胞の遊走を示す棒グラフである。IL-11RA+/+(WT)マウスおよびIL-11RA-/- (KO)マウスから得た肺線維芽細胞の遊走を、刺激の非存在下またはTGF- β 1もしくはIL-11による刺激の存在下においてインビトロスクラッチアッセイで分析した。

【0312】

【図42】hyper IL-11に応答した線維芽細胞の活性化を示すグラフである。グラフに示した量(ng/ml)のhyper IL-11または組換えIL-11で細胞を刺激し、 α -SMA陽性細胞の割合(%)を分析することによって、線維芽細胞の活性化を測定した。(A)および(B)は、2つの異なる実験の結果を表す。

20

【0313】

【図43】hyper IL-11によって誘導された初代線維芽細胞におけるIL-11の分泌を示すグラフである。hyper IL-11で細胞を刺激し、グラフに示した時間点において細胞培養上清中のIL-11 RNA量および天然のIL-11タンパク質量をELISAで測定した。

【0314】

【図44】軽鎖シャッフリング後のヒト抗IL-11抗体クローンの軽鎖可変ドメインの配列を示す。CDRに下線を引き、別個に示す。

【0315】

【図45】軽鎖シャッフリング後のヒト抗IL-11抗体クローンの重鎖可変ドメインの配列を示す。CDRに下線を引き、別個に示す。

30

【0316】

【図46】軽鎖シャッフリング後のヒト抗IL-11抗体クローンの軽鎖のCDR配列を示す表である。

【0317】

【図47】軽鎖シャッフリング後のヒト抗IL-11抗体クローンの重鎖のCDR配列を示す表である。

【0318】

【図48】軽鎖シャッフリング後のヒト抗IL-11抗体クローンの軽鎖のCDR配列およびコンセンサス配列を示す表であり、(図48A)はLC-CDR1を示し、(図48B)はLC-CDR2を示し、(図48C)はLC-CDR3を示す。

40

【0319】

【図49】軽鎖シャッフリング後のヒト抗IL-11抗体クローンの重鎖のCDR配列およびコンセンサス配列を示す表であり、(図49A)はHC-CDR1を示し、(図49B)はHC-CDR2を示し、(図49C)はHC-CDR3を示す。

【0320】

【図50】軽鎖シャッフリング後のヒト抗IL-11抗体クローンの一本鎖可変領域抗体断片(scFv)のアミノ酸配列を示す。

【0321】

50

【図 5 1】軽鎖シャッフリング後のヒト抗IL-11抗体クローンのscFvをコードするヌクレオチド配列を示す。

【0 3 2 2】

【図 5 2】軽鎖シャッフリングを行った後に、ヒトIL-11とマウスIL-11の両方に結合することができるヒト抗ヒトIL-11抗体を特定するために使用したパニング法をまとめた表である。

【0 3 2 3】

【図 5 3】軽鎖シャッフリングにより得られたヒト抗IL-11抗体について、ヒトIL-11およびマウスIL-11に対する結合シグナルをELISAアッセイにより測定した結果を示す散布図である。ヒトIL-11およびマウスIL-11に対する結合において交差反応性を示す 6 6 種の抗体が特定された（黒色の丸印）。マウスIL-11に対してのみ結合性を示す抗体は灰色の丸印で示す。

【0 3 2 4】

【図 5 4】軽鎖シャッフリングにより得られた 6 4 種のユニークなヒト抗IL-11抗体について、ヒトIL-11およびマウスIL-11に対する結合シグナルをELISAアッセイにより測定した結果を示す棒グラフ（図 5 4 A）および表（図 5 4 B）である。

【0 3 2 5】

【図 5 5】グラフに示した軽鎖シャッフリング抗IL-11抗体のヒトIL-11に対する結合のEC₅₀値（ng/ml）をELISAにより求めた結果を示す棒グラフである。

【0 3 2 6】

【図 5 6】TGF- β 1に応答したヒト心房線維芽細胞におけるMMP2分泌に対する抗IL-11抗体の効果を示す棒グラフである。図 5 6 Aおよび図 5 6 Bは、2つの別の実験の結果を示す。グラフに示した軽鎖シャッフリング抗IL-11抗体またはヒトIgG1アイソタイプコントロールの存在下において、TGF- β 1（5ng/ml）を添加して細胞を24時間培養した。TGF- β 1の非存在下かつヒトIgG1アイソタイプコントロールの存在下で細胞を培養して、基底レベルでのMMP2の分泌を測定した。一方の水平線は、ヒトIgG1アイソタイプコントロール抗体の存在下、かつTGF- β 1の非存在下において24時間培養したヒト心房線維芽細胞における基底レベルでのMMP2の分泌を示し（NEG）、他方の水平線は、ヒトIgG1アイソタイプコントロール抗体と5ng/mlのTGF- β 1の存在下で24時間培養したヒト心房線維芽細胞におけるMMP2の分泌を示す（POS）。

【0 3 2 7】

【図 5 7】グラフに示した軽鎖シャッフリング抗IL-11抗体クローンの機能分析に関する図 5 5 および図 5 6 の結果をまとめた表である。N.D. = 測定されず。

【0 3 2 8】

【図 5 8 A - 5 8 B】異なる処置を行った腎線維化マウスモデルから得た腎切片の組織学的分析の結果を示す写真およびグラフである。溶媒（0.3M NaHCO₃）に溶解した葉酸（FA、180mg/kg）をマウスに腹腔内（IP）注射して腎線維化を誘導した。コントロールマウスには溶媒のみを投与した。葉酸で損傷を誘導した1日後から、アイソタイプコントロールIgG2（20mg/kg、週3回、腹腔内投与）または抗IL-11抗体（20mg/kg、週3回、腹腔内投与）をマウスに投与し、実験期間中にわたって投与を継続した。葉酸により腎損傷を誘導してから28日後にマウスを殺し、マッソン・トリクローム染色を使用して線維化の組織学的分析を行った。（図 5 8 A）マッソン・トリクローム染色を行った腎切片の写真を示す。コラーゲンを含有する線維化領域は暗く染まっており、これに対して健全領域は明るく染まっている。（図 5 8 B）腎臓全体の面積に占める割合（%）として示したコラーゲン領域の半定量分析を示すグラフである。（グラフ）***：P < 0.001、FA+IgGとの比較、ANOVA。

【0 3 2 9】

【図 5 9】異なる処置を行った腎線維化マウスモデルにおける尿中アルブミン/クレアチン比を示すグラフである。溶媒（0.3M NaHCO₃）に溶解した葉酸（FA、180mg/kg）をマウスに腹腔内（IP）注射して腎線維化を誘導した。コントロールマウスには溶媒のみ

10

20

30

40

50

を投与した。葉酸で損傷を誘導した1日後から、アイソタイプコントロールIgG2 (20mg/kg、週3回、腹腔内投与) または抗IL-11抗体 (20mg/kg、週3回、腹腔内投与) を葉酸処置マウスに投与し、実験期間中にわたって投与を継続した。マウスを代謝ケージに入れ、メーカーの説明書に従って市販アッセイ (Abcam) を用いて尿中クレアチニンおよび尿中アルブミンを測定した。***: P 0.001、FA+IgGとの比較、ANOVA。

【0330】

【図60】異なる処置を行った腎線維化マウスモデルにおける腎組織中の総コラーゲン量を示すグラフである。溶媒 (0.3M NaHCO₃) に溶解した葉酸 (FA、180mg/kg) をマウスに腹腔内 (IP) 注射して腎線維化を誘導した。コントロールマウスには溶媒のみを投与した。実験の1日目から、アイソタイプコントロールIgG2 (20mg/kg、週3回) または様々な用量 (20mg/kg × 週3回; 10mg/kg × 週3回; 10mg/kg × 週2回; 5mg/kg × 週3回; 5mg/kg × 週2回; 1mg/kg × 週2回) の抗IL-11中和抗体を処置群のマウスに腹腔内投与した。注射の28日後にマウスを殺し、メーカーのプロトコルに従って、Quickzymeトータルコラーゲン定量アッセイキット (Quickzyme Biosciences) を使用したヒドロキシプロリンアッセイにより腎臓の線維化を分析した (μg/g)。**: P 0.01; ***: P 0.001、FA+IgGとの比較、ANOVA。

【0331】

【図61A - 61B】異なる処置を行った急性腎損傷マウスモデルから得た腎切片の組織学的分析の結果を示す写真およびグラフである。(図61A) マウスの一方の尿管に偽手術または尿管閉塞術を行った。IgGまたは抗IL-11抗体をマウスに投与し (手術日の-1日目、1日目、3日目、5日目: 20mg/kg)、損傷を受けた腎臓 (UUO IgG、IL-11) または反対側 (Con) の損傷を受けていない腎臓 (Con IgG、IL-11) を手術の7日後に摘出した。(図61B) 実験条件を盲検化して、尿円柱、尿細管萎縮または尿細管拡張の組織分析により尿管損傷の半定量的評価を実施した (尿管損傷スコア: 0: なし; 1: 極小; 2: 軽度; 3: 中程度; 4: 重度)。*: P 0.05、UUO IgGとの比較、ANOVA。

【0332】

【図62】ヒト肝臓試料中のIL-11のELISAおよびウエスタンブロットの結果を示す写真である。肝臓手術を受けた患者から得た肝臓試料を使用して、ウエスタンブロット分析を行った。GAPDHのプロットングを、ローディングコントロールとして使用した。正常ヒト肝臓 (NHL) から得た試料は、IL-11タンパク質の量が少なく、これに対して、アルコール性肝疾患 (ALD)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) または非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を含む線維性肝疾患の患者から得た試料では、IL-11量が多かった。

【0333】

【図63】異なる処理を行ったヒトPCLS試料におけるIL-11の分泌をELISAで分析した結果を示す棒グラフである。

【0334】

【図64A - 64B】異なる処置を行った非アルコール性脂肪性肝炎マウスモデルから得た肝組織を分析した結果を示す写真およびグラフである。糖尿病マウス (db/db、レプチン受容体欠損) に、通常の食餌 (左側、丸印) またはNASH誘導性 (メチオニン/コリン欠乏 (MCD)) 食餌を与えて8週間飼育した。8週間のNASH食餌期間のうち最後の3週間にわたって抗IL-11中和抗体をマウスの一群に投与した (20mg/kg、週3回、腹腔内投与)。肝試料の写真を撮影し (図64A)、肝組織1mgあたりのコラーゲン含量を評価した (図64B)。各ドットは一匹のマウスを表す。グラフ上にP値を示す (ANOVA)。

【0335】

【図65A - 65B】異なる処置を行った網膜線維化マウスモデルにおいて眼線維化を分析した結果を示す棒グラフおよび写真である。マウス (1群あたり10匹) にレーザーを照射して網膜損傷を誘導し (網膜1枚あたり4個の熱傷)、1日目、7日目、14日目および21日目に0.5 μgの抗IL-11抗体またはIgGコントロール抗体を眼内投与した。28日目に眼を摘出し、組織分析を行った。熱傷部位の線維化面積をマッソン・トリクローム

染色により測定した。(図65A)コントロール(IgG)処置マウスまたは抗IL-11(IL11)処置マウスにおいて線維化面積を測定した結果を示す棒グラフである。(図65B)コントロール抗体で処置した眼(IGG、上パネル)または抗IL-11で処置した眼(IL11、下パネル)における線維化部位を染色した結果を示す代表的な写真である。

【0336】

【図66A - 66C】異なる処置を行った皮膚線維化マウスモデルにおける皮膚線維化の分析の概要、写真および棒グラフである。(図66A)様々な処置群に対する実験手順の概略図である。第1群および第2群は、ブレオマイシン(BLM)と、抗IL-11抗体(第1群)またはIgGコントロール抗体(第2群)とで処置した。第3群には溶媒(PBS)のみを注射したところ、線維化を発症しなかった。(図66B)注射部位から等距離の皮膚片におけるマッソン・トリクローム染色を示す写真である。皮膚の厚さを黒色のスケールバーで示す。(図66C)皮膚の厚さを分析した結果を示す棒グラフである(処置群を盲検化)。1試料につき40視野において、上皮層の下端から皮膚の白色脂肪組織層の上端までの皮膚の厚さの平均値を測定した。各ドットは一匹のマウスを表す。対応のない両側t検定を用いてP値を算出した。

10

【0337】

【図67】異なる処置を行った心線維化マウスモデルにおける心線維化の組織学的分析の結果を示す写真である。マウス(C57Bl6、雄性、8~12週齢)に、線維化を誘導するための横行大動脈縮窄術(TAC)または偽手術を行った。TAC処置マウスにコントロール抗体(20mg/kg、週3回、腹腔内投与)または抗IL-11中和抗体(20mg/kg、週3回、腹腔内投与)を投与した。2週間後に心臓を摘出し、マッソン・トリクローム染色を用いて線維化範囲を評価した。

20

【0338】

【図68】マウス抗IL-11抗体クローンの重鎖可変ドメインの配列を示す。CDRに下線を引き、別個に示す。

【0339】

【図69】マウス抗IL-11抗体クローンの軽鎖可変ドメインの配列を示す。CDRに下線を引き、別個に示す。

【0340】

【図70】マウス抗IL-11抗体クローンの重鎖のCDR配列を示す表である。

30

【0341】

【図71】マウス抗IL-11抗体クローンの軽鎖のCDR配列を示す表である。

【0342】

【図72】マウス抗IL-11抗体クローンの重鎖のCDR配列およびコンセンサス配列を示す表であり、(図72A)はHC-CDR1を示し、(図72B)はHC-CDR2を示し、(図72C)はHC-CDR3を示す。

【0343】

【図73】マウス抗IL-11抗体クローンの軽鎖のCDR配列およびコンセンサス配列を示す表であり、(図73A)はLC-CDR1を示し、(図73B)はLC-CDR2を示し、(図73C)はLC-CDR3を示す。

40

【0344】

【図74】マウス抗IL-11抗体クローンの重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列である。

【実施例】

【0345】

以下の実施例において、本発明者らは、様々な組織での線維化におけるIL-11/IL-11Rのシグナル伝達の役割を特定し、抗ヒトIL-11抗体の作製、ならびにこの抗体のインビトロおよびインビボにおける機能分析を報告する。

【0346】

実施例1：線維化におけるIL-11の役割

50

1.1 IL-11は線維化においてアップレギュレートされる

線維芽細胞から活性化筋線維芽細胞への転換を担う分子過程を解明するため、National Heart Centre Singaporeにおいて心臓バイパス手術を受けた200人を超える患者から心房組織を得た。得られた細胞をインビトロで培養し、低継代細胞（継代数：4代未満）を得て、TGF- β 1で24時間刺激するか、あるいは刺激を与えなかった。次いで、これらのうち、160人の患者に由来し、この一般的な線維化促進刺激因子TGF- β 1で刺激した線維芽細胞あるいは刺激しなかった線維芽細胞を高速RNAシーケンシング（RNA-seq）解析で分析した。平均リード数は1試料あたり約70Mリードであった（ペアエンド：100bp；図1）。

【0347】

10

心房線維芽細胞培養が純粋な培養物であったかどうかを確認するため、RNA-seqのデータセットを利用して、心房から得た細胞の内皮細胞マーカー遺伝子、心筋細胞マーカー遺伝子および線維芽細胞マーカー遺伝子の発現を分析した（Hsu et al., 2012 Circulation Cardiovasc Genetics 5, 327-335）。

【0348】

図2A～図2Eに示した結果から、心房線維芽細胞培養が純粋培養であったことが確認できた。

【0349】

元の組織（ヒト心房組織試料、 $n = 8$ ）および刺激していない初代線維芽細胞培養をRNA-seq解析することによって遺伝子発現を評価した。内皮細胞マーカーであるPECAM1（図2A）と、心筋細胞マーカーであるMYH6（図2B）およびTNNT2（図2C）は、線維芽細胞培養試料において全く検出されないか、非常に低い発現しか検出されなかった。線維芽細胞マーカーであるCOL1A2（図2D）およびACTA2（図2E）は、元の心房組織よりも発現が高かった。

20

【0350】

次に、RNA-seqデータを分析して、TGF- β 1刺激によって発現が上昇または低下した遺伝子を特定し、GTExプロジェクトから得た35人以上の組織に由来する大きなRNA-seqデータセットに特定した情報を組み込んだ（The GTEx Consortium, 2015 Science 348, 648-660）。これによって、線維芽細胞から筋線維芽細胞への転換に特異的な遺伝子発現シグネチャーの特定が可能となった。

30

【0351】

結果を図3A～図3Eに示す。線維芽細胞において発現された10000個以上の遺伝子のうち、TGF- β 1刺激に応答してIL-11遺伝子が最も強くアップレギュレートされ、160人の患者において平均で10倍を超えるIL-11のアップレギュレーションが確認された（図3B）。

【0352】

TGF- β 1で刺激した線維芽細胞の細胞培養上清をELISAで分析することによって、IL-11発現のアップレギュレーションが確認された（図3C）。健常者の他の組織におけるIL-11の発現量と比較したところ、IL-11発現のアップレギュレーションは活性化線維芽細胞に高い特異性を示すことが認められた（図3D）。また、qPCR分析を行ったところ、IL-11 RNAの発現のfold change値に差があることも確認された（図3E）。

40

【0353】

次に、線維芽細胞をインビトロで培養し、様々な公知の線維化促進因子（ET-1、ANGII、PDGF、OSMおよびIL-13）およびヒト組換えIL-11で刺激した。IL-11による刺激に反応して産生されるIL-11のアップレギュレーションの分析に際して、ELISAは細胞から分泌された天然のIL-11のみを検出することができ、刺激に使用した組換えIL-11は検出できないことが確認された（図4B）。

【0354】

結果を図4Aに示す。いずれの刺激因子も、線維芽細胞からのIL-11の分泌を有意に誘導することがわかった。IL-11は線維芽細胞においてオートクリンループを形成して作用

50

し、この結果、IL-11タンパク質の発現は、72時間後には100倍にもアップレギュレートされることが示された(図4D)。

【0355】

興味深いことに、IL-11のこのオートクリンループは、オートクリン的なIL-6の産生とよく似ている。IL-6は、IL-11と同じサイトカインファミリーに属し、いずれもgp130受容体を介してシグナルを伝達する(Garbers and Scheller, 2013 Biol Chem 394, 1145-1161)。このような機構で作用することから、IL-6は、肺がん細胞および乳がん細胞の生存持続および増殖に寄与していることが示唆されている(Grivennikov and Karin, 2008 Cancer Cell 13, 7-9)。

【0356】

IL-11による刺激に応答したIL-11 RNA量の増加は検出されなかった(図4D)。したがって、RNAレベルでもタンパク質レベルでもIL-11の発現を増加させるTGF- β 1とは異なり、IL-11は、転写後レベルにおいてのみIL-11の発現をアップレギュレートすると見られる。

【0357】

1.2 IL-11は心組織の線維化において線維化促進作用を発揮する

オートクリン作用によるIL-11の産生が線維化促進性であるのか、それとも線維化抑制性であるのかを調査するため、組換えIL-11とともに線維芽細胞をインビトロで培養し、筋線維芽細胞(SMA陽性細胞)画分と細胞外マトリックスの産生とを分析した。

【0358】

Operettaハイコンテンツイメージングシステムを使用した高速かつ自動化された方法で、SMA、コラーゲンおよびペリオスチンの発現を測定した。これと同時に、MMP2、TIMP1、IL-6などの線維化マーカータンパク質の分泌をELISAアッセイで分析し、シリウスレッドを使用した細胞培養上清の比色定量分析によってコラーゲンの量を確認した。

【0359】

簡潔に説明すると、3人のドナーから得た心房線維芽細胞にTGF- β 1(5ng/ml)またはIL-11(5ng/ml)で刺激を与えるか、あるいは刺激を与えずに、それぞれ2連のウェルで24時間インキュベートした。インキュベーション終了後、細胞を染色し、 α -SMA含量を分析して筋線維芽細胞画分の量を推定し、コラーゲン量およびペリオスチン量からECMの産生量を推定した。蛍光は1ウェルあたり7視野で測定した。また、1人のドナーあたり2連のウェルでインキュベートした上清をシリウスレッドで染色してコラーゲン含量を評価した。測定シグナルは、刺激しなかったコントロール群に対して正規化した。線維化マーカーであるIL-6、TIMP1およびMMP2の分泌はELISAで分析した。

【0360】

結果を図5A~図5Fに示す。TGF- β 1は線維芽細胞を活性化し、ECMの産生を増加させた(図5A)。予想外にも、科学論文で過去に報告されているような心臓組織におけるIL-11の抗線維化作用とは異なり、組換えIL-11は線維芽細胞培養において筋線維芽細胞画分の増加を誘導し、さらに、TGF- β 1と同程度に細胞外マトリックスタンパク質であるコラーゲンとペリオスチンの産生を促進した(図5A)。また、IL-11サイトカインおよびTGF- β 1サイトカインはいずれも、線維化促進マーカーであるIL-6、TIMP1およびMMP2の分泌を有意に増加させ(図5B~5E)、これらのサイトカインによる効果は同程度であった。

【0361】

本発明者らは、心臓組織においてIL-11が線維化促進作用を発揮するという本発明の知見と、抗線維化作用を発揮するという過去の報告との間の不一致は、過去の研究ではげっ歯類に対してヒトIL-11が使用されていたことに関連している可能性があるかと仮定した(O'bana et al., 2010, 2012; Stangou et al., 2011; Trepicchio and Dorner, 1998)。

【0362】

この仮説を評価するため、ヒトIL-11およびマウスIL-11をそれぞれ段階希釈し、これを使用したヒト心房線維芽細胞の活性化を測定した(図5F)。マウス細胞に対してヒトIL-

10

20

30

40

50

IL-11を使用したところ、低濃度では線維芽細胞の活性化は観察されなかったことから、IL-11の機能に関する過去の報告における知見は、IL-11の非特異的反応を観察したことに一部起因することが示唆された。

【0363】

1.3 IL-11は様々な組織の線維化において線維化促進作用を発揮する

IL-11の線維化促進作用が心臓線維芽細胞に特異的なものであったのかどうかを試験するため、前記と同様にして、様々な組織（心臓、肺、皮膚、腎臓および肝臓）から得たヒト線維芽細胞をインビトロで培養し、ヒトIL-11で刺激し、線維芽細胞の活性化およびECMの産生を分析した。分析した各組織から得た線維芽細胞のいずれにおいても、刺激していない培養と比べて、線維芽細胞の活性化の亢進およびECMの産生の増加が観察された。

10

【0364】

1.3.1 肝臓の線維化

IL-11のシグナル伝達が肝臓の線維化において重要な役割を果たしているのかどうかを試験するため、96ウェルプレートのウェル中でヒト初代肝線維芽細胞（Cell Biologics、カタログNo.:H-6019）を培養して低継代細胞を得て、刺激を与えずにインキュベートするか、TGF- β 1（5ng/ml、24時間）もしくはIL-11（5ng/ml、24時間）で刺激を与えてインキュベートするか、TGF- β 1（5ng/ml）とIL-11中和抗体（2 μ g/ml）とともにインキュベートするか、またはTGF- β 1（5ng/ml）とアイソタイプコントロール抗体とともにインキュベートした。Operettaプラットフォームを使用して、線維芽細胞の活性化（SMA陽性細胞）、細胞増殖（EdU陽性細胞）およびECMの産生（ペリオスチンおよびコラーゲン）を分析した。

20

【0365】

初代ヒト肝線維芽細胞を使用したこれらの実験の結果を図39A～図39Dに示す。IL-11は肝線維芽細胞を活性化することが判明し、肝線維芽細胞においてTGF- β 1が線維化促進作用を発揮するためには、IL-11のシグナル伝達が必要であることがわかった。線維芽細胞の活性化および増殖はいずれも抗IL-11中和抗体によって抑制された。

【0366】

1.3.2 皮膚の線維化

IL-11のシグナル伝達が皮膚の線維化において重要な役割を果たしているのかどうかを試験するため、96ウェルプレートのウェル中で初代マウス皮膚線維芽細胞を培養して低継代細胞を得て、刺激を与えずに24時間インキュベートするか、TGF- β 1（5ng/ml、24時間）で刺激を与えて24時間インキュベートするか、またはTGF- β 1（5ng/ml）とIL-11中和抗体（2 μ g/ml）とともに24時間インキュベートした。その後、Operettaプラットフォームを使用して線維芽細胞の活性化（SMA陽性細胞）を分析した。

30

【0367】

結果を図40に示す。TGF- β 1を介した皮膚線維芽細胞の活性化は、抗IL-11中和抗体によって抑制された。

【0368】

1.3.3 様々な臓器における線維化

次に、IL-11がインビボにおいて組織全般の線維化を誘導しうるかどうかを試験するため、マウス組換えIL-11（100 μ g/kg、週3日、28日間）をマウスに注射した。

40

【0369】

結果を図6に示す。AngII（血圧上昇および心肥大を引き起こすサイトカイン）の注射と比較して、IL-11は、体重を基準とした心臓の相対重量だけでなく、腎臓、肺および肝臓の相対重量を増加させた（図6B）。これらの組織中のコラーゲン含量をヒドロキシプロリン定量アッセイで評価したところ、コラーゲンの産生のアップレギュレーションが確認され、臓器の重量の増加は線維化が原因である可能性が高いことが示された（図6C）。実験に供したマウスの心臓、腎臓、肺および肝臓の各組織から単離したRNAをqPCRで分析したところ、線維化マーカー遺伝子であるACTA2（= SMA）、Col1a1、Col3a1、Fn1、Mmp2およびTimp1の発現も検出された。

50

【0370】

実施例2：IL-11/IL-11Rの拮抗作用の治療有効性

2.1 IL-11/IL-11Rを中和するアンタゴニストを使用した線維化反応の抑制

次に、TGF- β 1が線維芽細胞に対して線維化促進作用を発揮した際に、IL-11分泌のオートクリンループが必要とされたのかどうかを調査した。

【0371】

市販の中和抗体（マウスモノクローナルIgG2A；クローン#22626；カタログNo.MAB 218；R&Dシステムズ、米国ミネソタ州）を使用してIL-11を抑制した。この中和抗体の存在下または非存在下において線維芽細胞をTGF- β 1で処理し、線維芽細胞の活性化、増殖細胞の割合、ECMの産生および線維化反応マーカーを測定した。

10

【0372】

簡潔に説明すると、3人のドナーから得た心房線維芽細胞を、TGF- β 1（5ng/ml）とともに24時間インキュベートするか、または抗IL-11中和抗体もしくはアイソタイプコントロール抗体の存在下においてTGF- β 1とともに24時間インキュベートした。インキュベーション終了後、SMAの細胞染色により筋線維芽細胞画分を測定し、細胞によるEdUの取り込みの分析により増殖細胞の割合を測定し、ペリオスチンの測定によりECMの産生を測定した。Operettaプラットフォームを使用し、ドナー1人あたり2つのウェルを用いて14視野の蛍光を測定した。さらに、線維化マーカーであるIL-6、TIMP1およびMMP2の分泌をELISAで分析した。蛍光強度は、刺激しなかったコントロール群に対して正規化した。

20

【0373】

結果を図7A～図7Fに示す。IL-11を抑制することによって、TGF- β 1誘導性の線維化が緩和されることが判明し、TGF- β 1の線維化促進作用にIL-11が必須であることが示された。また、IL-11を抑制することによって、TGF- β 1の表現型がタンパク質レベルで「回復する」ことがわかった。

【0374】

コラーゲンの産生も分析した。3人のドナーから得た心臓線維芽細胞を、TGF- β 1（5ng/ml）のみ、またはTGF- β 1とIL-11中和抗体の組み合わせとともに24時間インキュベートした。インキュベーション終了後、Operettaアッセイを使用して細胞中のコラーゲンを染色し、前記と同様にして蛍光を定量した。細胞培養上清中のコラーゲンの分泌量をシリウスレッド染色で評価した。

30

【0375】

結果を図8Aおよび図8Bに示す。図に示した結果から、中和抗体を使用してIL-11を抑制したことによる抗線維化作用が確認された。

【0376】

次に、心房線維芽細胞を使用し、前述のTGF- β 1誘導性筋線維芽細胞転換アッセイを使用して、その他のいくつかのIL-11/IL-11Rアンタゴニストの線維化抑制能についてインビトロで分析した。

【0377】

簡潔に説明すると、(i) 抗IL-11中和抗体、(ii) IL-11RA-gp130融合タンパク質、(iii) 抗IL-11RA中和抗体、(iv) IL-11を標的とするsiRNAによる処理または(v) IL-11RAを標的とするsiRNAによる処理の存在下/非存在下において、TGF- β 1（5ng/ml）で24時間刺激するか、または刺激を与えずに、ヒト心房線維芽細胞をインビトロで培養した。前記と同様にしてSMAの含量を評価することによって、活性化線維芽細胞（筋線維芽細胞）の割合を分析した。

40

【0378】

結果を図9に示す。IL-11/IL-11Rシグナル伝達を標的とするこれらのアンタゴニストは、いずれもTGF- β 1媒介性線維化促進反応を阻害できることがわかった。

【0379】

実施例3：IL-11/IL-11Rのシグナル伝達による線維化促進作用のインビボでの確認

50

3.1 IL-11RA遺伝子ノックアウトマウスから得た細胞を使用したインビトロ研究

マウスをすべて同じケージに収容して飼育し、食餌および水を自由に摂取させた。IL-11RAの機能性アレルを欠損したマウス(IL-11RA1 KOマウス)は、C57BL/6を遺伝的背景としていた。マウスは9~11週齢であり、体重に有意差はなかった。

【0380】

IL-11のシグナル伝達の抑制による抗線維化作用をさらに確認するため、IL-11RA遺伝子ノックアウトマウスから初代線維芽細胞を単離し、IL-11RA+/+ (すなわち野生型) マウス、IL-11RA+/- (すなわちヘテロノックアウト) マウスまたはIL-11RA-/- (すなわちホモノックアウト) マウスから採取した初代線維芽細胞とともに、TGF- β 1、IL-11またはAngIIの存在下でインキュベートした。線維芽細胞の活性化と増殖、およびECMの産生を分析した。

10

【0381】

IL-11RA+/+マウス、IL-11RA+/-マウスおよびIL-11RA-/-マウスから得た線維芽細胞を、TGF- β 1、IL-11またはAngII (5ng/ml) の存在下で24時間インキュベートした。インキュベーション終了後、細胞を染色してSMA含量から筋線維芽細胞画分の量を推定し、細胞中のEdUを染色して増殖細胞画分を特定し、細胞中のコラーゲンおよびペリオスチンを染色してECMの産生を測定した。蛍光はOperettaプラットフォームを使用して測定した。

【0382】

結果を図10A~図10Dに示す。IL-11RA-/-マウスは線維化促進刺激に応答性がないことがわかった。これらの結果から、AngII誘導性線維化においてもIL-11のシグナル伝達が必要であることが示唆された。

20

【0383】

次に、他の線維化促進性サイトカインでも同様の結果が得られるかどうかをさらに調査した。

【0384】

簡潔に説明すると、様々な線維化促進因子(ANG2、ET-1またはPDGF)の存在下/非存在下、および抗IL-11中和抗体またはpan抗TGF- β 1抗体の存在下/非存在下において、線維芽細胞をインビトロで培養した。24時間後、前記と同様にOperettaシステムを使用して分析することによって細胞のコラーゲン産生を測定し、また、前記と同様にしてSMAの発現を分析することによって筋線維芽細胞の形成を測定した。

30

【0385】

結果を図11A~図11Bに示す。様々な線維化促進刺激の下流の線維化にIL-11が必要であることが判明し、IL-11が、様々な線維化促進因子によって誘導される線維化の中心的なメディエーターであることが特定された。

【0386】

さらなる実験では、肺線維芽細胞の遊走を分析するためのインビトロスクラッチアッセイを使用して、肺線維化におけるIL-11のシグナル伝達の役割を調査した。線維芽細胞は、線維化促進刺激に応答して活性化され、生体中の線維化組織のニッチに遊走する。細胞遊走速度は、細胞間相互作用および細胞-マトリックス相互作用の尺度となり、また、インビボ創傷治癒モデルとしても使用できる(Liang et al., 2007; Nat Protoc. 2(2):329-33)。

40

【0387】

野生型(WT)およびIL-11RA(-/-)ホモノックアウトマウスの肺組織から線維芽細胞を得て、均一な単一細胞層を形成するまでプラスチック表面で培養し、低継代細胞を得た。次に、細胞層にスクラッチを形成し、刺激の非存在下、またはTGF- β 1もしくはIL-11による刺激の存在下において、スクラッチ周囲の細胞遊走を観察した。スクラッチを形成した直後およびその24時間後の2つの時間点で撮影した写真を使用して、遊走細胞で覆われた面積を測定し、WT由来線維芽細胞とKO由来線維芽細胞との間で遊走速度を比較した。細胞の遊走(24時間後に遊走細胞によって覆われたスクラッチの面積)を、刺激を与

50

えなかったWT細胞の遊走速度に対して正規化した。

【0388】

結果を図41に示す。WTマウスから得た肺線維芽細胞は、TGF- β 1またはIL-11の存在下において遊走速度が速く、これらのサイトカインがいずれも、肺線維芽細胞において線維化促進作用を発揮することが示された。KOマウスから得たIL-11シグナル伝達欠損細胞は、WT細胞よりも遊走速度が遅かった。また、IL-11シグナル伝達欠損細胞は、TGF- β 1の存在下でも遊走速度が遅かった。このスクラッチアッセイの結果から、IL-11シグナル伝達欠損肺線維芽細胞は、ベースライン、TGF- β 1の存在下、IL-11の存在下のいずれにおいても、細胞遊走速度が遅いことがわかった。したがって、IL-11のシグナル伝達の抑制は、肺において抗線維化作用を発揮する。

10

【0389】

3.2 心臓の線維化

線維症に対するIL-11抑制の治療有効性をインビボで調査した。AngIIで処置することによって線維化を誘導した心線維化マウスモデルを使用して、IL-11RA^{-/-}マウスが心線維化から保護されるかどうかを調査した。

【0390】

簡潔に説明すると、野生型(WT)IL-11RA(+/+)マウスおよびノックアウト(KO)IL-11RA(-/-)マウスにポンプを埋植し、AngII(2mg/kg/日)で28日間処置した。実験終了時に、ヒドロキシプロリンを用いた比色定量アッセイキットを使用して、マウス心房中のコラーゲン含量を評価し、線維化マーカーであるCol1A2、 α -SMA(ACTA2)およびフィブロネクチン(Fn1)のRNA発現量をqPCRで分析した。

20

【0391】

結果を図12A~図12Dに示す。IL-11RA^{-/-}マウスはAngIIの線維化促進作用から保護されることがわかった。

【0392】

3.3 腎臓の線維化

溶媒(0.3M NaHCO₃)に溶解した葉酸(180mg/kg)を野生型(WT)IL-11RA(+/+)マウスおよびノックアウト(KO)IL-11RA(-/-)マウスに腹腔内注射することによって、腎線維化マウスモデルを樹立した。コントロールマウスには溶媒のみを投与した。

【0393】

注射の28日後に腎臓を摘出し、重量を測定した後、一部は10%中性緩衝ホルマリンで固定してマッソン・トリクローム染色およびシリウス染色を行い、残りは急速凍結して、コラーゲンアッセイとRNAおよびタンパク質の測定に使用した。

30

【0394】

急速凍結した腎臓をTrizol試薬(インビトロジェン)およびキアゲン社のTissueLyzer法で処理した後、RNeasyカラム(キアゲン)精製を行うことによってトータルRNAを抽出した。メーカーの説明書に従ってiScriptTM cDNA synthesis kitを使用し、各反応につきトータルRNAを1 μ g用いてcDNAを調製した。StepOnePlusTM(アプライドバイオシステムズ)を使用したTaqMan(アプライドバイオシステムズ)法またはfast SYBR green(キアゲン)法によって、三連の試料に対して定量RT-PCR遺伝子発現解析を40サイクルで実施した。発現データはGAPDH mRNAの発現量に対して正規化し、2^{-Ct}法を使用してfold changeを算出した。さらに、急速凍結した腎臓を、50mg/mlの濃度で6M HCl中で熱することによって酸加水分解した(95 $^{\circ}$ C、20時間)。メーカーの説明書に従って、Quickzymeトータルコラーゲン定量アッセイキット(Quickzyme Biosciences)を使用した比色定量法によってヒドロキシプロリンを検出することにより、加水分解産物中の総コラーゲン量を定量した。

40

【0395】

分析結果を図37に示す。葉酸塩によって誘導される腎線維化は、IL-11媒介性シグナル伝達に依存していることが示された。また、IL-11RA^{+/+}マウスにおいて、腎組織中のコラーゲン含量の有意な増加が観察されたことから、腎線維化を発症していることが示さ

50

れた。IL-11RA-/-マウスでは、コラーゲン含量の有意な増加は認められなかった。毒性傷害誘導後のIL-11シグナル伝達欠損マウスは、野生型マウスと比較して、腎臓中のコラーゲン沈着が有意に少なかった。

【0396】

3.4 肺の線維化

IL-11RA-/-ノックアウトマウスを使用した別のインビボモデルにおいて、肺、皮膚および眼の線維化の重要なメディエーターとしてのIL-11の役割を確認する。実験の概要を図13A～図13Cに示す。

【0397】

肺の線維化を分析するため、0日目に、IL-11RA-/-マウスおよびIL-11RA+/+マウスにブレオマイシンを気管内投与して肺の線維化反応（肺線維症）を誘導する。21日後までには肺の線維化を発症する。肺の線維化が発症した後、マウスを殺し、IL-11シグナル伝達を有するマウスとIL-11シグナル伝達を欠損したマウスの間で線維化マーカーの差異を分析する。IL-11RA-/-マウスは、IL-11RA+/+マウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、肺組織での線維化反応が低下していることがわかる。

【0398】

3.5 皮膚の線維化

皮膚の線維化を分析するため、0日目に、IL-11RA-/-マウスおよびIL-11RA+/+マウスにブレオマイシンを皮下投与して皮膚の線維化反応を誘導する。28日後までには皮膚の線維化を発症する。皮膚の線維化が発症した後、マウスを殺し、IL-11シグナル伝達を有するマウスとIL-11シグナル伝達を欠損したマウスの間で線維化マーカーの差異を分析する。IL-11RA-/-マウスは、IL-11RA+/+マウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、皮膚組織での線維化反応が低下していることがわかる。

【0399】

3.6 眼の線維化

眼の線維化を分析するため、0日目に、IL-11RA-/-マウスおよびIL-11RA+/+マウスに線維柱帯切除術（濾過手術）を行い、眼の創傷治癒反応を誘導した。緑内障濾過手術マウスモデルは、眼の創傷治癒反応の評価に有効なモデルであることが示されており（Khaw et al. 2001, Curr Opin Ophthalmol 12, 143-148; Seet et al. 2011, Mol. Med. 17, 557-567）、インビボにおける線維化調節因子の有効性の実証に成功を収めている（Mead et al. 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44, 3394-3401; Wong et al. 2003 Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44, 1097-1103; Wong et al. 2005, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46, 2018-2022）。

【0400】

簡潔に説明すると、結膜を切開して結膜下の強膜を露出し、30ゲージの針を使用して強膜を切開して前房に切り込みを入れた。形成した瘻孔から房水を結膜内および結膜下に排出した。次に、10-0号（メトリックサイズ：0.2）Ethilon強膜用ナイロン製黒色モノフィラメント縫合糸を使用して、切開した結膜を結紮し、縁部を縫合した。上記操作の最後にFucithalamic軟膏を浸透させた。この外科手術は、ケタミン/キシラジン混合物0.1mlの腹腔内注射による麻酔下で行い、さらに、1%キシロカインを眼1個あたり1滴局所投与した。感染を防ぐため、術後にFucithalamic軟膏を浸透させた。70%プロピルアルコールで滅菌した外科用鋏、外科用鉗子および滅菌針を使用して手術を行った。

【0401】

縫合した結膜内に貯留した房水を、結膜濾過胞として観察した。術後7日目に、分析を行うためマウスを安楽死させた。定性的免疫組織学的分析を行うため、マウスから眼を摘出し、薄片した。ピクロシリウスレッド/偏光法（Szendroi et al. 1984, Acta Morphol Hung 32, 47-55）を用いて、コラーゲン線維の成熟を評価した。成熟コラーゲンは橙色～赤色で示され、新たに形成された未成熟なコラーゲンは黄色/緑色で示された。

【0402】

実験の結果を図38Aおよび図38Bに示す。IL-11RA-/-マウスは、IL-11RA+/+マウス

10

20

30

40

50

スと比較して、眼組織における線維化反応が低下していることがわかった。

【0403】

3.7 その他の組織

線維化に対するIL-11RAノックアウトの効果を、肝臓や腸管などの他の組織の線維化マウスモデルにおいても分析し、さらに、多臓器線維症（すなわち全身性線維症）に関連するモデルでも分析する。線維化反応を測定し、IL-11RA^{-/-}マウスとIL-11RA^{+/+}マウスの間で結果を比較する。IL-11RA^{-/-}マウスは、IL-11RA^{+/+}マウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、線維化反応が低下していることがわかる。

【0404】

実施例4：IL-11媒介性線維化誘導の分子メカニズムの分析

IL-11の古典的作用機序は、STAT3を介した転写（Zhu et al., 2015 PLoS ONE 10, e0126296）とERKの活性化とによってRNAの発現が制御されることによると考えられている。

【0405】

IL-11で刺激を与えるとSTAT3の活性化が観察される。しかしながら、TGF- β 1とともに線維芽細胞をインキュベートすると、TGF- β 1に応答してIL-11が分泌されるにもかかわらず、古典的SMAD経路とERK経路の活性化のみが観察され、STAT3の活性化は観察されない。TGF- β 1のシグナル伝達とIL-11のシグナル伝達の唯一の共通点は、ERKの活性化である。

【0406】

TGF- β 1シグナル伝達とIL-6シグナル伝達間のクロストークは過去に報告されており、IL-6によるSTAT3の活性化をTGF- β 1が遮断することが報告されている（Walia et al., 2003 FASEB J. 17, 2130-2132）。IL-6とIL-11は密接に関連していることから、IL-11媒介性シグナル伝達でも、よく似たクロストークが観察されることが考えられる。

【0407】

本発明者らは、RNA-seq解析を利用して、IL-11に応答した線維化マーカータンパク質の発現上昇がRNA量の制御によるものであるのかどうかを調査した。RNA量の制御が、IL-11に応答した線維化マーカータンパク質の発現上昇に寄与するメカニズムであるのであれば、IL-11媒介性線維化促進プロセスを担うシグナル伝達経路はSTAT3であることが示唆される。刺激の非存在下、またはTGF- β 1刺激、IL-11刺激もしくはTGF- β 1とIL-11とによる刺激の存在下において線維芽細胞を24時間インキュベートした。

【0408】

結果を図14Aに示す。TGF- β 1は、RNAレベルでコラーゲン、ACTA2（SMA）および他の線維化マーカーの発現を誘導した。しかしながら、IL-11は、これらの遺伝子の発現を調節せず、別の複数の遺伝子を調節した。

【0409】

遺伝子オントロジー解析では、線維芽細胞で見られる線維化促進作用は、IL-11によってRNAの発現が制御されることにより誘導されることが示唆されている。TGF- β 1とIL-11のそれぞれがRNAレベルで制御する遺伝子は、ほぼ完全に異なっている。

【0410】

TGF- β 1はIL-11の分泌を増加させるが、TGF- β 1とIL-11の両方が存在する場合、IL-11の標的遺伝子は制御を受けない。このことから、TGF- β 1はIL-11をアップレギュレートすると同時に、STAT3を介してIL-11誘導性の古典的RNA発現制御を遮断することが示唆され、この相互作用は、TGF- β 1経路とIL-6経路の相互作用として知られているものとよく似ている（Walia et al., 2003 FASEB J. 17, 2130-2132）。

【0411】

さらに、IL-11RA^{-/-}マウスから得た線維芽細胞におけるRNA発現の変化をIL-11RA^{+/+}マウスと比較することによって、TGF- β 1によって誘導されたRNA発現量の差が、IL-11のシグナル伝達に依存しているかどうかを分析した。IL-11RAノックアウト細胞をTGF- β 1で刺激した場合であっても、TGF- β 1の調節によるRNA発現が観察され、IL-11のシグナル

10

20

30

40

50

伝達が存在しなくても (IL-11RA-/-線維芽細胞においても)、SMA RNA量やコラーゲン RNA量などがアップレギュレートされた。IL-11の線維化促進作用と、IL-11の抑制による抗線維化作用をインビトロで調査すると、線維化マーカーの発現低下はタンパク質レベルでのみ観察され、qPCRで測定される転写レベルでは見られなかった。

【0412】

非古典的経路 (たとえばERKシグナル伝達) の活性化は、TGF- β 1が線維化促進作用を発揮する際に極めて重要な役割を果たしていることが知られている (Guo and Wang, 2008 Cell Res 19, 71-88)。非古典的経路は、公知のあらゆる線維化促進性サイトカインのシグナル伝達にとって重要であると見られ、IL-11は線維化に必須の転写後調節因子であると考えられる。

10

【0413】

実施例5：ヒト抗ヒトIL-11抗体

ファージディスプレイ法によって全長ヒト抗ヒトIL-11抗体を構築した。

【0414】

組換えヒトIL-11 (カタログNo.Z03108-1) および組換えマウスIL-11 (カタログNo.Z03052-1) をGenScript社 (米国ニュージャージー州) から入手した。Fcタグを付加した組換えヒトIL-11およびFcタグを付加していない組換えヒトIL-11をCHO細胞において発現させた。タグを付加していないマウスIL-11はHEK293細胞において発現させた。

【0415】

組換えヒトIL-11および組換えマウスIL-11のIL-11生体活性は、初代線維芽細胞培養を使用したインビトロ分析によって確認した。

20

【0416】

標準的な方法で、組換えヒトIL-11分子および組換えマウスIL-11分子をビオチン化することによって、ビオチン標識組換えヒトIL-11およびビオチン標識組換えマウスIL-11も作製した。

【0417】

ヒトナイブライブラリーを使用したファージディスプレイ法において、図21にまとめた16種のパニング法に基づき、ビオチン標識または非ビオチン標識組換えヒトおよびマウスIL-11を使用してパニングすることによって、ヒトIL-11とマウスIL-11の両方に結合することができる抗体 (すなわち交差反応性抗体) を特定した。

30

【0418】

ファージディスプレイ法による「第1ラウンドでの回収」では、175種のscFv結合分子が特定された。さらに、CDR配列の配列分析によって、これらの175種のscFvから86種のユニークなscFvが特定された。

【0419】

大腸菌において組換え発現させて可溶性scFvを作製し、ヒトIL-11およびマウスIL-11への結合力をELISAで分析した。簡潔に説明すると、各抗原をELISAプレートのウェルにコーティングし、各scFvを含む細胞培養上清を1:2に希釈して加え、結合を検出した。

【0420】

ヒトIL-11およびマウスIL-11に対する結合をELISAで分析した結果を図22に示す。分析の結果、以下のscFVであることが判明した。

40

- ・ヒトIL-11のみに結合することができる8種のscFV
- ・マウスIL-11のみに結合することができる6種のscFV
- ・ヒト/マウスIL-11に弱い結合性しか示さないが、シグナル対ノイズ比が高い32種のscFV
- ・ヒトIL-11とマウスIL-11の両方に交差反応性を有する40種のscFV

【0421】

これらの86種のscFVから、さらなる機能分析によって56種のscFVが抗体候補として選択された。さらに詳しく分析を行うため、これらのscFVをscFV-Fcの形態で大腸菌にクローニングした。

50

【 0 4 2 2 】

抗体クローンの名称を図 2 3 に示す。

【 0 4 2 3 】

これらの抗体のアミノ酸配列の情報を図 1 5 ~ 図 2 0 に示す。

【 0 4 2 4 】

これらの抗体のVH配列およびVL配列を発現ベクターにクローニングして、scFv-Fc (ヒトIgG1) 抗体を作製した。無血清培地中で培養した哺乳動物細胞において発現ベクターを一過性に発現させ、プロテイン A 精製によって単離した。

【 0 4 2 5 】

実施例 6 : ヒト抗ヒトIL-11抗体の機能分析

実施例 5 で作製した抗体の、(i) ヒトIL-11 媒介性シグナル伝達に対する抑制能、(ii) マウスIL-11 媒介性シグナル伝達に対する抑制能および(iii) IL-11RA と複合体を形成したIL-11 を介したIL-11 トランスシグナリングに対する抑制能を評価するため、インビトロアッセイで分析した。さらに、ヒトIL-11 に対する前記抗体の親和性をELISAで分析した。

【 0 4 2 6 】

6 . 1 ヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能

ヒトIL-11 媒介性シグナル伝達に対する中和能について調べるため、前記抗IL-11 抗体の存在下または非存在下において、TGF 1 (5 ng/ml) を加えた 9 6 ウェルプレートの各ウェル中でヒト心房線維芽細胞を 2 4 時間培養した。TGF 1 はIL-11 の発現を促進することによって、休止期の線維芽細胞を活性化 SMA陽性線維芽細胞に転換することができる。また、IL-11 を中和することによって、TGF 1 の誘導による活性化 SMA陽性線維芽細胞への転換を阻害できることが過去に報告されている。

【 0 4 2 7 】

SMAの発現は、Operettaハイコンテンツイメージングシステムを使用した高速かつ自動化された方法で分析した。

【 0 4 2 8 】

刺激を与えなかった培養では、2 4 時間培養後に線維芽細胞の約29.7% (= 1) が SMA陽性の活性化線維芽細胞へと転換され、これに対して、抗IL-11 抗体の非存在下においてTGF 1 で刺激した培養では、線維芽細胞の約52% (= 1.81) が SMA陽性線維芽細胞へと転換された。

【 0 4 2 9 】

TGF 1 で刺激した線維芽細胞培養に抗IL-11 抗体 (2 μg/ml) を加え、2 4 時間培養後、SMA陽性線維芽細胞の割合 (%) を測定した。SMA陽性線維芽細胞の割合 (%) を、TGF 1 による刺激を与えなかった線維芽細胞培養において観察された SMA陽性線維芽細胞の割合 (%) に対して正規化した。

【 0 4 3 0 】

実験の結果を、図 2 4 A、図 2 4 B および図 2 7 に示す。2 8 種の抗体が、ヒトIL-11 媒介性シグナル伝達に対する中和能を有することが示された。

【 0 4 3 1 】

さらに、市販のマウスモノクローナル抗IL-11 抗体 (マウスモノクローナルIgG2A ; クローン#22626 ; カタログNo.MAB218 ; R&Dシステムズ、米国ミネソタ州) についても、ヒトIL-11 媒介性シグナル伝達に対する抑制能を実験により分析した。この抗体は、活性化線維芽細胞の割合を28.3% (= 0.99) に低減できることがわかった。

【 0 4 3 2 】

いくつかのクローン、すなわち、YU45-C11/A10 (#6)、YU45-G1 (#11)、YU45-E3 (#16)、YU45-F8 (#18)、YU45-F9 (#21)、YU45-H10 (#22)、YU45-F2 (#24)、YU45-H3 (#25)、YU45-G7 (#33)、YU45-B6 (#36)、YU45-C1 (#42)、YU46-B6 (#47)、YU46-E3 (#50)、YU46-G8 (#54) およびYU46-D3 (#56) は、(業界標準の) 市販のマウス抗IL-11 抗体よりも強力にヒトIL-11 媒介性シグナル

10

20

30

40

50

伝達を中和した。

【0433】

6.2 マウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能

さらに、ヒト心房線維芽細胞の代わりにマウス心房線維芽細胞を使用したこと以外は第6.1節に記載した操作と同様にして、前記ヒト抗体のマウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能を評価した。

【0434】

24時間培養後、刺激を与えずに培養した細胞の約31.8% (= 1) が活性化線維芽細胞へと転換された。TGF- β 1で刺激すると、活性化線維芽細胞の割合(%)が、刺激を与えなかった培養の約2倍(68.8% = 2.16)となった。

【0435】

実験の結果を図25および図27に示す。前記ヒト抗体は、マウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する中和能を有することが示された。また、マウスモノクローナルIgG2Aクローン#22626(カタログNo.MAB218)抗IL-11抗体についても、マウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能を分析した。この抗体は、活性化線維芽細胞の割合を39.4%(= 1.24)に低減できることがわかった。

【0436】

いくつかのクローン、すなわち、YU33-B4/YU45-G2/A3(#3)、YU45-H11/D12(#9)、YU45-G1(#11)、YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5(#14)、YU45-B3(#15)、YU45-F8(#18)、YU45-H10(#22)、YU46-A10(#23)、YU45-A8/C6(#27)、YU45-D9/D3(#31)、YU45-B6(#36)、YU45-C1(#42)、YU46-A8(#45)、YU46-C1(#48)、YU46-H8(#52)、YU46-G8(#54)およびYU46-D3(#56)は、マウス心房線維芽細胞において、(業界標準の)市販のマウス抗IL-11抗体よりも強力にIL-11媒介性シグナル伝達を中和した。

【0437】

さらに、マウス皮膚線維芽細胞を用いて、前記ヒト抗体のマウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能についても調べた。

【0438】

実験の結果を図27に示す。前記ヒト抗体は、マウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する中和能を有することが示された。

【0439】

いくつかのクローン、すなわち、YU45-B6(#36)、YU45-C1(#42)およびYU46-H8(#52)は、マウス皮膚線維芽細胞において、(業界標準の)市販のマウス抗IL-11抗体よりも強力にIL-11媒介性シグナル伝達を中和した。

【0440】

6.3 IL-11RAと複合体を形成したIL-11を介したIL-11トランスシグナリングに対する抑制能

IL-6と可溶性IL-6Rの複合体は、IL-6受容体を欠くがgp130を発現する細胞を活性化することができる。これは、トランスシグナリングと呼ばれており、IL-6のシグナル伝達系にとって重要であると認識されている(Hunter and Jones, 2015 Nature Immunology 16, 448-457)。

【0441】

近年、IL-11と可溶性IL-11RAの複合体によるトランスシグナリングも、IL-11の生物学的作用にとって重要であることが示唆されている(Lokau et al., Cell Reports (2016) 14, 1761-1773)。IL-11とIL-11Rからなる組換え融合タンパク質(Pflanz et al., Febs Lett (1999) 450: 117-122において報告されている)を用いて、IL-11:IL-11R複合体により媒介されるトランスシグナリングに対する抑制能について抗IL-11抗体をスクリーニングした。

【0442】

重要なことに、古典的IL-11媒介性シグナル伝達およびIL-11:IL-11R複合体媒介性IL

10

20

30

40

50

-11トランスシグナリングの両方を抑制可能な抗体は、あらゆる既知のIL-11/IL-11Rシグナル伝達系を抑制することができる。

【0443】

IL-11:IL-11R 融合タンパク質（以下、hyper IL-11と呼ぶ）は、IL-11に結合したIL-11受容体（IL-11R）の細胞外ドメインから構成される。

【0444】

hyper IL-11は、組換えIL-11タンパク質よりもさらに強力なヒト線維芽細胞の活性化因子であることがわかった。簡潔に説明すると、2つの別々の実験において、刺激の非存在下（ベースライン）、または様々な量のhyper IL-11（0.008ng/ml、0.04ng/ml、0.2ng/ml、1ng/mlもしくは5ng/ml）もしくは5ng/mlの市販組換えヒトIL-11の存在下において、ヒト線維芽細胞を培養し、本明細書で述べるようにSMA陽性細胞の割合（％）を測定することによって線維芽細胞の活性化を分析した。結果を図42Aおよび図42Bに示す。hyper IL-11は、用量依存的に線維芽細胞を活性化し、この結果からhyper IL-11がIL-11よりも強力な活性化因子であることがわかった。

【0445】

IL-11:IL-11R 融合タンパク質は以下のようにして調製した。

- ・IL-11:IL-11R 融合タンパク質をコードするDNA（すなわち、配列番号265）をpTT5ベクターにクローニングし、無血清FreeStyle™ 293 Expression Medium（サーモフィッシャーサイエンティフィック）中で培養した293-6E細胞にトランスフェクトした。
- ・オービタルシェーカー（VWR Scientific）を使用し、三角フラスコ（コーニング社）中において5%CO₂、37℃で細胞を維持培養した。
- ・細胞培養上清を6日目に回収し、精製に使用した。
- ・細胞培養上清を、アフィニティー精製カラムにローディングした。
- ・適切なバッファーで洗浄および溶出した後、溶出画分をプールし、最終処方バッファーにバッファーを交換した。
- ・精製したIL-11:IL-11R 融合タンパク質を、SDS-PAGEおよびウエスタンブロットにより分析して、分子量および純度を確認した。

【0446】

IL-11:IL-11R 融合タンパク質をコードするDNA（配列番号265）を以下に示す。

```
GAATTCCCGCCGCCACCATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACAGCC
ACCGGCGTGCACTCTCCACAGGCTTGGGGACCTCCAGGCGTGCAAGTATGGCCAGCCTGG
CAGATCCGTGAAGCTGTGCTGTCCTGGCGTGACAGCTGGCGACCCTGTGTCCTGGTTCA
GAGATGGCGAGCCCAAGCTGCTGCAGGGGCCAGATTCTGGACTGGGGCCACGAAGTGGTG
CTGGCCCAGGCGGATTCTACCGACGAGGGGCACCTACATCTGCCAGACCCTGGATGGCGC
CCTGGGGCGGAACAGTGACACTGCAGCTGGGGCTACCCTCCCGCCAGACCTGTGGTGTCTT
GTCAGGGCCGCGACTACGAGAAGTTCAGCTGCACATGGTCCCCCAGCCAGATCAGCGGC
CTGCCCACAGATACCTGACCAGCTACCGGAAGAAAACCGTGCTGGGCGCCGACAGCCA
GAGAAGAAGCCCTTCTACAGGGCCCTGGCCCTGCCCTCAGGATCCTCTGGGAGCTGCCA
GATGTGTGGTGCACGGCGCCGAGTTCTGGTCCCAGTACCGGATCAACGTGACCGAAGTG
AACCCCTGGGCGCCTCCACAAGACTGCTGGATGTGTCCCTGCAGAGCATCCTGCGGCC
CGATCCTCCACAGGGCCTGAGAGTGGAAAGCGTGCCCGGCTACCCAGAAAGGCTGAGAG
CCAGCTGGACATACCCCGCCTCTTGGCCTTGCCAGCCCCACTTCCTGCTGAAGTTTCGG
CTGCAGTACCGGCCAGCCCAGCACCTGCTTGGAGCACAGTGGAACTGCCGGCCTGGA
AGAAGTGATCACAGACGCCGTGGCCGGACTGCCTCATGCTGTGCGGGTGTCCGCCAGAG
ACTTTCTGGATGCCGGCACCTGGTCTACCTGGTCCCAGAAAGCCTGGGGCACACCTTCT
ACTGGCGGACCTGCTGGACAGTCTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGATCAGGGGG
AGGATCTGTGCCTGGACCTCCTCCAGGACCCCCTAGAGTGTCCCAGATCCTAGGGCCG
AGCTGGACTCTACCGTGCTGCTGACCAGATCCCTGCTGGCCGACACAAGGCAGCTGGCT
GCCAGCTGAGAGACAAGTTCCCGCCGACGGCGACCAACCTGGATAGCCTGCCTAC
CCTGGCCATGTCTGCTGGCGCACTGGGGGCTCTGCAGCTGCCTGGGGTGCTGACTAGAC
```

TGAGAGCCGACCTGCTGAGCTACCTGCGGCATGTGCAGTGGCTGAGAAGGGCTGGCGGC
 AGCAGCCTGAAAACCCTGGAACCTGAGCTGGGCACACTGCAGGCCAGACTGGACAGACT
 GCTGCGCAGACTGCAGCTGCTGATGAGCAGACTGGCTCTGCCCCAGCCTCCTCCTGACC
 CTCCTGCTCCTCCACTGGCTCCTCCAAGCTCTGCTTGGGGCGGAATTAGAGCCGCCAC
 GCCATTCTGGGAGGCCTGCACCTGACACTGGATTGGGCAGTGCGGGGCCTGCTGCTGCT
 GAAAACCAGACTGCACCACCACCATCACCCTGATAAGCTT

【 0 4 4 7 】

IL-11:IL-11R 融合タンパク質のアミノ酸配列（配列番号266）を以下に示す。

MGWSCIIILFLVATATGVHSPQAWGPPGVQYGGPGRSVKLCCPGVTAGDPVSWFRDGEP
 KLLQGPDSGLGHELVLQAADSTDEGTYICQTLTGALGGTVTLQLGYPPARPVVSCQAAD
 YENFSCTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGADSQRRSPSTGPWPCPDPLGAARCVVHG
 AEFWSQYRINVTEVNPLGASTRLLDVSLQSLRPDPQGLRVESVPGYPRRLRASWTYP
 A SWPCQPHFLLKFRLLQYRPAQHPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVRVVSARDFLDAGT
 WSTWSPEAWGTPSTGGPAGQSGGGGGSGGGSGGGSVPGPPPGPPRVSPDPRAELDSTVL
 LTRSLADTRQLAAQLRDKFPADGDHNLDSLPTLAMSAGALGALQLPGVLTRLRADLLSY
 LRHVQWLRRAGGSSSLKTLEPELGTQLARLDRLRLQLLLMSRLALPQPPDPPAPPLAPP
 SSAWGGIRAAHAILGGLHLTLDWAVRGLLLKTRLHHHHHH

【 0 4 4 8 】

インビトロにて培養した線維芽細胞をhyper IL-11で刺激し、ELISAで測定したところ、IL-11タンパク質の発現がアップレギュレートされたことが示された（図43）。興味深いことに、hyper IL-11による刺激に応答したIL-11 RNA量の増加は検出されなかった。RNAレベルでもタンパク質レベルでもIL-11の発現を増加させるTGF- β 1とは異なり、hyper IL-11は、転写後のタンパク質レベルでのみIL-11の発現をアップレギュレートすると見られる。

【 0 4 4 9 】

さらに、前記ヒト抗体のhyper IL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能について調べた。

【 0 4 5 0 】

3人のドナーから得たヒト心房線維芽細胞を、抗IL-11中和抗体またはアイソタイプコントロール抗体の存在下においてhyper IL-11（0.2ng/ml）とともに24時間インキュベートした。インキュベーション後、SMAを細胞染色して筋線維芽細胞画分を測定した。

【 0 4 5 1 】

24時間培養後、刺激を与えずに培養した細胞の約26.5%（=1）が活性化線維芽細胞へと転換された。hyper IL-11で刺激すると、活性化線維芽細胞の割合（%）が、刺激を与えなかった培養の約2倍（56.4%=2.13）となった。

【 0 4 5 2 】

実験の結果を図26および図27に示す。前記ヒト抗体は、hyper IL-11媒介性シグナル伝達（すなわち、IL-11のトランスシグナリング）に対する中和能を有することが示された。

【 0 4 5 3 】

また、マウスモノクローナルIgG2Aクローン#22626（カタログNo.MAB218）抗IL-11抗体についても、hyper IL-11のシグナル伝達に対する抑制能を分析した。この抗体は、活性化線維芽細胞の割合（%）を33.8%（=1.28）に低減できることができたことがわかった。

【 0 4 5 4 】

クローンYU33-B4/YU45-G2/A3（#3）は、（業界標準の）市販のマウス抗IL-11抗体よりも強力にhyper IL-11媒介性IL-11トランスシグナリングを中和した。

【 0 4 5 5 】

前記実験操作の結果、IL-11/IL-11Rのシグナル伝達を抑制可能な抗体の前臨床開発お

よび臨床開発に重要な機能特性を有する抗体クローンが特定された。

【 0 4 5 6 】

クローン YU33-B4/YU45-G2/A3 (#3)、YU45-E3 (#16)、YU45-F2 (#24)、YU45-F5 (#39)、YU46-A8 (#45) および YU46-G8 (#54) は、ヒト IL-11 媒介性シグナル伝達およびマウス IL-11 媒介性シグナル伝達に対して良好な抑制能を示し、かつ IL-11 媒介性トランスシグナリングに対する良好な抑制能を示す特に有望な候補として特定された。

【 0 4 5 7 】

6 . 4 ヒト IL-11 に対する抗体親和性の分析

前記ヒト抗ヒト IL-11 抗体の、ヒト IL-11 に対する結合親和性を ELISA アッセイで分析した。

10

【 0 4 5 8 】

組換えヒト IL-11 は Genscript 社から入手し、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) 標識抗ヒト IgG (Fc 特異的) 抗体はシグマ社から入手した。コーニング社製の 96 ウェル ELISA プレートはシグマ社から入手した。Pierce 社製の 3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルベンジジン (TMB) ELISA 基質キットはライフテクノロジーズ社から入手した (0.4g/mL TMB 溶液、0.02% 過酸化水素のクエン酸バッファー溶液)。ウシ血清アルブミンおよび硫酸はシグマ社から入手した。洗浄バッファーとして、0.05% Tween-20 を含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-T) を使用した。実施例 5 と同様にして scFv-Fc 抗体を作製した。精製マウス IgG コントロールおよび精製ヒト IgG コントロールは、ライフテクノロジーズ社から購入した。テカン社の Infinite 200 PRO NanoQuant を使用して吸光度を測定した。

20

【 0 4 5 9 】

Hornbeck et al., (2015) Curr Protoc Immunol 110, 2.1.1-23 に記載されている「criss-cross」段階希釈分析法によって、コーティング用抗原、一次抗体および二次抗体の最適濃度を決定した。

【 0 4 6 0 】

過去の報告 (Unverdorben et al., (2016) MAbs 8, 120-128.) に従って間接 ELISA を実施することによって、50% 有効濃度 (EC₅₀) における scFv-Fc 一次抗体の結合親和性を評価した。具体的には、1 μg/mL の組換えヒト IL-11 を ELISA プレートに 4 で一晩かけてコーティングし、未結合部位を 2% BSA の PBS 溶液でブロッキングした。scFv-Fc 抗体を 1% BSA の PBS 溶液で希釈して滴定し、800ng/mL、200ng/mL、50ng/mL、12.5ng/mL、3.125ng/mL、0.78ng/mL、0.195ng/mL および 0.049ng/mL の作用濃度として、二連で室温にて 2 時間インキュベートした。抗原と抗体の結合は、15.625ng/mL の HRP 標識抗ヒト IgG (Fc 特異的) 抗体で検出した。この検出抗体とともに 2 時間インキュベーションした後、TMB 基質 100 μl を加えて 15 分間反応させ、2M H₂SO₄ 100 μl で発色反応を停止させた。補正のための参照波長を 570nm として、450nm で吸光度を測定した。データのカーブフィッティングは、GraphPad Prism ソフトウェアを使用して実施し、抗体濃度を対数変換した後、非線形回帰分析を行って非対称型 (5 パラメータ) ロジスティック用量反応曲線を得て各 EC₅₀ 値を求めた。

30

【 0 4 6 1 】

HRP 標識抗ヒト IgG の代わりに HRP 標識抗マウス IgG (H&L) を使用したこと以外は同じ材料を使用し、前記の操作と同様にして、前記マウスモノクローナル抗 IL-11 抗体の結合親和性を測定した。

40

【 0 4 6 2 】

前記と同じ材料を使用し、前記の操作と同様にして、Genscript 社から入手した組換えマウス IL-11 に対する前記ヒトモノクローナル抗 IL-11 抗体および前記マウスモノクローナル抗 IL-11 抗体の結合親和性を測定した。

【 0 4 6 3 】

図 28A ~ 図 28F に示した ELISA アッセイの結果を使用して、図 29 に示した各抗体の EC₅₀ 値を求めた。

50

【 0 4 6 4 】

6 . 5 様々な組織におけるヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能

ヒト心房線維芽細胞の代わりに、肝臓、肺、腎臓、眼、皮膚、膵臓、脾臓、腸管、脳および骨髄から得たヒト線維芽細胞を実験に使用すること以外は第 6 . 1 節および第 6 . 3 節と実質的に同様にして、様々な組織から得られた線維芽細胞におけるIL-11媒介性シグナル伝達およびトランスシグナリングに対する中和能について前記抗体を評価する。

【 0 4 6 5 】

抗IL-11抗体の存在下で24時間培養後のSMA陽性線維芽細胞の割合が、該抗体の非存在下での培養と比較して相対的に低下していることが観察された場合に、該抗IL-11抗体が、様々な組織から得られた線維芽細胞においてシグナル伝達を中和できることが実証される。

10

【 0 4 6 6 】

実施例7：ヒト抗ヒトIL-11抗体の軽鎖シャッフリング

軽鎖シャッフリングによりヒトIL-11抗体の親和性を成熟させて、IL-11に対する親和性が向上した抗体を得る。

【 0 4 6 7 】

抗体鎖シャッフリングによって抗体の親和性を向上させる技術は、抗体技術分野においてよく知られており、Marks, Antibody Affinity Maturation by Chain Shuffling, Antibody Engineering Methods and Protocols, Humana Press (2004) Vol. 248, pp327-343 (この文献は参照によって本明細書に援用される) に詳細に記載されている。特に、軽鎖シャッフリングは、この文献の第3 . 1 節および第3 . 2 節に詳述されている。

20

【 0 4 6 8 】

前記ヒト抗ヒトIL-11抗体の重鎖可変領域を、軽鎖可変領域パートナーの様々なレパートリーと組み合わせ、IL-11に対して高い親和性を有するVLとVHの新たな組み合わせを特定する。

【 0 4 6 9 】

軽鎖シャッフリングの概要図を図30に示す。簡潔に説明すると、抗体のVHドメインをコードする核酸を、VL鎖のレパートリーを含むファージディスプレイベクターにクローニングし、新たなVHとVLの組み合わせを含むscFvをELISAにより分析して、ヒトIL-11に対する結合性について調べる。

30

【 0 4 7 0 】

次に、IL-11に対して最も強い結合親和性を示すVHとVLの組み合わせを有するscFvについて、マウスIL-11に対する交差反応性を分析する。

【 0 4 7 1 】

次に、scFv-Fc (ヒトIgG1) 抗体を作製するために、これらのscFvのVH配列およびVL配列を発現ベクターにクローニングし、無血清培地中で培養した哺乳動物細胞においてこの発現ベクターを一過性に発現させ、プロテインA精製によって単離する。

【 0 4 7 2 】

実施例8：マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体

40

さらに、ヒトIL-11タンパク質を標的とするマウスモノクローナル抗体を以下のようにして作製した。

【 0 4 7 3 】

ヒトIL-11のアミノ酸配列をコードするcDNAを発現プラスミド (Aldevron GmbH、ドイツ、フライブルク) にクローニングした。

【 0 4 7 4 】

ハンドヘルドタイプの装置を使用したパーティクルガン法 (「遺伝子銃法」) によって、DNAをコーティングした金粒子を皮内投与することによりマウスの免疫化を行った。複数回の免疫処置を行った後、マウスから血清試料を採取し、ヒトIL-11発現プラスミドを一過性にトランスフェクトしたHEK細胞に対するフローサイトメトリーで試験した (一過

50

性にトランスフェクトしたHEK細胞におけるヒトIL-11の細胞表面発現は、該IL-11タンパク質のN末端に付加したタグを認識する抗タグ抗体で確認した)。

【0475】

マウスから抗体産生細胞を単離し、標準的な手順に従ってマウスミエローマ細胞 (Ag8) と融合させた。

【0476】

フローサイトメトリーを使用して、IL-11発現HEK細胞に対する結合能をスクリーニングすることによって、IL-11に特異的な抗体を産生するハイブリドーマを特定した。

【0477】

RNA保護剤 (RNAlater、カタログNo.AM7020、サーモフィッシャーサイエンティフィック) を使用して、陽性ハイブリドーマ細胞の細胞ペレットを調製し、さらに処理して、抗体の可変ドメインの配列分析を行った。

【0478】

合計で16種のマウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体が作製された (図31)。

【0479】

実施例9：マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体の機能分析

9.1 ヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能

前記実施例6.1と同じアッセイを使用して、マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体についても、ヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能を調べた。

【0480】

実験の結果を図32および図35に示す。前記マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体は、ヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する中和能を有することが示された。

【0481】

さらに、市販のマウスモノクローナル抗IL-11抗体 (マウスモノクローナルIgG2A；クローン#22626；カタログNo.MAB218；R&Dシステムズ、米国ミネソタ州) についても、ヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能を実験により分析した。この抗体は、活性化線維芽細胞の割合を0.89倍に低減できることがわかった。

【0482】

クローンA7 (BSN-3C11) は、(業界標準の) 市販のマウス抗IL-11抗体よりも強力にヒトIL-11媒介性シグナル伝達を中和することがわかった。

【0483】

9.2 マウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能

マウス皮膚線維芽細胞の代わりにマウス心房線維芽細胞を使用したこと以外は前記実施例6.2と同じアッセイを使用して、前記マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体についても、マウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能を調べた。

【0484】

実験の結果を図33および図35に示す。前記マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体は、マウスIL-11媒介性シグナル伝達に対する中和能を有することが示された。

【0485】

さらに、市販のマウスモノクローナル抗IL-11抗体 (マウスモノクローナルIgG2A；クローン#22626；カタログNo.MAB218；R&Dシステムズ、米国ミネソタ州) についても、ヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能を実験により分析した。この抗体は、活性化線維芽細胞の割合を43.0% (= 1.44) に低減できることがわかった。

【0486】

いくつかのクローン、すなわち、A3 (BSN-2E1)、A5 (BSN-2G6) およびA6 (BSN-3C6) は、(業界標準の) 市販のマウス抗IL-11抗体よりも強力にマウスIL-11媒介性シグナル伝達を中和した。

【0487】

9.3 マウス抗IL-11抗体が、IL-11RAと複合体を形成したIL-11を介したIL-11トランスシグナリングを抑制する能力

10

20

30

40

50

さらに、前記マウス抗IL-11抗体のhyper IL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能についても調べた。

【0488】

抗IL-11抗体(2 µg/ml)またはアイソタイプコントロール抗体の存在下において、ヒト心房線維芽細胞をhyper IL-11(0.2ng/ml)とともに24時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞培養上清中のMMP2を分析した。hyper IL-11で刺激すると、刺激を与えなかった培養と比べてMMP2の分泌が増加する。

【0489】

実験の結果を図34および図35に示す。マウス抗IL-11抗体は、hyper IL-11媒介性シグナル伝達(すなわち、IL-11のトランスシグナリング)に対する中和能を有することが判明し、そのうちのいくつか、すなわち、BSN-2G6(A5)、BSN-3C6(A6)、BSN-5B8(A9)およびBSN-7D4(A12)は、市販のモノクローナルマウス抗IL-11抗体(マウスモノクローナルIgG2A; クローン#22626; カタログNo. MAB218; R&Dシステムズ、米国ミネソタ州)よりも強力にトランスシグナリングを抑制できることが判明した。

【0490】

クローンBSN-3C6(A6)は、ヒトIL-11媒介性シグナル伝達およびマウスIL-11媒介性シグナル伝達の両方に対して良好な抑制能を示し、かつIL-11媒介性トランスシグナリングに対しても良好な抑制能を示すことから、さらなる開発に向けて特に有望な候補であることが特定された(図35のハイライト部分)。

【0491】

9.4 マウス抗IL-11抗体のIL-11に対する結合能のスクリーニング

抗ヒトIL-11抗体を産生する複数の前記マウスハイブリドーマをサブクローニングし、サブクローニングしたハイブリドーマから得た細胞培養上清を“mix-and-measure” iQue アッセイで分析し、(i) ヒトIL-11に対する結合能、および(ii) IL-11以外の抗原に対する交差反応を調べた。

【0492】

簡潔に説明すると、(細胞表面にIL-11を発現していない)標識コントロール細胞または(FLAGタグ付加ヒトIL-11をコードするプラスミドを一過性にトランスフェクトした)細胞表面にヒトIL-11を発現する非標識細胞を、細胞培養上清(マウス抗IL-11抗体を含む)および検出用二次抗体(蛍光標識抗マウスIgG抗体)と混合した。

【0493】

次に、前記HTFCスクリーニングシステム(iQue)を使用して2種の標識(すなわち前記細胞標識および二次抗体上の標識)を検出することによって細胞を分析した。非標識IL-11発現細胞に結合した二次抗体を検出することによって、マウス抗IL-11抗体のIL-11に対する結合能が示された。また、標識コントロール細胞に結合した二次抗体を検出することによって、IL-11以外の標的に対するマウス抗IL-11抗体の交差反応性が示された。

【0494】

ポジティブコントロール条件として、標識細胞および非標識細胞を、一次抗体としてのマウス抗FLAGタグ抗体とインキュベートした。

【0495】

結果を図36Aおよび図36Bに示す。サブクローニングしたハイブリドーマの大部分は、ヒトIL-11に対して結合能を示す抗体を発現し、これらの抗体は高い特異性でヒトIL-11を認識した。

【0496】

クローンBSN-2G6、BSN-5B8およびBSN-7F9は、IL-11を発現していない細胞に対してある程度の結合性を示したことから、IL-11以外の標的に対して交差反応性を有する可能性がある。サブクローニングしたBSN-3C11により産生された抗体は、ヒトIL-11に結合しないことがわかった。

【0497】

前記16種の抗体のうち13種は、前記タグに対する抗タグ抗体を使用した陽性コント

10

20

30

40

50

ロールにおけるシグナルよりもIL-11に対する結合において強いシグナルを示したことから、これらの抗体は高い親和性でIL-11に結合することが示された。

【0498】

実施例10：マウス抗ヒトIL-11抗体のキメラ形態およびヒト化形態

実施例8のマウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体のマウス/ヒトキメラ形態およびヒト化形態を、標準的な方法に従って作製する。

【0499】

10.1 マウス/ヒトキメラ抗体

Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014)の第8章の記載に従って、マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体からマウス/ヒトキメラ抗体を作製する。

10

【0500】

簡潔に説明すると、マウス抗ヒトIL-11抗体を産生するハイブリドーマのVHおよびVLをコードするDNA配列を決定し、ヒト免疫グロブリンの定常領域をコードするDNA配列と組み合わせて、マウス/ヒトキメラ抗体配列を作製し、この配列からキメラマウス/ヒト抗体を哺乳動物細胞において発現させる。

【0501】

10.2 ヒト化抗体

Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014)の第7章、特に、第7章の第3.1節「Antibody Humanization」の記載に従って、マウス抗ヒトIL-11モノクローナル抗体からヒト化抗体を作製する。

20

【0502】

簡潔に説明すると、マウス抗ヒトIL-11抗体を産生するハイブリドーマのVHおよびVLをコードするDNA配列を決定し、ヒト抗体可変領域のフレームワーク領域および免疫グロブリン定常領域をコードするDNA配列に挿入してヒト化抗体配列を作製し、哺乳動物細胞において、この配列からヒト化抗体を発現させる。

【0503】

実施例11：抗IL-11抗体のさらなる生化学分析

30

さらに、前記抗体の生化学的分析を行う。

【0504】

BIAcoreバイオレイヤー干渉法(BLI)およびマイクロスケール熱泳動(MST)分析により、前記抗体を分析し、ヒトIL-11およびマウスIL-11に対する結合親和性を測定する。

【0505】

Rich et al., Anal Biochem. 2008 Feb 1; 373(1):112-20の記載に従って、BIAcoreシステムを使用した表面プラズモン共鳴(SPR)分析により抗体親和性を測定する。

【0506】

Concepcion et al., Comb Chem High Throughput Screen. 2009 Sep; 12(8):791-800の記載に従って、バイオレイヤー干渉法により抗体親和性を分析する。

40

【0507】

Jerabek-Willemsen et al., Assay Drug Dev Technol. 2011 Aug; 9(4): 342-353の記載に従って、マイクロスケール熱泳動により抗体親和性を分析する。

【0508】

Iacob et al., J Pharm Sci. 2013 Dec; 102(12): 4315-4329の記載に従って、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)により抗体の凝集を分析する。

【0509】

Haverick et al., MAbs. 2014 Jul-Aug; 6(4):852-8の記載に従って、疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)により抗体の疎水性を分析する。

【0510】

50

Menzen and Friess, J Pharm Sci. 2013 Feb;102(2):415-28の記載に従って、示差走査型蛍光定量法 (DSF) により抗体の融解温度を分析する。

【 0 5 1 1 】

実施例 1 2 : 抗IL-11抗体を用いたインビボにおける線維化の抑制

様々な組織のインビボ線維化マウスモデルにおいて、前記抗ヒトIL-11抗体の治療的有用性が示される。実験に使用するマウスは、野生型 (すなわちIL-11RA+/+) マウスである。

【 0 5 1 2 】

1 2 . 1 心臓の線維化

マウスにポンプを埋植し、AngII (2mg/kg/日) で 2 8 日間処置を行う。

【 0 5 1 3 】

抗IL-11中和抗体またはコントロール抗体を静脈内注射によって様々なマウス群に投与する。実験終了時に、ヒドロキシプロリンを用いた比色定量アッセイキットを使用して、マウス心房中のコラーゲン含量を評価し、線維化マーカーであるCol1A2、SMA (ACTA2) およびフィブロネクチン (Fn1) のRNA発現量をqPCRで分析する。

【 0 5 1 4 】

抗IL-11中和抗体で処置したマウスは、コントロール抗体で処置したマウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、心臓組織での線維化反応が低下していることがわかる。

【 0 5 1 5 】

1 2 . 2 腎臓の線維化

溶媒 (0.3M NaHCO₃) に溶解した葉酸 (180mg/kg) を腹腔内注射することによって線維化を誘導した腎線維化マウスモデルを樹立する。コントロールマウスには溶媒のみを投与した。

【 0 5 1 6 】

抗IL-11中和抗体またはコントロール抗体を静脈内注射によって様々なマウス群に投与する。2 8 日目に腎臓を摘出し、重量を測定した後、一部は10%中性緩衝ホルマリンで固定してマッソン・トリクローム染色およびシリウス染色を行い、残りは急速凍結して、コラーゲンアッセイとRNAおよびタンパク質の測定に使用する。

【 0 5 1 7 】

急速凍結した腎臓をTrizol試薬 (インビトロジェン) およびキアゲン社のTissueLyzer法で処理した後、RNeasyカラム (キアゲン) 精製を行うことによってトータルRNAを抽出する。メーカーの説明書に従ってiScript™ cDNA synthesis kitを使用し、各反応につきトータルRNAを1 μg用いてcDNAを調製する。StepOnePlus™ (アプライドバイオシステムズ) を使用したTaqMan (アプライドバイオシステムズ) 法またはfast SYBR green (キアゲン) 法によって、三連の試料に対して定量RT-PCR遺伝子発現解析を40サイクルで実施する。発現データはGAPDH mRNAの発現量に対して正規化し、2^{-Ct}法を使用してfold changeを算出する。さらに、急速凍結した腎臓を、50mg/mlの濃度で、6 M HCl中で熱することによって酸加水分解する (9 5 、 2 0 時間)。メーカーの説明書に従って、Quickzymeトータルコラーゲン定量アッセイキット (Quickzyme Biosciences) を使用した比色定量法によってヒドロキシプロリンを検出することにより、加水分解産物中の総コラーゲン量を定量する。

【 0 5 1 8 】

抗IL-11中和抗体で処置したマウスは、コントロール抗体で処置したマウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、腎組織での線維化反応が低下していることがわかる。

【 0 5 1 9 】

1 2 . 3 肺の線維化

0 日目に、マウスにブレオマイシンを気管内投与して処置し、肺の線維化反応 (肺線維症) を誘導する。

10

20

30

40

50

【0520】

抗IL-11中和抗体またはコントロール抗体を静脈内注射によって様々なマウス群に投与する。21日目にマウスを殺し、線維化マーカーの発現差を分析する。

【0521】

抗IL-11中和抗体で処置したマウスは、コントロール抗体で処置したマウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、肺組織での線維化反応が低下していることがわかる。

【0522】

12.4 皮膚の線維化

0日目に、マウスにブレオマイシンを皮下投与して処置し、皮膚の線維化反応を誘導する。

10

【0523】

抗IL-11中和抗体またはコントロール抗体を静脈内注射によって様々なマウス群に投与する。21日目にマウスを殺し、線維化マーカーの発現差を分析する。

【0524】

抗IL-11中和抗体で処置したマウスは、コントロール抗体で処置したマウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、皮膚組織での線維化反応が低下していることがわかる。

【0525】

12.5 眼の線維化

20

前記実施例3.6の記載に従って、マウスに線維柱帯切除術を行い、眼の創傷治癒反応を誘導する。

【0526】

抗IL-11中和抗体またはコントロール抗体を静脈内注射によって様々なマウス群に投与し、眼組織の線維化を観察する。

【0527】

抗IL-11中和抗体で処置したマウスは、コントロール抗体で処置したマウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、眼組織での線維化反応が低下していることがわかる。

【0528】

30

12.6 その他の組織

線維化に対する抗IL-11中和抗体の治療効果を、肝臓、腎臓、腸管などの他の組織の線維化マウスモデルにおいても分析し、さらに、多臓器線維症（すなわち全身性線維症）に関連するモデルでも分析する。

【0529】

線維化反応を測定し、抗IL-11中和抗体で処置したマウスとコントロール抗体で処置したマウスとで線維化反応を比較する。抗IL-11中和抗体で処置したマウスは、コントロール抗体で処置したマウスと比較して、線維化マーカーの発現が低下していることから、線維化反応が低下していることがわかる。

【0530】

40

実施例13：抗IL-11抗体を用いたインビボでのがんの治療

抗IL-11中和抗体のがんに対する治療効果を、がんマウスモデルで分析する。

【0531】

乳がん、肺がんおよび消化器系がんのマウスモデルを樹立し、抗IL-11中和抗体またはコントロール抗体の投与によりマウスを処置し、がんの発症/進行をモニタリングする。

【0532】

コントロール抗体で処置したマウスと比較して、がんの症状の低減および/または生存の延長が示されることから、抗IL-11中和抗体の抗がん効果が認められる。

【0533】

実施例14：抗IL-11抗体を用いたAMDの治療

50

滲出型加齢黄斑変性（AMD）における抗IL-11中和抗体の治療効果を調べる。

【0534】

滲出型AMDを有する対象に抗IL-11中和抗体を投与する。いくつかの治療条件では、抗IL-11抗体による治療に加えて、VEGFアンタゴニスト療法（たとえば、ラニズマブ、ベバシズマブ、ペガブタニブ、プロルシズマブまたはアフリベルセプト）もしくはPDGFアンタゴニスト療法（たとえばpegpleranib）を対象に投与するか、またはレーザー凝固療法で対象を処置する。

【0535】

抗IL-11抗体で処置した対象では、抗IL-11抗体で処置しなかった対象と比較して、滲出型AMDの病態の軽減および／または滲出型AMDの症状の改善が観察される。

10

【0536】

実施例15：軽鎖シャッフリング抗体

図30に概要を示したように、軽鎖シャッフリングを実施した。

【0537】

IL-11結合抗体クローンYU45-E03、YU45-F02、YU45-F05、YU45-G02、YU46-A08およびYU46-G08の重鎖を使用して、軽鎖のシャッフリングを行った。

【0538】

重鎖の可変領域をPCRで増幅し、得られたアンプリコンをプールし、特定のVL鎖を含み、ナイーブな軽鎖および軽鎖のライブラリーレパートリーを構成するファージミドベクター（ファージミド）にクローニングした。VH鎖およびVL鎖を含むこのファージミドを使用して、抗体-ファージの新たなライブラリーを作製し、ストリンジェントな条件下（すなわち、限られた抗原、多数回の洗浄工程）でこのライブラリーを使用して、IL-11に対して結合性を示すクローンを選択した。

20

【0539】

ファージディスプレイ法において、図52に示したパニング法に基づき、ビオチン標識または非ビオチン標識組換えヒトおよびマウスIL-11を使用してパニングすることによって、ヒトIL-11とマウスIL-11の両方に結合することができる抗体（すなわち交差反応性抗体）を特定した。

【0540】

この分析によって66種の交差反応性抗体が特定された（図53）。配列分析によって64種のユニークな抗体クローンが特定された。これらのアミノ酸配列を図50に示し、そのヌクレオチド配列を図51に示す。

30

【0541】

ELISAアッセイにおいて、ヒトIL-11およびマウスIL-11に対する結合シグナルについて前記64種の抗体クローンを分析した。結果を図54Aおよび図54Bに示す。

【0542】

実施例16：軽鎖シャッフリング抗体の機能分析

54種の軽鎖シャッフリング抗体のIL-11に対する結合能およびIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能を分析した。

【0543】

40

16.1 ヒトIL-11に対する結合

標準的な方法に従ったELISAにより軽鎖シャッフリング抗IL-11抗体を分析して、ヒトIL-11に対する結合のEC₅₀を求めた。簡潔に説明すると、マイクロタイタープレートの各ウェルを組換えヒトIL-11（100ng/ウェル）でコーティングし、前記クローンのVHドメインとVLドメインを含むscFv-Fcを段階希釈して加え、ポリクローナル抗体を用いた検出系を使用して抗体結合を検出した。

【0544】

ELISAアッセイの結果から、軽鎖シャッフリング抗体クローンのEC₅₀値（ng/ml）を算出した。結果を図55に示す。

【0545】

50

1 6 . 2 ヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する抑制能

軽鎖シャッフリング抗体クローンのヒトIL-11媒介性シグナル伝達に対する中和能について調べるため、96ウェルプレートの各ウェルにおいて、最終濃度2mg/mlの、scFv-ヒトIgG1-Fc形態の抗IL-11抗体またはヒトIgG1アイソタイプコントロール抗体の存在下で、TGF- β 1 (5ng/ml) を添加して、ヒト心房線維芽細胞を24時間培養した。次に、細胞培養上清中の線維化促進マーカーMMP2の量をELISAにより測定した。また、TGF- β 1の非存在下かつヒトIgG1アイソタイプコントロール (2mg/ml) の存在下でヒト心房線維芽細胞を培養して、基底レベルでのMMP2の分泌を測定した。

【0546】

2つの別の実験の結果を図56Aおよび図56Bに示す。棒グラフ中の一方の水平線は、ヒトIgG1アイソタイプコントロール抗体の存在下、かつTGF- β 1刺激の非存在下で24時間培養したヒト心房線維芽細胞における基底レベルでのMMP2の分泌を示し (図56Aおよび図56Bにおいて「NEG」で示す)、他方の水平線は、ヒトIgG1アイソタイプコントロール抗体と5ng/mlのTGF- β 1の存在下で24時間培養したヒト心房線維芽細胞におけるMMP2の分泌を示す (図56Aおよび図56Bにおいて「POS」で示す)。

【0547】

軽鎖シャッフリング抗IL-11抗体は、ヒトIL-11に結合することができ、IL-11媒介性シグナル伝達を抑制することができることが示された。

【0548】

実施例17：抗IL-11抗体を用いた腎線維化の抑制

溶媒 (0.3M NaHCO₃) 中に溶解した葉酸 (180mg/kg⁻¹) を、体重がほぼ同じ10~12週齢の同腹マウスに腹腔内 (i.p.) 注射して腎線維化を誘導した。コントロールマウスには溶媒のみを投与した。

【0549】

葉酸による処置の1日後に、抗IL-11抗体クローンBSN-3C6を20mg/kgの用量で投与し、その後は週に3回投与した。注射の28日後にマウスを安楽死させた。

【0550】

メーカーの説明書に従って、尿素アッセイキット (ab83362、Abcam) を用いてマウスの血漿中尿素レベルを定量し、クレアチニンアッセイキット (ab65340、Abcam) を用いてマウスの血漿中クレアチニンレベルを定量した。また、Quickzymeトータルコラーゲン定量アッセイキット (Quickzyme Biosciences) を使用した比色定量法によってヒドロキシプロリンを検出することにより、腎臓中の総コラーゲン量を定量した。比色定量法はいずれもメーカーの説明書に準じて行った。

【0551】

組織をパラフィン包埋し、腎臓を3 μ mの厚さで薄切した。パラフィン切片は、10%中性緩衝ホルマリン (シグマ アルドリッチ) で組織を室温で24時間固定し、脱水し、パラフィンに包埋して作製した。凍結切片は、切り出した直後の臓器を、ティッシュ・テック Optimal Cutting Temperatureコンパウンド (VWR International) で包埋して作製した。次いで、液体窒素で冷却したイソペンタンを入れた金属製ピーカーにクリオモルドを入れて凍結し、切片を-80℃で保存した。メーカーの説明書に従って、マッソン・トリクローム染色キット (HT15、シグマ アルドリッチ) により総コラーゲンを染色した。切片を撮影し、ImageJソフトウェア (バージョン1.49) を使用して、青色で染色された線維化領域を半定量的に測定した。免疫組織化学分析を行うため、抗ACTA2抗体 (ab5694、Abcam) とともに組織切片をインキュベートした。ImmPACT DABペルオキシダーゼ基質 (ベクターラボラトリーズ) を色素原とするImmPRESS HRP抗ウサギIgGポリマー検出キット (ベクターラボラトリーズ) を用いて、一次抗体染色を可視化した。次いで、切片をマイヤーヘマトキシリン (メルク) で対比染色した。

【0552】

図58Aおよび図58Bでは、抗IL-11抗体で処置したマウスにおいてコラーゲン染色が顕著に低減したことが示されており、抗IL-11抗体による処置が腎線維化を抑制したこ

10

20

30

40

50

とが示されている。

【0553】

図59は、抗IL-11抗体による処置によって尿中アルブミン/クレアチン比が顕著に低減したことが示されており、抗IL-11抗体で処置したマウスにおいて腎損傷の程度が低減したことが示されている。

【0554】

図60は、抗IL-11抗体による処置によって、葉酸の誘導による腎線維化が用量依存的に抑制されたことを示す。

【0555】

別の実験において、片側尿管結紮(UUO)により急性腎損傷マウスモデルを誘導した。簡潔に説明すると、マウスの一方の尿管に偽手術または尿管閉塞術を行った。IgGまたは抗IL-11抗体クローンBSN-3C6をマウスに投与し(手術日の-1日目、1日目、3日目、5日目:20mg/kg)、損傷を受けた腎臓(「UUO」)または反対側の損傷を受けていない腎臓(Con)を手術の7日後に摘出した。

10

【0556】

実験条件を盲検化して、尿円柱、尿細管萎縮または尿細管拡張の組織分析により尿管損傷の半定量的評価を実施した(尿管損傷スコア:0:なし;1:極小;2:軽度;3:中程度;4:重度)。

【0557】

図61Aおよび図61Bは、抗IL-11抗体による処置によって、急性腎損傷マウスモデルにおいて尿管損傷が低減されたことを示す。

20

【0558】

実施例18:IL-11および肝臓の線維化

健常な肝臓および病変を起こした肝臓におけるIL-11タンパク質の発現を、条件を一致させたヒト肝臓試料におけるウエスタンブロットにより確認した。条件を一致させた凍結肝臓試料をウエスタンブロッティング用に調製し、ヒトIL-11抗体モノクローナルマウスIgG2Aクローン#22626(カタログNo.MAB218、R&Dシステムズ)を使用してIL-11量を測定した。フィルムの写真を撮影した。

【0559】

結果を図62に示す。正常な健常肝臓と比べて、ほとんどの病変組織においてIL-11の発現量の増加が検出された。

30

【0560】

IL-11発現が病態に伴って変化したかどうかを判断するため、ヒトIL-11 DuoSet 15プレートキット(カタログNo.DY218、R&Dシステムズ)を使用したELISAにより、Precision Cut Liver Slices(PCLS)から得た培地を分析した。

【0561】

ヒトPCLS試料を切り出し、切り出した組織を培地プレート中で24時間静置して順化させた後、培地による処理を行ってインキュベートした。培地のみ(コントロール)、LPS添加培地、線維化促進刺激を誘導するTGF- β 1を併用した培地、または線維化促進刺激を誘導するTGF- β 1とTGF- β 1の阻害剤であるALK5を併用した培地で試料を処理した。

40

【0562】

結果を図63に示す。線維化促進刺激によってIL-11タンパク質発現のアップレギュレーションが誘導された。また、阻害剤であるALK5によって、TGF- β 1受容体のシグナル伝達が抑制され、IL-11タンパク質の発現がコントロールと同程度までダウンレギュレートされることが見出された。

【0563】

18.1 抗IL-11抗体を用いたNASH前臨床モデルにおける肝線維化の抑制

糖尿病マウス(db/db、レプチン受容体欠損)に、通常の食餌またはNASH誘導性(メチオニン/コリン欠乏(MCD))食餌を与えて8週間飼育した。抗IL-11中和抗体の有効性を試験するため、8週間のNASH食餌期間うち、最後の3週間にわたって抗IL-11抗体ク

50

ローンBSN-3C6 (20mg/kg、週3回、腹腔内)を投与した(図64A、下パネル)。安楽死時に肝臓の組織形態を肉眼で評価し、肝臓中のコラーゲン含量をヒドロキシプロリンアッセイにより分析した。

【0564】

結果を図64Aおよび図64Bに示す。NASH誘導性食餌で飼育した抗IL-11抗体処置マウスには、NASH誘導性食餌で飼育した非処置マウスと比べて、肝臓の形態およびテクスチャが部分的に回復したことから、抗IL-11抗体で処置したことによってIL-11媒介性シグナル伝達が抑制され、その結果、非アルコール性脂肪性肝炎マウスモデルにおける肝臓の組織形態が改善した(図64A)。また、NASH誘導性食餌で飼育した抗IL-11抗体処置マウスから採取した肝臓では、NASH誘導性食餌で飼育した非処置マウスと比べてコラー

10

【0565】

実施例19：抗IL-11抗体を用いた眼線維化の抑制

Caballero et al., Exp Eye Res. (2009) Mar;88(3):367-77の記載に従って、ブルッフ膜が破壊された網膜線維化マウスモデルにおいて抗IL-11抗体処置の抗線維化効果を評価した。

【0566】

簡潔に説明すると、マウスにレーザーを照射して網膜損傷を誘導し(網膜1枚あたり4個の熱傷)、次いで1日目、7日目、14日目および21日目に抗体(0.5μgのIgGコントロール抗体または抗IL-11抗体クローンBSN-3C6)を眼内投与して処置を行った。28

20

【0567】

結果を図65Aおよび図65Bに示す。線維化面積は、抗IL-11抗体処置マウスと比べて、コントロールIgG処置マウスにおいて顕著に大きかった。

【0568】

実施例20：抗IL-11抗体を用いた皮膚線維化の抑制

ブレオマイシン(BLM、シグマ、B2434、50μg/日)を皮下注射して樹立した皮膚線維化マウスモデルにおいて、抗IL-11抗体処置の抗線維化効果を分析した。

【0569】

簡潔に説明すると、マウスの背中の中中央部(約9cm²)の毛を鋏で刈り、除毛クリームを塗布して完全に除毛した。PBSに溶解した0.5mg/mlの濃度のブレオマイシン100μLを、注射部位の上半分に皮下注射した。次いで、抗IL-11抗体クローンBSN-3C6またはコントロールIgG抗体60μLを、注射部位の下半分に皮下注射した(用量=15mg/kg/日)。21日間にわたって毎日注射を行い、最後の注射の翌日にマウスを殺し、(マッソン・トリクローム染色により)皮膚の厚みとコラーゲン含量について組織分析を行った。

30

【0570】

図66Bおよび図66Cは、抗IL-11中和抗体で処置したマウスでは、コントロールIgG処置マウスと比べて、皮膚の厚みが顕著に減少したことを示している。また、コントロールIgG処置群において、コラーゲン染色の増加が認められる(図66B、中央パネル)。

40

【0571】

実施例21：抗IL-11抗体を用いた心線維化の抑制

心線維化マウスモデルにおいて、抗IL-11抗体処置の抗線維化効果を分析した。

【0572】

簡潔に説明すると、過去の報告に従って(Tarnavski, O. et al. Mouse cardiac surgery: comprehensive techniques for the generation of mouse models of human diseases and their application for genomic studies. Physiol. Genomics 16, 349-360 (2004))、横行大動脈縮窄術(TAC)を雄性マウスにおいて実施した。週齢を一致させたマウスにおいて、TACを行わない偽手術を実施した。経胸壁断層ドプラ心エコー法を用いて、TACの有効性を示す(40mmHgを超える)圧力勾配の増加を確認した。

50

【 0 5 7 3 】

組織学的評価および分子的评价を行うため、TACの2週間後にマウスを安楽死させた。抗IL-11抗体クローンBSN-3C6またはコントロールIgG抗体を、20mg/kgの用量で週に3回、腹腔内投与した。2週間後に心臓を摘出し、メーカーの説明書に従ってマッソン・トリクローム染色キット（HT15、シグマ アルドリッチ）を用いて線維化範囲を評価した。

【 0 5 7 4 】

分析結果を図67に示す。抗IL-11中和抗体で処置したマウスは、IgGコントロール抗体で処置したマウスと比べて、心外膜領域、心内膜領域および血管周囲領域において線維化の程度が低減したことが見出された。

10

20

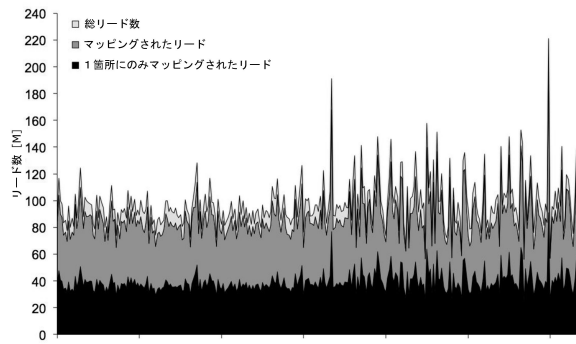
30

40

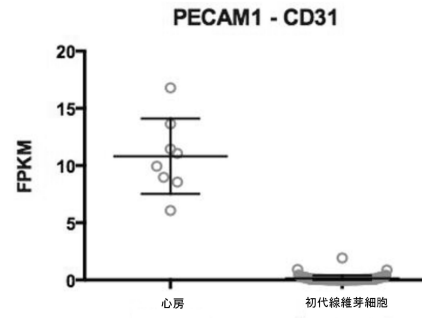
50

【図面】

【図 1】



【図 2 A】



10

【図 2 B - C】

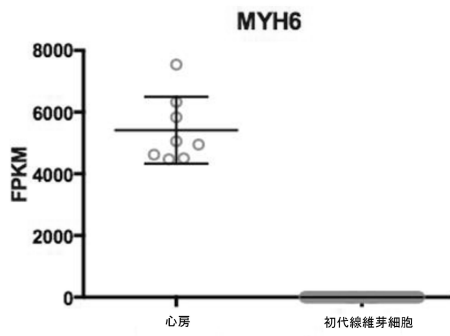


図 2B

【図 2 D - E】

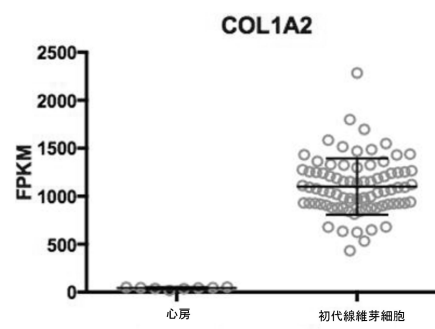


図 2D

20

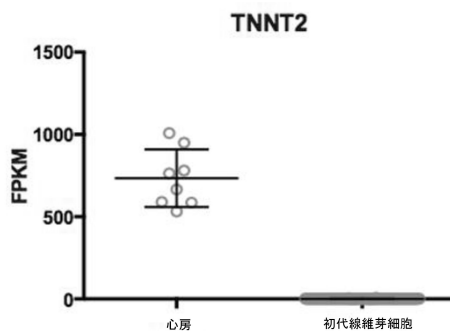


図 2C

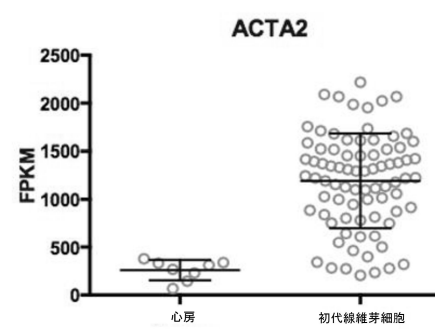


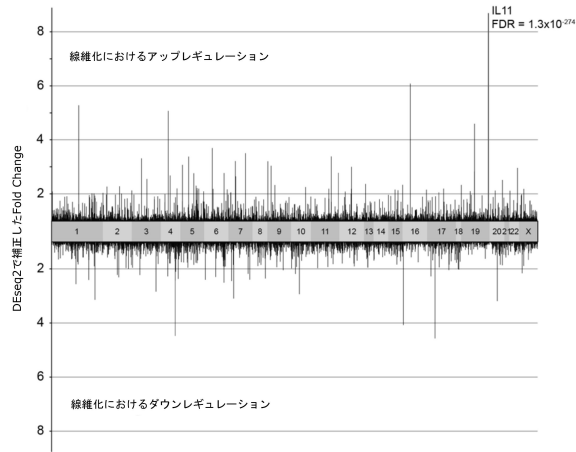
図 2E

30

40

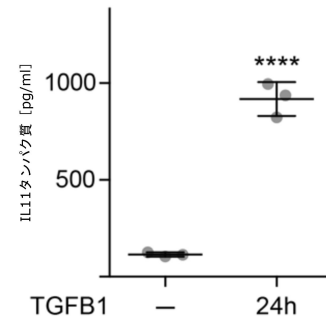
50

【 図 3 A - B 】

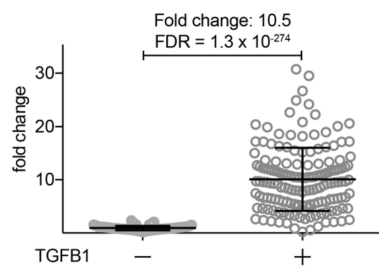


3A

【 図 3 C 】

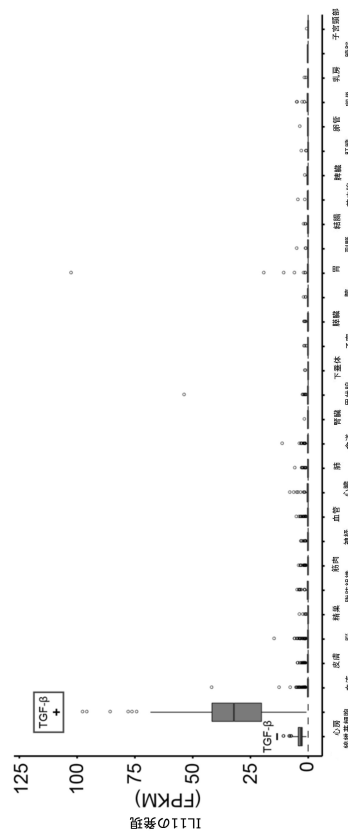


10

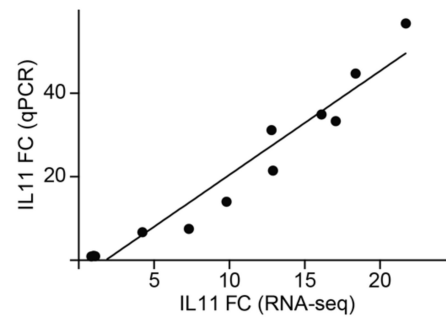


3B

【 図 3 D 】



【 図 3 E 】

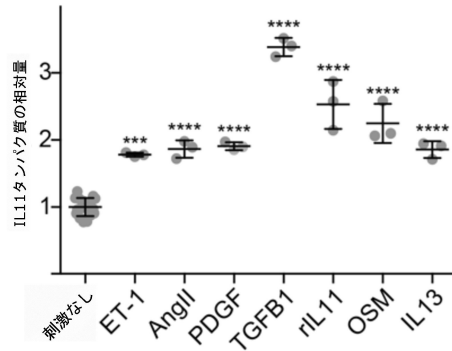


30

40

50

【図 4 A】



【図 4 B - C】

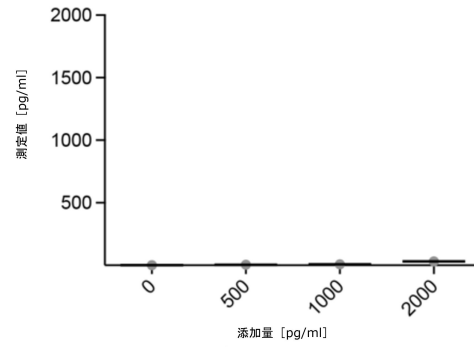


図 4B

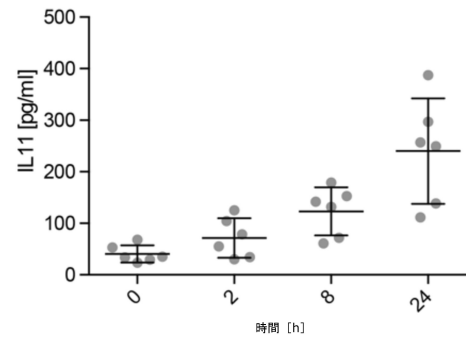
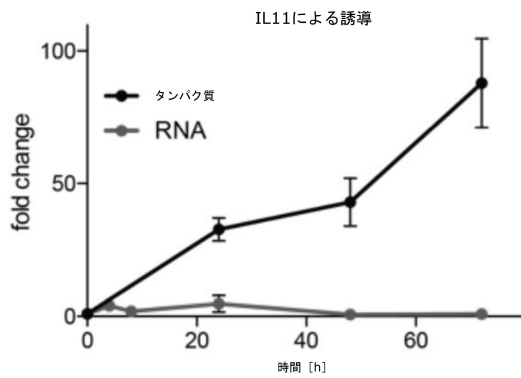
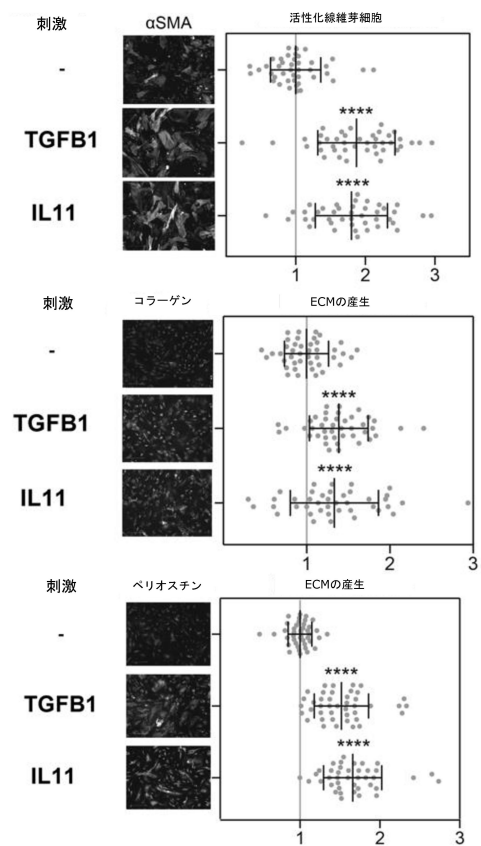


図 4C

【図 4 D】



【図 5 A】



10

20

30

40

50

【図 5 B - C】

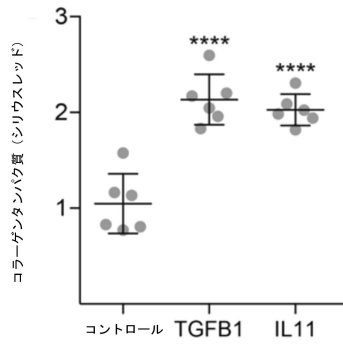


図5B

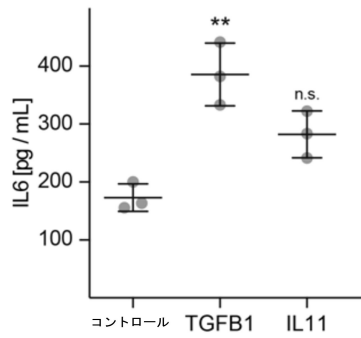


図5C

【図 5 D - E】

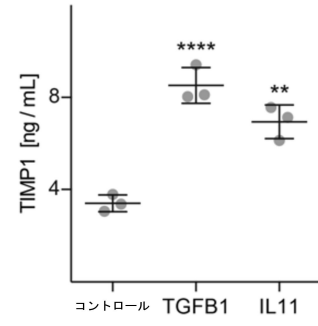


図 5D

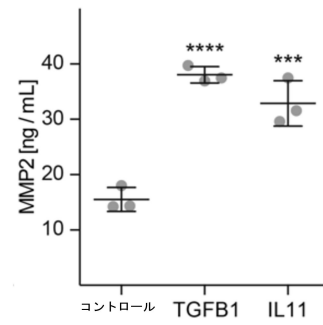
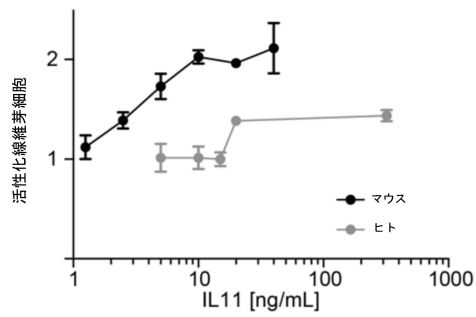


図 5E

【図 5 F】



【図 6 A】

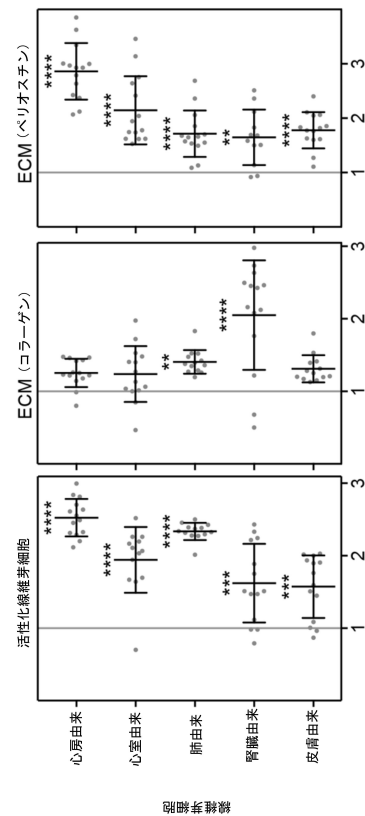


図6A

10

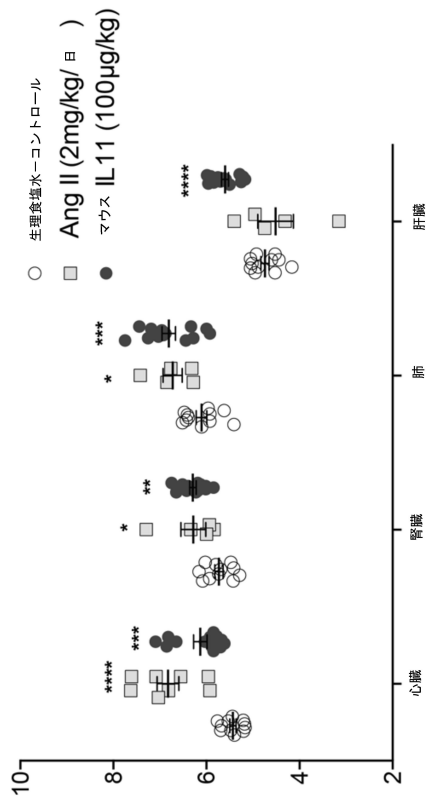
20

30

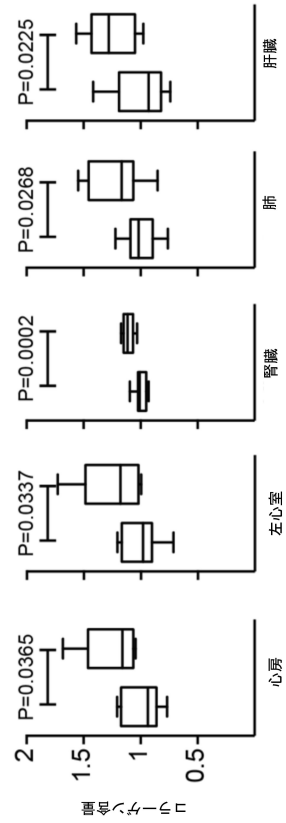
40

50

【図 6 B】



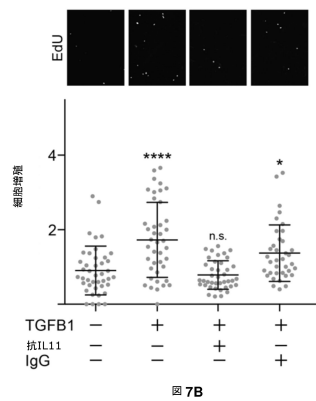
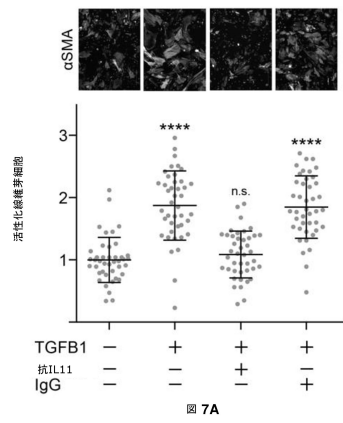
【図 6 C】



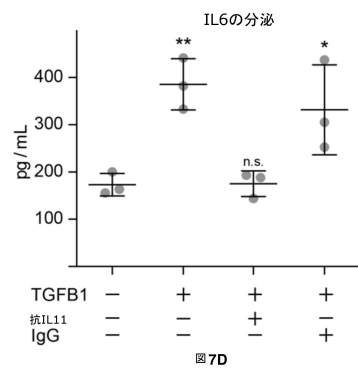
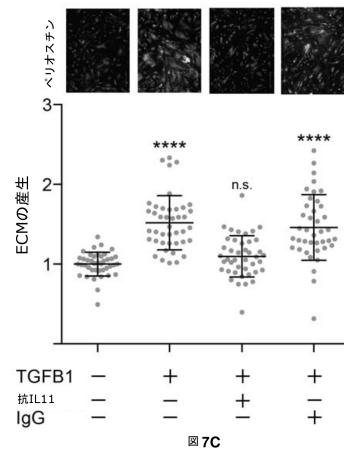
10

20

【図 7 A - B】



【図 7 C - D】



30

40

50

【図 7 E - F】

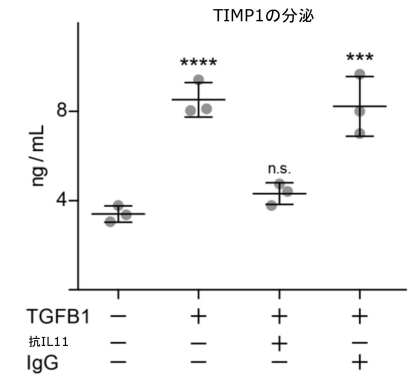


図 7E

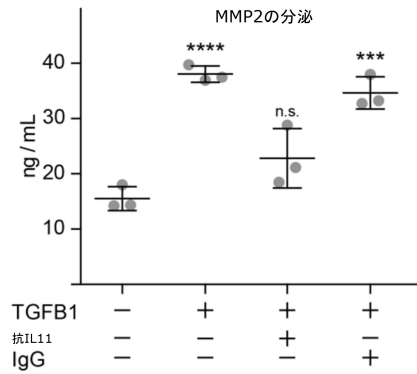


図 7F

【図 8 A - B】

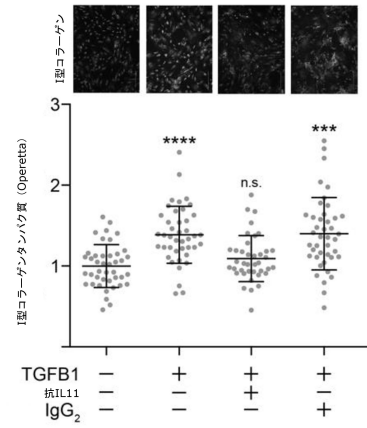


図 8A

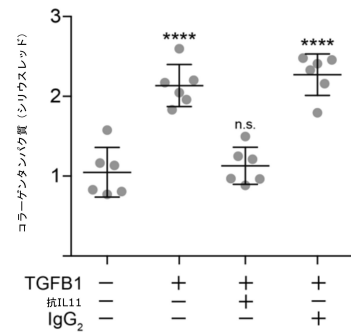
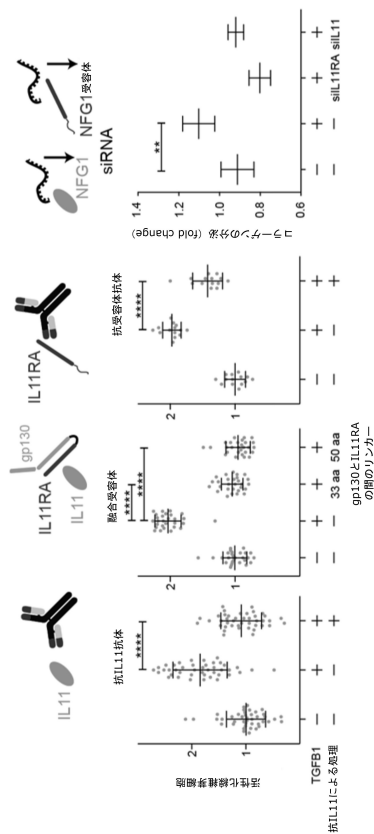


図 8B

【図 9】



【図 10 A - B】

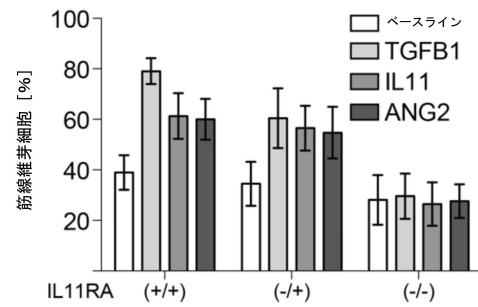


図 10A

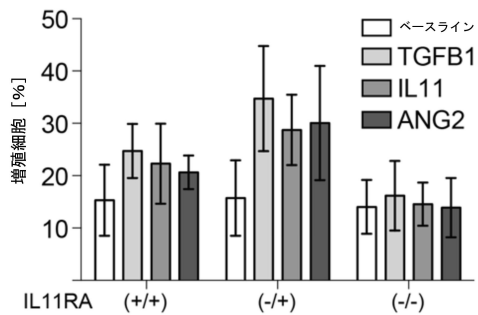


図 10B

10

20

30

40

50

【図 10 C - D】

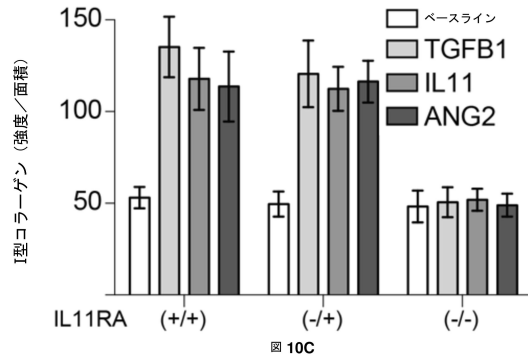


図 10C

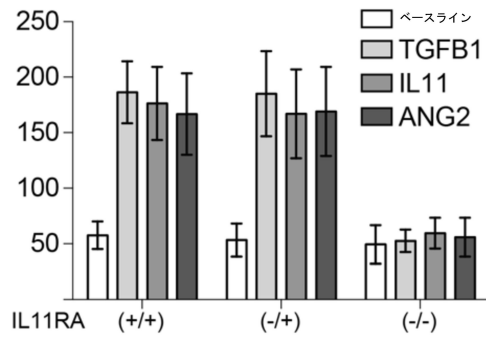


図 10D

【図 11 A - B】

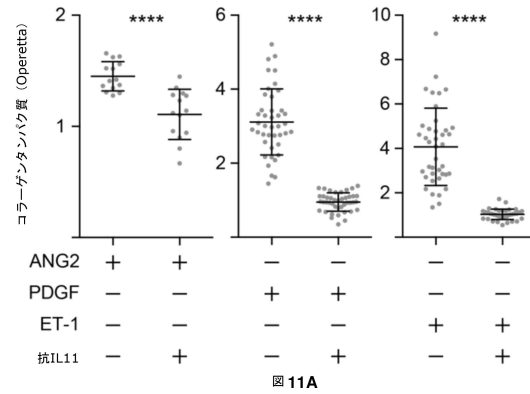


図 11A

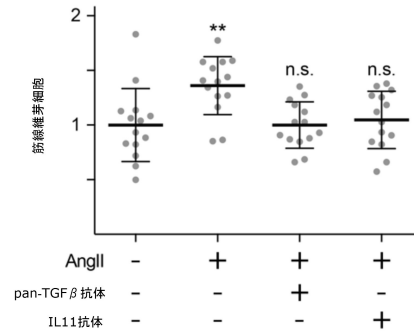


図 11B

【図 12 A - B】

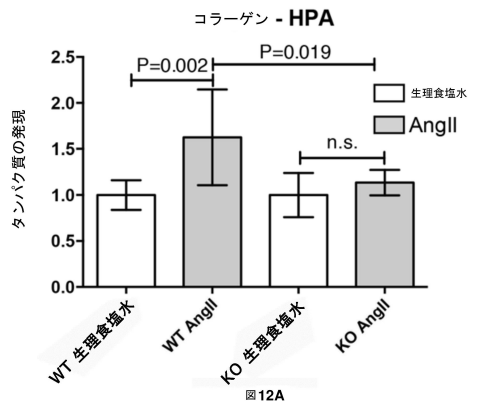


図 12A

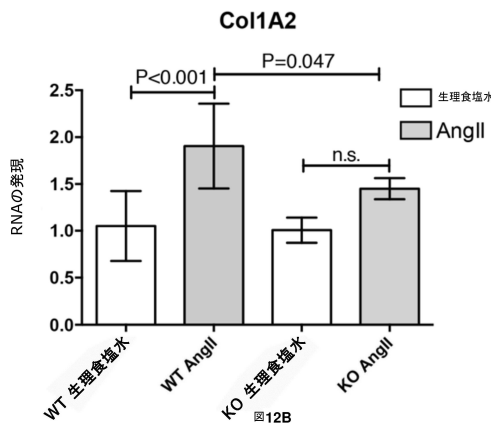


図 12B

【図 12 C - D】

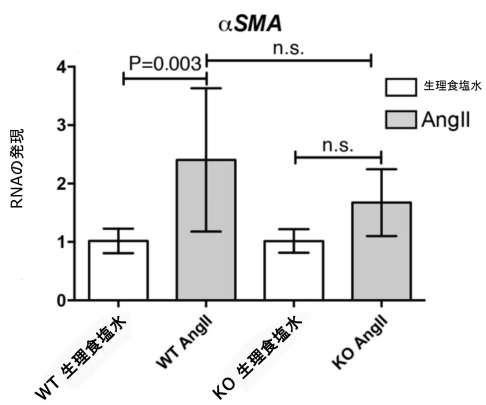


図 12C

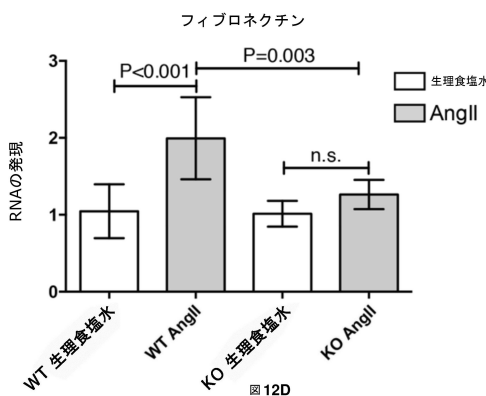


図 12D

10

20

30

40

50

【図 13 A - B】

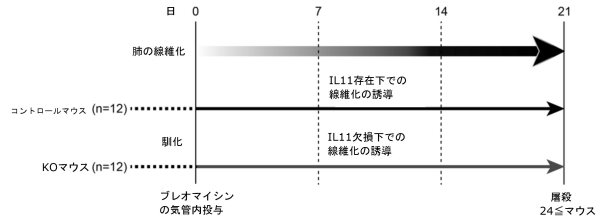


図13A

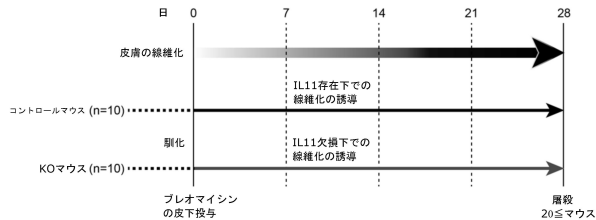
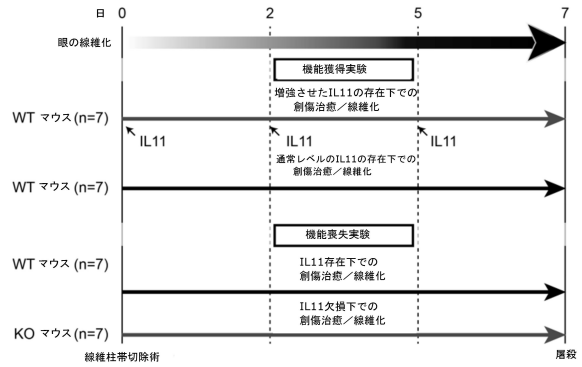


図 13B

【図 13 C】



10

【図 14 A - B】

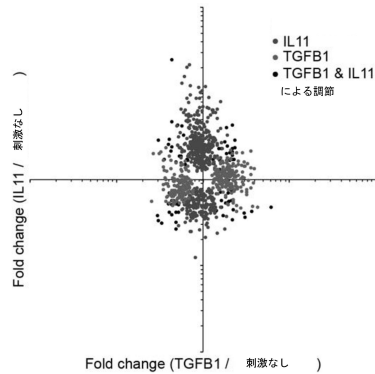


図 14A

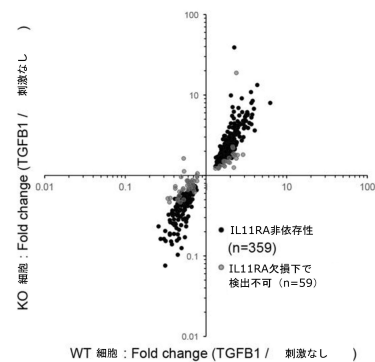


図 14B

【図 15 - 1】

YU33-A2

DVVMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVGGRYVAWYQKVGKVPRLLIYAASALQSGVPS
RFGTASETSFTLTISLQPEDVASYYCQQYRSAPLAFGGGTGVEIK (配列番号 1)

LC-CDR1: QDVGGRY (配列番号 101)
LC-CDR2: AAS (配列番号 102)
LC-CDR3: QQYRSAPLA (配列番号 103)

YU33-B3/H3

LPVLTQPHSVSESPGRVTISCTRNIGNIASNRVQWYQQRPAAPTIVVYDNHQRPSGVDP
RFGSIDTSPNSAYLTISGLKTEADYYCQSYDYSSVIFGGGTQLTVL (配列番号 2)

LC-CDR1: TGNIASNR (配列番号 104)
LC-CDR2: DNH (配列番号 105)
LC-CDR3: QSYDYSSVI (配列番号 106)

YU33-B4/YU45-G2/A3

QSALTQPASVSGSPGQISITCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGKSGNTASLTIFGLQAEADYYCQSSYTSSSSWVFGGGTKLTVL (配列番号 3)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSSWV (配列番号 109)

YU33-E6

QSALTQPASVSGSPGQISITCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYEVSHRPSGV
SNRFGSGKSGNTASLTIFGLQAEADYYCQSSYTSSNTLVFGGGTKLTVL (配列番号 4)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (配列番号 110)
LC-CDR2: EVS (配列番号 111)
LC-CDR3: SSYTSSNTLV (配列番号 112)

20

30

40

50

【 図 1 5 - 2 】

YU45-C11/A10

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTVVFGGGTKLTVL (配列番号 5)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSTVV (配列番号 113)

YU45-D11/F11

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSHRPSGV
NRFGSGKSGNAASLTISGVAEDGADYYCSSYTSSSTVVFGGGTKLTVL (配列番号 6)

LC-CDR1: SSDIGAYNY (配列番号 114)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSTVV (配列番号 115)

YU45-E11/E12

QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGSNYVYVWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSGKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDGSLSGWVFGGGTKLTVL (配列番号 7)

LC-CDR1: SSNIGSNY (配列番号 116)
LC-CDR2: RNN (配列番号 117)
LC-CDR3: AAWDGSLSGWV (配列番号 118)

YU45-H11/D12

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL (配列番号 8)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSTWV (配列番号 119)

【 図 1 5 - 4 】

YU45-E3

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEAGYCCSSYAGSYTWVFGGGTELTVL (配列番号 13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

YU45-C8/E8

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SDRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGSYTSSNTQVFGGGTKLTVL (配列番号 14)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: GSYTSSNTQV (配列番号 125)

YU45-F8

QPVLTPPPSVSAAPGQKVTISCSSGSSNIGNNLYVYVWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSGKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAGVFGGGTKLTAL (配列番号 15)

LC-CDR1: SSNIGNNL (配列番号 126)
LC-CDR2: RNN (配列番号 117)
LC-CDR3: AAWDDSLSAGV (配列番号 127)

YU45-G8/H6

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGTAPKLMISDVHNRPLGV
SNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSITWVFGGGTKLTVL (配列番号 16)

LC-CDR1: SSDVGGYDY (配列番号 128)
LC-CDR2: DVH (配列番号 129)
LC-CDR3: SSYTSSITWV (配列番号 130)

【 図 1 5 - 3 】

YU45-A12/G10

QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGSNYVYVWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSGKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDGSLSGWVFGGGTKLTVL (配列番号 9)

LC-CDR1: SSNIGSNY (配列番号 116)
LC-CDR2: RNN (配列番号 117)
LC-CDR3: AAWDGSLSGWV (配列番号 118)

YU45-G1

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTFVFGGGTKLTVL (配列番号 10)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTFV (配列番号 120)

YU45-C2/A7/B10

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFGSGRSNGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSSSTPYVFGGTGKTVL (配列番号 11)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: NSYTSSSTPYV (配列番号 121)

YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEAGYCCSSYAGSYTWVFGGGTELTVL (配列番号 12)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

【 図 1 5 - 5 】

YU45-F9

QSALTQPRSVSRSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 17)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU45-H10

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL (配列番号 18)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSTWV (配列番号 119)

YU46-A10

QPVLTPPPSVSAAPGQKVTISCSSGSSNIGNNLYVYVWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSGKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAGVFGGGTKLTAL (配列番号 19)

LC-CDR1: SSNIGNNL (配列番号 126)
LC-CDR2: RNN (配列番号 117)
LC-CDR3: AAWDDSLSAGV (配列番号 127)

YU45-F2

QPVLTPRVSFGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKVMYDVSKRPSG
VPDRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 20)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

10

20

30

40

50

【 図 1 5 - 6 】

YU45-H3

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTVVFGGGKLTVL (配列番号 21)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSTV (配列番号 113)

YU45-A1

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGSYTSSSTWVFGGGKLTVL (配列番号 22)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: GSYTSSSTW (配列番号 132)

YU45-A8/C6

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVGNRPSGV
SNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSGSTWVFGGGKLTVL (配列番号 23)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVG (配列番号 133)
LC-CDR3: SSYTSGSTW (配列番号 134)

YU45-B5/A4

QSALTQPPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVNKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGTNNFVFGGGKLTVL (配列番号 24)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: EVN (配列番号 135)
LC-CDR3: SSYAGTNNFV (配列番号 136)

【 図 1 5 - 8 】

YU45-G7

QSVLTQPPSVSAAPGRTVTISCSGSYSNVGSNLVSWYQQLPGTAPKLVIEDDKRLSGIPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLKGHVFGGGKLTVL (配列番号 29)

LC-CDR1: YSNVGSNL (配列番号 144)
LC-CDR2: EDD (配列番号 145)
LC-CDR3: AAWDDSLKGHV (配列番号 146)

YU45-B4

QSVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNITVNWYQQLPGTAPKLLIYINNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDETDYYCAAWDDSLNGWVFGGGKLTVL (配列番号 30)

LC-CDR1: SSNIGSNT (配列番号 147)
LC-CDR2: INN (配列番号 148)
LC-CDR3: AAWDDSLNGW (配列番号 149)

YU45-H4

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGKLTAL (配列番号 31)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTW (配列番号 131)

YU45-B6

QSALTQPRSVSGSPGQSITISCTGTSSRDVGGYNYVSWYQQHPGEAPKLMIFDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYADYYTWVFGGGKVTVL (配列番号 32)

LC-CDR1: SRDVGGYNY (配列番号 150)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYADYYTW (配列番号 151)

【 図 1 5 - 7 】

YU45-C3/A6

QSALTQPRSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGKLTVL (配列番号 25)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: CSYAGSYTW (配列番号 131)

YU45-D1

ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPAR
FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCQQYNNWPLTFGGGKVEFK (配列番号 26)

LC-CDR1: QSVSSN (配列番号 137)
LC-CDR2: GAS (配列番号 138)
LC-CDR3: QQYNNWPLTFGGGKVEFK (配列番号 139)

YU45-D9/D3

QSVLTQPPSVSAAPGQEVITISCSGSSSNIGNNNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNTERPSPGIPDR
FSGSRSGTSTLITGLQTGDEADYYCGTWDDSLSGGVFGGGKLTVL (配列番号 27)

LC-CDR1: SSNIGNNY (配列番号 140)
LC-CDR2: DNT (配列番号 141)
LC-CDR3: GTWDDSLSGV (配列番号 142)

YU45-E5

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWGVRRRDRADRP (配列番号 28)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWGVRRRDRADRP (配列番号 143)

【 図 1 5 - 9 】

YU45-D6

QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNLVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAGVFGGGKLTAL (配列番号 33)

LC-CDR1: SSNIGNNL (配列番号 126)
LC-CDR2: RNN (配列番号 117)
LC-CDR3: AAWDDSLSAGV (配列番号 127)

YU45-E7

LPVLTQPHSVSES PGKVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYDDNQRPSGVPD
RFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNLWVFGGGKLTVL (配列番号 34)

LC-CDR1: SGSIASNY (配列番号 152)
LC-CDR2: DDN (配列番号 153)
LC-CDR3: QSYDSSNLW (配列番号 154)

YU45-F5

DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCRASQIISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPTWTFGGGKVEIK (配列番号 35)

LC-CDR1: QIISSY (配列番号 155)
LC-CDR2: AAS (配列番号 102)
LC-CDR3: QQSYSTPTW (配列番号 156)

YU45-H7/46-B5

QSALTQPPASGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGKLTVL (配列番号 36)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSTW (配列番号 119)

10

20

30

40

50

【 図 1 5 - 1 0 】

YU46-G1

LPVLTQPHSVSES~~P~~GKTVTISCTRSS~~G~~SIASNYVQWYQORPGSSPTTVIYEDNQRPSGVPD
RFGSGIDSSNSASLTISGLRTEDEADYYCQSYN~~S~~SKVVFGGGTKLTVL (配列番号 37)

LC-CDR1: SSGSIASNY (配列番号 152)
LC-CDR2: EDN (配列番号 157)
LC-CDR3: QSYN~~S~~SKVV (配列番号 158)

YU46-A2

QSALTQPRSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGY~~E~~YVSWYQQHPGKAPRLIYDVSNRPSGV~~S~~
NRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCNSYTSSGTLVVFGGGTKLTVL (配列番号 38)

LC-CDR1: SSDVGGY~~E~~Y (配列番号 159)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: NSYTSSGTLVV (配列番号 160)

YU46-A8

QSALTQPRSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGY~~E~~YVSWYQQHPGKAPRLIYDVSNRPSGV~~S~~
NRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCNSYTSSGTLVVFGGGTKLTVL (配列番号 39)

LC-CDR1: SSDVGGY~~E~~Y (配列番号 159)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: NSYTSSGTLVV (配列番号 160)

YU46-B2

QPVLTPRPSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 40)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

【 図 1 5 - 1 2 】

YU46-E7

QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSSNIGYDAVNWYQQLPGTAPKLVISNDNRRPSGVPA
RFGSGSGTSASLAISGLQSEDEAYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL (配列番号 45)

LC-CDR1: SSNIGYDA (配列番号 170)
LC-CDR2: NDN (配列番号 171)
LC-CDR3: AAWDDSLSGWV (配列番号 172)

YU46-H8

DIQMTQSPSSLSASVGD~~R~~VTITCRASQGSSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQSYSTPLYTFGQGTKLEIK (配列番号 46)

LC-CDR1: QGSSSY (配列番号 173)
LC-CDR2: AAS (配列番号 102)
LC-CDR3: QQSYSTPLYT (配列番号 174)

YU46-G9

QPVLTPRPSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYKYVSWYQQHPGKAPELIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGNYTWLFGGGTKVTVL (配列番号 47)

LC-CDR1: SSDVGGYKY (配列番号 175)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGNYTWL (配列番号 176)

YU46-G8

DIQMTQSPSSLSASVGD~~R~~VTITCRASQGSSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQSYSTPLYTFGQGTKLEIK (配列番号 48)

LC-CDR1: QGSSSY (配列番号 173)
LC-CDR2: AAS (配列番号 102)
LC-CDR3: QQSYSTPLYT (配列番号 174)

【 図 1 5 - 1 1 】

YU46-B6

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~S~~LRGYYATWYQQKPGQAPVVMYGN~~N~~NRPSGIPD
RFGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCDSRGRSGDHWLFGGGTKLTVL (配列番号 41)

LC-CDR1: SLRGYY (配列番号 161)
LC-CDR2: GNN (配列番号 162)
LC-CDR3: DSRGRSGDHWL (配列番号 163)

YU46-C1

QAVLTQPPSASGTPGQRVISCSGSSSNIGSY~~Y~~VWYQQVPGTAPKILIYR~~N~~DERPSGV
PDRFSGSGTSASLAISGLRSEDEAHYYCATWDDGLSGWVFGGGTKLTVL (配列番号 42)

LC-CDR1: SSNIGSY~~Y~~ (配列番号 164)
LC-CDR2: RND (配列番号 165)
LC-CDR3: ATWDDGLSGWV (配列番号 166)

YU46-D7

QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCA~~G~~TSSDVGAYNYVAWYQQHPGKAPKLIIEV~~F~~ERRPSGV
PDRFSGSGSGTTAFLTVSGLQADDEAVYFCNSYTGNNWAFGGGTKLTVL (配列番号 43)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (配列番号 110)
LC-CDR2: EVF (配列番号 168)
LC-CDR3: NSYVTGNNWA (配列番号 169)

YU46-E3

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC~~S~~SYTSSSTWVFGGGTKLTVL (配列番号 44)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSTWV (配列番号 119)

【 図 1 5 - 1 3 】

YU46-B7

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC~~S~~SYTSSSTLVVFGGGTKLTVL (配列番号 49)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: TSYSSSTLVA (配列番号 177)

YU46-D3

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGNKYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC~~S~~SYTSSSTLVVFGGGTKLTVL (配列番号 50)

LC-CDR1: SSDVGNKY (配列番号 178)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSTLVV (配列番号 179)

10

20

30

40

50

【 図 1 6 - 1 】

YU33-A2

QLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTY~~YRSKWYN~~
DYAVSVKSRITINPDTSKNQFTLQLNSVTPDDTAVYYCARGTRGYFDYWGQGLTVTVSS (配
列番号 51)

HC-CDR1: VSSNSAAWN (配列番号 180)
HC-CDR2: YRSKWYN (配列番号 181)
HC-CDR3: ARGTRGYFDY (配列番号 182)

YU33-B3/H3

EVQLVESGGGVVQPGGSLISCAASGFTFSGAYMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLYAFDIWGQGLTMVTVSS (配
列番号 52)

HC-CDR1: GFTFSGAY (配列番号 183)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARDLYAFDI (配列番号 185)

YU33-B4/YU45-G2/A3

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配
列番号 53)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU33-E6

QVQLQQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNDK
YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGSLPIIDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 54)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNDK (配列番号 188)
HC-CDR3: AKDLGSLPIIDY (配列番号 189)

【 図 1 6 - 3 】

YU45-A12/G10

QVQLVQSGGGVVLQGRSLRLSCAASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRTGDTAVYYCARITHDYGDFSADFJWGQGLTMVA
VSS (配列番号 59)

HC-CDR1: GFTFRSYG (配列番号 196)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARITHDYGDFSADFJ (配列番号 194)

YU45-G1

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVVDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 60)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVVDY (配列番号 197)

YU45-C2/A7/B10

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQNVDLWGQGLTVTVSS (配
列番号 61)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARGQNVDL (配列番号 198)

YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDYDVVDYWGQGLTV
TVSS (配列番号 62)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDDYDVVDY (配列番号 199)

【 図 1 6 - 2 】

YU45-C11/A10

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGEGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCCARRGYFDYWGQGLTVTVSS (配
列番号 55)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARRGYFDY (配列番号 191)

YU45-D11/F11

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCCARIAAADGMDVWGQGLTVTVSS
(配列番号 56)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARIAADGMDV (配列番号 192)

YU45-E11/E12

QVQLVQSGGGVVLQGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRTGDTAVYYCARITHDYGDFSADFJWGQGLTMVA
VSS (配列番号 57)

HC-CDR1: GFSFRSYG (配列番号 193)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARITHDYGDFSADFJ (配列番号 194)

YU45-H11/D12

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLYSGSSNFDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 58)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY (配列番号 195)

【 図 1 6 - 4 】

YU45-E3

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDYDVVDYWGQGLTV
TVSS (配列番号 63)

HC-CDR1: GFSFSSYA (配列番号 212)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDDYDVVDY (配列番号 199)

YU45-C8/E8

QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGDYWGQGLTVTVSS (配
列番号 64)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARRGYGDY (配列番号 213)

YU45-F8

RSAAGGVWGRRGPAWEVPETLLCSLWFLKSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMTSLRAEDTAVYYCARVGFSSWYPDLYYFDYWGQGLT
TVSS (配列番号 65)

HC-CDR1: WFLKSYA (配列番号 204)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号 205)

YU45-G8/H6

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFARGVYLFDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 66)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKFARGVYLFDY (配列番号 215)

10

20

30

40

50

【 図 1 6 - 5 】

YU45-F9

EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVQSGEPESDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 67)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARVQSGEPESDY (配列番号 216)

YU45-H10

EVQLLESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFSLSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLYSGSSNFDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 68)

HC-CDR1: GFSLSNYG (配列番号 217)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY (配列番号 195)

YU46-A10

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMTSLRAEDTAVYYCARVGFSSWYPDLYYFDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 69)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号 205)

YU45-F2

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 70)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (配列番号 197)

【 図 1 6 - 7 】

YU45-C3/A6

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 75)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (配列番号 197)

YU45-D1

AQVQLQESGPLVKPSGTLTLCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTN
YNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARVQNLGGGSYYVGAFDYWGQGT
LTVTVSS (配列番号 76)

HC-CDR1: GGSISSSNW (配列番号 220)
HC-CDR2: IYHSGST (配列番号 221)
HC-CDR3: ARVQNLGGGSYYVGAFDY (配列番号 222)

YU45-D9/D3

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLHFSQYFSTIDAFDIWGQGTMT
VISS (配列番号 77)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARLHFSQYFSTIDAFDI (配列番号 223)

YU45-E5

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDYVDYWGQGT
LTVTVSS (配列番号 78)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDDYVDY (配列番号 199)

【 図 1 6 - 6 】

YU45-H3

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMVNLYYGDAFDI
WGQGTMTVTSS (配列番号 71)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARMVNLYYGDAFDI (配列番号 218)

YU45-A1

QLQLQESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLVGATADDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 72)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARLVGATADDY (配列番号 219)

YU45-A8/C6

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 73)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (配列番号 197)

YU45-B5/A4

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLITGTPWGQGLTVTVSS (配
列番号 74)

HC-CDR1: GGTFFSSYA (配列番号 209)
HC-CDR2: IIPFGTA (配列番号 210)
HC-CDR3: ARGLITGTP (配列番号 211)

【 図 1 6 - 8 】

YU45-G7

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGYSYSSGWYFDYWGQGLTVT
VSS (配列番号 79)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARDVGYSSGWYFDY (配列番号 200)

YU45-B4

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFSLSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFD
IWGQGTMTVTSS (配列番号 80)

HC-CDR1: GFSLSYSG (配列番号 201)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI (配列番号 202)

YU45-H4

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDDYWGQGLTVTVSS (配
列番号 81)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARPDDY (配列番号 203)

YU45-B6

EVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 82)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (配列番号 197)

10

20

30

40

50

【 図 1 6 - 9 】

YU45-D6

RSAAGGVWGRGPAWEVPETLLCSLWIFLKSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMTSLRAEDTAVYYCARVGFSSWYPDLYYFDYWGQGT
LTVSS (配列番号 83)

HC-CDR1: WIFLKSYA (配列番号 204)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY (配列番号 205)

YU45-E7

EVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLYSGYPSRYYYGMDVWGQGT
LTVSS (配列番号 84)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARLYSGYPSRYYYGMDV (配列番号 206)

YU45-F5

*VTLKESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYGFDYWGQGT LTVSS
(配列番号 85)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKGGKSYGFDY (配列番号 207)

YU45-H7/46-B5

EVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLHSGRNWGDAFDIWGQGTMT
VSS (配列番号 86)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARLHSGRNWGDAFDI (配列番号 208)

【 図 1 6 - 1 1 】

YU46-B6

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGVIISAYNGNT
YAOKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVVAAARSYYYYMDVWGKGT
LTVSS (配列番号 91)

HC-CDR1: GYTFTSYG (配列番号 228)
HC-CDR2: ISAYNGNT (配列番号 229)
HC-CDR3: ARVVAAARSYYYYMDV (配列番号 230)

YU46-C1

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANY
AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARADSSAGGGPPYYGMDVWGQGT
LTVSS (配列番号 92)

HC-CDR1: GGTFFSSYA (配列番号 209)
HC-CDR2: IIPFGTA (配列番号 210)
HC-CDR3: ARADSSAGGGPPYYGMDV (配列番号 231)

YU46-D7

EVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLGAEDTAVYYCAKFARGVYLFDYWGQGT LTVSS
(配列番号 93)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKFARGVYLFDY (配列番号 215)

YU46-E3

QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIGGYDDFDYWGQGT LTVSS
(配列番号 94)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARIGGYDDFDY (配列番号 232)

【 図 1 6 - 1 0 】

YU46-G1

QV*LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGGPPYDFWSGYYTEFDYWGQ
GLTVSS (配列番号 87)

HC-CDR1: GGTFFSSYA (配列番号 209)
HC-CDR2: IIPFGTA (配列番号 210)
HC-CDR3: ARGGGPPYDFWSGYYTEFDY (配列番号 224)

YU46-A2

EVQLLESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCCARDSGYSSGWYFDYWGQGT LTV
SS (配列番号 88)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY (配列番号 225)

YU46-A8

EVQLLESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCCARDSGYSSGWYFDYWGQGT LTV
SS (配列番号 89)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY (配列番号 225)

YU46-B2

GAAGGVWGRGPAWEVPETLLCSLWILPSDSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIAAAGRDADFJWGQGTMTVSS
(配列番号 90)

HC-CDR1: ILPSDSYA (配列番号 226)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARIAAGRDADFJ (配列番号 227)

【 図 1 6 - 1 2 】

YU46-E7

QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVYYDSSGTQGDSFDYWGQGT
LTVSS (配列番号 95)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARVYYDSSGTQGD SFDY (配列番号 233)

YU46-H8

EVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGT LTVSS (配
列番号 96)

HC-CDR1: GFTFGSYG (配列番号 234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (配列番号 235)

YU46-G9

EVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNQVDYWGQGT LTVSS
(配列番号 97)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLSGPNQVDY (配列番号 197)

YU46-G8

EVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFLSGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGT LTVSS (配
列番号 98)

HC-CDR1: GFSLSYG (配列番号 238)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (配列番号 235)

10

20

30

40

50

【 図 1 6 - 1 3 】

YU46-B7

QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVLFDYWGQGLTVTVSS (配列
番号 99)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARGVLFDY (配列番号 236)

YU46-D3

EVQLLESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTSSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGVLDYWGQGLTVTVSS (配列
番号 100)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARSGVLDY (配列番号 237)

【 図 1 7 - 1 】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
		重鎖	
YU33-A2	QDVGRY (配列番号 101)	AAS (配列番号 102)	QQYRSAPLA (配列番号 103)
YU33-B3/H3	TGNIASNR (配列番号 104)	DNH (配列番号 105)	QSYDYSSVI (配列番号 106)
YU33-B4/YU45-G2/A3	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSSWV (配列番号 109)
YU33-E6	SSDVGAYNY (配列番号 110)	EVS (配列番号 111)	SSYTSSNTLV (配列番号 112)
YU45-C11/A10	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSTVV (配列番号 113)
YU45-D11/F11	SSDIGAYNY (配列番号 114)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSTVV (配列番号 115)
YU45-E11/E12	SSNIGSNY (配列番号 116)	RNN (配列番号 117)	AAWDGSLSGWV (配列番号 118)
YU45-H11/D12	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSTWV (配列番号 119)
YU45-A12/G10	SSNIGSNY (配列番号 116)	RNN (配列番号 117)	AAWDGSLSGWV (配列番号 118)
YU45-G1	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTFV (配列番号 120)
YU45-C2/A7/B10	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	NSYTSSSTPYV (配列番号 121)
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5	ISDVGGYNY (配列番号 122)	DVT (配列番号 123)	SSYAGSYTWV (配列番号 124)
YU45-E3	ISDVGGYNY (配列番号 122)	DVT (配列番号 123)	SSYAGSYTWV (配列番号 124)
YU45-C8/E8	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	GSYTSSNTQV (配列番号 125)
YU45-F8	SSNIGNNL (配列番号 126)	RNN (配列番号 117)	AAWDDSL SAGV (配列番号 127)
YU45-G8/H6	SSDVGGYDY (配列番号 128)	DVH (配列番号 129)	SSYTSSITWV (配列番号 130)
YU45-F9	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU45-H10	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSTWV (配列番号 119)
YU46-A10	SSNIGNNL (配列番号 126)	RNN (配列番号 117)	AAWDDSL SAGV (配列番号 127)
YU45-F2	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU45-H3	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSTVV (配列番号 113)
YU45-A1	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	GSYTSSSTWV (配列番号 132)
YU45-A8/C6	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVG (配列番号 133)	SSYTSGSTWV (配列番号 134)
YU45-B5/A4	SSDVGGYNY (配列番号 107)	EVN (配列番号 135)	SSYAGTNFN FV (配列番号 136)

10

20

【 図 1 7 - 2 】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
YU45-C3/A6	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVT (配列番号 123)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU45-D1	QSVSSN (配列番号 137)	GAS (配列番号 138)	QQYNNWPLTFGGGTVKEFK (配列番号 139)
YU45-D9/D3	SSNIGNNY (配列番号 140)	DNT (配列番号 141)	GTWSSLSGGV (配列番号 142)
YU45-E5	ISDVGGYNY (配列番号 122)	DVT (配列番号 123)	SSYAGSYTWGVRDRADRP (配列番号 143)
YU45-G7	YSNVGSLN (配列番号 144)	EDD (配列番号 145)	AAWDDSLKGHV (配列番号 146)
YU45-B4	SSNIGSNT (配列番号 147)	INN (配列番号 148)	AAWDDSLNGWV (配列番号 149)
YU45-H4	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU45-B6	SRDVGGYNY (配列番号 150)	DVS (配列番号 108)	CSYADYYTWV (配列番号 151)
YU45-D6	SSNIGNNL (配列番号 126)	RNN (配列番号 117)	AAWDDSL SAGV (配列番号 127)
YU45-E7	SGSIASNY (配列番号 152)	DDN (配列番号 153)	QSYDSSNLWV (配列番号 154)
YU45-F5	QIISSY (配列番号 155)	AAS (配列番号 102)	QQSYSTPTWT (配列番号 156)
YU45-H7/B5	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSTWV (配列番号 119)
YU46-G1	SGSIASNY (配列番号 152)	EDN (配列番号 157)	QSYNSSKVV (配列番号 158)
YU46-A2	SSDVGGYDY (配列番号 159)	DVS (配列番号 108)	NSYTSSGTLVV (配列番号 160)
YU46-A8	SSDVGGYDY (配列番号 159)	DVS (配列番号 108)	NSYTSSGTLVV (配列番号 160)
YU46-B2	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU46-B6	SLRGYY (配列番号 161)	GNN (配列番号 162)	DSRGRSGDHWL (配列番号 163)
YU46-C1	SSNIGSYY (配列番号 164)	RND (配列番号 165)	ATWDDGLSGWV (配列番号 166)
YU46-D7	SSDVGAYNY (配列番号 167)	EVF (配列番号 168)	NSYVTGNWA (配列番号 169)
YU46-E3	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSTWV (配列番号 119)
YU46-E7	SSNIGYDA (配列番号 170)	NDN (配列番号 171)	AAWDDSLSGWV (配列番号 172)
YU46-H8	QGSSSY (配列番号 173)	AAS (配列番号 102)	QQSYSTPLYT (配列番号 174)
YU46-G9	SSDVGGYNY (配列番号 175)	DVS (配列番号 108)	CSYAGNYTWL (配列番号 176)
YU46-G8	QGSSSY (配列番号 173)	AAS (配列番号 102)	QQSYSTPLYT (配列番号 174)
YU46-B7	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	TSYSSSSTLVA (配列番号 177)
YU46-D3	SSDVGNKYK (配列番号 178)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSTLVV (配列番号 179)

【 図 1 8 - 1 】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
		重鎖	
YU33-A2	VSSNSAAWN (配列番号 180)	YRSKWYN (配列番号 181)	ARGTRGYFDY (配列番号 182)
YU33-B3/H3	GFTFSGAY (配列番号 183)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARDLYAFDI (配列番号 185)
YU33-B4/YU45-G2/A3	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKIGATDPLDY (配列番号 187)
YU33-E6	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 188)	AKDLSGLPIIDY (配列番号 189)
YU45-C11/A10	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARRGYFDY (配列番号 191)
YU45-D11/F11	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARIAAADGMDV (配列番号 192)
YU45-E11/E12	GFSFRSYG (配列番号 193)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARITHDYGDFSADFID (配列番号 194)
YU45-H11/D12	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLYSGSNFIDY (配列番号 195)
YU45-A12/G10	GFTFRSYG (配列番号 196)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARITHDYGDFSADFID (配列番号 194)
YU45-G1	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLSGPNGV D Y (配列番号 197)
YU45-C2/A7/B10	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARGQNVDL (配列番号 198)
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARIMGYDYG D Y D VVDY (配列番号 199)
YU45-E3	GFSFSSYA (配列番号 212)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARIMGYDYG D Y D VVDY (配列番号 199)
YU45-C8/E8	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARRGYDGY (配列番号 213)
YU45-F8	WIFLKSYA (配列番号 204)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARVGFSSWY P DLYYFDY (配列番号 205)
YU45-G8/H6	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKFARGVYLFDY (配列番号 215)
YU45-F9	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARVQSGEPESDY (配列番号 216)
YU45-H10	GFSLSNSYG (配列番号 217)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLYSGSNFIDY (配列番号 195)
YU46-A10	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARVGFSSWY P DLYYFDY (配列番号 205)
YU45-F2	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLSGPNGV D Y (配列番号 197)
YU45-H3	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARMVNLYYGFADFID (配列番号 218)
YU45-A1	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARLVGATADDY (配列番号 219)
YU45-A8/C6	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLSGPNGV D Y (配列番号 197)

30

40

50

【図 18 - 2】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
YU45-B5/A4	GGTFSSYA (配列番号 209)	IIPIFGTA (配列番号 210)	ARGLITGTP (配列番号 211)
YU45-C3/A6	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLSGPNVDY (配列番号 197)
YU45-D1	GGSSSSNW (配列番号 220)	IYHSGST (配列番号 221)	ARVQNLGGGSYYVGAFDY (配列番号 222)
YU45-D9/D3	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARLHFSQYFSTIDAFDI (配列番号 223)
YU45-E5	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARIMGYDYGDYDVVDY (配列番号 199)
YU45-G7	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARDVGYSWGWFYDY (配列番号 200)
YU45-B4	GFSLSSYG (配列番号 201)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI (配列番号 202)
YU45-H4	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARPDYDY (配列番号 203)
YU45-B6	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLSGPNVDY (配列番号 197)
YU45-D6	WIFLKSIA (配列番号 204)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARVGFSSWYDLYYFDY (配列番号 205)
YU45-E7	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARLYSGYPSRYYGMDV (配列番号 206)
YU45-F5	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKGKSYGFDY (配列番号 207)
YU45-H7/B5	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARLHSGRNWGDFAFI (配列番号 208)
YU46-G1	GGTFSSYA (配列番号 209)	IIPIFGTA (配列番号 210)	ARGGGPYDFWGSYYTEFDY (配列番号 224)
YU46-A2	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARDSGYSSGWYFDY (配列番号 225)
YU46-A8	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARDSGYSSGWYFDY (配列番号 225)
YU46-B2	ILPSDSYA (配列番号 226)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARIAAAGRDFAFI (配列番号 227)
YU46-B6	GYTFYSYG (配列番号 228)	ISAYNGT (配列番号 229)	ARVVAAARSYYGMDV (配列番号 230)
YU46-C1	GGTFSSYA (配列番号 209)	IIPIFGTA (配列番号 210)	ARADSSAGGPYYGMDV (配列番号 231)
YU46-D7	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKFARGVYLFYD (配列番号 215)
YU46-E3	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARIGGYDDFDY (配列番号 232)
YU46-E7	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARVYDSSGTQGSFDY (配列番号 233)
YU46-H8	GFTFGSYG (配列番号 234)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKGSYYFDY (配列番号 235)
YU46-G9	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLSGPNVDY (配列番号 197)
YU46-G8	GFSLGSYG (配列番号 238)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKGSYYFDY (配列番号 235)
YU46-B7	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARGVLFYD (配列番号 236)
YU46-D3	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARSGVLDY (配列番号 237)

【図 19 A - 1】

クローン	LC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU46-D3	SSDVGNKYK	LC-CDR1-1	X ₁ X ₂ DX ₃ GX ₄ YX ₅ V (配列番号 239) X ₁ = S または I X ₂ = S または R X ₃ = V または I X ₄ = G, A または N X ₅ = N, E, K または D
YU46-G9	SSDVGGYKY		
YU46-A2	SSDVGGYKY		
YU46-A8	SSDVGGYKY		
YU45-B6	SRDVGGYNY		
YU45-G8/H6	SSDVGGYDY		
YU45-E5, YU45-E3, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5	ISDVGGYNY		
YU45-D11/F11	SSDIGAYNY		
YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-C11/A10, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-C2/A7/B10, YU45-C8/E8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-B5/A4, YU45-C3/A6, YU45-H4, YU45-H7/46-B5, YU46-B2, YU46-E3, YU46-B7	SSDVGGYNY		
YU33-E6, YU46-D7	SSDVGAYNY		

10

20

【図 19 A - 2】

クローン	LC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU46-E7	SSNIGYDA	LC-CDR1-2	X ₆ SNX ₇ GX ₈ X ₉ X ₁₀ (配列番号 240) X ₆ = S または Y X ₇ = I または V X ₈ = S, N または Y X ₉ = N, Y または D X ₁₀ = L, Y, T または A
YU45-G7	YSNVGSNL		
YU46-C1	SSNIGSYY		
YU45-B4	SSNIGSNT		
YU45-D6, YU45-F8, YU45-A10	SSNIGNNL		
YU45-E11/E12, YU45-A12/G10	SSNIGSNY		
YU45-D9/D3	SSNIGNNY		
YU45-F5	QIISY		
YU46-H8, YU46-G8	QGSSSY		
YU45-D1	QSVSSN		
YU33-B3/H3	TGNIASNR	LC-CDR1-4	X ₁₄ GX ₁₅ IASNX ₁₆ (配列番号 242) X ₁₄ = S または T X ₁₅ = S または N X ₁₆ = Y または R
YU45-E7, YU46-G1	SGSIASNY		
YU33-A2	QDVGRY	LC-CDR1-5	QDVGRY (配列番号 101)
YU46-B6	SLRGYY	LC-CDR1-6	SLRGYY (配列番号 161)

【図 19 B - 1】

クローン	LC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU45-A8/C6	DVG	LC-CDR2-1	DVX ₁₇ (配列番号 243) X ₁₇ = S, T または G
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-E3, YU45-C3/A6, YU45-E5	DVT		
YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-C2/A7/B10, YU45-C8/E8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-H4, YU45-B6, YU45-H7/46-B5, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-E3, YU46-G9, YU46-B7, YU46-D3,	DVS		

30

40

50

【 図 1 9 B - 2 】

クローム	LC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU46-C1	RND	LC-CDR2-2	X ₁₈ NX ₁₉ (配列番号 244) X ₁₈ = R, I または G X ₁₉ = N または D
YU45-E11/E12, YU45-A12/G10, YU45-F8, YU46-A10, YU45-D6	RNN		
YU45-B4	INN		
YU46-B6	GNN		
YU33-A2, YU45-F5, YU46-H8, YU46-G8	AAS		
YU45-D1	GAS		
YU45-G7	EDD	LC-CDR2-4	X ₂₁ DX ₂₂ (配列番号 246) X ₂₁ = E, D または N X ₂₂ = N または D
YU45-E7	DDN		
YU46-G1	EDN		
YU46-E7	NDN		
YU33-E6	EVS	LC-CDR2-5	EVX ₂₃ (配列番号 247) X ₂₃ = S, F または N
YU46-D7	EVF		
YU45-B5/A4	EVN		
YU45-D9/D3	DNT	LC-CDR2-6	DX ₂₄ X ₂₅ (配列番号 248) X ₂₄ = N または V X ₂₅ = H または T
YU33-B3/H3	DNH		
YU45-G8/H6	DVH		

【 図 1 9 C - 1 】

クローム	LC-CDR3	配列ファミリー LC-CDR3-1	ファミリーの コンセンサス配列 (配列番号 249)
YU45-A8/C6	SSYTSGSSTWV	LC-CDR3-1	X ₃₅ = S, N, または G X ₃₇ = S または T X ₃₈ = S または G X ₃₉ = S, N, G, または I X ₃₀ = T, または S X ₃₁ = W, L, V, または Q X ₃₂ = 存在しないか, または V
YU45-A1	GSYTSSSTWV		
YU45-G8/H6	SSYTSSSTWV		
YU33-B4/YU45-G2/A3	SSYTSSSSWV		
YU45-H11/D12, YU45-H10, YU45-H7/46-B5, YU46-E3,	SSYTSSSTWV		
YU45-C8/E8	GSYTSSNTQV		
YU46-A2, YU46-A8	NSYTSSGTLVV		
YU33-E6	SSYTSSNTLV		
YU46-D3	SSYTSSSTLVV		
YU45-C11/A10, YU45-H3	SSYTSSSTTVV		
YU45-D11/F11	SSYTTSSTVV	LC-CDR3-2	X ₃₅ SYAX ₃₂ SYX ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ X ₄₁ X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ X ₄₇ X ₄₈ X ₄₉ (配列番号 250) X ₃₃ = C, または S X ₃₄ = G, または D X ₃₅ = S, Y, N, または T X ₃₆ = Y, または N X ₃₇ = T, または N X ₃₈ = W, または F X ₃₉ = V, G, または L X ₄₀ = 存在しないか, または V X ₄₁ = 存在しないか, または R X ₄₂ = 存在しないか, または R X ₄₃ = 存在しないか, または R X ₄₄ = 存在しないか, または D X ₄₅ = 存在しないか, または R X ₄₆ = 存在しないか, または A X ₄₇ = 存在しないか, または D X ₄₈ = 存在しないか, または R X ₄₉ = 存在しないか, または R
YU45-B5/A4	SYAGTNNFV		
YU46-G9	CSYAGNTYWL		
YU45-B6	CSYADYTTWV		
YU45-E5	SSYAGSYTWGVRRRDRADRP		
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-E3	SSYAGSYTWV		
YU45-G1	CSYAGSYTFV		
YU45-F9, YU45-F2, YU45-C3/A6, YU45-H4, YU46-B2	CSYAGSYTWV		

10

20

【 図 1 9 C - 2 】

クローム	LC-CDR3	配列 ファミリー	ファミリーの コンセンサス配列
YU45-D9/D3	GTWDDSLSGGV	LC-CDR3-3	X ₅₀ X ₅₁ WDX ₅₂ X ₅₃ LX ₅₄ X ₅₅ V (配列番号 251)
YU46-C1	ATWDDSLSGWV		
YU45-G7	AAWDDSLKGHV		
YU45-F8, YU46-A10, YU45-D6,	AAWDDSLSAGV		
YU45-B4	AAWDDSLNGWV		
YU45-E11/E12, YU45-A12/G10	AAWDGSLSGWV	LC-CDR3-4	X ₅₀ = A または G X ₅₁ = A または T X ₅₂ = D, G または S X ₅₃ = S または G X ₅₄ = S, K または N X ₅₅ = G または A X ₅₆ = W, G または H
YU46-E7	AAWDDSLSGWV		
YU45-F5	QOYSTPTWYT		
YU46-H8, YU46-G8	QOYSTPLTYT		
YU33-A2	QQYRSAPLA		
YU45-D1	QQYNWNPFLTGGGKTVFEK		(配列番号 252) X ₅₇ = S または Y X ₅₈ = Y, R または N X ₅₉ = S または N X ₆₀ = T, A または W X ₆₁ = L または T X ₆₂ = Y, A, W または T X ₆₃ = T, 存在しないか, または F X ₆₄ = 存在しないか, または G X ₆₅ = 存在しないか, または G X ₆₆ = 存在しないか, または G X ₆₇ = 存在しないか, または T X ₆₈ = 存在しないか, または K X ₆₉ = 存在しないか, または V X ₇₀ = 存在しないか, または E X ₇₁ = 存在しないか, または F X ₇₂ = 存在しないか, または K

【 図 1 9 C - 3 】

クローン	LC-CDR3	配列 ファミリー	ファミリーの コンセンサス配列
YU46-G1	QSYNSSKKVV	LC-CDR3-5	QSYX ₇₃ X ₇₄ IX ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ (配列番号 253)
YU33-B3/H3	QSYDYSSVI		
YU45-E7	QSYDSSNLWV		
			X ₇₃ = D または N X ₇₄ = S または Y X ₇₅ = K, S または N X ₇₆ = V または L X ₇₇ = I, V または W X ₇₈ = 存在しないか, または V
YU45- C2/A7/B10	NSYTSSTPYV	LC-CDR3-6	X ₇₉ SYX ₈₀ SSX ₈₁ X ₈₂ X ₈₃ VX ₈₄ (配列番号 254)
YU46-B7	TSYSSSSTLVA		
			X ₇₉ = T または N X ₈₀ = T または S X ₈₁ = T または S X ₈₂ = P または T X ₈₃ = Y または L X ₈₄ = 存在しないか, または A
YU46-D7	NSYVTGNWNA	LC-CDR3-7	NSYVTGNWNA (配列番号 169)
YU46-B6	DSRGRSGDHWL	LC-CDR3-8	DSRGRSGDHWL (配列番号 163)

30

40

50

【図 20A - 1】

クローン	HC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU33-B4/YU45-G2/A3, YU33-E6, YU45-D11/F11, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-C8/E8, YU45-G8/H6, YU45-F2, YU45-A8/C6, YU45-C3/A6, YU45-D9/D3, YU45-B6, YU45-F5, YU46-D7, YU46-E3, YU46-G9	GFTFSSYG	HC-CDR1-1	GFTFSSYX ₈₅ (配列番号 255) X ₈₅ = A または G
YU45-C11/A10, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/ /E1/E9/C10/G3/ H9/C5/A2/A5, YU45-F9, YU46-A10, YU45-H3, YU45-A1, YU45-E5, YU45-G7, YU45-H4, YU45-E7, YU45-H7/46-B5, YU46-A2, YU46-A8, YU46-E7, YU46-B7, YU46-D3	GFTFSSYA		
YU45-H10 YU45-B4 YU46-G8 YU46-B6 YU45-E11/E12 YU45-A12/G10 YU46-H8	GFSLNSYG GFSLSSYG GFSLGSYG GYTFTSYG GFSFRSYG GFTFRSYG GFTFGSYG	HC-CDR1-2	GX ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ SYG (配列番号 256) X ₈₆ = F または Y X ₈₇ = S または T X ₈₈ = L または F X ₈₉ = G, R, T, S または N

【図 20A - 2】

クローン	HC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU45-B5/A4, YU46-G1, YU46-C1 YU45-E3 YU46-B2	GGTFSSYA GFSFSSYA ILPSDSYA	HC-CDR1-3	X ₉₀ X ₉₁ X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ SYA (配列番号 257) X ₉₀ = G または I X ₉₁ = G, F または L X ₉₂ = T, S または P X ₉₃ = F または S X ₉₄ = S または D
YU45-F8, YU33-A2	WIFLKSya VSSNSAAWN	HC-CDR1-4 HC-CDR1-5	WIFLKSya (配列番号 204) VSSNSAAWN (配列番号 180)
YU45-D1 YU33-B3/H3	GGSISSSNW GFTFSGAY	HC-CDR1-6 HC-CDR1-7	GGSISSSNW (配列番号 220) GFTFSGAY (配列番号 183)

10

20

【図 20B - 1】

クローン	HC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU33-B3/H3, YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-E11/E12, YU45-H11/D12, YU45-A12/G10, YU45-G1, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/ /E1/E9/C10/G3/ H9/C5/A2/A5, YU45-E3, YU45-C8/E8, YU45-F8, YU45-G8/H6, YU45-F9, YU45-H10, YU46-A10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-C3/A6, YU45-D9/D3, YU45-E5, YU45-G7, YU45-B4, YU45-H4, YU45-B6, YU45-D6, YU45-E7, YU45-F5, YU45-H7/B5, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-D7, YU46-E3, YU46-E7, YU46-H8, YU46-G9, YU46-G8, YU46-B7, YU46-D3	ISYDGSNK	HC-CDR2-1	ISYDGSX ₉₅ K (配列番号 258) X ₉₅ = N または D
YU33-E6	ISYDGS DK		

【図 20B - 2】

クローン	HC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU45-B5/A4, YU46-G1, YU46-C1	IPIFGTA	HC-CDR2-2	IPIFGTA (配列番号 210)
YU33-A2	YRSKWYN	HC-CDR2-3	YRSKWYN (配列番号 181)
YU46-B6	ISAYNGNT	HC-CDR2-4	ISAYNGNT (配列番号 229)
YU45-D1	IYHSGST	HC-CDR2-4	IYHSGST (配列番号 221)

30

40

50

【図 20C - 1】

クローン	HC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU45-G1, YU45-F2, YU45-A8/C6, YU45-C3/A6, YU45-B6, YU45-G9	AKLSGPNQVDY	HC-CDR3-1	AKLSGPNQVDY (配列番号 197)
YU33-E6	AKDLSGLPIIDY	HC-CDR3-2	AKX ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ GX ₉₉ X ₁₀₀ X ₁₀₁ X ₁₀₂ DY (配列番号 259) X ₉₆ = L, F または D X ₉₇ = Y, A または L X ₉₈ = S または R X ₉₉ = S, V または L X ₁₀₀ = S, Y または P X ₁₀₁ = N, L または I X ₁₀₂ = F または I
YU45-H11/D12, YU45-H10	AKLYSGSSNFYD		
YU45-G8/H6, YU46-D7	AKFARGVYLFYD		
YU45-G7	ARDVGYSSGWYFDY	HC-CDR3-3	ARDX ₁₀₃ GYSSGWYFDY (配列番号 260) X ₁₀₃ = S または V
YU46-A2, YU46-A8	ARDSGYSSGWYFDY		
YU45-H7/46-B5 YU45-B4	ARLHSGRNWGDADF ARLAQSYSSSYEWEPGREHAFDI	HC-CDR3-4	ARLX ₁₀₄ X ₁₀₅ X ₁₀₆ X ₁₀₇ X ₁₀₈ X ₁₀₉ X ₁₁₀ X ₁₁₁ X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ X ₁₂₀ AFDI (配列番号 261) X ₁₀₄ = H または A X ₁₀₅ = S, Q または F X ₁₀₆ = S または G X ₁₀₇ = 存在しないか, または Y X ₁₀₈ = 存在しないか, または S X ₁₀₉ = 存在しないか, R または S X ₁₁₀ = Q, N または S X ₁₁₁ = W または Y X ₁₁₂ = 存在しないか, Y または F X ₁₁₃ = 存在しないか, または E X ₁₁₄ = 存在しないか, または W X ₁₁₅ = 存在しないか, または E X ₁₁₆ = 存在しないか, または P X ₁₁₇ = 存在しないか, G または S X ₁₁₈ = 存在しないか, R または T X ₁₁₉ = G, E または I X ₁₂₀ = D または H
YU45-D9/D3	ARLHFSQYFSTIDAFDI		

【図 20C - 2】

クローン	HC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU45-D2/H2/C7/F3/C9 /E1/E9/C10/G3/ H9/C5/A2/A5, YU45-E3, YU45-E5	ARIMGYDYGDDVVDY	HC-CDR3-5	ARIMGYDYGDDVVDY (配列番号 199)
YU46-E3	ARIGGYDDFDY	HC-CDR3-6	ARIX ₁₂₁ X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ D X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ (配列番号 262) X ₁₂₁ = A または G X ₁₂₂ = A または G X ₁₂₃ = A または Y X ₁₂₄ = D または 存在しない X ₁₂₅ = G または D X ₁₂₆ = F, M または R X ₁₂₇ = V, Y または A X ₁₂₈ = 存在しないか, または F X ₁₂₉ = 存在しないか, または D X ₁₃₀ = 存在しないか, または I
YU45-D11/F11	ARIAAADGMDV		
YU46-B2	ARIAAAGRDADF		
YU45-F8, YU46-A10, YU45-D6	ARVGFSSWYDLYYFDY	HC-CDR3-7	ARVGFSSWYDLYYFDY (配列番号 205)
YU45-C11/A10	ARRGYFDY	HC-CDR3-8	X ₁₃₁ X ₁₃₂ X ₁₃₃ X ₁₃₄ RGYX ₁₃₅ DY (配列番号 263) X ₁₃₁ = 存在しないか, または A X ₁₃₂ = 存在しないか, または R X ₁₃₃ = A または G X ₁₃₄ = R または T X ₁₃₅ = F または G
YU45-C8/E8	ARRGYGDY		
YU33-A2	ARGTRGYFDY		
YU45-E11/E12, YU46-A12/G10	ARITHDYGDFSDAFDI	HC-CDR3-9	ARITHDYGDFSDAFDI (配列番号 194)
YU46-D3	ARSGVLDY	HC-CDR3-10	ARX ₁₃₆ GVLX ₁₃₇ DY (配列番号 264) X ₁₃₆ = 存在しないか, または S X ₁₃₇ = 存在しないか, または F
YU46-B7	ARGVLFYD		
YU46-H8, YU46-G8	AKGSYYFDY	HC-CDR3-11	AKGSYYFDY (配列番号 235)

10

20

【図 20C - 3】

クローン	HC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU45-E7	ARLYSGYPSRYYYGMDV	HC-CDR3-12	ARLYSGYPSRYYYGMDV (配列番号 206)
YU45-F9	ARVOSGEPESDY	HC-CDR3-13	ARVOSGEPESDY (配列番号 216)
YU33-B4/YU45-G2/A3	AKIGATDPLDY	HC-CDR3-14	AKIGATDPLDY (配列番号 187)
YU33-B3/H3	ARDLYAFDI	HC-CDR3-15	ARDLYAFDI (配列番号 185)
YU45-H4	ARPDYD	HC-CDR3-16	ARPDYD (配列番号 203)
YU45-F5	AKGGKSYYGFDY	HC-CDR3-17	AKGGKSYYGFDY (配列番号 207)
YU46-C1	ARADSSAGGPPYYGMDV	HC-CDR3-18	ARADSSAGGPPYYGMDV (配列番号 231)
YU46-E7	ARVYDSSGTQDSFDY	HC-CDR3-19	ARVYDSSGTQDSFDY (配列番号 233)
YU46-B6	ARVVAARSYYYMDV	HC-CDR3-20	ARVVAARSYYYMDV (配列番号 230)
YU46-G1	ARGGGPYDFWSGYYTEFDY	HC-CDR3-21	ARGGGPYDFWSGYYTEFDY (配列番号 224)
YU45-H3	ARMVNLYYGDAFDI	HC-CDR3-22	ARMVNLYYGDAFDI (配列番号 2218)
YU45-B5/A4	ARGLITGTTT	HC-CDR3-23	ARGLITGTTT (配列番号 211)
YU45-C2/A7/B10 YU45-D1	ARGQNVLD	HC-CDR3-24	ARGQNVLD (配列番号 198)
YU45-D1	ARVQNLGGGSYYVGAFDY	HC-CDR3-25	ARVQNLGGGSYYVGAFDY (配列番号 222)
YU45-A1	ARLVGATADDY	HC-CDR3-26	ARLVGATADDY (配列番号 219)

【図 21】

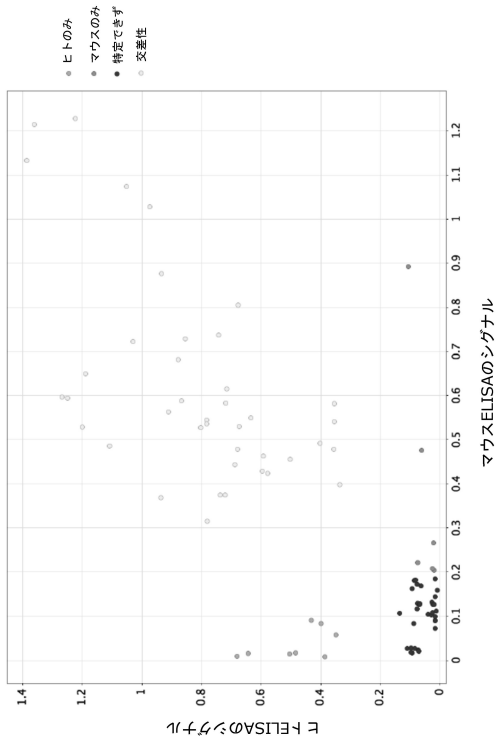
方法No.	第1ラウンド	第2ラウンド	第3ラウンド	バイオチン標識	第1ラウンドでの回収率
1	h-IL11	m-IL11	h-IL11	Yes	1
2	h-IL11	h-IL11	h-IL11	Yes	-
3	h-IL11	h-IL11	m-IL11	Yes	-
4	m-IL11	m-IL11	m-IL11	Yes	5
5	m-IL11	h-IL11	m-IL11	Yes	-
6	m-IL11	h-IL11	h-IL11	Yes	-
7	h-IL11	h-IL11	h-IL11	No	11
8	h-IL11	m-IL11	h-IL11	No	14
9	h-IL11	m-IL11	h-IL11	第2ラウンド	17
10	h-IL11	h-IL11	m-IL11	No	19
11	h-IL11	h-IL11	m-IL11	第3ラウンド	5
12	m-IL11	h-IL11	m-IL11	第3ラウンド	10
13	m-IL11	m-IL11	h-IL11	第1,2ラウンド	6
14	m-IL11	m-IL11	m-IL11	No	36
15	m-IL11	h-IL11	m-IL11	No	15
16	m-IL11	m-IL11	h-IL11	No	36

30

40

50

【図 2 2】



【図 2 3】

同一配列	クローンID	Fc部分	同一配列	クローンID	Fc部分
1	YU33-A2	hlgG1-Fc (lgG)	20	YU45-H8	hlgG1-Fc
	YU33-B3	hlgG1-Fc (lgG)	21	YU45-F9	hlgG1-Fc
2	YU33-H3	hlgG1-Fc (lgG)	22	YU45-H10	hlgG1-Fc
	YU33-B4	hlgG1-Fc (lgG)	23	YU46-A10	hlgG1-Fc
3	YU45-G2	hlgG1-Fc	24	YU45-F2	hlgG1-Fc
	YU45-A3	hlgG1-Fc	25	YU45-H3	hlgG1-Fc
4	YU33-E3	hlgG1-Fc (lgG)	26	YU45-A1	hlgG1-Fc
5	YU33-E6	hlgG1-Fc (lgG)	27	YU45-A8	hlgG1-Fc
	YU45-C11	hlgG1-Fc		YU45-C6	hlgG1-Fc
6	YU45-A10	hlgG1-Fc	28	YU45-B5	hlgG1-Fc
	YU45-D11	hlgG1-Fc		YU45-A4	hlgG1-Fc
7	YU45-F11	hlgG1-Fc	29	YU45-C3	hlgG1-Fc
	YU45-E11	hlgG1-Fc		YU45-A6	hlgG1-Fc
8	YU45-E12	hlgG1-Fc	30	YU45-D1	hlgG1-Fc
	YU45-H11	hlgG1-Fc	31	YU45-D9	hlgG1-Fc
9	YU45-D12	hlgG1-Fc		YU45-D3	hlgG1-Fc
	YU45-A12	hlgG1-Fc	32	YU45-E5	hlgG1-Fc
10	YU45-G10	hlgG1-Fc	33	YU45-G7	hlgG1-Fc
11	YU45-G1	hlgG1-Fc	34	YU45-B4	hlgG1-Fc
12	YU45-B2	hlgG1-Fc	35	YU45-H4	hlgG1-Fc
	YU45-C2	hlgG1-Fc	36	YU45-B6	hlgG1-Fc
13	YU45-A7	hlgG1-Fc	37	YU45-D6	hlgG1-Fc
	YU45-B10	hlgG1-Fc	38	YU45-E7	hlgG1-Fc
	YU45-D2	hlgG1-Fc	39	YU45-F5	hlgG1-Fc
	YU45-H2	hlgG1-Fc	40	YU45-H7	hlgG1-Fc
	YU45-C7	hlgG1-Fc		YU46-B5	hlgG1-Fc
	YU45-F3	hlgG1-Fc	41	YU45-B8	hlgG1-Fc
	YU45-C9	hlgG1-Fc	42	YU45-C1	hlgG1-Fc
	YU45-E1	hlgG1-Fc	43	YU46-G1	hlgG1-Fc
	YU45-E9	hlgG1-Fc	44	YU46-A2	hlgG1-Fc
	YU45-C10	hlgG1-Fc	45	YU46-A8	hlgG1-Fc
	YU45-G3	hlgG1-Fc	46	YU46-B2	hlgG1-Fc
	YU45-H9	hlgG1-Fc	47	YU46-B6	hlgG1-Fc
	YU45-C5	hlgG1-Fc	48	YU46-C1	hlgG1-Fc
	YU45-A2	hlgG1-Fc	49	YU46-D7	hlgG1-Fc
	YU45-A5	hlgG1-Fc	50	YU46-E3	hlgG1-Fc
15	YU45-B3	hlgG1-Fc	51	YU46-E7	hlgG1-Fc
16	YU45-E3	hlgG1-Fc	52	YU46-H8	hlgG1-Fc
17	YU45-C8	hlgG1-Fc	53	YU46-G9	hlgG1-Fc
	YU45-E8	hlgG1-Fc	54	YU46-G8	hlgG1-Fc
18	YU45-F8	hlgG1-Fc	55	YU46-B7	hlgG1-Fc
19	YU45-G8	hlgG1-Fc	56	YU46-D3	hlgG1-Fc
	YU45-H6	hlgG1-Fc			

【図 2 4 A - B】

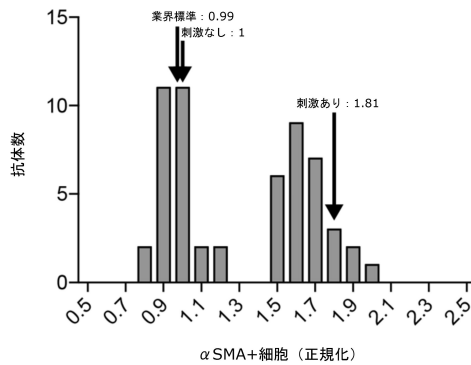


図 24A

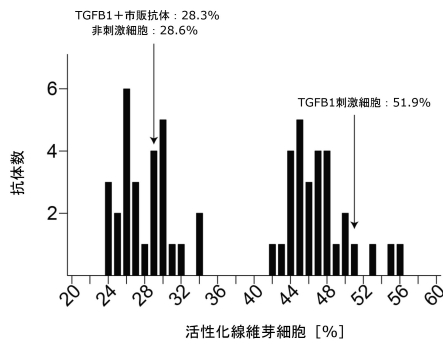


図 24B

【図 2 5 A - B】

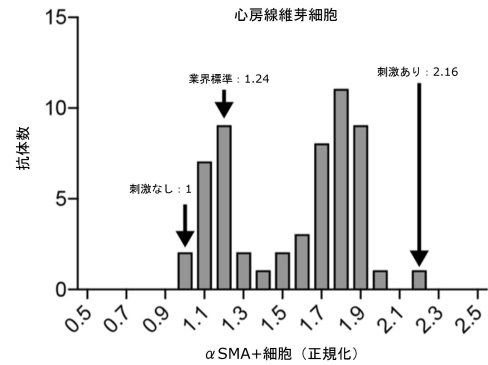


図 25A

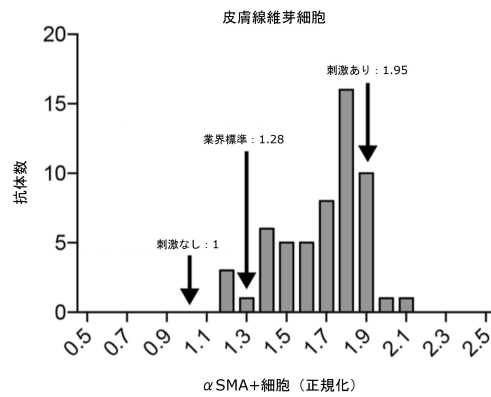
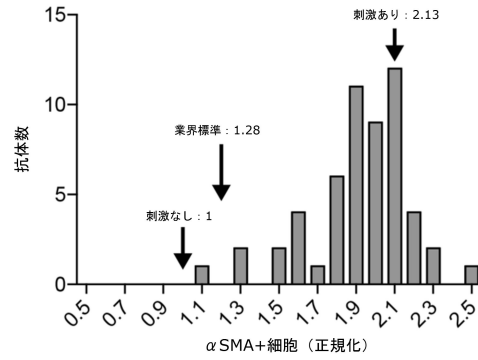


図 25B

【図 26】



【図 27】

抗体候補	ヒトIL11 活性化線維芽細胞 (正規化)	マウスIL11 活性化心臓線維芽 細胞 (正規化)	トランスIL11 活性化線維芽細胞 (正規化)	マウスIL11 活性化皮膚線維芽 細胞 (正規化)
-	1.81	2.16	2.13	1.95
業界標準	0.99	1.24	1.28	1.28
1	1.91	1.75	2.16	1.98
2	1.95	1.83	2.09	1.91
3	1.11	1.08	1.14	1.59
4	1.85	1.85	2.13	1.83
5	1.78	1.72	2.13	1.82
6	0.91	1.25	2.26	1.40
7	1.03	1.79	2.18	1.93
8	1.01	1.83	2.05	1.85
9	1.17	1.22	1.71	1.54
10	1.57	1.75	1.58	1.76
11	0.94	1.03	2.61	1.49
12	0.99	1.83	1.83	1.94
13	1.76	1.91	1.88	2.09
14	1.04	1.11	2.04	1.46
15	1.57	1.13	1.90	1.39
16	0.86	1.59	1.58	1.76
17	1.55	1.70	1.46	1.76
18	0.82	1.08	1.85	1.40
19	1.01	1.26	1.77	1.53
20	1.65	1.78	1.47	1.78
21	0.89	1.83	2.06	1.83
22	0.92	1.17	2.02	1.56
23	1.69	1.11	2.27	1.72
24	0.96	1.87	1.29	1.89
25	0.94	1.24	2.04	1.43
26	1.68	1.92	2.50	1.94
27	1.05	1.86	2.15	1.44
28	1.09	2.19	2.12	1.79
29	1.65	1.37	2.10	1.61
30	1.63	1.89	1.89	1.88
31	1.04	1.23	1.76	1.28
32	1.68	2.03	2.00	1.89
33	0.95	1.56	1.94	1.79
34	1.59	1.88	1.94	1.83
35	1.76	1.86	2.06	1.73
36	0.84	1.17	1.99	1.20
37	1.61	1.92	1.82	1.75
38	1.54	1.91	1.98	1.81
39	1.92	1.47	1.63	1.82
40	1.18	1.78	1.97	1.85
41	1.57	1.78	1.87	1.69
42	0.85	1.21	2.04	1.19
43	1.54	1.78	2.06	1.72
44	1.57	1.71	2.13	1.61
45	1.83	1.16	1.60	1.79
46	1.67	1.72	2.11	1.77
47	0.89	1.81	1.90	1.76
48	1.50	1.21	1.84	1.41
49	1.60	1.70	1.89	1.70
50	0.85	1.81	1.83	1.82
51	1.55	1.46	2.09	1.66
52	1.62	1.86	2.09	1.23
53	1.47	1.57	1.90	1.68
54	0.90	1.23	1.57	1.82
55	1.56	1.61	2.16	1.80
56	0.91	1.13	1.87	1.47

10

20

【図 28 A - B】

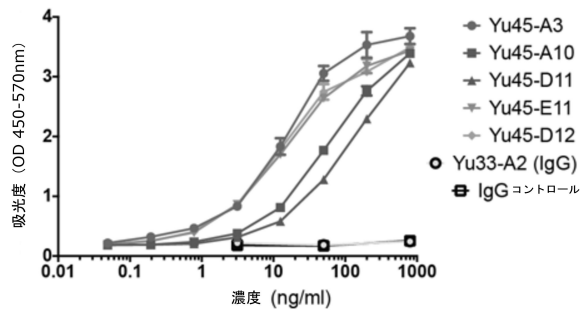


図 28A

【図 28 C - D】

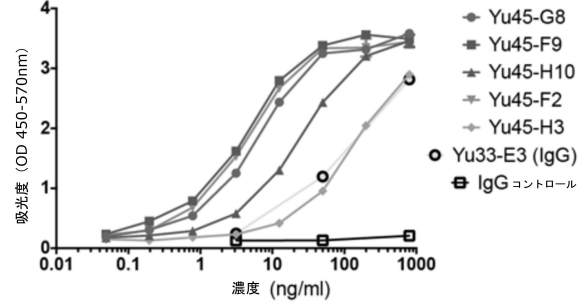


図 28C

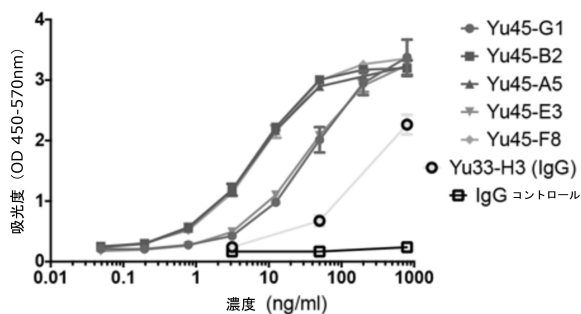


図 28B

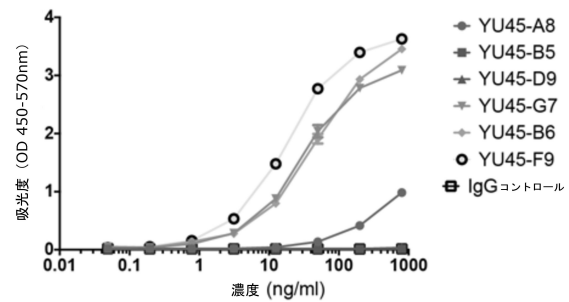


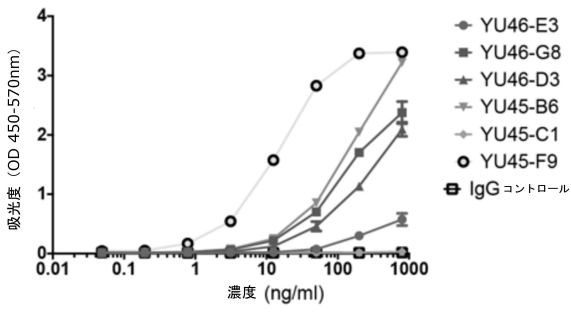
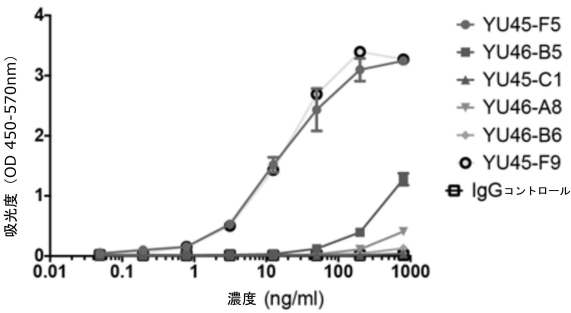
図 28D

30

40

50

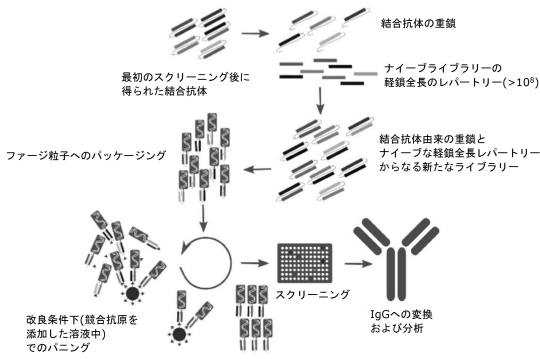
【 図 2 8 E - F 】



【 図 2 9 】

配列グループ	クローン	フォーマット	EC50
3	YU45-A3	hIgG-Fc	14.22
6	YU45-A10	hIgG-Fc	67.67
7	YU45-D11	hIgG-Fc	186.5
8	YU45-E11	hIgG-Fc	15.66
9	YU45-D12	hIgG-Fc	14.55
11	YU45-G1	hIgG-Fc	42.75
12	YU45-B2	hIgG-Fc	6.409
14	YU45-A5	hIgG-Fc	6.543
16	YU45-E3	hIgG-Fc	33.19
18	YU45-F8	hIgG-Fc	7.786
19	YU45-G8	hIgG-Fc	6.288
21	YU45-F9	hIgG-Fc	4.016
22	YU45-H10	hIgG-Fc	24.8
24	YU45-F2	hIgG-Fc	4.239
25	YU45-H3	hIgG-Fc	126.1
27	YU45-A8	hIgG-Fc	710
31	YU45-D9	hIgG-Fc	709.8
33	YU45-G7	hIgG-Fc	10.15
36	YU45-B6	hIgG-Fc	4984
39	YU45-F5	hIgG-Fc	10.07
40	YU46-B5	hIgG-Fc	234.1
42	YU45-C1	hIgG-Fc	217
45	YU46-A8	hIgG-Fc	351.2
47	YU46-B6	hIgG-Fc	222.3
50	YU46-E3	hIgG-Fc	706.7
54	YU46-G8	hIgG-Fc	32.27
56	YU46-D3	hIgG-Fc	654.8
3	Yu33-B4	hIgG-Fc	197.6

【 図 3 0 】



【 図 3 1 】

ID	クローン
A1	BSN-1H2
A2	BSN-1H7
A3	BSN-2E1
A4	BSN-2F5
A5	BSN-2G6
A6	BSN-3C6
A7	BSN-3C11
A8	BSN-5A6
A9	BSN-5B8
A10	BSN-5F6
A11	BSN-6F3
A12	BSN-7D4
A13	BSN-7E4
A14	BSN-7F9
A15	BSN-8C4
A16	BSN-8H11

10

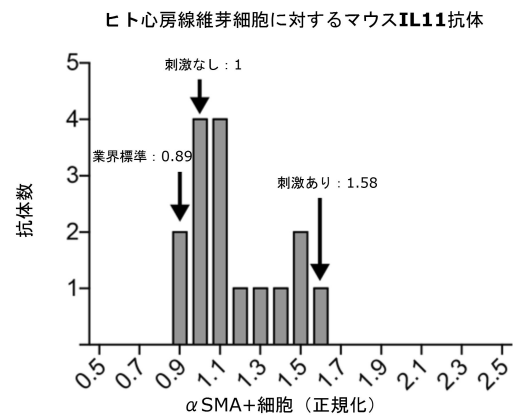
20

30

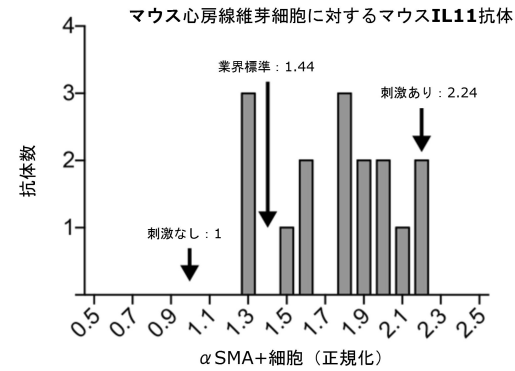
40

50

【図 3 2】

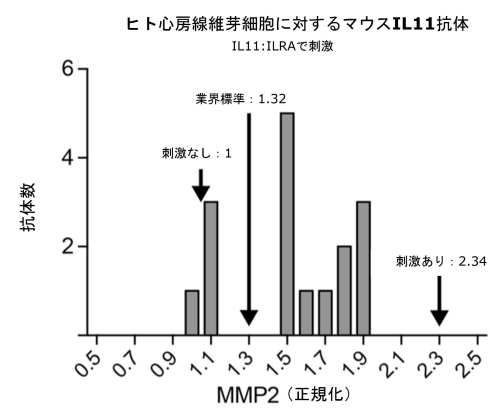


【図 3 3】



10

【図 3 4】



【図 3 5】

抗体候補	ヒトIL11	マウスIL11	トランスIL11
	活性化線維芽細胞 (正規化)	活性化線維芽細胞 (正規化)	MMP (正規化)
刺激なし	1	1	1
刺激あり	1.58	2.24	2.34
業界標準	0.89	1.44	1.32
A1	1.11	1.63	1.45
A2	1.28	2.17	1.55
A3	1.16	1.30	1.57
A4	1.41	2.14	1.78
A5	0.98	1.28	1.11
A6	0.92	1.31	1.09
A7	0.88	2.24	1.51
A8	1.05	1.49	1.88
A9	1.00	1.91	1.05
A10	1.52	1.80	1.52
A11	1.09	1.99	1.91
A12	1.12	1.82	1.07
A13	1.63	1.99	1.53
A14	1.04	1.89	1.93
A15	1.53	1.64	1.79
A16	1.08	1.82	1.66

20

30

40

50

【図 3 6 A - B】

pB1-IL11-hum.FLを トランスフェクトした細胞に ハイブリードマ上清を加えてインキュベート フローサイトメトリー (Attune) サブクローニングの結果			
No	クローン	CAPI	アイソタイプ
1	BSN-1H2	197496	157%
2	BSN-1H7	247434	197%
3	BSN-2E1	206192	164%
4	BSN-2F5	238332	190%
5	BSN-2G6	28568	23%
6	BSN-3C6	221636	176%
7	BSN-3C11	1687	1%
8	BSN-5A6	182487	145%
9	BSN-5B8	236341	188%
10	BSN-5F6	199029	158%
11	BSN-6F3	156008	124%
12	BSN-7D4	220736	176%
13	BSN-7E4	263377	209%
14	BSN-7F9	12798	10%
15	BSN-8C4	275552	219%
16	BSN-8H11	238663	190%
	ポジティブコントロール	125733	100%
	ネガティブコントロール	1028	1%

図 36A

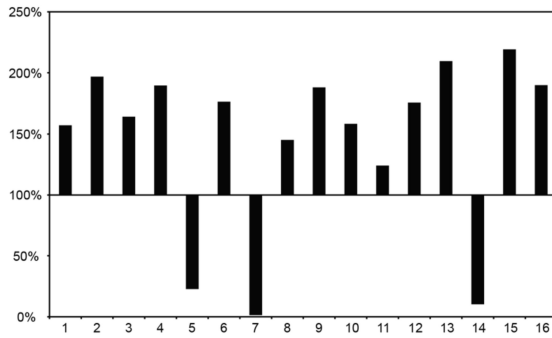
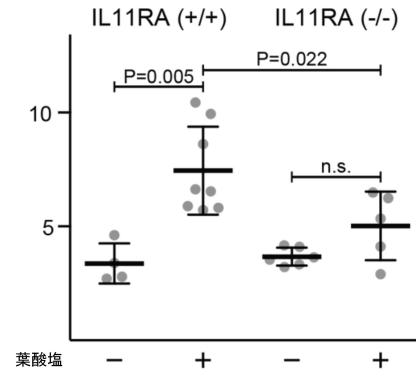


図 36B

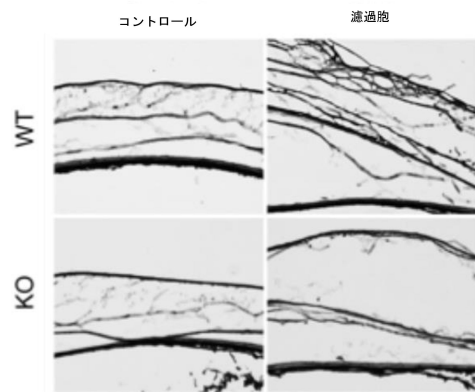
【図 3 7】



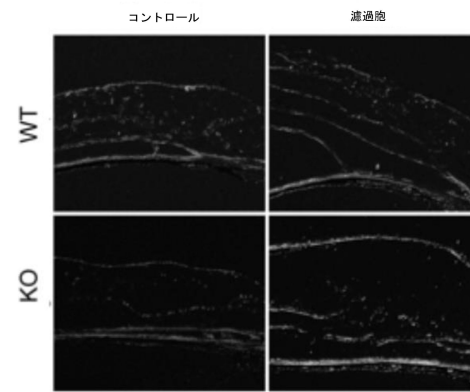
10

20

【図 3 8 A】



【図 3 8 B】

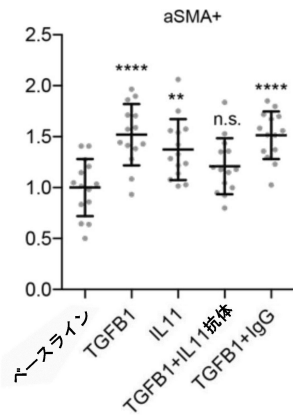


30

40

50

【図 39 A】



【図 39 B - C】

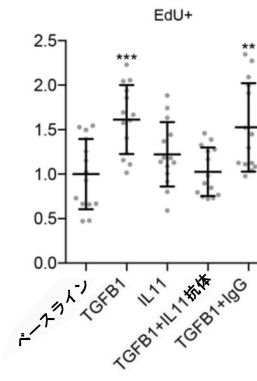


図 39B

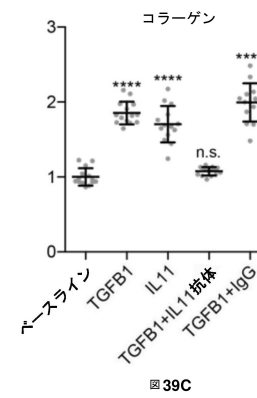
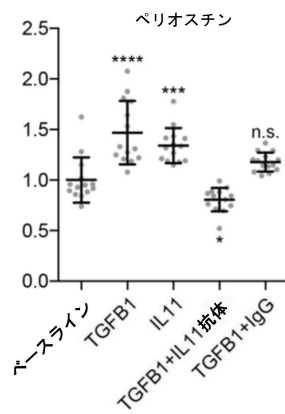
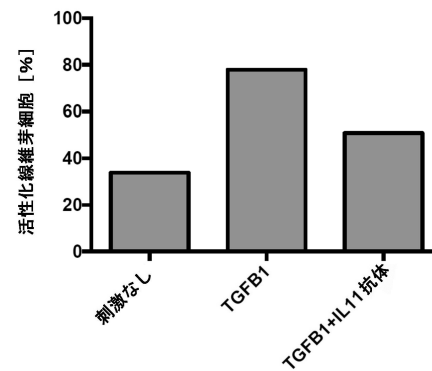


図 39C

【図 39 D】



【図 40】



10

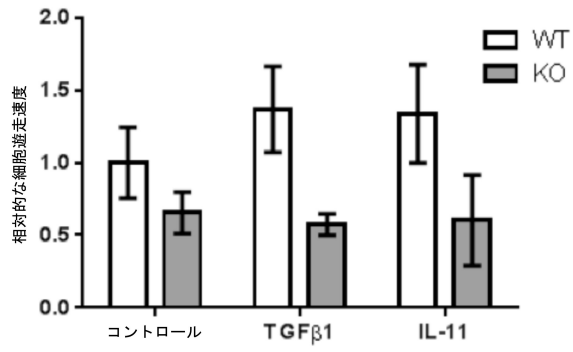
20

30

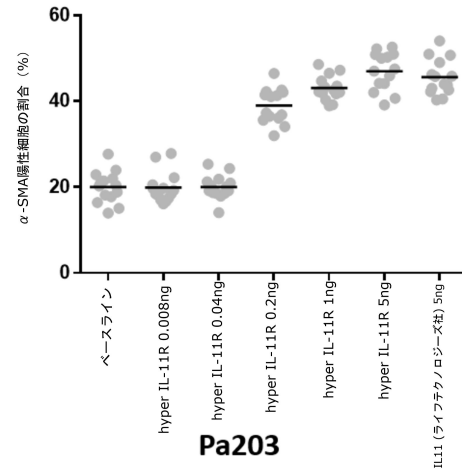
40

50

【図 4 1】

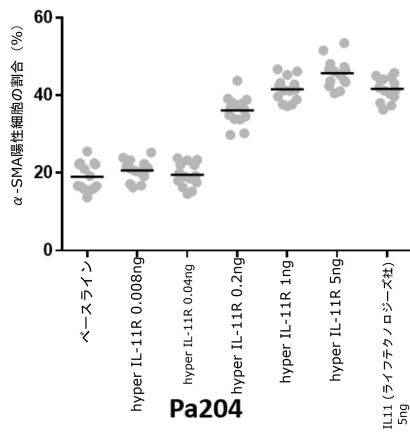


【図 4 2 A】

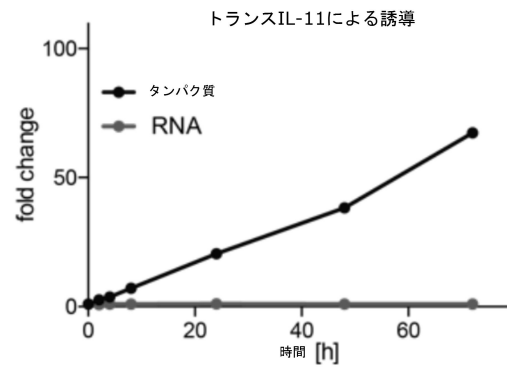


10

【図 4 2 B】



【図 4 3】



20

30

40

50

【 図 4 4 - 1 】

YU100-A10

LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPELMIYDVSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSSFTTIAWVFGGGTKLTVL (配列番号 267)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (配列番号 110)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSFTTIAWV (配列番号 268)

YU100-A11

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 269)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-A12

LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 270)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

YU100-B01

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTNTDVGAINYVSWYQQYPGKAPKLIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYWVFGGGTKLTVL (配列番号 271)

LC-CDR1: NTDVGAINY (配列番号 272)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYWV (配列番号 273)

YU100-B03

QSVLTQPRSVSGSPGRSVTISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLTLYDVVKRPSGV
PDRYSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVCYAGSYSW
V (配列番号 274)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVV (配列番号 275)
LC-CDR3: CSYAGGYTWV (配列番号 276)

【 図 4 4 - 3 】

YU100-C02

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSNVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYWVFGGGTKLTVL (配列番号 283)

LC-CDR1: SSNVGGINY (配列番号 284)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYWV (配列番号 285)

YU100-C04

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLIYDVTIKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLAISGLQAEDEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 286)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: CSYAGGYTWV (配列番号 276)

YU100-C05

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGIS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSSYTSSISWVFGGGTKLTVL (配列番号 287)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSISWV (配列番号 288)

YU100-C10

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVNNRPSGV
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAEYYCCSSYTSSITWVFGGGTKVTVL (配列番号 289)

LC-CDR1: RSDIGGYDY (配列番号 290)
LC-CDR2: DVN (配列番号 291)
LC-CDR3: SSYTSSITWV (配列番号 130)

YU100-C11

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYVSWYQQRPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQPDDEADYYCCSSYTNSRTWVFGGGTKLTVL (配列番号 353)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTNSRTWV (配列番号 292)

【 図 4 4 - 2 】

YU100-B06

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 277)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: NSYAGSYTWV (配列番号 278)

YU100-B07

QSALTQPRSVSGSPGQSVTMSCTGTSSRDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISELQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号
279)

LC-CDR1: SRDVGGINY (配列番号 150)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-B08

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLIYDVSNRPSGV
TRFSGSKSGNTASLTISGLQGEDEAEYYCCSSFTSSTWVFGGGTKLTVL (配列番号 280)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSFTSSTWV (配列番号 281)

YU100-B09

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVS
DRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCCSYRSGSTLGVRRDQADRPR (配列番号
540)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYRSGSTLGVRRDQADRPR (配列番号 282)

YU100-B12

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 269)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

【 図 4 4 - 4 】

YU100-C12

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 269)

LC-CDR1: SSDVGGINY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-D01

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGINVSWYQQHPGKAPKLIYDVKRPSGV
PDRFSGSKSGRTASLTISGLQTEDEAKYYCCSYAGRYTWIIFGGGKTLTVL (配列番号 293)

LC-CDR1: SSDVGGINF (配列番号 294)
LC-CDR2: DVD (配列番号 295)
LC-CDR3: CSYAGRYTWI (配列番号 296)

YU100-D02

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSGDVGITYNVSWYQQHPGKAPKLMIFDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 297)

LC-CDR1: SGDVGITYN (配列番号 298)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: NSYAGSYTWV (配列番号 278)

YU100-D05

QSALTQPASVSGSPGQLITISCTGTNSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 299)

LC-CDR1: NSDVGGINY (配列番号 300)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-D07

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSGDVGITYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 301)

LC-CDR1: SGDVGITYDY (配列番号 302)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: NSYAGSYTWV (配列番号 278)

10

20

30

40

50

【 図 4 4 - 5 】

YU100-D11

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSNVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEANYCYASYAGNYNWVFGGGTKLTVL (配列番号 303)

LC-CDR1: SSNVGGYNY (配列番号 284)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: ASYAGNYNWV (配列番号 304)

YU100-E01

QSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSNDIGAYNYVSWYQQHPGKAPKLLIYDVNNRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYWVFGGGTKLTVL (配列番号 305)

LC-CDR1: SNDIGAYNY (配列番号 306)
LC-CDR2: DVN (配列番号 291)
LC-CDR3: CSYAGSYWV (配列番号 273)

YU100-E04

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKTPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSHIWVFGGGTKLTVL (配列番号 307)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: CSYAGSHIWV (配列番号 308)

YU100-E05

QAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYWVFGGGTKLTVL (配列番号 309)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYWV (配列番号 273)

YU100-E06

QSALTQPASVSGFPEQSITISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVNRPSPGV
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSSYTSNTTWVFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLF
PPSS (配列番号 310)

LC-CDR1: SSDVGGYDY (配列番号 128)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYTSNTTWV (配列番号 311)

【 図 4 4 - 7 】

YU100-E12

QSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGTAPKLMYDVNRPSPGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYTSSTTWVFGGGTKLTVL (配列番号 319)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSTTWV (配列番号 320)

YU100-F01

QSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTGSDVGAYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVNNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAEYCCSFATSISWVFGGGTKLTVL (配列番号 321)

LC-CDR1: GSDVGAYDY (配列番号 322)
LC-CDR2: DVN (配列番号 291)
LC-CDR3: SSFATSISWV (配列番号-408)

YU100-F02

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWIFGGGTKLTVL (配列番号 323)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWI (配列番号 324)

YU100-F05

QAVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGTAPKLMYDVSSRPSGV
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKMTVL (配列番号 325)

LC-CDR1: SSDIGGYNY (配列番号 326)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-F06

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGSSSDVGGYNEVSWYRQHPGEAPKLVIFDVNKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYFCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVV (配列番号 327)

LC-CDR1: SSDVGGYNE (配列番号 294)
LC-CDR2: DVN (配列番号 291)
LC-CDR3: CSYAGGYTWV (配列番号 276)

【 図 4 4 - 6 】

YU100-E07

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
ADRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGRYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 312)

LC-CDR1: SSDVGGYDY (配列番号 128)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: CSYAGRYTWV (配列番号 313)

YU100-E08

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGNYTWMFGGGTKLTVL (配列番号 314)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGNYTWM (配列番号 315)

YU100-E09

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGDYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGP
IDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 316)

LC-CDR1: SSDVDYDY (配列番号 317)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-E10

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIFDVSRPSGV
PDRFSASKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 318)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-E11

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 269)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

【 図 4 4 - 8 】

YU100-F07

QSALTQPRSVSVSPGQSVTISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQGEAADYYCCSYAGSYTWVFGGGTTVL (配列番号 328)

LC-CDR1: SSDVGGYDY (配列番号 159)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-F11

QSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGSSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 329)

LC-CDR1: SSDVAGYNY (配列番号 330)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-G01

QSALTQPRSVSASPQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVNKRPSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISRQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 331)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (配列番号 110)
LC-CDR2: DVN (配列番号 291)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-G07

QSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVNRPSPGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYTRSSVWVFGGGTKLTVL (配列番号 332)

LC-CDR1: SSDVGAYDY (配列番号 333)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: ASYTRSSVWV (配列番号 334)

YU100-G08

QSALTQPRSVSGSPGQSVTLTCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERSSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGRYTWMFGGGTKVTVL (配列番号 335)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVN (配列番号 291)
LC-CDR3: CSYAGRYTWM (配列番号 336)

10

20

30

40

50

【 図 4 4 - 9 】

YU100-G09

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 337)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

YU100-G10

QSALTQPASVSGSLGQSSITISCTGTRRDVGGYDFVSWYQQYPGKAPKLIYDVSNRPSGV
SNRFTGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGTYTWVFGGGTKVTVL (配列番号 338)

LC-CDR1: RRDVGGYDF (配列番号 339)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGTYTWV (配列番号 340)

YU100-G11

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLTLYDVGKRPSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVV (配列番号
341)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVG (配列番号 133)
LC-CDR3: CSYAGGYTWV (配列番号 276)

YU100-H01

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 342)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (配列番号 110)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-H02

QSALTQPRSVSRSPGQSVTISCTGTSSDVGTINYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGFYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 343)

LC-CDR1: SSDVGTINY (配列番号 344)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGFYTWV (配列番号 345)

【 図 4 4 - 1 1 】

YU112-A07

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTELTVL (配列番号 13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

YU112-B06

QSALTQPASVSGSPGQSSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGSGNTASLTIFGLQAEDEADYYCSSYTSSSWVFGGGTKLTVL (配列番号 3)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: SSYTSSSWV (配列番号 109)

YU112-C03

DSVMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQAINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGDFTLTISGLQPEDFATYYCQSYSTPSWTIFGQGTKVEIK (配列番号 351)

LC-CDR1: QAINSY (配列番号 352)
LC-CDR2: AAS (配列番号 102)
LC-CDR3: QQSYSTPSWT (配列番号 354)

YU112-C05

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTELTVL (配列番号 13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

YU112-C09

ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSFSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRAPGIPD
RFGSGSGDFTSLTISRLEPEDFAVYYCQSSSTSPTWAFGRGKVEVK (配列番号 355)

LC-CDR1: QSFSSSY (配列番号 356)
LC-CDR2: GAS (配列番号 138)
LC-CDR3: QQSSTSPTWA (配列番号 357)

【 図 4 4 - 1 0 】

YU100-H04

QSALTQPASVSGSPGQSSITISCTGTSSDIGVYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 346)

LC-CDR1: SSDIGVYNY (配列番号 347)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-H05

QAVLTQPRSVSGSPGQSSITISCTGTGSNVGGYNYVSWYQQHPGAPKLMYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGTYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 348)

LC-CDR1: GSNVGGYNY (配列番号 349)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGTYTWV (配列番号 340)

YU100-H06

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 214)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

YU100-H09

QSALTQPASVSGSPGQSSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 350)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

YU100-H11

QSALTQPASVSGSPGQSSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 350)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

【 図 4 4 - 1 2 】

YU112-D08

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTELTVL (配列番号 13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

YU112-E07

EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVNSAYLAWYQHKPGQPPRLLIYGASRRVTGVPD
RFGSGSGDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSDPRWTFGQGTKVEIK (配列番号 358)

LC-CDR1: QSVNSAY (配列番号 359)
LC-CDR2: GAS (配列番号 138)
LC-CDR3: QQSYSDPRWT (配列番号 360)

YU112-E08

DIQMTQSPSFLSASVGDRTVITCRASQIISYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPTWTFGQGTKVEIK (配列番号 35)

LC-CDR1: QIISY (配列番号 155)
LC-CDR2: AAS (配列番号 102)
LC-CDR3: QQSYSTPTWT (配列番号 156)

YU112-F05

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIYDVNNRPSGV
SNRFSASKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSGSTWVFGGGTKLTVL (配列番号 361)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVN (配列番号 291)
LC-CDR3: NSYTSGSTWV (配列番号 362)

YU112-G01

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTELTVL (配列番号 13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (配列番号 124)

10

20

30

40

50

【 図 4 4 - 1 3 】

YU112-G06

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRMSGV
PDRFSGSGKSGNTASLTISGLQAEDEAGYCCSSYAGGYTWVFGGGTELTVL (配列番号 363)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (配列番号 122)
LC-CDR2: DVT (配列番号 123)
LC-CDR3: SSYAGGYTWV (配列番号 364)

YU112-G09

DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCRASQIISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPGRFCLNLLSTELQYPHV (配列番号 365)

LC-CDR1: QIISSY (配列番号 155)
LC-CDR2: AAS (配列番号 102)

YU112-H01

ETTLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISLQPGDFATYCYQQSYSTPTWTFGQGTKVEIK (配列番号 366)

LC-CDR1: QSVSSSY (配列番号 367)
LC-CDR2: GAS (配列番号 138)
LC-CDR3: QQSYSTPTWT (配列番号 156)

YU112-H02

QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKVMYDYSKRPSG
VPDRFSGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (配列番号 20)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (配列番号 107)
LC-CDR2: DVS (配列番号 108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (配列番号 131)

【 図 4 5 - 2 】

YU100-B06

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
371)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-B07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-B08

EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
372)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-B09

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-B12

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKDRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDYVDYWGQGLTV
TVSS (配列番号 373)

HC-CDR1: GFTFSSYA (配列番号 190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDDYVDY (配列番号 199)

【 図 4 5 - 1 】

YU100-A10

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
53)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-A11

EVQLQOSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
368)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-A12

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-B01

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-B03

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

【 図 4 5 - 3 】

YU100-C02

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-C04

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-C05

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-C10

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
374)

HC-CDR1: GFTFGSYG (配列番号 234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU100-C11

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

10

20

30

40

50

【図 4 5 - 1 2】

YU112-D08

QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
389)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU112-E07

QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGLTVTVSS (配列番号
388)

HC-CDR1: GFTFGSYG (配列番号 234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (配列番号 235)

YU112-E08

*VTLKESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGLTVTVSS (配列番号
85)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY (配列番号 207)

YU112-F05

EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配列番号
390)

HC-CDR1: GFTFGSYG (配列番号 234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU112-G01

QVQLVESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGV DYWGQGLTVTVSS (配列番号
73)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLSGPNGV DY (配列番号 197)

【図 4 5 - 1 3】

YU112-G06

QVQLQESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSS (配
列番号 391)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (配列番号 187)

YU112-G09

*VTLKESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGLTVTVSS
(配列番号 85)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY (配列番号 207)

YU112-H01

QVQLVESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGLTVTVSS (配
列番号 392)

HC-CDR1: GFTFGSYG (配列番号 234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (配列番号 235)

YU112-H02

QVQLVESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGV DYWGQGLTVTVSS
(配列番号 73)

HC-CDR1: GFTFSSYG (配列番号 186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (配列番号 184)
HC-CDR3: AKLSGPNGV DY (配列番号 197)

【図 4 6 - 1】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
		経緯	
YU100-A10	SSDVGGAYNY (配列番号 110)	DVS (配列番号 108)	SSFTTSIAWV (配列番号 268)
YU100-A11, YU100-B12, YU100-C12, YU100-E11, YU100-H09, YU100-H11, YU112-H02	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-A12	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYAGSYTWV (配列番号 124)
YU100-B01	NTDVGAYNY (配列番号 272)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYSWV (配列番号 273)
YU100-B03	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVV (配列番号 275)	CSYAGGYTWV (配列番号 276)
YU100-B06	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	NSYAGSYTWV (配列番号 278)
YU100-B07	SRDVGGYNY (配列番号 150)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-B08	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSFTSSITWV (配列番号 281)
YU100-B09	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYRSGSLGVRRRDQADRPR (配列番号 282)
YU100-C02	SSNVGGYNY (配列番号 284)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYWV (配列番号 285)
YU100-C04	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVT (配列番号 123)	CSYAGGYTWV (配列番号 276)
YU100-C05	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSISWV (配列番号 288)
YU100-C10	RSIDGGYDY (配列番号 290)	DVN (配列番号 291)	SSYTSSITWV (配列番号 130)
YU100-C11	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTNSRTWV (配列番号 292)
YU100-D01	SSDVGGYNF (配列番号 294)	DVD (配列番号 295)	CSYAGRYTWI (配列番号 296)
YU100-D02	SGDVGTYNY (配列番号 298)	DVS (配列番号 108)	NSYAGSYTWV (配列番号 278)
YU100-D05	NSDVGGYNY (配列番号 300)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-D07	SGDVGTYDY (配列番号 302)	DVS (配列番号 108)	NSYAGSYTWV (配列番号 278)
YU100-D11	SSNVGGYNY (配列番号 284)	DVS (配列番号 108)	ASYAGNYNWV (配列番号 304)
YU100-E01	SNIDGAYNY (配列番号 306)	DVN (配列番号 291)	CSYAGSYSWV (配列番号 273)
YU100-E04	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVT (配列番号 123)	CSYAGSHWV (配列番号 308)
YU100-E05	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYSWV (配列番号 273)
YU100-E06	SSDVGGYDY (配列番号 128)	DVT (配列番号 123)	SSYTSNITWV (配列番号 311)
YU100-E07	SSDVGGYDY (配列番号 128)	DVT (配列番号 123)	CSYAGRYTWV (配列番号 313)

【図 4 6 - 2】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
		経緯	
YU100-E08	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	CSYAGNYTWM (配列番号 315)
YU100-E09	SSDVGDYDY (配列番号 317)	DVT (配列番号 123)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-E12	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSTWV (配列番号 320)
YU100-F01	GSDVGAYDY (配列番号 322)	DVN (配列番号 291)	SSFATSIWV (配列番号 408)
YU100-F02	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVT (配列番号 123)	CSYAGSYTWI (配列番号 324)
YU100-F05	SSDIGGYNY (配列番号 326)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-F06	SSDVGGYNF (配列番号 294)	DVN (配列番号 291)	CSYAGGYTWV (配列番号 276)
YU100-F07	SSDVGGYDY (配列番号 159)	DVT (配列番号 123)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-F11	SSDVAGYNY (配列番号 330)	DVT (配列番号 123)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-G01	SSDVGAYNY (配列番号 110)	DVN (配列番号 291)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-G07	SSDVGAYDY (配列番号 333)	DVT (配列番号 123)	ASYTRSSWV (配列番号 334)
YU100-G08	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVN (配列番号 291)	CSYAGRYTWM (配列番号 336)
YU100-G09, YU112-A07, YU112-C05, YU112-D08, YU112-G01	ISDVGGYNY (配列番号 122)	DVT (配列番号 123)	SSYAGSYTWV (配列番号 124)
YU100-G10	RRDVGGYDY (配列番号 339)	DVS (配列番号 108)	CSYAGTYTWV (配列番号 340)
YU100-G11	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVG (配列番号 133)	CSYAGGYTWV (配列番号 276)
YU100-H01	SSDVGAYNY (配列番号 110)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-H02	SSDVGTINY (配列番号 344)	DVS (配列番号 108)	CSYAGFYTWV (配列番号 345)
YU100-H04	SSDIGYNY (配列番号 347)	DVS (配列番号 108)	CSYAGSYTWV (配列番号 131)
YU100-H05	GSNVGGYNY (配列番号 349)	DVS (配列番号 108)	CSYAGTYTWV (配列番号 340)
YU100-H06	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVT (配列番号 123)	SSYAGSYTWV (配列番号 124)
YU112-B06	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVS (配列番号 108)	SSYTSSSSWV (配列番号 109)
YU112-C03	QAINSY (配列番号 352)	AAS (配列番号 102)	QQSSTPSWT (配列番号 354)
YU112-C09	QSFSSSY (配列番号 356)	GAS (配列番号 138)	QQSSTSPWTA (配列番号 357)

10

20

30

40

50

【図 4 6 - 3】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
		軽鎖	
YU112-E07	QSVNSAY (配列番号 359)	GAS (配列番号 138)	QGSYS DPRWT (配列番号 360)
YU112-E08	QIISY (配列番号 155)	AAS (配列番号 102)	QGSYSTPTWT (配列番号 156)
YU112-F05	SSDVGGYNY (配列番号 107)	DVN (配列番号 291)	NSYTS GSTWV (配列番号 362)
YU112-G06	ISDVGGYNY (配列番号 122)	DVT (配列番号 123)	SSYAGGYTWV (配列番号 364)
YU112-G09	QIISY (配列番号 155)	AAS (配列番号 102)	
YU112-H01	QSVSSSY (配列番号 367)	GAS (配列番号 138)	QGSYSTPTWT (配列番号 156)

【図 4 7 - 1】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
		重鎖	
YU100-A10, YU100-A11, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D11, YU100-E01, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E06, YU100-E10, YU100-E12, YU100-F01, YU100-F02, YU100-F05, YU100-F11, YU100-G01, YU100-G07, YU100-G08, YU100-G09, YU100-G10, YU100-H05, YU100-H06, YU100-H11, YU112-A07, YU112-B06, YU112-D06, YU112-G06	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKIGATDPLDY (配列番号 187)
YU100-B12, YU100-C12, YU100-D01, YU100-D07, YU100-E08, YU100-E09, YU100-F07, YU100-H01, YU100-H04, YU100-H09, YU112-C05	GFTFSSYA (配列番号 190)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARIMGYDYG DYDVVDY (配列番号 199)
YU100-C10, YU112-F05	GFTFGSYG (配列番号 234)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKIGATDPLDY (配列番号 187)

10

20

【図 4 7 - 2】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
		重鎖	
YU100-E07	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNR (配列番号 381)	AKIGATDPLDY (配列番号 187)
YU100-E11, YU100-F06, YU100-G11, YU100-H02	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	ARIMGYDYG DYDVVDY (配列番号 199)
YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKGGSYYGFDY (配列番号 207)
YU112-C09, YU112-E07, YU112-H01	GFTFGSYG (配列番号 234)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKGSYYFDY (配列番号 235)
YU112-G01, YU112-H02	GFTFSSYG (配列番号 186)	ISYDGSNK (配列番号 184)	AKLSGPNGVDY (配列番号 197)

【図 4 8 A - 1】

クローン	LC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-D01, YU100-F06, YU100-F07, YU100-B07, YU100-D05, YU100-E06, YU100-E07	SSDVGGYNF SSDVGGYEF SRDVGGYNY NSDVGGYNY SSDVGGYDY	matLC-CDR1-1	X ₁₃₉ X ₁₃₉ DVGGYX ₁₄₀ X ₁₄₁ (配列番号 393) X ₁₃₉ = S, N または I X ₁₃₉ = S または R X ₁₄₀ = N, E または D X ₁₄₁ = Y または F
YU100-A11, YU100-B12, YU100-C12, YU100-E10, YU100-E11, YU100-H09, YU100-H11, YU112-H02, YU100-A12, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E08, YU100-E12, YU100-F02, YU100-G08, YU100-G11, YU100-H06, YU112-B06, YU112-F05	SSDVGGYNY		
YU100-G09, YU112-A07, YU112-C05, YU112-D08, YU112-G01, YU112-G06	ISDVGGYNY		
YU100-E09, YU100-F11, YU100-H02	SSDVGDYDY SSDVAGYNY SSDVGTNY		
YU100-B01, YU100-E01, YU100-A10, YU100-G01, YU100-H01	NTDVGAYNY SNDIGAYNY SSDVGAYNY		
		matLC-CDR1-2	SSDVX ₁₄₂ X ₁₄₃ YX ₁₄₄ Y (配列番号 394) X ₁₄₂ = G または A X ₁₄₃ = D, G または T X ₁₄₄ = N または D
		matLC-CDR1-3	X ₁₄₅ X ₁₄₆ DX ₁₄₇ GAYNY (配列番号 395) X ₁₄₅ = S または N X ₁₄₆ = N, T または S X ₁₄₇ = V または I

30

40

50

【図 4 8 A - 2】

クローン	LC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-H04 YU100-F05	SSDIGVYNY SSDIGGYNY	matLC-CDR1-4	SSDIGX ₁₄₈ YNY (配列番号 396) X ₁₄₈ = V または G X ₁₄₉ SDVGAYDY (配列番号 397)
YU100-G07 YU100-F01	SSDVGAYDY GSDVGAYDY	matLC-CDR1-5	 X ₁₄₉ = S または G
YU100-D02 YU100-D07	SGDVGTYNY SGDVGTYDY	matLC-CDR1-6	SGDVGTYX ₁₅₀ Y (配列番号 398) X ₁₅₀ = N または D
YU112-C03 YU112-E08, YU112-G09	QAINSY QIISSY	matLC-CDR1-7	QX ₁₅₁ IX ₁₅₂ SY (配列番号 399) X ₁₅₁ = A または I X ₁₅₂ = N または S
YU112-C09 YU112-H01	QSFSSSY QSVSSSY	matLC-CDR1-8	QSX ₁₅₃ SSSY (配列番号 400) X ₁₅₃ = F または V
YU100-C10 YU100-G10	RSDIGGYDY RRDVGGYDF	matLC-CDR1-9	RX ₁₅₄ DX ₁₅₅ GGYDX ₁₅₆ (配列番号 401) X ₁₅₄ = S または R X ₁₅₅ = I または V X ₁₅₆ = Y または F
YU100-C02, YU100-D11 YU100-H05	SSNVGGYNY GSNVGGYNY	matLC-CDR1-10 matLC-CDR1-11	SSNVGGYNY (配列番号 284) GSNVGGYNY (配列番号 349)
YU112-E07	QSVNSAY	matLC-CDR1-12	QSVNSAY (配列番号 359)

【図 4 8 B - 1】

クローン	LC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-A10, YU100-A11, YU100-B12, YU100-C12, YU100-E10, YU100-E11, YU100-H09, YU100-H11, YU112-H02, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C05, YU100-C11, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D07, YU100-D11, YU100-E05, YU100-E08, YU100-E12, YU100-F05, YU100-G10, YU100-H01, YU100-H02, YU100-H04, YU100-H05, YU112-B06	DVS	matLC-CDR2-1	DVX ₁₅₇ (配列番号 402) X ₁₅₇ = S, T, N, G, V または D
YU100-B03	DVV		
YU100-C04, YU100-E04, YU100-E06, YU100-E07, YU100-E09, YU100-F02, YU100-F07, YU100-F11, YU100-G07, YU100-G09, YU112-A07, YU112-C05, YU112-D08, YU112-G01, YU100-H06, YU112-G06,	DVT		

10

20

【図 4 8 B - 2】

クローン	LC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-D01 YU100-C10 YU100-E01 YU100-F01 YU100-F06 YU100-G01 YU100-G08 YU112-F05	DVD DVN	matLC-CDR2-1	DVX ₁₅₇ (配列番号 402) X ₁₅₇ = S, T, N, G, V または D
YU100-G11 YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09	DVG AAS	matLC-CDR2-2	X ₁₅₈ AS (配列番号 403) X ₁₅₈ = A または G
YU112-C09 YU112-E07 YU112-H01	GAS		

【図 4 8 C - 1】

クローン	LC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-A11, YU100-B12, YU100-C12, YU100-E10, YU100-E11, YU100-H09, YU100-H11, YU112-H02, YU100-B07, YU100-D05, YU100-E09, YU100-F05, YU100-F07, YU100-F11, YU100-G01, YU100-H01, YU100-H04	CSYAGSYTWV	matLC-CDR3-1	X ₁₅₉ SYAGX ₁₆₀ X ₁₆₁ X ₁₆₂ WX ₁₆₃ (配列番号 404) X ₁₅₉ = C, S, A または N X ₁₆₀ = S, R, N, G, T または F X ₁₆₁ = Y または H X ₁₆₂ = T, N, I, S または V X ₁₆₃ = V, M または I
YU100-A12, YU100-G09, YU112-A07, YU112-C05, YU112-D08, YU112-G01, YU100-H06	SSYAGSYTWV		
YU100-B01, YU100-E01, YU100-E05	CSYAGSYSWV		
YU100-B03, YU100-C04, YU100-F06, YU100-G11	CSYAGGYTWV		
YU100-B06, YU100-D02, YU100-D07	NSYAGSYTWV		
YU100-C02 YU100-D01 YU100-G08 YU100-G10, YU100-H05 YU100-H02 YU100-E04 YU100-E07 YU100-E08 YU100-F02 YU100-D11 YU112-G06	CSYAGSYVWV CSYAGRYTWI CSYAGRYTWM CSYAGTYTWV CSYAGFYTWV CSYAGSHWV CSYAGRYTWV CSYAGNYTWM CSYAGSYTWI ASYAGNYNWV SSYAGGYTWV		
YU100-C11 YU100-E06 YU100-E12 YU112-B06 YU100-C05 YU100-C10	SSYTNSRTWV SSYTSNTTWV SSYTSSTTWV SSYTSSSSWV SSYTSISWV SSYTSITWV	matLC-CDR3-2	SSYTX ₁₆₄ X ₁₆₅ X ₁₆₆ X ₁₆₇ WV (配列番号 405) X ₁₆₄ = S または N X ₁₆₅ = S または N X ₁₆₆ = T, I, S または R X ₁₆₇ = T または S

30

40

50

【 図 4 8 C - 2 】

クローン	LC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU112-C03	QQSYSTPSWT	matLC-CDR3-3	QQSYSX ₁₆₈ PX ₁₆₉ WT (配列番号 406) X ₁₆₈ = T または D X ₁₆₉ = S, R または T
YU112-E07	QQSYSDPRWT		
YU112-E08, YU112-H01	QQSYSTPTWT		
YU100-A10	SSFTTSIAWV	matLC-CDR3-4	SSF _{X₁₇₀X₁₇₁SX₁₇₂X₁₇₃WV} (配列番号 407) X ₁₇₀ = T または A X ₁₇₁ = T または S X ₁₇₂ = I または T X ₁₇₃ = A または T
YU100-B08	SSFTSSTTWV		
YU100-F01	SSFATSIWV		
YU112-F05	NSYTSGSTWV	matLC-CDR3-5	NSYTSGSTWV (配列番号 362)
YU100-G07	ASYTRSSVWV	matLC-CDR3-6	ASYTRSSVWV (配列番号 334)
YU112-C09	QQSSTSPTWA	matLC-CDR3-7	QQSSTSPTWA (配列番号 357)
YU100-B09	SSYRSGSTLGVRRRDQA DRPR	matLC-CDR3-8	SSYRSGSTLGVRRRDQADRP R (配列番号 282)

【 図 4 9 A - 1 】

クローン	HC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-A10, YU100-A11, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D11, YU100-E01, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E06, YU100-E10, YU100-E12, YU100-F01, YU100-F02, YU100-F05, YU100-F11, YU100-G01, YU100-G07, YU100-G08, YU100-G09, YU100-G10, YU100-H05, YU100-H06, YU100-H11, YU112-A07, YU112-B06, YU112-D08, YU112-G06, YU100-E07, YU100-E11, YU100-F06, YU100-G11, YU100-H02, YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09, YU112-G01, YU112-H02	GFTFSSYG	matHC-CDR1-1	GFTFX ₁₇₄ SYX ₁₇₅ (配列番号 409) X ₁₇₄ = S または G X ₁₇₅ = G または A

10

20

【 図 4 9 A - 2 】

クローン	HC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-B12, YU100-C12, YU100-D01, YU100-D07, YU100-E08, YU100-E09, YU100-F07, YU100-H01, YU100-H04, YU100-H09, YU112-C05	GFTFSSYA	matHC-CDR1-1	GFTFX ₁₇₄ SYX ₁₇₅ (配列番号 409) X ₁₇₄ = S または G X ₁₇₅ = G または A
YU100-C10, YU112-F05, YU112-C09, YU112-E07, YU112-H01	GFTFGSYG		

【 図 4 9 B - 1 】

クローン	HC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-A10, YU100-A11, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-C02, YU100-D05, YU100-D11, YU100-E01, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E06, YU100-E10, YU100-E12, YU100-F01, YU100-F02, YU100-F05, YU100-F11, YU100-G01, YU100-G07, YU100-G08, YU100-G09, YU100-G10, YU100-H05, YU100-H06, YU100-H11, YU112-A07, YU112-B06, YU112-D08, YU100-B12, YU100-C12, YU100-D01, YU100-D07, YU100-E08, YU100-E09, YU100-F07, YU100-H01, YU100-H04, YU100-H09, YU112-C05	ISYDGSNK	matHC-CDR2-1	ISYDGSNX ₁₇₆ (配列番号 410) X ₁₇₆ = K または R

30

40

50

【 図 4 9 B - 2 】

クローン	HC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-C10, YU112-F05, YU100-E11, YU100-F06, YU100-G11, YU100-H02, YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09, YU112-C09, YU112-E07, YU112-H01, YU112-G01, YU112-H02	ISYDGSNNK	mathHC-CDR2-1	ISYDGSNNX ₁₇₆ (配列番号 410)
YU100-E07	ISYDGSNNR		X ₁₇₆ = K または R

【図 4 9 C - 1】

クローン	HC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-A10, YU100-A11, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D11, YU100-E01, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E06, YU100-E10, YU100-E12, YU100-F01, YU100-F02, YU100-F05, YU100-F11, YU100-G01, YU100-G07, YU100-G08, YU100-G09, YU100-G10, YU100-H05, YU100-H06, YU100-H11, YU112-A07, YU112-B06, YU112-D08, YU112-G06, YU100-C10, YU112-F05, YU100-E07,	AKIGATDPLDY	matHC-CDR3-1	AKIGATDPLDY (配列番号 187)

10

【 図 4 9 C - 2 】

クローン	HC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
YU100-B12, YU100-C12, YU100-D01, YU100-D07, YU100-E08, YU100-E09, YU100-F07, YU100-H01, YU100-H04, YU100-H09, YU112-C05, YU100-E11, YU100-F06, YU100-G11, YU100-H02	ARIMGYDYGDDVDVWDY	mathHC-CDR3-2	ARIMGYDYGDDVDVWDY (配列番号 199)
YU112-G01, YU112-H02	AKLSGPNGVWDY	mathHC-CDR3-3	AKLSGPNGVWDY (配列番号 197)
YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09	AKGGKSYYGFDY	mathHC-CDR3-4	AKGX ₁₇₇ X ₁₇₈ SYXX ₁₇₉ FDY (配列番号 411)
YU112-C09, YU112-E07, YU112-H01	AKGSYYFDY		X ₁₇₇ = 存在しないか,または G X ₁₇₈ = 存在しないか,またはは K X ₁₇₉ = 存在しないか,またはは G

【 図 5 0 - 1 】

YU100-A10
EQVLVESGGGVQPRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRTFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTLVTSSGSASAPKLEEGEFS
EARVLPLVLPQASVSGSPGQSITISCTGTSSTDVGYNYYVSWYQHPGKAPELMIYDVSNRPSPGVSNR
FSGSKSGINTASLTISGLQPEDEADYYCSFTTSIAWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配列
番号 42)

YU100-A11
EVQLQQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTSSYGMHVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGOGTLTVTSVSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTOPRSVSGSGPQSVTISCTGSDVGGGYNYSWYQQHPGKAPKLMYDYSKRPSPGVPD
RFGSGSKGNTASLTISGLQAEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 413)

YU100-A12
 QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTSSYGMHWRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
 GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
 EARVLPLVLTQPPRSVSGSPGQSVTISCTGSSDVGGINVYSWYQQHPGKAPKLMYDVKRPSGVPD
 RFGSGSKSGDTSLTISGLQAEADYYCSSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
 列番号 414)

YU100-B01
 QVQLVQSNGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
 GRTFSIRDSNKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGOGTLTVTSVSGSASAPKLEEGEFS
 EARVQASLTOPRSVSGSPGQSVTISCTGTNTDVGAYNNVSWYQQYGPQKAPKLIYDVSKRPSGVPDR
 FSGSKSGNTASLTISGLQAEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配列
 番号 415)

YU100-B03
 GQVLQVSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
 GRFTISRDSNKTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTIVTSSGSASAPKLEEGEFS
 EARVQSVLTQPRSVSGSPGRSVYTISCTGTSSDVGGINVYSWYQQHPGKAPKLTLYDVVKRPSGVPD
 RYSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCCSYAGGYTVWFGGGTKVTVVGQPKAAPSVTLFPPSS (配
 列番号 416)

YU100-B06
 QVQLVSGGGVQVQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
 SRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDWGGGLTIVTSSGSASAPKLEEGEFS
 EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKSRPSGVPD
 RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
 列番号 417)

YU100-B07
 QVQLVSGGGVQVQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
 GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTQVTVSSGSAAPKLEEGEFS
 EARVQSALTQPRVSGSPGQSVTMSCTGTSTRDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLMYIDVSKRPSGVP
 DRFGSGSKNTASLTISELQAEDADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGOPKAAPSVTLFPPSS
 (配列番号 418)

30

40

【図 5 0 - 2】

YU100-B08
EVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKVPRLLIYDVSNRPSGVSTFR
FSGSKSGNTASLTISGLQDEADEAYYCCSSFTSSTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 419)

YU100-B09
QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVDRPSGVSN
RFGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCCSYRSGSTLGVRRRDQADRPRSAQGCPLGHSVPALL (配
列番号 420)

YU100-B12
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDGYDVIDVYWGQGLTVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKR
PSGVDPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSS (配列番号 421)

YU100-C02
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSNVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVDP
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 422)

YU100-C04
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLIYDVTKRPSGVDPDR
FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 423)

YU100-C05
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVNNRPSGVSNR
FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYTSSISWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 424)

YU100-C10
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
ARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYDYSVSWYQQHPGKAPKLMYDVNNRPSGVSNR
SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADEAYYCCSYTSSITWVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 425)

【図 5 0 - 4】

YU100-E01
QVQLQDSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVNNRPSGVDP
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSS (配
列番号 433)

YU100-E04
QVQLQDSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
SEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVDP
DHFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSHWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 434)

YU100-E05
EVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKRPSGVDP
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 435)

YU100-E06
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYDYSVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVSN
RFGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCCSYTNTTWVFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 436)

YU100-E07
QVQLQDSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNRYADSVK
GRFAISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
SEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYDYSVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVAD
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGRYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 437)

YU100-E08
QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDGYDVIDVYWGQGLTVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSR
PSGVDPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGNTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSS (配列番号 438)

YU100-E09
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDGYDVIDVYWGQGLTVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYDYSVSWYQQHPGKAPKLIYDVTKR
SGIPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFRGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
ST (配列番号 439)

【図 5 0 - 3】

YU100-C11
QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQRPKAPKLMYDVSNRPSGVSN
RFGSKSGNTASLTISGLQPDDEADYYCCSYTNSRTWVFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 426)

YU100-C12
EVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDGYDVIDVYWGQGLTVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKR
PSGVDPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSS (配列番号 427)

YU100-D01
QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDGYDVIDVYWGQGLTVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKR
PSGVDPDRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEAKYYCCSYAGRYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVILFP
PSS (配列番号 428)

YU100-D02
QVRLVQSGGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
QVRLISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSGDVGTNYVSWYQQHPGKAPKLMIFDVSKRPSGVDP
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 429)

YU100-D05
QVQLQDSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEF
SEARVQSALTQPASVSGSPGQLITISCTGTNSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSN
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(配列番号 430)

YU100-D07
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDGYDVIDVYWGQGLTVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSGDVGTIDYVSWYQQHPGKAPKLMYDVKR
PSGVDPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAPSVTLFP
PSS (配列番号 431)

YU100-D11
QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSNVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVDP
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 432)

【図 5 0 - 5】

YU100-E10
QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVDP
RFSASKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 440)

YU100-E11
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDGYDVIDVYWGQGLTVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKR
PSGVDPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSS (配列番号 441)

YU100-E12
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGTAPKLMYDVSNRPSGVSN
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYTSSITWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 442)

YU100-F01
QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGAYDYSVSWYQQHPGKAPKLMYDVNNRPSGVSN
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADEAYYCCSFATISISWVFGGGTRLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 443)

YU100-F02
EVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVDP
RFGSKSGNTASLTISGLQADDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 444)

YU100-F05
QVQLQDSGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGEFS
SEARVQAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIDGYNYSVSWYQQHPGTAPKLMYDVSSRPSGVSN
RFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKMTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 445)

YU100-F06
QVQLVESGGGVVPQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDGYDVIDVYWGQGLTVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVKR
PSGVDPDRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYFCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVGQPKAAPSVTLF
PPSS (配列番号 446)

【図 5 0 - 6】

YU100-F07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDVDVYWGGGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYEVYSWYQQHPGKAPKLMYDVTKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGSYTWVFGGGTITVLGQPKAAPSVTLF
PPSS (配列番号 447)

YU100-F11

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGSYTWVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 448)

YU100-G01

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVNKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISRLQAEADADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(配列番号 449)

YU100-G07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTNRPSGVN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCASYTRSSVWVFGGGTKLTVLGQPKAASSVTLFPPSS (配
列番号 450)

YU100-G08

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIFDVNERPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGRYTMFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(配列番号 451)

YU100-G09

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 452)

YU100-G10

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSLGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLIYDVSNRPSGVN
RFTGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGTYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 453)

【図 5 0 - 8】

YU100-H11

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 461)

YU112-A07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTCLTVLSQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 462)

YU112-B06

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVN
RFSGSKSGNTASLTIFGLQAEADADYYCCSYTSSSVWFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 463)

YU112-C03

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYGFDYWGGGTLVTVSSGSASAPKLEEGE
FSEARVDSVMTQSPSFLSASVGDRTVITCRASQAINSLNWYQKPGKAPKLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSSTPTWTFGGGTKEIKRTVAAPSV (配列番号 464)

YU112-C05

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDVDVYWGGGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVTKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTELTVLSQPKAAPSVTLF
PSS (配列番号 465)

YU112-C09

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYGFDYWGGGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSFSSSYLAWYQKPGKAPRLIYGASRRAPGIPDRF
SGSGSGTDFTSLTISLQPEDFATYYCQQSSTPTWAFGRGTKEVKRTVAAPSV (配列番号 466)

YU112-D08

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTCLTVLSQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 467)

【図 5 0 - 7】

YU100-G11

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDVDVYWGGGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLTLYDVGKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVVGQPKAAPSVTLF
PPSS (配列番号 454)

YU100-H01

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDVDVYWGGGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PSS (配列番号 455)

YU100-H02

YU100-H02
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDVDVYWGGGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSRSPGQSVTISCTGTSSDVGTNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSKR
RPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGFYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSS (配列番号 456)

YU100-H04

YU100-H04
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDVDVYWGGGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSKRP
SGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SS (配列番号 457)

YU100-H05

YU100-H05
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTGSNVGGYNYVSWYQHPGQAPKLMYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGTYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 458)

YU100-H06

YU100-H06
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 459)

YU100-H09

YU100-H09
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDDVDVYWGGGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNR
PSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PSS (配列番号 460)

【図 5 0 - 9】

YU112-E07

YU112-E07
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYGFDYWGGGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVEIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVNSAYLAWYQHPGKGPAPRLIYGASRRVTGVDPDRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSPTWTFGGGTKEIKRTVAAPSV (配列番号 468)

YU112-E08

YU112-E08
*VTLKESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYGFDYWGGGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
FSEARVDIQMTQSPSFLSASVGDRTVITCRASQIISYLNWYQKPGKAPKLIYAASSLQSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSPTWTFGGGTKEIKRTVAAPSV (配列番号 469)

YU112-F05

YU112-F05
EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLIYDVNKRPSGVN
RFSASKSGNTASLTISGLQAEADADYYCNSYTGSTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 470)

YU112-G01

YU112-G01
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNVDYWGGGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
SEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVTKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEADAGYYCCSYAGSYTWVFGGGTELTVLSQPKAAPSVTLFPPSS
(配列番号 471)

YU112-G06

YU112-G06
QVQLQESGGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVTKRSGVDP
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEADAGYYCCSYAGGYTWVFGGGTELTVLSQPKAAPSVTLFPPSS (配
列番号 472)

YU112-G09

YU112-G09
*VTLKESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYGFDYWGGGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
FSEARVDIQMTQSPSFLSASVGDRTVITCRASQIISYLNWYQKPGKAPKLIYAASSLQSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISLQPGRFCLNLLSTELQYPHV (配列番号 473)

YU112-H01

YU112-H01
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVROAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYGFDYWGGGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
ARVETTLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISLQPDDEFATYYCQQSYSPTWTFGGGTKEIKRTVAAPSV (配列番号 474)

【図 5 0 - 1 0】

YU112-H02

QVQLVESGGGVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNQVDYWGQGLTVTVSSGSASAPKLEEGF
SEARVQPVLTQPRSVSGSPGQSVISCTGTSSDVGGINVSVWYQHPGKAPKVMYIVDSKRPSPGV
DRFSGSKSGNTASLTISGLQADEADYYCCSYAGSYTVWVFGGGLKLVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(配列番号 475)

【図 5 1 - 1】

YU100-A10

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTCCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACTGCCTGTGCTGACTCAGCCGCTCCGTGTCTGGGTG
TCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACACGAGTGCAGTGTGGTGTATATACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAGCCCCGAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
CCCTCCGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTTACTGCAGCTCATTTACGACAGCATCGCTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGACGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 476)

YU100-A11

GAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGGGGGGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTCCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACACGAGTGCATGTTGGTGTGTTATACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACAGCACCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCTGCTCATATGACGGCAGCTACACTTG
GGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGACGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 477)

YU100-A12

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTCCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACTGCCTGTGCTGACTCAGCCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACACGAGTGCATGTTGGTGTGTTATACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACAGCACCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGGACACGGGCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCTGCTCATATGACGGCAGCTACACTTG
GGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGACGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 478)

10

20

【図 5 1 - 2】

YU100-B01

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAACAGTGCATGTTGGTGTGTTATACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCTGCTCATATGACGGCAGCTACTCTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGACGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 479)

YU100-B03

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGTGCTGACTCAGCCGCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTGGGCGGTGACTCACCATCTCATGCACTGGAACCAAGAGTGCATGTTGGTGTGTTATACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACAGCACCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCAT
CTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCGGATTTACTGCTGCTCATATGACGGCGGCTACACT
TGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGGCTGACCGTCTGTTGGTCAAGGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
ACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 480)

YU100-B06

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCCGTGTCTGGGTG
TCTCCTGGTACCAACAACAGCACCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCAACTCATATGACAGGCACTACACTT
GGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGACGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 481)

【図 5 1 - 3】

YU100-B07

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAGAGATGTTGGTGTGTTATACTATG
TCTCCTGGTACCAACATCACCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCGG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATC
TCTGAGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGTTGCTCATATGACGGCAGCTACACTTG
GGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGACGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 482)

YU100-B08

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCCGTGTCTGGGTG
TCCTGGGCTGAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAGAGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCCGTGTCTGGGTG
TCCTGGGCTGAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAGAGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
GCCCTCAGGGGTCTTCTACTCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCTGCTCATATGACGGCAGCTACACTTG
GGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGACGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
ACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 483)

YU100-B09

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAAATAGGAGCTACTGACCCGCTTGACT
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCCGTGTCTGGGTG
TCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAGAGTGCATGTTGGTGTGTTATACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTTACTGCGAGTTGCATAGAAGCGGACAGCACTT
GGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGACGCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 484)

30

40

50

【図 5 1 - 4】

YU100-B12
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGCAT
ACGACGCTAGTTGACTTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAGCTTGAAGAACGCGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGGCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTGATGTT
GGTGGTTATAAATATGTCCTCGTACCAACAGCACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCTGTATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACAGC
GCCCTCGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTGTGCCACCTCCTCT (配列番号 485)

YU100-C02
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAGCTGTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TGCTTGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTAATGTTGGTGGTTATAAATATG
TCTCCTGTGATCCAAACAGCACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGCTCCCTGATCGCTTCAGTCTGCTCCAAAGTCTGGCAACACGCGCTCCTGACCATC
TCTGGCTCCAGGCTCAGGATGAGGCTGATTTACTGCTGCTCATATGACAGGACGACTACGTTT
GGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCGTGGTCCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCGCTCCTCT (配列番号 486)

YU100-C04
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
TTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAGCTGTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TGCTGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAAATATG
TCTCCTGTGATCCAAACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATATTTATGATGTCAGTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCTGATCCCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGCGCTCCTGTCGGAATCG
CTGGGCTCCAGGCTGAGGAAGAGGCTGATTTACTGCTGCTCATATGACAGGCGGTACACCTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
TCTGTTCCCGCGCTCCTCT (配列番号 487)

【図 5 1 - 6】

YU100-C12
GAGGTGCGAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGA
CTGACAGTGTGACTTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAGCTTGAAGAAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTGATGTT
GGTGGTTATAAATATGTCCTCGTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACAGC
GCCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCACCGTCTCCT (配列番号 491)

YU100-D01
CAGGTGCGAGCTGCAGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGA
CTGACAGTGTGACTTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAGCTTGAAGAAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCC
CTCGCGCTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTGATGTT
GGTGGTTACAATTTGTCCTCGTGTATCAACAAACACCCCGGCAAGGCCCAAACTCTTGATTTA
TGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACAGC
GCCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGACTGAGGATGAGGCTAAATATTATTGCTGCTCATATG
AGGCAGGTACACTTGATATTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCGGTGAGCCCAAGG
TGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCACCGTCTCCT (配列番号 492)

YU100-D02
CAGGTGCGGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TGCTGGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCGGTGATGTTGGTACTATAAATATG
TCTCCTGTGATCCAAACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTTATGATGTCAGTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGCGCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCTCAACTCATATGACAGGACGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
TCTGTTCCACCGTCTCCT (配列番号 493)

【図 5 1 - 5】

YU100-C05
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGGTGTCTGGGTC
TGCTGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTGACGTGCGGGGTTATAAATAT
GTCTCCTGGTATCAACAAACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCG
GCCCTCAGGGATTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGCGCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATCAACAAAGCAGCATTTCTT
GGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAACTGACCGTCTTAGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTGTGTTCCCGCCTCCTCT (配列番号 488)

YU100-C10
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGATCACCCTGCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGGTGTCTGGGTC
TGCTGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACACCGGAGTGACATGCTGGTGGTTATGACTAT
GTCTCCTGGTATCAACAGCACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGACGTCAATATCG
GCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGCGCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGAGTATTACTGCTCCTCATATCAACAAAGCAGCATTTCTT
GGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGGTGACCGTCTTAGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTGTGTTCCCGCCTCCTCT (配列番号 489)

YU100-C11
CAGGTGCGAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGGTGTCTGGGTC
TGCTGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTGACGTGCTGGTGGTTATAAATATG
TCTCCTGGTATCCAAACACGCGCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCG
GCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGCGCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGCCTGACGACGAGGCTGATTTACTGCTCCTCATATCAACAAAGCAGCATTTCTT
GGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGGTGACCGTCTTAGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTGTGTTCCCGCCTCCTCT (配列番号 490)

【図 5 1 - 7】

YU100-D05
CAGGTGCGAGCTGCAGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGGTGTCTGGGTC
TGCTGGACAGTTGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAACAGTGAAGTGGTGGTTATAAATATG
TCTCCTGTGATCCAAACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGCGCTCCCTGACCATC
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGACAGGACGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
TCTGTTCCCGCCTCCTCT (配列番号 494)

YU100-D07
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGACTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CCTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGA
TACGACGTATGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCC
GCCCAAGCTTGAAGAAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTC
GCTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCGGTGATG
TGAGTACTATGACTATGCTCCTGTGATCCAAACAGCACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTT
ATGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCGTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACAC
GCCCTCCTGACCATCTCCTGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAACTCATAT
GCAGGCACTACACTTGGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGGCCCAAG
ACTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCTCCTCT (配列番号 495)

YU100-D11
CAGGTGCGAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGAATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGCGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGCGCTGTATTACTGTGCGAGAATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TGCTGGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTAATGTTGGTGGTTATAAATATG
TCTCCTGTGATCCAAACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTTATGATGTCAGTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGCGCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCTCAACTCATATGACAGGACGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTGGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
TCTGTTCCACCGTCTCCTCT (配列番号 496)

【 図 5 1 - 9 】

[illegible]

YU100-E07
CAGGTGACGCTGACGAGAGTGGGGGGAGCGGTGGTCAGCGCTGGGAGGTCCTTGAGACTCTC
CTCTGACGACCTCTGATTACTCCTTACGTAGTACATGAGCATGACTGGCTCGCGGACGAGTCAGCG
AAGGGCTGGAGTGGGCTGGCGCATTTATCATATGATGGAAGTAATAGATCATGACAGACTCGG
TGAAGGGCCGCAATCCGCATCTCCAGACAGAACTCCAGAAACAGCTGTACTCGAATGAACAG
CTTGAGACTGAGGACAGCGGTGGTATTACTCTGGCAAAATAGAGACTGTACGCCCTTGGAC
TACTGGGGCCAGGAGCACTGGTGCACCGTCTCTCTCAGGGAGTGATCGCCGCCAAAGCTTGA
GAAGGTGAATTTTCAAGAAGCAGCGTACAGCTGTCTGCTGACTGACGCTCGCTGAGTCCGGGT
CTCTGGACAGCACTGACCATCTCTCTGACGTTGAACAGCAGGATGATGTGGTGTTGTAGTACT
GTCTCTGCTGTACCAACAGCACCAGCGAAGCCCGCAAGCTCATGATTTTATGATGCTACAAAGC
GGCCCTCAGGGGTGCTGATGCTCTTCTGGCTCCCAAGTCTGGCAACAGGGCTCGCTGACCAT
CTCGGGCTCAGCGTGAAGTAGGCTGATTACTTACGCTCTCATATGAGGACAGGTCAGTACT
TGGGTGTGCTGGCGGAGAGGACCAAGCTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCGGTG
ACTGTGTGCCACCTCTCTCT (配列番号 501)

[illegible]

【 図 5 1 - 1 1 】

YU100-E12
CAGGTGCAGCTCGTGGAGTCGGGGGAGGCGTGGTCAGCCTGGGAGGTCCTGTAGACATCTC
CTCTGACCTGCTGGGTAATTCAGTCTAGTACGTGATGCACTGGTCGGCGCGGAGCTCGAGG
AAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATCATATGATGAAGTAATAAATCATGTGCAATCTCGT
GAAGGGCCGATCCACATCTCCAGAGAACAATTCGAAGAACAGCTGCTACCTGCAATGAACAGC
CTAGAGCTGTAGGACACGGCTGTGTTATCTGTCGGAAATAGAGCATCTGAACCCCTTGACT
ACTGGGGCGAGGAAAGCCCTGGTCACGCTCTCTCCAGGAGGTCGATCTCGGCCCCAAAGGTTGAAG
AAGTGAATTTTCCGAAGCACGTCGATCCCTGCTGAGCTGACGCTGAGCTGCTGCTGTGGTGCT
TCTCTGGACAGTCTGACATCCATCTCTCTGCACTGGAACCAAGCATGAGCTTGGGTGTTAACAATGT
TCTCTGGTACCAAGACAGCCAGGCAAGCCCAAGCTCATGATTTATGATGTGCAATGCGG
CCCTCAGGGGTTTCAATCGCTTCTCTGGCTCAAGTCTGGCAACAGGACGGCTCCCTGCACCATCT
CTGGGCTCGAGGCTGAGGACGAGGCTGATTTATCTGACGCTCATATAACCGACGACCATCTG
TGTTGTCGGCGGAGGCAACGACTGACCTGCTAGGTGAGCCCAAGGTCGCCCCCTCGGTGAC
CGTGTTCGCGGCTCTCT

YU100_F01
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGAGGGCGTGTCAGCGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGAGCTGCTCTGGAGAGCTGCTGACTGATGATCTGGATGCAGCTGGCTCCGCGAGGCTCCAGG
CAGTGGCTGCTGAGCTGGGTGGCAGTTATCATCTATCTGAGGAATATAAATACTATGCAGCACTG
GAAGGGCCGAACTCACCATCTCCAGAGAACAATTCGAAGAACCTGCTACCTCGAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTCTGCGAAATAGAGAGCTACGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAAGCTCTCTCCAGGAGTGCGATCCGCGCCCAAGGCTTGAAG
AAGTGAATTTCGACGAAGCACGGTACCTCTGCTGCGCTGACTCAGCTCGCTCGCTGTGTGGCT
TGCTGGACAGCTCATCACCATCTCTGCTCAGCTGGAACCGGGGACGTGGTGGTCTATAGACTAT
GTCTCTGGTACCAACAACCCAGGAGGCGGCCCAACATCATGATTATGATGTCAATAATCG
GCCCTCAGGAGTTTCTAATCGTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCGCTCCCTGACCATC
CTGGGCTCCAAGCTGAGGCGACGAGCTGAATATTCTGCACTGATTTCTTTGCAAGTGAATTTCTTG
TGTTGTCCGGCGAGGACGACCACTGACCTGCGTCTAGGTGACGCCAACGGCTGCCCGCTCGGTGAC
TGCTGTTCGCCGCTCTCT (配列番号 507)

YU100-F02
GAGGTGCAGCTGGTGGATCGGGGGGAGCGGTGCAGCGTCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGGATGCACGTGGTCCGGCAGGCTCCAGGG
AAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCTATGATGAAGATTAATAATCATTCGAGACTCGGT
TAAGGGCGCTACACCATCTCCAGAGCAAGCTCTCAAGAACAGCTGCTACGTGAATGAAGACAG
CTGACCTGACGAGGACGAGGCTGCTATCTATGTCGCAAAATAGAGCTACGACCTTCAAGT
ACTGGGCGCAGGGAACCTCTGCACCTCTCTCCAGGGAGTGACCTCCCGCAAGGCTTGAAG
AAGTGAATTTTCAGGAAGCAAGCTGCACGTCTGACTCAGCTCGCTCATGTCTCGGGTG
TCTTGACAGTACAGCTACCATCTCTGCTCAGCTGAAGCAAGCAGTGATGTTGGTGATTAACATGT
TCTTGCTGCTAACCAAGCACCAGCAAGCGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGTGTCACTAAGGG
CCCTCAGGGGTCCTGATCGCTTCTCTGCTGCAAGTCTGGCAACATGAGCGCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCAGGCTGACGATGAGGCTGATTATCTGCTGCTCATGTACGAGGACGCTACACTGT
GATATTCCGGGCGAGGCAACCAAGCTCGCTTAGTGCAGGCCAAGGCTGCCCTCCCTCGGTAC
TCTGTTCCAGGCTCCTCT (配列番号 508)

【図 5 1 - 1 2】

YU100-F05
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATAGGAGCTACTGACCCCTTTGACT
ACTGGGGCAGGGAACCCCTGGTCAAGGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGGCGGTGCTGACTCAGCCCGCCTCCGTGTCTGGGTG
TCCTTGACAGTCAATCCACATTTCTCCTCAGTGAACACAGCAGTAGACATTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACGACACACCCAGGACAGCCCAAACCTCATGATTTATGATGTGTCAGTAGTG
GCCCTCAGGGGTTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGTTACACTT
GGGTGTTCCGGCGAGGACCAAGATGACCGTCTGGTTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCAACCTCTCTCT (配列番号 509)

YU100-F06
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCGAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGAGCTAGTTTGACTACTTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAGGCTTGAAGAGGTTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGGCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTGACCATCTCTCCTGCACTGGATCCAGCAGTATGTT
GGTGGTTATAACTTTGTCTCCTGGTACGACAACCCAGGCGGAAGCCCAAACCTCGTGAATTT
TGATGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCCTCCCTGACCATCTCAGGGCTGCCAAACTGAGGATGAGGCTGATTATTTCTGCTGCTCATATGC
AGGGGCTACACTTTGGGTGTTCCGGCGAGGACCAAGGTGACCGTCTGGTGTGTCAGGCCAAGGC
TGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCAACCTCTCTCT (配列番号 510)

YU100-F07
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCGAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGAGCTAGTTTGACTACTTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAGGCTTGAAGAGGTTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGGCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGTCTCCTCGGACAGTCACTGACCATCTCTCCTGCACTGGAACACGAGCAGTGACT
GGCGGTTATGAATTTGTCTCCTGGTACGACAACCCAGGCGGAAGCCCAAACCTCATGATTTA
TGATGTCACTAAGAGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCCTCCCTGACCATCTCAGGGCTGCCAAACTGAGGATGAGGCTGATTATTTCTGCTGCTCATATGC
CAGGCTCTTACACTTGGGTATTCCGGCGAGGACCAACGCTGACCGTCTAGTTCAGGCCAAGGC
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCAACCTCTCTCT (配列番号 511)

【図 5 1 - 1 4】

YU100-G08
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATAGGAGCTACTGACCCCTTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGGCTCGCTCGAGTGTCCGGGTG
TCCTTGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGTGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAAGCCCAAACCTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GATGTTCCGGCGGAGGACCAAGTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
CTGTGTTCCGCCCTCTCTCT (配列番号 515)

YU100-G09
GAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATAGGAGCTACTGACCCCTTTGACT
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGAGTGTCCGGGTG
TCCTTGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGTGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAAGCCCAAACCTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGACCAAGTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
CTGTGTTCCGCCCTCTCTCT (配列番号 516)

YU100-G10
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATAGGAGCTACTGACCCCTTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGAGTGTCCGGGTG
TCCTTGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGTGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAAGCCCAAACCTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGACCAAGTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
CTGTGTTCCGCCCTCTCTCT (配列番号 517)

【図 5 1 - 1 3】

YU100-F11
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATAGGAGCTACTGACCCCTTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGGCTGCCCTCGGTGTCTGGGTG
TCCTTGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGTAGTGACGTGTGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAAGCCCAAACCTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGTTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
CTGTGTTCCGCCCTCTCTCT (配列番号 512)

YU100-G01
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATAGGAGCTACTGACCCCTTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGGCTCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTTGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACACGAGCAGTAGTGTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACACACCCCGGCAAAAGCCCAAACCTCATGTTTATGATGTCAATAAGGCG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTAGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGTTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
CTGTGTTCCGCCCTCTCTCT (配列番号 513)

YU100-G07
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAAATAGGAGCTACTGACCCCTTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCAAAGCTTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGGCTGCCCTCGGTGTCTGGGTG
TCCTTGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACACGAGCAGTAGTGTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAAGCCCAAACCTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCTTAACTCGCTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCGCCTCATACACACGACGAGCGGTTT
GGGTGTTCCGGCGGAGGACCAACCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCTCGGTCACT
CTGTGTTCCCAACCTCTCTCT (配列番号 514)

【図 5 1 - 1 5】

YU100-G11
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAGGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGGCAGTCACTGACCATCTCATGCACTGGAACACGAGCAGTAGTGT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAAGCCCAAACCTCAGCGTTT
ATGATGTCTGAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CGAGCGGCTACACTTGGGTGTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGC
GCTGCCCCCTCGGTCACTGTGTTCCCAACCTCTCTCT (配列番号 518)

YU100-H01
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAGGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACACGAGCAGTAGTGT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAAGCCCAAACCTCATGATTTA
TGATGTTCAGTGAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCTCCTCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGACGCTACACTTGGGTGTTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGC
CTGCCCCCTCGGTCACTGTGTTCCCAACCTCTCTCT (配列番号 519)

YU100-H02
CAGGTGCGAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCGAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAGGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCAGGTCTCCTGGACAGTCACTGACCATCTCCTGCACTGGAACACGAGCAGTAGTGT
GGTACTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAAGCCCAAACCTCATGATTTA
TGATGTTCAGTGAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCTCCTCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCTTCTACACTTGGGTGTTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTAGTTCAGCCCAAGC
CTGCCCCCTCGGTCACTGTGTTCCCAACCTCTCTCT (配列番号 520)

【図 5 1 - 1 6】

YU100-H04

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCCACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACACGCGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGCAGTGTGACTTACCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCG
CCGCAAGCCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC
CTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACGGGAACACGAGTGACATT
GGTGTTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACAGC
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCTCATATG
CGGGCAGCTACACCTGGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGG
CTGGCCCTCGGTCACTCTGTTCCGGCCCTCCTCT (配列番号 521)

YU100-H05

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATAGGAGCTACTACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCGCCCAAAAGCTTGAAG
AAGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGGCTGTGCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTGGACAGTCAATCACCATTCTCCTGCACCTGGAACCGGCGAGTAATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGTGATTCAGAAGCACCGGCTGATTTACTGTGCGAAGATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATTCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGCTGCTCATATGCAGGACACTACACTTG
GGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCTCGGTCACT
TCTGTTCCACCCCTCCTCT (配列番号 522)

YU100-H06

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCGCCCAAAAGCTTGAAG
AAGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGGCTGTGCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTGGACAGTCACTCACCATTCTCCTGCACCTGGAACACGAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGTGTACCAAGACACCCAGGCAAGGCCCAAAATGATGATTATGATGTCACTAAGGGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATTCT
CTGGGCTCCAGGCTGAAGATGAGGCTGATTATTATTGCTGCTCATATGCAGGACACTACACTTG
GGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCTCGGTCACT
TCTGTTCCACCCCTCCTCT (配列番号 523)

【図 5 1 - 1 8】

YU112-B06

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCGCCCAAAAGCTTGAAG
AAGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGTGTCCGGGTG
TCCTGACAGTGCATCACCATTCTCCTGCACCTGGAACACGAGTGAAGTGGTGTATAACTATG
TCTCCTGTGATCAACACGACCGCTGATTAATGCTGCTCATATGCAGGACACTACACTTG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATTCT
TGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAGCAGTAGCAATGG
GTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCTCGGTCACT
CTGTTCCGCCCTCCTCT (配列番号 527)

YU112-C03

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
AAGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGTGTCCGGGTG
AAGAAGGCTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGAGCTGATGACCGCTCTCATCTGATGATG
TGATCTGTAGGGGACAGAGTCAACATCACTTGC CGGGCAAGTCAAGGCCAATTAACAGCTATTTTA
AATTGGTATCAGCAAGCAACAGGGAAGCCCTTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGA
GAGTGGGTCGCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
GGCTCGCAACCTCAAGATTTTTCAGACCTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCTTCTGTGGAC
GTTCCGGCCAGGGACCAAGGTGGAATTAACACGAACCTGTGGCTGCACCATCTGTCT (配列番号
528)

YU112-C05

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACCCAGCTAGTTGACTTACCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGTGCACTCCG
CCGCAAGCCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTCACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGATGTT
GGTGTTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACAGC
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATG
CAGGACACTACACTTGGGTGTTCCGGCGAGGGACCGAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGG
CTGCCCTCGGTCACTCTGTTCCGCCCTCCTCT (配列番号 529)

【図 5 1 - 1 7】

YU100-H09

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGCAGTGTGATTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCG
CCGCAAGCCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC
CTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTGCATCACCATCTCCTGCACTGGAACCCAGCAGTGACGTT
GGTGTTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCACTAATCGGGCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGGCAACAGC
GCCTCCCTGACCATTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTGTTCATATG
CAGGACAGCTACACTTGGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGTTCAGTTCAGCCCAAGG
CTGGCCCTCGGTCACTCTGTTCCGGCCCTCCTCT (配列番号 524)

YU100-H11

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCGCCCAAAAGCTTGAAG
AAGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGTGTCCGGGTG
TCCTGGACAGTGCATCACCATTCTCCTGCACTGGAACACGAGCTGACGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGTGTACCAACACACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCATGATTATGATGTCACTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATTCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGACACTACACTTG
GGTGTTCCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCTCGGTCACT
TCTGTTCCACCCCTCCTCT (配列番号 525)

YU112-A07

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCGCCCAAAAGCTTGAAG
AAGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTG
TCCTGGACAGTCACTCACCATTCTCCTGCACCTGGAACCATGAGTATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGTGATCAACACGACCGCAAGGCCCAAACTCATGATTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATTCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATGCAGGACAGCTACACTTG
GGTGTTCCGGCGAGGGACCGAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCTCGGTCACT
TCTGTTCCGCCCTCCTCT (配列番号 526)

【図 5 1 - 1 9】

YU112-C09

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATGCTGACTACTTGACTACCTGGG
GCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCGCCCAAAAGCTTGAAGAAGTGT
AATTTTCAGAAGCACGCGTAGAAGACGACACTACCGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTGTCTCCA
GGGGAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAAGATTTTGAAGCAGGCTACTTAGCCTTGGT
TCTCCTGTGATCAACACGACCGCAAGGCCCAAACTCATGATTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATTCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATGCAGGACAGCTACACTTG
GGTGTTCCGGCGAGGGACCGAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCTCGGTCACT
TCTGTTCCGCCCTCCTCT (配列番号 530)

YU112-D08

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GGAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTACCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATAGGAGCTACTGACCCCTTGACT
AOTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGAGTGCACTCCGCCCAAAAGCTTGAAG
AAGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCGTCACTGCTCGGCTG
TCCTGACAGTGCATCACCATTCTCCTGCACTGGAACCATGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGTGATCAACACGACCGCAAGGCCCAAACTCATGATTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGGCTCCCTGACCATTCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATGCAGGACAGCTACACTTG
GGTGTTCCGGCGAGGGACCGAGCTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCTGCCCTCTCGGTCACT
TCTGTTCCGCCCTCCTCT (配列番号 531)

YU112-E07

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAAATAACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCGTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGATGCTGACTACTTGACTACCTGGG
CCGCAAGCCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCT
TCTCCTGTGATCAACACGACCGCAAGGCCCAAACTCATGATTATGATGTCACTAAGCGG
GCGGAGAGGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGGCAAGTGTAAACAGCGCTACTTAGCCTGTG
ACCAAGCACAACCTGGCCAGCCTCCAGACTCCTCAATTATGGTGATCTCGCACGGGTCACTGG
CCTCCGACAGAGTTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAGTCAAGCATCTG
CAACGACAAGATTTTCAACTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTGACCCCTCGGTGGACGCTCGG
CAAAGGCCCAAGGTGGAATCAACAGCAACTGTGGCTGCACCATCTGTCT (配列番号 532)

【図 5 1 - 2 0】

YU112-E08
TAGGTGCAGCTTGAAGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
TGTCAGAGCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCA
AGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATCTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAAAGGGGGGAAGAGCTACTAGCGATTG
ACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGATCCGCCCAAGGCTTG
AAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGGTGAACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCTCTGTCT
GCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGATCATTAGCAGCATTTTAAA
TTGGTATCAGCAGAGAACCCAGGGAAGCCCTAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA
GTGGGTCCTCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG
TCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCCACGTGGAGT
TCGGCCAAGGACCAAGGTGGAATCAAACGAATCTGGCTGCACCATCTGTCT (配列番号 533)

YU112-F05
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATCTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAAATAGGAGCTACTGACCCCTTCACT
ACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGATCCGCCCAAGGCTTGAA
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGGCTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCACTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAGTGTGTTGGTGTATAACTATG
TCTCTGGTACCAACACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGATGCAATTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGCCCTCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCACTCATATACAAGCGGTAGCACTTG
GGTCTTCCGGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 534)

YU112-G01
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATCTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAAATTTCCGGGCCCAAGGCTGTGAGT
ACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGATCCGCCCAAGGCTTGAA
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGGCTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCACTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAGTGTGTTGGTGTATAACTATG
TCTCTGGTACCAACACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGATGCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGCCCTCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTATTACTGCTCCTCATATGCAGGCAAGTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 535)

【図 5 1 - 2 1】

YU112-G06
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATCTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAAATAGGAGCTACTGACCCCTTCACT
ACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGATCCGCCCAAGGCTTGAA
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCACTCACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGTGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGATGCAATTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGCCCTCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTATTACTGCTCCTCATATGCAGGCGGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCGAGCTGACCGTCTGAGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 536)

YU112-G09
TAGGTGCAGCTTGAAGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
TGTCAGAGCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATCTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAAAGGGGGGAAGAGCTACTACGGATTG
ACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGATCCGCCCAAGGCTTG
AAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGGTACAGTGTGTTGGTGTATAACTATGATGCAATTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGCCCTCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
TGATCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGATCATTAGCAGCTATTTAAA
TTGGTATCAGCAGAAACACAGGGAAGCCCTAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGAAAA
GTGGGTCCTCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG
TCTGCAACCTGGAAGATTTTGAACCTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCAAGGCTG (配列
番号 537)

YU112-H01
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATCTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAAAGGTTTCTGACTACTTGAAGAGGTG
GAAGGGGAACCCCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGATCCGCCCAAGGCTTGAAAGAGGTG
AATTTTCAGAAGCACGGCTAGAACGACACTCAGCAGCTCTCCAGGCAAGGCTGTCTTTGTCTCA
GGGGAAGAGCCACCTCTCCTGCAAGGGCCAGTCAAGTGTAGGAGCAGCTACTTGAAGGCTGG
TACCAGCAGAACTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGTTGATCCAGCAGGGGCCACTG
GCATCCGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT
GCAACCTGATGATTTTGAACCTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGCAGCTCCTACGTTGGACATCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCT (配列番号 538)

【図 5 1 - 2 2】

YU112-H02
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATCTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAAACTTTCCGGGGCCCAAGGCTGTGAGT
ACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGGAGTGATCCGCCCAAGGCTTGAA
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGGCTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCACTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAGTGTGTTGGTGTATAACTATG
TCTCTGGTACCAACACACCCAGGCAAGGCCCAAACTCATGATTTATGATGCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGCCCTCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTATTACTGCTCCTCATATGCAGGCAAGTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGTGCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (配列番号 539)

【図 5 2】

方法No.	第1ラウンド	第2ラウンド	可溶性重合物量	第1ラウンドでの回収数 (1瓶のサブライブ)	第2ラウンドでの回収数 (1瓶のサブライブ)	第1ラウンドでの回収数 (1瓶のサブライブ)
1	h-IL11	h-IL11	h-IL11	27	14	14
2	m-IL11	m-IL11	m-IL11	103	36	36
3	h-IL11	m-IL11	h-IL11/m-IL11	11	21	21

10

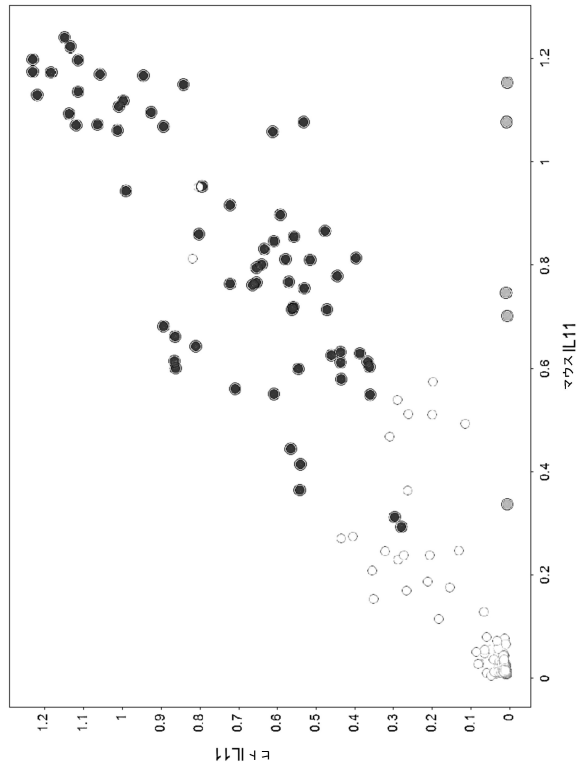
20

30

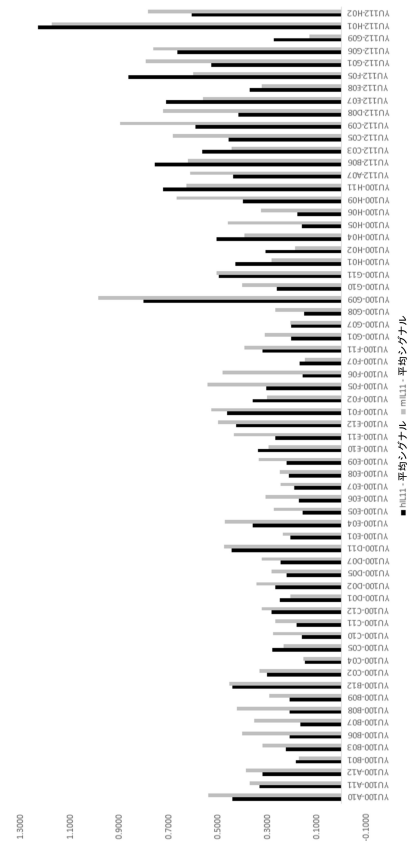
40

50

【図 5 3】



【図 5 4 A】



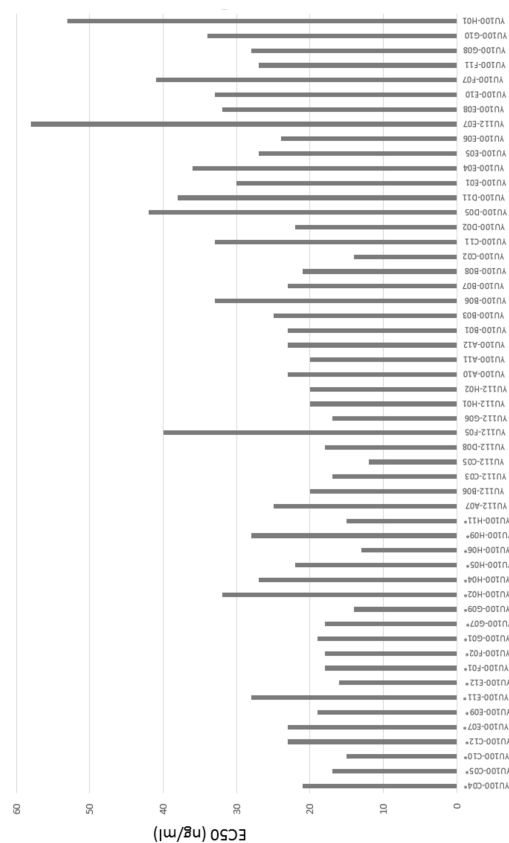
10

20

【図 5 4 B】

クローン	hIL11 - 平均シグナル	mIL11 - 平均シグナル	クローン	hIL11 - 平均シグナル	mIL11 - 平均シグナル
YU100-A10	0.4430	0.5400	YU100-F07	0.1720	0.1480
YU100-A11	0.3328	0.3716	YU100-F11	0.3190	0.3950
YU100-A12	0.3200	0.3883	YU100-G01	0.2050	0.3100
YU100-B01	0.1870	0.1750	YU100-G07	0.2030	0.2060
YU100-B03	0.2270	0.3210	YU100-G08	0.1530	0.2700
YU100-B06	0.2090	0.4040	YU100-G09	0.8023	0.9846
YU100-B07	0.1670	0.3540	YU100-G10	0.2620	0.4040
YU100-B08	0.2090	0.4230	YU100-G11	0.4980	0.5070
YU100-B09	0.2100	0.2930	YU100-H01	0.4300	0.2830
YU100-B12	0.4430	0.4540	YU100-H02	0.3090	0.1880
YU100-C02	0.3010	0.3330	YU100-H04	0.5080	0.3930
YU100-C04	0.1480	0.1550	YU100-H05	0.1630	0.4610
YU100-C05	0.2810	0.2350	YU100-H06	0.1810	0.3280
YU100-C10	0.1610	0.2770	YU100-H09	0.4000	0.6680
YU100-C11	0.1830	0.2670	YU100-H11	0.7240	0.6290
YU100-C12	0.2829	0.3226	YU112-A07	0.4380	0.6120
YU100-D01	0.2510	0.2060	YU112-B06	0.7563	0.6217
YU100-D02	0.2680	0.3460	YU112-C03	0.5660	0.4450
YU100-D05	0.2230	0.2840	YU112-C05	0.4576	0.6850
YU100-D07	0.2460	0.3220	YU112-C09	0.5930	0.8980
YU100-D11	0.4470	0.4750	YU112-D08	0.4180	0.7230
YU100-E01	0.2070	0.2380	YU112-E07	0.7100	0.5610
YU100-E04	0.3600	0.4720	YU112-E08	0.3733	0.3233
YU100-E05	0.1600	0.2750	YU112-F05	0.8630	0.6010
YU100-E06	0.1730	0.3090	YU112-G01	0.5280	0.7937
YU100-E07	0.1930	0.2470	YU112-G06	0.6640	0.7620
YU100-E08	0.2140	0.2510	YU112-G09	0.2760	0.1310
YU100-E09	0.2240	0.3350	YU112-H01	1.2290	1.1750
YU100-E10	0.3380	0.2970	YU112-H02	0.6060	0.7850
YU100-E11	0.2675	0.4350			
YU100-E12	0.4260	0.5000			
YU100-F01	0.4640	0.5280			
YU100-F02	0.3610	0.3030			
YU100-F05	0.3040	0.5420			
YU100-F06	0.1600	0.4810			

【図 5 5】

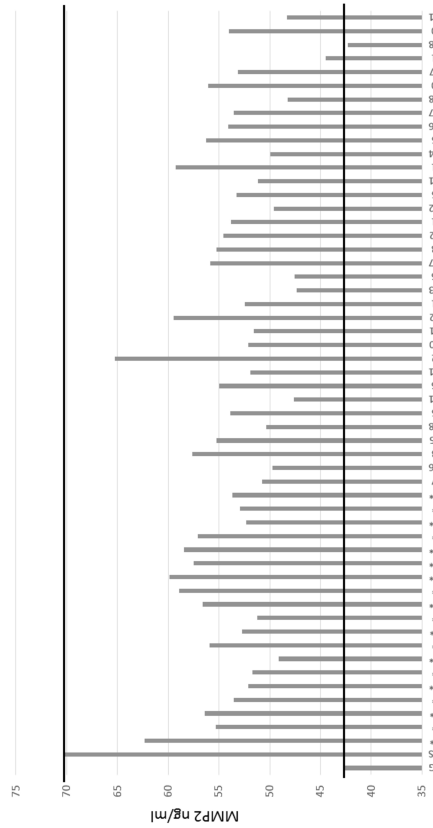


30

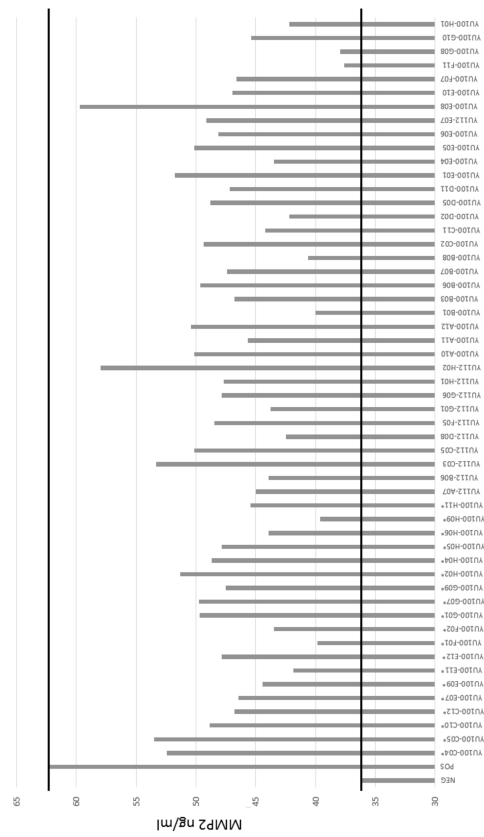
40

50

【図 5 6 A】



【図 5 6 B】



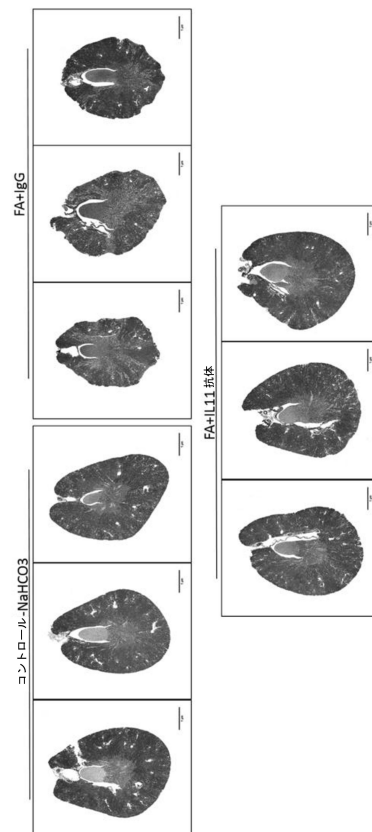
10

20

【図 5 7】

	緩和性 EC50 (ng/ml)	MMP2の産生 (ng/ml) (実験1)	MMP2の産生 (ng/ml) (実験2)
TGFB1なし、IgG1コントロール (NEG)	-	42.7	36.2
+ TGFB1、IgG1コントロール (POS)	-	70.2	62.3
YU100-G04*	21	62.3	52.5
YU100-C05*	17	55.3	53.5
YU100-C10*	15	56.4	48.9
YU100-C12*	23	53.5	46.8
YU100-E07*	23	52.1	46.5
YU100-E09*	19	51.7	44.4
YU100-E11*	28	49.1	41.9
YU100-E12*	16	56.0	47.9
YU100-F01*	18	52.8	39.9
YU100-F02*	18	51.2	43.5
YU100-G01*	19	56.6	49.7
YU100-G07*	18	59.0	49.7
YU100-G09*	14	59.9	47.5
YU100-H02*	32	57.5	51.3
YU100-H04*	27	58.5	48.7
YU100-H05*	22	57.1	47.8
YU100-H06*	13	52.3	43.9
YU100-H09*	28	52.9	39.6
YU100-H11*	15	53.7	45.5
YU112-A07	25	50.7	45.0
YU112-B06	20	49.7	43.9
YU112-C03	17	57.6	53.3
YU112-C05	12	55.2	50.1
YU112-D08	18	50.3	42.5
YU112-F05	40	53.9	48.5
YU112-G01	N.D.	47.6	43.8
YU112-G06	17	55.0	47.8
YU112-H01	20	51.9	47.7
YU112-H02	20	65.3	58.0
YU100-A10	23	52.1	50.1
YU100-A11	20	51.6	45.7
YU100-A12	23	59.5	50.4
YU100-B01	23	52.5	40.0
YU100-B03	25	47.3	46.8
YU100-B06	33	47.6	49.6
YU100-B07	23	55.9	47.4
YU100-B08	21	55.3	40.6
YU100-C02	14	54.6	49.4
YU100-C11	33	53.8	44.2
YU100-D02	22	49.6	42.2
YU100-D05	42	53.3	48.8
YU100-D11	38	51.2	47.2
YU100-E01	30	59.3	51.8
YU100-E04	36	50.0	43.5
YU100-E05	27	56.3	50.2
YU100-E06	24	54.1	48.2
YU112-E07	58	53.5	49.1
YU100-E08	32	48.2	59.7
YU100-E10	33	56.1	47.0
YU100-F07	41	53.1	46.6
YU100-F11	27	44.5	37.6
YU100-G08	28	42.3	38.0
YU100-G10	34	54.0	45.4
YU100-H01	53	48.3	42.2

【図 5 8 A】

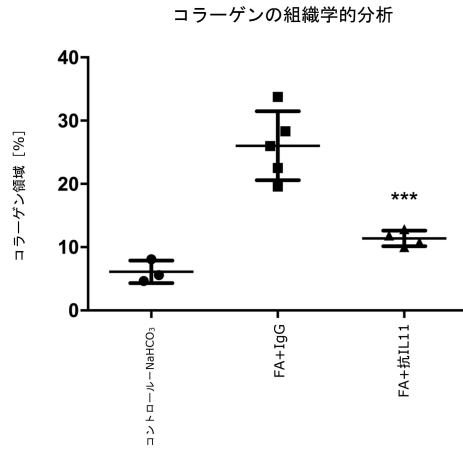


30

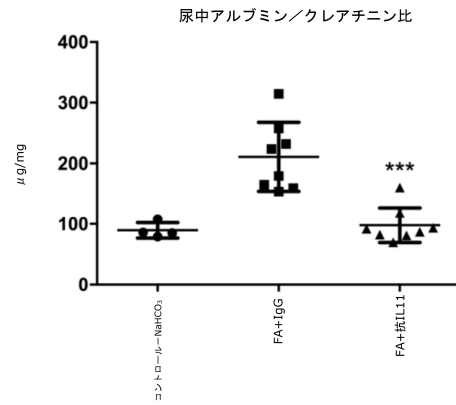
40

50

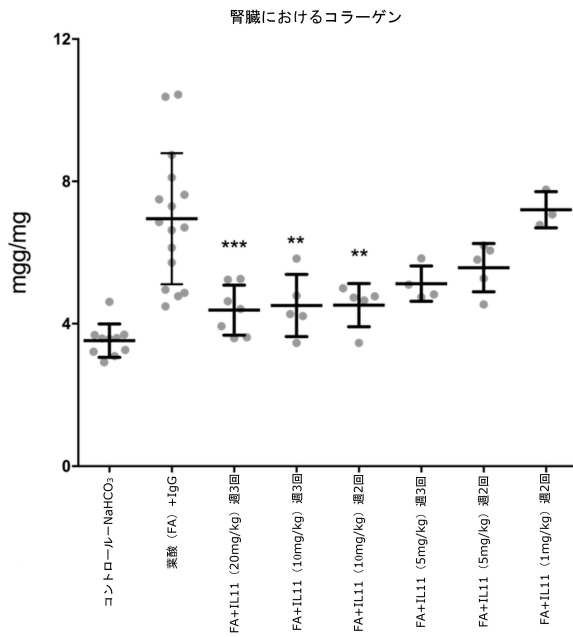
【図 58B】



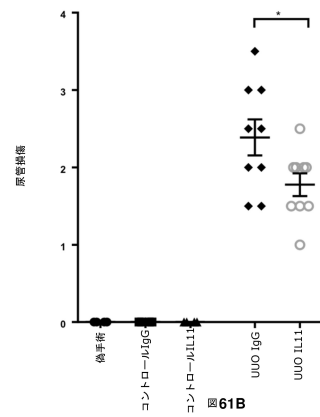
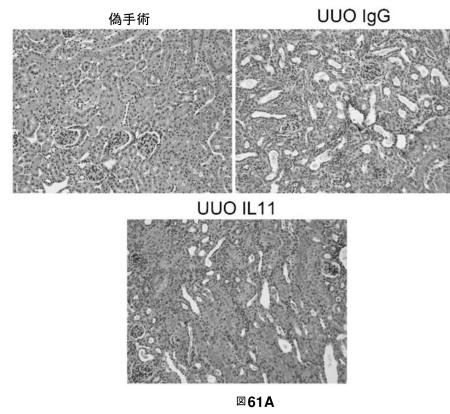
【図 59】



【図 60】



【図 61A - B】



10

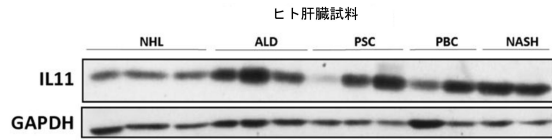
20

30

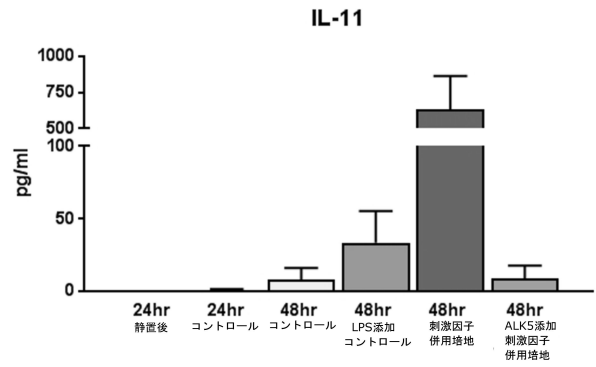
40

50

【図 6 2】



【図 6 3】



10

【図 6 4 A - B】

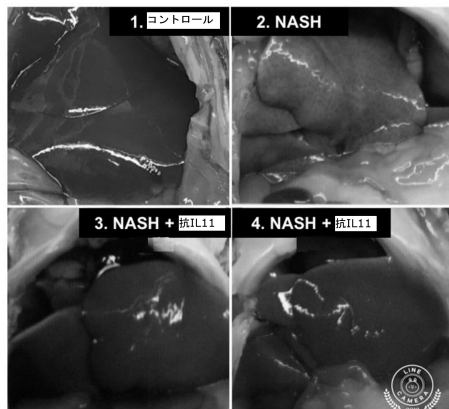


図 64A

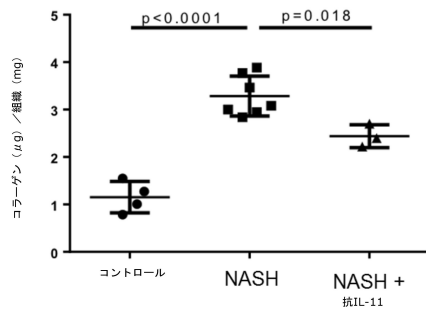


図 64B

【図 6 5 A - B】

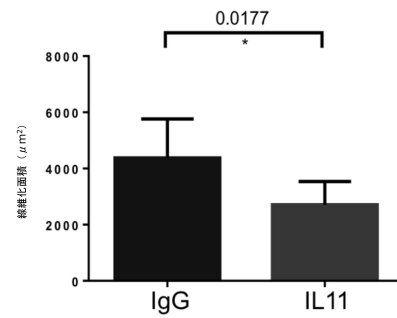


図 65A

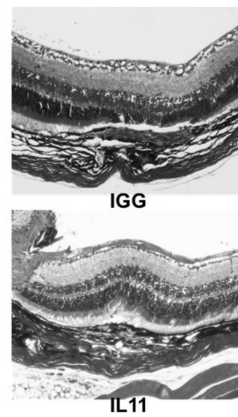


図 65B

20

30

40

50

【図 66 A - C】

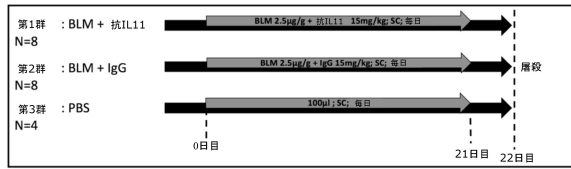


図 66A

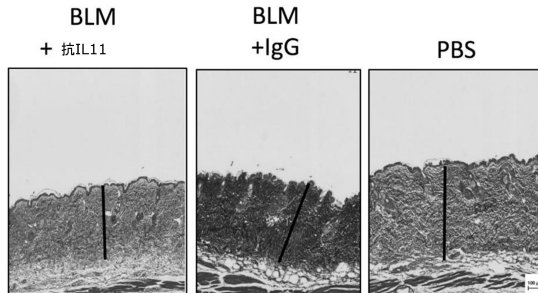


図 66B

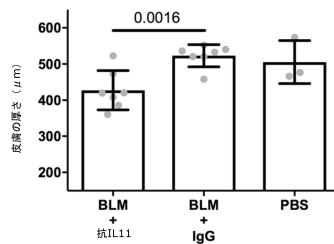
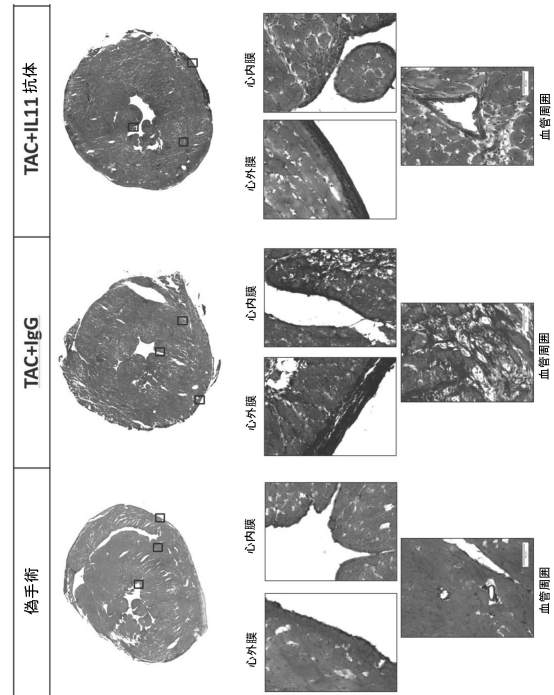


図 66C

【図 67】



10

20

【図 68】

BSN-2E1
QVQLQESGP^{EL}VKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPHNGGPIYNQKFTG
KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSED^{AVYYC}ARGELGHWYFDVWGTTVTVSS (配列番号 541)

HC-CDR1: GYTFTDYN (配列番号 542)
HC-CDR2: INPHNGGP (配列番号 543)
HC-CDR3: ARGELGHWYFDV (配列番号 544)

BSN-2G6
QVQLQESGP^{EL}VKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGNINPDNGGTIYNQKFKG
KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSED^{AVYYC}AREGPGYGTWFAIYWGQGLD^{TVSA} (配列番号 545)

HC-CDR1: GYTFTDYN (配列番号 542)
HC-CDR2: INPDNGGT (配列番号 546)
HC-CDR3: AREGPGYGTWFAIYWGQGLD (配列番号 547)

BSN-3C6
QVQLQESGP^{EL}VKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPHNGGPIYNQKFTG
KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSED^{AVYYC}ARGELGHWYFDVWGTTVTVSS (配列番号 541)

HC-CDR1: GYTFTDYN (配列番号 542)
HC-CDR2: INPHNGGP (配列番号 543)
HC-CDR3: ARGELGHWYFDV (配列番号 544)

BSN-5A6
EVQLQESGP^{EL}VKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGNINPNNGGIYNQKFKG
ATLTVDKSSSTAYMELRSLTSED^{AVYYC}ARNPSLYDGYLDCWGQGTTLTVSS (配列番号 548)

HC-CDR1: GYTFTDYN (配列番号 542)
HC-CDR2: INPNNGGI (配列番号 549)
HC-CDR3: ARNPSLYDGYLDC (配列番号 550)

BSN-5B8
QVQLQESGAE^{AR}PGTSVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQRTQGGLWIGELIYPRSSNTIYNQKFKG
ATLTADKSSSTAYMELRSLTSED^{ADYFC}ARANWVG^{YFDV}WGTTVTVSS (配列番号 551)

HC-CDR1: GYTFTSYG (配列番号 228)
HC-CDR2: IYPRSSNT (配列番号 552)
HC-CDR3: ARANWVG^{YFDV} (配列番号 553)

【図 69】

BSN-2E1
NIVMTQSPKSM^{SV}SGERVLTCTKASENVVTYVSWYQOKPEOSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSG
SATDFTLTIS^{SVQA}EDLADYHC^{GGYSYP}TFGGGKLEIK (配列番号 554)

LC-CDR1: ENVVTY (配列番号 555)
LC-CDR2: GAS (配列番号 138)
LC-CDR3: GGGYSYPYT (配列番号 556)

BSN-2G6
DILLTQSPAILSVSPGERV^{SV}FS^{CRASQ}SIGTSIH^{WYQ}ORTNGSPRLIKY^{ASE}SISGIPSRFSGSGSGTD
FTLSINSVE^{SIAD}YCYCQ^{SN}SWPLTFGAGTKLEIK (配列番号 557)

LC-CDR1: QSIGTS (配列番号 558)
LC-CDR2: YAS (配列番号 559)
LC-CDR3: QQSNWPLT (配列番号 560)

BSN-3C6
NIVMTQSPKSM^{SV}SGERVLTCTKASENVVTYVSWYQOKPEOSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSG
SATDFTLTIS^{SVQA}EDLADYHC^{GGYSYP}TFGGGKLEIK (配列番号 554)

LC-CDR1: ENVVTY (配列番号 555)
LC-CDR2: GAS (配列番号 138)
LC-CDR3: GGGYSYPYT (配列番号 556)

BSN-5A6_1
NIVMTQSPKSM^{SV}SGERVLTCTKASENVVTYVSWYQOKPEOSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSG
SATDFTLTIS^{SVQA}EDLADYHC^{GGYSYP}TFGGGKLEIK (配列番号 554)

LC-CDR1: ENVVTY (配列番号 555)
LC-CDR2: GAS (配列番号 138)
LC-CDR3: GGGYSYPYT (配列番号 556)

BSN-5A6_2
DIVMSQSP^{SL}AVSVGEKVTMCKSSQSLLYNSSQKNYLA^{WYQ}KPGQSPKLLIY^{WAS}TRESGVPD
RFTGSGSGTDFTLTIS^{SVKA}EDLAVYYC^{QQYYSY}PLTFGAGTNLEIK (配列番号 561)

LC-CDR1: QSLLYNSSQKNY (配列番号 562)
LC-CDR2: WAS (配列番号 563)
LC-CDR3: QQYYSYPLT (配列番号 581)

BSN-5B8
DIVMTGSHKFMSTSVGDRVIT^{CT}CKASQ^{QDV}GTAVAWYQOKPGQSPKLLIY^{WAS}TRLTGVPDRFTGSG
SGTYFTLTINN^{VQ}SEDLADYFC^{QQYSSY}RTIFGGGKLEIK (配列番号 564)

LC-CDR1: QDVGTA (配列番号 565)
LC-CDR2: WAS (配列番号 563)
LC-CDR3: QQYSSYRT (配列番号 566)

30

40

50

【図 7 0】

クローン	CDR 1	CDR 2		CDR 3
		重鎖		
BSN-2E1 and BSN-3C6	GYFTFDYN (配列番号 542)	INPHNGGP (配列番号 543)	ARGELGHWYFDV (配列番号 544)	
BSN-2G6	GYFTFDYN (配列番号 542)	INPDNGGT (配列番号 546)	AREGPYGYTWFAV (配列番号 547)	
BSN-5A6	GYFTFDYN (配列番号 542)	INPNNGGI (配列番号 549)	ARNPSLYDGYLDC (配列番号 550)	
BSN-5B8	GYFTFSYG (配列番号 228)	IYPRSSNT (配列番号 552)	ARANWVGYFDV (配列番号 553)	

【図 7 1】

クローン	CDR 1	CDR 2	CDR 3
		軽鎖	
BSN-2E1, BSN-3C6 and BSN-5A6_1	ENVVTY (配列番号 555)	GAS (配列番号 138)	GQGYSPYPT (配列番号 556)
BSN-2G6	QSIGTS (配列番号 558)	YAS (配列番号 559)	QQNSWSPLT (配列番号 560)
BSN-5A6_2	QSLLYNSQKNY (配列番号 562)	WAS (配列番号 563)	QQYYSPLT (配列番号 581)
BSN-5B8	QDVGTA (配列番号 565)	WAS (配列番号 563)	QQYYSYRT (配列番号 566)

【図 7 2 A】

クローン	HC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
BSN-2E1 and BSN-3C6	GYFTFDYN (配列番号 542)	mHC-CDR1-1	GYFTFX ₁₈₀ YX ₁₈₁ (配列番号 567)
BSN-2G6			X ₁₈₀ = D または S
BSN-5A6			X ₁₈₁ = N または G
BSN-5B8	GYFTFSYG (配列番号 228)		

【図 7 2 B】

クローン	HC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
BSN-2E1 and BSN-3C6	INPHNGGP (配列番号 543)	mHC-CDR2-1	INPX ₁₈₂ NGGX ₁₈₃ (配列番号 568)
BSN-2G6	INPDNGGT (配列番号 546)		X ₁₈₂ = H, D または N
BSN-5A6	INPNNGGI (配列番号 549)		X ₁₈₃ = P, T または I
BSN-5B8	IYPRSSNT (配列番号 552)	mHC-CDR2-2	IYPRSSNT (配列番号 552)

10

【図 7 2 C】

クローン	HC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
BSN-2E1 and BSN-3C6	ARGELGHWYFDV (配列番号 544)	mHC-CDR3-1	ARGELGHWYFDV (配列番号 544)
BSN-2G6	AREGPYGYTWFAV (配列番号 547)	mHC-CDR3-2	AREGPYGYTWFAV (配列番号 547)
BSN-5A6	ARNPSLYDGYLDC (配列番号 550)	mHC-CDR3-3	ARNPSLYDGYLDC (配列番号 550)
BSN-5B8	ARANWVGYFDV (配列番号 553)	mHC-CDR3-4	ARANWVGYFDV (配列番号 553)

【図 7 3 A】

クローン	LC-CDR1	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
BSN-2E1, BSN-3C6 and BSN-5A6_1	ENVVTY (配列番号 555)	mLC-CDR1-1	ENVVTY (配列番号 555)
BSN-2G6	QSIGTS (配列番号 558)	mLC-CDR1-2	QSIGTS (配列番号 558)
BSN-5A6_2	QSLLYNSSQKNY (配列番号 562)	mLC-CDR1-3	QSLLYNSSQKNY (配列番号 562)
BSN-5B8	QDVGTA (配列番号 565)	mLC-CDR1-4	QDVGTA (配列番号 565)

20

【図 7 3 B】

クローン	LC-CDR2	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
BSN-2E1, BSN-3C6 and BSN-5A6_1	GAS (配列番号 138)	mLC-CDR2-1	X ₁₈₄ AS (配列番号 569)
BSN-2G6	YAS (配列番号 559)		X ₁₈₄ = G, Y または W
BSN-5A6_2 and BSN-5B8	WAS (配列番号 563)		

【図 7 3 C】

クローン	LC-CDR3	配列ファミリー	ファミリーのコンセンサス配列
BSN-2E1, BSN-3C6 and BSN-5A6_1	GQGYSPYT (配列番号 556)	mLC-CDR3-1	X ₁₈₅ QX ₁₈₆ X ₁₈₇ SX ₁₈₈ X ₁₈₉ X ₁₉₀ T (配列番号 570)
BSN-2G6	QQNSWPLT (配列番号 560)		X ₁₈₅ = Q または G
BSN-5A6_2	QQYSSYPLT (配列番号 581)		X ₁₈₆ = Y, G または S
BSN-5B8	QQYSSYRT (配列番号 566)		X ₁₈₇ = Y, N または S X ₁₈₈ = Y または W X ₁₈₉ = P または存在しない X ₁₉₀ = L, Y または R

30

40

50

【図 7 4 - 1】

BSN-2E1_VH

CAGGTCAGCTGCAGGAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCC
TGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAA
AGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTCACAATGGTGGTCCTATCTACAACCAGAAGTTCC
ACGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGACGC
CTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGAACCTGGGTCACTGGTACTTGC
ATGTCTGGGGCACAGGGACACGGTCAACGTCTCCTCA (配列番号 571)

BSN-2E1_VL

AACATTGTAATGACCCAAATCTCCAAATCCATGTCCATGTCACTAGGAGAGAGGGTCACCTTGAC
CTGCAAGGCCAGTGAGAATGTGGTTACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGAGCAGTCTC
CTAAACTGCTGATATACGGGGCATCCAACCGGTACACTGGGGTCCCGATCGCTTCACAGGCAG
TGGATCTGCAACAGATTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTTGACAGATTATC
ACTGTGGACAGGGTTACAGCTATCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAGCTGGAATAAAAA
(配列番号 572)

BSN-2G6_VH

CAGGTCAGCTGCAGGAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCC
TGCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTCACTACAAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAA
AGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTAATCCTGACAATGGTGGTACTATCTACAACCAGAAGTTCC
AAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGACGC
TGAACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTCTGTGTCAAGAGAGGGGCTTATGGTTACACCTGGTT
GCTTACTGGGGCCACAGGACTCTGGACACTGTCTCTGCA (配列番号 573)

BSN-2G6_VL

GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGCCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCACTTCTC
CTGCAGGGCCAGTCAGAGCATTTGGCACAAGCATACACTGGTATCAGCAAGAAACAATGGTTCT
CCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTGTGGCAG
TGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATTATTA
CTGTCAACAAAGTAATAGCTGGCCGCTCACGTTCCGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (配
列番号 574)

BSN-3C6_VH

CAGGTCAGCTGCAGGAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCC
TGCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTCACTACAAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAA
AGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTCACAATGGTGGTCCTATCTACAACCAGAAGTTCC
ACGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGACGC
CTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGAACCTGGGTCACTGGTACTTGC
ATGTCTGGGGCACAGGGACACCGTCAACGTCCTCTCA (配列番号 574)

BSN-3C6_VL

AACATTGTAATGACCCAAATCTCCAAATCCATGTCCATGTCACTAGGAGAGAGGGTCACCTTGAC
CTGCAAGGCCAGTGAGAATGTGGTTACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGAGCAGTCTC
CTAAACTGCTGATATACGGGGCATCCAACCGGTACACTGGGGTCCCGATCGCTTCACAGGCAG
TGGATCTGCAACAGATTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTTGACAGATTATC
ACTGTGGACAGGGTTACAGCTATCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAGCTGGAATAAAAA
(配列番号 575)

【図 7 4 - 2】

BSN-5A6_VH

GAGGTCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAACCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCC
GCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTCACTACAAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAA
GAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTAATCCTAACAATGGTGGTATTATCTACAACCAGAAGTTCAA
GGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGTACTCCGACGCCTG
ACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAACCAGCTCTCTATGATGGTTACCTTGA
CTGCTGGGGCCACAGGCACCCTCTCACAGTCTCCTCA (配列番号 576)

BSN-5A6_VL1

AACATTGTAATGACCCAAATCTCCAAATCCATGTCCATGTCACTAGGAGAGAGGGTCACCTTGAC
CTGCAAGGCCAGTGAGAATGTGGTTACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGAGCAGTCTC
CTAAACTGCTGATATACGGGGCATCCAACCGGTACACTGGGGTCCCGATCGCTTCACAGGCAG
TGGATCTGCAACAGATTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTTGACAGATTATC
ACTGTGGACAGGGTTACAGCTATCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAGCTGGAATAAAAA
(配列番号 577)

BSN-5A6_VL2

GACATTGTGATGTCACTGCTCCATCCCTCCCTAGCTGTGTCACTGGAGAGAAAGTTACTATGAA
CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATTAATAGCAGTCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGC
AGAAACCAAGGCGAGTCCCTAAATTTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCC
TGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCT
GAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAAGCAATATATAGTTATCCGCTCAGCTTCGCTGTGGAC
CAACCTGGAGCTGAAA (配列番号 578)

BSN-5B8_VH

CAGGTCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGCGAGGCCTGGGACTTCAGTGAACCTGTCC
TGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACAAGCTATGGTATAAGCTGGGTGAACAGAGAACTGGAC
AGGGCCTTGAGTGGATTGGAGAAATTTATCCTCGAAGTAGTAATCTTACTACAATGAGAAGTTCC
AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCGTACATGGAGTCCGACGC
CTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTTCTGTGCAAGGGCTAAGCTGGGTAGGTTACTTCGATG
TCTGGGGCACAGGGACACGGTCAACGCTCTCCTCA (配列番号 579)

BSN-5B8_VL

GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAATTCATGTCCACATCAGTCGGAGACAGGGTCACCATCAC
CTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCT
CCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCGGCTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAG
GTGGATCTGGGACATATTTCACTCTCACCATTACAATGTGCACTCTGAAGACTTGGCAGATTATT
TCTGTCAAGCAATATAGCAGCTATCGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAG (配列番
号 580)

【配列表】

0007181870000001.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	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	C 1 2 P	21/08	
		G 0 1 N	33/53	P

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

前置審査

(72)発明者 クック, スチュアート アレクサンダー

シンガポール共和国 5 9 7 3 0 4 クレメンティ パーク, サンセット スクウェア 6

(72)発明者 シェイファー, セバスチャン

シンガポール共和国 0 7 9 1 1 9 シェントン ウェイ 7 6 シェントン 7 6 # 2 4 - 0 4

審査官 長谷川 強

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 1 5 4 4 4 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 1 2 N 1 5 / 1 3

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C 0 7 K 1 6 / 2 4

C 1 2 N 1 / 1 5

C 1 2 N 1 / 1 9

C 1 2 N 1 / 2 1

C 1 2 N 5 / 1 0

C 1 2 N 1 5 / 6 3

C 1 2 P 2 1 / 0 8

G 0 1 N 3 3 / 5 3

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

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)

U n i P r o t / G e n e S e q

P u b M e d