

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6511459号
(P6511459)

(45) 発行日 令和1年5月15日(2019.5.15)

(24) 登録日 平成31年4月12日(2019.4.12)

(51) Int.Cl.	F 1
C 12 N 15/13	(2006.01)
C 07 K 16/24	(2006.01)
C 07 K 16/46	(2006.01)
A 61 K 39/395	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)

C 12 N	15/13	C 12 N	15/13	Z N A
C 07 K	16/24	C 07 K	16/24	
C 07 K	16/46	C 07 K	16/46	
A 61 K	39/395	A 61 K	39/395	N
A 61 P	29/00	A 61 P	29/00	

請求項の数 18 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-549322 (P2016-549322)
(86) (22) 出願日	平成27年1月30日 (2015.1.30)
(65) 公表番号	特表2017-505622 (P2017-505622A)
(43) 公表日	平成29年2月23日 (2017.2.23)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/013711
(87) 國際公開番号	W02016/039801
(87) 國際公開日	平成28年3月17日 (2016.3.17)
審査請求日	平成30年1月23日 (2018.1.23)
(31) 優先権主張番号	61/934,124
(32) 優先日	平成26年1月31日 (2014.1.31)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(74) 代理人	100086771 弁理士 西島 孝喜
(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規な抗BAFF抗体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を含む抗BAFF抗体分子：

配列番号:5のCDR1、配列番号:8のCDR2及び配列番号:9のCDR3を含む軽鎖可変ドメイン、並びに配列番号:28のCDR1、配列番号:29のCDR2及び配列番号:30のCDR3を含む重鎖可変ドメイン。

【請求項 2】

配列番号:93の軽鎖可変ドメイン及び配列番号:114の重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子。

【請求項 3】

ヒトBAFFの3形態全てを中和し、前記の形態には、膜結合BAFF (mbBAFF)、可溶性三量体BAFF及び可溶性60量体BAFFが含まれる、請求項1に記載の抗BAFF抗体分子。

【請求項 4】

抗BAFF抗体分子がヒト可溶性三量体BAFFを中和する、請求項1に記載の抗BAFF抗体分子。

【請求項 5】

ヒト膜結合BAFFを中和する、請求項1に記載の抗BAFF抗体分子。

【請求項 6】

ヒト可溶性60量体BAFFを中和する、請求項1に記載の抗BAFF抗体分子。

【請求項 7】

10

20

以下を含む、請求項 1 記載の抗BAFF抗体分子：

a) 配列番号:5、8及び9のCDR並びに配列番号:93の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化軽鎖可変ドメイン；及び

b) 配列番号:28、29及び30のCDR並びに配列番号:114の可変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメイン。

【請求項 8】

抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の抗BAFF抗体分子。

【請求項 9】

モノクローナル抗体がヒト化モノクローナル抗体である、請求項 8 に記載の抗BAFF抗体分子。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の抗BAFF抗体分子を含む医薬組成物。

【請求項 11】

BAFF関連疾患有する非ヒト対象動物を治療する方法であって、請求項 1 に記載の抗BAFF抗体分子、又は請求項 1 に記載の抗BAFF抗体分子を含む医薬組成物を非ヒト対象動物に投与する工程を含み、ここで、前記抗BAFF抗体分子がヒトBAFFに結合する、前記方法。

【請求項 12】

炎症疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、代謝異常又は癌を治療する方法であって、請求項 1 に記載の抗BAFF抗体分子、又は請求項 1 に記載の抗BAFF抗体分子を含む医薬組成物の有効量を非ヒト対象動物に投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 13】

疾患が、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎又は慢性関節リウマチである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

BAFFと哺乳細胞の1つ以上のBAFF受容体との結合を阻害するin vitroの方法であって、該BAFF受容体がBAFF-R (BR3)、TACI (トランスメンブレンアクチベーター及びカルシウム調整因子及びシクロフィリンリガンド相互作用因子) 及び/又はBCMA (B細胞成熟抗原) であり、請求項 1 に記載の抗BAFF抗体分子を当該細胞に投与し、BAFF受容体によって媒介されるシグナリングを阻害する工程を含む、前記方法。

【請求項 15】

配列番号:93の軽鎖可変領域をコードする配列、および、配列番号:114の重鎖可変領域をコードする配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項 16】

軽鎖可変領域が配列番号:394であり重鎖可変領域が配列番号:398である、請求項 15 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 17】

i) 配列番号:93の軽鎖可変領域をコードする配列を含むポリヌクレオチド、および
ii) 配列番号:114の重鎖可変領域をコードする配列を含むポリヌクレオチド、
からなるポリヌクレオチドの組。

【請求項 18】

配列番号:5のCDR1、配列番号:8のCDR2及び配列番号:9のCDR3を含む軽鎖可変ドメイン、並びに、配列番号:28のCDR1、配列番号:29のCDR2及び配列番号:30のCDR3を含む重鎖可変ドメイン、を含む抗BAFF抗体分子をコードするポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(配列表) 本出願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出された配列表を含み、前記配列表は参照によりその全体が本明細書に含まれる。前記ASCIIコピー (2015年1月30日作成)

10

20

30

40

50

は09-0625-US-2_SL.txtと称され、サイズは256,600バイトである。

(技術分野)

本発明は一般的に診断及び治療で使用される抗BAFF抗体に関する。より具体的には、多様な疾患又は異常を治療する抗BAFF抗体及び方法が開示される。そのような化合物を含む医薬組成物及びキットもまた開示される。

【背景技術】

【0002】

B細胞活性化因子 (BAFF) は腫瘍壞死因子 (TNF) リガンドスーパーファミリーに属するサイトカインであり、受容体BAFF-R (BR3) 、TACI (トランスメンブレンアクチベーター (transmembrane activator) 及びカルシウム調整因子 (calcium modulator) 及びシクロフィリンリガンド相互作用因子 (cyclophilin ligand interactor)) 及びBCMA (B細胞成熟抗原) のためのリガンドとして機能する。BAFFとその受容体との相互作用はB細胞の形成及び維持に必須のシグナルを始動し、順次、外来物質による侵入に応答して免疫グロブリンを合成する。患者のBAFFの適切なレベルは正常レベルの免疫の維持に役立つが、不適切なレベルは免疫不全をもたらし、過剰レベルは異常に高い抗体産生を生じうる。

患者が自己免疫を示すとき、自身の身体の組織又は器官に対する抗体を生成する。自己免疫疾患 (エリテマトーデス及び慢性関節リウマチを含む) は体内の過剰レベルのBAFFから生じる。したがって、これらの疾患有する患者を治療するために、BAFFの生成を調整することは重要である。

BAFFは、3つの形態 (膜結合BAFF (mbBAFF) 、可溶性三量体BAFF (sBAFF) 及び60のBAFF単量体から成る多量体型) で存在しうる。正常及び病態生理学におけるこの多様なBAFF形態の相対的重要性はよく理解されていない。知られているように、BAFFは3つの受容体、BAFFR (BR3) 、TACI及びBCMAに結合する。増殖誘発リガンド (APRIL) (TNF受容体リガンドファミリーの関連メンバー) はTACI及びBCMAに高い親和性で結合することが示された。高親和性APRIL:BCMA相互作用と対照的に、BAFF:BCMA相互作用は低親和性 (1 - 2 μ M) であり、in vivoで重要な役割を果たすとは考えられない (Bossen and Schneider, 2006) 。

【0003】

可溶性BAFFは、全身性エリテマトーデス (SLE) の個体で及び炎症を起こしている標的器官で (例えば腎臓) 高レベルで発現される。可溶性BAFFは、B細胞の恒常性及び生存に決定的因素として働く (Kalled et al., 2005 ; Mackay et al., 2003 ; Smith and Cancro, 2003 ; Patke et al., 2004)。BAFF依存B細胞による自己抗体の形成は、糸球体IC沈着を、最初は糸球体基底膜 (GBM) 、糸球体間質、及び近位尿細管上皮細胞 (PTEC) 内の間隙組織にもたらす。これらのIC沈着は、局所の腎損傷を生じる補体の固定及び好中球の活性化をもたらす。損傷腎細胞 (MC、PTEC、腎線維芽細胞、内皮細胞) によって生成される炎症媒介物質 (例えばIL6、IL8、MCP-1) は、免疫細胞浸潤 (例えばB細胞、T細胞、樹状突起細胞、好中球及びマクロファージ) を増加させることによって炎症サイクルの燃料を得る。

抗BAFFモノクローナル抗体ベリムマブ (Benlysta(商標)) は、全身性エリテマトーデス (SLE) の治療で活性を示し、さらに自己抗体形成を低下させる能力を示した。ベリムマブは、腎が関与しない活動的SLEの治療のために現在承認されている。しかしながら、ベリムマブはmbBAFFと結合することは報告されてなく、sBAFFの阻害のみがしたがってBAFFの過剰レベル及び抗体産生の増加を治療する実行可能な道である。対照的に、抗BAFFペプチドブリシビモド (A-623) 及び抗BAFF mAbタバルマブ (LY2127399) はsBAFF及びmbBAFFの両方に結合することが報告された (アンテラ (Anthera) 2010年プレスリリース及びリリー2012年プレスリリース)。疾患における多様な形態のBAFFの役割が不確かなことを考えれば、有益な薬理学特性を有する、sBAFF及びmbBAFFに対するアンタゴニスト分子は、ヒトの免疫学的疾患及び自己免疫疾患の治療に付加的利益を有するかもしれない。

【発明の概要】

【0004】

10

20

30

40

50

本発明は、免疫学的疾患及び自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、ループス腎炎及び慢性関節リウマチを含む）の治療のための新規な抗BAFF抗体に関する。本発明の抗BAFF抗体はヒトBAFFと高い親和性で結合し、したがって異常に高い免疫グロブリン産生を阻害する。本発明のある実施態様では、抗BAFF抗体はマウスハイブリドーマから誘導される、例えばモノクローナル抗体である。別の実施態様は完全長の抗BAFF抗体を含む。さらに別の実施態様では、本発明は抗BAFFヒト抗体を提供し、前記は完全長のヒト化モノクローナル抗BAFF抗体を含む。さらに別の実施態様は、本発明の抗体をコードするDNA分子、そのようなDNAを含む発現ベクター及び宿主細胞、並びに本発明の抗体を作製する方法を包含する。本発明はさらに、本発明の抗体の治療的使用、特に免疫学的疾患及び自己免疫疾患における治療的使用を提供する。

10

【0005】

ある実施態様では、本発明は以下を含む抗BAFF抗体分子を提供する：配列番号:1、配列番号:5、配列番号:10、配列番号:13、配列番号:15、配列番号:76、配列番号:77、配列番号:78、配列番号:79、配列番号:80、配列番号:249、配列番号:250、配列番号:251、配列番号:252、配列番号:253、配列番号:254、配列番号:255、配列番号:256、配列番号:257、配列番号:258、配列番号:259、配列番号:260、配列番号:261、配列番号:262、配列番号:263、配列番号:264、配列番号:265、配列番号:266、配列番号:267、配列番号:268、配列番号:269、配列番号:270、配列番号:271、配列番号:272、配列番号:273、配列番号:274及び配列番号:275から成る群から選択されるCDR1；配列番号:2、配列番号:6、配列番号:8、配列番号:11、配列番号:16、配列番号:276、配列番号:277、配列番号:278、配列番号:279、配列番号:280、配列番号:281、配列番号:282、配列番号:283、配列番号:284、配列番号:285、配列番号:286、配列番号:287、配列番号:288、配列番号:289、配列番号:290、配列番号:291及び配列番号:292から成る群から選択されるCDR2；及び配列番号:3、配列番号:4、配列番号:7、配列番号:9、配列番号:12、配列番号:14、配列番号:17、配列番号:293、配列番号:294、配列番号:295、配列番号:296、配列番号:297、配列番号:298、配列番号:299、配列番号:300、配列番号:301、配列番号:302、配列番号:303、配列番号:304、配列番号:305、配列番号:306、配列番号:307、配列番号:308、配列番号:309、配列番号:310及び配列番号:311から成る群から選択されるCDR3を有する軽鎖可変ドメイン；並びに、配列番号:18、配列番号:21、配列番号:23、配列番号:25、配列番号:28、配列番号:31、配列番号:34、配列番号:36、配列番号:37、配列番号:81、配列番号:312、配列番号:313、配列番号:314、配列番号:315、配列番号:316、配列番号:317、配列番号:318、配列番号:319、配列番号:320、配列番号:321、配列番号:322、配列番号:323、配列番号:324、配列番号:325、配列番号:326、配列番号:327、配列番号:328、配列番号:329、配列番号:330、配列番号:331、配列番号:332、配列番号:392、配列番号:333、配列番号:334、配列番号:335及び配列番号:336から成る群から選択されるCDR1；配列番号:19、配列番号:24、配列番号:26、配列番号:29、配列番号:32、配列番号:35、配列番号:38、配列番号:337、配列番号:338、配列番号:339、配列番号:340、配列番号:341、配列番号:342、配列番号:343、配列番号:344、配列番号:343、配列番号:345、配列番号:346、配列番号:347、配列番号:348、配列番号:349、配列番号:350、配列番号:351、配列番号:352、配列番号:353、配列番号:354、配列番号:355、配列番号:356、配列番号:357、配列番号:358、配列番号:359、配列番号:360、配列番号:361、配列番号:362、配列番号:363、配列番号:364、配列番号:365、配列番号:366及び配列番号:367から成る群から選択されるCDR2；及び配列番号:20、配列番号:22、配列番号:27、配列番号:30、配列番号:33、配列番号:39、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:378、配列番号:379、配列番号:380、配列番号:381、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:390及び配列番号:391から成る群から選択されるCDR3を有する重鎖可変ドメイン。

20

【0006】

他の実施態様では、本発明は以下の抗BAFF抗体分子を提供する：(a)軽鎖可変ドメイ

30

40

50

番号:307のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:331のCDR1、配列番号:362のCDR2及び配列番号:385のCDR3を含むもの；(rr)軽鎖可変ドメインが、配列番号:266のCDR1、配列番号:287のCDR2及び配列番号:306のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:326のCDR1、配列番号:355のCDR2及び配列番号:383のCDR3を含むもの；(ss)軽鎖可変ドメインが、配列番号:270のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:306のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:330のCDR1、配列番号:359のCDR2及び配列番号:285のCDR3を含むもの；(tt)軽鎖可変ドメインが、配列番号:270のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:306のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:392のCDR1、配列番号:363のCDR2及び配列番号:387のCDR3を含むもの；(uu)軽鎖可変ドメインが、配列番号:273のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:308のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:333のCDR1、配列番号:364のCDR2及び配列番号:388のCDR3を含むもの；(vv)軽鎖可変ドメインが、配列番号:274のCDR1、配列番号:290のCDR2及び配列番号:309のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:334のCDR1、配列番号:365のCDR2及び配列番号:389のCDR3を含むもの；(ww)軽鎖可変ドメインが、配列番号:275のCDR1、配列番号:291のCDR2及び配列番号:310のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:335のCDR1、配列番号:366のCDR2及び配列番号:390のCDR3を含むもの；及び(xx)軽鎖可変ドメインが、配列番号:258のCDR1、配列番号:292のCDR2及び配列番号:311のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:336のCDR1、配列番号:367のCDR2及び配列番号:391のCDR3を含むもの。

【0007】

10

本発明の別の実施態様では、抗BAFF抗体分子は、配列番号:82 - 97の任意のものの軽鎖可変領域、及び配列番号:100 - 115の任意のものの重鎖可変領域を含む。好ましい実施態様では、本発明は、配列番号:82/101、88/101、94/112又は93/114の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域の組合せを有するモノクローナル抗体を提供する。

本発明の追加される実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒトBAFFの3形態全てを中和し、前記形態には、膜結合BAFF(mbBAFF)、可溶性三量体BAFF及び可溶性60量体BAFFが含まれる。特に、本発明の抗BAFF抗体分子はヒト可溶性60量体BAFFを中和する。さらにまた、本発明の抗BAFF抗体分子はヒト可溶性三量体BAFFを中和する。最後に、本発明の抗BAFF抗体分子はヒト膜結合BAFFを中和する。

さらに別の実施態様では、本発明は、配列番号:76、16及び17のCDR並びに配列番号:82の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化軽鎖可変ドメインと、配列番号:37、38及び39のCDR並びに配列番号:101の可変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子に関する。ある実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒト化モノクローナル抗体である。

【0008】

30

さらに別の実施態様では、本発明は、配列番号:15、16及び17のCDR並びに配列番号:88の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化軽鎖可変ドメインと、配列番号:37、38及び39のCDR並びに配列番号:101の可変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子に関する。ある実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒト化モノクローナル抗体である。

さらに別の実施態様では、本発明は、配列番号:5、8及び9のCDR並びに配列番号:94の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化軽鎖可変ドメインと、配列番号:81、29及び30のCDR並びに配列番号:112の可

40

50

変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子に関する。ある実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒト化モノクローナル抗体である。

【0009】

さらに別の実施態様では、本発明は、配列番号:5、8及び9のCDR並びに配列番号:93の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化軽鎖可変ドメインと、配列番号:81、29及び30のCDR並びに配列番号:114の可変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子に関する。ある実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒト化モノクローナル抗体である。

さらにまた別の実施態様では、抗BAFF抗体分子はモノクローナル抗体又はヒト化モノクローナル抗体である。

本発明はまた、本明細書に記載の抗BAFF抗体分子及び医薬的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。

本発明はさらに、BAFF関連疾患有する対象動物を治療する方法を提供し、前記方法は、抗BAFF抗体分子、又は抗BAFF抗体分子及び医薬的に許容できる担体を含む医薬組成物を対象動物に投与する工程を含み、前記抗BAFF抗体分子はヒトBAFFに結合する。本発明で具体的に提供されるものは、炎症疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、代謝異常又は癌を治療する方法であり、前記方法は、その必要がある対象動物に、有効量の抗BAFF抗体分子、又は抗BAFF抗体分子及び医薬的に許容できる担体を含む医薬組成物を投与する工程を含む。特に、治療されるべき疾患は、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎又は慢性関節リウマチであります。

【0010】

さらにまた本発明で提供されるものは、BAFFと哺乳細胞の1つ以上のBAFF受容体との結合を阻害する方法であり（ここでBAFF受容体はBAFF-R（BR3）、TACI（トランスメンブレンアクチベーター及びカルシウム調整因子及びシクロフィリンリガンド相互作用因子）及び/又はBCMA（B細胞成熟抗原）である）、前記方法は、抗BAFF抗体分子を当該細胞に投与し、それによってBAFF受容体によって媒介されるシグナリングを阻害する工程を含む。

さらに別の実施態様は、本明細書に記載の可変軽鎖領域、可変重鎖領域、軽鎖領域又は重鎖領域をコードするDNA分子を包含する。

ある実施態様では、単離ポリヌクレオチドは、配列番号:82 - 97の任意のものの軽鎖可変領域、又は配列番号:100 - 115の重鎖可変領域をコードする配列を含む。別の実施態様では、単離ポリヌクレオチドは、配列番号:234の軽鎖可変領域及び配列番号:396の重鎖可変領域、配列番号:393の軽鎖可変領域及び配列番号:396の重鎖可変領域、配列番号:395の軽鎖可変領域及び配列番号:397の重鎖可変領域、又は配列番号:394の軽鎖可変領域及び配列番号:398の重鎖可変領域を含む。

別の実施態様はDNA分子を含む発現ベクターを包含する。さらに別の実施態様は、1つ以上の発現ベクターを保持する宿主細胞を包含する。ある実施態様では、宿主は哺乳動物細胞である。

【0011】

さらに別の実施態様は抗体分子を生成する方法を包含し、前記方法は、哺乳動物細胞に1つ以上のベクターをトランスフェクトする工程、該宿主細胞を培養する工程、及び抗体分子を回収及び精製する工程を含む。

本発明の別の特徴は抗体分子を生成する方法に関し、前記方法は、1つ以上の上記ベクターを含む哺乳動物細胞入手する工程及び当該宿主細胞を培養する工程を含む。ある実施態様では、前記方法はさらに当該抗体分子を回収及び精製する工程を含む。

ある実施態様では、本発明はさらに、上記の抗体分子を医学で使用するために提供する

10

20

30

40

50

。ある実施態様では、当該使用は炎症疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、代謝異常又は癌の治療である。ある実施態様では、当該使用は全身性エリテマトーデス、ループス腎炎又は慢性関節リウマチの治療のためである。別の実施態様では、抗体分子の使用は、炎症疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、代謝異常又は癌の治療用医薬の調製、好ましくは全身性エリテマトーデス、ループス腎炎又は慢性関節リウマチの治療用医薬の調製のためである。さらにまた別の実施態様では、本発明は、BAFFと人間以外の哺乳動物細胞の1つ以上のBAFF受容体との結合を阻害する方法を提供し、前記方法は、当該哺乳動物細胞を本発明の抗体分子と接触させる工程を含む。

【図面の簡単な説明】

【0012】

10

【図1】sBAFFに対する抗BAFFモノクローナル抗体の効力：キメラHuIgG1 KO対親のマウスモノクローナル抗体。

【図2】mbBAFFに対する抗BAFFモノクローナル抗体：キメラHuIgG1 KO対親のマウスモノクローナル抗体。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、BAFF（特にヒトBAFF）と結合する抗体を提供する。本発明はまたヒト化抗体に関する。具体的な実施態様では、これらヒト化抗体の配列が、ある種のリードマウス抗体の配列を基にして同定された。

本発明のリードマウス抗体はマウスハイブリドーマから誘導された。マウスの免疫は種々の技術を用いて実施される。例えば、ヒトBAFFに特異的な抗体は、免疫原性抗原、例えば単離BAFFタンパク質及び/又は上記（合成ペプチドを含む）のいずれかの部分に対して生じさせることができる。免疫原性抗原の調製及びモノクローナル抗体の製造は当業界で公知の任意の適切な技術を用いて実施できる。

リードマウス抗体はBAFFに対するそれらの高い親和性を基準にして選択された。したがって、ある特徴では、本発明は、ヒトBAFFと高親和性で結合する抗体を提供する。選択したマウス抗体をヒト化してヒト化抗体が得られた。本発明のヒト化抗体はヒトBAFFと高い親和性で結合する。したがって、別の特徴では、本発明はヒトBAFFと高親和性で結合するヒト化抗体を提供する。

したがって、ある実施態様では、本発明は100pM未満のK_Dを有する抗BAFF抗体を提供する。さらに別の実施態様では、本発明は10pM未満のK_Dを有する抗BAFF抗体を提供する。さらに別の実施態様では、本発明は1pM未満のK_Dを有する抗BAFF抗体を提供する。

さらに別の特徴では、本発明のヒト化モノクローナル抗BAFF抗体は、好ましい生物物理学的特性、例えば性質、安定性又は可溶性を有する。

ある特徴では、抗BAFF抗体はヒト化抗体である。ある特徴では、抗BAFF抗体はモノクローナル抗体である。ある特徴では、抗BAFF抗体は完全長抗体である。ある特徴では、抗BAFF抗体は、ヒト化モノクローナル抗体、例えば完全長ヒト化モノクローナル抗体である。

本発明の抗BAFF抗体は特異的な又は“BAFFエピトープ”を認識する。エピトープは、当業界で公知の多様な技術、例えばX線結晶学、水素/重水素交換質量分析（HXMS）、位置指定変異導入、アラニンスキャン変異導入、及びブブチドスクリーニング法によって決定できる。

【0014】

定義

抗体又は免疫グロブリンの一般構造は当業者には周知である。これらの分子はヘテロテトラマーの糖タンパク質（典型的には約150,000ダルトン）であり、2つの同一の軽（L）鎖及び2つの同一の重（H）鎖を含み、典型的には完全長と称される。各軽鎖は1つのジスルフィド結合によって重鎖と共有結合で連結されてヘテロダイマーを形成し、ヘテロテトラマー分子は、当該ヘテロダイマーの2つの同一重鎖間のジスルフィド共有結合を介して形成される。軽鎖と重鎖は1つのジスルフィド結合によって一緒に連結されるが、2つの重鎖間のジスルフィド結合の数は免疫グロブリンアイソタイプによって変動する。各重鎖及

20

30

40

50

び軽鎖はまた鎖内のジスルフィド架橋を規則的な間隔で配置している。各重鎖は、アミノ末端に可変ドメイン (V_H) を有し、その後に3つ又は4つの定常ドメイン (C_{H1} 、 C_{H2} 、 C_{H3} 及び C_{H4}) が C_{H1} と C_{H2} の間のヒンジ領域とともに続く。各軽鎖は、2つのドメイン (アミノ末端可変ドメイン (V_L) 及びカルボキシ末端定常ドメイン (C_L)) を有する。 V_L ドメインは V_H ドメインと非共有結合で結合し、一方、 C_L ドメインは通常ジスルフィド結合を介して C_{H1} ドメインと共有結合で連結される。特定のアミノ酸残基が、軽鎖と重鎖の可変ドメイン間の境界面を形成すると考えられている (Chothia et al., 1985, J. Mol. Biol. 186: 651-663)。可変ドメインはまた本明細書では可変領域と称される。

【0015】

可変ドメイン内のある種のドメインは異なる抗体との間で広範囲に相違し、すなわち“超可変性”である。これらの超可変性ドメインは、それぞれ個々の抗体の結合及びその特異的抗原決定基に対する特異性に直接関与する残基を含む。軽鎖及び重鎖可変ドメイン内の両方の超可変性は、相補性決定領域 (CDR) 又は超可変性ループ (HVL) として知られている3つのセグメントに集中する。CDRは、Kabatら (Kabat et al., 1991, In: Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.) の配列比較によって規定され、一方、HVL (本明細書ではまたCDRと称される) は、ChothiaとLeskが記載したように可変ドメインの三次元構造にしたがって構造的に規定される (Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917)。これら2つの方法はCDRのわずかに相違する認証をもたらす。Kabatが規定したように、CDR-L1は、軽鎖可変ドメインのほぼ残基24 - 34に、CDR-L2はほぼ残基50 - 56に、さらにCDR-L3はほぼ残基89 - 97に位置する。CDR-H1は、重鎖可変ドメインのほぼ残基31 - 35に、CDR-H2はほぼ残基50 - 65に、さらにCDR-H3はほぼ残基95 - 102に位置する。個々のCDRを包含する正確な残基数は、CDRの配列及びサイズにしたがって変動するであろう。当業者は、抗体の可変領域のアミノ酸配列が与えられるならば、どの残基が個々のCDRを含むかを日常的に決定できる。したがって、重鎖及び軽鎖のCDR1、CDR2、CDR3は、ある抗体に特異的な固有のかつ機能的特性範囲を明らかにする。

【0016】

各重鎖及び軽鎖内の3つのCDRはフレームワーク領域 (FR) によって分離され、前記は可変性が減少する傾向にある配列を含む。重鎖及び軽鎖可変ドメインのアミノ末端からカルボキシ末端に向かって、FR及びCDRは以下の順序で配置される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4。FRの大きなシート構造は、各鎖内のCDRだけでなく他の鎖のCDRも同様に互に近接させる。生じた構造は抗原結合部位に寄与するが (以下を参照されたい : Kabat et al., 1991, NIH Publ. No. 91-3242, Vol. I, pages 647-669)、ただし全てのCDR残基が必ずしも抗原結合に必要とされるわけではない。

FR残基及びIg定常ドメインは抗原結合に直接関与しないが、抗原結合及び/又は抗原結合媒介抗体エフェクター機能に寄与する。いくつかのFR残基は、少なくとも3つの態様で、すなわちエピトープとの直接的な非共有結合によって、1つ以上のCDR残基との相互作用によって、及び重鎖と軽鎖の境界面に影響を与えることによって抗原結合に対して重要な影響を有すると考えられる。定常ドメインは抗原結合に直接関与しないが、多様なIgエフェクター機能、例えば抗体依存細胞性細胞傷害 (ADCC)、抗体依存細胞性食作用 (ADCP) 及び補体依存細胞傷害 (CDC) を媒介する。

脊椎動物の免疫グロブリンの軽鎖は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて2つの明瞭に別個のクラス、カッパ () 及びラムダ () の1つに割り振られる。対照的に、哺乳動物の免疫グロブリンの重鎖は、定常ドメインの配列にしたがって、5つの主要なクラス (IgA、IgD、IgE、IgG及びIgM) の1つに割り振られる。IgG及びIgAはさらにサブクラス (アイソタイプ) に分けられる (例えばIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及びIgA₂)。免疫グロブリンの種々のクラスに対応する重鎖定常ドメインは、 α 、 γ 、 δ 、 ϵ 及び μ とそれぞれ称される。

【0017】

“抗体”、“抗BAFF抗体”、“抗BAFF抗体分子”、“ヒト化抗BAFF抗体”、“ヒト化抗

10

20

30

40

50

BAFFエピトープ抗体”、及び“変種ヒト化抗BAFFエピトープ抗体”という用語は、特にモノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、マルチ特異的抗体、及び抗体フラグメント、例えば所望の生物学的活性（例えばBAFF結合）を示す抗体の変種ドメイン及び他の部分を包含する。“モノクローナル抗体”（mAb）という用語は、高度に特異的である（単一の抗原性決定基（“エピトープ”）に対する）抗体を指す。したがって、修飾語“モノクローナル”は同一エピトープに対する抗体を表示し、いずれか特定の方法による抗体の生成を要求すると解されるべきではない。モノクローナル抗体は、当業界で公知の任意の技術又は方法論によって作製でき、前記には以下が含まれる：例えばハイブリドーマ方法（Kohler et al., 1975, *Nature* 256:495）、又は当業界で公知の組換えDNA方法（例えば米国特許4,816,567号参照）、又はファージ抗体ライブラリーを用いるか、文献（Clackson et al., 1991, *Nature* 352: 624-628；及びMarks et al., 1991, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597）に記載された技術を用いて製造された組換えモノクローナル抗体を単離する方法。10

“単量体”という用語は同種抗体型を指す。例えば完全長抗体の場合、単量体は2つの同一の重鎖及び2つの同一の軽鎖を有する単量体抗体を意味する。

キメラ抗体は、1つの種（例えば非ヒト哺乳動物、例えばマウス）に由来する抗体の重鎖及び軽鎖可変領域、並びに別の種（例えばヒト）の抗体の重鎖及び軽鎖定常領域から成り、第一の種（例えばマウス）由来の抗体の可変領域をコードするDNA配列を第二の種（例えばヒト）由来の抗体の定常領域のDNA配列に連結し、前記連結配列を含む発現ベクターで宿主を形質転換して該宿主にキメラ抗体を生成させることによって入手できる。或いは、キメラ抗体はまた、重鎖及び/又は軽鎖の1つ以上の領域又はドメインが、別の免疫グロブリンクラス若しくはアイソタイプ由来のモノクローナル抗体の対応する配列と同一若しくは相同であるか又は変種であるか、又はコンセンサス配列若しくは生殖細胞系列の配列の変種である抗体でありうる。キメラ抗体はそのような抗体のフラグメントを含むことができるが、ただし当該抗体フラグメントがその親抗体の所望される生物学的活性（例えば同じエピトープと結合する活性）を示すことを条件とする（例えば以下を参照されたい：U.S. Pat. No. 4,816,567；及びMorrison et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855）。20

【0018】

“抗体フラグメント”、“抗BAFF抗体フラグメント”、“抗BAFF抗体分子”、“抗BAFFエピトープ抗体フラグメント”、“ヒト化抗BAFF抗体フラグメント”、“ヒト化抗BAFFエピトープ抗体フラグメント”、“変種ヒト化抗BAFFエピトープ抗体フラグメント”という用語は完全長抗BAFF抗体の部分を指し、前記では、可変領域又は機能的能力（例えば特異的なBAFFエピトープ結合）が維持される。抗体フラグメントの例には以下が含まれるが、ただしこれらに限定されない：Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、scFv及びscFv-Fcフラグメント、ジアボディ、線状抗体、単鎖抗体、ミニボディ、抗体フラグメントから形成されたジアボディ、抗体フラグメントから形成されたマルチ特異的抗体。30

完全長抗体を酵素（例えばパパイン又はペプシン）で処理して、有用な抗体フラグメントを生成することができる。パパイン消化を用いて、“Fab”と称される2つの同一の抗原結合抗体フラグメント（各々はただ1つの抗原結合部位を有する）、及び残渣“Fc”フラグメントが生成される。Fabフラグメントはまた、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖のC_{H1}ドメインを含む。ペプシン処理は、2つの抗原結合部位を有し、抗原をなお架橋することができるF(ab')₂フラグメントを生じる。40

Fab'フラグメントは、FabフラグメントとはC_{H1}ドメインのC末端の抗体ヒンジ領域由來の1つ以上のシステインを含む追加残基の存在によって相違する。F(ab')₂抗体フラグメントは、ヒンジ領域のシステイン残基によって連結されたFab'フラグメントペアである。抗体フラグメントの他の化学的結合もまた知られている。

【0019】

“Fv”フラグメントは、1つの重鎖可変ドメイン及び1つの軽鎖可変ドメインの堅く非共有結合されたダイマーから成る完全な抗原の認識及び結合部位を含む。この構造では、各50

可変ドメインの3つのCDRは相互作用して、 V_H - V_L ダイマーの表面の抗原結合部位の輪郭を明示する。集合して、この6つのCDRは当該抗体に抗原結合特異性を付与する。

“单鎖Fv”又は“scFv”抗体フラグメントは、抗体の V_H 及び V_L ドメインを含む单鎖Fv変種であり、この場合、当該ドメインは單一ポリペプチド鎖として存在する。单鎖Fvは抗原を認識及び結合することができる。scFvポリペプチドは場合によってまた、 V_H と V_L ドメインの間に配置されるポリペプチドリンカーを含み、scFvによる抗原結合のために望ましい三次元構造の形成を容易にすることができます（例えば以下を参照されたい：Pluckthun, 1994, In The Pharmacology of monoclonal Antibodies, Vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315）。

“ジアボディ”は、2つの抗原結合部位を有する小抗体フラグメントを指し、このフラグメントは、同じポリペプチド鎖内で軽鎖可変ドメイン(V_L)につながれた重鎖可変ドメイン(V_H)を含む(V_H - V_L 又は V_L - V_H)。ジアボディは例えば以下の文献により完全に記載されている：Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448。

他の知られている抗体フラグメントには、一対の縦列Fdセグメントを含み(V_H - C_{H1} - V_H - C_{H1})、一対の抗原結合領域を形成するものが含まれる。これらの“線状抗体”は、例えばZapataらの論文に記載された二特異性又は一特異性でありうる (Zapata et al. 1995, Protein Eng. 8(10):1057-1062)。

【0020】

“ヒト化抗体”又は“ヒト化抗体フラグメント”は、免疫グロブリンアミノ酸配列変種又はそのフラグメントを含むキメラ抗体の特異型であり、前記は予め定めた抗原と結合することができ、さらに実質的にヒトの免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する1つ以上のFR及び実質的に非ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する1つ以上のCDRを含む。このしばしば“輸入”配列と称される非ヒトアミノ酸配列は、典型的には“輸入”抗体ドメイン（特に可変ドメイン）から採取される。一般的には、ヒト化抗体は非ヒト抗体の少なくともCDR又はHVLを含み、前記はヒト重鎖又は軽鎖可変ドメインの間に挿入される。本発明は特異的ヒト化BAFF抗体を記載し、前記は、ヒト生殖細胞系列配列の重鎖及び軽鎖可変ドメインの間に挿入された、マウスモノクローナル抗体から誘導されたCDR又は表3若しくは4に示すヒト化CDRを含む。ある種のマウスFR残基をヒト化抗体の機能に輸入することができ、したがってある種のヒト生殖細胞系列配列の重鎖及び軽鎖可変ドメイン残基は対応するマウス配列ものと同じであるように改変されることは理解されよう。

別の特徴では、ヒト化BAFF抗体は、少なくとも1つの（典型的には2つの）可変ドメインの実質的には全て（例えばFab、Fab'、 $F(ab')、Fabc及びFvフラグメントに含まれるもの）を含み、ここで、CDRの全て（又は実質的に全て）は非ヒト免疫グロブリンに一致し、特に本明細書ではCDRの全ては、下記表1から4に詳述するマウス配列又はヒト化配列であり、FRの全て（実質的に全て）はヒト免疫グロブリンコンセンサス又は生殖細胞系列の配列のものである。別の特徴では、ヒト化抗BAFF抗体はまた、免疫グロブリンFc領域の少なくとも部分、典型的にはヒト免疫グロブリンの部分を含む。通常、抗体は両軽鎖を重鎖の少なくとも可変ドメインと同様に含むであろう。抗体はまた、重鎖の1つ以上の C_{H1} 、ヒンジ、 C_{H2} 、 C_{H3} 、及び/又は C_{H4} 領域を適宜含むことができる。$

【0021】

ヒト化抗BAFF抗体は免疫グロブリンの任意のクラスから選択でき、前記にはIgM、IgG、IgD、IgA及びIgE、並びに任意のアイソタイプ(IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及びIgA₂を含む)が含まれる。例えば、定常ドメインは補体固定定常ドメインでもよく、この場合、ヒト化抗体は細胞傷害活性を示すことが所望され、アイソタイプは典型的にはIgG₁である。そのような細胞傷害活性が所望されない場合には、定常ドメインは別のアイソタイプ（例えばIgG₂）でありうる。また別のヒト化抗BAFF抗体は、2つ以上の免疫グロブリンクラス又はアイソタイプ由来の配列を含むことができ、所望のエフェクター機能を最適化するために特定の定常ドメインを選択することは当業者の技量範囲内である。具体的な実施態様では、本発明は、IgG1抗体、より具体的にはエフェクター機能がノックアウトされたIgG1である抗体を提供する。

10

20

30

40

50

ヒト化抗BAFF抗体のFR及びCDR（又はHVL）は親配列と正確に一致する必要はない。例えば、輸入CDR（又はHVL）又はコンセンサス若しくは生殖細胞系列FR配列の1つ以上の残基は、置換、挿入又は欠失によって改変でき、したがって生じたアミノ酸残基は、どちらの親配列の対応する位置の本来の残基とももはや同一ではないが、当該抗体はそれにもかかわらずBAFFと結合する機能を保持する。そのような改変は、典型的には広範囲ではなく保存的改変であろう。通常は、ヒト化抗体残基の少なくとも75%が、親のコンセンサス又は生殖細胞系列FRのものと一致し、輸入CDR配列は、より頻繁には少なくとも90%、もっとも頻繁には95%を超えて、又は98%を超えて又は99%を超えて一致を見るであろう。

【0022】

重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間の境界面（“V_L-V_H境界面”）に影響を与える免疫グロブリン残基は、2つの鎖のもう一方に対する近接さ及び方向性に影響を与える残基である。鎖間の相互作用に関与しうるある種の残基には、V_L残基34、36、38、44、46、87、89、91、96及び98並びにV_H残基35、37、39、45、47、91、93、95、100及び103が含まれる（Kabatらの論文（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987)）に示される番号付与系を利用）。米国特許6,407,213号もまた、例えばV_L残基43及び45、並びにV_H残基43及び60のような残基もこの相互作用に関与しうることを考察している。これらの残基はヒトIgGについてのみ示されているが、それらは種を通して適用できる。鎖間相互作用に関与すると合理的に予測される重要な抗体残基はコンセンサス配列への置換のために選択される。

“コンセンサス配列”及び“コンセンサス抗体”という用語は、全ての免疫グロブリンの任意の個々のクラス、アイソタイプ又はサブユニット構造（例えばヒト免疫グロブリン可変ドメイン）の各位置にもっとも頻繁に存在するアミノ酸残基を含むアミノ酸配列を指す。コンセンサス配列は、個々の種又は多くの種の免疫グロブリンを基準にできる。“コンセンサス”配列、構造又は抗体は、ある種の実施態様に記載されるコンセンサスヒト配列を包含し、全てのヒト免疫グロブリンの任意の個々のクラス、アイソタイプ又はサブユニット構造の各位置にもっとも頻繁に存在するアミノ酸残基を含むアミノ酸配列を指すと理解される。したがって、コンセンサス配列は、1つ以上の公知の免疫グロブリンに存在するアミノ酸を各位置に有するが、いずれの単一の免疫グロブリンの完全なアミノ酸配列の正確な複製ではないアミノ酸配列を含む。可変領域のコンセンサス配列は、天然に生成されるいずれの抗体又は免疫グロブリン及びその変種からも入手されない（Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.）。重鎖及び軽鎖コンセンサス配列のFR及びその変種はヒト化抗BAFF抗体の調製に有用な配列を提供する（例えば、米国特許6,037,454及び6,054,297号を参照されたい）。

【0023】

ヒト生殖細胞系列配列はヒトの集団で天然に見出される。これら生殖細胞系列遺伝子の組み合わせは抗体の多様性を創出する。抗体の軽鎖のための生殖細胞系列の抗体配列は、保存されたヒト生殖細胞系列カッパ又はラムダv遺伝子及びj遺伝子から生じる。同様に重鎖配列は、生殖細胞系列v、d及びj遺伝子から生じる（LeFranc, M-P, and LeFranc, G, “The Immunoglobulin Facts Book” Academic Press, 2001）。

本明細書で用いられるように、“変種”、“抗BAFF変種”、“ヒト化抗BAFF変種”又は“変種ヒト化抗BAFF”は、それぞれ表1に示す配列のいずれかの少なくとも軽鎖可変ネズミCDR、又は表2に示すネズミモノクローナル抗体誘導重鎖ネズミCDR配列を有するヒト化抗BAFF抗体を指す。変種には、一方又は双方の軽鎖若しくは重鎖可変ドメインに1つ以上のアミノ酸変化を有するものが含まれるが、ただし該アミノ酸変化がBAFFとの抗体の結合を実質的に障害しないことを条件とする。

“単離された”抗体は、同定され、さらにその天然の環境の成分から分離及び/又は回収された抗体である。当該抗体の天然の環境の夾雜成分は抗体の診断的又は治療的使用を妨げうる物質であり、酵素、ホルモン、又は他のタンパク質性若しくは非タンパク質性溶質でありうる。ある特徴では、抗体は抗体重量で少なくとも95%単離を超えて精製される

10

20

30

40

50

であろう。

単離抗体には、当該抗体が生成される組換え細胞内の *in situ* 抗体が含まれる。なぜならば、抗体の天然の環境の少なくとも1つの成分が存在しないからである。しかしながら通常は、単離抗体は、組換え細胞性物質が除去される少なくとも1つの精製工程によって調製されるであろう。

【0024】

“抗体分子”は、上記に記載の抗体の定義のうち任意のもの又はその抗原結合フラグメントを指す。

“抗体の性能”という用語は、抗体の抗原認識又は *in vivo* での抗体の有効性に寄与する要素を指す。抗体のアミノ酸配列における変化は抗体の特性（例えば折り畳み）に影響を与える、物理的因素（例えば抗原との抗体結合の初速 (k_a)、抗原からの抗体解離定数 (k_d)、抗原に対する抗体の親和性定数 (K_d)、抗体の立体配座、タンパク質の安定性、及び抗体の半減期）に影響を与えることができる。10

“中和する”という用語は、一般的には生物活性の阻害を介して不活性にさせることに関係する。“阻害”という用語は、分子がその機能を実行することができない状況に関係する。化学又は生物学では、“阻害する”という用語は、作用又は機能を制限、防止又は阻止すること、すなわち酵素の阻害又は化学反応の阻害を意味する。IC50は *in vitro* で50%阻害に必要な薬剤の濃度を表し、IC90は *in vitro* で90%阻害に必要な薬剤の濃度を表す。

【0025】

“エピトープタグを添付された”という用語は本明細書で用いられるときは、“エピトープタグ”と融合された抗BAFF抗体を指す。“エピトープタグ”は、抗体生成のためのエピトープを提供するために十分な数のアミノ酸を有し、しかもヒト化抗BAFF抗体の所望の活性を妨げないように設計されたポリペプチドである。通常、エピトープタグは、当該エピトープタグに対して生成された抗体が他のエピトープと実質的に交差反応しないように十分に固有である。適切なタグポリペプチドは一般的には少なくとも6アミノ酸残基を含み、通常は約8から50アミノ酸残基、又は約9から30残基を含む。エピトープと結合するエピトープタグ及び抗体には、flu HAタグポリペプチド及びその抗体12CA5 (Field et al., 1988 Mol. Cell. Biol. 8: 2159-2165) ; c-mycタグ及び前記に対する8F9、3C7、6E10、G4、B7及び9E10抗体 (Evan et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5(12):3610-3616) ; 並びに単純疱疹ウイルス糖タンパク質D (gD) タグ及び前記の抗体 (Paborsky et al. 1990, Protein Engineering 3(6): 547-553) が含まれる。ある種の実施態様では、エピトープタグは“サルベージ受容体結合エピトープ”である。本明細書で用いられるように、“サルベージ受容体結合エピトープ”という用語は、IgG分子の *in vivo* 血清半減期の延長に必要なIgG分子（例えばIgG₁、IgG₂、IgG₃又はIgG₄）のFc領域のエピトープを指す。20

いくつかの実施態様では、本発明の抗体は細胞傷害性作用因子と複合物を形成することができる。前記は、細胞の機能を阻害又は妨げるか、及び/又は細胞の破壊を引き起こす任意の物質である。前記用語は、放射性同位元素（例えばI¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、及びRe¹⁸⁶）、化学療法剤、及び毒素（例えば細菌、カビ又は動物起源の酵素的に活性な毒素）及びそのフラグメントを含むことが意図される。そのような細胞傷害性作用因子を本発明のヒト化抗体に標準的な手順を用いて結合させ、例えば当該抗体による治療方法を処方された患者の治療に用いることができる。30

【0026】

“化学療法剤”は癌の治療に有用な化学的な合成物である。本発明の治療用抗体と複合物を形成することができる化学療法剤の雑多な例が存在する。そのような化学療法剤の例には以下が含まれる：アルキル化剤、例えばチオテバ及びシクロホスファミド；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン、イムプロスルファン及びピポスルファン；アジリジン、例えばベンゾドバ、カルボクオン、メツレドバ及びウレドバ；エチレンイミン及びメチラメラミン (methylamelines) (アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチロールメラミンを含む)；アセトゲニン（特にプラタシン及びプラタシノン）；アンプトテシン（合成アナローグ40

トポテカンを含む) ; ブリオスタチン ; カリスタチン ; CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成アナローグを含む) ; クリプトフィシン (特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8) ; ドラスタチン、アウリスタチン (アナローグのモノメチルアウリスタチンE及びモノメチル-アウリスタチンFを含む) ; デュオカルマイシン (合成アナローグKW-2189及びCBI-TMIを含む) ; エリュテロピン ; パンクラチスタチン ; サルコジクチン ; スポンジスタチン ; ナイトロジエンマスター (例えばクロラムブシリ、クロマファジン、コロホスファミド (cholophosphamide) 、エスタラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、酸化メクロレタミンヒドロクロリド、メルファラン、ノベムビチン、フェンステリン、ブレドニムスチン) ; トロホスファミド、ウラシルマスター ; ニトロソウレア (例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラミムスチン) ; 抗生物質、例えばエネジン抗生物質 (例えばカリケアミシン、特にカリケアミシンガンマ11及びカリケアミシンphi11 (例えば以下を参照されたい : Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186)) ; ダイネミシン (ダイネミシンAを含む) ; ビスホスホネート、例えばクロドロネート ; エスペラミシン ; その他にネオカルジノスタチン色素団及び関連色素タンパク質エネジン抗生物質系色素団) ; アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソルビシン (アドリアマイシンTM) 、(モルフォリノ-ドキソルビシン、シアノモルフォリノ-ドキソルビシン、2-プロリノ-ドキソルビシン、及びデオキシドキソルビシンを含む) 、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトイマイシン (例えばマイトイマイシンC) 、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン ; 抗代謝薬 (例えばメトトレキセート及び5-フルオロウラシル (5-FU)) ; 葉酸アナローグ (例えばデノブテリン、メトトレキセート、ブテロブテリン、トリメトレキセート) ; プリンアナローグ (例えばフルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン) ; ピリミジンアナローグ (例えばアンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフルール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン) ; アンドロゲン (例えばカルステロン、プロピオニ酸ドロモスターロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン) ; 抗アドレナール (例えばアミノグルトチミジン、ミトタン、トリロスタン) ; 葉酸補充物質 (例えばフロリン酸 (frolinic acid)) ; アセグラトン ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレブリン酸 ; エニルウラシル ; アムサクリン ; ベスタラブシリ ; ビサントレン ; エダトラキセート ; デフォファミン ; デモコルシン ; ジアジクオン ; エルフォミチン ; 酢酸エリプチニウム ; エポチロン ; エトグルシド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシウレア ; レンチナン ; ロニダミン ; メイタンシノイド (例えばメイタンシン及びアンサミトシン) ; ミトグアゾン、ミトキサントロン ; モピダモール ; ニトラクリン ; ペントスタチン ; フェナメト ; ピラルビシン ; ロソキサントロン ; ポドフィリン酸 ; 2-エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; PSK (商標) ; ラゾキサン ; リゾキシン ; シゾフラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジクオン ; 2,2',2'''-トリクロロトリエチルアミン ; トリコテセン (特にT-2毒素、ベルラクリンA、ロリジンA及びアンゲイジン) ; ウレタン ; ビンデシン ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミタブロニトール ; ミトラクトール ; ピボプロマン ; ガシトシン ; アラビノシド ("Ara-C") ; シクロホスファミド ; チオテバ ; タキソイド (例えばパクリタキセル (TAXOL(商標)、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 及びドキセタキセル (TAXOTERE(商標)、Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France) ; クロラムブシリ ; ゲンシタбин (GemzarTM) ; 6-チオグアニン ; メルカプトプリン ; メトテレキセート ; 白金アナローグ (例えばシスプラチン及びカルボプラチン) ; ビンプラスチン ; 白金 ; エトボシド (VP-16) ; イフォスファミド ; ミトキサントロン ; ビンクリスチン ; ビノレルビン (NavelbineTM) ; ノバントロン ; テニポシド ; エダトレキセート ; ダウノルビシン ; ア
10
20
30
40
50

ミノブテリン；キセローダ；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)；レチノイド(例えばレチノイン酸)；カペシタビン；並びに上記のいずれかの医薬的に許容できる塩、酸又は誘導体。さらにまたこの定義に含まれるのは、腫瘍でのホルモン作用を調節又は阻害するために作用する抗ホルモン薬剤(例えば抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調整物質(SERM)(例えば以下を含む：タモキシフェン(NolvadexTMを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びトレミフェン(FarestonTM))；酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤(前記は副腎におけるエストロゲン産生を調節する)(例えば4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール(MegaceTM)、エグゼメスタン、フォルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール(RivisorTM)、レトロゾール及びアナストロゾール(ArimidexTM)；及び抗アンドロゲン(例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリド及びゲソレリン)；並びに上記のいずれかの医薬的に許容できる塩、酸又は誘導体である。これらの薬剤の任意の1つ以上を本発明のヒト化抗体と複合物を形成して、多様な疾患の治療のための有用な治療薬剤を提供できる。

【0027】

抗体はまたプロドラッグと複合物を形成することができる。“プロドラッグ”は、医薬的に活性な物質の前駆体又は誘導体型で、親薬剤と比較して腫瘍細胞への細胞傷害性が低く、より活性な形態に酵素的に活性化又は変換できる。例えば以下を参照されたい：William, 1986, “Prodrugs in Cancer Chemotherapy”, In Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast; 及びStella et al., 1985, “Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery”, In Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press。有用なプロドラッグには以下が含まれる(ただしこれに限定されない)：リン酸含有プロドラッグ、チオリン酸含有プロドラッグ、硫酸含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、D-アミノ酸修正プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、-ラクタム含有プロドラッグ、場合によって置換されるフェノキシアセトアミド含有プロドラッグ、及び場合によって置換されるフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、5-フルオロシトシン並びに他の5-フルオロウリジンプロドラッグ(前記はより活性な細胞傷害性遊離薬剤に変換できる)。プロドラッグ型に誘導できる細胞傷害性薬剤の例には、上記に記載した化学療法剤が含まれるが、ただしこれに限定されない。

治療の追跡監視と同様に診断目的のために、本発明の抗体はまた標識と、標識のみ又は標識と追加の第二の薬剤(プロドラッグ、化学療法剤など)と複合物を形成することができる。標識(他の第二の薬剤とは区別される)は、検出可能な化合物又は組成物である薬剤を指し、前記は本発明のヒト化抗体と直接的に又は間接的に複合物を形成することができる。標識はそれ自体検出可能であるか(例えば放射性同位元素又は蛍光標識)、又は酵素標識の場合は、当該標識は検出されうる基質化合物又は組成物の化学的改変を触媒することができる。標識ヒト化抗BAFF抗体を調製して、in vitro及びin vivo診断を含む様々な応用で用いることができる。

【0028】

本発明の抗体は、in vivoでのその容易なデリバリーのためにリポソーム調製物の部分として処方することができる。“リポソーム”は、多様なタイプの脂質、リン脂質及び/又は界面活性剤で構成される小胞である。リポソームは、化合物又は処方物(例えば本明細書で開示されるヒト化抗BAFF抗体)の哺乳動物へのデリバリーのために有用であり、前記は場合によって1つ以上の医薬的に活性な作用因子及び/又は標識と複合物を形成されるか、又は組み合わされる。リポソームの成分は通常、生物膜の脂質の配列と同様に二重層を形成して配列される。

本発明のある種の特徴は、本発明のヒト化抗体の1つ以上のドメインをコードする単離核酸に関する。“単離”核酸分子は、同定され、さらに当該抗体核酸の天然の供給源で通常随伴される少なくとも1つの夾雜核酸分子から分離された核酸分子である。単離核酸分

10

20

30

40

50

子は、天然の細胞に存在しているときの当該核酸分子とは区別される。

本発明の多様な特徴では、ヒト化抗体の1つ以上のドメインは組換えにより発現されるであろう。そのような組換え発現は、1つ以上の制御配列（すなわち個々の宿主生物で作動できるように連結されたコード配列の発現に必要なポリヌクレオチド）を利用できる。原核細胞で使用される適切な制御配列には、例えばプロモーター、オペレーター及びリボソーム結合部位配列が含まれる。真核細胞の制御配列には、プロモーター、ポリアデニル化シグナル及びエンハンサーが含まれるが、ただしこれらに限定されない。これらの制御配列は、原核宿主細胞及び真核宿主細胞でのヒト化抗BAFF抗体の発現及び生産に利用することができる。

【0029】

10

核酸配列は、前記が別の核酸配列と機能的関係に配置されるときに“作動できるように連結されている”。例えば、核酸前配列又は分泌リーダーは、もし前記がポリペプチドの分泌に関与する前タンパク質として発現されるならば、当該ポリペプチドをコードする核酸に作動できるように連結されている。プロモーター又はエンハンサーは、前記があるコード配列の転写に影響を与えるならば、当該コード配列に作動できるように連結されている。リボソーム結合部位は、前記が転写を促進するように配置されるならば、コード配列に作動できるように連結されている。一般的に、“作動できるように連結されている”とは、連結されているDNA配列が連続的であることを意味し、分泌リーダーの場合には連続的でかつリーディングフレーム内にあることを意味する。しかしながら、エンハンサーは場合によって連続的である。連結は都合のよい制限部位でのライゲーションによって達成できる。そのような部位が存在しない場合には、合成オリゴヌクレオチドアダプター又はリンクマークを用いることができる。

本明細書で用いられるように、発現“細胞”、“細胞株”及び“細胞培養”は相互に用いられ、さらにそのような呼称はいずれもその子孫を含む。したがって、“形質転換体”及び“形質転換細胞”は、継代数に関わらずそれらから誘導された一義的対象細胞及び培養を含む。

治療の目的のための“哺乳動物”という用語は哺乳動物として分類される任意の動物を指し、前記には、人間、飼い馴らされた動物及び農場動物、並びに動物園動物、スポーツ動物又はペット動物、例えばイヌ、ウマ、ネコ、乳牛などが含まれる。好ましくは、哺乳動物は人間である。

【0030】

30

本明細書で用いられる“異常”は、本明細書に記載のヒト化抗BAFF抗体による治療で利益を得る任意の状態である。前記は慢性及び急性異常又は疾患を含み、当該哺乳動物を問題の異常に陥りやすくする病理学的状態が含まれる。非限定的な例又は本明細書で治療されるべき異常には、炎症性、血管形成性、自己免疫及び免疫学的異常、呼吸器異常、癌、血液学的悪性疾患、良性及び悪性腫瘍、白血病及びリンパ系悪性疾患が含まれる。

“癌”及び“癌性”という用語は、典型的には制御を受けない細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理学的状態を指し又は表現する。癌の例には、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫及び白血病が含まれるが、ただしこれらに限定されない。

本明細書で用いられるように、“BAFF関連異常”又は“BAFF関連疾患”という用語は、BAFF活性が当該疾患に寄与し、典型的にはBAFFが異常に発現される状態を指す。BAFF関連異常には、免疫系の疾患及び異常（例えば自己免疫疾患）並びに炎症性異常が含まれる。そのような症状には、慢性関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚硬化症、ショーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、肺炎症、喘息、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）及び強直性脊椎炎が含まれるが、ただしこれらに限定されない。

【0031】

“静脈内注入”という用語は、一定時間に及ぶ（約15分を超える、一般的には約30から90分の間の）動物又は人間の患者の静脈内への薬剤の導入を指す。

“静脈内ボーラス”又は“静脈内プッシュ”という用語は、約15分未満で、一般的には

40

50

5分未満で身体が医薬を受容する、動物又は人間の静脈内への医薬の投与を指す。

“皮下投与”という用語は、動物又は人間の患者の皮下、好ましくは皮膚と基底組織との間のポケット内への、薬剤容器からの比較的緩徐な持続的デリバリーによる薬剤の導入を指す。皮膚を挟むか又は引っ張り上げて基底組織から離してポケットを作ることができる。

“皮下注入”という用語は、動物又は人間の患者の皮下、好ましくは皮膚と基底組織との間のポケット内への、薬剤容器からの一定時間における（30分未満、又は90分未満を含むが、ただし前記に限定されない）比較的緩徐な持続的デリバリーによる薬剤の導入を指す。場合によって、当該注入は、動物又は人間の患者の皮下に移植した薬剤デリバリーポンプの皮下移植によって実施できる。この場合、ポンプは予め定めた量の医薬を予め定めた時間（例えば30分、90分、又は治療レジメンの全長に及ぶ期間）デリバリーする。10

“皮下ボーラス”という用語は動物又は人間の患者の皮膚の下への医薬の投与を指し、この場合、ボーラス薬剤デリバリーは約15分未満であり、別の特徴では5分未満、さらに別の特徴では60秒未満である。さらにまた別の特徴では、投与は皮膚と基底組織との間のポケット内であり、この場合、ポケットは、皮膚を挟むか又は引っ張り上げて基底組織から離して作ることができる。

【0032】

“治療的に有効な量”という用語は、治療される異常の徴候の1つ以上を軽減又は緩和する活性薬剤の量を指すために用いられる。別の特徴では、治療的に有効な量は、例えば疾患の進行速度の低下で有効であることが示されている目標血清濃度を指す。有効性は、治療されるべき症状に応じて通例の方法で測定できる。20

本明細書で用いられる“治療”及び“療法”などという用語は、臨床的に所望されるか又は有益な任意の効果をもたらす、治療的或いは予防的又は鎮静的手段を含むことが意図され、前記には、1つ以上の徴候の軽減若しくは緩和、寛解、疾患若しくは異常の進行の抑制又は停止が含まれるが、ただしこれらに限定されない。したがって、例えば治療という用語は、疾患又は異常の徴候の開始前又は開始後の薬剤の投与を含み、それによって当該疾患又は異常の1つ以上の徴候を予防又は除去する。別の例として、当該用語は、疾患の臨床的表出後に薬剤を投与して、疾患の徴候と戦うことを含む。さらにまた、開始後又は臨床徴候の進展後の薬剤の投与は本明細書で用いられる“治療”又は“療法”を含み、ここで前記投与は疾患又は異常のパラメーター（例えば組織の損傷の程度又は転移の量若しくは程度）に、当該治療が疾患の緩和をもたらすか否かに関わらず影響を与える。さらにまた、本発明の組成物（単独であれ別の治療薬と併用されるのであれ）が、ヒト化抗BAFF抗体組成物が使用されない場合の当該徴候と比較して、治療される異常の少なくとも1つの徴候を軽減又は緩和する限り、当該結果は、当該異常の全徴候が緩和されてもされなくても根幹の異常の有効な治療とみなされるべきである。30

“パッケージ挿入物”という用語は、治療薬製品の市販パッケージに習慣的に含まれる指示を指すために用いられ、前記は、適応症、使用法、投与、管理、禁忌及び/又はそのような治療薬製品の使用に関する警告についての情報を含む。

【0033】

抗体

ある特徴では、抗BAFF抗体が記載及び開示される。本明細書で開示されるヒト化抗BAFF抗体及び組成物はヒトの自己免疫疾患の治療に特に重要である。さらにまた開示されるものは結合剤であり、前記は抗BAFF抗体、特にヒト化抗BAFF抗体の抗原結合フラグメントを含む。ヒト化抗BAFF抗体及び結合剤は、BAFF関連サイトカインの産生を阻害することができる（前記サイトカインは慢性自己免疫及び炎症疾患の一因となる）。したがってヒト化抗BAFF抗体及び結合剤は多様な疾患又は異常の治療に用いることができる。ヒト化抗BAFF抗体及びBAFF結合剤は各々、BAFFエピトープを特異的に認識する少なくとも一部分（すなわち抗原結合フラグメント）を含む。

最初の特徴では、マウス抗体はBAFF受容体結合特性を基準に選択された。

ある特徴にしたがえば、本発明の抗体は、BAFF、特にヒトBAFFに対して100pM未満のK_D

10

20

30

40

50

を有する。別の特徴では、本発明の抗体は、10pM未満のK_Dを有する。別の特徴では、本発明の抗体は1pM未満のK_Dを有する。

多様な抗BAFF抗体の軽鎖及び重鎖CDRは表3及び表4にそれぞれ示される。表3及び4はまた、ヒト化プロセスを介して1A4又は5B9マウス抗体から誘導された5つの軽鎖CDR及び1つの重鎖CDRを示す。

【 0 0 3 4 】

表1：抗BAFFマウスリード-V 配列

名称	配列
206G9A10	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGATGTCCACAACAGTAGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTGCTGC TGTAGCCTGGTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGAT TTACTCAGCATTCAATCGGTATACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAG GCAGTGGATCGGGGACAGATTCACCTCACCATTAGCAATGTGCAG TCTGAGGACCTGGCAGATTATATCTGTCAACAAATACAGAAGCTATCCT CGGACGTTGGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (配列番号:40)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGAAAVWFQQKPGQSPKLLIYS ASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLADYICQQYRSYPRTFGGG TKLEIK (配列番号:41)
227D5A7	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGATGTCCACAACAGTAGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTGCTGC TGTAGCCTGGTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAATTACTGAT TTACTCAGCATTCAATCGGTATACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAG GCAGTGGATCGGGGACAGATTCACCTCACCATTAGCAATGTGCAG TCTGAGGACCTGGCAGATTATATCTGTCAACAAATACAGAAGCTTCCT CGGACGTTGGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (配列番号:42)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGAAAVWFQQKPGQSPKLLIYS ASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLADYICQQYRSFPRTFGGG TKLEIK (配列番号:43)

10

20

30

250E5A11	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGATGTCCACAAACAGTAGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTGCTGC TGTAGCCTGGTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGAT TTACTCAGCATTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGAT GCAGTGGATCGGGGACAGATTCACTCTCACCATTACCAATGTGCAG TCTGAGGACCTGGCAGATTATCTGTCAACAAATACAGAAGCTTCCT CGGACGTTGGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (配列番号:44)	
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGAAVAWFQQKPGQSPKLLIYS ASNRYTGPDRFTGSGSGTDFLTITNVQSEDLADYICQQYRSYPRTFGGG TKLEIK (配列番号:45)	10
227D3B11	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGATGTCCACAAACAGTAGGG AGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTATTG ATGTAGCCTGGTTCAACAGAAACCAGAATCTCCTAAACTACTGA TTTCTCAACATCCAATCGATATACTGGAGTCCAGATCGCTTCGCAG GCAGTGGATCGGGGACAGATTCACTCTCACCATTACAATGTGCAG TCTGAAGACCTGGCAGATTATCTGTCTGCAATATAGAAGTTATCCT CGGACGTTGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (配列番号:46)	
	DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPRQSPKLLIFST SNRYTGPDRFAGSGSGTDFLTIYNVQSEDLADYFCLQYRSYPRTFGGGT KLEIK (配列番号:47)	
235F5B9	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGATGTCCACAAACAGTAGGG AGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTATTG ATGTAGCCTGGTTCAACAGAAACCAGAATCTCCTAAACTACTGA TTTCTCAAAATCCAATCGATATACTGGAGTCCAGATCGCTTCGCAG GCAGTGGATCGGGGACAGATTCACTCTCACCATTACAATGTGCAG TCTGAAGACCTGGCAGATTATCTGTCTGCAATATAGAAGTTATCCT CGGACGTTGGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (配列番号:48)	20
	DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPRQSPKLLIFSK SNRYTGPDRFAGSGSGTDFLTIYNVQSEDLADYFCLQYRSYPRTFGGGT KLEIK (配列番号:49)	
217H12A7	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGATGTCCACAAACAGTAGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTACTGC TGTAGCCTGGTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGAT TTACTCAGCATTAACTCGGTATACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGG CAGTGGATCGGGGACAGATTCACTCTCACCATTAGCAATATGCAGT CTGAAGACCTGGCAGATTATCTGTCAACAAATATAGAAGCTATCCTC GGACGTTGGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (配列番号:50)	30
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGTAAWFQQKPGQSPKLLIYS AFNRYTGPDRFTGSGSGTDFLTISNMQSEDLADYICQQYRSYPRTFGGG TKLEIK (配列番号:51)	

210D9B8	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCTGTCCACAAACACTAGG GGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAGTGTGGGTATTG CTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACATTCTCCTAACCTACTG ATTTTCTCAACATCCAATCGCTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACA GGCAGCGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATTAGCGATGTGCA GTCTGAAGACCTGGCAGATTATTCTGTCAAGAATATAGCAGGTATCC TCGGACGTTGGTGGAGGCACCAAGCTGGAGATCAA (配列番号:52)	
	DIVMTQSQKVFSTTLGDRVSITCKASQSVGIAVAWYQQKPGHSPNLLIFST SNRYTGVPDRFTGSGSGTDFLTISDVQSEDLADYFCQQYSRYPRTFGGGT KLEIK (配列番号:53)	10
214G4B7	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCTGTCCACAAACAGTAGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATCGGGTACTGC TGTAGCCTGGTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGAT TTTCTCAACATCCAATCGGTATACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGG CAGTGGATCGGGACAGATTCACTCTCACCATTAGCAATATGCAGT CTGAAGACCTGGCAGATTATTCTGTCTGCAATATAGAAGCTATCCTC GGACGTTGGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA (配列番号:54)	
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGTAVAWFQQKPGQSPKLLIFS TSNRYTGVPDRFTGSGSGTDFLTISNMQSEDLADYFCLQYRSYPRTFGGG TKLEIK (配列番号:55)	20
13J018-1A4	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCATTATCTGCCTCTGGG AGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTGGCAAGTCAGACATTGGTAATA GGTTAAACTGGCTTCAGCAGGAACCAGATGGAACATTAAACGCCCTG ATCTACGCCACATCCAGTTAGATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCACT GGCAGTAGGTCTGGTCGGATTATTCTCTCACCACAGCAGCCTGA GTCTGAAGATTTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTCTCC ATTACACGTTGGCACGGGGACAAAATTGGAAATAAAA (配列番号:56)	
	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGNRLNWQEPDGTIKRILYATS SLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASSPFTFGTGTKE IK (配列番号:57)	
1002E8A6	GACATCAAATGACCCAGTCTCCATCTTCCATGTATGCATCTTAGGA GAGAGAGTCACTATCACTTGTCAAGGCCAGTCAGGACATTAGCTA TTAACCTGGTCCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTGAGACCCCTGA TCTATCGTCAAACAGATTGGTATCTGGGTCCCCTCAAGGTTCACT GCAGTGGATCTGGCAAGATTATTCTCTCACCACAGCAGCCTGGAA TATGAAGATATGGGAATTATTCTGTCTACAGTATGATGAGTTCCG TACACGTTGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (配列番号:118)	30
	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKSPETLIYRAN RLVSGVPSRFSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYSCLQYDEFPYTFGGGTKL EIK (配列番号:119)	

1070A6B7	GATGTTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGG AGATCAAGCCTCCATCTCTTGAGATGTAGTCAGAGCCTGTACACA GTAATGAAACACGTATTACATTGGTACCTGCAGAACCCAGGCCAG TCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTCCGACCGATTTCTGGGTC CCAGACAGGTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTACACTCAG GATCAGCAGAGTGGAGGCTGACGATCTGGAGTTATTCTGCTCTC AAAGTACACATGTTCCGCTCACGTTGGCTGGACCAAGCTGGAG CTGAAA (配列番号:120)	
	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRCSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPK LLIYKVSDRFSVPDRFSGSGSTDFTLRISRVEADDLGVYFCSQSTHVPLT FGAGTKLELK (配列番号:121)	10
1094C4E6	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCTGTCACATCAGTAGGA GACAGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGGCTACTGC TGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCTAAACTACTAAT TTACTGGGCATCCACCCGGCACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAG GCAGTGGATCTGGACAGATTCACTCTCACCATAGCAATGTGCAG TCTGAAGACTTGGCAAATTATTCTGTCAGCAATATAGCAACTATCCG TACACGTTGGAGGGGGACCACGCTGGAAATAAAA (配列番号: 122)	
	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVITCKASQDVATAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRHTGVPPDRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLANYFCQQYSNYPYTFGG GTTEIK (配列番号:123)	20
27I21-3C7	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTGGG AGAAAAGAGTCAGTCTCACTTGTGGCAAGTCAGGACATTGGTAATA GGTTAAACTGGCTTCAGCAGGCACCAGATGAACTATTAAACGCCCTG ATCTACGCCACATCCAGTTAGATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTAGT GGCAGTCGGTCTGGGTAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGA ATCTGAAGATTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTATCC ATTACGTTGGCACGGGACAAAATTGGAAATAAAA (配列番号: 124)	
	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGNRLNWLQQAPDGTIKRILYATS SLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASYPFTFGTKL EIK (配列番号:125)	30
317H2A6	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAATTGGCCACAACAATAGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAACATGTGGTTCTGC TGTAGTCTGGTATCAACAGAAACCAGGCCAACCTCCTAAACTACTGAT TACCTCAGCATCCAATCGGTACAGTGGAGTCCAGATCGCTTCACAG GCAGTGGATCTGGACAGATTCACTCTCACGTTAGCAATGTGCAG TCTGTAGACCTGGCAGATTATTCTGTCACAAATATAGCAACTATCCT CTCACGTTGGCTGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (配列番号: 126)	
	DIVMTQSQKFLSTTIGDRVTSITCKASQNVGSAVVWYQQKPGQPPKLLITS SNRYSGVPDRFTGSGSGTDFLTIVSNVQSVLADYFCQQYSNYPPLTFGAG TKLELK (配列番号:127)	40

319B8A12	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGTGTCGACAAGAGTTGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGCGCTGC TGTAGTCTGGTATCAACAGAAATCAGGCCAACCTCTAAACTACTGAT TAGGTCAAGCATCCAATCGGTACATTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAG GCAGTGGGCTGGGACAGATTCACTCTCACCGTTAGCGATGTGCAG TCTGGAGACCTGGCAGATTATTCTGTCAGCAATATAGCAACTATCCT CtcacgttcgggtgtgggaCCAAGCTGGAAC TGACACGGGCTGAT (配列番号:128)	
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGAADVWYQQKSGQPPKLLIRS ASNRYIGVPDRFTGSGSGTDFLTLSVQSGDLADYFCQQYNSYPLTFGA GTKLELTRAD (配列番号:129)	10
320F9C5	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGTCCACAAACAGTAGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTAGTGT TGTAGCCTGGTATCAACAGAGACCAGGACAATCTCCTACACTACTGA TTTACTCAGCATCCAATCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCAC TG GCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATAGCAATATGCAGT CGGAAGACCTGGCAGATTATTCTGTCAGCAATATAGCAGCTATCCTC TCACGTTGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (配列番号: 130)	
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGSVAWYQQRPGQSPTLLIYS ASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFLTLSVQSGDLADYFCQQYNSYPLTFGA TKLELK (配列番号:131)	20
323E9D1	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTGTGTCGACAAGAGTTGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGCGCTGC TGTAGTCTGGTATCAACAGAAATCAGGCCAACCTCTAAACTACTGAT TAGGTCAAGCATCCAATCGGTACATTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAG GCAGTGGGCTGGGACAGATTCACTCTCACCGTTAGCGATGTGCAG TCTGGAGACCTGGCAGATTATTCTGTCAGCAATATAGTAAC TATCCT CTCACGTTGGTGTGGGACCAAGCTGGAACTGACA (配列番号:132)	
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGAADVWYQQKSGQPPKLLIRS ASNRYIGVPDRFTGSGSGTDFLTLSVQSGDLADYFCQQYNSYPLTFGA GTKLELT (配列番号:133)	30
332C1B12	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTACCTGTTCTGGGG CAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCAGCAAAGGTGTCAGTACATC TAGCTATACTTCACTGGTACCAACAGAAACCTGGACAGCCGC CCAAACTCCTCATCAAGTATGCATCCAACCTAGAATCTGGGTCCCT GCCAGGTTCACTGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTCACCCCTAACAT CCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGTTGCAACATATTACTGTCAGCACA GTAGGGAGTTCCCTCGGACGTTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC AAA (配列番号:134)	
	DIVLTQSPASLPVSLGQRATISCRASKGVSTSSYTFIHWYQQKPGQPPKLLI KYASNLESGVPARFSGSGSGTDFLTNIHPVEEDVATYYCQHSREFPRTFG GGTKLEIK (配列番号:135)	40

344B9D9	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCATCTGCATCTGTGGG AGAAAACGTCACCATCACATGTCGAGCAAGTGGGAATATTACAATTA TTTAGCATGGTATCAGCAGAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCTGG TCTATAGTGCATAACCTTAGCAGATGGTGTGCCATCAAGGTCAGTG GCAGTGGATCAGAACACAAATTTCTCTCAAGATCAACACAGCCTGCAG CCTGAAGATTGGGATTACTGTCAACATTGGAAACTCCG TACACGTTGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (配列番号:136)	
	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNLYAWYQQKQGKSPQLLVSA ITLADGVPSRSGSGSETQFSLKINSLQPEDFGIYYCQHFWNTPYTFGGGT KLEIK (配列番号:137)	10
348A6C1	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTATGTCCACAAACAGTTGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTGCTGC TGTAGCCTGGTATCAACAGAACCAGGCCAACCTCTAAACTACTGA TTAGGTAGCATCCAATCGGTACATTGGAGTCCCTGATCGCTTCACA GGCAGTGGGTCTGGGACAGATTCACTCTCACCGTTAGCGATGTGCA GTCTGTAGACCTGGCAGATTATTCTGTCAGCAATATAGCAACTATCC TCTCACGTTGGTGTGGACCAAGCTGGAACTGACACAGGCTGAT (配列番号:138)	
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGAAVAWYQQKPGQPKLLIRS ASNRYIGVPDRFTGSGSGDFTLTVDVQSVDLADYFCQQYSNYPLTFGA GTKLELTRAD (配列番号:139)	20
352G11A10	GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCATATATGCATCTTAGGA GAGAGAGTCACTATCACTTGCAAGGCCAGTCAGGACATTAGCTA TTTAAGTTGGTCCAGCAGAACCAGGGAAATCTCCTAAAGACCCCTGAT GTATCGTACAAATAGATTGGTAGATGGGTCCCATCAAGGTTAGTG GCAGTGGATCTGGCAAGATTATTCTCACCATCAGGAGCCTGGAA TATGAAGATATGGAAATTATTATTGTCTACAGTATGATGAATTCCG TACACGTTGGCGGGGGGGCAAGTTGGAAAGTAAA (配列番号: 140)	
	DIKMTQSPSIYASLGERVTITCKASQDIHSYLSWFQQKPGKSPKTLMYRTN RLVDGVPSRSGSGQDYSLTIRSLEYEDMGNYYCLQYDEFPYTFGGAK LEVK (配列番号:141)	30
363D4A10	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTATGTCCACAAACAGTAGGA GACAGGGTCACCACATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTAGTGC TGTAGTCTGGTATCAACAGAACCAGGGACAATCTCTATATTACTGAT TTTCTCAGCATCCAATCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCATCACAG GCAGTGGGTCTGGGCAGAATTCACTCTCACCATCAGTGTGCAG TCTGAAGACCTGGCAGAATATTCTGTCAGCAATATAGCAGCTATCCT CTCACGTTGGTGTGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (配列番号:142)	
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVTITCKASQNVGSAVVWYQQKPGQSPILLIFSA SNRYTGVPDRITGSGSGAEFTLTISSVQSEDLAEYFCQQYSSYPLTFGAGTK LELK (配列番号:143)	40

381A6A9	GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCATATATGCATCTCTAGGA GAGAGAGTCACTATCACTTGCAAGGGAGTCAGGACATTAATAGCTA TTAAGCTGGTCCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAGACCCCTGA TGTATCGTCAAACAGATTGGTAGATGGGTCCCATCAAGGTTCAAGT GGCAGTGGATCTGGCAAGATTATTCTCTACCACATCAGCAGCCTGGA ATATGAAGATATGGAAATTATTATTGTCTACAGTATGATGAGTTCC GTACACGTTGGAGGGGGGCAAGCTGGAAATAAAA (配列番号:144)	
	DIKMTQSPSIYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLMYRAN RLVDGVPSRFSGSGQDYSLTISSLEYEDMGNYYCLQYDEFPYTFGGGAK LEIK (配列番号:145)	10
384D5A2	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCATCTGTATCTGTGGG AGAAAATGTCACCACATGTCGATCAAGTGAGAATATTACAGTAG TTTAGCATGGTATCAACAGAAACAGGGAAATCTCCTCAGCTCCTGGT CTATGCTGCAACAAACTTAGCAAAAGGTGTGCCGTCAAGGTTCAAGT GCAGTGGATCAGGCACACAGTATTCCCTCAAGATCAACAGCCTACAG TCTGAAGATTGGAGTTATTCTGCAACATTTGGGGTAGTCCA TTCGCGTTGGCTGGGACAAAGTGGAAATAAAA (配列番号:146)	
	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRSSENIYSSLAWYQQKQGKSPQLLVYAA TNLAKGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYFCQHFWGSPFAFGSGT KLEIK (配列番号:147)	20
394F5A5	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTATGTCCACAAACAATAGGA GACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTTCTGC TGTGGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAACCTCCAAACTACTGA TTTACTCAACATCCAATCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAG GCAGTAGATCTGGACAGATTCACTCTCACCGTTAGCAATATGCAGT CTGAAGACCTGGCAGATTATTCTGTCAGCAATATGCCAGCTATCCTC TCACATTGGTACTGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (配列番号:148)	
	DIVMTQSQKFMSTTIGDRVSITCKASQNVGSAVAWYQQKPGQPPKLLIYST SNRYTGVPDFRTGSRSQTDFTLTVSNMQSEDLADYFCQQYASYPLTFGTG TKLELK (配列番号:149)	30
409F12A11	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCTAGCTTATCTCTGGGG CAGAGGGCACCACATCTCATGCAGGGCCACCAAAGGGTCAGTAAATC TGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGGCAGCCAC CCAAACTCCTCATCTATCTGCATCCAACCTAGAATCTGGGTCCT GCCAGGTTAGTGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTCACCCCTCAATAT CCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCACA GTAGGGAGCTCCGCTCACGTTGGCTGGACCAAGCTGGAGCTG AAA (配列番号:150)	
	DIVLTQSPASLALSLGQRATISCRATKGVSKGYSYMHWYQQKPGQPPKLL IYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEDVATYYCQHSRELPLTFG AGTKLELK (配列番号:151)	40

418F6D9	ATTGTGCTGACCAATCTCAGCTTGGCTGTCTCTAGGGCAG AGGGCCACCATATCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGATAGTTATGG CAATAGTCTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCA AACTCCTCATCTATATTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCA GGTCAGTGGCAGTGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCACCATTGAT CCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAATAGT GAGGATCCTCGGACGTTCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA (配列番号:152)	
	IVLTQSSASLA VSLGQRATISCRASESVD SYGNSLMHWYQQKPGQPKL IY IASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNSED PRTFGG GKLEIK (配列番号:153)	10
431G5A3	AAAATTGTGCTGACCAATCTCAGCTTGGCTGTCTCTAGGG CAGAGGGCCACCATATCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGATCGTTA TGGCAATAGTCTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCAC CCAAACTCCTCATCTATATTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTG CCAGGTTCA GTGGCAGTGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCACCATT GATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAT AATGAGGATCCTCGGACGTTCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA A (配列番号:154)	
	KIVLTQSSASLA VSLGQRATISCRASESVD RY GNSLMHWYQQKPGQPKL I IYIASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNED PRTFG GGKLEIK (配列番号:155)	20
435A6B3	GACATCAAGATGACCCCGTCTCCTTCCATGTATGCATCTCTCGGA GAGAGAGTCACTATCACTTGCAAGGCAGTCAGGACATTAATAGATAT TTAAGCTGGTCCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAGACCCCTGAT CTATCGTCAAATAGATTGGTAGATGGGTCCCATCAAGGTTCA GCA GTGGATCTGGCAAGATTACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAG TATGAAGATATGGAAATTATTATTGTCTACAGTATGATGAATT TACACGTTGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAA (配列番号:156)	
	DIKMTPS PSSMYASLGERVTITCKASQDINRYLSWFQQKPGKSPKTLIYRAN RLVDGVPSRFSGSGQD YSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGTK LEIK (配列番号:157)	30
436H2C12	AACATTGTGCTGACCAATCTCCAGCTTGGCTGTCTCTAGGG CAGAGGGCCACCATATCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGATAATT TGGCAATAGTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCAC CCAAACTCCTCATCTCTTGATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCT GCCAGGTTCA GTGGCAGTGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCACCATT TGATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAA TAATGAGGATCCTCGGACGTTCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCA AA (配列番号:158)	
	NIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESVD NY GNSFMHWYQQKPGQPKL ISLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNED PRTFG GGKLEIK (配列番号:159)	40

436H6A9	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAGGTGTATCTCTGGGG CAGAGGGCCACCATCTCTGCAGGGCCACCAAAGGGGTCACTAAATC TGGCTATAGTTATTCAGTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCAC CCAAACTCCTCATCTATCTGCATCCAACCTACAATCTGGGGTCCCTG CCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTAACATC CATCCGGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAG TAGGGAGCTTCCGCTCACGTTGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGA AA (配列番号:160)	
	DIVLTQSPASLGVLGQRATISCRATKGVTKGYSYIHWYQQKPGQPPKLLI YLASNQSGVPARFSGSGSTDFTLNIHPVEEDAATYYCQHSRELPLTFG AGTKLELK (配列番号:161)	10
440E9D12	AACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTCGCTGTGTCTAGGG CAGAGGGCCACCATGTCCTGCAGAGCCAGTAAAGTGGTATAGTTA TGGCACTAGTTTATGCAGTGGTACCAACACAGACCAGGACAGCCAC CCAAACTCCTCATCTCTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCT GGCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTACCCT TGATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCACAAAA TAATGAGGATCCTCGGACGTTGGAGGCACCACGCTGGAAATCA AA (配列番号:162)	
	NIVLTQSPASLPVSLGQRATMSCRASKSVDSYGTFSFMHWYQHRPGQPPKLL ISLASNLESGVPGRFSGSGSTDFTLTIDPVEPDDAATYYCQQNNEDPRTFG GGTTLEIK (配列番号:163)	20
441E6F2	AACATTGTGTTGACCCAATCTCCAGCTTCTTGCTGTGTCTAGGA CAGAGGGCCACCATATCCTGCAGAACCAAGTGAAAGTGGTATAGTTA TGGCAATAGTTTATGTTCTGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCAC CCAAACTCCTCATCTTCTTACATCCAACCTCGAATCTGGGGTCCCTG CCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTACCCT GATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAG TAATGAGGATCCTCGGACGTTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCA AA (配列番号:164)	
	NIVLTQSPASLAVALGQRATISCRTSESVDSYGNNSFMWFQQKPGQAPKLLI FLTSNLESGVPARFSGSGSTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQSNEDPRTFG GGTKLEIK (配列番号:165)	30
443C11A12	GACATCAAGATGACCCCGTCTCCTTCCATGTATGCATCTCTCGGA GAGAGAGTCACTATCACTTGCAAGGGCAGTCAGGACATTAATAGCTA TTTAAGTTGGTCCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAGACCCCTGAT CTATCGTCAAATAGATTGGTAGATGGGTCCCATCAAGGTTAGTG GCAGTGGATCTGGCCAAGATTACTCTCACCCTCAGCAGCCTGGAA TATGAAGATATGGGAATTATTATTGTCTACAGTATGATGAATTCT TACACGTCCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAG (配列番号:166)	
	DIKMTPSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRAN RLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTSGGGTKL EIK (配列番号:167)	40

444G1A10	AACATTGTGTTGACCCAATCTCCAGCTTGGCTGTCTCTAGGA CAGAGGGCCACCATATCCTGCAGAGCCAGTGAAGTGTGATAGTTA TGGCAATAGTTATGTTCTGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCAC CCAAACTCCTCATCTTCTTACATCCAACCTCGAATCTGGGTCCCTG CCAGGTTCACTGGCAGTGGTCTAGGACAGACTTCACCCTACCATT GATCGTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTTCAGCAAAG TAATGAGGATCCTCGGACGTTGGAGGCACCAAGCTGAAATCAA AA (配列番号:168)	
	NIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESVD SYGNSFMFWFQQKPGQAPKLLI FLTSNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDRVEADDAATYYCQQSNEDPRTFG GGTKLEIK (配列番号:169)	10
450A2A7	ATTGTGCTGACCCAATCTCAGCTTGGCTGTCTCTAGGGCAG AGGGCCACCATATCCTGCAGAGCCAGTGAAGTGTGATCGTTATGG CAATAGTCTTATGCACCTGGTACCAAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCA AACTCCTCATCTATATTGCATCCAACCTAGAACATCTGGGTCCCTGCCA GGTCAGTGGCAGTGGTCTAGGACAGACTTCACCCTACCATTGAT CCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTTCAGCAAATAAT GAGGATCCTCGGACGTTGGAGGCACCAAGCTGAAATCAA (配列番号:170)	
	IVLTQSSASLA VSLGQRATISCRASESVD RYGNLSMHWYQQKPGQPPKLLI YIASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPRTFG GGTKLEIK (配列番号:171)	20
456H11B7	AACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTGGCTGTCTCTAGGG CAGAGGGCCACCATGTCCTGCAGAGCCAGTAAAGTGTGATAGTTA TGGCACTAGTTTATGCACCTGGTACCAACACAGACCAGGACAGCCAC CCAAACTCCTCATCTCTTGCATCCAACCTAGAACATCTGGGTCCCT GGCAGGTTCACTGGCAGTGGTCTAGGACAGACTTCACCCTACCATT TGATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTTCAGCAA TAATGAGGATCCTCGGACGTTGGAGGCACCAAGCTGAAATCAA AA (配列番号:172)	
	NIVLTQSPASLPVSLGQRATMSCRASKSVD SYGTSFMHWYQHRPGQPPKLL ISLASNLESGVPGRFSGSGSRTDFTLTIDPVEPDDAATYYCQQNNEDPRTFG GGTLEIK (配列番号:173)	30
537G7A6	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTGGCTGTCTCTAGGG CAGAGGGCCACCGTATCCTGCAGAGTCAGTGAAGTGTGATAGATA TGCCGATAGTTTATGCACCTGGTACCAAGCAGAAACCAGGACAGCCAC CCAAACTCCTCATCTATCTTGCATCCAACCTAGAACATCTGGGTCCCT GCCAGGTTCACTGGCAGTGGTCTAGGACAGACTTCACCCTACCATT TGATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTTCAGCAA TAAAGAGGATCCGTACACGTTGGAGGGGGACCAAGCTGAACTTA AA (配列番号:174)	
	DIVLTQSPASLA VSVGQRATVSCRVSESVDRYADSFMHWYQQKPGQPPKL LIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNKEDPYTF GGGTKLELK (配列番号:175)	40

551H4D6	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTGGCTGTGTCTAGGG CAGAGGGCCACCATGTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGATAGTTA TGGCAATAGTTTATACACTGGTACCAAGCAGAAACCAGGACAGCCAC CCAGACTCCTCATCTATCGTCATCCAACCTAAATTCTGGGATCCCT GCCAGGTTAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCCTACCAT TAGTTCTGTGGAGGCTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTACCAAAA TAATGAGGATCCTCGGACGTTCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCA AA (配列番号:176)	
	DIVLTQSPASLA VSLGQRATMSCRASESVD SYGNSFIHWYQQKPGQPPRLLI YRASNLSNSGIPARFSGSGSRTDFTLTIS SVEADDVATYYCHQNNEDPRTFGG GKLEIK (配列番号:177)	10
560H2A7	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTGGCTGTGTCTAGGG CAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTATTGATAATTA TGGCCTTATTTTATGAGCTGGTCCAACAGAAACCAGGACAGCCAC CCAAACTCCTCATCTATGTCATCCAACCGAGGATCCGGGGTCCCT GCCAGGTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTAACAT CCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTCTGTCAGCAAAG TAAGGAGGTTCCGTGGACGTTGGAGGCACCAAGCTGGAAAGTCA AA (配列番号:178)	
	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESIDNYGLIFMSWFQQKPGQPKLLIY AASN RGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSK EVPWTFG GGTKLEV K (配列番号:179)	20
606H7F8	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCATCTGCATCTGTGGG AGAAACTGTCACCACATGTCAGCAAGTGGAAATATTACAATTAA TTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGG TCTATAATGCAAAACCTAGCAGATGGTGTGCCATCAAGGTTAGTG GCAGTGGATCAGGAACACAATTCTCAAGATCAACAGCCTGCAG CCTGAAGATTGGAGTTACTGTCAACATTGGAGTACTCCG TACACGTTGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAA (配列番号:180)	
	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNLYLAWYQQKQGKSPQLLVYNA KTLADGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHFSTPYTFGGGT KLEIK (配列番号:181)	30

【 0 0 3 5 】

表2：抗BAFFマウスリード-VH配列

名称	配列
206G9A10	CAGGTCCAAGTCAGCAGCCTGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGC TTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTCTGGCTACACCTTCAGTATCTT CTGTATACACTGGGTGCAACAGAGGCCTGGACGAGGCCTTGAGTGG TTGGAAGGATTGATCCTAGTAGTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGT TCGAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCC TACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATT TTGTGCAAGAGGGGAGGATTATTAGTACGGACGGATGCTATGGACT ACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:58)
	QVQLQQPGAEVKPGASVKLSCKASGYTFSIFCIHWVQQRPGRGLEWIGR DPSSGGTKYNEKFESKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCARGEDL LVRTDAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:59)
227D5A7	CAGGTCCAAGTCAGCAGCCTGGGCTGAACCTGTGAAGCCTGGGC TTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTCTGGCTACACCTTCAGTATTT CTGTGTACACTGGGTGCAACAGAGGCCTGGACGAGGCCTTGAGTGG TTGGAAGGATTGATCCTAGTAGTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGT TCGAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCC TACATGCAGCTCAGCAGCCTGACACCTGAGGACTCTGCGGTCTATT TTGTGCAAGAGGGGAGGATTATTAGTACGGACGGATGCTCTGGACT ACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:60)
	QVQLQQPGAEVKPGASVKLSCKASGYTFSIFCVHWVQQRPGRGLEWIGR IDPSSGGTKYNEKFESKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTPEDAVYYCARGEDL LVRTDALDYWGQGSSVTVSS (配列番号:61)
250E5A11	CAGGTCCAAGTCAGCAGCCTGGACTGAGCTTGTGAAGCCTGGGC TTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTCTGGCTACACCTTCAGTATCTT CTGTATACACTGGGTGCAACAGAGGCCTGGACGAGGCCTTGAGTGG TTGGAAGGATTGATCCTAGTAGTGGTGGCACTAAATATAATGAGAGGT TCGAAAACAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCC TACATGCAGCTCAGCAGTCTGACATTGAGGACTCTGCGGTCTATTAT TGTGCAAGAGGGGAGGATTATTAGTACGGACGGATGCTATGGACTA CTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:62)
	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFSIFCIHWVQQRPGRGLEWIGR DPSSGGTKYNERFENKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTFEDDAVYYCARGEDL LVRTDAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:63)

10

20

30

227D3B11	CAGGTCCAAC TG CAG CAG CCT GGG GCT GAG CTT GT GAAG C CT GGG G C TTCAGTGAAGCTGTCCTGTAAGGCTTCTGGCTACTCCTTCAGCACCTT CTTTATACACTGGATACAGCAGAGGCCTGGCGAGGCCTTGAGTGGAT TTGGAAGGATTGATCCTAATAGTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGT TCGAGAGTAAGGCCACACTGACTGTTGACAAACCCCTCCAGTACAGCC TACATGCACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTAT TTGTGCAAGAGGGGAGGATTATTGATACGGACGGATGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:64)	
	QVQLQQPGAEVKGASVKSCKASGYSFSTFFIHWIQQRPGRGLEWIGRIDPNSGGTKYNEKFESKATLTVDKPSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARGEDL (配列番号:65)	10
235F5B9	CAGGTCCAAC TG CAG CAG CCT GGG GCT GAG CTT GT GAAG C CT GGG G C TTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACTCCTTCAGTACCTT CTTTATACACTGGATACAGCAGAGGCCTGGCGAGGCCTTGAGTGGAT TTGGAAGGATTGATCCTAATAGTGGTGGTACTAAATACAATGAGAAGT TCGAGAGTAAGGCCACACTGACTGTTGACAAACCCCTCCAGTACAGCC TACATGCACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTAT TTGTGCAAGAGGGGAGGATTATTGATACGGACGGATGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:66)	
	QVQLQQPGAEVKGASVKSCKASGYSFSTFFIHWIQQRPGRGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFESKATLTVDKPSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARGEDL (配列番号:67)	20
217H12A7	CAGGTCCAAC TG CAG CAG CCT GGG GCT GAG CTT GT GAAG C CT GGG G C TTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCAGTACCTT CTTAATACACTGGGTGCAGCAGAGGCCTGGACGAGGCCTTGAGTGGAT TTGGAAGGATTGATCCTAATAGTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGT TCGAGAGGAAGGCCACACTGACTGTAGACAAACCCCTCCAGCACAGCC TACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTAT TTGTGCAAGAGGGGAGGATTATTACTACGGACGGATGCTATGGACT ACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:68)	
	QVQLQQPGAEVKGASVKSCKASGYSFSTFLIHWVQQRPGRGLEWIGRIDPNSGGTKYNEKFERKVTLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGEDLLLRTDAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:69)	30

210D9B8	CAGGTCCAAGTCAGCAGCCTGGGACTGAATTGTGAAGCCTGGGGC TTCAGTGAAGCTGTCCTGCGAGGCTCTGGCTACACCTCATCACCT ACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACGAGGCCTGAGTGG ATTGGAGGGATTGATCCTAATAGTGGTGTATTAAGTACAATGAGAAG TTCAAGAGTAAGGCCACACTGACTGTAGACAAACCCCTCAGCACAGC CTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTCGGGTCTACT ATTGTGCAAGAGGGAGGATTATTAATACGGACGGATGCTATGGAC TACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:70)	
	QVQLQQPGTEFKPGASVKSCEASGYTFITYWMHWVKQRPGGLEWIG GIDPNSGVIKYNEKFKSATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGED LLIRTDAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:71)	10
214G4B7	CAGGTCCAAGTCAGCAGCCTGGGCTGAGTTGTGAAGCCTGGGGC TTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTCTGGCTACTCCTTCAGTACCTT CTGTATACACTGGGTGCAGCAGAGGCCTGGCGAGGCCTTGAGTGG TTGGAAAGGATTGATCCTAATAGTGGTGTACTAAATACAATGAGAAGT TCGAGAGTAAGGCCACACTGACTATAGACAAACCCCTCAGTACAGCC TACGTGCACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTCGGGTCTATTA TTGTGCAAGAGGGAGGATTATTGATACGGACGGATGCTATGGACT ACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:72)	
	QVQLQQPGAEFKPGASVKSCKASGYSFSTFCIHWVQQRPGRGLEWIGR IDPNSSGVTYNEKFESKATLTIDKPSSTAYVHLSSLTSEDSAVYYCARGEDL LIRTDAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:73)	20
13J018-1A4	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGGTGGTGAGGCCTGGGGC TTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTCTGACCATATTTCAGTATCCA CTGGATGCAGTGGTAAGACAGAGGCCTGGACCGGGCTTGAGTGG TTGGAGAGATTTTCTGGAAGTGGTACTACTGATTATAATGAGAAAT TCAAGGGCAAGGCCACAGTGACGGTAGATAGAGGCTCCAGGTCA TACATGCAGTTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTCGGGTCTATT TGTGCAAGCGGAGCCTTGACTACTGGGCCAAGGCACCACTCTCAC AGTCTCTTCA (配列番号:74)	
	QVQLQQSGPEVVRPGASVKISCKAPDHIFSIHWMQWVRQRPGLWIGEI FPGSGTTDYNEKFKGKATVTVDRGSRSAYMQFNSLTSEDSAVYFCASGAF DYWGQGTTLVSS (配列番号:75)	30

1002E8A6	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTCTGGATACACAATCACTAGTTATGTCAGTGGGTGAAGCAGAACGCCTGGCAGGGCCTGAGTGGATTGGATATATTAATCCTAACATGATGGCACTAAGTACAATGAGAAGTCAAAAGGCCAACACTGACTTCAGACAAATCCTCCAACACAGCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATGTGCAAGAGGGACTATAGTAACTACTTCTACTGGTACTTCGATGCTGGGCGCAGGGACCACGGTACCCGTCTCCTCA (配列番号:182)	
	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTITSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPNNDGTYNEKFKGKATLTSKSSNTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGDYSNYFYWYFDVWAGTTVTVSS (配列番号:183)	10
1070A6B7	CAGGTCCCGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGATGGTGAGGCCCTGGGCTTCATGAGGTTGTCCTGTAAGGCTCTGGCTACACCTCCCCGGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCCTAGACAAGGCCCTGAGTGATTGCTAAGATTGATCCCTCTGATAGTGAAGACTCACTACAATCAAAACTTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATATTCCAACACAGCTACATGCAGCTAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCGGTCTATTACTGTGAAACAGAGGGTTGGGACAGCCTACGAAAGTCTGGTTGGTTGGTGGTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTGCA (配列番号:184)	
	QVPLQQPGAEVVRPGASMRLSCKASGYTFPGYWMHWVKQRPRQGLEWIAKIDPSDSETHYNQNFKDKATLTVDKYSNTVYMQQLNSLTSEDSAVYYCANEGWDSLTKVWFGWWGQGTLVTVSA (配列番号:185)	20
1094C4E6	GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACAGCTCTGGCTTAACATTAAAGACGACTATGCACTGGGTGAAGCAGACGCCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGCGTATGGTAATGGTAAGTATGTCCCGAAGTTCCAGGACAAGGCCACTATAACTGCAGACACATCCTCCAACACAGCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTCTGTGCTAGACGGTACTACGCTGTTAGTCCGTAGACTATGCTCTGGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:186)	30
	EVQLQQSGAELVRPGASVQLSCTASGFNIKDDYMHWVKQTPEQGLEWIGRIDPAYGNKYVPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARRYAVSSVDYALDYWGQGTSVTVSS (配列番号:187)	

27I21-3C7	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAGGCCTGGAC TTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTCCTGGCTATATCTTACCCAGCCA CTGGATGCAGTGGTAAGACAGAGGCCTGGACAGGGCTTGAGTGG TTGGAGACATTTCTGGAAAGCGGTACTACTGATTATAATGAGAAGT TCAAGGACAAGGCCACAGTGACGGTAGACAGACAGATCCTCCAGTCAGCC TACATGCAGTTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATT TGTGCAAGCGGAGCCTTGACTACTGGGCCAAGGCACCACTCTCAC AGTCTCCTCA (配列番号:188)	
	QVQLQQSGPELVRPGTSVKISCKAPGYIFTSHWMQWVQRPGQGLEWIG DIFPGSGTTDYNEKFKDVKATVTVDRSSSSAYMQFNSLTSEDSAVYFCASGA FDYWGQGTTLVSS (配列番号:189)	10
317H2A6	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGATATTGCAGCCCTCCCA GACCCTCAGTCTGACTTGTCTCTGGGTTTCACTGAGGACTTT TGGCATGGGTGTAGGCTGGATTCTGTCAGCCTCAGGGAAAGGGCTGG AGTGGCTGGCACACATTGGTCCAATGGTATAAAACTATGACCCA GCCCTGAAGAGTCGGCTACAATTCCAAGGATACTCCGAAAACCG GGTATTCCCTCAATATGCCAATGTGGACACTACAGATACTGCCCTA CTACTGTGTTCGAATTGGTCCTCTATTACTACGGTAGCAGAGGGATT TGCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTTGCA (配列番号:190)	
	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTFGMGVGWIRQPSGKGLEWLA HIWWNGDKYYDPALKSRLTISKDTSENRVFLNIANVDTTDATPYCVRIGPS ITTVAEGLFAYWGQGTLVTVSA (配列番号:191)	20
319B8A12	AAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGATATTGCAGCCCTCCCA GACCCTCAGTCTGACTTGTCTCTGGATTTCACTGAGGACTTT TGGTATGGGTGTAGGCTGGATTCTGTCAGCCTCAGGGAAAGGGCTGG AGTGGCTGGCACACATTGGTCCAATGGTATAAAACTATGACCCA ACCTGAAGAGTCGGCTCACAGTTCCAAGGATTCCCTCCAAAACCG GTATTCCCTCACGATGCCAATGTGGACACTTCAGATACTGCCCTA CTACTGTACTCGAGTTGGTCCTCTATTCTACGGTTGCAGAGGGATT TCCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTTGCA (配列番号:192)	
	KVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTFGMGVGWIRQPSGKGLEWLA HIWWNDEKYYNPDLKSRLTVSKDSSKNQVFTIANVDTSDATPYCVRVGP SISTVAEGFPYWGQGTLVTVSA (配列番号:193)	30

320F9C5	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGTCCTCCCA GACCCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGGGTTTCAGGAGACCTT TGGTATGGGTGTAGGCTGGATTCTCACACCTTCAGGGAAGGGCTGG AATGGCTGGCACACATTGGTGAATGATGATAAGTCCTCTCACCCA GCCCTGAAGAGTCGTCTCACAACTCCAAGGATAACCTCCAAAAACCA GGTATTCCCTCAAGATGCCAATGTGGACACTGCAGAAACTGCCACAT ATTATTGTGTTGAATAGGTCTTCAATTACTACGGTTGCAGAGGGGT TTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTGCA (配列番号:194)	
	QVTLKESGPGILQSSQTLSTCSFSGFSLRTFGMGVGWIRQPSGKGLEWLA HIWWNDDKSSHPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTAETATYYCVRIGPS ITTVAEFGAYWGQGTLTVSA (配列番号:195)	10
323E9D1	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCA GACCCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGGGTTTCAGGAGACTTT TGGTATGGGTGTAGGCTGGATTCTCACACCTTCAGGGAAGGGCTGG AGTGGCTGGCACACATTGGTGAATGATGAGAAACTATAATCCAG ACCTGAAGAGTCGGCTCACAGTTCCAAGGATTCTCCAAAAACAG GTATTCTCACGATGCCAATGTGGACACTTCAGATACTGCCCAT CTACTGTACTCGAGTTGGTCTTCTATTCTACGATTGCAGAGGGATT TCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTGCA (配列番号:196)	20
	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSMRTFGMGVGWIRQPSGKGLEWL AHIWWNDEKYYNPDLKSRLTVSKDSSKNQVFLTIANVDTSDTAPYYCTRVG PSISTIAEGFPYWGQGTLTVSA (配列番号:197)	
332C1B12	CAGGTCCAAC TG CAG CAG CCT GGG CT GAATTGGTGAAGCCTGGGGC TTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTCTGGCTACACTTCACCAACG ACAATTACTGGATGAACTGGATGAAACAGAGGCCTGGACGAGGCCTC GAGTGGATTGGAAGGATTCTGCTCTGATAAGTGAACACTACAAT CAAAAATTACGAACAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAG CACAGCCTACATCCAACTCAGCAGCCTGACATCTGTGGACTCTGCGG TCTATTATTGTGCAAGATCTGGGAAGATTATTACTACGATCGATGG AGGACTACTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCACAGTCTCC TCA (配列番号:198)	30
	QVQLQQPGAEVLPGASVLSCKASGYTFTNDNYWMNWMKQRPGRGLE WIGRIRPSDSETHYNQKFTNKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSVDSAVYYCAR SWEDLLLRSMEDYFDYWGQGTTLVSS (配列番号:199)	

344B9D9	GAGTTCCAAGTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGGGAGCCTGGCGCTTCAGTGAAAATCTCCTGCAAGGCTCTGGTTCTCATTCACTGACTAACACATAATTGGGTGAAGCAGAGCAATGAAAGAGTCTTGAGTGGATTGGAAAAGTTCATCCTAAGGATGGTACTGCTACCTACAATCAGAAGTTCCAGGACAAAGGCCACATTGACTCTAGACCAGTCTCCAGCACAGCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCGGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTCTCCGCTCTACTATGATTCCCTGACAAAAATTGTTGCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTTGCA (配列番号:200)	
	EFQLQQSGPELGEPGASVKISCKASGFSFSDYNINWKQSNGKSLEWIGKVEPKDGTATYNQKFQDKATLTLQSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCLPLYYDSLT KILFAYWGQGTLVTVSA (配列番号:201)	10
348A6C1	CAGGTTACTCTGAGAGAGTCTGGCCTGGATATTGCAGCCCTCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTCCCTCTGGGTTTCACTGAGGACCTTTGGTATGGGTGTAGGCTGGATTGTCAGCCTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATCTGGTGAATGATGAGAAATATTATAACCCAGCCCTGAAGAGTCGGCTCACAGTTCCAAGGATTCCCTCCGAAAACCAAGTATTCCCTCAAGATGCCAATGTGGACACTACAGATACTGCCCATACTACTGTGCTCGACTTGGTCCCTCTATTACTACGGTTGCAGAGGGATTTCCTGACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTTGCA (配列番号:202)	20
	QVTLRESGPGLQPSQTLSTCSFSGFSLRTFGMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWNDEKYYNPALKSRLTVSKDSSENQVFLKIANVDTTDATPYCARLGP SITTVAE GFPYWGQGTLVTVSA (配列番号:203)	
352G11A10	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCCCGGGGTTCACTGAGGATATCCTGCAAGGCTCTGGTACAGCCTCATAAGCTACTATACACTGGGTGAAACAGAGGCCGGACAGGGCCTTGAGTGGATTGGACTTTCTGGAAGTGGTAATTCTAAGTTCAATTGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACGGCAGACACATCCTCCAACACTGCC TACATACAGCTCAGCAGTCTAACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTAC TGTACAAGGGGGACTTCGTTAACTACCTTGCCTACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTACCCGTCTCCTCA (配列番号:204)	30
	QVQLQQSGPELVKPGGSVRISCKASGYS LISYYIHVKQRPGQGLEWIGLTFPGSGNSKFIEKFKGKATLTADTSSNTAYIQLSSLTSEDSAVYYCTRGDFGN YLAYWYFDVWGTGTTVTVSS (配列番号:205)	

363D4A10	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGTCCTCCCA GACCCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGGGTTTCACTGAAGACCTT TGGTATGGGTGTGGCTGGATTCTCAGCCTCAGGGAAGGGCTGG AGTGGCTGGCACACATTGGTGAATGATGATAAAATTCTATCACCCAG CCCTGAAGAGTCGGCTCACAACTCCAAGGATAACCTCCAAAAACAG GTATTCCCTCAAGATGCCAATGTGGACACTGCAGAAACTGCCACATA CTACTGTGTTGAATTGGTCCTCAATTACTACGGTAGCAGAGGGTT TGCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTGCA (配列番号:206)	
	QVTLKESGPGILQSSQTLSTCSFSGFSLKTFGMGVGVWIRQPSGKGLEWLA HIWWNDDKFYHPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTAETATYYCVRIGP SITTVAEGFAYWGQGTLTVSA (配列番号:207)	10
381A6A9	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCCCGGGG TTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTGCTGGCTACAGCCTCACAGCT ACTATATACACTGGGTGAAGCAGAGGCCGGACAGGGACTTGAGTGG ATTGGATTGATTTCTGGAAGTGGTAATTCTAAGTACATTGAGAAG TTCAAGGGCAAGGCCACACTGACGGCGGACACATCCTCAACACTGC CTACATGCAGCTCAGCAGCTAACATCTGAGGACTCTGGTCTATT ATTGTACAAGGGGGACTCGGTAACTACCTGCCTACTGGTACTTC GATGTCTGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:208)	20
	QVQLQQSGPELVKPGGSVKISCKAAGYSLTSYYIHVKQRPGQGLEWIGLI FPGSGNSKYIEKFKGKATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTRGDFG NYLAYWYFDVWGTGTTVTVSS (配列番号:209)	
384D5A2	CAGGTCACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCCA GACCCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGGGTTTCACTGAACACTTA TGGTATGGGTGTGGTTGGATTCTCAGCCTCAGGGAAGGGCTGG AGTGGCTGCCAACATTGGTGAATGATGATAAGTACTATAACTCAG CCCTGAAGAGCCGGCTCGCAATCTCAAAGATGCCCTCAACAGCCAG GTATTCCCTCAAGATCTCAGTGTGGACACTACAGATACTGCCACATAC TACTGTGCTCAAGTAGCCGCTACTATAGTAACTACGTACGGGGCTG GTTGCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (配列番号:210)	30
	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLNTYGMGVGVWIRQPSGKGLEWLA NIWWNDDKYYNSALKSRLAISKDASNSQVFLKISSVTTDTATYYCAQVAA TIVTTYGAWFAYWGQGTLTVSA (配列番号:211)	

394F5A5	GTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGATATTGCAGCCCTCCCAGAC CCTCAGTCTGACTTGTCTCTGGTTTCACTGAGGACTTTGG TATGGGTGAGGCTGGATTCTCAGGCTTCAGGAAGGGCTGGAGT GGCTGGCACACATTGGTGAATGATGAGAAATATTATAATCCAACCC TGAAGAGTCGGCTACAATTCCAAGGACACTCCAAAAACCAAGGTA TTCCTCAGGATGCCAATGTGGACACTGCAGTTACTGCCGACTA CTGTGCTCGAATAGGTCTTCTATTACTACGGTAGTAGAGGGATTCC TTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTGCA (配列番号:212)	
	VTLKESGPGILQPSQLSLCSFSGFSLRTFGMVGWIRQPSGKGLEWLAH IWWNDEKYYNPLKSLRTISKDTSKNQVFLRIANVDTAVTAAYYCARIGPSI TTVVEGFPYWGQGTLTVSA (配列番号:213)	10
409F12A11	ATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAGCCTGGGCTTC AATGAAGATATCGTCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACAAGTA TATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTG GATGGATTATCCTGGAAGCGGTAAATACTAAGTACAATGAGAAGTTCA AGGGCATGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAATACAGCCTAT ATACATCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTCTGT GCACGAGGAATTATTACTACGATGGTCATACCCCTATGCTTG GACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:214)	20
	IQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYFTDKYINWVKQRPQGLEWIGWIY PGSGNTKYNEKFKGMLTVDTSSNTAYIHLSSLTSEDSAVYFCARGIYYY DGSYPYALDYWGQGTSVTVSS (配列番号:215)	
418F6D9	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGAGC TTCAGTGAAGTTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACTA TAGTATACACTGGGTGAAGCAGAGTCTGGACAGGGACTTGAGTGGA TTGGATGGATTATCCTGGAAGTGGTAATACTAAGTACAATGACAAGT TCAAGGGCAAGGCCACAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGAACAGTC TACATGCAGCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGAGTCTGCGGTCTATT CTGTGCAAGAGACTACCGGGATACTATGCTATAGACTACTGGGTC AAGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:216)	30
	QVQLQQSGPELVKPGASVLSCKASGYFTDYSIHVKQSPQGLEWIG WIYPGSGNTKYNDKFKGKATMTADKSSRTVYMQLSSLTSEESAVYFCARD YRRYYAIDYWGQGTSVTVSS (配列番号:217)	
431G5A3	CAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAGCCTGGAGCTTCAGT GAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACTATAGTAT ACACTGGGTGAAACAGAGTCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGAT GGATTTATCCTGGAAGTGATAATACTAAGTACAATGACAAGTTCAAGG GCAAGGCCCAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGAACAGTCTACATG CACCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGAATCTGCGGTCTATTCTGTGC AAGAGACTACCGGGGGTACTATGCTATGGACTACTGGGTCAAGGAA CCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:218)	40
	QLQQSGPELVKPGASVLSCKASGYFTDYSIHVKQSPQGLEWIGWIY PGSDNTKYNDKFKGKASMTADKSSRTVYMHSSLTSEESAVYFCARDYRRY YAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:219)	

435A6B3	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCATGAAGATGTCCTGCAAGGCTCTGGATACACATTCACTAGCTATGTTATGCACTGGATGAAGCAGAAGCCTGGCAGGGCTTGAGTGGATTGGATATCTTAATCCTAACATGATGGTACTAAGTACAATGAGAAGTCAAAAGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCCTCCAGCACAGCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTCTGTGCAAGGGGGACTATAGTAATTACTTCTACTGGTACTTCGATGCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCTCCGTCTCCTCA (配列番号:220)	
	EVQLQQSGPELVKPGASMKMSCKASGYTFTSYVMHWMKQKPGQGLEWIGYLNPNNDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGDYSNYFYWYFDVWGAGTTVS (配列番号:221)	10
436H2C12	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTCTGGCTACACCTTCAGTGACTATACTATACACTGGGTGAAGCAGAGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTACCTTACCCCTGGAAGGGTAATACTAAGTACAATGACAAGTCAAGGGCAAGGCCACAATGACTGCTGACAAATCCTCCAGCACAGCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGAATCTGCGGTCTATTCTGTGCAAGAGACTACCGCGGTTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:222)	
	QVQLQQSGPELVKPGASVLSCKASGYTFSYTIHWVKQSPGQGLEWIGWIYPGRGNTKYNDKFKGKATMTADKSSSTAYMQLSSLTSEESAVYFCARDYRRYYAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:223)	20
436H6A9	CAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTCTGGCTACACCTTCAGTGACAACATTATAAAACTGGGTGAAACACAGAGGGCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTCTCCTGGAAGCGGTAAATACTAAGAACAAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACAGTGACTTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTCTGTGCAAGGAGATTATTATTATTATGATGGTACCTACCCCTATGCTCTGGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:224)	
	QLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTDNFINWVKQRPGQGLEWIGWISP GSGNTKNNEKFKGKATVTVDSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGIIYYYDTTYPYALDYWGQGTSVTVSS (配列番号:225)	30
440E9D12	CAGGTGCGGCTGAGGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCCAGAACCTGTTCATCACATGCACCGTCTCAGGTTCTCATTAAC TGACTATGAAATAAAACTGGGTTGCCAGCCTCCAGGAAAGAACATCTGGAGTGGCTGGGAGTGATTGGACTGGTGGAGGCACAAATATAATTCACTGTTCTCATTCAGACTGAACATCAGCAAAGACAATTCAAGAGACAAGTTCTATTAAATGACCTCAGACTGATGACACAGCCATATATTACTGTGTAAGAGAGGGAGGGAGACTATGCTATGGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:226)	
	QVRLRESGPGLVAPSQNLFITCTVSGFSLTDYEINWVRQPPGKNLEWLGVWTGGGTKYNSVLISRLNISKDNSKRQVFFKMTSLQTDDTAIYYCVREGRRYYAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:227)	40

441E6F2	CGGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACA GAGCCTGTTCATCACATGCACCGTCTCAGGGTTCTCATTAACCACCT ATGAAATAAACTGGGTTGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGG CTGGGAGTGTATGGACTGGTGAACCACAAAATAATTAGCTTC ATATCCAGACTGAGCATCACCAAAGACAACCTCAAGAGCCTCGTTT CTTAAAATGAGCAGTCTGCAAACGTGATGACACAGCCATATTACTG TGTAAGAGAGGGGAGGAGGTACTATGCTATGGACTACTGGGTCAAG GAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:228)	
	RVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLTTYEINWVRQSPGKGLEWLGVI WTGGTTKYNSAFISRLSITKDNSKSLVFLKMSSLQTDDTAIYYCVREGRRYY AMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:229)	10
443C11A12	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGC TTCAGTGAAGATGTCCTGCACGGCTCTGGATACACATTCACTAGCTA TGTTATACACTGGATGAAGCAGAAGCCTGGCAGGGCCTTGAGTGG TTGGATATCTTCATCGTAACAATGATGGTACTAAGTACAATGAGAAGT TCAAAGTCAAGGCCACACTGACTTCAGACGAATCCTCCAACACAGCC TACATGGAACTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATT CTGTGCAAGGGGGGACTATAGTAATTACTTCTACTGGTACTTCGATGT CTGGGGCGCAGGGACTACGGTCTCCGTCTCCTCA (配列番号:230)	
	EVQLQQSGPELVKPGASVVKMSCTASGYTFTSYVIHWMKQKPGQGLEWIG YLHRNNDGTYNEKFVKATLTSDESSNTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGD YSNYFYWYFDVWGAGTTSVSS (配列番号:231)	20
444G1A10	CGGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACA GAGCCTGTTCATCACATGCACCGTCTCAGGGTTTCTCATTAACCACCTA TGAAATAAACTGGGTTGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGC TGGGAGTGTATGGACTGGTGAACCACAAAATAATTAGCTTC TATCCAGACTGAGCATCACCAAAGACAACCTCAAGAGCCTCGTTTC TTAAAAATGAGCAGTCTGCAAACGTGATGACACAGCCATATTACTGT GTAAGAGAGGGGAGGAGGTACTATGCTATGGACTACTGGGTCAAGG AACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:232)	
	RVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLTTYEINWVRQSPGKGLEWLGVI WTGGTTKYNSAFISRLSITKDNSKSLVFLKMSSLQTDDTAIYYCVREGRRYY AMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:233)	30
450A2A7	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGC TTCAGTGAAGCTGTCCTGCAGGCTCTGGCTACACCTTCACTGACTA TAGTATACACTGGGTGAAACAGAGTCTGGACAGGGACTTGAGTGG TTGGATGGATTTATCCTGGAAGTGATAATACTAAGTACAATGACAAGT TCAAGGGCAAGGCCCAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGAACAGTC TACATGCACCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGAATCTGCGGTCTATT CTGTGCAAGAGACTACCGCCGGTACTATGCTATGGACTACTGGGTCA AAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:236)	
	QVQLQQSGPELVKPGASVVKLSCKASGYTFTDYSIHWVKQSPGQGLEWIG WIYPGSDNTKYNDKFKGKASMTADKSSRTVYMHSSLTSEESAVYFCARDY RRYYAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:235)	40

456H11B7a	CAGGTGCGGCTGAGGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCCCA GAACCTGTTCATCACATGCACCGTCTCAGGTTCTCATTAACTGACTA TGAAATAAACTGGGTTGCCAGCCTCCAGGAAAGAATCTGGAGTGGC TGGGAGTGATTTGGACTGGTGGAGGCACAAATATAATTCAAGTTCTCA TATCCAGACTGAACATCAGCAAAGACAATTCCAAGAGACAAGTTTCT TTAAAATGACCAGTCTCCAGACTGATGACACAGCCATATATTACTGTG TAAGAGAGGGAGGGAGATACTATGCTATGGACTACTGGGTCAAGGA ACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:237)	
	QVRLRESGPGLVAPSQNLFITCTVSGFSLTDYEINWVRQPPGKNLEWLGV WTGGGTKYNSVLISRLNISKDNSKRQVFFKMTSLQTDDTAIYYCVREGRRY YAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:238)	10
456H11B7b	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCA GACCCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGGGTTTCACTGAGCACTTT TGGTATGGGTGTAGGCTGGATTCTCGTCAGCCTCAGGGAAGGGTCTGG AGTGGCTGGCACACACATTGGTGGGATGATGATAAGTACTATAACCCA GCCCTGAAGAGTCGGCTACAATCTCAAGGATAACCTCCAAAAACCA GGTATTCCCTCAAGATGCCAATGTGGACACTGCAGATACTGCCACAT ACTACTGTGCTCGAATAGAGGGCCCTACTACTGGTACTTCGATGTC TGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:239)	
	QVTLKESGPGLQPSQTLSTCSFSGFSLSTFGMGVGWIRQPSGKGLEWLA HIWWDDDKYYPALSKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYYCARIEG PYYYWFDVWGTGTTVTVSS (配列番号:240)	20
537G7A6	CAGGTGAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCACCCCTCACA GAGCCTGTCCATCACATGCACGGTCTCTGGTTCTCATTATCCAGATA TAGTGTACACTGGATTCTCGTCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGC TGGGAATGATATGGGGGGTGGAAACACAGACTACAATTCAAGGTCTC AAATCCAGACTGAGCATCAGCAAGGACAACCTCAAGAGCCAAGTTTT CTTAAAATGAACAGTCTGGAAAATGATGACACAGCCATGTATTACTG TGCCAGCCCCCTCCCTCTATTATTATGATGTTGCCTGGTTCCCTACTG GGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (配列番号:241)	
	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSRYSVHWIRQSPGKGLEWLGM WGGGNTDYNSGLKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLENDDTAMYCASPSLYY YDVAWFPLYWGQGTLTVSA (配列番号:242)	30

551H4D6	GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGAGGCCAGGGCCTCAGTCGAGTTGTCCTGCACAGCTCTGGCTTAATATTAAAAACGACTATTCGACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCTGGAATGGA TTGGATGGATTGATTCCCGCAATGATAAGACTAAGTATGCCCGAAGTTCCAGGACAAAGGCCACTATAACTGCAGACCCATCCTCCAACACAGGCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTATTACTGACTAGAGTTGGGTTAGGATGGTTACGTTAGGGACTTGA CTACTGGGCCAGGGCACCCTCACAGTCTCCTCA (配列番号:243)	
	EVQLQQSGAELVRPGASVELSCTASGFNIKNDYLHWVKQRPEQGLEWIGW IDSANDKTKYAPKFQDKATITADPSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTRVGV QDGYYVRDFDYWGQGTTLVSS (配列番号:244)	10
560H2A7	GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGAGGGCTTGGTACAGCCTGGGG TTCTCTGAGTCTCTCCTGTGCAGGTTCTGGATTCACCTTCAGTGATTA CTACATGAGCTGGGCCAGCCTCCAGGGAAGGCACTTGAGTGGT TGGCTTGATTAGAAACAAAGCTCCTGGTACACAACAGAATACAGTG CATCTGTGAAGGGTCGTTCACCATCTCCAGAGATAATTCCCAAAGCA TCCTCTATCTCAAATGAATGCCCTGAGACCTGAGGACAGTGCCACTT ATTACTGTGCAAGAGTCTTACGACGGCAGACTGCTTAGACTACTGG GGCCAAGGCACCGCTCTCACAGTCTCCTCA (配列番号:245)	20
	EVKLVESGGGLVQPGGSLSLSCAGSGFTFSDYYMSWVRQPPGKALEWLAL IRNKAPGYTTEYSASVKGRTFISRDNSQSILYLMQMNALRPEDSATYYCARVL RRADCLDYWGQGTALTVSS (配列番号:246)	
606H7F8	GTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTC CCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAGTAGTTATGA CATGTCTGGGTCGCCAGACTCCAGAGAAAGAGGCTGGAGTGGGTCG CAGCCATTAATAGTTATGGTGTAAACACCTACTATCCAGACACTGTGA AGGACCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACAGCCTGTATTACTG TGCAAGACTTTAATTGGGCCTTATTACTATGCTATGGACTACTGGGG TCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号:247)	30
	VQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYDMSWVRQTPKRLEWVAI NSYGVNTYYPPDTVKDRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTALYYCARLLIGP YYYAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号:248)	

【 0 0 3 6 】

表3 : V CDR配列

名称	配列	
VLCDR1 9A10	KASQNAGAAVA (配列番号:1)	
VLCDR2 9A10	SASNRYT (配列番号:2)	
VLCDR3 9A10	QQYRSYPRT (配列番号:3)	
VLCDR1 5A7	KASQNAGAAVA (配列番号:1)	
VLCDR2 5A7	SASNRYT (配列番号:2)	
VLCDR3 5A7	QQYRSFPRT (配列番号:4)	
VLCDR1 5A11	KASQNAGAAVA (配列番号:1)	10
VLCDR2 5A11	SASNRYT (配列番号:2)	
VLCDR3 5A11	QQYRSFPRT (配列番号:4)	
VLCDR1 3B11	KASQNAGIDVA (配列番号:5)	
VLCDR2 3B11	STSNRYT (配列番号:6)	
VLCDR3 3B11	LQYRSYPRT (配列番号:7)	
VLCDR1 5B9	KASQNAGIDVA (配列番号:5)	
VLCDR2 5B9	SKSNRYT (配列番号:8)	
VLCDR3 5B9	LQYRSYPRT (配列番号:9)	
VLCDR1 12A7	KASQNAGTAVA (配列番号:10)	
VLCDR2 12A7	SAFNRYT (配列番号:11)	
VLCDR3 12A7	QQYRSYPRT (配列番号:12)	
VLCDR1 9B8	KASQSVGIAVA (配列番号:13)	20
VLCDR2 9B8	STSNRYT (配列番号:6)	
VLCDR3 9B8	QQYSRYPRT (配列番号:14)	
VLCDR1 4B7	KASQNAGTAVA (配列番号:10)	
VLCDR2 4B7	STSNRYT (配列番号:6)	
VLCDR3 4B7	LQYRSYPRT (配列番号:7)	
VLCDR1 1A4	RASQDIGNRLN (配列番号:15)	
VLCDR2 1A4	ATSSLDS (配列番号:16)	
VLCDR3 1A4	LQYASSPFT (配列番号:17)	
VLCDR1 c04	RASQDIGNRLS (配列番号:76)	
VLCDR2 c04	ATSSLDS (配列番号:16)	30
VLCDR3 c04	LQYASSPFT (配列番号:17)	
VLCDR1 c68	RASQDIGNRLH (配列番号:77)	
VLCDR2 c68	ATSSLDS (配列番号:16)	
VLCDR3 c68	LQYASSPFT (配列番号:17)	
VLCDR1 c44	RASQDIGNRLP (配列番号:78)	
VLCDR2 c44	ATSSLDS (配列番号:16)	
VLCDR3 c44	LQYASSPFT (配列番号:17)	
VLCDR1 c03	RASQDIGNRLR (配列番号:79)	
VLCDR2 c03	ATSSLDS (配列番号:16)	
VLCDR3 c03	LQYASSPFT (配列番号:17)	40
VLCDR1 c10	RASQDIGNRLM (配列番号:80)	
VLCDR2 c10	ATSSLDS (配列番号:16)	
VLCDR3 c10	LQYASSPFT (配列番号:17)	

VLCDR1 c10.1	RASESVDSYGNIFMH (配列番号:249)	
VLCDR2 c10.1	LASNLES (配列番号:276)	
VLCDR3 c10.1	QQNNEAPWT (配列番号:293)	
VLCDR1 c10.2	RASKVSTSGYSYMH (配列番号:250)	
VLCDR2 c10.2	LASNLES (配列番号:276)	
VLCDR3 c10.2	QQNNEAPWT (配列番号:293)	
VLCDR1 8A6	KASQDINSYLT (配列番号:251)	
VLCDR2 8A6	RANRLVS (配列番号:277)	
VLCDR3 8A6	LQYDEFPYT (配列番号:294)	
VLCDR1 6B7	RCSQSLVHSNGNTYLH (配列番号:252)	10
VLCDR2 6B7	KVSDRFS (配列番号:278)	
VLCDR3 6B7	SQSTHVPLT (配列番号:295)	
VLCDR1 4E6	KASQDVATAVA (配列番号:253)	
VLCDR2 4E6	WASTRHT (配列番号:279)	
VLCDR3 4E6	QQYSNYPYT (配列番号:296)	
VLCDR1 3C7	RASQDIGNRLN (配列番号:15)	
VLCDR2 3C7	ATSSLDS (配列番号:16)	
VLCDR3 3C7	LQYASYPFT (配列番号:297)	
VLCDR1 2A6	KASQNVGSAVV (配列番号:254)	
VLCDR2 2A6	SASNRYS (配列番号:280)	20
VLCDR3 2A6	QQYSNYPLT (配列番号:298)	
VLCDR1 8A12	KASQNVGAAVV (配列番号:255)	
VLCDR2 8A12	SASNRYI (配列番号:281)	
VLCDR3 8A12	QQYSNYPLT (配列番号:298)	
VLCDR1 9C5	KASQNVGSVVA (配列番号:256)	
VLCDR2 9C5	SASNRYT (配列番号:2)	
VLCDR3 9C5	QQYSSYPLT (配列番号:299)	
VLCDR1 1B12	RASKGVSTSSYTFIH (配列番号:257)	
VLCDR2 1B12	YASNLES (配列番号:282)	
VLCDR3 1B12	QHSREFPRT (配列番号:300)	30
VLCDR1 9D9	RASGNIHNYLA (配列番号:258)	
VLCDR2 9D9	SAITLAD (配列番号:283)	
VLCDR3 9D9	QHFWNTPYT (配列番号:301)	
VLCDR1 6C1	KASQNVGAAVA (配列番号:259)	
VLCDR2 6C1	SASNRYI (配列番号:281)	
VLCDR3 6C1	QQYSNYPLT (配列番号:298)	
VLCDR1 11A10	KASQDIHSYLS (配列番号:260)	
VLCDR2 11A10	RTNRLVD (配列番号:284)	
VLCDR3 11A10	LQYDEFPYT (配列番号:294)	
VLCDR1 4A10	KASQNVGSAVV (配列番号:254)	40
VLCDR2 4A10	SASNRYT (配列番号:2)	
VLCDR3 4A10	QQYSSYPLT (配列番号:299)	

VLCDR1 6A9	KASQDINSYLS (配列番号:261)	
VLCDR2 6A9	RANRLVD (配列番号:285)	
VLCDR3 6A9	LQYDEFPYT (配列番号:294)	
VLCDR1 5A2	RSSENIYSSLA (配列番号:262)	
VLCDR2 5A2	AATNLAK (配列番号:286)	
VLCDR3 5A2	QHFWGSPFA (配列番号:302)	
VLCDR1 5A5	KASQNVGSAVA (配列番号:263)	
VLCDR2 5A5	STSNSRYT (配列番号:6)	
VLCDR3 5A5	QQYASYPLT (配列番号:303)	
VLCDR1 12A11	RATKGVSKGYSYMH (配列番号:264)	10
VLCDR2 12A11	LASNLES (配列番号:276)	
VLCDR3 12A11	QHSRELPLT (配列番号:304)	
VLCDR1 6D9	RASESVDSYGNLSMH (配列番号:265)	
VLCDR2 6D9	IASNLES (配列番号:287)	
VLCDR3 6D9	QQNNEDPRT (配列番号:305)	
VLCDR1 5A3	RASESVDRYGNLSMH (配列番号:266)	
VLCDR2 5A3	IASNLES (配列番号:287)	
VLCDR3 5A3	QQNNEDPRT (配列番号:306)	
VLCDR1 6B3	KASQDINRYLS (配列番号:267)	
VLCDR2 6B3	RANRLVD (配列番号:285)	20
VLCDR3 6B3	LQYDEFPYT (配列番号:294)	
VLCDR1 2C12	RASESVDNYGNSFMH (配列番号:268)	
VLCDR2 2C12	LASNLES (配列番号:276)	
VLCDR3 2C12	QQNNEDPRT (配列番号:306)	
VLCDR1 H6A9	RATKGVTKGYSYIH (配列番号:269)	
VLCDR2 H6A9	LASNLSQ (配列番号:288)	
VLCDR3 H6A9	QHSRELPLT (配列番号:304)	
VLCDR1 9D12	RASKVDSYGTGTSFMH (配列番号:270)	
VLCDR2 9D12	LASNLES (配列番号:276)	
VLCDR3 9D12	QQNNEDPRT (配列番号:306)	30
VLCDR1 6F2	RTSESVDSYGNNSFMF (配列番号:271)	
VLCDR2 6F2	LTSNLES (配列番号:289)	
VLCDR3 6F2	QQSNEDPRT (配列番号:307)	
VLCDR1 1A10	RASESVDSYGNNSFMF (配列番号:272)	
VLCDR2 1A10	LTSNLES (配列番号:289)	
VLCDR3 1A10	QQSNEDPRT (配列番号:307)	
VLCDR1 2A7	RASESVDRYGNLSMH (配列番号:266)	
VLCDR2 2A7	IASNLES (配列番号:287)	
VLCDR3 2A7	QQNNEDPRT (配列番号:306)	
VLCDR1 11B7_a	RASKVDSYGTGTSFMH (配列番号:270)	40
VLCDR2 11B7_a	LASNLES (配列番号:276)	
VLCDR3 11B7_a	QQNNEDPRT (配列番号:306)	

VLCDR1 11B7_b	RASKVDSYGTSMH (配列番号:270)
VLCDR2 11B7_b	LASNLES (配列番号:276)
VLCDR3 11B7_b	QQNNEDPRT (配列番号:306)
VLCDR1 7A6	RVSESVDRYADSMH (配列番号:273)
VLCDR2 7A6	LASNLES (配列番号:276)
VLCDR3 7A6	QQNKEDPYT (配列番号:308)
VLCDR1 4D6	RASESVDSYGNFSIH (配列番号:274)
VLCDR2 4D6	RASNLNS (配列番号:290)
VLCDR3 4D6	HQNNEDPRT (配列番号:309)
VLCDR1 H2A7	RASESIDNYGLIFMS (配列番号:275)
VLCDR2 H2A7	AASNRRGS (配列番号:291)
VLCDR3 H2A7	QQSKEVPWT (配列番号:310)
VLCDR1 7F8	RASGNIHNYLA (配列番号:258)
VLCDR2 7F8	NAKTLAD (配列番号:292)
VLCDR3 7F8	QHFWSTPYT (配列番号:311)

10

【 0 0 3 7 】

表4 : VH CDR配列

名称	配列
VHCDR1 9A10	GYTFSIFCIH (配列番号:18)
VHCDR2 9A10	RIDPSSGGTKYNEKFES (配列番号:19)
VHCDR3 9A10	GEDLLVRTDAMDY (配列番号:20)
VHCDR1 5A7	GYTFSIFCVH (配列番号:21)
VHCDR2 5A7	RIDPSSGGTKYNEKFES (配列番号:19)
VHCDR3 5A7	GEDLLVRTDALDY (配列番号:22)
VHCDR1 5A11	GYTFSIFCIH (配列番号:23)
VHCDR2 5A11	RIDPSSGGTKYNERFEN (配列番号:24)
VHCDR3 5A11	GEDLLVRTDAMDY (配列番号:20)
VHCDR1 3B11	GYSFSTFFIH (配列番号:25)
VHCDR2 3B11	RIDPNSSGGTKYNEKFES (配列番号:26)
VHCDR3 3B11	GEDLLIRTDAMDY (配列番号:27)
VHCDR1 5B9	GYSFSTFFIH (配列番号:28)
VHCDR2 5B9	RIDPNSSGATKYNEKFES (配列番号:29)
VHCDR3 5B9	GEDLLIRTDALDY (配列番号:30)
VHCDR1 12A7	GYTFSTFLIH (配列番号:31)
VHCDR2 12A7	RIDPNSSGGTKYNEKFES (配列番号:32)
VHCDR3 12A7	GEDLLLRTDAMDY (配列番号:33)
VHCDR1 9B8	GYTFITYWMH (配列番号:34)
VHCDR2 9B8	GIDPNSSGVIKYNEKFES (配列番号:35)
VHCDR3 9B8	GEDLLIRTDAMDY (配列番号:27)
VHCDR1 4B7	GYSFSTFCIH (配列番号:36)
VHCDR2 4B7	RIDPNSSGGTKYNEKFES (配列番号:26)
VHCDR3 4B7	GEDLLIRTDAMDY (配列番号:27)

20

30

40

VHCDR1 1A4	DHIFSIHWMQ (配列番号:37)	
VHCDR2 1A4	EIFPGSGTTDYNEKFKG (配列番号:38)	
VHCDR3 1A4	GAFDY (配列番号:39)	
VHCDR1 5B9AS	ASGYSFSTFFIH (配列番号:81)	
VHCDR2 5B9AS	RIDPNSGATKYNEKFES (配列番号:29)	
VHCDR3 5B9AS	GEDLLIRTDALDY (配列番号:30)	
VHCDR1 c04	DHIFSIHWMQ (配列番号:37)	10
VHCDR2 c04	EIFPGSGTTDYNEKFKG (配列番号:38)	
VHCDR3 c04	GAFDY (配列番号:39)	
VHCDR1 c68	DHIFSIHWMQ (配列番号:37)	
VHCDR2 c68	EIFPGSGTTDYNEKFKG (配列番号:38)	
VHCDR3 c68	GAFDY (配列番号:39)	
VHCDR1 c44	DHIFSIHWMQ (配列番号:37)	
VHCDR2 c44	EIFPGSGTTDYNEKFKG (配列番号:38)	
VHCDR3 c44	GAFDY (配列番号:39)	
VHCDR1 c03	DHIFSIHWMQ (配列番号:37)	
VHCDR2 c03	EIFPGSGTTDYNEKFKG (配列番号:38)	
VHCDR3 c03	GAFDY (配列番号:39)	
VHCDR1 c10	DHIFSIHWMQ (配列番号:37)	
VHCDR2 c10	EIFPGSGTTDYNEKFKG (配列番号:38)	20
VHCDR3 c10	GAFDY (配列番号:39)	
VHCDR1 c10.1	GYTFTSDDIN (配列番号:312)	
VHCDR2 c10.1	WIYPRDGRTKYNEKFKG (配列番号:337)	
VHCDR3 c10.1	SRRVYAMDY (配列番号:368)	
VHCDR1 c10.2	GYTFTSDDIN (配列番号:312)	
VHCDR2 c10.2	WIYPRDGRTKYNEKFKG (配列番号:337)	
VHCDR3 c10.2	SRRVYAMDY (配列番号:368)	
VHCDR1 8A6	GYTITSYVMH (配列番号:313)	
VHCDR2 8A6	YINPNNDGTYNEKFKG (配列番号:338)	
VHCDR3 8A6	GDYSNYFYWYFDV (配列番号:369)	30
VHCDR1 6B7	GYTFPGYWMH (配列番号:314)	
VHCDR2 6B7	KIDPSDSETHYNQNFKD (配列番号:339)	
VHCDR3 6B7	EGWDSLTKVWFGW (配列番号:370)	
VHCDR1 4E6	GFNIKDDYMH (配列番号:315)	
VHCDR2 4E6	RIDPAYGNGKYVPKFQD (配列番号:340)	
VHCDR3 4E6	RYYAVSSVVDYALDY (配列番号:371)	
VHCDR1 3C7	GYIFTSHWMQ (配列番号:316)	
VHCDR2 3C7	DIFPGSGTTDYNEKFKD (配列番号:341)	
VHCDR3 3C7	GAFDY (配列番号:39)	
VHCDR1 2A6	GFSLRTFGMVG (配列番号:317)	40
VHCDR2 2A6	HIWWNGDKYYDPALKS (配列番号:342)	
VHCDR3 2A6	IGPSITVAEGFAY (配列番号:372)	

VHCDR1 8A12	GFSLRTFGMGVG (配列番号:317)	
VHCDR2 8A12	HIWWNDEKYYNPDLKS (配列番号:343)	
VHCDR3 8A12	VGPSISTVAEGFPY (配列番号:373)	
VHCDR1 9C5	GFSLRTFGMGVG (配列番号:317)	
VHCDR2 9C5	HIWWNDDKSSH PALKS (配列番号:344)	
VHCDR3 9C5	IGPSITTVAEGFAY (配列番号:372)	
VHCDR1 9D1	GFSMRTFGMGVG (配列番号:318)	
VHCDR2 9D1	HIWWNDEKYYNPDLKS (配列番号:343)	
VHCDR3 9D1	VGPSISTIAEGFPY (配列番号:374)	
VHCDR1 1B12	GYTFTNDNYWMN (配列番号:319)	10
VHCDR2 1B12	RIRPSDSETHYNQKFTN (配列番号:345)	
VHCDR3 1B12	SWEDLLLRSMEDYFDY (配列番号:375)	
VHCDR1 9D9	GFSFSDYNIN (配列番号:320)	
VHCDR2 9D9	KVHPKDGATYNQKFQD (配列番号:346)	
VHCDR3 9D9	LYYDSLTKILFAY (配列番号:376)	
VHCDR1 6C1	GFSLRTFGMGVG (配列番号:317)	
VHCDR2 6C1	HIWWNDEKYYNPALKS (配列番号:347)	
VHCDR3 6C1	LGPSITTVAEGFPY (配列番号:377)	
VHCDR1 11A10	GYSLISYYIH (配列番号:321)	
VHCDR2 11A10	LTFPGSGNSKFIEKFKG (配列番号:348)	20
VHCDR311A10	GDFGNYLAYWYFDV (配列番号:378)	
VHCDR1 4A10	GFSLKTFGMGVG (配列番号:322)	
VHCDR2 4A10	HIWWNDDKFYHPALKS (配列番号:349)	
VHCDR3 4A10	IGPSITTVAEGFAY (配列番号:372)	
VHCDR1 6A9	GYSLTSYYIH (配列番号:323)	
VHCDR2 6A9	LIFPGSGNSKYIEKFKG (配列番号:350)	
VHCDR3 6A9	GDFGNYLAYWYFDV (配列番号:378)	
VHCDR1 5A2	GFSLNTYGMGVG (配列番号:324)	
VHCDR2 5A2	NIWWNDDKYYNSALKS (配列番号:351)	
VHCDR3 5A2	VAATIVTTYGAWFAY (配列番号:379)	30
VHCDR1 5A5	GFSLRTFGMGVG (配列番号:317)	
VHCDR2 5A5	HIWWNDEKYYNPTLKS (配列番号:352)	
VHCDR3 5A5	IGPSITTVEGFAY (配列番号:380)	
VHCDR1 12A11	GYTFTDKYIN (配列番号:325)	
VHCDR2 12A11	WIYPGSGNTKYNEKFKG (配列番号:353)	
VHCDR3 12A11	GIYYYDGSYPYALDY (配列番号:381)	
VHCDR1 6D9	GYTFTDYSIH (配列番号:326)	
VHCDR2 6D9	WIYPGSGNTKYNDKFKG (配列番号:354)	
VHCDR3 6D9	DYRRYYAIDY (配列番号:382)	
VHCDR1 5A3	GYTFTDYSIH (配列番号:326)	40
VHCDR2 5A3	WIYPGSDNTKYNDKFKG (配列番号:355)	
VHCDR3 5A3	DYRRYYAMDY (配列番号:383)	

VHCDR1 6B3	GYTFTSYVMH (配列番号:327)	
VHCDR2 6B3	YLNPNNDGTYNEKFKG (配列番号:356)	
VHCDR3 6B3	GDYSNYFYWYFDV (配列番号:369)	
VHCDR1 2C12	GYTFSDYTIH (配列番号:328)	
VHCDR2 2C12	WIYPGRGNTKYNDKFKG (配列番号:357)	
VHCDR3 2C12	DYRRYYAMDY (配列番号:383)	
VHCDR1 H6A9	GYTFTDNFIN (配列番号:329)	
VHCDR2 H6A9	WISPGSGNTKNNEKFKG (配列番号:358)	
VHCDR3 H6A9	GIIYYYDGTYPPYALDY (配列番号:384)	
VHCDR1 9D12	GFSLTDYEIN (配列番号:330)	10
VHCDR2 9D12	VIWTGGGCKYNSVLIS (配列番号:359)	
VHCDR3 9D12	EGRRYYAMDY (配列番号:385)	
VHCDR1 6F2	GFSLTTYEIN (配列番号:331)	
VHCDR2 6F2	VIWTGGTTKYNSAFIS (配列番号:360)	
VHCDR3 6F2	EGRRYYAMDY (配列番号:385)	
VHCDR1 11A12	GYTFTSYVIH (配列番号:332)	
VHCDR2 11A12	YLHRNNNDGTYNEKFKV (配列番号:361)	
VHCDR3 11A12	GDYSNYFYWYFDV (配列番号:386)	
VHCDR1 1A10	GFSLTTYEIN (配列番号:331)	
VHCDR2 1A10	VIWTGGTTKYNSAFIS (配列番号:362)	20
VHCDR3 1A10	EGRRYYAMDY (配列番号:385)	
VHCDR1 2A7	GYTFTDYSIH (配列番号:326)	
VHCDR2 2A7	WIYPGSDNTKYNDKFKG (配列番号:355)	
VHCDR3 2A7	DYRRYYAMDY (配列番号:383)	
VHCDR1 11B7_a	GFSLTDYEIN (配列番号:330)	
VHCDR2 11B7_a	VIWTGGGCKYNSVLIS (配列番号:359)	
VHCDR3 11B7_a	EGRRYYAMDY (配列番号:385)	
VHCDR1 11B7_b	GFSLSTFGMVG (配列番号:392)	
VHCDR2 11B7_b	HIWWDDDKEYNPALKS (配列番号:363)	
VHCDR3 11B7_b	IEGPYYWYFDV (配列番号:387)	30
VHCDR1 7A6	GFSLSRYSVH (配列番号:333)	
VHCDR2 7A6	MIWGGGNTDYNNSGLKS (配列番号:364)	
VHCDR3 7A6	PSLYYYDVAWFY (配列番号:388)	
VHCDR1 4D6	GFNIKNDYLH (配列番号:334)	
VHCDR2 4D6	WIDSANDKTYAPKFQD (配列番号:365)	
VHCDR3 4D6	VGVQDGYYVRDFDY (配列番号:389)	
VHCDR1 H2A7	GFTFSDYYMS (配列番号:335)	
VHCDR2 H2A7	LIRNKAPGYTTEYSASVKG (配列番号:366)	
VHCDR3 H2A7	VLRRADCLDY (配列番号:390)	
VHCDR1 H7F8	GFTFSSYDMS (配列番号:336)	40
VHCDR2 H7F8	AINSYGVNTYYPPDTVKD (配列番号:367)	
VHCDR3 H7F8	LLIGPYYAMDY (配列番号:391)	

【 0 0 3 8 】

上記表3及び4に列挙したCDRは以下を用いて規定される：Chothia番号付与系 (Al-Lazikani et al., JMB, 273, 927-948, 1997)又はIGMT番号付与系 (Lefranc, M.-P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77, 2003)。

キメラ親Fabと比較してより良好な又は等価の結合を示したFabをIgGへの変換に選択して、これをIgG1KOフォーマットに変換した。IgG1KO (knock-out of effector function (エフェクター機能のノックアウト)) はFc領域に2つの変異、Leu234Ala及びLeu235Alaを

有する（前記変異はエフェクター機能（例えばFc R及び補体結合）を低下させる）。IgGフォーマットは文献に記載されている（例えば以下を参照されたい：Hezareh et al. (2001) *Journal of Virology* 75: 12161-12168）。実施例2はさらに詳細にヒト化プロセスを記載する。そのようなヒト化の結果はヒト化抗体配列を提供する。マウス抗体5B9及び1A4から誘導された代表的な多数のヒト化軽鎖及び重鎖可変領域が提供され、表5及び6に示されている。

【0039】

表5：ヒト化5B9及び1A4のV 配列

名称	配列	
148c04VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLSWLQQEPGKAPKRLIYATSSL DSGVPSRSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIK (配列番号:82)	10
	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGC GACCGCGTGACCATCACCTGCCGCCAGCCAGGACATCGGCAACCGC CTGTCGTGGCTGCAGCAGGAGCCAGGAAGGCCCCAAAGCGCCTGATC TACGCCACCAGCAGCCTGGACAGCGGTGTCCAAGCCGCTTCAGCGGC AGCCGCAGCGGCACCGAGTTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGTCACCTACTACTGCCTGCAATACGCCAGCAGCCCATTCA CCTTCGGCCAGGGACCAAGCTGGAGATCAAG (配列番号:234)	20
148c18VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLNWLQQEPGKAPKRLIYATSSL DSGVPKRFSSRSRSGTEFTLTISSLQPEDFVDYYCLQYASSPFTFGTGTLEIK (配列番号:83)	
148c19VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLNWYQQEPGKAPKRLIYATSS LDSGVPKRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVDYYCLQYASSPFTFGTGTLEIK (配列番号:84)	
148c68VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLHWYQQKPGKAPKRLIYATSS LDSGVPKRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVTYYCLQYASSPFTFGQGTKLEIK (配列番号:85)	
148c77VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSS LDSGVPKRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVDYYCLQYASSPFTFGTGTLEIK (配列番号:86)	30
148c92VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSS LDSGVPSRSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFVDYYCLQYASSPFTFGTGTLEIK (配列番号:87)	

160c16VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLNWYQQKPGKAPKRLIYATSS LDSGVPSRFSGSRSgteftltisslQpEdFvTyyClQyassPFTFGQGTkLeik (配列番号:88)	
	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGC GACCGCGTGACCATCACCTGCCGCCAGCCAGGACATCGGCAACCGC CTGAACCTGGTACCAAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCAAAGCGCCTGATC TACGCCACCAGCAGCCTGGACAGCGGTGTCCTAAGGCCCTCAGCGGC AGCCGAGCGGCCACCGAGTTACCCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGTCACCTACTACTGCCTGCAATACGCCAGCAGCCCATTCA CCTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG (配列番号:393)	10
148c44VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLPWLQQKPGKAPKRLIYATSSL LDSGVPSRFSGSRSgteftltisslQpEdFvTyyClQyassPFTFGTGTkLeik (配列番号:89)	
148c03VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLRWYQQKPGKAPKRLIYATSS LDSGVPSRFSGSRSgteftltisslQpEdFATYYClQyassPFTFGQGTkLeik (配列番号:90)	
148c10VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDIGNRLMWYQQKPGKAPKRLIYATSS LDSGVPSRFSGSRSgteftltisslQpEdFvTyyClQyassPFTFGTGTkLeik (配列番号:91)	
145c02VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSN RYTGVPSSRFSGSRSgtDFTLTisslQpEdFATYYClQyrsyPRTFGQGTkLeik (配列番号:92)	20
145c08VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITSCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSN RYTGVPSSRFSGSRSgtDFTLTisslQpEdFATYYClQyrsyPRTFGQGTkLeik (配列番号:93)	
	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGC GACCGCGTGAGCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGCCGGCATCGAC GTGGCTTGGTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCAAAGCTGCTGATC TACAGCAAGAGCAACCGCTACACGGCGTGCCTAGGCCCTCAGCGGC GCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCCTGACCATCAGCAGCCTCCAGCCAG AGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTCCAGTACCGCAGCTACCCACGCA CCTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG (配列番号:394)	30
145c15VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITSCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSN RYTGVPSSRFSGSRSgtDFTLTisslQpEdFADYYClQyrsyPRTFGGGTkLeik (配列番号:94)	
	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTCGGC GACCGCGTGAGCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGCCGGCATCGAC GTGGCTTGGTCCAGCAGAAGCTGGCAAGGCCAAAGCTGCTGATCTA CAGCAAGAGCAACCGCTACACCGCGTGCCTAGGCCCTCAGCGGCAG CGGCAGCGGCACCGACTTCACCCCTGACCATCAGCAGCCTCCAGCCAGA GGACTTCGCCGACTACTGCCTCCAGTACCGCAGCTACCCACGCAC CTTCGGCGGCgGCACCAAGCTGGAGATCAAG (配列番号:395)	40
145c18VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITSCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSN RYTGVPDRFSGSRSgtDFTLTisslQpEdFADYYClQyrsyPRTFGQGTkLeik (配列番号:95)	

145c28VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIFSKSN RYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQQGTKLEIK (配列番号:96)
145c36VK	DIVMTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQNAGIDVAWFQQKPGKAPKLLIYSKSN RYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYRSYPRTFGQQGTKLEIK (配列番号:97)
参照 配列1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPRTEFGQQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (配列番号:98)
参照 配列2	SSELTQDPAVSVALGQTVRVCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVVLVIYGKN NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDeadYYCSSRDSSGNHWVFGGGTE LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS (配列番号:99)

【 0 0 4 0 】

表6：ヒト化5B9及び1A4のVH配列

名称	
148c04VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQRPGQGLEWIGEI FPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASGAFDY WGQQGTTTVSS (配列番号:100)
148c18VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAF DYWGQQGTTTVSS (配列番号:101)
	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCAG CAGCGTGAAGGTAGCTGCAAGGCCCGACACATCTTCAGCATCCA CTGGATGCAGTGGGTCGCCAAGCCCCAGGCCAGGGCTGGAGTGG TGGCGAGATTTCCCAGGCAGCGGACCACCGACTACAACGAGAAGT TCAAGGGCAAGGTGACCATCACCGTCGACAAGAGCACCAGCACC ACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGCAGCGAGGACACCGCCGTCTACT GCGCCAGCGCGCCTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACC GTGAGCAGC (配列番号:396)
148c19VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKAPDHIFSIHWMQWVRQRPGQGLEWIGEI FPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFDY WGQQGTTTVSS (配列番号:102)
148c68VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASDHIFSIHWMQWVRQRPGQGLEWIGEI FPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGAFDY WGQQGTTTVSS (配列番号:103)
148c75VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQRPGQGLEWMG EIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASGAFDY WGQQGTTTVSS (配列番号:104)
148c77VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMGEI FPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASGAFDY WGQQGTTTVSS (配列番号:105)

10

20

30

40

148c92VH	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWIGEI FPGSGT TDYNEKFKGRATVTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCASGAFD YWGQGTTVTVSS (配列番号:106)	
161c01VH	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWMG EIFPGSGT TDYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAF DYWGQGTTVTVSS (配列番号:107)	
148c03VH	QVQLVQSGAEVKPGSSVKISCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWIGEI FPGSGT TDYNEKFKGKVTVTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFD YWGQGTTVTVSS (配列番号:108)	
148c10VH	QVQLVQSGAEVKPGSSVKISCKASDHIFSIHWMQWVRQAPGQGLEWIGEI FPGSGT TDYNEKFKGKVTVTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGAFD WGQGTTVTVSS (配列番号:109)	10
145c02VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWIQQRPGQGLEWMGRI DPNSGATKYNEKFESRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLL RTDALDYWGQGTLTVSS (配列番号:110)	
145c08VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWIQQRPGQGLEWMGRI DPNSGATKYNEKFESKVTLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLI RTDALDYWGQGTSVTVSS (配列番号:111)	
145c15VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVVRQAPGQGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESKVTLTDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLI RTDALDYWGQGTSVTVSS (配列番号:112)	20
	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGCGCTGAGGTGAAGAACGCCAGGC CAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACAGCTTCAGCACCTT CTTCATCCACTGGGTCCGCCAACGCCAGGCCAGGGCCTGGAGTGGAT CGGCCGCATCGACCCAAACAGCGGCCACCAAGTACAACGAGAAGT TCGAGAGCAAGGTACCCCTGACCCCGACACCAGCATCAGCACCGCC TACATGGAGCTGAGCCGCCTCGCGAGCGACACCGCCGTCTACTAC TGCGCCCGCGCGAGGACCTGCTGATCCGCACCGACGCCCTGGATTA CTGGGGTCAGGGTACTAGCGTGACCGTGAGCAGC (配列番号:397)	30
145c18VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWVQQRPGQGLEWMGR IDPNSGATKYNEKFESKVTLTDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLL RTDALDYWGQGTLTVSS (配列番号:113)	

145c28VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWRQAPGQGLEWIGRIDPNSGATKYNEKFESRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSS (配列番号:114)	
	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGCAGCGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGCTACAGCTTCAGCACCTTCTTCATCCACTGGGTCGCCAAGCCCCAGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCGCATCGACCCAAACAGCGGCCACCAAGTACAACGAGAAGTTCGAGAGCCCGTCACCATGACCCGCACACCAGCATCAGCACCGCTACATGGAGCTGAGCCGCCTGCGCAGCGACGACACCGCCGTACTACTAC TGCGCCCGCGCGAGGACCTGCTGATCCGACCGACGCCCTGGATTA CTGGGGTCAGGGTACTAGCGTGACCGTGAGCAGC (配列番号:398)	10
145c36VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYSFSTFFIHWRQAPGQGLEWMRIDPNSGATKYNEKFESRATLTVDTISIAYMELSRLRSDDTAVYYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSS (配列番号:115)	
参照配列1	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGENHSGSTNYNPSLKSRSVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGYYDILTYYYYYFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSLGKTQTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPQREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK (配列番号:116)	20
参照配列2	QVQLQQSGAEVKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMESSLRSEDTAVYYCARSRLDLLFPHHALSPWGRGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSLGKTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号:117)	30

【 0 0 4 1 】

該ヒト化抗BAFF抗体は、場合によってコンセンサス又は生殖細胞系列フレームワーク領域に特異的アミノ酸置換を含む。これらのフレームワーク位置のアミノ酸残基の特異的アミノ酸置換は、CDR又はHVLとヒト生殖細胞フレームワーク領域との“直接交換”によって形成されるヒト化抗体で示される抗体性能改善を超えて、抗体性能の多様な特徴（結合親和性及び/又は安定性を含む）を改善することができる。

いくつかの実施態様では、本発明は、配列番号:41、43、45、47、49、51、53、55、57、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179又は181に示すアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域をもつ他のモノクローナル抗体を記載する。いくつかの実施態様では、本発明は、配列番号:59、61、63、65、67、69、71、73、75、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、238、240、242、244、246又は248に示すアミノ酸配列を有する重鎖可変領域をもつ他のモノクローナル抗体を記載する（上記の表1及び2を参照されたい）。これらのマウス抗体のCDR配列は表3及び4に示されている。そのようなCDRをヒトコンセンサス重鎖及び軽鎖可変ドメインのFRに配置する

40

50

ことによって、本発明の有用なヒト化抗体が得られるであろう。

特に、本発明は、配列番号:41/59、43/61、45/63、47/65、49/67、51/69、53/71、55/73、57/75、119/183、121/185、123/187、125/189、127/191、129/193、131/195、133/197、135/199、137/201、139/203、141/205、143/207、145/209、147/211、149/213、151/215、153/217、155/219、157/221、159/223、161/225、163/227、165/229、167/231、169/233、171/235、173/238、173/240、175/242、177/244、179/246又は181/248の軽鎖可変領域と重鎖可変領域の組み合わせを有するモノクローナル抗体を提供する。そのような可変領域をヒト定常領域と一緒ににすることができる。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施態様では、本発明は、配列番号:82 - 97に示すアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域配列をもつ他のヒト化抗体を記載する。いくつかの実施態様では、本発明は、配列番号:100 - 115に示すアミノ酸配列を有する重鎖可変領域配列をもつ他のヒト化抗体を記載する（上記表5及び6を参照されたい）。これらの抗体のCDR配列は表3及び4に示されている。そのような可変領域をヒト定常領域と一緒ににすることができる。 10

いくつかの具体的な実施態様では、本明細書に開示するヒト化抗BAFF抗体は、上記の表1から6に示すネズミモノクローナル抗体又はヒト化抗体のCDR若しくはHVLを含む少なくとも1つの重鎖又は軽鎖可変ドメイン並びにヒト生殖細胞系列の重鎖及び軽鎖可変ドメインのFRを含む。

【 0 0 4 3 】

これらの配列のCDRは表3及び4に示されている。ある実施態様では、本発明は以下を含む抗BAFF抗体分子を提供する：配列番号:1、配列番号:5、配列番号:10、配列番号:13、配列番号:15、配列番号:76、配列番号:77、配列番号:78、配列番号:79、配列番号:80、配列番号:249、配列番号:250、配列番号:251、配列番号:252、配列番号:253、配列番号:254、配列番号:255、配列番号:256、配列番号:257、配列番号:258、配列番号:259、配列番号:260、配列番号:261、配列番号:262、配列番号:263、配列番号:264、配列番号:265、配列番号:266、配列番号:267、配列番号:268、配列番号:269、配列番号:270、配列番号:271、配列番号:272、配列番号:273、配列番号:274及び配列番号:275から成る群から選択されるCDR1；配列番号:2、配列番号:6、配列番号:8、配列番号:11、配列番号:16、配列番号:276、配列番号:277、配列番号:278、配列番号:279、配列番号:280、配列番号:281、配列番号:282、配列番号:283、配列番号:284、配列番号:285、配列番号:286、配列番号:287、配列番号:288、配列番号:289、配列番号:290、配列番号:291及び配列番号:292から成る群から選択されるCDR2；及び配列番号:3、配列番号:4、配列番号:7、配列番号:9、配列番号:12、配列番号:14、配列番号:17、配列番号:293、配列番号:294、配列番号:295、配列番号:296、配列番号:297、配列番号:298、配列番号:299、配列番号:300、配列番号:301、配列番号:302、配列番号:303、配列番号:304、配列番号:305、配列番号:306、配列番号:307、配列番号:308、配列番号:309、配列番号:310及び配列番号:311から成る群から選択されるCDR3を有する軽鎖可変ドメイン；並びに、配列番号:18、配列番号:21、配列番号:23、配列番号:25、配列番号:28、配列番号:31、配列番号:34、配列番号:36、配列番号:37、配列番号:81、配列番号:312、配列番号:313、配列番号:314、配列番号:315、配列番号:316、配列番号:317、配列番号:318、配列番号:319、配列番号:320、配列番号:321、配列番号:322、配列番号:323、配列番号:324、配列番号:325、配列番号:326、配列番号:327、配列番号:328、配列番号:329、配列番号:330、配列番号:331、配列番号:332、配列番号:392、配列番号:333、配列番号:334、配列番号:335及び配列番号:336から成る群から選択されるCDR1；配列番号:19、配列番号:24、配列番号:26、配列番号:29、配列番号:32、配列番号:35、配列番号:38、配列番号:337、配列番号:338、配列番号:339、配列番号:340、配列番号:341、配列番号:342、配列番号:343、配列番号:344、配列番号:343、配列番号:345、配列番号:346、配列番号:347、配列番号:348、配列番号:349、配列番号:350、配列番号:351、配列番号:352、配列番号:353、配列番号:354、配列番号:355、配列番号:356、配列番号:357、配列番号:358、配列番号:359、配列番号:360、配列番号:361、配列番号:362、配列番号:363、配列番号:364、配列番号:365、配列番号:366及び配列番号:367から成る群から選択さ 20 30 40 50

れるCDR2；及び配列番号:20、配列番号:22、配列番号:27、配列番号:30、配列番号:33、配列番号:39、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:378、配列番号:379、配列番号:380、配列番号:381、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:390及び配列番号:391から成る群から選択されるCDR3を有する重鎖可変ドメイン。

【 0 0 4 4 】

別の実施態様では、本発明は以下の抗BAFF抗体分子を提供する：(a) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:1のCDR1、配列番号:2のCDR2及び配列番号:3のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:18のCDR1、配列番号:19のCDR2及び配列番号:20のCDR3を含むもの；(b) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:1のCDR1、配列番号:2のCDR2及び配列番号:4のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:21のCDR1、配列番号:19のCDR2及び配列番号:22のCDR3を含むもの；(c) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:1のCDR1、配列番号:2のCDR2及び配列番号:4のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:23のCDR1、配列番号:24のCDR2及び配列番号:20のCDR3を含むもの；(d) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:5のCDR1、配列番号:6のCDR2及び配列番号:7のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:25のCDR1、配列番号:26のCDR2及び配列番号:27のCDR3を含むもの；(e) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:5のCDR1、配列番号:8のCDR2及び配列番号:9のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:28のCDR1、配列番号:29のCDR2及び配列番号:30のCDR3を含むもの；(f) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:10のCDR1、配列番号:11のCDR2及び配列番号:12のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:31のCDR1、配列番号:32のCDR2及び配列番号:33のCDR3を含むもの；(g) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:13のCDR1、配列番号:6のCDR2及び配列番号:14のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:34のCDR1、配列番号:35のCDR2及び配列番号:27のCDR3を含むもの；(h) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:10のCDR1、配列番号:6のCDR2及び配列番号:7のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:36のCDR1、配列番号:26のCDR2及び配列番号:27のCDR3を含むもの；(i) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:15のCDR1、配列番号:16のCDR2及び配列番号:17のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:37のCDR1、配列番号:38のCDR2及び配列番号:39のCDR3を含むもの；(j) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:76のCDR1、配列番号:16のCDR2及び配列番号:17のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:37のCDR1、配列番号:38のCDR2及び配列番号:39のCDR3を含むもの；(k) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:77のCDR1、配列番号:16のCDR2及び配列番号:17のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:37のCDR1、配列番号:38のCDR2及び配列番号:39のCDR3を含むもの；(l) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:78のCDR1、配列番号:16のCDR2及び配列番号:17のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:37のCDR1、配列番号:38のCDR2及び配列番号:39のCDR3を含むもの；(m) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:79のCDR1、配列番号:16のCDR2及び配列番号:17のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:37のCDR1、配列番号:38のCDR2及び配列番号:39のCDR3を含むもの；(n) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:80のCDR1、配列番号:16のCDR2及び配列番号:17のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:37のCDR1、配列番号:38のCDR2及び配列番号:39のCDR3を含むもの；(o) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:5のCDR1、配列番号:8のCDR2及び配列番号:9のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:81のCDR1、配列番号:29のCDR2及び配列番号:30のCDR3を含むもの；(p) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:249のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:293のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:312のCDR1、配列番号:337のCDR2及び配列番号:368のCDR3を含むもの；(q) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:250のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:293のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:312のCDR1、配列番号:337のCDR2及び配列番号:368のCDR3を含むもの；(r) 軽鎖可変ドメインが、配列番号:251のCDR1、配列番号:277のCDR2及び配列番号:294のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:313のCDR1、配列番号:50

配列番号:329のCDR1、配列番号:358のCDR2及び配列番号:384のCDR3を含むもの；(nn)軽鎖可変ドメインが、配列番号:270のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:306のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:330のCDR1、配列番号:359のCDR2及び配列番号:385のCDR3を含むもの；(oo)軽鎖可変ドメインが、配列番号:271のCDR1、配列番号:289のCDR2及び配列番号:307のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:331のCDR1、配列番号:360のCDR2及び配列番号:385のCDR3を含むもの；(pp)軽鎖可変ドメインが、配列番号:261のCDR1、配列番号:285のCDR2及び配列番号:294のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:332のCDR1、配列番号:361のCDR2及び配列番号:386のCDR3を含むもの；(qq)軽鎖可変ドメインが、配列番号:272のCDR1、配列番号:289のCDR2及び配列番号:307のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:331のCDR1、配列番号:362のCDR2及び配列番号:385のCDR3を含むもの；(rr)軽鎖可変ドメインが、配列番号:266のCDR1、配列番号:287のCDR2及び配列番号:306のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:326のCDR1、配列番号:355のCDR2及び配列番号:383のCDR3を含むもの；(ss)軽鎖可変ドメインが、配列番号:270のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:306のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:330のCDR1、配列番号:359のCDR2及び配列番号:285のCDR3を含むもの；(tt)軽鎖可変ドメインが、配列番号:270のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:306のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:392のCDR1、配列番号:363のCDR2及び配列番号:387のCDR3を含むもの；(uu)軽鎖可変ドメインが、配列番号:273のCDR1、配列番号:276のCDR2及び配列番号:308のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:333のCDR1、配列番号:364のCDR2及び配列番号:388のCDR3を含むもの；(vv)軽鎖可変ドメインが、配列番号:274のCDR1、配列番号:290のCDR2及び配列番号:309のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:334のCDR1、配列番号:365のCDR2及び配列番号:389のCDR3を含むもの；(ww)軽鎖可変ドメインが、配列番号:275のCDR1、配列番号:291のCDR2及び配列番号:310のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:335のCDR1、配列番号:366のCDR2及び配列番号:390のCDR3を含むもの；及び(xx)軽鎖可変ドメインが、配列番号:258のCDR1、配列番号:292のCDR2及び配列番号:311のCDR3を含み、さらに重鎖可変ドメインが、配列番号:336のCDR1、配列番号:367のCDR2及び配列番号:391のCDR3を含むもの。

【0045】

別の実施態様では、抗BAFF抗体分子は、配列番号:82 - 97の任意のものの軽鎖可変領域、及び配列番号:100 - 115の任意のものの重鎖可変領域を含む。好ましい実施態様では、本発明は、配列番号:82/101、88/101、94/112又は93/114の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域の組合せを有するモノクローナル抗体を提供する。そのような可変領域をヒト定常領域と一緒にすることができる。

本発明の追加される実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒトBAFFの3形態全てを中和し、前記形態には、膜結合BAFF(mbBAFF)、可溶性三量体BAFF及び可溶性60量体BAFFが含まれる。特に、本発明の抗BAFF抗体分子はヒト可溶性60量体BAFFを中和する。さらにまた、本発明の抗BAFF抗体分子はヒト可溶性三量体BAFFを中和する。最後に、本発明の抗BAFF抗体分子はヒト膜結合BAFFを中和する。

さらに別の実施態様では、本発明は、配列番号:76、16及び17のCDR並びに配列番号:82の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化軽鎖可変ドメインと、配列番号:37、38及び39のCDR並びに配列番号:101の可変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子に関する。ある実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒト化モノクローナル抗体である。

さらに別の実施態様では、本発明は、配列番号:15、16及び17のCDR並びに配列番号:88の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク

10

20

30

40

50

領域を含むヒト化軽鎖可変ドメインと、配列番号:37、38及び39のCDR並びに配列番号:101の可変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子に関する。ある実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒト化モノクローナル抗体である。

【0046】

さらに別の実施態様では、本発明は、配列番号:5、8及び9のCDR並びに配列番号:94の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化軽鎖可変ドメインと、配列番号:81、29及び30のCDR並びに配列番号:112の可変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子に関する。ある実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒト化モノクローナル抗体である。

さらに別の実施態様では、本発明は、配列番号:5、8及び9のCDR並びに配列番号:93の可変ドメイン軽鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化軽鎖可変ドメインと、配列番号:81、29及び30のCDR並びに配列番号:114の可変ドメイン重鎖アミノ酸配列のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも90%同一、少なくとも93%同一又は少なくとも95%同一のアミノ酸配列を有するフレームワーク領域を含むヒト化重鎖可変ドメインを含む抗BAFF抗体分子に関する。ある実施態様では、抗BAFF抗体分子はヒト化モノクローナル抗体である。

具体的な実施態様では、これら例示的な免疫グロブリン間でCDR領域が取替えられたキメラ抗体は有用な抗体をもたらしうることが意図される（すなわち、例えばマウス抗体又は前記から誘導されるヒト化抗体のあるものの1つ又は2つのCDRを別のマウス抗体又は前記から誘導されるヒト化抗体の類似のCDRで取替える）。

【0047】

ある種の実施態様では、ヒト化抗BAFF抗体は抗体フラグメントである。多様な抗体フラグメントが上記で一般的に考察され、抗体フラグメントの生成のために開発されてきた技術が存在する。フラグメントは、完全な抗体のタンパク分解消化により誘導することができる（例えば以下を参照されたい：Morimoto et al., 1992, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117; and Brennan et al., 1985, Science 229:81）。また別には、フラグメントは組換え宿主細胞から直接生成することができる。例えば、Fab'-SHフラグメントを大腸菌（*E. coli*）から直接回収し、さらに化学的に連結させてF(ab')₂フラグメントを形成できる（例えば以下を参照されたい：Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167）。別のアプローチでは、F(ab')₂フラグメントは組換え宿主細胞培養から直接単離することができる。抗体フラグメントを生成する他の技術は当業者には明白であろう。したがって、ある特徴では、本発明は、本明細書に記載のCDRを含む抗体フラグメント、特に本明細書に記載するL-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及びH-CDR3の組み合わせの1つを提供する。さらに別の特徴では、本発明は、本明細書に記載の可変領域を含む抗体フラグメント、例えば本明細書に記載の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域の組み合わせの1つを提供する。

いくつかの実施態様では、抗体又は抗体フラグメントは、エフェクター機能を媒介する定常領域を含む。定常領域は、BAFF発現標的細胞に対して、抗体依存細胞性細胞傷害（ADCC）、抗体依存細胞性食作用（ADCP）及び/又は補体依存細胞傷害（CDC）応答を提供することができる。エフェクタードメインは例えばIg分子のFc領域でありうる。

該抗体のエフェクタードメインは任意の適切な脊椎動物種及びアイソタイプに由来しうる。種々の動物種のアイソタイプはエフェクター機能の媒介能力が異なる。例えば、ヒト免疫グロブリンのCDC及びADCC/ADCP媒介能力は、一般的にそれぞれIgM > IgG₁ > IgG₃ > IgG₂ > IgG₄及びIgG₁ > IgG₃ > IgG₂ / IgM / IgG₄の順である。ネズミ免疫グロブリンは、一般的に

10

20

30

40

50

CDC及びADCC/ADCPをそれぞれネズミ IgM > IgG₃ > IgG_{2b} > IgG_{2a} > IgG₁及びIgG_{2b} > IgG_{2a} > IgG₁ > IgG₃の順で媒介する。別の例では、ネズミ IgG_{2a}はADCCを媒介するが、ネズミ IgG_{2a}及びIgMはCDCを媒介する。

【 0 0 4 8 】

抗体改变

ヒト化抗BAFF抗体及び薬剤は、当該ヒト化抗BAFF抗体又はその抗原結合フラグメントの修正を含むことができる。例えば、エフェクター機能に関して抗体を改変し、したがって癌治療での抗体の有効性を強化することを所望できる。そのような改変の1つはFc領域へのシステイン残基の導入であり、それによってこの領域内の鎖間ジスルフィド結合形成を可能にする。したがって、生成されたホモダイマー抗体は内在化性能が改善され、及び/又は補体媒介細胞殺滅及び/又は抗体依存細胞性細胞傷害(ADCC)が高められる。例えば以下を参照されたい: Caron et al., 1992, J. Exp Med. 176:1191-1195; 及びShopes, 1992, J. Immunol. 148:2918-2922。抗腫瘍活性が強化されたホモダイマー抗体もまた、Wolffらが記載したように異種二官能性交差リンカーを用いて調製できる(Wolff et al., 1993, Cancer Research 53: 2560-2565)。また別には、二重Fc領域を含むように抗体を操作して、当該抗体の補体溶解及びADCC性能を強化することができる。以下を参照されたい: Stevenson et al., 1989, Anti-Cancer Drug Design 3: 219-230。

ADCCを支持する能力が改善された抗体が、それらのFc領域のグリコシル化パターンを改変することによって生成された。前記は、C_{H2}ドメイン内のアスパラギン残基(N297)における抗体のグリコシル化が、ADCCの前提条件であるIgGとFc受容体との間の相互作用に必要とされるために可能である。グリコシル化が改変された(例えば二分化N-アセチルグルコサミンの増加又はフコースの減少)抗体を発現するように宿主細胞株が操作された。フコースの減少は、二分化N-アセチルグルコサミンの存在を高めるよりもADCC活性のより強い強化を提供する。さらにまた、低フコース抗体によるADCCの強化はFc RIIIaV/F多形性に依存しない。

【 0 0 4 9 】

抗体Fc領域のアミノ酸配列の改変は、ADCC強化のためのグリコシル化操作の代替法である。ヒトIgG₁上のFc受容体の結合部位が広範囲の変異分析によって決定された。これによって、Fc RIIIaに対する結合親和性の増強及びin vitroのADCCの強化を示すFc変異を有するヒト化IgG₁抗体が創出された。加えて、結合特性の多数が様々に並べ替えられたFc変種が得られた(例えば特定のFc受容体との結合は改善され、一方、他のFc受容体との結合は変化しないか又は低下する)。

別の特徴には、細胞傷害性作用因子(例えば化学療法剤、毒素(例えば細菌、菌類、植物、又は動物起源の酵素的に活性な毒素又はそのフラグメント))又は放射性同位元素と複合物を形成したヒト化抗体又はそのフラグメントを含む免疫複合物が含まれる。

そのような免疫複合物の生成で有用な化学療法剤は上記に記載された。有用な免疫複合物を形成するために用いることができる酵素的に活性な毒素及びそのフラグメントには以下が含まれる:ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合性の活性フラグメント、外毒素A鎖(シュードモナス・アエルギノーザ(*Pseudomonas aeruginosa*)由来)、リシンA鎖、アルビンA鎖、モデシンA鎖、アルファ-サルシン、アレウリテス・フォルジイ(*Aleurites fordii*)タンパク質、ジアンシンタンパク質、フィトラカ・アメリカナ(*Phytolaca americana*)タンパク質(PAPI、PAPII、及びPAP-S)、モモルジカ・チャランチア(*Momordica charantia*)阻害剤、クルシン、クロチン、サパオナリア・オフィシナリス(*Sapadonia officinalis*)阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、トリコテセン類など。多様な放射性核種がヒト化抗BAFF抗体放射能複合物の製造に利用できる。例には²¹²Bi、¹³¹I、¹³¹In、⁹⁰Y及び¹⁸⁶Reが含まれる。

【 0 0 5 0 】

ヒト化抗BAFF抗体と細胞傷害性作用因子又は化学療法剤の複合物化は、例えば以下の多様な二官能性タンパク質結合剤を用いて公知の方法によって実施できる:N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオール)プロピオネート(SPDP)、イミノチオレン(IT)、イミ

10

20

30

40

50

ドエステルの二官能性誘導体（例えばジメチルアジピミデートHCL）、活性エステル（例えばジスクシンイミジルスペレート）、アルデヒド（例えばグルタルアルデヒド）、ビス-アジド化合物（例えばビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサンジアミン）、ビス-ジアゾニウム誘導体（例えばビス(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えばトルエン2,6-ジイソシアネート）、及びビス-活性フッ素化合物（例えば1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン）。例えば、リシン免疫毒素はVitettaらが記載したように調製できる（Vitetta et al., 1987, *Science* 238:1098）。¹⁴C標識1-イソチオシアネートベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸（MX-DTPA）は、放射性核種と抗体との複合物形成のための例示的なキレート剤である。複合物はまた切断可能なリンカーを用いて形成できる。

10

【0051】

本明細書で開示するヒト化抗BAFF抗体はまた免疫リポソームとして処方できる。抗体を含むリポソームは当業界で公知の方法、例えば以下に記載されたものによって調製される：Epstein et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:3688；Hwang et al., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4030；及び米国特許4,485,045号及び4,544,545号。

循環時間が延長されたリポソームは、例えば米国特許5,013,556号に開示されている。

特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール及びPEG-誘導ホスファチジルエタノールアミン（PEG-PE）を含む脂質組成物を用いる逆相蒸発法によって生成できる。リポソームを指定のポアサイズのフィルターから押し出して、所望の直径を有するリポソームが得られる。Martinら（Martin et al., 1982, *J. Biol. Chem.* 257:286-288）が記載したように、ジスルフィド鎖間相互作用を介して本明細書に開示する抗体のFab'フラグメントとリポソームとの複合物を形成させることができる。化学療法剤（例えばドキソルビシン）を場合によってリポソーム内に加える。例えば以下を参照されたい：Gabizon et al., 1989, *J. National Cancer Inst.* 81(19):1484。

20

本明細書に記載及び開示した抗体はまた、抗体とプロドラッグ活性化酵素との複合物を形成することによってADEPT（抗体誘導酵素プロドラッグ療法（Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy））手順で用いることができる（前記酵素はプロドラッグ（例えばペプチジル化学療法剤）を活性な抗癌剤に変換する）（例えば以下を参照されたい：WO 81/01145、WO 88/07378及び米国特許4,975,278号）。ADEPTに有用な免疫複合物の酵素成分は、プロドラッグをそのより活性な細胞傷害形に変換する態様でプロドラッグに作用することができる酵素である。ADEPTで有用な特異的酵素には以下が含まれる（ただしこれらに限定されない）：リン酸含有プロドラッグを遊離薬剤に変換するアルカリホスファターゼ；硫酸含有プロドラッグを遊離薬剤に変換するアリールスルファターゼ；非毒性5-フルオロシトシンを抗癌剤5-フルオロウラシルに変換するシトシンデアミナーゼ；プロテアーゼ、例えばセラチアプロテアーゼ、テルモリシン、スプチリシン、カルボキシペプチダーゼ及びカテプシン（例えばカテプシンB及びL）（ペプチド含有プロドラッグを遊離薬剤に変換する）；D-アラニルカルボキシペプチダーゼ（D-アミノ酸置換基を含むプロドラッグを変換する）；炭水化物切断酵素、例えば-D-ガラクトシダーゼ及びノイラミニダーゼ（グリコシル化プロドラッグを遊離薬剤に変換する）；ラクタムで誘導されたプロドラッグを遊離薬剤に変換する-D-ラクタマーゼ；及びペニシリナミダーゼ、例えばペニシリンVアミダーゼ又はペニシリングアミダーゼ（それらのアミン窒素でそれぞれフェノキシアセチル又はフェニルアセチル基により誘導された薬剤を遊離薬剤に変換する）。また別には、酵素活性を有する抗体（“アブザイム”）を用いてプロドラッグを活性な遊離薬剤に変換することができる（例えば以下を参照されたい：Massey, 1987, *Nature* 328: 457-458）。抗体-アブザイム複合物は、アブザイムを腫瘍細胞集団にデリバリーする公知の方法、例えば酵素をヒト化抗BAFF抗体/異種二官能性架橋試薬（上記で考察）に共有結合させることによって調製できる。また別には、本明細書に開示の抗体の少なくとも抗原結合領域と上記考察の酵素の少なくとも機能的に活性な部分とが連結されたものを含む融合タンパク質を、組換えDNA技術を用いて構築してもよい（例えば以下を参照されたい：Neuberg et al., 1984, *Nature* 312:604-608）。

30

40

50

【0052】

ある種の実施態様では、完全な抗体ではなくヒト化抗BAFF抗体フラグメントを用いて、例えば組織貫通を高めることが所望されうる。その血清半減期を延長するために、抗体フラグメントの改変が所望されうる。前記は、例えば、サルベージ受容体結合エピトープの該抗体フラグメントへの取り込みによって達成できる。ある方法では、抗体フラグメントの適切な領域を改変するか、又はエピトープをペプチドタグに取り込み、続いて前記をDNA合成又はペプチド合成によって抗体フラグメントの末端又は中央に融合させることができ（例えばWO 96/32478を参照されたい）。

他の実施態様では、ヒト化抗BAFF抗体の共有結合性改変もまた含まれる。共有結合性改変は、システイン残基、ヒスチジル残基、リシニル及びアミノ末端残基、アルギニル残基、チロシル残基、カルボキシル側鎖基（アスパルチル又はグルタミル）、グルタミニル及びアスパラギニル残基、又はセリル若しくはスレオニル残基の改変を含む。別のタイプの共有結合性改変は、グリコシドと抗体の化学的若しくは酵素的結合を必要とする。そのような改変は、適用しうる利場合には、抗体の化学的合成によって又は抗体の酵素的若しくは化学的切断によって実施できる。抗体の他のタイプの共有結合性改変は、抗体の標的アミノ酸残基を有機誘導剤（選択した側鎖又はアミノ若しくはカルボキシ末端残基と反応できる）と反応させることによって当該分子に導入できる。

抗体に存在する任意の炭水化物部分の除去は化学的又は酵素的に達成できる。化学的な脱グリコシル化は文献に記載されている（Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52；及びEdge et al., 1981, Anal. Biochem., 118:131）。抗体の炭水化物部分の酵素的切断は、Thotakuraら（Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350）が記載したように多様なエンドグリコシダーゼ及びエキソグリコシダーゼの使用によって達成できる。

有用な共有結合性改変の他のタイプは、以下の文献の1つ以上で示される態様での該抗体と多様な非タンパク質性ポリマー（例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール又はポリオキシアルキレン）の1つとの連結を含む：米国特許4,640,835号、4,496,689号、4,301,144号、4,670,417号、4,791,192号及び4,179,337号。

【0053】

ヒト化及びアミノ酸配列変種

抗BAFF抗体のアミノ酸配列変種は、適切なヌクレオチド変化を抗BAFF抗体DNAに導入することによって、又はペプチド合成によって調製することができる。そのような変種には、例えば、本明細書の例示の抗BAFF抗体のアミノ酸配列内の残基における欠失及び/又は挿入及び/又は置換が含まれる。欠失、挿入及び置換を任意に組み合わせて最終構築物に到達できるが、ただし最終構築物が所望の特徴を保有することを条件とする。アミノ酸変更はまた、ヒト化又は変種抗BAFF抗体の翻訳後プロセスを改変することができる（例えばグリコシル化部位の数又は位置の変更）。

変異導入のための好ましい位置である抗BAFF抗体の一定の残基又は領域を同定する有用な方法は、CunninghamとWellsが記載した“アラニン走査変異導入”と称される（Cunningham and Wells, Science, 244:1081-1085, 1989）。この場合、標的残基又は標的残基群が同定され（例えば荷電残基、例えばArg、Asp、His、Lys及びGlu）、中性又は陰性荷電アミノ酸（典型的にはアラニン）によって入れ替えられて、当該アミノ酸とBAFF抗原との相互作用に影響を与える。その後、置換に対して機能的感受性を示すそれらアミノ酸の位置を、当該置換位置に又は当該置換位置のためにさらに別の変種又は他の変種を導入することによって精選する。したがって、アミノ酸配列変動を導入するための位置は予め決定されるが、一方、変異それ自体の性質を予め決定する必要はない。

【0054】

アミノ酸配列の挿入には、1残基から百以上の残基を含むポリペプチドの長さに及ぶアミノ末端及び/又はカルボキシ末端融合の他に、一アミノ酸残基又はマルチアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例には、エピトープタグに融合された抗BAFF抗体が含まれる。抗BAFF抗体分子の他の挿入変種には、抗体の血清半減期を延長する酵素又はボ

10

20

30

40

50

リペプチドのBAFF抗体のN末端又はC末端への融合が含まれる。

別のタイプの変種はアミノ酸置換変種である。これらの変種は、抗BAFF抗体分子中の少なくとも1つのアミノ酸残基が除去され、その場所に異なる残基が挿入されている。置換変異導入のための最も重要な位置には超可変領域が含まれるが、FR改変もまた意図される。保存的置換は、“好ましい置換”的表題の下に下記に示されている。そのような置換が生物学的活性に変化を生じる場合には、より実質的な変更（“例示的置換”と呼ぶ）が、或いはアミノ酸クラスへの言及として下記でさらに述べるように導入され、生成物をスクリーニングすることができる。

【0055】

本来の残基	例示的置換	好ましい置換
Ala (A)	val;leu;ile	val
Arg (R)	lys;gln;asn	lys
Asn (N)	gln;his;asp;lys;arg	gln
Asp (D)	glu;asn	glu
Cys (C)	ser;ala	ser
Gln (Q)	asn;glu	asn
Glu (E)	asp;gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	arg;asn;gln;lys	arg
Ile (I)	leu;val;met;ala;phe;norleucine	leu
Leu (L)	ile;norleucine;val;met;ala;phe	ile
Lys (K)	arg;gln;asn	arg
Met (M)	leu;phe;ile	leu
Phe (F)	tyr;leu;val;ile;ala	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr;phe	tyr
Tyr (Y)	phe;trp;thr;ser	phe
Val (V)	leu;ile;met;phe;ala;norleucine	leu

10

20

30

【0056】

タンパク質化学では、抗体の生物学的特性は、(a)置換領域のポリペプチド骨格の構造（例えばシート又はヘリックス構造として）、(b)標的部位の分子の荷電又は疎水性、又は(c)側鎖の大きさの維持において置換の影響が顕著に相違する置換を選択することによって完成させうることが一般的に認められている。天然に存在する残基は共通の側鎖特性に基づいて以下のように分類できる：

- (1) 疎水性：ノルロイシン、met、ala、val、ile；
- (2) 中性親水性：cys、ser、thr；
- (3) 酸性：asp、glu；
- (4) 塩基性：asn、gln、his、lys、arg；
- (5) 鎮の方向性に影響する残基：gly、pro；及び
- (6) 芳香族：trp、tyr、phe。

40

非保存的置換は、これらのクラスのメンバーを別のクラスと交換することを必要とするであろう。

ヒト化又は変種抗BAFF抗体の適切な立体配座の維持に必要とされるいのシスティン残基もまた、一般的にはセリンと置換して、分子の酸化安定性を改善し、異常な架橋を防止し、又は細胞傷害性若しくは細胞増殖抑制性化合物との複合物形成確定点を提供することができる。逆に、システィン結合を抗体に付加してその安定性を改善することができる（特に、抗体が例えFvフラグメントのような抗体フラグメントである場合）。

50

【0057】

置換変種のあるタイプは親抗体（例えばヒト化抗体又はヒト抗体）の1つ以上の超可変領域残基の置換を必要とする。一般的には、更なる開発のために選択される作出変種は、それらが作出される親抗体と比較して改善された生物学的特性を有するであろう。そのような置換変種を作出する便利な方法は、ファージディスプレーを用いる親和性成熟である。略記すれば、超可変領域のいくつかの位置（例えば6-7位置）を変異させて、各位置で全ての可能なアミノ酸置換を作出する。このようにして生成された抗体変種は、纖維状ファージ粒子から各粒子に収納されたM13の遺伝子III生成物との融合物として一価態様でディスプレーされる。続いてファージディスプレー変種をそれらの生物学的活性（例えば結合親和性）についてスクリーニングする。変更のための超可変領域の候補位置を同定するために、アラニン走査変異導入を実施して、抗原結合に顕著に寄与する超可変領域残基を同定できる。また別に、或いはさらに加えて、抗原抗体複合体の結晶構造を解析して、抗体とヒトBAFFとの接触点を同定することは有益でありうる。そのような接触残基及び近傍残基は、本明細書の精巧な技術による置換のための候補である。いったんそのような変種が作出されたら、変種パネルを本明細書に記載するようにスクリーニングし、1つ以上の関連アッセイで優れた特性を有する抗体を更なる開発のために選別することができる。

10

【0058】

抗体のアミノ酸変種の別のタイプは、抗体の本来のグリコシル化パターンを改変する。“改変する”は、抗体で見出される1つ以上の炭水化物部分の欠失、及び/又は抗体に存在しない1つ以上のグリコシル化部位の付加を意味する。いくつかの実施態様では、本発明の抗体を改変してグリコシル化部位を付加することを所望できる。抗体のグリコシル化は典型的にはN-結合又はO-結合のどちらかである。N-結合は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。トリペプチド配列（アスパラギン-X-セリン及びアスパラギン-X-スレオニン（Xはプロリン以外の任意のアミノ酸））は、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列である。したがって、ポリペプチド中のこれらのトリペプチド配列の存在は潜在的なグリコシル化部位を作り出す。O-結合グリコシル化は、糖類（N-アセチルガラクトサミン、ガラクトース又はキシロース）の1つの、ヒドロキシアミノ酸（もっとも好ましくはセリン又はスレオニンであるが、5-ヒドロキシプロリン又は5-ヒドロキシリルセリンもまた用いることができる）との結合を指す。したがって、あるタンパク質（例えば抗体）をグリコシル化するために、タンパク質のアミノ酸配列を操作して、1つ以上の上記記載のトリペプチド配列を保持させる（N-結合グリコシル化部位のため）。この改変はまた、本来の抗体配列への1つ以上のセリン又はスレオニン残基の付加又は前記による置換でありうる（O-結合グリコシル化部位のため）。

20

抗BAFF抗体のアミノ酸配列変種をコードする核酸配列は、当業界で公知の多様な方法によって調製される。これらの方法には、天然の供給源からの単離（天然に存在するアミノ酸配列変種の場合）又はオリゴヌクレオチド媒介（又は位置指定）変異導入による調製、PCR変異導入、及び抗BAFF抗体の以前に調製した変種又は非変種型のカセット変異導入が含まれるが、ただし前記に限定されない。

30

【0059】

ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、及び組換え方法

40

他の実施態様は、ヒト化抗BAFF抗体をコードする配列を含む単離ポリヌクレオチド、ベクター、及び当該ポリヌクレオチドを含む宿主細胞、並びに該ヒト化抗体を生成するための組み換え技術を包含する。単離ポリヌクレオチドは抗BAFF抗体の所望される任意の形態をコードすることができ、前記には、例えば完全長モノクローナル抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFvフラグメント、ジアボディ、線状抗体、単鎖抗体分子、及び抗体フラグメントから形成されるマルチ特異的抗体が含まれる。

ある実施態様では、本発明は、以下の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域の組み合わせを含む単離ポリヌクレオチドを提供する：配列番号：40/58、42/60、44/62、46/64、48/66、50/68、52/70、54/72、56/74、118/182、120/184、122/186、124/188、126/190、128/192、130/194、132/196、134/198、136/200、138/202、140/204、142/206、144/208、146/210

50

、148/212、150/214、152/216、154/218、156/220、158/222、160/224、162/226、164/228、166/230、168/232、170/236、172/237、172/239、174/241、176/243、178/245、又は180/247。

いくつかの実施態様は、配列番号:82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96又は97のいずれかのアミノ酸配列を有する抗体又は抗体フラグメントの軽鎖可変領域をコードする配列を含む単離ポリヌクレオチドを含む。そのようなアミノ酸配列をコードする例示的ポリヌクレオチド配列は、配列番号:234、392、393及び394である。

他の実施態様は、配列番号:100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114又は115のいずれかのアミノ酸配列を有する抗体又は抗体フラグメントの重鎖可変領域をコードする配列を含む単離ポリヌクレオチドを含む。そのようなアミノ酸配列をコードする例示的ポリヌクレオチド配列は、配列番号:395、396及び397である。
10

。

【 0 0 6 0 】

ある実施態様では、単離ポリヌクレオチドは以下を含む:軽鎖可変領域が配列番号:234であり重鎖可変領域が配列番号:396であるもの、軽鎖可変領域が配列番号:393であり重鎖可変領域が配列番号:396であるもの、軽鎖可変領域が配列番号:395であり重鎖可変領域が配列番号:397であるもの、又は軽鎖可変領域が配列番号:394であり重鎖可変領域が配列番号:398であるもの。

ヒト化抗BAFF抗体又はそのフラグメント若しくは鎖をコードする配列を含むポリヌクレオチドを当業界で公知の1つ以上の調節配列又は制御配列に融合させ、さらに当業界で公知の適切な発現ベクター又は宿主細胞に収納することができる。重鎖又は軽鎖可変ドメインをコードするポリヌクレオチド分子の各々を、定常ドメイン（例えばヒト定常ドメイン）をコードするポリヌクレオチド配列と別個に融合させて完全な抗体を作製することができる。また別には、ポリヌクレオチド又はその部分を一緒に融合させて、単鎖抗体の作製のための鋳型を提供することができる。
20

組換え体生成のために、抗体をコードするポリヌクレオチドを、クローニング（DNAの増幅）用又は発現用の複製可能なベクターに挿入する。組換え抗体発現のために多くの適切なベクターが利用可能である。ベクター成分は一般的に以下の1つ以上を含む（ただしこれらに限定されない）：シグナル配列、複製起点、1つ以上のマーカー遺伝子、エンハンサー要素、プロモーター、及び転写終了配列。
30

【 0 0 6 1 】

ヒト化抗BAFF抗体はまた融合ポリペプチドとして生成でき、前記では、抗体は異種ポリペプチド（例えばシグナル配列、又は成熟タンパク質若しくはポリペプチドのアミノ末端に特異的切断配列を有する他のポリペプチド）と融合される。選択される異種シグナル配列は、典型的には宿主細胞によって認識され処理される（すなわちシグナルペプチダーゼによって切断される）ものである。ヒト化抗BAFF抗体シグナル配列を認識及び処理しない原核宿主細胞については、シグナル配列は原核細胞シグナル配列に置換できる。当該シグナル配列は、例えばアルカリホスファターゼ、ペニシリナーゼ、リポタンパク質、耐熱性エンテロトキシンIIリーダーなどでありうる。酵母分泌については、自然のままのシグナル配列を、例えば酵母のインベルターゼアルファ因子（サッカロミセス（*Saccharomyces*）及びクルイベロミセス（*Kluyveromyces*）-因子リーダーを含む）、酸性ホスファターゼ、*C. albicans* (*C. albicans*) のグルコアミラーゼ、又はW090/13646に記載のシグナルから得られるリーダーで置換できる。哺乳動物細胞では、哺乳動物シグナル配列がウイルス性分泌リーダー（例えば単純疱疹ウイルスgDシグナル）と同様に用いることができる。そのような前駆体領域のためのDNAを、ヒト化抗BAFF抗体をコードするDNAにリーディングフレーム中で連結する。
40

【 0 0 6 2 】

発現及びクローニングベクターは、選択した1つ以上の宿主細胞で当該ベクターの複製を可能にする核酸配列を含む。一般的には、クローニングベクターではこの配列は、当該ベクターを宿主の染色体DNAから独立して複製することを可能にする配列であり、複製起
50

点又は自律的複製配列を含む。そのような配列は、多様な細菌、酵母及びウイルスについて良く知られている。プラスミドpBR322の複製起点はほとんどのグラム陰性細菌に適切であり、2- プラスミドの起点は酵母に適切であり、多様なウイルス性起点 (SV40、ポリオーマ、アデノウイルス、VSV及びBPV) は哺乳動物細胞中のクローニングベクターに有用である。一般的には、複製成分の起点は哺乳動物の発現ベクターには必要ではない (SV40の起点は典型的には前記が単に初期プロモーターを含むという理由のために用いることができる)。

発現及びクローニングベクターは選別可能マークターを含み、発現の認定を促進することができる。典型的な選別可能マークター遺伝子は、抗生物質又は他の毒素 (例えばアンピシリン、ネオマイシン、メトトレキセート又はテトラサイクリン) に対する耐性を付与するタンパク質、或いはまた別には補完栄養要求性欠損タンパク質、又は他の選択肢では複合培地に存在しない特別な栄養素を供給するタンパク質をコードする (例えば杆菌のためのD-アラニンラセマーゼをコードする遺伝子)。

【 0 0 6 3 】

選別案の一例は宿主細胞の増殖を停止させる薬剤を利用する。異種遺伝子で首尾よく形質転換された細胞は、薬剤耐性を付与するタンパク質を產生し、したがって選別レジメンで生存する。そのような優性選別の例は、ネオマイシン、ミコフェノール酸及びヒグロマイシンのような薬剤を用いる。哺乳動物細胞のための通例的な選別可能マークターは、ヒト化抗BAFF抗体の取得にコンピテントな細胞の同定を可能にするもの、例えばDHFR (ジヒドロフォレートレダクターゼ)、チミジンキナーゼ、メタロチオネイン-I及びII (例えば靈長類メタロチオネイン遺伝子)、アデノシンデアミナーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼなどである。DHFR選別遺伝子で形質転換された細胞は、形質転換体の全てをメトトレキセート (Mtx) (DHFRの競合的アンタゴニスト) を含む培地で培養することによってまず初めに同定される。野生型DHFRを用いるときの適切な宿主細胞は、DHFR活性欠損のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株 (例えばDG44) である。

また別には、抗BAFF抗体、野生型DHFRタンパク質及び別の選別可能マークター (例えばアミノグリコシド3'-ホスホトランスフェラーゼ (APH)) をコードするDNA配列で形質転換又は共同形質転換された宿主細胞 (特に内因性DHFRを含む野生型宿主) は、選別可能マークター (例えばアミノグリコシド系抗生物質 (例えばカナマイシン、ネオマイシン又はG418)) のための選別薬剤を含む培地で細胞を増殖させることによって選別できる (例えば米国特許4,965,199号参照)。

【 0 0 6 4 】

宿主細胞として酵母細胞で組換え体生成を実施する場合は、酵母プラスミドYRp7 (Stinchcomb et al., 1979, *Nature* 282: 39) に存在するTRP1遺伝子を選別可能マークターとして用いることができる。TRP1遺伝子は、トリプトファン中で増殖する能力を欠く酵母変異株 (例えばATCC 44076又はPEP4-1) のための選別マークターを提供する (Jones, 1977, *Genetics* 85:12)。酵母宿主細胞ゲノム中のtrp1変異箇所の存在は、トリプトファンの非存在下での増殖によって形質転換を検出するための効果的な環境を提供する。同様に、Leu2 p-欠損酵母株 (例えばATCC 20,622及び38,626) はLEU2遺伝子を保持する公知のプラスミドによって補完される。

加えて、1.6 μm環状プラスミドpKD1から誘導されたベクターをクルイベロミセス酵母の形質転換に用いることができる。また別に、組換えウシキモシンの大規模製造のための発現系がK. ラクチス (K. lactis) について報告された (Van den Berg, 1990, *Bio/Technology* 8:135)。クルイベロミセスの工業用株による成熟組換えヒト血清アルブミンの分泌のための安定的マルチコピー発現ベクターもまた開示されている (Fleer et al., 1991, *Bio/Technology* 9:968-975)。

発現及びクローニングベクターは通常プロモーターを含み、前記プロモーターは宿主生物によって認識され、さらに抗BAFF抗体又はそのポリペプチド鎖に作動できるように連結される。原核細胞宿主とともに用いるために適切なプロモーターには、phoAプロモーター、-ラクタマーゼ及びラクトースプロモーター系、アルカリホスファターゼ、トリプト

10

20

30

40

50

ファン(*trp*)プロモーター系、及びハイブリッドプロモーター(例えば*tac*プロモーター)が含まれる。他の公知の細菌性プロモーターもまた適切である。細菌系で使用されるプロモーターはまたシャイン-ダルガーノ(S.D.)配列を含むであろう(前記はヒト化抗BAF抗体をコードするDNAに作動できるように連結される)。

【0065】

多くの真核細胞プロモーター配列が知られている。実質的に全ての真核細胞遺伝子が、転写開始部位より約25から30塩基上流に配置されるAT-富裕領域を有する。多くの遺伝子の転写開始より70から80塩基上流で見出される別の配列はCNCAT(Nは任意のヌクレオチド)である。たいての真核細胞遺伝子の3'末端にはAATAAA配列が存在する(前記はコード配列の3'末端へのポリAテールの付加のためにシグナルでありうる)。これら配列のいずれも真核細胞発現ベクターに適切に挿入される。10

酵母宿主とともに使用される適切なプロモーター配列の例には、3-ホスホグリセレートキナーゼ又は他の解糖酵素、例えばエノラーゼ、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、ヘキソキナーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、3-ホスホグリセレートムターゼ、ピルビン酸キナーゼ、トリオセホスフェートイソメラーゼ、ホスホグルコースイソメラーゼ、及びグルコキナーゼが含まれる。

誘導性プロモーターは、増殖条件によって転写が制御されるという付加的利点を有する。前記には、アルコールデヒドロゲナーゼ2、イソチトクロームC、酸ホスファターゼ、窒素代謝関連派生酵素、メタロチオネイン、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、及びマルトース及びガラクトース利用に必要な酵素のための酵母プロモーター領域が含まれる。酵母発現で使用される適切なベクター及びプロモーターはEP73,657にさらに記載されている。酵母のエンハンサーもまた酵母プロモーターとともに有利に用いられる。20

【0066】

哺乳動物宿主細胞中のベクターのヒト化抗BAFF抗体の転写は、例えば、ウイルス(例えばポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス(例えばアデノウイルス2)、ウシパピローマウイルス、トリ肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、B型肝炎ウイルス及びシミアンウイルス40(SV40))のゲノムから得られるプロモーター、異種哺乳動物プロモーター(例えばアクチンプロモーター又は免役グロブリンプロモーター)から得られるプロモーター、又は熱ショックプロモーターから得られるプロモーターによって制御される(ただしそのようなプロモーターが宿主細胞系に適合することを条件とする)。30

SV40ウイルスの初期及び後期プロモーターは、SV40制限フラグメントとして簡便に入手される(前記フラグメントはまたSV40ウイルス複製起点を含む)。ヒトサイトメガロウイルスの最初期プロモーターはHindIII制限フラグメントとして簡便に入手される。ベクターとしてウシパピローマウイルスを用いる哺乳動物宿主でのDNA発現系は米国特許4,419446号に開示されている。この系の改変は米国特許4,601,978号に記載されている。Reyesらの文献もまた参照されたい: Reyes et al., 1982, Nature 297:598-601(前記文献は、単純疱疹ウイルスのチミジンキナーゼプロモーターの制御下でのマウス細胞におけるヒトp-インターフェロンcDNAの発現を開示する)。また別には、ラウス肉腫ウイルスのロングターミナルリピートをプロモーターとして用いることができる。40

組換え体発現ベクターで用いることができる別の有用なエレメントはエンハンサー配列であり、前記は、ヒト化抗BAFF抗体をコードするDNAの高等真核細胞による転写を高めるために用いられる。今では哺乳動物遺伝子由来の多くのエンハンサー配列が知られている(例えばグロビン、エラスターーゼ、アルブミン、-フェトプロテイン及びインスリン)。しかしながら典型的には真核細胞ウイルス由来のエンハンサーが用いられる。例には、複製起点の左側(bp100-270)のSV40エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーター-エンハンサー、複製起点の左側のポリオーマエンハンサー、及びアデノウイルスエンハンサーが含まれる。真核細胞プロモーターの活性化のための強化エレメントの記載については以下もまた参照されたい: Yaniv, 1982, Nature 297:17-18。エンハンサーは、ヒ50

ト化抗BAFF抗体コード配列に対して5'又は3'の位置でベクターにスプライスすることができる(しかし好ましくはプロモーターの5'位置に配置される)。

【0067】

真核宿主細胞(酵母、菌類、昆虫、植物、動物、ヒト、又は他の多細胞生物由来の有核細胞)で用いられる発現ベクターはまた、転写終了及びmRNA安定化のために必要な配列を含むことができる。そのような配列は通常、真核細胞の若しくはウイルスのDNA又はcDNAの5'(及び場合によって3')非翻訳領域から入手できる。これらの領域は、抗BAFF抗体をコードするmRNAの非翻訳部分中のポリアデニル化部分として転写されるヌクレオチドセグメントを含む。ある有用な転写終了成分はウシ成長ホルモンポリアデニル化領域である(WO94/11026及びその中に開示される発現ベクターを参照されたい)。いくつかの実施態様では、ヒト化抗BAFF抗体はCHEF系を用いて発現できる(例えば米国特許5,888,809号を参考されたい(前記文献の開示は参考により本明細書に含まれる))。

本明細書のベクター中のDNAのクローニング及び発現のために適切な宿主細胞は、上記に記載の原核細胞、酵母又は高等真核細胞である。この目的に適切な原核細胞には以下が含まれる:真性細菌、例えばグラム陰性又はグラム陽性菌、例えば腸内細菌科、例えばエシェリキア属(例えば大腸菌)、エンテロバクター属、エルウェイニア属、クレブシーラ属、プロテウス属、サルモネラ属(例えばネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*))、セラチア属(例えば靈菌(*Serratia marcescans*))、及び赤痢菌属の他にバシルス属(例えば枯草菌(*Bacilli subtilis*))、及びB.リケニフォルミス(*B. licheniformis*)(例えばB.リケニフォルミス41P(1989年4月12日公開のDD266,710で開示))、シュードモナス属(例えばP.アエルギノーザ(*P. aeruginosa*))及びストレプトミセス属。ある好ましい大腸菌クローニング宿主は、大腸菌294(ATCC 31,446)であるが、ただし他の株(例えば大腸菌B、大腸菌X1776(ATCC 31,537)及び大腸菌W3110(ATCC 27,325))も適切である。これらの例は限定ではなく例示である。

【0068】

原核細胞に加えて、真核微生物(例えば糸状菌又は酵母)も、ヒト化抗BAFF抗体コードベクターのための適切なクローニング又は発現宿主である。サッカロミセス・セレビシアエ(*Saccharomyces cerevisiae*)(又は通常のパン酵母)が下等な真核微生物宿主で最も一般的に用いられる。しかしながら、多数のその他の属、種及び株も通常利用可能で本明細書で有用であり、例えば以下である:シゾサッカロミセス・ポンベ(*Schizosaccharomyces pombe*) ; クルイベロミセス属宿主、例えばK.ラクチス、K.フラギリス(*K. fragilis*)(ATCC 12,424)、K.ブルガリクス(*K. bulgaricus*)(ATCC 16,045)、K.ウイッケラミー(*K. wickeramii*)(ATCC 24,178)、K.ワルチー(*K. waltii*)(ATCC 56,500)、K.ドロソフィラルム(*K. drosophilarum*)(ATCC 36,906)、K.テルモトレランス(*K. thermotolerans*)、及びK.マルキシアヌス(*K. marxianus*) ; ヤロウイア属(EP 402,226) ; ピキア・パストルス(*Pichia pastoris*)(EP 183,070) ; カンジダ属 ; トリコデルマ・レーシア(*Trichoderma reesia*)(EP 244,234) ; ニューロスボーラ・クラッサ(*Neurospora crassa*) ; シュワンニオミセス属、例えばシュワンニオミセス・オクシデンタリス(*Schwanniomyces occidentalis*) ; 及び糸状菌、例えばニューロスボーラ属、ベニシリウム属、トリポクラジウム属、及びアスペルギルス属宿主、例えばA.ニデュランス(*A. nidulans*)及びA.ニゲル(*A. niger*)。

【0069】

グリコシリ化されたヒト化抗BAFF抗体の発現に適切な宿主細胞は多細胞生物から誘導される。無脊椎動物細胞の例には植物及び昆虫細胞が含まれ、例えば多数のバキュロウイルス株及び変種並びに対応する許容昆虫宿主細胞が含まれる。前記細胞は例えば以下の宿主に由来する:スプドpteラ・フルギペルダ(*Spodoptera frugiperda*)(毛虫)、アエデス・アエギブチ(*Aedes aegypti*)(蚊)、アエデス・アルボピクツス(*Aedes albopictus*)(蚊)、ドロソフィラ・メラノガスター(*Drosophila melanogaster*)(ミバエ)、及びボムビクス・モリ(*Bombyx mori*)(カイコ)。トランスフェクションのための多様なウイルス株、例えばオートグラファ・カリフォルニカのNPVのL-1変種、及びボムビクス・

10

20

30

40

50

モリのNPVのBm-5株が公開され、さらにそのようなウイルスを特にスプドプテラ・フルギペルダの細胞のトランスフェクションに用いることができる。

ワタ、トウモロコシ、ジャガイモ、ダイズ、ペチュニア、トマト、及びタバコの植物細胞培養もまた宿主として利用できる。

別の特徴では、ヒト化抗BAFFの発現は脊椎動物細胞で実施される。培養（組織培養）脊椎動物細胞の増殖は日常的手順となり、技術は広く利用可能である。有用な哺乳動物宿主細胞株の例は、SV40によって形質転換されたサル腎CV1株（COS-7、ATCC CRL1651）、ヒト胎児腎株（293細胞又は懸濁培養での増殖のためにサブクローニングされた293細胞（Graham et al., 1977, J. Gen Virol. 36: 59））、ベビーハムスター腎細胞（BHK、ATCC CCL 10）、チャイニーズハムスター卵巣細胞/-DHFR1（CHO（Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216）、例えはDG44）、マウスセルトリ細胞（TM4（Mather, 1980, Biol. Reprod. 23:243-251））、サル腎細胞（CV1 ATCC CCL70）、アフリカミドリザル腎細胞（VERO-76、ATCC CRL-1587）、ヒト子宮頸癌細胞（HELA、ATCC CCL2）、イヌ腎細胞（MDCK、ATCC CCL34）、バッファローラット肝細胞（BRL 3A、ATCC CRL1442）、ヒト肺細胞（W138、ATCC CCL75）、ヒト肝細胞（Hep G2、HB 8065）、マウス乳癌（MMT 06056 2、ATCC CCL51）、TR1細胞（Mather et al., 1982, Annals N.Y. Acad. Sci. 383: 44-68）、MRC5細胞、FS4細胞、及びヒトヘパトーマ株（Hep G2）である。

【0070】

宿主細胞は、ヒト化抗BAFF抗体の生成のために上記記載の発現又はクローニングベクターで形質転換され、通常の栄養培地で培養され、前記培地は、プロモーターの誘導、形質転換体の選別、又は所望の配列をコードする遺伝子の増幅のために適切なように改変される。

本明細書に記載のヒト化抗BAFF抗体の產生に用いられる宿主細胞は多様な培地で培養できる。市場で入手できる培地、例えはハムF10（Ham's F10；Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Mo.）、最少必須培地（MEM；Sigma-Aldrich Co.）、RPMI-1640（Sigma-Aldrich Co.）、及びダルベッコ改変イーグル培地（Dulbecco's Modified Eagle's Medium（DMEM）；Sigma-Aldrich Co.）が、当該宿主細胞の培養に適切である。加えて、以下の文献の1つ以上に記載された培地のいずれも当該宿主細胞の培養媒体として用いることができる：Ham et al., 1979, Meth. Enz. 58: 44；Barnes et al., 1980, Anal. Biochem. 102: 25 5；米国特許4,767,704号、同4,657,866号、同4,927,762号、同4,560,655号、同5,122,469号；WO 90/103430及びWO 87/00195。これら培地のいずれも、必要に応じてホルモン及び/又は増殖因子（例えはインスリン、トランスフェリン、又は上皮成長因子）、塩（例えは塩化ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、及びリン酸塩）、緩衝剤（例えはHEPES）、ヌクレオチド（例えはアデノシン及びチミジン）、抗生物質（例えはゲンタマイシン）、微量成分（通常マイクロモル範囲の最終濃度で存在する無機化合物と定義される）、及びグルコース又は等価のエネルギー源で補充されうる。当業者に公知の他の補充物質もまた適切な濃度で加えることができる。培養条件、例えは温度、pHなどは発現のために選択された宿主細胞で以前に用いられた条件であり、当業者には明白であろう。

【0071】

組み換え技術を用いるとき、抗体は細胞内に（細胞周辺腔に）產生されるか、又は直接培地中に分泌されうる。抗体が細胞内に產生される場合、最初の工程として細胞を破壊してタンパク質を遊離させることができる。微粒子状デブリ（宿主細胞又は溶解フラグメント）は例えは遠心分離又は限外ろ過によって除去できる。Carterらは、大腸菌の細胞周辺腔に分泌される抗体の単離手順を記載している（Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167）。略記すれば、細胞ペーストを、酢酸ナトリウム（pH3.5）、EDTA及びフェニルメチルスルフォニルフルオリド（PMSF）の存在下で約30分かけて解凍する。細胞デブリを遠心分離によって除去することができる。抗体が培地中に分泌される場合は、そのような発現系の上清を一般的には最初に市販のタンパク質濃縮フィルター（例えはアミコン（Amicon）又はミリポアペリコン（Millipore Pellicon）限外ろ過ユニット）を用いて濃縮する。プロテアーゼ阻害剤（例えはPMSF）を上述の工程のいずれかで加えてタンパク分

10

20

30

40

50

解を阻害でき、さらに抗生物質を加えて偶発的な夾雑物質の増殖を防止することができる。多様な方法を用いて宿主細胞から当該抗体を単離できる。

【0072】

細胞から調製した抗体組成物を、例えばヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、及びアフィニティクロマトグラフィーを用いて精製できるが、アフィニティクロマトグラフィーが典型的な精製技術である。アフィニティリガンドとしてのタンパク質Aの適切性は、当該抗体に存在するいずれかの免疫グロブリンFcドメインの種及びアイソタイプに左右される。タンパク質Aは、ヒトガンマ1、ガンマ2又はガンマ4重鎖を土台とする抗体の精製に用いることができる（例えば以下を参照されたい：Lindmark et al., 1983 J. Immunol. Meth. 62:1-13）。タンパク質Gは、全てのマウスアイソタイプ及びヒトガンマ3のために推奨される（例えば以下を参照されたい：Guss et al., 1986 E MBO J. 5:1567-1575）。アフィニティリガンドが結合されるマトリックスはしばしばアガロースであるが、他のマトリックスも利用可能である。機械的に安定なマトリックス（例えばポア制御ガラス又はポリ(スチレンジビニル)ベンゼン）は、アガロースよりも速い流速及び短い保持時間を可能にする。抗体がC_{H3}ドメインを含む場合、ベーカーボンドABXTM樹脂（J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.）が精製に有用である。タンパク質精製のための他の技術（例えばイオン交換カラムでの分画、エタノール沈殿、逆相HPLC、シリカでのクロマトグラフィー、陰イオン又は陽イオン交換樹脂（例えばポリアスパラギン酸カラム）上でのヘパリンSEPHAROSETMクロマトグラフィーによるクロマトグラフィー、クロマトフォーカシング、SDS-PAGE、及び硫安沈殿）もまた、回収される抗体に応じて利用可能である。

【0073】

任意の予備的精製工程に続いて、問題の抗体及び夾雑物を含む混合物を、約2.5 - 4.5のpHの溶出緩衝液を用いる低pH疎水性相互作用クロマトグラフィーに付すことができ、前記は典型的には低塩濃度（例えば約0 - 0.25Mの塩）で実施される。

さらにまた含まれるのは、本発明の抗体又は抗体フラグメントをコードする単離ポリヌクレオチド配列によって表されるヌクレオチド配列の全て又は一部分（例えば可変領域をコードする部分）と、（本明細書に定義される）低、中等度及び高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズする核酸である。当該ハイブリダイズ核酸のハイブリダイズする部分は典型的には、長さが少なくとも15（例えば20、25、30又は50）ヌクレオチドである。ハイブリダイズ核酸のハイブリダイズする部分は、抗BAFFポリペプチド（例えば重鎖又は軽鎖可変領域）をコードする核酸の一部分若しくは全部の配列又はその相補物と少なくとも80%。例えば少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも98%同一である。本明細書に記載するハイブリダイズ核酸を、例えばクローニングプローブ、プライマー（例えばPCRプライマー）又は診断用プローブとして用いることができる。

いくつかの実施態様は単離ポリヌクレオチドを含み、前記単離ポリヌクレオチドは、配列番号:82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114又は115の任意のもののアミノ酸配列を有する抗体又は抗体フラグメントをコードし、さらに配列番号: 234、393、394、395、396、397又は398のポリヌクレオチド配列と少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である。

【0074】

本明細書で用いられるように、2つ以上の核酸又はポリペプチド配列の関係で“同一”又は“パーセント同一”という用語は、2つ以上の配列又は部分配列を比較しさらに最大一致のためにアラインメントを実施したときにそれらが同じであるか、又は指定されたパーセンテージのヌクレオチド又はアミノ酸残基が同じであることを指す。パーセント同一を決定するために、配列は最適比較のためにアラインメントされる（例えば、第二のアミノ酸又は核酸配列との最適なアラインメントのために、第一のアミノ酸又は核酸配列の配列内にギャップを導入することができる）。続いて、対応するアミノ酸の位置又はヌクレオチドの位置のアミノ酸残基又はヌクレオチドが比較される。第一の配列のある位置が、

第二の配列の該当する位置と同じアミノ酸残基又はヌクレオチドによって占有されるとき、当該位置で前記分子は同一である。2つの配列間のパーセント同一性は、当該配列によって共有される同一の位置の数の閾数である（すなわち、%同一性 = 同一の位置の# / 位置の総#（例えばオーバーラップする位置）×100）。いくつかの実施態様では、比較される2つの配列はギャップの適切な配列内導入後に同じ長さである（例えば、比較される配列を超えて伸長する付加配列を除外する）。例えば、可変領域配列が比較されるとき、リーダー及び定常ドメイン配列は考慮されない。2つの配列間の配列比較のために、“対応する”CDRは両配列の同じ場所のCDRを指す（例えば各配列のCDR-H1）。

【0075】

2つの配列間のパーセント同一性又はパーセント類似性の決定は、数値計算用アルゴリズムを用いて達成できる。2つの配列の比較のために利用される数値計算用アルゴリズムの好ましい非制限的な例は、KarlinとAltschul (Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268) のアルゴリズムであり、前記はKarlinとAltschul (KarlinとAltschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877) の論文のように改変される。そのようなアルゴリズムは、AltschulらのNBLAST及びXBLASTプログラム (Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410) に取り入れられている。BLASTヌクレオチド検索はNBLASTプログラム（スコア = 100、ワード長 = 12）を用いて実施され、問題のタンパク質をコードする核酸と相同なヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTタンパク質検索はXBLASTプログラム（スコア = 50、ワード長 = 3）を用いて実施され、問題のタンパク質と相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的でギャップを加えたアラインメントを得るために、ギャップ付加BLASTをAltschulらが記載したように利用できる (Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402)。また別には、PSI-Blastを用いて、分子間の離間関係を検出する反復検索を実施できる（上掲書）。BLAST、ギャップ付加BLAST、及びPSI-Blastプログラムを利用するときは、それぞれのプログラム（例えばXBLAST及びNBLAST）のデフォルトパラメーターを用いることができる。配列比較に利用される数値計算用アルゴリズムの別の好ましい非制限的な例は、MeyersとMillerのアルゴリズム、CABIOS (1989) である。そのようなアルゴリズムはALIGNプログラム（バージョン2.0）に取り込まれている（前記はGCG配列アラインメントソフトウェアパッケージの部分である）。アミノ酸配列を比較するためにALIGNプログラムを利用するとき、PAM120重み残基表、12のギャップ長ペナルティー、及び4のギャップペナルティーを用いることができる。配列分析のために追加されるアルゴリズムは当業界で公知であり、ADVANCE and ADAM (Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5) 及びFASTA (Pearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-8) が含まれる。FASTAでは、ktupが検索の感度及び速度を設定する制御選択肢である。Ktup = 2であるならば、比較される2つの配列内の類似の領域はアラインされた残基ペアを調べることによって見出され、ktup = 1ならば、ただ1つのアラインされたアミノ酸が調べられる。Ktupはタンパク質配列については2又は1に設定され、DNA配列については1から6に設定されうる。ktupが指定されなければ、デフォルトはタンパク質については2であり、DNAについては6である。また別には、タンパク質の配列アラインメントは、Higginsら (Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383-402) が記載したように、CLUSTAL Wアルゴリズムを用いて実施できる。

【0076】

非治療的使用

本明細書に記載される抗体は親和性精製薬剤として有用である。このプロセスでは、抗体は固相（例えばタンパク質A樹脂）に当業界で周知の方法を用いて固定される。固定した抗体を精製されるべきBAFFタンパク質（又はそのフラグメント）を含むサンプルと接触させ、その後で当該支持体を適切な溶媒で洗浄する。前記溶媒は、固定抗体に結合したBAFFタンパク質を除いてサンプル中の実質的に全ての物質を除去するであろう。最後に、抗体からBAFFタンパク質を遊離させる別の適切な溶媒で支持体を洗浄する。

抗BAFF抗体（例えばヒト化抗BAFF抗体）はまた、BAFFタンパク質を検出及び/又は定量

10

20

30

40

50

する診断アッセイ（例えば特定の細胞、組織又は血清でのBAFF発現の検出）で有用である。抗BAFF抗体を診断的に用いて、例えば、臨床検査手順の部分として（例えばある治療レジメン及び/又は予防レジメンの有効性を決定する）、疾患の発達又は進行を追跡監視することができる。検出は抗BAFF抗体を結合させることによって促進することができる。検出可能な物質の例には、多様な酵素、補欠分子団、蛍光物質、化学発光物質、生物発光物質、放射性物質、多様なポジトロン断層撮影法を用いるポジトロン放出金属、及び非放射性常磁性金属イオンが含まれる。例えば、金属イオン（本発明の診断で使用される抗体と複合物を形成することができる）については米国特許4,741,900号を参照されたい。

抗BAFF抗体は、BAFF関連疾患（例えばBAFFの異常な発現を特徴とする疾患）を診断するか、又は対象動物がBAFF関連疾患を発達させるリスクの高まりを有するか否かを決定する方法で用いることができる。そのような方法は、対象動物由来の生物学的サンプルをBAFF抗体と接触させる工程、及び抗体とBAFFとの結合を検出する工程を含む。“生物学的サンプル”とは、個体、細胞株、組織培養、又は潜在的にBAFFを発現させる他の細胞供給源から得られる任意の生物学的サンプルを意図する。哺乳動物から組織生検及び体液を入手する方法は当業界では周知である。

【0077】

いくつかの実施態様では、前記方法はさらに、コントロールサンプル（例えばBAFF関連疾患をもたない対象動物）に対して患者サンプル中のBAFFのレベルを比較して、当該患者がBAFF関連疾患を有するか又はBAFF関連疾患を発達させるリスクがあるか否かを決定する工程を含むことができる。

いくつかの実施態様では、例えば診断のために抗体を検出可能部分で標識することは有益である。多数の検出可能標識が利用可能であり、放射性同位元素、蛍光標識、酵素基質標識などが含まれる。標識は多様な公知の技術を用いて間接的に抗体と複合物を形成することができる。例えば、抗体はビオチンと複合物を形成することができ、さらに上述の標識の3つの広いカテゴリーのいずれかはアビジンと複合物を形成することができる（逆もまた可能である）。ビオチンは選択的にアビジンと結合し、したがって標識はこの間接的な態様で抗体と複合物を形成できる。また別には、標識と抗体との間接的な複合物形成を達成するために、抗体と小さなハプテン（例えばジゴキシン）との複合物を形成することができ、さらに上述の種々のタイプの標識の1つと抗ハプテン抗体（例えば抗ジゴキシン抗体）との複合物を形成する。したがって、標識と抗体との間接的複合物形成が達成できる。

例示的な放射性同位元素標識には³⁵S、¹⁴C、¹²⁵I、³H及び¹³¹Iが含まれる。抗体は、例えば以下の文献に記載される技術を用いて放射性同位元素で標識できる：Current Protocols in Immunology, Volumes 1 and 2, 1991, Coligan et al., Ed. (Wiley-Interscience, New York, N.Y., Pubs)。放射能活性は例えばシンチレーション計測で測定できる。

【0078】

例示的な蛍光標識には希土類キレート（ユウロピウムキレート）から誘導される標識が含まれ、又はフルオレセイン及びその誘導体、ローダミン及びその誘導体、ダンシル、リッサミン、フィコエリスリン、並びにテキサスレッドが利用可能である。蛍光標識は、公知の技術、例えば文献（Current Protocols in Immunology）に開示された技術を介して抗体と複合物を形成できる。蛍光は蛍光光度計を用いて定量できる。

当業界で公知の、特徴がよく知られた多様な酵素基質標識が存在する（例えば米国特許4,275,149号を参照されたい）。当該酵素は一般的に発色基質の化学的改変（多様な技術を用いて測定できる）を触媒する。例えば、改変は、分光光度計により測定できる基質の色の変化でありうる。また別には、当該酵素は基質の蛍光又は化学発光を改変できる。蛍光における変化を定量する技術は上記に記載されている。化学発光基質は化学反応によって電子的に励起され、続いて化学発光測定装置を用いて測定できる光を発するか、又は蛍光受容体にエネルギーを付与することができる。

酵素標識の例には、ルシフェラーゼ（例えばホタルのルシフェラーゼ及び細菌性ルシフェラーゼ（米国特許4,737,456号））、ルシフェリン、2,3-ジヒドロフラジンジオン、

10

20

30

40

50

リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ウレアーゼ、ペルオキシダーゼ（例えばセイヨウワサビペルオキシダーゼ（HRPO））、アルカリホスファターゼ、-ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖類オキシダーゼ（例えばグルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ）、ヘテロシジックオキシダーゼ（例えばウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼ）、ラクトペルオキシダーゼ、ミクロペルオキシダーゼなどが含まれる。酵素と抗体との複合体を形成する技術は例えば下記文献に記載されている：O'Sullivan et al., 1981, Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Methods in Enzymology (J. Langone & H. Van Vunakis, eds.), Academic press, N.Y., 73: 147-166。

【0079】

10

酵素と基質の組合せ例には例えば以下が含まれる：セイヨウワサビペルオキシダーゼ（HRPO）と基質として水素ペルオキシダーゼ（この場合、水素ペルオキシダーゼは染料前駆体（例えばオルトフェニレンジアミン（OPD）又は3,3',5,5'-テトラメチルベンジジンヒドロクロリド（TMB））を酸化する）；アルカリホスファターゼ（AP）と発色基質としてリン酸パラ-ニトロフェニル；及び-D-ガラクトシダーゼ（-D-Gal）と発色基質（例えばp-ニトロフェニル-D-ガラクトシダーゼ）又は蛍光発光基質4-メチルウンベリフェリル-D-ガラクトシダーゼ。

多数の他の酵素基質組合せを当業者は利用できる。これらの概説として、米国特許4,275,149号及び米国特許4,318,980号を参照されたい。

別の実施態様では、ヒト化抗BAFF抗体は標識せずに用いられ、当該ヒト化抗BAFF抗体に結合する標識抗体により検出される。

20

本明細書に記載の抗体を任意の公知アッセイ方法（例えば競合結合アッセイ、直接及び間接サンドイッチアッセイ、及び免疫沈澱アッセイ）で用いることができる。例えば以下を参照されたい：Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987)。

抗BAFF抗体又はその抗原結合フラグメントを用いて、BAFFとBAFF受容体の1つとの結合を阻害することができる。そのような方法は、抗BAFF抗体又はその抗原結合フラグメントを細胞（例えば哺乳動物細胞）又は細胞性環境に投与する工程を含み、それによってBAFF受容体によって媒介されるシグナリングが阻害される。これらの方法はin vitro又はin vivoで実施できる。“細胞性環境”とは、組織、培地、又は細胞周囲の細胞外マトリックスを意図する。抗BAFF抗体又はその抗原結合フラグメントは、当該抗体又はフラグメントが細胞外及び細胞周囲のBAFF分子と結合し、したがってBAFFとその受容体との結合を阻害することができるような態様で細胞の細胞性環境に投与される。

30

【0080】

診断キット

抗BAFF抗体は、診断キット（すなわち、予め定められた量の試薬と診断アッセイを実施するための指示との包装された組合せ物）で用いることができる。抗体が酵素で標識される場合、キットは、当該酵素が必要とする基質及び補助因子、例えば検出可能な色素団又は蛍光団を提供する基質前駆体を含むことができる。加えて、他の付加物、例えば安定化剤、緩衝剤（例えば封鎖緩衝剤又は溶解緩衝剤）なども含まれる。多様な試薬の相対的な量は、アッセイの感度を実質的に最適化する試薬の溶液中の濃度を提供するために広範囲に変動しうる。試薬は、溶解に際して適切な濃度を有する試薬溶液を提供する、通常は凍結乾燥された乾燥粉末（賦形剤を含む）で提供されうる。

40

【0081】

治療的使用

別の実施態様では、本明細書に開示するヒト化抗BAFF抗体は、本明細書に記載のBAFF発現に関連する多様な疾患の治療で有用である。BAFF関連疾患を治療する方法は、治療的に有効な量のヒト化抗BAFF抗体をその必要がある対象動物に投与する工程を含む。

ヒト化抗BAFF抗体又は薬剤は任意の適切な手段によって投与され、前記手段には非経口、皮下、腹腔内、肺内、及び鼻内投与が含まれ、さらに所望される場合には、局部免疫抑

50

制治療のために病巣内投与（移植前に移植物の抗体による灌流又は他の態様での接触を含む）が含まれる。ヒト化抗BAFF抗体又は薬剤は、例えば輸液注入として又はボーラスとして投与できる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が含まれる。加えて、ヒト化抗BAFF抗体は、パルス注入によって（特に抗体用量を低下させながら）適切に投与される。ある特徴では、投与用量は注射によって、もっとも好ましくは静脈内又は皮下注射によって（部分的には投与が短時間であるか又は長時間であるかに応じて）与えられる。

疾患の予防又は治療について、適切な抗体用量は、多様な要件、例えば上記に規定される治療されるべき疾患のタイプ、疾患の重篤度及び経過、抗体が予防又は治療目的のために投与されるか否か、以前の治療方法、患者の病歴及び抗体への応答、並びに主治医の判断に左右されるであろう。抗体は患者に一時に又は一連の治療にわたって適切に投与される。

【 0 0 8 2 】

疾患のタイプ及び重篤度に応じて、約1 μg/kgから20mg/kg（例えば0.1 - 15mg/kg）の抗体が、（例えば1回以上の別々の投与によるか又は連続注入によるかいずれにせよ）患者に投与される最初の候補用量である。典型的な1日の用量は、上述の要件に応じて、約1 μg/kgから100mg/kg又は前記を超える範囲でありうる。（条件に応じて）数日以上にわたる反復投与については、所望される症状の抑制が生じるまで治療が維持される。しかしながら、他の投薬レジメンも有用でありうる。この治療法の進行は、通常の技術及びアッセイによって容易に追跡監視される。例示的な投与用量レジメンはW094/04188に開示されたものである。

“抑制”という用語は、当該疾患の1つ以上の特徴の軽快を意味する“軽減”及び“緩和”と同じ関係において本明細書で用いられる。

抗体組成物は、良好な診療基準に合致する態様で処方され、用量決定され、かつ投与される。この関係で斟酌される要件には、治療される個々の疾患、治療される個々の哺乳動物、各患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤のデリバリー部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師にとって公知の他の要件が含まれる。投与されるべき抗体の“治療的に有効な量”はそのような斟酌に左右され、かつBAFF発現に関連する疾患を予防し、軽減し又は治療するために必要な最小量である。

抗体は、必ずというわけではないが場合によって、問題の疾患の予防又は治療に従来用いられている1つ以上の薬剤と一緒に処方される。そのような他の薬剤の有効量は、処方物に存在するヒト化抗BAFF抗体の量、疾患又は治療のタイプ、及び上記で考察した他の要件に左右される。これらは、一般的にはこれまでに用いられたものと同じ用量及び投与経路で用いられるか、又は以前に用いられた用量の約1から99%で用いられる。

【 0 0 8 3 】

BAFF関連疾患

抗BAFF抗体又は薬剤は、BAFFの異常な発現を特徴とする免疫異常の治療又は予防に有用である。抗BAFF抗体又はその抗原結合フラグメントはまた、呼吸器異常、代謝異常（例えば真性糖尿病）及びある種の癌の治療又は予防で有用である。本明細書に記載の方法による、免疫異常、呼吸器異常、代謝異常又は癌の治療若しくは予防は、そのような治療若しくは予防を必要とする対象動物に、有効量の抗BAFF抗体又は薬剤を投与し、それによって当該症状に随伴するBAFF活性を低下させることによって達成される。

免疫細胞の不適切な活性化を特徴とし、本明細書に記載の方法によって治療又は予防できる免疫学的疾患は、例えば当該疾患を引き起こす過敏反応のタイプによって分類できる。これらの反応は典型的には以下の4つの反応に分類される：アナフィラキシー反応、細胞傷害性（細胞溶解性）反応、免疫複合体反応、又は細胞媒介免疫（CMI）反応（遅延型過敏（DTH）反応とも称される）（例えば以下を参照されたい：Fundamental Immunology（William E. Paul ed., Raven Press, N.Y., 3rd ed. 1993））。免疫学的疾患は炎症疾患及び自己免疫疾患を含む。

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

50

そのような免疫学的疾患の明確な例には以下が含まれる：慢性関節リウマチ、自己免疫脱髓疾患（例えば多発性硬化症、アレルギー性脳脊髄炎）、内分泌性眼症、ブドウ膜網膜炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、グレーヴズ病、糸球体腎炎、自己免疫性肝異常、炎症性腸疾患（例えばクローラン病又は潰瘍性大腸炎）、アナフィラキシー、アレルギー反応、ショーグレン症候群、真性糖尿病I型、原発性胆汁性肝硬変、ウェーベー肉芽腫症、線維筋痛症、多発性筋炎、皮膚筋炎、炎症性筋炎、多発性内分泌不全、シュミット症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、アジソン病、副腎炎、甲状腺炎、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、胃萎縮、慢性肝炎、ルポイド肝炎、アテローム性硬化症、亜急性皮膚エリテマトーデス、上皮小体機能低下症、ドレッスラー症候群、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、尋常天疱瘡、天疱瘡、疱疹状皮膚炎、弓状脱毛症（alopecia areata）、類天疱瘡、皮膚硬化症、進行性全身性硬化症、CRS-T症候群（石灰沈着、レイノー現象、食道蠕動低下、強指症、及び毛細血管拡張）、男性及び女性の自己免疫性不妊症、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、混合型結合組織病（mixed connective tissue disease）、結節性多発性動脈炎、全身性壞死性血管炎、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎、グッドパスチャー症候群、シャーガス病、サルコイドーシス、リウマチ熱、喘息、再発流産、抗リン脂質症候群、過敏性肺炎、多形性紅斑、心臓切開術後症候群、クッシング症候群、自己免疫性慢性活動性肝炎、愛鳥家肺、中毒性表皮壊死症、アルポート症候群、肺胞炎、アレルギー性肺胞炎、線維性肺胞炎、間質性肺疾患、結節性紅斑、壞疽性膿皮症、輸血反応、高安動脈炎、多発性リウマチ性筋痛、側頭動脈炎、住血吸虫症、巨細胞性動脈炎、回虫症、アスペルギルス症、サンプラー症候群、湿疹、リンパ腫様肉芽腫症、ベーチェット病、カプラン症候群、川崎病、デング、脳脊髄炎、心内膜炎、心内膜心筋線維症、眼内炎、持久性隆起性紅斑、乾癬、乾癬性関節炎、胎児赤芽球症、好酸球性筋膜炎、シャルマン症候群、フェルティー症候群、毛様体炎、慢性毛様体炎、異時性毛様体炎、フック毛様体炎、IgA腎症、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、移植片対宿主病、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、移植片拒絶、心筋症、イートン-ランバート症候群、再発性多発性軟骨炎、クリオグロブリン血症、ワルデンストロームマクログロブリン血症、エヴァン症候群、急性呼吸窮迫症候群、肺の炎症、骨粗しょう症、遅延型過敏症、及び自己免疫性腺機能低下。

【0085】

別の特徴では、本明細書に記載の抗BAFF抗体及び薬剤はまたBAFFが異常に発現される癌の治療に有用である。

本明細書に記載の方法によって治療できるBAFF発現癌には例えば以下が含まれる：白血病、例えば急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髓球性白血病（例えば骨髓芽球性、前骨髓球性、骨髓单球性、单球性、又は赤白血病）、慢性白血病、慢性骨髓球性（顆粒球性）白血病、又は慢性リンパ球性白血病；真性赤血球増加症；リンパ腫（例えばホジキン病又は非ホジキン病）；多発性骨髓腫、ワルデンストロームマクログロブリン血症；重鎖病；固形腫瘍、例えば肉腫及び癌腫（例えば線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ血管肉腫、リンパ血管内皮肉腫、骨膜腫、中皮腫、ユーリング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、結腸直腸癌、肺腺癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、囊胞腺癌、髓様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮体癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髓芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、脳室上皮腫、松果体腫、血管芽腫、聽神経腫、希突起神経膠腫、髓膜腫、メラノーマ、神経芽腫、網膜芽細胞腫、鼻咽頭癌、又は食道癌）。

【0086】

医薬組成物及びその投与

BAFF結合剤（例えば抗BAFF抗体）を含む組成物は、免疫異常、呼吸器異常又は癌を有するリスクがある対象動物に投与される。本発明はさらに、癌、呼吸器異常又は免疫異常の予防若しくは治療のための医薬の製造におけるBAFF結合剤（例えば抗BAFF抗体）の使用

10

20

30

40

50

を提供する。本明細書で用いられる“対象動物”という用語は、BAFF結合剤を投与できる任意の哺乳動物患者を意味し、例えば、ヒト及び非ヒト哺乳動物（例えば靈長類、げっ歯類、及びイヌ）が含まれる。本明細書に記載の方法を用いる治療が特に意図される対象動物はヒトを含む。免疫異常、呼吸器異常又は癌の予防若しくは治療で、当該抗体又は薬剤は単独又は他の組成物と併用して投与されうる。当該抗体又は薬剤と併用して投与できるそのような組成物には、メトトレキセート（MTX）及び免疫調整剤、例えば抗体又は小分子が含まれる。

10 そのような医薬組成物で使用される抗体の例は、配列番号:82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96又は97のいずれかの軽鎖可変領域アミノ酸配列を有するヒト化抗体又は抗体フラグメントを含むものである。そのような医薬組成物で使用される抗体の例はまた、配列番号:100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114又は115のいずれかの重鎖可変領域アミノ酸配列を有するヒト化抗体又は抗体フラグメントを含むものである。

【0087】

20 多様なデリバリー系が知られ、BAFF結合剤の投与に用いることができる。導入方法には、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻内、硬膜外及び経口ルートが含まれるが、ただしこれらに限定されない。BAFF結合剤は、例えば注入、ボーラス又は注射によって投与でき、さらに他の生物学的に活性な薬剤（例えば化学療法剤）と一緒に投与できる。投与は全身的でも局所的でもよい。好ましい実施態様では、投与は皮下注射である。そのような注射のための処方物は、例えば予め充填された注射器で調製でき、前記を2週間に1回投与できる。

個別の実施態様では、BAFF結合剤組成物は、注射によって、カテーテルの手段によって、座薬の手段によって、又は移植物の手段によって（移植物は有孔性、無孔性又はゼラチン状材料（膜（例えばシラスチック膜）又は線維を含む）で形成される）投与される。典型的には、組成物を投与するときに、抗BAFF抗体又は薬剤が吸収されない材料が用いられる。

他の実施態様では、抗BAFF抗体又は薬剤は制御放出系でデリバリーされる。ある実施態様では、ポンプを用いることができる（例えば以下を参照されたい：Langer, 1990, Science 249:1527-1533；Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201；Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507；Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574）。別の実施態様では、ポリマー材料を用いることができる（例えば以下を参照されたい：Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., Wiley, New York, 1984)；Ranger and Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61）。さらにまた以下を参照されたい：Levy et al., 1985, Science 228:190；During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:35；Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105。他の制御放出系は、例えば上掲書（Langer）で考察されている。

【0088】

40 BAFF結合剤（例えば抗BAFF抗体）は、治療的に有効な量の当該結合剤及び1つ以上の医薬的に適合しうる成分を含む医薬組成物として投与できる。

典型的な実施態様では、医薬組成物は、人間への静脈内又は皮下投与に適応する医薬組成物として日常的な手順にしたがって処方される。典型的には、注射投与用組成物は無菌的な等張緩衝水溶液である。必要な場合には、医薬組成物はまた、可溶化剤及び注射部位の痛みを和らげる局所麻酔剤（例えばリグノカイン）を含むことができる。一般的には、成分は、別々に又はユニット剤形で一緒に混合され（例えば密閉封印容器（例えばアンプル又はサシェ）中の凍結乾燥粉末又は水分フリー濃縮物として）、活性成分の量を示して供給される。医薬組成物が注入によって投与される場合には、当該組成物は、無菌的な医薬等級の水又は食塩水を含む注入瓶により分配されうる。医薬組成物が注射によって投与される場合は、注射用滅菌水又は食塩水のアンプルが提供され、成分は投与前に混合でき

10

20

30

40

50

る。

さらにまた、医薬組成物は以下を含む医薬キットとして提供されうる：(a)凍結乾燥形のBAFF結合剤（例えば抗BAFF抗体）を含む容器、及び(b)注射用の医薬的に許容できる希釈剤（例えば食塩水）を含む第二の容器。医薬的に許容できる希釈剤は、凍結乾燥した抗BAFF抗体若しくは薬剤の再構成又は希釈に用いることができる。場合によって、医薬又は生物学的生成物の製造、使用又は販売を規制する政府機関が規定した形式の通知がそのような容器に添付されうる（前記通知はヒトへの投与のための製造、使用又は販売に関する当該機関の承認を反映する）。

【0089】

免疫異常又は癌の治療若しくは予防で有効なBAFF結合剤（例えば抗BAFF抗体）の量は標準的な臨床技術によって決定できる。加えて、場合によってin vitroアッセイを利用して、最適な用量の範囲の同定に役立てることができる。処方物に用いられる厳密な用量はまた投与ルート及び免疫異常又は癌の病期に左右され、主治医の判断及び各患者の状況にしたがって決定されるべきである。有効な用量は、in vitro又は動物モデルの試験系から誘導される用量応答曲線に外挿することができる。

一般的には、免疫異常を有する患者に投与される抗BAFF抗体又はBAFF結合剤の用量は、典型的には対象動物の体重に対して約0.1mg/kgから約100mg/kgである。対象動物に投与される用量は、対象動物の体重に対して約0.1mg/kgから約50mg/kg、約1mg/kgから約30mg/kg、約1mg/kgから約20mg/kg、約1mg/kgから約15mg/kg、又は約1mg/kgから約10mg/kgである。

【0090】

例示的な用量は1ng/kgから100mg/kgを含むが、ただし前記に限定されない。いくつかの実施態様では、用量は、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約2mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約6mg/kg、約7mg/kg、約8mg/kg、約9mg/kg、約10mg/kg、約11mg/kg、約12mg/kg、約13mg/kg、約14mg/kg、約15mg/kg又は約16mg/kgである。当該用量を、例えば毎日、1週間に（毎週）1回、1週間に2回、1週間に3回、1週間に4回、1週間に6回、2週間毎若しくは1カ月毎、2カ月毎、又は3カ月毎に投与できる。個別の実施態様では、用量は、約0.5mg/kg/週、約1mg/kg/週、約2mg/kg/週、約3mg/kg/週、約4mg/kg/週、約5mg/kg/週、約6mg/kg/週、約7mg/kg/週、約8mg/kg/週、約9mg/kg/週、約10mg/kg/週、約11mg/kg/週、約12mg/kg/週、約13mg/kg/週、約14mg/kg/週、約15mg/kg/週、又は約16mg/kg/週である。いくつかの実施態様では、用量は約1mg/kg/週から約15mg/kg/週の範囲である。

いくつかの実施態様では、BAFF結合剤を含む医薬組成物はさらに、（本結合剤と複合物を形成しているかしていないかに関わらず）治療薬剤を含むことができる。抗BAFF抗体又はBAFF結合剤は、免疫異常又は癌の治療若しくは予防のための1つ以上の治療薬剤と一緒に共同投与される。

そのような併用療法投与は、疾患パラメーター（例えば徴候の重篤度、徴候の数又は再発頻度）に累積的又は相乗的効果を有しうる。併用投与の治療レジメンに関して、個別の実施態様では、抗BAFF抗体又はBAFF結合剤は治療薬剤と同時に投与される。別の個別の実施態様では、当該治療薬剤は、抗BAFF抗体又はBAFF結合剤の投与前又は投与後に投与され、抗BAFF抗体又はBAFF結合剤の投与前又は投与後少なくとも1時間及び数カ月まで、例えば少なくとも1時間、5時間、12時間、1日、1週間、1カ月、又は3カ月である。

【0091】

製品

別の特徴では、上記に記載の疾患の治療に有用な物質を含む製品が含まれる。当該製品は容器及び付箋を含む。適切な容器には、例えば瓶、バイアル、及び試験管が含まれる。容器は多様な材料（例えばガラス又はプラスチック）から形成できる。容器は、当該症状の治療に有効な組成物を保持し、無菌的アクセス口を有することができる。例えば、容器は、静脈内溶液のためのバッグ又は皮下注射針で突き通すことができるストッパーを有するバイアルでありうる。組成物中の活性薬剤はヒト化抗BAFF抗体である。容器上の又は容器に付随する付箋は、組成物が選択症状の治療に用いられるることを示す。当該製品はさら

10

20

30

40

50

に第二の容器を含み、前記容器は、医薬的に許容できる緩衝剤（例えばリン酸緩衝食塩水、リネル溶液及びデキストロース溶液）を含む。製品はさらに、商業的又は使用者の見地から、望ましい他の物質を含み、それらには他の緩衝剤、希釈剤、充填剤、針、注射器、及び使用のための指示を示す包装挿入物が含まれる。

本発明をさらに以下の実施例で説明するが、それらが本発明の範囲を限定することは意図されない。

【実施例 1】

【0092】

マウス抗体の作出

本発明のリードマウス抗体はマウスハイブリドーマから誘導された。多様なマウス株を 10 6ヶ月までの間何回か免疫した。マウスの免疫は当業界の適切な技術を用いて実施した。例えば特異的な免疫原性応答を得るために、組換え可溶性ヒトBAFFタンパク質（アミノ酸 72 - 285）の多様な型を用いた（ヒトBAFF融合タンパク質抗原免疫を含む）。加えて、細胞表面でヒトBAFFを発現するようにトランスフェクトしたマウス細胞株で数匹のマウスを免疫した。アジュバントを含む免疫原性抗原の調製及び免疫ルートはまた、当業界で公知の適切な技術を用いて実施することができる。十分な血清結合力値の要件を満たしたマウスのリンパ球を、確立された技術の多様な方法を用いてマウスミエローマ細胞と融合させた。ハイブリドーマのスクリーニングを実施して高親和性及び特異性抗体を得た。

【実施例 2】

【0093】

ヒト化抗BAFF Fabの作出

マウスリード抗体13J018及び235F5をキメラ抗体に変換した。前記キメラ抗体は、それぞれ1A4及び5B9のマウス可変ドメイン並びにヒト定常IgG1 KOドメインから成っていた。マウス1A4及び5B9は上記の表3及び4に示されている。IgG1 KO (knock out) は、エフェクター機能（例えばFc R及び補体結合）を低下させることによってADCC及びCDC活性を排除する2つの置換変異（Leu234Ala及びLeu235Ala）を有する。マウス及びキメラ抗体の可変ドメインは同一である。キメラ抗体を作出し、抗体の機能を確認し正確な配列が入手されていることを担保する。いったん正確な配列が認定されたら、このマウス可変ドメインを用いてキメラFabを作出した。前記Fabでは、マウスV_k及びV_h残基は、それぞれヒトC_k及びC_h1残基とインフレームで存在した。これらのキメラFabを基準分子として用いて、スクリーニングプロセスの間にヒト化Fabをスクリーニングした。次に、マウス可変領域（V_k及びV_h）を設計とスクリーニングプロセスを介してヒト化した。ヒト及びマウス残基が、任意の与えられた位置でヒト残基又はマウス残基であるようにヒト及びマウス残基が変化するライブラリーを作製した。そのようなライブラリーは、ヒト生殖細胞系列とマウス抗体との間で相違するアミノ酸について作製された。親マウス抗体の機能を保持するクローニングのみをキメラFabを用いて選別した。抗体1A4 (13 J018) 及び5B9 (235F5) の代表的なヒト化可変領域は表5及び6に示されている。

【実施例 3】

【0094】

組換え可溶性三量体ヒトBAFFタンパク質の作出

標準的な脂質ベーストランスフェクションによりN-末端Hisタグを有するヒトBAFF (72 - 285) をHEK293-6E細胞で一過性に発現させた。トランスフェクションから96時間して、細胞をペレットにし、上清のタンパク質の発現を抗6xHisウェスタンプロットにより実証した（“6xHis”は配列番号:407として開示）。上清の精製はNi-セファロースアフィニティクロマトグラフィーを用いて完了した。精製His-BAFFをヒスタグ付きフーリンプロテアーゼで切断して、C-末端フラグメント（アミノ酸134 - 285（配列番号:399））を生成した。サンプルからフーリン及び切断N-末端フラグメント片を除去するために、全タンパク質サンプルをNi/NTAドリップカラムに通し、フロースルーを収集した。フーリン切断huBAFFをサイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。三量体状態は分析用超遠心分離分析によって確認された。

10

20

30

40

50

His-タグ付きヒトBAFF (72 - 285) の配列 :

HHHHHHENLYFQGLQGDLASLRAELQGHAEKLPGAGAPKAGLEEAPEAVTAGLKIFEPAPGEGNSSQNSRNKRAVQGP
EETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRGSALEEKENKILVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVH
VFGDELSLVTLFRCIQNMPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDTFFGALKLL (配列番号 :
399)

フーリン切断ヒトBAFF (134 - 285) の配列 :

AVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRGSALEEKENKILVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQR
KKVHVFGEDESLVTLFRCIQNMPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDTFFGALKLL (配列
番号 : 400)

【実施例 4】

10

【 0 0 9 5 】

抗BAFF抗体の結合及び親和性データ (表7及び8参照)

見かけの結合親和性は、当該抗体がタンパク質A/G表面で種々の表面密度で捕捉される表面プラズモン共鳴を用いて評価された。種々の濃度の可溶性三量体BAFFを捕捉抗体上に流した。動力学値を全表面密度のグローバルフィットから1:1ラングミュアーモデルを用いて入手し表7及び8に報告する。臨床参照抗体 (配列番号 : 98及び116を含む参照1並びに配列番号 : 99及び117を含む参照2) を比較物として用いた。

【 0 0 9 6 】

表7 : 抗BAFF抗体の機能阻害及び親和性決定

名称	可溶性三量体 huBAFF (52pM) 中和	可溶性60量体 huBAFF (4.2pM) 中和	mbBAFF 中和	見かけの 親和性
	IC90 (pM) n=2	IC90 (pM) n=2		
参照1	290.0	21.0	1052	<10
参照2	1000.0	93% @ 67nM	151000	22.2
206G9A10	35.1	0.2	ND*	<10
227D5A7	56.8	0.8	ND	<10
250E5A11	97.5	0.3	ND	<10
235F5B9	107.4	2.2	1050	<10
227D3B11	127.7	1.6	ND	<10
217H12A7	129.4	13.4	ND	<10
210D9B8	155.6	14.0	ND	<10
214G4B7	296.1	3.0	ND	<10
13J018-1A4	304.8	23.0	4650	<10
218H1C10.1	370	41	ND	ND
218H1C10.2	370	ND	ND	ND

20

30

* ND : 決定せず

** 検出限界

【 0 0 9 7 】

40

表8 : 抗BAFF抗体の機能阻害及び親和性決定

名称	可溶性三量体 huBAFF (50pM) 中和		可溶性60量体 huBAFF (4pM) 中和		強力なmbBAFF中和	
	IC90(pM)	IC50(pM)	IC90(pM)	IC50(pM)	IC90(pM)	IC50(pM)
参照1	290		102	40	1052	177
参照2	1000		197985	38298	151000	2180
1002E8A6	824	107	79	29	2087	141
1070A6B7	677	43	56	20	1065	147
1094C4E6	1099	384	20925	4048	175030	2561
27I21-3C7	326	55	33	11	ND*	ND
317H2A6	327	97	13	4	ND	ND
319B8A12	331	91	24	8	ND	ND
320F9C5	3107	110	24	10	ND	ND
323E9D1	312	148	23	6	ND	ND
332C1B12	457	99	40	12	ND	ND
344B9D9	352	102	32	11	ND	ND
348A6C1	329	110	29	9	ND	ND
352G11A10	444	99	90	21	ND	ND
363D4A10	473	21	23	9	ND	ND
381A6A9	240	44	42	17	ND	ND
384D5A2	765	42	44	15	ND	ND
394F5A5	433	16	29	7	ND	ND
409F12A11	390	31	44	16	ND	ND
418F6D9	491	38	154	27	ND	ND
431G5A3	336	28	100	21	ND	ND
435A6B3	294	23	26	10	ND	ND
436H2C12	408	27	37	15	ND	ND
436H6A9	266	26	27	10	ND	ND
440E9D12	259	31	31	11	ND	ND
441E6F2	293	43	37	16	ND	ND
443C11A12	309	33	30	13	ND	ND
444G1A10	284	25	35	12	ND	ND
450A2A7	602	36	130	24	ND	ND
456H11B7	299	32	37	12	ND	ND
537G7A6	329	28	39	13	ND	ND
551H4D6	257	110	1979	234	ND	ND
560H2A7	324	35	30	13	ND	ND
606H7F8	378	29	44	12	ND	ND

* ND : 決定せず

【実施例5】

【0098】

可溶性三量体ヒトBAFFに対する抗体の機能阻害（表7及び8参照）

ヒトBAFF受容体（BAFFR）の可溶性三量体ヒトBAFFによる活性化を中和する能力について抗体を評価した。固定濃度の三量体BAFF（52pM）を、組換えヒトBAFFRを発現するCHO細胞及びルシフェラーゼレポーター系と一緒にアッセイ媒体中で混合し、用量を変化させた抗BAFF抗体の存在下で37℃、5%CO₂のインキュベーターで24時間刺激した。ルシフェラーゼ発現をインキュベーション終了時に評価し、達成された中和のレベルを定量した。抗体用量定量ルシフェラーゼ阻害の結果のプロットからIC50及びIC90値を決定した。臨床参照抗体（参照1及び参照2）を比較物として用いた。

【実施例6】

10

20

30

40

50

【0099】

組換え可溶性60量体ヒトBAFFタンパク質の作出

N-末端Hisタグ付きヒトBAFF(134 - 285) (配列番号:401)を発現する安定なHEK293F細胞をClontechのレンチウイルス系技術 (pLVX-IRES-ZsGreen)を用いて生成した。このレンチウイルス株はClontechの標準的プロトコルを用いて作出し、高発現細胞は、緑色蛍光タンパク質を発現する細胞の仕分けによって濃縮した。BAFF(134 - 285)発現HEK293F細胞を96時間インキュベートした後、沈殿させ上清の発現を抗6xHisウェスタンプロットにより立証した (“6xHis”は配列番号:407として開示されている)。上清の精製は、第一の工程としてNi-セファロースアフィニティクロマトグラフィーを用いて完了させた。セファクリルS-400樹脂を用いるサイズ排除クロマトグラフィーによってアフィニティ精製BAFF(134 - 285)を洗練した。60量体BAFFは、より大きな凝集物とより小さな分子量種の双方から分離される主要ピークとして溶出した。60量体BAFFの分子量は、分析用超遠心分離及びSEC-マルチアングルレーザー光分散検出系によって確認された。

His-HuBAFF(134 - 285)の配列 :

HHHHHHENLYFQGAVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRGSALEEKENKILVKETGYFFIYGVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVGDELSVTLFRCIQNMPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDVTFFGALKLL (配列番号:401)

【実施例7】

【0100】

可溶性60量体ヒトBAFFに対する抗体の機能阻害 (表7及び8を参照)

ヒトBAFF受容体 (BAFFR) の可溶性60量体ヒトBAFFによる活性化を中和する能力について抗体を評価した。固定濃度の60量体BAFF (4.2pM)を、組換えヒトBAFFRを発現するCHO細胞及びルシフェラーゼレポーター系と一緒にアッセイ媒体中で混合し、用量を変化させた抗BAFF抗体の存在下で37°C、5%CO₂のインキュベーターで24時間刺激した。ルシフェラーゼ発現をインキュベーション終了時に評価し、達成された中和のレベルを定量した。抗体用量定量ルシフェラーゼ阻害の結果のプロットからIC50及びIC90値を決定した。臨床参考抗体 (参照1及び参照2)を比較物として用いた

【実施例8】

【0101】

mbBAFFに対する抗体の機能阻害 (表7及び8並びに図2参照)

ヒトBAFF受容体 (BAFFR) のヒト膜結合BAFFによる活性化を中和する能力について抗体を評価した。略記すれば、組換えヒト完全長BAFF配列を過剰発現するチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を作製し、細胞結合BAFF (mbBAFF) の供給源として用いた。MbBAFF-CHOをパラホルムアルデヒドで室温にて1時間間歇的に混合しながら固定した。固定細胞を洗浄し、完全培地に懸濁し37°C及び5%CO₂で一晩インキュベートした。次の日、固定mbBAFF細胞と1:3の比率の組換えヒトBAFFR過剰発現CHO細胞及びルシフェラーゼレポーター系をアッセイ媒体中で混合し、用量を変化させた抗BAFF抗体の存在下で37°C、5%CO₂のインキュベーターで24時間刺激した。ルシフェラーゼ発現をインキュベーション終了時に評価し、達成された中和のレベルを定量した。抗体用量定量ルシフェラーゼ阻害の結果のプロットからIC50及びIC90値を決定した。臨床参考抗体 (参照1及び参照2)を比較物として用いた。

BAFFは、3つの形態 (膜結合BAFF (mbBAFF)、可溶性三量体BAFF及び可溶性60量体BAFF)で存在しうる。正常生理学及び病態生理学における多様な形態のBAFFの相対的重要性はよく理解されていない。以前の研究では、可溶性BAFFは単一の存在として処理された (Manetta et al., Journal of Inflammation Research, 2014;7, 121-131)。本発明では、可溶性三量体及び60量体ヒトBAFFタンパク質がヒトmbBAFFと同様に明確に作出され、それらのポリマー状況が確認された。機能アッセイでは、本明細書に記載の新規な抗BAFF抗体は、ヒトBAFF受容体 (BAFFR) の可溶性三量体ヒトBAFF、可溶性60量体ヒトBAFF及び膜結合ヒトBAFFによる活性化を中和するそれらの能力で参考抗体 (参照1及び参照2)と相違するプロフィールを示した。

10

20

30

40

50

【実施例9】

【0102】

抗体のエピトープマッピング

水素/重水素交換質量分析 (HXMS) を利用して、ヒトBAFF (アミノ酸134 - 285位の部分配列、腫瘍壞死因子リガンドスーパーファミリーメンバー13b、可溶形) と結合する、マウス可変領域 (表1及び2) を含むIgG抗体のエピトープをマッピングした。この方法は、BAFFのアミド骨格水素のD₂Oとの交換の感受性を決定した。実験はBAFF単独又は抗体添加BAFFを用いて (重水素とともに) 実施した。抗体の結合による交換に対する顕著な防御を示すBAFF配列の領域がしたがって同定された。この方法の解析は、ペプシン消化によって生成されたペプチドによって決定される。これらのBAFF誘導ペプチドは、非交換サンプルを用いる追加のコントロール実験によって標準的な正確な質量及びHPLC MS/MS技術を用いて同定された。

組換えヒトBAFFを用いた (配列番号:401)。各タンパク質 + 抗体サンプルについて、等モル量のBAFF (0.48mg/mL) 及び抗体を15分間室温でインキュベートした。全サンプルの取り扱いのためにLEAP HDX-PALを用いた。LEAPロボット系を用い (交換プレートは25で維持し、サンプル/停止プレートは4で維持した)、8 μLのサンプルを80 μLの交換緩衝液 (D₂O中の10mM NaH₂PO₄ (pH=7.4) 又はH₂O中に10mM NaH₂PO₄ (pH=7.4)) に添加し混合して、種々の時間 (60、120及び240秒) 交換を可能にした。続いてこの溶液の80 μLを80 μLの停止緩衝液 (4Mグアニジン-HCl、0.5M TCEP-HCl) に移し、混合して4に60秒維持した。続いてこの溶液の60 μLを注入しペプシンカラム上を流し (2.1mm × 30mm、Applied Biosystems)、さらにMichrom C18トラップカートリッジに流動させた。このカートリッジをH₂O + 0.1% ギ酸により100 μL/分で2分間洗浄した。続いてバルブを切り替え、カートリッジをフェノメネクスジュピター (Phenomenex Jupiter) C5カラム (1.0 × 50mm、5μm、300A) 上に溶出させた。移動相Aは水/アセトニトリル/ギ酸 (99/1/0.1) であり、移動相Bはアセトニトリル/水/ギ酸 (95/5/0.1) であった。流速は100 μL/分であった。勾配は、0分 (0% B)、6分 (40% B)、7分 (40% B)、8分 (90% B)、10分 (90% B)、11分 (0% B) であった。LEAP系は移動相を約4に前冷却する。質量分析はテルモオービトラップベロ (Thermo Orbitrap Velos) (0900865) で実施される。MS実験 (D₂O緩衝液による交換の定量に用いられる) のためには、300 - 2000で14分間の単一スキャンを解析60,000で用いた。MS/MS実験 (H₂O交換緩衝液によるIDペプチドに用いられる) のためには、7スキャンによる方法を14分間用いた。第一のスキャンは、60,000解析で300 - 2000の完全範囲であった。その後のスキャンはスキャン1から6つの最強度イオンのCIDスキャンであった。単離幅は1.5amuであり、衝突エネルギーは35Vであり、活性化時間は30msecであった。

MS/MSデータはプロテオームディスカバー (Proteome Discoverer) プログラム1.3 (Thermo Scientific) を用いて解析した。略記すれば、このプログラムは、前駆体イオンの正確な分子量及び生成イオンのフラグメント化データを用いてタンパク質配列の領域を一致させる。この解析から、ペプシンから生成されたペプチドが同定された。MSデータは自社プログラムBI-SHAFTを用いて解析した。略記すれば、消化ペプチドのリストが、それらの荷電状況及び保持時間及びタンパク質配列と同様に入力された。続いてこのプログラムを正確な質量基準を満たすデータについて検索し、同位体分布における平均分子量を計算する。データを精査してエラーを同定し、エラーが存在する場合には、必要な時にはマイクロソフトエクセルを用いて手動計算を実施する。コントロールデータ (タンパク質単独) を実験データ (タンパク質と抗体を含む) と比較することによって、防御領域を同定する。防御領域は結合の指標である。

抗体 (配列番号:49/67、57/75、41/58、43/61、45/63、47/65、51/69及び53/71) の結合のために交換に対して顕著な防御を示すBAFF配列の領域は、アミノ酸残基17から31 (配列番号:403)、68から90 (配列番号:404)、126から137 (配列番号:405) 及び137から145 (配列番号:406) と同定された。

【0103】

表9：エピトープマッピング配列

10

20

30

40

50

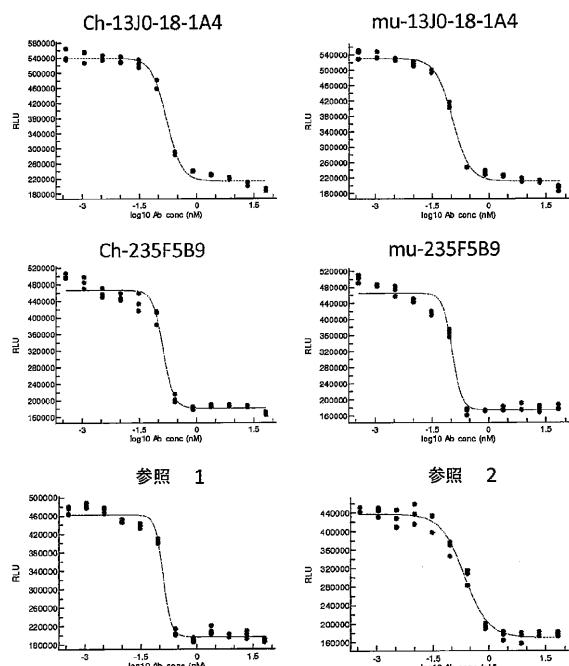
名称	アミノ酸配列
組換えヒトBAFF	MAVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRG ALEEKENKIVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHЛИQRKKVHVF GDELSLVTLFRCIQNMPETLPNNSCYSAGIAK LEEGDELQLAIP RENAQISLDGDVTFFGALKLL (配列番号:402)
アミノ酸17-31位*	IADSETPTIQKGSY (配列番号:403)
アミノ酸68-90位*	YTDKTYAMGHЛИQRKKVHVGDE (配列番号:404)
アミノ酸126-137位*	LQLAIPRENAQI (配列番号:405)
アミノ酸137-145位*	ISLDGDVTF (配列番号:406)

10

* 組換えヒトBAFFのN' メチオニンは位置の数に勘定されていない。

【図1】

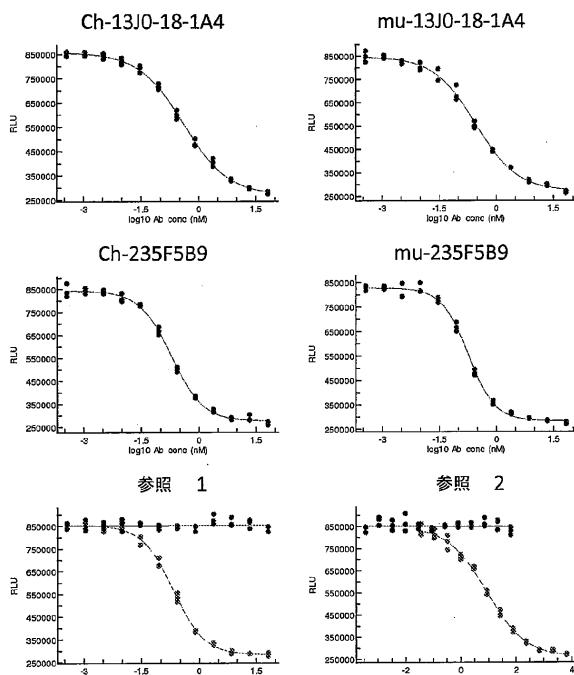
FIG. 1



名称	IC90 nM	IC50 nM
Ch-13J0-18-1A4	0.45	0.16
mu-13J0-18-1A4	0.35	0.11
Ch-235F5B9	0.27	0.13
mu-235F5B9	0.21	0.11
参照 1	0.21	0.12
参照 2	1.12	0.22

【図2】

FIG. 2



名称	IC90 nM	IC50 nM
Ch-13J0-18-1A4	7.85	0.41
mu-13J0-18-1A4	4.65	0.29
Ch-235F5B9	1.55	0.19
mu-235F5B9	1.05	0.18
参照 1	1.64	0.21
参照 2	>90% @ 200 nM	8.60

【配列表】

0006511459000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/12 C 1 2 P 21/08

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 ブローダー スコット ロナルド

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 カナダ キース

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 グブタ パンカジ

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 ニコレッティ エイミー マリー

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 パン チ

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 シン サンジャヤ

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 ジエゲレスキー ミハイル

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 ゴーマン フィリップ ニコラス

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 90
0 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 カリル アシュラフ
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 90
0 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 ミグリエッタ ジョン
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 90
0 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 プレスキー ディヴィッド
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 90
0 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 ウ タオ
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 90
0 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

(72)発明者 シャオ ハイグアン
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877 リッジフィールド リッジバリー ロード 90
0 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

審査官 西 賢二

(56)参考文献 特表2004-509615 (JP, A)
国際公開第2006/025345 (WO, A1)
米国特許出願公開第2013/0028897 (US, A1)
特表2005-517384 (JP, A)
米国特許出願公開第2009/0215071 (US, A1)
Hsu, H. et al., "A novel modality of BAFF-specific inhibitor AMG623 peptibody reduces B-cell number and improves outcomes in murine models of autoimmune disease", Clin. Exp. Rheumatol., 2012年, Vol. 30, pp. 197-201
Liu, Z. et al., "BAFF inhibition: a new class of drugs for the treatment of autoimmunity", Exp. Cell Res., 2011年, Vol. 317, pp. 1270-1277

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N 15/00-15/90
C07K 1/00-19/00
A61K 39/00-39/44
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS / WPIDS
(STN)
GenBank / EMBL / DDBJ / GeneSeq
UniProt / GeneSeq