

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-523460

(P2009-523460A)

(43) 公表日 平成21年6月25日 (2009.6.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
C O 7 K 16/24 (2006.01)	C O 7 K 16/24	4 B O 6 4
C O 7 K 14/765 (2006.01)	C O 7 K 14/765	4 B O 6 5
C O 7 K 14/705 (2006.01)	C O 7 K 14/705	4 C O 8 4
C O 7 K 14/485 (2006.01)	C O 7 K 14/485	4 C O 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 241 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-551864 (P2008-551864)	(71) 出願人	502197046
(86) (22) 出願日	平成19年1月24日 (2007.1.24)		ドマンティス リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成20年9月17日 (2008.9.17)		イギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2007/000228		ス ミドルセックス, プレントフォード,
(87) 国際公開番号	W02007/085815		グレート ウェスト ロード 980
(87) 国際公開日	平成19年8月2日 (2007.8.2)	(74) 代理人	100091096
(31) 優先権主張番号	60/761, 708		弁理士 平木 祐輔
(32) 優先日	平成18年1月24日 (2006.1.24)	(74) 代理人	100096183
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節
		(72) 発明者	トムリンソン, イアン
			イギリス国 シービー4 Oダブリュジー
			ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス
			パーク 315
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 IL-4 および／または IL-13 に結合するリガンド

(57) 【要約】

インターロイキン-4 (IL-4) に対する結合特異性、インターロイキン-13 (IL-13) に対する結合特異性、または IL-4 と IL-13 に対する結合特異性を有するリガンドを開示する。これらのリガンドを使用する方法も開示する。特に、これらのリガンドをアレルギー性喘息の治療に使用することを記載する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

インターロイキン-4 (IL-4) およびインターロイキン-13 (IL-13) に対する結合特異性を有するリガンドであって、該リガンドは、

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分、および

IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分、

を含んでなるが、ただし、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつ該タンパク質部分がIL-4レセプターまたはそのIL-4結合部分ではなく、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつ該タンパク質部分がIL-13レセプターまたはそのIL-13結合部分ではないことを条件とする、上記リガンド。

10

【請求項 2】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつ前記タンパク質部分が、IL-4との結合について、IL-4R α 、IL-4R α のIL-4結合部分、またはDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体 (dAb) と競合する、請求項1に記載のリガンド。

20

【請求項 3】

IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつ前記タンパク質部分が、IL-13との結合について、IL-13R α 1、IL-13R α 1のIL-13結合部分、IL-13R α 2、IL-13R α 2のIL-13結合部分、またはDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体 (dAb) と競合する、請求項1に記載のリガンド。

【請求項 4】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつ前記タンパク質部分が、IL-4との結合について、IL-4R α 、IL-4R α のIL-4結合部分、またはDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体 (dAb) と競合し、かつIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつ前記タンパク質部分が、IL-13との結合について、IL-13R α 1、IL-13R α 1のIL-13結合部分、IL-13R α 2、IL-13R α 2のIL-13結合部分、またはDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体 (dAb) と競合する、請求項1に記載のリガンド。

30

40

【請求項 5】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつ前記タンパク質部分が抗体フラグメントにより提供され、かつIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつ前記タンパク質部分が抗体フラグメントにより提供される、請求項1~4のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 6】

前記抗体フラグメントがそれぞれ免疫グロブリン単一可変ドメインである、請求項5に記載のリガンド。

50

【請求項 7】

前記リガンドがIL-4のIL-4Rへの結合を阻害する、請求項1～6のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 8】

前記リガンドがIL-4の活性を阻害する、請求項1～6のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 9】

前記リガンドが、IL-4のIL-4Rへの結合を実質的に阻害することなく、IL-4の活性を阻害する、請求項1～6のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 10】

前記リガンドがIL-13のIL-13R α 1および/またはIL-13R α 2への結合を阻害する、請求項1～9のいずれか1項に記載のリガンド。 10

【請求項 11】

前記リガンドがIL-13の活性を阻害する、請求項1～9のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 12】

前記リガンドが、IL-13のIL-13R α 1および/またはIL-13R α 2への結合を実質的に阻害することなく、IL-13の活性を阻害する、請求項1～9のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 13】

IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなる、IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、 20

IL-4に対する結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-4との結合について、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体(dAb)と競合し、かつ

IL-13に対する結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-13との結合について、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体(dAb)と競合する、上記リガンド。 30

【請求項 14】

前記リガンドがIL-4のIL-4Rへの結合を阻害する、請求項13に記載のリガンド。

【請求項 15】

前記リガンドがIL-4の活性を阻害する、請求項13に記載のリガンド。

【請求項 16】

前記リガンドが、IL-4のIL-4Rへの結合を実質的に阻害することなく、IL-4の活性を阻害する、請求項13に記載のリガンド。 40

【請求項 17】

前記リガンドがIL-13のIL-13R α 1および/またはIL-13R α 2への結合を阻害する、請求項13～16のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 18】

前記リガンドがIL-13の活性を阻害する、請求項13～16のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 19】

前記リガンドが、IL-13のIL-13R α 1および/またはIL-13R α 2への結合を実質的に阻害することなく、IL-13の活性を阻害する、請求項13～16のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 20】

IL-4に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインがそれぞれ、表面プラズモン共鳴により測定して、約100nM～約1pMの親和性(KD)でIL-4と結合する、請求項13～19のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 2 1】

IL-13に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインがそれぞれ、表面プラズモン共鳴により測定して、約100nM～約1pMの親和性(KD)でIL-13と結合する、請求項13～20のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 2 2】

前記リガンドが、表面プラズモン共鳴により測定して、約100nM～約1pMの親和性(KD)でIL-4と結合する、請求項13～19のいずれか1項に記載のリガンド。

10

【請求項 2 3】

前記リガンドが、表面プラズモン共鳴により測定して、約100nM～約1pMの親和性(KD)でIL-13と結合する、請求項13～19および22のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 2 4】

IL-4に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ヒトV_HおよびヒトV_Lからなる群より独立して選択される、請求項13～23のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 2 5】

前記リガンドが、IL-4に対する結合特異性を有する2つの免疫グロブリン単一可変ドメイン、およびIL-13に対する結合特異性を有する2つの免疫グロブリン単一可変ドメインを含むIgG様フォーマットである、請求項13～24のいずれか1項に記載のリガンド。

20

【請求項 2 6】

前記リガンドが抗体Fc領域を含む、請求項1～25のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 2 7】

前記リガンドがIgG定常領域を含む、請求項1～25のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 2 8】

IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなる、IL-4に対する結合特異性を有するリガンドであって、IL-4に対する結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-4との結合について、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体(dAb)と競合する、上記リガンド。

30

【請求項 2 9】

IL-4に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約85%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、請求項28に記載のリガンド。

40

【請求項 3 0】

前記リガンドがIL-4のIL-4R α への結合を阻害する、請求項28または29に記載のリガンド。

【請求項 3 1】

前記リガンドがIL-4の活性を阻害する、請求項28または29に記載のリガンド。

【請求項 3 2】

50

前記リガンドが、IL-4のIL-4R α への結合を実質的に阻害することなく、IL-4の活性を阻害する、請求項28または29に記載のリガンド。

【請求項33】

IL-4に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラズモン共鳴により測定して、約100nM～約1pMの親和性(KD)でIL-4と結合する、請求項28～32のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項34】

前記リガンドが、表面プラズモン共鳴により測定して、約100nM～約1pMの親和性(KD)でIL-4と結合する、請求項28～32のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項35】

IL-4に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ヒトV_HおよびヒトV_Lからなる群より選択される、請求項28～34のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項36】

前記リガンドがIgG様フォーマットである、請求項1～35のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項37】

前記リガンドが抗体Fc領域を含む、請求項28～35のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項38】

前記リガンドがIgG定常領域を含む、請求項28～35のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項39】

IL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなる、IL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、IL-13に対する結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-13との結合について、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体(dAb)と競合する、上記リガンド。

【請求項40】

IL-13に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約85%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、請求項39に記載のリガンド。

【請求項41】

前記リガンドがIL-13のIL-13R α 1および/またはIL-13R α 2への結合を阻害する、請求項39または40に記載のリガンド。

【請求項42】

前記リガンドがIL-13の活性を阻害する、請求項39または40に記載のリガンド。

【請求項43】

前記リガンドが、IL-13のIL-13R α 1および/またはIL-13R α 2への結合を実質的に阻害することなく、IL-13の活性を阻害する、請求項39または40に記載のリガンド。

【請求項44】

IL-13に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、表面プラズモン共鳴により測定して、約100nM～約1pMの親和性(KD)でIL-13と結合する、請求項39～43のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項45】

前記リガンドが、表面プラズモン共鳴により測定して、約100nM～約1pMの親和性(KD)でIL-13と結合する、請求項39～43のいずれか1項に記載のリガンド。

10

20

30

40

50

【請求項 4 6】

IL-13に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、ヒトV_HおよびヒトV_Lからなる群より選択される、請求項39～45のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 4 7】

前記リガンドがIgG様フォーマットである、請求項39～46のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 4 8】

前記リガンドが抗体Fc領域を含む、請求項39～46のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 4 9】

前記リガンドがIgG定常領域を含む、請求項39～46のいずれか1項に記載のリガンド。

10

【請求項 5 0】

IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、該リガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む融合タンパク質であり、ここで、

IL-4に対する結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-4との結合について、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体 (dAb) と競合し; かつ

20

IL-13に対する結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-13との結合について、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体 (dAb) と競合する、上記リガンド。

【請求項 5 1】

IL-4に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約85%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、請求項50に記載のリガンド。

30

【請求項 5 2】

IL-13に対する結合特異性を有する前記免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約85%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、請求項50または51に記載のリガンド。

40

【請求項 5 3】

前記融合タンパク質がリンカー部分をさらに含む、請求項50～52のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 5 4】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含んでなる、IL-4に対する結合特異性を有するリガンドであって、該タンパク質部分が、DOM9-44-502 (配列

50

番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択されるdAbのCDR3のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 5 5】

前記タンパク質部分が、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択されるdAbのCDR1および/またはCDR2のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列をさらに含む、請求項54に記載のリガンド。

【請求項 5 6】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、またはDOM9-44-502 (配列番号512)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のCDR1配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列を有する、上記リガンド。

【請求項 5 7】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、またはDOM9-44-502 (配列番号512)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を有する、上記リガンド。

【請求項 5 8】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を有する、上記リガンド。

8 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512) のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512) のCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR3配列を有する、上記リガンド。

【請求項 59】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512) のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512) のそれぞれCDR1またはCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列およびCDR2配列を有する、上記リガンド。

【請求項 60】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号605)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512) のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号605)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512) のそれぞれCDR2またはCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列およびCDR3配列を有する、上記リガンド。

【請求項 61】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号605)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512) のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号605)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配

列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のそれぞれCDR1またはCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列およびCDR3配列を有する、上記リガンド。

【請求項 6 2】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のそれぞれCDR1、CDR2またはCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列を有する、上記リガンド。

【請求項 6 3】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 6 4】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR3配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 6 5】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のそれぞれCDR1およびCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1およびCDR2配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 6 6】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-1

12-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のそれぞれCDR2およびCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2およびCDR3配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 6 7】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のそれぞれCDR1およびCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1およびCDR3配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 6 8】

IL-4と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-4と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、およびDOM9-44-502 (配列番号512)のそれぞれCDR1、CDR2およびCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1、CDR2およびCDR3配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 6 9】

IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含んでなる、IL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、該タンパク質部分が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのCDR3のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 7 0】

前記タンパク質部分が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのCDR1および/またはCDR2のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列をさらに含む、請求項69に記載のリガンド。

【請求項 7 1】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのCDR1配列に対して少なくとも50%の同一性を

有するCDR1配列を有する、上記リガンド。

【請求項 7 2】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)のCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を有する、上記リガンド。

【請求項 7 3】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR3配列を有する、上記リガンド。

【請求項 7 4】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのそれぞれCDR1またはCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列およびCDR2配列を有する、上記リガンド。

【請求項 7 5】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのそれぞれCDR2またはCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列およびCDR3配列を有する、上記リガンド。

【請求項 7 6】

10

20

30

40

50

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのそれぞれCDR1またはCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列およびCDR3配列を有する、上記リガンド。

【請求項 7 7】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列が、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)のアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置で相違しており、かつDOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのそれぞれCDR1、CDR2またはCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列を有する、上記リガンド。

【請求項 7 8】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 7 9】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR3配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 8 0】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択されるdAbのそれぞれCDR1およびCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1およびCDR2配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 8 1】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-

13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM10-176-535（配列番号1587）、DOM10-53-223（配列番号1090）、DOM10-53-234（配列番号1101）、DOM10-53-316（配列番号1182）、DOM10-53-339（配列番号1203）、DOM10-53-344（配列番号1208）、DOM10-53-396（配列番号1260）、DOM10-53-474（配列番号2369）、およびDOM10-275-1（配列番号2241）からなる群より選択されるdAbのそれぞれCDR2およびCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2およびCDR3配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 8 2】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM10-176-535（配列番号1587）、DOM10-53-223（配列番号1090）、DOM10-53-234（配列番号1101）、DOM10-53-316（配列番号1182）、DOM10-53-339（配列番号1203）、DOM10-53-344（配列番号1208）、DOM10-53-396（配列番号1260）、DOM10-53-474（配列番号2369）、およびDOM10-275-1（配列番号2241）からなる群より選択されるdAbのそれぞれCDR1およびCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1およびCDR3配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 8 3】

IL-13と結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなるリガンドであって、IL-13と結合する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、DOM10-176-535（配列番号1587）、DOM10-53-223（配列番号1090）、DOM10-53-234（配列番号1101）、DOM10-53-316（配列番号1182）、DOM10-53-339（配列番号1203）、DOM10-53-344（配列番号1208）、DOM10-53-396（配列番号1260）、DOM10-53-474（配列番号2369）、およびDOM10-275-1（配列番号2241）からなる群より選択されるdAbのそれぞれCDR1、CDR2およびCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1、CDR2およびCDR3配列を含んでなる、上記リガンド。

【請求項 8 4】

前記リガンドが半減期延長成分をさらに含む、請求項1～83のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 8 5】

前記半減期延長成分が、ポリアルキレングリコール成分、血清アルブミンもしくはその断片、トランスフェリンレセプターもしくはそのトランスフェリン結合部分、またはin vivoで半減期を増大させるポリペプチドの結合部位を含む成分である、請求項84に記載のリガンド。

【請求項 8 6】

前記半減期延長成分が、アフィボディ、SpAドメイン、LDLレセプタークラスAドメイン、EGFドメイン、およびアビマー(avimer)からなる群より選択される、in vivoで半減期を増大させるポリペプチドの結合部位を含む成分である、請求項85に記載のリガンド。

【請求項 8 7】

前記半減期延長成分がポリエチレングリコール成分である、請求項85に記載のリガンド。

【請求項 8 8】

前記半減期延長成分が、血清アルブミンもしくは新生児型Fcレセプターの結合部位を含む抗体または抗体フラグメントである、請求項85に記載のリガンド。

【請求項 8 9】

血清アルブミンもしくは新生児型Fcレセプターの結合部位を含む前記抗体または抗体フラグメントが、血清アルブミンの結合部位を含む免疫グロブリン単一可変ドメインからなる抗体フラグメントである、請求項85に記載のリガンド。

【請求項 9 0】

治療または診断に使用するための請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 9 1】

アレルギー性疾患の治療、抑制または予防に使用するための請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 9 2】

アレルギー性疾患の治療、抑制または予防用の医薬の製造における請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドの使用。

【請求項 9 3】

Th2型免疫応答の治療、抑制または予防に使用するための請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 9 4】

Th2型免疫応答の治療、抑制または予防用の医薬の製造における請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドの使用。

【請求項 9 5】

喘息の治療、抑制または予防に使用するための請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 9 6】

喘息の治療、抑制または予防用の医薬の製造における請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドの使用。

【請求項 9 7】

癌の治療、抑制または予防に使用するための請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンド。

【請求項 9 8】

癌の治療、抑制または予防用の医薬の製造における請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドの使用。

【請求項 9 9】

アレルギー性疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、治療に有効な量の請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドを投与することを含んでなる上記方法。

【請求項 1 0 0】

Th2型免疫応答を抑制する方法であって、それを必要とする被験者に、治療に有効な量の請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドを投与することを含んでなる上記方法。

【請求項 1 0 1】

喘息を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、治療に有効な量の請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドを投与することを含んでなる上記方法。

【請求項 1 0 2】

癌を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、治療に有効な量の請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドを投与することを含んでなる上記方法。

【請求項 1 0 3】

抗IL-4治療と抗IL-13治療を同時に施すための医薬の製造における請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドの使用。

【請求項 1 0 4】

抗IL-4治療と抗IL-13治療を被験者に施す方法であって、該被験者に、治療に有効な量の請求項1～27のいずれか1項に記載のリガンドを投与することにより、抗IL-4治療と抗IL-13治療を同時に施すことを含んでなる、上記方法。

【請求項 1 0 5】

請求項1～89のいずれか1項に記載のリガンドおよび生理学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 1 0 6】

前記組成物が静脈内、筋肉内、腹腔内、動脈内、髄腔内、関節内、または皮下投与用のビヒクルを含む、請求項105に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 7】

前記組成物が肺、鼻腔内、腔内、または直腸投与用のビヒクルを含む、請求項105に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 8】

請求項105に記載の医薬組成物を含むドラッグデリバリーデバイス。

10

20

30

40

50

【請求項 109】

前記デバイスがリガンドの複数の治療有効用量を含む、請求項108に記載のドラッグデリバリーデバイス。

【請求項 110】

前記ドラッグデリバリーデバイスが非経口デリバリーデバイス、静脈内デリバリーデバイス、筋肉内デリバリーデバイス、腹腔内デリバリーデバイス、経皮デリバリーデバイス、肺デリバリーデバイス、動脈内デリバリーデバイス、髄腔内デリバリーデバイス、関節内デリバリーデバイス、皮下デリバリーデバイス、鼻腔内デリバリーデバイス、腔内デリバリーデバイス、および直腸デリバリーデバイスからなる群より選択される、請求項108または109に記載のドラッグデリバリーデバイス。

10

【請求項 111】

前記デバイスが注射器、経皮デリバリーデバイス、カプセル、錠剤、ネブライザー、吸入器、アトマイザー、エアロゾライザー(aerosolizer)、ミスター、乾燥粉末吸入器、定量噴霧式吸入器、定量噴霧式スプレー、定量噴霧式ミスター、定量噴霧式アトマイザー、およびカテーテルからなる群より選択される、請求項110に記載のドラッグデリバリーデバイス。

【請求項 112】

請求項1~89のいずれか1項に記載のリガンドをコードする、単離されたまたは組換え核酸。

【請求項 113】

請求項112に記載の組換え核酸を含むベクター。

20

【請求項 114】

請求項112に記載の組換え核酸または請求項113に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 115】

請求項114に記載の宿主細胞を、前記核酸またはベクターの発現に適した条件下で維持し、それによりリガンドを産生させることを含んでなる、リガンドの産生方法。

【請求項 116】

前記リガンドを単離することをさらに含む、請求項115に記載の方法。

【請求項 117】

アレルギー感作被験者において末梢血単核細胞(PBMC)の増殖を抑制する方法であって、該被験者に、請求項1~89のいずれか1項に記載のリガンドを含有する医薬組成物を投与することを含んでなる、上記方法。

30

【請求項 118】

前記アレルギーがチリダニ、ネコアレルギー、草アレルギー、カビアレルギー、および花粉アレルギーから選択される、請求項117に記載の方法。

【請求項 119】

被験者においてB細胞の増殖を抑制する方法であって、該被験者に、請求項1~89のいずれか1項に記載のリガンドを含有する医薬組成物を投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項 120】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分、およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含んでなる、IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、IL-4に対する結合特異性を有する該タンパク質部分が、結合について、DOM9-15 (配列番号175)、DOM9-17(配列番号176)、DOM9-23 (配列番号177)、DOM9-24 (配列番号178)、DOM9-25 (配列番号179)、DOM9-27 (配列番号180)、DOM9-28 (配列番号181)、DOM9-29 (配列番号182)、DOM9-30 (配列番号183)、DOM9-31 (配列番号184)、DOM9-32 (配列番号185)、DOM9-33 (配列番号186)、DOM9-50 (配列番号187)、DOM9-57 (配列番号188)、DOM9-59 (配列番号189)、DOM9-63 (配列番号190)、DOM9-67 (配列番号191)、DOM9-68 (配列番号192)、DOM9-70 (配列番号193)、DOM9-79 (配列番号194)、DOM9-82 (配列番号195)、DOM9-86 (配列番号196)、DOM9-94 (配列番号197)、DOM9

40

50

50

40

1 (配列番号642)、DOM9-155-52 (配列番号643)、DOM9-155-53 (配列番号644)、DOM9-158 (配列番号645)、DOM9-160 (配列番号646)、DOM9-161 (配列番号647)、DOM9-162 (配列番号648)、DOM9-163 (配列番号649)、およびDOM9-164 (配列番号650)と競合しない、上記リガンド。

【請求項 1 2 1】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分、およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含んでなる、IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、IL-13に対する結合特異性を有する該タンパク質部分が、結合について、DOM10-53 (配列番号967)、DOM10-53-1 (配列番号968)、DOM10-53-2 (配列番号969)、DOM10-53-3 (配列番号970)、DOM10-53-4 (配列番号971)、DOM10-53-5 (配列番号972)、DOM10-53-6 (配列番号973)、DOM10-53-7 (配列番号974)、DOM10-53-8 (配列番号975)、DOM10-53-9 (配列番号976)、DOM10-53-10 (配列番号977)、DOM10-53-11 (配列番号978)、DOM10-53-12 (配列番号979)、DOM10-53-13 (配列番号980)、DOM10-53-14 (配列番号981)、DOM10-53-15 (配列番号982)、DOM10-53-16 (配列番号983)、DOM10-53-17 (配列番号984)、DOM10-53-18 (配列番号985)、DOM10-53-19 (配列番号986)、DOM10-53-20 (配列番号987)、DOM10-53-21 (配列番号988)、DOM10-53-122 (配列番号989)、DOM10-53-123 (配列番号990)、DOM10-53-24 (配列番号991)、DOM10-53-25 (配列番号992)、DOM10-53-26 (配列番号993)、DOM10-53-27 (配列番号994)、DOM10-53-28 (配列番号995)、DOM10-53-29 (配列番号996)、DOM10-53-30 (配列番号997)、DOM10-53-31 (配列番号998)、DOM10-53-32 (配列番号999)、DOM10-53-43 (配列番号1000)、DOM10-53-44 (配列番号1001)、DOM10-53-45 (配列番号1002)、DOM10-53-46 (配列番号1003)、DOM10-53-47 (配列番号1004)、DOM10-53-48 (配列番号1005)、DOM10-53-49 (配列番号1006)、DOM10-53-50 (配列番号1007)、DOM10-53-51 (配列番号1008)、DOM10-53-52 (配列番号1009)、DOM10-53-53 (配列番号1010)、DOM10-53-54 (配列番号1011)、DOM10-53-55 (配列番号1012)、DOM10-53-56 (配列番号1013)、DOM10-53-57 (配列番号1014)、DOM10-53-59 (配列番号1015)、DOM10-53-60 (配列番号1016)、DOM10-53-61 (配列番号1017)、DOM10-53-62 (配列番号1018)、DOM10-53-63 (配列番号1019)、DOM10-53-64 (配列番号1020)、DOM10-53-65 (配列番号1021)、DOM10-53-66 (配列番号1022)、DOM10-53-67 (配列番号1023)、DOM10-53-68 (配列番号1024)、DOM10-53-69 (配列番号1025)、DOM10-53-70 (配列番号1026)、DOM10-53-71 (配列番号1027)、DOM10-53-72 (配列番号1028)、DOM10-53-73 (配列番号1029)、DOM10-53-74 (配列番号1030)、DOM10-53-75 (配列番号1031)、DOM10-53-76 (配列番号1032)、DOM10-53-77 (配列番号1033)、DOM10-53-78 (配列番号1034)、DOM10-53-79 (配列番号1035)、DOM10-53-80 (配列番号1036)、DOM10-53-81 (配列番号1037)、DOM10-53-82 (配列番号1038)、DOM10-53-83 (配列番号1039)、DOM10-53-84 (配列番号1040)、DOM10-53-85 (配列番号1041)、DOM10-53-86 (配列番号1042)、DOM10-53-87 (配列番号1043)、DOM10-53-88 (配列番号1044)、DOM10-53-89 (配列番号1045)、DOM10-53-91 (配列番号1046)、DOM10-53-92 (配列番号1047)、DOM10-53-93 (配列番号1048)、DOM10-53-94 (配列番号1049)、DOM10-53-95 (配列番号1050)、DOM10-53-96 (配列番号1051)、DOM10-53-97 (配列番号1052)、DOM10-53-98 (配列番号1053)、DOM10-53-99 (配列番号1054)、DOM10-53-100 (配列番号1055)、DOM10-53-103 (配列番号1056)、DOM10-53-105 (配列番号1057)、DOM10-53-106 (配列番号1058)、DOM10-53-108 (配列番号1059)、DOM10-53-110 (配列番号1060)、DOM10-53-111 (配列番号1061)、DOM10-53-112 (配列番号10632)、DOM10-53-114 (配列番号1063)、DOM10-53-115 (配列番号1064)、DOM10-53-116 (配列番号1065)、DOM10-53-117 (配列番号1066)、DOM10-53-119 (配列番号1067)、DOM10-53-120 (配列番号1068)、DOM10-53-122 (配列番号1069)、DOM10-53-201 (配列番号1070)、DOM10-53-203 (配列番号1071)、DOM10-53-204 (配列番号1072)、DOM10-53-205 (配列番号1073)、DOM10-53-206 (配列番号1074)、DOM10-53-207 (配列番号1075)、DOM10-53-208 (配列番号1076)、DOM10-53-209 (配列番号1077)、DOM10-53-210 (配列番号1078)、DOM10-53-211 (配列番号1079)、DOM10-53-213 (配列番号1080)、DOM10-53-214 (配列番号1081)、DOM10-53-215 (配列番号1082)、DOM10-53-216 (配列番号1083)、DOM10-53-217 (配列番号1084)、DOM10-53-1218 (配列番号1085)、DOM10

-53-219 (配列番号1086)、DOM10-53-220 (配列番号1087)、DOM10-53-221 (配列番号1088)
、DOM10-53-222 (配列番号1089)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-224 (配列番
号1091)、DOM10-53-225 (配列番号1092)、DOM10-53-226 (配列番号1093)、DOM10-53-227
(配列番号1094)、DOM10-53-228 (配列番号1095)、DOM10-53-229 (配列番号1096)、DOM10-
53-230 (配列番号1097)、DOM10-53-231 (配列番号1098)、DOM10-53-232 (配列番号1099)
、DOM10-53-233 (配列番号1100)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-235 (配列番
号1102)、DOM10-53-236 (配列番号1103)、DOM10-53-237 (配列番号1104)、DOM10-53-238
(配列番号1105)、DOM10-53-239 (配列番号1106)、DOM10-53-240 (配列番号1107)、DOM10-
53-241 (配列番号1108)、DOM10-53-242 (配列番号1109)、DOM10-53-243 (配列番号1110)
、DOM10-53-244 (配列番号1111)、DOM10-53-245 (配列番号1112)、DOM10-53-246 (配列番
号1113)、DOM10-53-247 (配列番号1114)、DOM10-53-248 (配列番号1115)、DOM10-53-249
(配列番号1116)、DOM10-53-250 (配列番号1117)、DOM10-53-251 (配列番号1118)、DOM10-
53-252 (配列番号1119)、DOM10-53-253 (配列番号1120)、DOM10-53-254 (配列番号1121)
、DOM10-53-255 (配列番号1122)、DOM10-53-256 (配列番号1123)、DOM10-53-257 (配列番
号1124)、DOM10-53-258 (配列番号1125)、DOM10-53-259 (配列番号1126)、DOM10-53-260
(配列番号1127)、DOM10-53-261 (配列番号1128)、DOM10-53-262 (配列番号1129)、DOM10-
53-263 (配列番号1130)、DOM10-53-264 (配列番号1131)、DOM10-53-265 (配列番号1132)
、DOM10-53-266 (配列番号1133)、DOM10-53-267 (配列番号1134)、DOM10-53-268 (配列番
号1135)、DOM10-53-269 (配列番号1136)、DOM10-53-270 (配列番号1137)、DOM10-53-271
(配列番号1138)、DOM10-53-272 (配列番号1139)、DOM10-53-273 (配列番号1140)、DOM10-
53-274 (配列番号1141)、DOM10-53-275 (配列番号1142)、DOM10-53-276 (配列番号1143)
、DOM10-53-277 (配列番号1144)、DOM10-53-278 (配列番号1145)、DOM10-53-279 (配列番
号1146)、DOM10-53-280 (配列番号1147)、DOM10-53-281 (配列番号1148)、DOM10-53-282
(配列番号1149)、DOM10-53-283 (配列番号1150)、DOM10-53-284 (配列番号1151)、DOM10-
53-285 (配列番号1152)、DOM10-53-286 (配列番号1153)、DOM10-53-287 (配列番号1154)
、DOM10-53-288 (配列番号1155)、DOM10-53-289 (配列番号1156)、DOM10-53-290 (配列
番号1157)、DOM10-53-291 (配列番号1158)、DOM10-53-292 (配列番号1159)、DOM10-53-29
3 (配列番号1160)、DOM10-53-294 (配列番号1161)、DOM10-53-295 (配列番号1162)、DOM1
0-53-296 (配列番号1163)、DOM10-53-297 (配列番号1164)、DOM10-53-298 (配列番号1165
)、DOM10-53-299 (配列番号1166)、DOM10-53-300 (配列番号1167)、DOM10-53-301 (配列
番号1168)、DOM10-53-302 (配列番号1169)、DOM10-53-303 (配列番号1170)、DOM10-53-30
4 (配列番号1171)、DOM10-53-305 (配列番号1172)、DOM10-53-306 (配列番号1173)、DOM1
0-53-307 (配列番号1174)、DOM10-53-308 (配列番号1175)、DOM10-53-309 (配列番号1176
)、DOM10-53-310 (配列番号11787)、DOM10-53-311 (配列番号1178)、DOM10-53-312 (配列
番号1179)、DOM10-53-314 (配列番号1180)、DOM10-53-315 (配列番号1181)、DOM10-53-31
6 (配列番号1182)、DOM10-53-317 (配列番号1183)、DOM10-53-318 (配列番号1184)、DOM1
0-53-319 (配列番号1185)、DOM10-53-320 (配列番号1186)、DOM10-53-321 (配列番号1187
)、DOM10-53-322 (配列番号1188)、DOM10-53-323 (配列番号1189)、DOM10-53-324 (配列
番号1190)、DOM10-53-325 (配列番号1191)、DOM10-53-326 (配列番号1192)、DOM10-53-32
7 (配列番号1193)、DOM10-53-328 (配列番号1194)、DOM10-53-329 (配列番号1195)、DOM1
0-53-330 (配列番号1196)、DOM10-53-331 (配列番号1197)、DOM10-53-333 (配列番号1198
)、DOM10-53-334 (配列番号1199)、DOM10-53-336 (配列番号1200)、DOM10-53-337 (配列
番号1201)、DOM10-53-338 (配列番号1202)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-34
0 (配列番号1204)、DOM10-53-341 (配列番号1205)、DOM10-53-342 (配列番号1206)、DOM1
0-53-343 (配列番号1207)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-345 (配列番号1209
)、DOM10-53-346 (配列番号1210)、DOM10-53-347 (配列番号1211)、DOM10-53-348 (配列
番号1212)、DOM10-53-349 (配列番号1213)、DOM10-53-350 (配列番号1214)、DOM10-53-35
1 (配列番号1215)、DOM10-53-352 (配列番号1216)、DOM10-53-353 (配列番号1217)、DOM1
0-53-354 (配列番号1218)、DOM10-53-355 (配列番号1219)、DOM10-53-356 (配列番号122
0)、DOM10-53-357 (配列番号1221)、DOM10-53-358 (配列番号1222)、DOM10-53-359 (配列

[illegible]

-176-533 (配列番号1585)、DOM10-176-534 (配列番号1586)、DOM10-176-535 (配列番号15
87)、DOM10-176-536 (配列番号1588)、DOM10-176-537 (配列番号1589)、DOM10-176-538 (配
列番号1590)、DOM10-176-539 (配列番号1591)、DOM10-176-540 (配列番号1592)、DOM10
-176-541 (配列番号1593)、DOM10-176-542 (配列番号1594)、DOM10-176-543 (配列番号15
95)、DOM10-176-544 (配列番号1596)、DOM10-176-545 (配列番号1597)、DOM10-176-546 (配
列番号1598)、DOM10-176-547 (配列番号1599)、DOM10-176-548 (配列番号1600)、DOM10
-176-549 (配列番号1601)、DOM10-176-550 (配列番号1602)、DOM10-176-551 (配列番号16
03)、DOM10-176-552 (配列番号1604)、DOM10-176-553 (配列番号1605)、DOM10-176-554 (配
列番号1606)、DOM10-176-555 (配列番号1607)、DOM10-176-556 (配列番号1608)、DOM10
-176-557 (配列番号1609)、DOM10-176-558 (配列番号1610)、DOM10-176-559 (配列番号16
11)、DOM10-176-560 (配列番号1612)、DOM10-176-561 (配列番号1613)、DOM10-176-562 (配
列番号1614)、DOM10-176-563 (配列番号1615)、DOM10-176-564 (配列番号1616)、DOM10
-176-565 (配列番号1617)、DOM10-176-566 (配列番号1618)、DOM10-176-567 (配列番号16
19)、DOM10-176-568 (配列番号1620)、DOM10-176-569 (配列番号1621)、DOM10-176-570 (配
列番号1622)、DOM10-176-571 (配列番号1623)、DOM10-176-572 (配列番号1624)、DOM10
-176-573 (配列番号1625)、DOM10-176-574 (配列番号1626)、DOM10-176-575 (配列番号16
27)、DOM10-176-576 (配列番号1628)、DOM10-176-577 (配列番号1629)、DOM10-176-578 (配
列番号1630)、DOM10-176-579 (配列番号1631)、DOM10-176-580 (配列番号1632)、DOM10
-176-581 (配列番号1633)、DOM10-176-582 (配列番号1634)、DOM10-176-583 (配列番号16
35)、DOM10-176-584 (配列番号1636)、DOM10-176-585 (配列番号1637)、DOM10-176-586 (配
列番号1638)、DOM10-176-587 (配列番号1639)、DOM10-176-588 (配列番号1640)、DOM10
-176-589 (配列番号1641)、DOM10-176-590 (配列番号1642)、DOM10-176-591 (配列番号16
43)、DOM10-176-592 (配列番号1644)、DOM10-176-593 (配列番号1645)、DOM10-176-594 (配
列番号1646)、DOM10-176-595 (配列番号1647)、DOM10-176-596 (配列番号1648)、DOM10
-176-597 (配列番号1649)、DOM10-176-598 (配列番号1650)、DOM10-176-599 (配列番号16
51)、DOM10-176-600 (配列番号1652)、DOM10-176-601 (配列番号1653)、DOM10-176-602 (配
列番号1654)、DOM10-176-603 (配列番号1655)、DOM10-176-604 (配列番号1656)、DOM10
-176-605 (配列番号1657)、DOM10-176-606 (配列番号1658)、DOM10-176-607 (配列番号16
59)、DOM10-176-608 (配列番号1660)、DOM10-176-609 (配列番号1661)、DOM10-176-610 (配
列番号1662)、DOM10-176-611 (配列番号1663)、DOM10-176-612 (配列番号1664)、DOM10
-176-613 (配列番号1665)、DOM10-176-614 (配列番号1666)、DOM10-176-615 (配列番号16
67)、DOM10-176-616 (配列番号1668)、DOM10-176-617 (配列番号1669)、DOM10-176-618 (配
列番号1670)、DOM10-176-619 (配列番号1671)、DOM10-176-620 (配列番号1672)、DOM10
-176-621 (配列番号1673)、DOM10-176-622 (配列番号1674)、DOM10-176-623 (配列番号16
75)、DOM10-176-624 (配列番号1676)、DOM10-176-625 (配列番号1677)、DOM10-176-626 (配
列番号1678)、DOM10-176-627 (配列番号1679)、DOM10-176-628 (配列番号1680)、DOM10
-176-629 (配列番号1681)、DOM10-176-630 (配列番号1682)、DOM10-176-631 (配列番号16
83)、DOM10-176-632 (配列番号1684)、DOM10-176-633 (配列番号1685)、DOM10-176-634 (配
列番号1686)、DOM10-176-635 (配列番号1687)、DOM10-176-636 (配列番号1688)、DOM10
-176-637 (配列番号1689)、DOM10-176-638 (配列番号1690)、DOM10-176-639 (配列番号16
91)、DOM10-176-640 (配列番号1692)、DOM10-176-641 (配列番号1693)、DOM10-176-643 (配
列番号1694)、DOM10-176-644 (配列番号1695)、DOM10-176-645 (配列番号1696)、DOM10
-176-646 (配列番号1697)、DOM10-176-647 (配列番号1698)、DOM10-176-648 (配列番号16
99)、DOM10-176-649 (配列番号1700)、DOM10-176-650 (配列番号1701)、DOM10-176-651 (配
列番号1702)、DOM10-176-652 (配列番号1703)、DOM10-176-653 (配列番号1704)、DOM10
-176-654 (配列番号1705)、DOM10-176-655 (配列番号1706)、DOM10-176-656 (配列番号17
07)、DOM10-176-657 (配列番号1708)、DOM10-176-658 (配列番号1709)、DOM10-176-659 (配
列番号1710)、DOM10-176-660 (配列番号1711)、DOM10-176-661 (配列番号1712)、DOM10
-176-662 (配列番号1713)、DOM10-176-663 (配列番号1714)、DOM10-176-664 (配列番号17
15)、DOM10-176-665 (配列番号1716)、DOM10-176-666 (配列番号1717)、DOM10-176-667 (

配列番号1718)、DOM10-176-668 (配列番号1719)、DOM10-176-669 (配列番号1720)、DOM10-176-670 (配列番号1721)、DOM10-176-671 (配列番号1722)、DOM10-176-672 (配列番号1723)、DOM10-176-673 (配列番号1724)、DOM10-176-674 (配列番号1725)、DOM10-176-675 (配列番号1726)、DOM10-253 (配列番号1727)、DOM10-255 (配列番号1728)、DOM10-272 (配列番号1729)、DOM10-307 (配列番号1730)、DOM10-319 (配列番号1731)、およびDOM10-319-1 (配列番号1732)と競合しない、上記リガンド。

【請求項 1 2 2】

前記リガンドがIL-4トラップまたはIL-13トラップを含まないことを条件とする、請求項120または121に記載のリガンド。

【請求項 1 2 3】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分、およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含んでなる、IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、IL-4に対する結合特異性を有する該タンパク質部分が、結合について、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-204 (配列番号2428)、DOM9-112-205 (配列番号2429)、DOM9-112-206 (配列番号2430)、DOM9-112-207 (配列番号2431)、DOM9-112-208 (配列番号2432)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、DOM9-112-211 (配列番号2435)、DOM9-112-212 (配列番号2436)、DOM9-112-213 (配列番号2437)、DOM9-112-214 (配列番号2438)、DOM9-112-215 (配列番号2439)、DOM9-112-216 (配列番号2440)、DOM9-112-217 (配列番号2441)、DOM9-112-218 (配列番号2442)、DOM9-112-219 (配列番号2443)、DOM9-112-220 (配列番号2444)、DOM9-112-221 (配列番号2445)、DOM9-112-222 (配列番号2446)、DOM9-112-223 (配列番号2447)、DOM9-112-224 (配列番号2448)、DOM9-112-225 (配列番号2449)、DOM9-112-226 (配列番号2450)、DOM9-112-227 (配列番号2451)、DOM9-112-228 (配列番号2452)、DOM9-112-229 (配列番号2453)、DOM9-112-230 (配列番号2454)、DOM9-112-231 (配列番号2455)、DOM9-112-233 (配列番号1734)、DOM9-112-232 (配列番号1733)、およびDOM9-112-234 (配列番号1735)と競合しない、上記リガンド。

【請求項 1 2 4】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分、およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含んでなる、IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、IL-13に対する結合特異性を有する該タンパク質部分が、結合について、DOM10-236 (配列番号2129)、DOM10-238 (配列番号2130)、DOM10-241 (配列番号2131)、DOM10-245 (配列番号2132)、DOM10-249 (配列番号2133)、DOM10-250 (配列番号2134)、DOM10-251 (配列番号2135)、DOM10-254 (配列番号2136)、DOM10-256 (配列番号2137)、DOM10-259 (配列番号2138)、DOM10-260 (配列番号2139)、DOM10-261 (配列番号2140)、DOM10-263 (配列番号2141)、DOM10-264 (配列番号2142)、DOM10-273 (配列番号2143)、DOM10-278 (配列番号2144)、DOM10-279 (配列番号2145)、DOM10-281 (配列番号2146)、DOM10-282 (配列番号2147)、DOM10-283 (配列番号2148)、DOM10-400 (配列番号2149)、DOM10-401 (配列番号2150)、DOM10-402 (配列番号2151)、DOM10-404 (配列番号2152)、DOM10-406 (配列番号2153)、DOM10-407 (配列番号2154)、DOM10-409 (配列番号2155)、DOM10-410 (配列番号2156)、DOM10-414 (配列番号2157)、DOM10-415 (配列番号2158)、DOM10-416 (配列番号2159)、DOM10-418 (配列番号2160)、DOM10-420 (配列番号2161)、DOM10-422 (配列番号2162)、DOM10-423 (配列番号2163)、DOM10-424 (配列番号2164)、DOM10-425 (配列番号2165)、DOM10-426 (配列番号2166)、DOM10-427 (配列番号2167)、DOM10-428 (配列番号2168)、DOM10-429 (配列番号2169)、DOM10-430 (配列番号2170)、DOM10-431 (配列番号2171)、DOM10-432 (配列番号2172)、DOM10-433 (配列番号2173)、DOM10-467 (配列番号2174)、DOM10-468 (配列番号2175)、DOM10-469 (配列番号2176)、DOM10-470 (配列番号2177)、DOM10-234 (配列番号2178)、DOM10-235 (配列番号2179)、DOM10-237 (配列番号2180)、DOM10-239 (配列番号2181)、DOM10-240 (配列番号2182)、DOM10-242 (配列番号2183)、DOM10-243 (配列番号2184)、DOM10-244 (配列番号2185)、DOM10-246 (配列番号2186)、DOM10-247 (配列番号2187)、DOM10-248 (配列番号2188)、DOM10-252

(配列番号2189)、DOM10-257 (配列番号2190)、DOM10-258 (配列番号2191)、DOM10-262 (配列番号2192)、DOM10-265 (配列番号2193)、DOM10-266 (配列番号2194)、DOM10-274 (配列番号2195)、DOM10-275 (配列番号2196)、DOM10-276 (配列番号2197)、DOM10-277 (配列番号2198)、DOM10-280 (配列番号2199)、DOM10-403 (配列番号2200)、DOM10-405 (配列番号2201)、DOM10-408 (配列番号2202)、DOM10-411 (配列番号2203)、DOM10-412 (配列番号2204)、DOM10-413 (配列番号2205)、DOM10-417 (配列番号2206)、DOM10-419 (配列番号2207)、DOM10-472 (配列番号2208)、DOM10-203 (配列番号2209)、DOM10-205 (配列番号2210)、DOM10-208 (配列番号2211)、DOM10-218 (配列番号2212)、DOM10-219 (配列番号2213)、DOM10-220 (配列番号2214)、DOM10-225 (配列番号2215)、DOM10-228 (配列番号2216)、DOM10-229 (配列番号2217)、DOM10-230 (配列番号2218)、DOM10-231 (配列番号2219)、DOM10-268 (配列番号2220)、DOM10-201 (配列番号2221)、DOM10-202 (配列番号2222)、DOM10-204 (配列番号2223)、DOM10-206 (配列番号2224)、DOM10-207 (配列番号2225)、DOM10-209 (配列番号2226)、DOM10-210 (配列番号2227)、DOM10-211 (配列番号2228)、DOM10-213 (配列番号2229)、DOM10-214 (配列番号2230)、DOM10-215 (配列番号2231)、DOM10-216 (配列番号2232)、DOM10-217 (配列番号2233)、DOM10-221 (配列番号2234)、DOM10-223 (配列番号2235)、DOM10-224 (配列番号2236)、DOM10-227 (配列番号2237)、DOM10-232 (配列番号2238)、DOM10-267 (配列番号2239)、DOM10-270 (配列番号2240)、DOM10-275-1 (配列番号2241)、DOM10-276-2 (配列番号2242)、DOM10-276-3 (配列番号2243)、DOM10-275-3 (配列番号2244)、DOM10-277-2 (配列番号2245)、DOM10-277-3 (配列番号2246)、DOM10-273-1 (配列番号2247)、DOM10-273-2 (配列番号2248)、DOM10-275-2 (配列番号2249)、DOM10-275-4 (配列番号2250)、DOM10-276-1 (配列番号2251)、DOM10-276-4 (配列番号2252)、DOM10-277-1 (配列番号2253)、DOM10-275-13 (配列番号2254)、DOM10-275-15 (配列番号2255)、DOM10-275-20 (配列番号2256)、DOM10-275-8 (配列番号2257)、DOM10-276-13 (配列番号2258)、DOM10-276-14 (配列番号2259)、DOM10-276-15 (配列番号2260)、DOM10-276-17 (配列番号2261)、DOM10-276-7 (配列番号2262)、DOM10-276-8 (配列番号2263)、DOM10-275-11 (配列番号2264)、DOM10-275-12 (配列番号2265)、DOM10-275-14 (配列番号2266)、DOM10-275-16 (配列番号2267)、DOM10-275-17 (配列番号2268)、DOM10-275-5 (配列番号2269)、DOM10-275-6 (配列番号2270)、DOM10-275-7 (配列番号2271)、DOM10-275-9 (配列番号2272)、DOM10-276-10 (配列番号2273)、DOM10-276-11 (配列番号2274)、DOM10-276-12 (配列番号2275)、DOM10-276-16 (配列番号2276)、DOM10-276-5 (配列番号2277)、DOM10-276-6 (配列番号2278)、DOM10-276-9 (配列番号2279)、DOM10-212 (配列番号2280)、DOM10-53-424 (配列番号2281)、DOM10-53-425 (配列番号2282)、DOM10-53-426 (配列番号2283)、DOM10-53-422 (配列番号2284)、DOM10-53-423 (配列番号2285)、DOM10-53-613 (配列番号2286)、DOM10-53-517 (配列番号2287)、DOM10-53-519 (配列番号2288)、DOM10-53-520 (配列番号2289)、DOM10-53-521 (配列番号2290)、DOM10-53-522 (配列番号2291)、DOM10-53-526 (配列番号2292)、DOM10-53-527 (配列番号2293)、DOM10-53-528 (配列番号2294)、DOM10-53-518 (配列番号2295)、DOM10-53-523 (配列番号2296)、DOM10-53-524 (配列番号2297)、DOM10-53-525 (配列番号2298)、DOM10-53-601 (配列番号2299)、DOM10-53-602 (配列番号2300)、DOM10-53-605 (配列番号2301)、DOM10-53-606 (配列番号2302)、DOM10-53-607 (配列番号2303)、DOM10-53-608 (配列番号2304)、DOM10-53-609 (配列番号2305)、DOM10-53-610 (配列番号2306)、DOM10-53-611 (配列番号2307)、DOM10-53-612 (配列番号2308)、DOM10-53-603 (配列番号2309)、DOM10-53-604 (配列番号2310)、DOM10-53-429 (配列番号2311)、DOM10-53-432 (配列番号2312)、DOM10-53-433 (配列番号2313)、DOM10-53-435 (配列番号2314)、DOM10-53-430 (配列番号2315)、DOM10-53-431 (配列番号2316)、DOM10-53-434 (配列番号2317)、DOM10-53-436 (配列番号2318)、DOM10-53-437 (配列番号2319)、DOM10-53-438 (配列番号2320)、DOM10-53-440 (配列番号2321)、DOM10-53-439 (配列番号2322)、DOM10-53-441 (配列番号2323)、DOM10-53-442 (配列番号2324)、DOM10-53-443 (配列番号2325)、DOM10-53-444 (配列番号2326)、DOM10-53-445 (配列番号2327)、DOM10-53-446 (配列番号2328)、DOM10-53-447 (配列番号2329)、DOM10-53-449 (配列番号2330)、DOM10-53-448 (配列番号2331)、DOM10-53-450 (配列番号2332)、DOM10-

53-451 (配列番号2333)、DOM10-53-452 (配列番号2334)、DOM10-53-453 (配列番号2335)、DOM10-53-454 (配列番号2336)、DOM10-53-455 (配列番号2337)、DOM10-53-456 (配列番号2338)、DOM10-53-457 (配列番号2339)、DOM10-53-458 (配列番号2340)、DOM10-53-459 (配列番号2341)、DOM10-53-461 (配列番号2342)、DOM10-53-462 (配列番号2343)、DOM10-53-465 (配列番号2344)、DOM10-53-466 (配列番号2345)、DOM10-53-467 (配列番号2346)、DOM10-53-468 (配列番号2347)、DOM10-53-460 (配列番号2348)、DOM10-53-463 (配列番号2349)、DOM10-53-464 (配列番号2350)、DOM10-53-469 (配列番号2351)、DOM10-53-471 (配列番号2352)、DOM10-53-470 (配列番号2353)、DOM10-53-533 (配列番号2354)、DOM10-53-534 (配列番号2355)、DOM10-53-535 (配列番号2356)、DOM10-53-537 (配列番号2357)、DOM10-53-538 (配列番号2358)、DOM10-53-539 (配列番号2359)、DOM10-53-540 (配列番号2360)、DOM10-53-531 (配列番号2361)、DOM10-53-532 (配列番号2362)、DOM10-53-536 (配列番号2363)、DOM10-53-542 (配列番号2364)、DOM10-53-541 (配列番号2365)、DOM10-53-473 (配列番号2366)、DOM10-53-472 (配列番号2367)、DOM10-53-475 (配列番号2368)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、DOM10-53-543 (配列番号2370)、DOM10-53-544 (配列番号2371)、DOM10-53-545 (配列番号2372)、DOM10-53-548 (配列番号2373)、DOM10-53-546 (配列番号2374)、DOM10-53-549 (配列番号2375)、DOM10-53-547 (配列番号2376)、DOM10-53-550 (配列番号2377)、DOM10-53-551 (配列番号2378)、DOM10-53-560 (配列番号2379)、DOM10-53-565 (配列番号2380)、DOM10-53-559 (配列番号2381)、DOM10-53-561 (配列番号2382)、DOM10-53-562 (配列番号2383)、DOM10-53-563 (配列番号2384)、DOM10-53-564 (配列番号2385)、DOM10-53-566 (配列番号2386)、DOM10-53-554 (配列番号2387)、DOM10-53-552 (配列番号2388)、DOM10-53-553 (配列番号2389)、DOM10-53-558 (配列番号2390)、DOM10-53-556 (配列番号2391)、およびDOM10-53-557 (配列番号2392)と競合しない、上記リガンド。

10

20

【請求項125】

IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、該リガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなり、

IL-4に対する結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-4との結合について、DOM9-112-210およびDOM9-155-78からなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体(dAb)と競合し、かつ

30

IL-13に対する結合特異性を有する該免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-13との結合について、DOM10-208、DOM10-212、DOM10-213、DOM10-215、DOM10-224、DOM10-270、DOM10-416、DOM10-236、DOM10-273、DOM10-275、DOM10-276、およびDOM10-277からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体(dAb)と競合する、上記リガンド。

【請求項126】

ヒトIL-4および非ヒトIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなる、IL-4に対する結合特異性を有するリガンド。

【請求項127】

非ヒトIL-4がアカゲザルIL-4およびカニクイザルIL-4からなる群より選択される、請求項126に記載のリガンド。

40

【請求項128】

前記免疫グロブリン単一可変ドメインの非ヒトIL-4に対する結合親和性とヒトIL-4に対する結合親和性が、せいぜい10倍しか相違しない、請求項126または127に記載のリガンド。

【請求項129】

ヒトIL-13および非ヒトIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなる、IL-13に対する結合特異性を有するリガンド。

【請求項130】

非ヒトIL-13がアカゲザルIL-13およびカニクイザルIL-13からなる群より選択される、請求項129に記載のリガンド。

50

【請求項 1 3 1】

前記免疫グロブリン単一可変ドメインの非ヒトIL-13に対する結合親和性とヒトIL-13に対する結合親和性が、せいぜい10倍しか相違しない、請求項129または130に記載のリガンド。

【請求項 1 3 2】

IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、請求項126～128のいずれか1項に記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン、およびヒトIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなる、上記リガンド。

【請求項 1 3 3】

IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、ヒトIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメイン、および請求項129～131のいずれか1項に記載の免疫グロブリン単一可変ドメインを含んでなる、上記リガンド。

【請求項 1 3 4】

IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、請求項126～128のいずれか1項に記載の免疫グロブリン単一可変ドメイン、および請求項129～131のいずれ

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インターロイキン-4 (IL-4) に対する結合特異性、インターロイキン-13 (IL-13) に対する結合特異性、またはIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドに関する。またこうしたリガンドを使用する方法に関する。特にこれらのリガンドをアレルギー性喘息の治療に使用することに関する。

【背景技術】

【0002】

インターロイキン-4 (IL-4) は、B細胞、T細胞、および多種の非リンパ球様細胞(単球、内皮細胞および線維芽細胞を含む)に広範な生物学的作用を及ぼす多面的なサイトカインである。例えば、IL-4は、複数種のIL-2依存性およびIL-3依存性細胞株の増殖を刺激し、休止B細胞上のクラスII主要組織適合複合体分子の発現を誘導し、ヒトB細胞によるIgG4およびIgEの分泌を促進する。IL-4はTh2型免疫応答と関連しており、Th2細胞により産生され、Th2細胞の分化を促す。IL-4はいくつかの疾患、例えばアレルギーや喘息などに関係している。

【0003】

インターロイキン-13 (IL-13) は、例えば免疫グロブリンアイソタイプのIgG4およびIgEへの切り換え、CD23のアップレギュレーション、VCAM-1発現を誘導し、また好酸球およびマスト細胞を直接的に活性化する多面的なサイトカインである。IL-13は主に、Th2細胞により産生され、LPS刺激単球による炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、TNF、IL-8)の産生を阻害する。IL-13はIL-4と密接に関連しており、IL-4とアミノ酸レベルで20～25%の配列類似性を有する(Mintyら, Nature, 363(6417):248-50 (1993))。IL-13の活性の多くはIL-4のそれと類似しているが、IL-13には、IL-4が有するような活性化T細胞またはT細胞クローンに対する増殖促進効果は無い。(Zurawskiら, EMBO J. 12:2663 (1993))。

【0004】

細胞表面レセプターおよびレセプター複合体は、IL-4および／またはIL-13に様々な親和性で結合する。IL-4および／またはIL-13に結合するレセプターおよびレセプター複合体の主要な成分はIL-4R α 、IL-13R α 1およびIL-13R α 2である。こうした鎖は、単量体またはIL-4R α /IL-13R α 1もしくはIL-4R α /IL-13R α 2のヘテロ二量体として細胞表面に発現される。IL-4R α 単量体はIL-4に結合するが、IL-13に結合しない。IL-13R α 1およびIL-13R α 2単量体は、IL-13に結合するが、IL-4に結合しない。IL-4R α /IL-13R α 1およびIL-4R α /IL-13R α 2ヘテロ二量体は、IL-4とIL-13の両方に結合する。

【0005】

Th2型免疫応答は、抗体産生と体液性免疫を促進し、また細胞外病原体を撃退するため

10

20

30

40

50

に精巧に誘導される。Th2細胞はIg産生(体液性免疫)のメディエーターであり、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10およびIL-13を産生する (Tanakaら、Cytokine Regulation of Humoral Immunity, 251-272, Snapper編, John Wiley and Sons, New York (1996))。Th2型免疫応答は特定のサイトカイン(例えばIL-4、IL-13)および特定のタイプの抗体(IgE、IgG4)の生成を特徴とし、アレルギー反応(涙目および喘息症状、例えば気道の炎症および肺における気道筋細胞の収縮をもたらし得る)に典型的である。

【0006】

IL-4およびIL-13はいずれも、その生物学的機能からすると、治療上重要なタンパク質である。IL-4は自己免疫疾患を抑制できることが示されており、IL-4およびIL-13はいずれも抗腫瘍免疫応答を促進する可能性が明らかにされている。どちらのサイトカインもアレルギー性疾患の発病機序に関わることから、こうしたサイトカインの阻害剤は治療上有用であると考えられる。一方で、従来の薬剤を用いたIL-4のみまたはIL-13のみの阻害は、所望の治療結果をもたらさない可能性がある。なぜならばこれらのサイトカインの活性と機能の多くは類似しているからである。したがって、IL-4を阻害する、IL-13を阻害する改善された薬剤、ならびにIL-4とIL-13の両方を阻害する単一の薬剤が必要とされている。

【発明の開示】

【0007】

発明の概要

本発明は、IL-4 (例えばヒトIL-4)に対する結合特異性を有するリガンド、IL-13 (例えばヒトIL-13)に対する結合特異性を有するリガンド、ならびにIL-4およびIL-13(例えばヒトIL-4およびヒトIL-13)に対する結合特異性を有するリガンドに関する。例えば、前記リガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインもしくはIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインを含むか、またはIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインを含みうる。

【0008】

ある態様において、本発明はIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドに関する。かかるリガンドはIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含む。IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分、およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分は、任意の適当な結合部分でありうる。タンパク質部分はペプチド部分、ポリペプチド部分またはタンパク質部分でありうる。例えば、タンパク質部分は、IL-4またはIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつ抗体フラグメント、例えばIL-4またはIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインにより提供される。

【0009】

前記リガンドは、IL-4への結合について、IL-4R α 、IL-4R α のIL-4結合部分または抗IL-4ドメイン抗体(dAb)と競合する、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含みうる。一部の実施形態では、前記リガンドは、IL-4への結合について、本明細書に開示する以下の抗IL-4 dAbからなる群より選択される抗IL-4 dAbと競合する、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)をもつタンパク質部分を含む：すなわち、DOM9-15 (配列番号175)、DOM9-17(配列番号176)、DOM9-23 (配列番号177)、DOM9-24 (配列番号178)、DOM9-25 (配列番号179)、DOM9-27 (配列番号180)、DOM9-28 (配列番号181)、DOM9-29 (配列番号182)、DOM9-30 (配列番号183)、DOM9-31 (配列番号184)、DOM9-32 (配列番号185)、DOM9-33 (配列番号186)、DOM9-50 (配列番号187)、DOM9-57 (配列番号188)、DOM9-59 (配列番号189)、DOM9-63 (配列番号190)、DOM9-67 (配列番号191)、DOM9-68 (配列番号192)、DOM9-70 (配列番号193)、DOM9-79 (配列番号194)、DOM9-82 (配列番号195)、DOM9-86 (配列番号196)、DOM9-94 (配列番号197)、DOM9-108 (配列番号198)、DOM9-112 (配列番号199)、DOM9-112-1 (配列番号200)、

50

50

番号647)、DOM9-162 (配列番号648)、DOM9-163 (配列番号649)およびDOM9-164 (配列番号650)。

【0010】

さらなる実施形態では、前記リガンドは、IL-4への結合について、以下の抗IL-4 dAbからなる群より選択される抗IL-4 dAbと競合する、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)をもつタンパク質部分を含む：DOM9-15 (配列番号175)、DOM9-17(配列番号176)、DOM9-23 (配列番号177)、DOM9-24 (配列番号178)、DOM9-25 (配列番号179)、DOM9-27 (配列番号180)、DOM9-28 (配列番号181)、DOM9-29 (配列番号182)、DOM9-30 (配列番号183)、DOM9-31 (配列番号184)、DOM9-32 (配列番号185)、DOM9-33 (配列番号186)、DOM9-50 (配列番号187)、DOM9-57 (配列番号188)、DOM9-59 (配列番号189)、DOM9-63 (配列番号190)、DOM9-67 (配列番号191)、DOM9-68 (配列番号192)、DOM9-70 (配列番号193)、DOM9-79 (配列番号194)、DOM9-82 (配列番号195)、DOM9-86 (配列番号196)、DOM9-94 (配列番号197)、DOM9-108 (配列番号198)、DOM9-112 (配列番号199)、DOM9-112-1 (配列番号200)、DOM9-112-2 (配列番号201)、DOM9-112-3 (配列番号202)、DOM9-112-4 (配列番号203)、DOM9-112-5 (配列番号204)、DOM9-112-6 (配列番号205)、DOM9-112-7 (配列番号206)、DOM9-112-8 (配列番号207)、DOM9-112-9 (配列番号208)、DOM9-112-10 (配列番号209)、DOM9-112-11 (配列番号210)、DOM9-112-12 (配列番号211)、DOM9-112-13 (配列番号212)、DOM9-112-14 (配列番号213)、DOM9-112-15 (配列番号214)、DOM9-112-16 (配列番号215)、DOM9-112-17 (配列番号216)、DOM9-112-18 (配列番号217)、DOM9-112-19 (配列番号218)、DOM9-112-20 (配列番号219)、DOM9-112-21 (配列番号220)、DOM9-112-22 (配列番号221)、DOM9-112-23 (配列番号222)、DOM9-112-25 (配列番号223)、DOM9-112-81 (配列番号224)、DOM9-112-82 (配列番号225)、DOM9-112-83 (配列番号226)、DOM9-112-84 (配列番号227)、DOM9-112-85 (配列番号228)、DOM9-112-86 (配列番号229)、DOM9-112-87 (配列番号230)、DOM9-112-88 (配列番号231)、DOM9-112-89 (配列番号232)、DOM9-112-90 (配列番号233)、DOM9-112-91 (配列番号234)、DOM9-112-92 (配列番号235)、DOM9-112-93 (配列番号236)、DOM9-112-94 (配列番号237)、DOM9-112-95 (配列番号238)、DOM9-112-96 (配列番号239)、DOM9-112-97 (配列番号240)、DOM9-112-98 (配列番号241)、DOM9-112-99 (配列番号242)、DOM9-112-100 (配列番号243)、DOM9-112-101 (配列番号244)、DOM9-112-102 (配列番号245)、DOM9-112-103 (配列番号246)、DOM9-112-104 (配列番号247)、DOM9-112-105 (配列番号248)、DOM9-112-106 (配列番号249)、DOM9-112-107 (配列番号250)、DOM9-112-108 (配列番号251)、DOM9-112-109 (配列番号252)、DOM9-112-110 (配列番号253)、DOM9-112-111 (配列番号254)、DOM9-112-112 (配列番号255)、DOM9-112-113 (配列番号256)、DOM9-112-114 (配列番号257)、DOM9-112-115 (配列番号258)、DOM9-112-116 (配列番号259)、DOM9-112-117 (配列番号260)、DOM9-112-118 (配列番号261)、DOM9-112-119 (配列番号262)、DOM9-112-120 (配列番号263)、DOM9-112-121 (配列番号264)、DOM9-112-122 (配列番号265)、DOM9-112-123 (配列番号266)、DOM9-112-124 (配列番号267)、DOM9-112-125 (配列番号268)、DOM9-112-126 (配列番号269)、DOM9-112-127 (配列番号270)、DOM9-112-128 (配列番号271)、DOM9-112-134 (配列番号272)、DOM9-112-135 (配列番号273)、DOM9-112-136 (配列番号274)、DOM9-112-137 (配列番号275)、DOM9-112-138 (配列番号276)、DOM9-112-140 (配列番号277)、DOM9-112-141 (配列番号278)、DOM9-112-142 (配列番号279)、DOM9-112-143 (配列番号280)、DOM9-112-144 (配列番号281)、DOM9-112-145 (配列番号282)、DOM9-112-146 (配列番号283)、DOM9-112-147 (配列番号284)、DOM9-112-148 (配列番号285)、DOM9-112-149 (配列番号286)、DOM9-112-150 (配列番号287)、DOM9-112-151 (配列番号288)、DOM9-112-152 (配列番号289)、DOM9-112-153 (配列番号290)、DOM9-112-154 (配列番号291)、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-156 (配列番号293)、DOM9-112-157 (配列番号294)、DOM9-112-158 (配列番号295)、DOM9-112-159 (配列番号296)、DOM9-112-160 (配列番号297)、DOM9-112-161 (配列番号298)、DOM9-112-162 (配列番号299)、DOM9-112-163 (配列番号300)、DOM9-112-164 (配列番号301)、DOM9-112-165 (配列番号302)、DOM9-112-166 (配列番号303)、DOM9-112-167 (配列番号304)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-169 (配列番号306)。

50

番号607)、DOM9-155-11 (配列番号608)、DOM9-155-13 (配列番号609)、DOM9-155-14 (配列番号610)、DOM9-155-17 (配列番号611)、DOM9-155-19 (配列番号612)、DOM9-155-20 (配列番号613)、DOM9-155-22 (配列番号614)、DOM9-155-23 (配列番号615)、DOM9-155-24 (配列番号616)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-155-26 (配列番号618)、DOM9-155-27 (配列番号619)、DOM9-155-28 (配列番号620)、DOM9-155-29 (配列番号621)、DOM9-155-30 (配列番号622)、DOM9-155-31 (配列番号623)、DOM9-155-32 (配列番号624)、DOM9-155-33 (配列番号625)、DOM9-155-34 (配列番号626)、DOM9-155-35 (配列番号627)、DOM9-155-36 (配列番号628)、DOM9-155-37 (配列番号629)、DOM9-155-38 (配列番号630)、DOM9-155-39 (配列番号631)、DOM9-155-41 (配列番号632)、DOM9-155-42 (配列番号633)、DOM9-155-43 (配列番号634)、DOM9-155-44 (配列番号635)、DOM9-155-45 (配列番号636)、DOM9-155-46 (配列番号637)、DOM9-155-47 (配列番号638)、DOM9-155-48 (配列番号639)、DOM9-155-49 (配列番号640)、DOM9-155-50 (配列番号641)、DOM9-155-51 (配列番号642)、DOM9-155-52 (配列番号643)、DOM9-155-53 (配列番号644)、DOM9-158 (配列番号645)、DOM9-160 (配列番号646)、DOM9-161 (配列番号647)、DOM9-162 (配列番号648)、DOM9-163 (配列番号649)およびDOM9-164 (配列番号650)。

【0011】

さらに、または他の実施形態では、前記リガンドは、IL-13への結合について、IL-13R α 1、IL-13R α 1のIL-13結合部分、IL-13R α 2、IL-13R α 2のIL-13結合部分または抗IL-13ドメイン抗体 (dAb)と競合する、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含みうる。前記リガンドは、IL-13への結合について、本明細書に開示する以下の抗IL-13 dAbから選択される抗IL-13ドメイン抗体 (dAb)と競合する、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位 (例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)をもつタンパク質部分を含みうる：すなわち、DOM10-53 (配列番号967)、DOM10-53-1 (配列番号968)、DOM10-53-2 (配列番号969)、DOM10-53-3 (配列番号970)、DOM10-53-4 (配列番号971)、DOM10-53-5 (配列番号972)、DOM10-53-6 (配列番号973)、DOM10-53-7 (配列番号974)、DOM10-53-8 (配列番号975)、DOM10-53-9 (配列番号976)、DOM10-53-10 (配列番号977)、DOM10-53-11 (配列番号978)、DOM10-53-12 (配列番号979)、DOM10-53-13 (配列番号980)、DOM10-53-14 (配列番号981)、DOM10-53-15 (配列番号982)、DOM10-53-16 (配列番号983)、DOM10-53-17 (配列番号984)、DOM10-53-18 (配列番号985)、DOM10-53-19 (配列番号986)、DOM10-53-20 (配列番号987)、DOM10-53-21 (配列番号988)、DOM10-53-122 (配列番号989)、DOM10-53-123 (配列番号990)、DOM10-53-24 (配列番号991)、DOM10-53-25 (配列番号992)、DOM10-53-26 (配列番号993)、DOM10-53-27 (配列番号994)、DOM10-53-28 (配列番号995)、DOM10-53-29 (配列番号996)、DOM10-53-30 (配列番号997)、DOM10-53-31 (配列番号998)、DOM10-53-32 (配列番号999)、DOM10-53-43 (配列番号1000)、DOM10-53-44 (配列番号1001)、DOM10-53-45 (配列番号1002)、DOM10-53-46 (配列番号1003)、DOM10-53-47 (配列番号1004)、DOM10-53-48 (配列番号1005)、DOM10-53-49 (配列番号1006)、DOM10-53-50 (配列番号1007)、DOM10-53-51 (配列番号1008)、DOM10-53-52 (配列番号1009)、DOM10-53-53 (配列番号1010)、DOM10-53-54 (配列番号1011)、DOM10-53-55 (配列番号1012)、DOM10-53-56 (配列番号1013)、DOM10-53-57 (配列番号1014)、DOM10-53-59 (配列番号1015)、DOM10-53-60 (配列番号1016)、DOM10-53-61 (配列番号1017)、DOM10-53-62 (配列番号1018)、DOM10-53-63 (配列番号1019)、DOM10-53-64 (配列番号1020)、DOM10-53-65 (配列番号1021)、DOM10-53-66 (配列番号1022)、DOM10-53-67 (配列番号1023)、DOM10-53-68 (配列番号1024)、DOM10-53-69 (配列番号1025)、DOM10-53-70 (配列番号1026)、DOM10-53-71 (配列番号1027)、DOM10-53-72 (配列番号1028)、DOM10-53-73 (配列番号1029)、DOM10-53-74 (配列番号1030)、DOM10-53-75 (配列番号1031)、DOM10-53-76 (配列番号1032)、DOM10-53-77 (配列番号1033)、DOM10-53-78 (配列番号1034)、DOM10-53-79 (配列番号1035)、DOM10-53-80 (配列番号1036)、DOM10-53-81 (配列番号1037)、DOM10-53-82 (配列番号1038)、DOM10-53-83 (配列番号1039)、DOM10-53-84 (配列番号1040)、DOM10-53-85 (配列番号1041)、DOM10-53-86 (配列番号1042)、DOM10-53-87 (配列番号1043)、DOM10-53-88 (配列番号1044)、DOM10-53-89 (配列番号1045)、DOM10-53-91 (配列番号1046)、DOM10-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

80)、DOM10-176-629 (配列番号1681)、DOM10-176-630 (配列番号1682)、DOM10-176-631 (配列番号1683)、DOM10-176-632 (配列番号1684)、DOM10-176-633 (配列番号1685)、DOM10-176-634 (配列番号1686)、DOM10-176-635 (配列番号1687)、DOM10-176-636 (配列番号1688)、DOM10-176-637 (配列番号1689)、DOM10-176-638 (配列番号1690)、DOM10-176-639 (配列番号1691)、DOM10-176-640 (配列番号1692)、DOM10-176-641 (配列番号1693)、DOM10-176-643 (配列番号1694)、DOM10-176-644 (配列番号1695)、DOM10-176-645 (配列番号1696)、DOM10-176-646 (配列番号1697)、DOM10-176-647 (配列番号1698)、DOM10-176-648 (配列番号1699)、DOM10-176-649 (配列番号1700)、DOM10-176-650 (配列番号1701)、DOM10-176-651 (配列番号1702)、DOM10-176-652 (配列番号1703)、DOM10-176-653 (配列番号1704)、DOM10-176-654 (配列番号1705)、DOM10-176-655 (配列番号1706)、DOM10-176-656 (配列番号1707)、DOM10-176-657 (配列番号1708)、DOM10-176-658 (配列番号1709)、DOM10-176-659 (配列番号1710)、DOM10-176-660 (配列番号1711)、DOM10-176-661 (配列番号1712)、DOM10-176-662 (配列番号1713)、DOM10-176-663 (配列番号1714)、DOM10-176-664 (配列番号1715)、DOM10-176-665 (配列番号1716)、DOM10-176-666 (配列番号1717)、DOM10-176-667 (配列番号1718)、DOM10-176-668 (配列番号1719)、DOM10-176-669 (配列番号1720)、DOM10-176-670 (配列番号1721)、DOM10-176-671 (配列番号1722)、DOM10-176-672 (配列番号1723)、DOM10-176-673 (配列番号1724)、DOM10-176-674 (配列番号1725)、DOM10-176-675 (配列番号1726)、DOM10-253 (配列番号1727)、DOM10-255 (配列番号1728)、DOM10-272 (配列番号1729)、DOM10-307 (配列番号1730)、DOM10-319 (配列番号1731)およびDOM10-319-1 (配列番号1732)。

10

20

【0012】

前記リガンドはまた、IL-13との結合について、以下からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体 (dAb)と競合する、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位 (例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)をもつタンパク質部分を含む：DOM10-236 (配列番号2129)、DOM10-238 (配列番号2130)、DOM10-241 (配列番号2131)、DOM10-245 (配列番号2132)、DOM10-249 (配列番号2133)、DOM10-250 (配列番号2134)、DOM10-251 (配列番号2135)、DOM10-254 (配列番号2136)、DOM10-256 (配列番号2137)、DOM10-259 (配列番号2138)、DOM10-260 (配列番号2139)、DOM10-261 (配列番号2140)、DOM10-263 (配列番号2141)、DOM10-264 (配列番号2142)、DOM10-273 (配列番号2143)、DOM10-278 (配列番号2144)、DOM10-279 (配列番号2145)、DOM10-281 (配列番号2146)、DOM10-282 (配列番号2147)、DOM10-283 (配列番号2148)、DOM10-400 (配列番号2149)、DOM10-401 (配列番号2150)、DOM10-402 (配列番号2151)、DOM10-404 (配列番号2152)、DOM10-406 (配列番号2153)、DOM10-407 (配列番号2154)、DOM10-409 (配列番号2155)、DOM10-410 (配列番号2156)、DOM10-414 (配列番号2157)、DOM10-415 (配列番号2158)、DOM10-416 (配列番号2159)、DOM10-418 (配列番号2160)、DOM10-420 (配列番号2161)、DOM10-422 (配列番号2162)、DOM10-423 (配列番号2163)、DOM10-424 (配列番号2164)、DOM10-425 (配列番号2165)、DOM10-426 (配列番号2166)、DOM10-427 (配列番号2167)、DOM10-428 (配列番号2168)、DOM10-429 (配列番号2169)、DOM10-430 (配列番号2170)、DOM10-431 (配列番号2171)、DOM10-432 (配列番号2172)、DOM10-433 (配列番号2173)、DOM10-467 (配列番号2174)、DOM10-468 (配列番号2175)、DOM10-469 (配列番号2176)、DOM10-470 (配列番号2177)、DOM10-234 (配列番号2178)、DOM10-235 (配列番号2179)、DOM10-237 (配列番号2180)、DOM10-239 (配列番号2181)、DOM10-240 (配列番号2182)、DOM10-242 (配列番号2183)、DOM10-243 (配列番号2184)、DOM10-244 (配列番号2185)、DOM10-246 (配列番号2186)、DOM10-247 (配列番号2187)、DOM10-248 (配列番号2188)、DOM10-252 (配列番号2189)、DOM10-257 (配列番号2190)、DOM10-258 (配列番号2191)、DOM10-262 (配列番号2192)、DOM10-265 (配列番号2193)、DOM10-266 (配列番号2194)、DOM10-274 (配列番号2195)、DOM10-275 (配列番号2196)、DOM10-276 (配列番号2197)、DOM10-277 (配列番号2198)、DOM10-280 (配列番号2199)、DOM10-403 (配列番号2200)、DOM10-405 (配列番号2201)、DOM10-408 (配列番号2202)、DOM10-411 (配列番号2203)、DOM10-412 (配列番号2204)、DOM10-413 (配列番号2205)、DOM10-417 (配列番号2206)、DOM10-419 (配列番号2207)、DOM10-472 (配列番号2208)、DOM10-203 (配列番号2209)。

30

40

50

09)、DOM10-205 (配列番号2210)、DOM10-208 (配列番号2211)、DOM10-218 (配列番号2212)
)、DOM10-219 (配列番号2213)、DOM10-220 (配列番号2214)、DOM10-225 (配列番号2215)
 、DOM10-228 (配列番号2216)、DOM10-229 (配列番号2217)、DOM10-230 (配列番号2218)、
 DOM10-231 (配列番号2219)、DOM10-268 (配列番号2220)、DOM10-201 (配列番号2221)、DO
 M10-202 (配列番号2222)、DOM10-204 (配列番号2223)、DOM10-206 (配列番号2224)、DOM1
 0-207 (配列番号2225)、DOM10-209 (配列番号2226)、DOM10-210 (配列番号2227)、DOM10-
 211 (配列番号2228)、DOM10-213 (配列番号2229)、DOM10-214 (配列番号2230)、DOM10-21
 5 (配列番号2231)、DOM10-216 (配列番号2232)、DOM10-217 (配列番号2233)、DOM10-221
 (配列番号2234)、DOM10-223 (配列番号2235)、DOM10-224 (配列番号2236)、DOM10-227 (
 配列番号2237)、DOM10-232 (配列番号2238)、DOM10-267 (配列番号2239)、DOM10-270 (配
 列番号2240)、DOM10-275-1 (配列番号2241)、DOM10-276-2 (配列番号2242)、DOM10-276-3
 (配列番号2243)、DOM10-275-3 (配列番号2244)、DOM10-277-2 (配列番号2245)、DOM10-2
 77-3 (配列番号2246)、DOM10-273-1 (配列番号2247)、DOM10-273-2 (配列番号2248)、DOM
 10-275-2 (配列番号2249)、DOM10-275-4 (配列番号2250)、DOM10-276-1 (配列番号2251)
 、DOM10-276-4 (配列番号2252)、DOM10-277-1 (配列番号2253)、DOM10-275-13 (配列番号
 2254)、DOM10-275-15 (配列番号2255)、DOM10-275-20 (配列番号2256)、DOM10-275-8 (配
 列番号2257)、DOM10-276-13 (配列番号2258)、DOM10-276-14 (配列番号2259)、DOM10-276
 -15 (配列番号2260)、DOM10-276-17 (配列番号2261)、DOM10-276-7 (配列番号2262)、DOM
 10-276-8 (配列番号2263)、DOM10-275-11 (配列番号2264)、DOM10-275-12 (配列番号2265
)、DOM10-275-14 (配列番号2266)、DOM10-275-16 (配列番号2267)、DOM10-275-17 (配列
 番号2268)、DOM10-275-5 (配列番号2269)、DOM10-275-6 (配列番号2270)、DOM10-275-7 (
 配列番号2271)、DOM10-275-9 (配列番号2272)、DOM10-276-10 (配列番号2273)、DOM10-27
 6-11 (配列番号2274)、DOM10-276-12 (配列番号2275)、DOM10-276-16 (配列番号2276)、D
 OM10-276-5 (配列番号2277)、DOM10-276-6 (配列番号2278)、DOM10-276-9 (配列番号2279
)、DOM10-212 (配列番号2280)、DOM10-53-424 (配列番号2281)、DOM10-53-425 (配列番号
 2282)、DOM10-53-426 (配列番号2283)、DOM10-53-422 (配列番号2284)、DOM10-53-423 (
 配列番号2285)、DOM10-53-613 (配列番号2286)、DOM10-53-517 (配列番号2287)、DOM10-5
 3-519 (配列番号2288)、DOM10-53-520 (配列番号2289)、DOM10-53-521 (配列番号2290)、
 DOM10-53-522 (配列番号2291)、DOM10-53-526 (配列番号2292)、DOM10-53-527 (配列番号
 2293)、DOM10-53-528 (配列番号2294)、DOM10-53-518 (配列番号2295)、DOM10-53-523 (
 配列番号2296)、DOM10-53-524 (配列番号2297)、DOM10-53-525 (配列番号2298)、DOM10-5
 3-601 (配列番号2299)、DOM10-53-602 (配列番号2300)、DOM10-53-605 (配列番号2301)、
 DOM10-53-606 (配列番号2302)、DOM10-53-607 (配列番号2303)、DOM10-53-608 (配列番号
 2304)、DOM10-53-609 (配列番号2305)、DOM10-53-610 (配列番号2306)、DOM10-53-611 (
 配列番号2307)、DOM10-53-612 (配列番号2308)、DOM10-53-603 (配列番号2309)、DOM10-5
 3-604 (配列番号2310)、DOM10-53-429 (配列番号2311)、DOM10-53-432 (配列番号2312)、
 DOM10-53-433 (配列番号2313)、DOM10-53-435 (配列番号2314)、DOM10-53-430 (配列番号
 2315)、DOM10-53-431 (配列番号2316)、DOM10-53-434 (配列番号2317)、DOM10-53-436 (
 配列番号2318)、DOM10-53-437 (配列番号2319)、DOM10-53-438 (配列番号2320)、DOM10-5
 3-440 (配列番号2321)、DOM10-53-439 (配列番号2322)、DOM10-53-441 (配列番号2323)、
 DOM10-53-442 (配列番号2324)、DOM10-53-443 (配列番号2325)、DOM10-53-444 (配列番号
 2326)、DOM10-53-445 (配列番号2327)、DOM10-53-446 (配列番号2328)、DOM10-53-447 (
 配列番号2329)、DOM10-53-449 (配列番号2330)、DOM10-53-448 (配列番号2331)、DOM10-5
 3-450 (配列番号2332)、DOM10-53-451 (配列番号2333)、DOM10-53-452 (配列番号2334)、
 DOM10-53-453 (配列番号2335)、DOM10-53-454 (配列番号2336)、DOM10-53-455 (配列番号
 2337)、DOM10-53-456 (配列番号2338)、DOM10-53-457 (配列番号2339)、DOM10-53-458 (
 配列番号2340)、DOM10-53-459 (配列番号2341)、DOM10-53-461 (配列番号2342)、DOM10-5
 3-462 (配列番号2343)、DOM10-53-465 (配列番号2344)、DOM10-53-466 (配列番号2345)、
 DOM10-53-467 (配列番号2346)、DOM10-53-468 (配列番号2347)、DOM10-53-460 (配列番号
 2348)、DOM10-53-463 (配列番号2349)、DOM10-53-464 (配列番号2350)、DOM10-53-469 (
 配列番号2351)、DOM10-53-470 (配列番号2352)、DOM10-53-471 (配列番号2353)、DOM10-53-472
 (配列番号2354)、DOM10-53-473 (配列番号2355)、DOM10-53-474 (配列番号2356)、DOM10-53-475
 (配列番号2357)、DOM10-53-476 (配列番号2358)、DOM10-53-477 (配列番号2359)、DOM10-53-478
 (配列番号2360)、DOM10-53-479 (配列番号2361)、DOM10-53-480 (配列番号2362)、DOM10-53-481
 (配列番号2363)、DOM10-53-482 (配列番号2364)、DOM10-53-483 (配列番号2365)、DOM10-53-484
 (配列番号2366)、DOM10-53-485 (配列番号2367)、DOM10-53-486 (配列番号2368)、DOM10-53-487
 (配列番号2369)、DOM10-53-488 (配列番号2370)、DOM10-53-489 (配列番号2371)、DOM10-53-490
 (配列番号2372)、DOM10-53-491 (配列番号2373)、DOM10-53-492 (配列番号2374)、DOM10-53-493
 (配列番号2375)、DOM10-53-494 (配列番号2376)、DOM10-53-495 (配列番号2377)、DOM10-53-496
 (配列番号2378)、DOM10-53-497 (配列番号2379)、DOM10-53-498 (配列番号2380)、DOM10-53-499
 (配列番号2381)、DOM10-53-500 (配列番号2382)、DOM10-53-501 (配列番号2383)、DOM10-53-502
 (配列番号2384)、DOM10-53-503 (配列番号2385)、DOM10-53-504 (配列番号2386)、DOM10-53-505
 (配列番号2387)、DOM10-53-506 (配列番号2388)、DOM10-53-507 (配列番号2389)、DOM10-53-508
 (配列番号2390)、DOM10-53-509 (配列番号2391)、DOM10-53-510 (配列番号2392)、DOM10-53-511
 (配列番号2393)、DOM10-53-512 (配列番号2394)、DOM10-53-513 (配列番号2395)、DOM10-53-514
 (配列番号2396)、DOM10-53-515 (配列番号2397)、DOM10-53-516 (配列番号2398)、DOM10-53-517
 (配列番号2399)、DOM10-53-518 (配列番号2400)、DOM10-53-519 (配列番号2401)、DOM10-53-520
 (配列番号2402)、DOM10-53-521 (配列番号2403)、DOM10-53-522 (配列番号2404)、DOM10-53-523
 (配列番号2405)、DOM10-53-524 (配列番号2406)、DOM10-53-525 (配列番号2407)、DOM10-53-526
 (配列番号2408)、DOM10-53-527 (配列番号2409)、DOM10-53-528 (配列番号2410)、DOM10-53-529
 (配列番号2411)、DOM10-53-530 (配列番号2412)、DOM10-53-531 (配列番号2413)、DOM10-5

配列番号2351)、DOM10-53-471 (配列番号2352)、DOM10-53-470 (配列番号2353)、DOM10-53-533 (配列番号2354)、DOM10-53-534 (配列番号2355)、DOM10-53-535 (配列番号2356)、DOM10-53-537 (配列番号2357)、DOM10-53-538 (配列番号2358)、DOM10-53-539 (配列番号2359)、DOM10-53-540 (配列番号2360)、DOM10-53-531 (配列番号2361)、DOM10-53-532 (配列番号2362)、DOM10-53-536 (配列番号2363)、DOM10-53-542 (配列番号2364)、DOM10-53-541 (配列番号2365)、DOM10-53-473 (配列番号2366)、DOM10-53-472 (配列番号2367)、DOM10-53-475 (配列番号2368)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、DOM10-53-543 (配列番号2370)、DOM10-53-544 (配列番号2371)、DOM10-53-545 (配列番号2372)、DOM10-53-548 (配列番号2373)、DOM10-53-546 (配列番号2374)、DOM10-53-549 (配列番号2375)、DOM10-53-547 (配列番号2376)、DOM10-53-550 (配列番号2377)、DOM10-53-551 (配列番号2378)、DOM10-53-560 (配列番号2379)、DOM10-53-565 (配列番号2380)、DOM10-53-559 (配列番号2381)、DOM10-53-561 (配列番号2382)、DOM10-53-562 (配列番号2383)、DOM10-53-563 (配列番号2384)、DOM10-53-564 (配列番号2385)、DOM10-53-566 (配列番号2386)、DOM10-53-554 (配列番号2387)、DOM10-53-552 (配列番号2388)、DOM10-53-553 (配列番号2389)、DOM10-53-558 (配列番号2390)、DOM10-53-556 (配列番号2391)およびDOM10-53-557 (配列番号2392)。

【0013】

特定の実施形態では、前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4への結合について、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号606)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)およびDOM9-44-502 (配列番号512)からなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体 (dAb)と競合する、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含み、さらに、IL-13への結合について、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369)およびDOM10-275-1 (配列番号2241)からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体 (dAb)と競合する、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含む。

【0014】

前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4のIL-4Rへの結合を阻害する、IL-4の活性を阻害する、および／またはIL-4のIL-4Rへの結合を実質的に阻害せずにIL-4の活性を阻害することができる。

【0015】

好ましくは、前記のIL-4に結合するリガンド (例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン) は、IL-4のIL-4レセプター (例えばIL-4R α)への結合を、阻害濃度50 (IC50) $\leq 10 \mu\text{M}$ 、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 500 \text{ pM}$ 、 $\leq 300 \text{ pM}$ 、 $\leq 100 \text{ pM}$ 、または $\leq 10 \text{ pM}$ にて阻害する。IC50は好ましくは、本明細書に記載のアッセイのような、in vitro レセプター結合アッセイを用いて決定する。

【0016】

また前記のIL-4レセプターに結合するリガンド (例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン) は、適当なin vitroアッセイにおいて、中和用量50 (ND50) $\leq 10 \mu\text{M}$ 、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 500 \text{ pM}$ 、 $\leq 300 \text{ pM}$ 、 $\leq 100 \text{ pM}$ 、または $\leq 10 \text{ pM}$ にてIL-4誘発機能を阻害することが好適である。例えば、前記のIL-4レセプターに結合するリガンドは、in vitroアッセイ、例えば本明細書に記載のアッセイにおいてTF-1細胞(ATCC受託番号CRL-2003)のIL-4誘発性増殖を抑制することができる。

【0017】

また前記のIL-4レセプターに結合するリガンド (例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン

ン)は、適当なin vitroアッセイ (例えば本明細書に記載のアッセイ、この場合には 4×10^6 個/mlの細胞を20~50 μ g/mlのチリダニ(HDM)で刺激し、100nMの抗IL-4 dAbを加える)において、末梢血単核球(PBMC)のHDM誘導性増殖を、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%阻害することが好適である。

【0018】

IL-4のIL-4レセプター (例えばIL-4R α)への結合を実質的に阻害しないリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、本明細書に記載のレセプター結合アッセイにおいてIL-4のIL-4レセプターへの結合を有意に阻害しない。例えば、かかるリガンドはIL-4のIL-4レセプターへの結合を、本明細書に記載のレセプター結合アッセイにおいて、約1 mMまたはそれ以上のIC50にて阻害するか、またはわずか20%、15%、10%、もしくは5%程度しか結合を阻害しない。

【0019】

前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-13のIL-13R α 1および/またはIL-13R α 2への結合を阻害する、IL-13の活性を阻害する、および/またはIL-13のIL-13R α 1および/またはIL-13R α 2への結合を実質的に阻害することなくIL-13の活性を阻害することができる。

【0020】

好ましくは、前記のIL-13に結合するリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、IL-13のIL-13レセプター (例えばIL-13R α 1、IL-13R α 2)への結合を、阻害濃度50 (IC50) $\leq$ 10 μ M、 $\leq$ 1 μ M、 $\leq$ 100 nM、 $\leq$ 10 nM、 $\leq$ 1 nM、 $\leq$ 500 pM、 $\leq$ 300 pM、 $\leq$ 100 pM、または $\leq$ 10 pMにて阻害する。IC50は好ましくはin vitroレセプター結合アッセイ、例えば本明細書に記載のアッセイを用いて決定する。

【0021】

また前記のIL-13レセプターに結合するリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、適当なin vitroアッセイにおいて、IL-13誘導性機能を中和用量 50 (ND50) $\leq$ 10 μ M、 $\leq$ 1 μ M、 $\leq$ 100 nM、 $\leq$ 10 nM、 $\leq$ 1 nM、 $\leq$ 500 pM、 $\leq$ 300 pM、 $\leq$ 100 pM、 $\leq$ 10 pM、 $\leq$ 1 pM $\leq$ 500 fM、 $\leq$ 300 fM、 $\leq$ 100 fM、 $\leq$ 10 fMにて阻害することが好適である。例えば、前記のIL-13レセプターに結合するリガンドは、in vitroアッセイ、例えばTF-1細胞を最終濃度5 ng/mlのIL-13と混合する本明細書に記載のアッセイにおいて、TF-1細胞(ATCC受託番号CRL-2003)のIL-13誘導性増殖を阻害することができる。

【0022】

また前記のIL-13レセプターに結合するリガンドは、in vitroアッセイ、例えば 1×10^5 個のB細胞を10または100nMの抗IL-13 dAbとインキュベートする本明細書に記載のアッセイにおいて、IL-13誘導性B細胞増殖を少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%阻害することが好適である。

【0023】

IL-13のIL-13レセプター(例えばIL-13R α 1、IL-13R α 2)への結合を実質的に阻害しないリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、本明細書に記載のレセプター結合アッセイまたはサンドイッチELISA法においてIL-13のIL-13レセプターへの結合を有意に阻害しない。例えば、かかるリガンドは、IL-13のIL-13レセプターへの結合を、本明細書に記載のレセプター結合アッセイにおいて約1 mM以上のIC50にて阻害するか、またはわずか20%、15%、10%、または5%程度しか結合を阻害しない。

【0024】

さらに特定した実施形態では、前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここでIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、IL-4への結合について、本明細書に開示した抗IL-4 dAbの群から選択される抗IL-4ドメイン抗体 (dAb)と競合する。

10

20

30

40

50

【0025】

さらに特定した実施形態では、前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここでIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、IL-13への結合について、本明細書に開示した抗IL-13 dAbからなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体 (dAb) と競合する。

【0026】

前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4に対する結合特異性を有し、かつ表面プラズモン共鳴により測定して約100 nM～約1 pMの親和性(KD)でIL-4に結合するタンパク質結合部分(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)を有しうる。 10

【0027】

前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-13に対する結合特異性を有し、かつ表面プラズモン共鳴により測定して約100 nM～約1 pMの親和性(KD)でIL-13に結合するタンパク質結合部分(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)を有しうる。

【0028】

前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、表面プラズモン共鳴により測定して約100 nM～約1 pMの親和性(KD)でIL-4に結合することができる。

【0029】

前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、表面プラズモン共鳴により測定して約100 nM～約1 pMの親和性(KD)でIL-13に結合することができる。 20

【0030】

前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができ、このときこれらの免疫グロブリン単一可変ドメインはヒトV_HおよびヒトV_Lからなる群より選択される。

【0031】

一部の実施形態では、前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する2つの免疫グロブリン単一可変ドメイン、およびIL-13に対する結合特異性を有する2つの免疫グロブリン単一可変ドメインを含むIgG様フォーマットでありうる。 30

【0032】

一部の実施形態では、前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは抗体Fc領域を含んでもよい。

【0033】

一部の実施形態では、前記のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドはIgG定常領域を含んでもよい。

【0034】

本発明はまた、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むIL-4に対する結合特異性を有するリガンドであって、このとき前記IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインがIL-4への結合について本明細書に開示する抗IL-4 dAbからなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体 (dAb) と競合する前記リガンドに関する。 40

【0035】

例えば、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、本明細書に開示する抗IL-4 dAbからなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列と少なくとも約85%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。

【0036】

前記のIL-4に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4のIL-4Rへの結合を阻害する 50

、IL-4の活性を阻害する、および／またはIL-4のIL-4Rへの結合を実質的に阻害せずにIL-4の活性を阻害することができる。

【0037】

好ましくは、前記のIL-4に結合するリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、IL-4のIL-4レセプター(例えばIL-4R α)への結合を阻害濃度50(IC50) $\leq 10 \mu\text{M}$ 、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 500 \text{ pM}$ 、 $\leq 300 \text{ pM}$ 、 $\leq 100 \text{ pM}$ 、または $\leq 10 \text{ pM}$ にて阻害する。IC50は好ましくはin vitroレセプター結合アッセイ、例えば本明細書に記載のアッセイを用いて決定する。

【0038】

また前記のIL-4レセプターに結合するリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、IL-4誘導性機能を適当なin vitroアッセイにおいて中和用量 50 (ND50) $\leq 10 \mu\text{M}$ 、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 500 \text{ pM}$ 、 $\leq 300 \text{ pM}$ 、 $\leq 100 \text{ pM}$ 、または $\leq 10 \text{ pM}$ にて阻害することが好適である。例えば、前記のIL-4レセプターに結合するリガンドは、in vitroアッセイ、例えば本明細書に記載のアッセイにおいてTF-1細胞(ATCC受託番号CRL-2003)のIL-4誘発性増殖を阻害することができる。

【0039】

また前記のIL-4レセプターに結合するリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、末梢血単核球(PBMC)のチリダニ(HDM)誘導性増殖を、適当なin vitroアッセイ(例えば 4×10^6 個/mlの細胞を $20 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ のHDMで刺激し 100 nM の抗IL-4 dAbを加える本明細書に記載のアッセイ)において少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%阻害することが好適である。

【0040】

IL-4のIL-4レセプター(例えばIL-4R α)への結合を実質的に阻害しないリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、本明細書に記載のレセプター結合アッセイにおいて、IL-4のIL-4レセプターへの結合を有意に阻害しない。例えば、かかるリガンドは、本明細書に記載のレセプター結合アッセイにおいて、IL-4のIL-4レセプターへの結合を、約 1 mM 以上のIC50にて阻害するか、または結合をわずか20%、15%、10%、もしくは5%程度しか阻害しない。

【0041】

前記のIL-4に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4に対する結合特異性を有し、かつ表面プラズモン共鳴により測定して約 100 nM ～約 1 pM の親和性(KD)でIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含みうる。

【0042】

前記のIL-4に対する結合特異性を有するリガンドは、表面プラズモン共鳴により測定して約 100 nM ～約 1 pM の親和性(KD)でIL-4に結合することができる。

【0043】

前記のIL-4に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4に対する結合特異性を有し、かつヒトV_H およびヒトV_L からなる群より選択される、免疫グロブリン単一可変ドメインを含みうる。

【0044】

一部の実施形態では、前記のIL-4に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する少なくとも2つの免疫グロブリン単一可変ドメインを含むIgG様フォーマットである。

【0045】

一部の実施形態では、前記のIL-4に対する結合特異性を有するリガンドは抗体Fc領域を含む。

【0046】

一部の実施形態では、前記のIL-4に対する結合特異性を有するリガンドはIgG定常領域を含む。

10

20

30

40

50

【0047】

本発明はまた、IL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、このとき前記のIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインが、IL-13への結合について、本明細書に開示した抗IL-13 dAbからなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体 (dAb)と競合する、前記リガンドに関する。

【0048】

例えば、IL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、本明細書に開示した抗IL-13 dAbからなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列と少なくとも約85%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。

10

【0049】

前記のIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-13のIL-13R α 1および／またはIL-13R α 2への結合を阻害する、IL-13の活性を阻害する、および／またはIL-13R α 1および／もしくはIL-13R α 2のIL-13への結合を実質的に阻害せずにIL-13の活性を阻害することができる。

【0050】

好ましくは、前記のIL-13を結合するリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、IL-13のIL-13レセプター(例えばIL-13R α 1、IL-13R α 2)への結合を、阻害濃度50 (IC50) $\leq$ 10 μ M、 $\leq$ 1 μ M、 $\leq$ 100 nM、 $\leq$ 10 nM、 $\leq$ 1 nM、 $\leq$ 500 pM、 $\leq$ 300 pM、 $\leq$ 100 pM、または $\leq$ 10 pMにて阻害する。IC50は好ましくはin vitroレセプター結合アッセイ、例えば本明細書に記載のアッセイを用いて決定する。

20

【0051】

また前記のIL-13レセプターに結合するリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、適当なin vitroアッセイにおいて、IL-13誘導性機能を中和用量 50 (ND50) $\leq$ 10 μ M、 $\leq$ 1 μ M、 $\leq$ 100 nM、 $\leq$ 10 nM、 $\leq$ 1 nM、 $\leq$ 500 pM、 $\leq$ 300 pM、 $\leq$ 100 pM、 $\leq$ 10 pM、 $\leq$ 1 pM $\leq$ 500 fM、 $\leq$ 300 fM、 $\leq$ 100 fM、 $\leq$ 10 fMにて阻害することが好適である。例えば、前記のIL-13レセプターに結合するリガンドは、in vitroアッセイ、例えばTF-1細胞を最終濃度5 ng/mlのIL-13と混合する本明細書に記載のアッセイにおいて、TF-1細胞(ATCC受託番号CRL-2003)のIL-13誘導性増殖を阻害することができる。

【0052】

また前記のIL-13レセプターに結合するリガンドは、in vitroアッセイ、例えば 1×10^5 個のB細胞を10または100nMの抗IL-13 dAbとインキュベートする本明細書に記載のアッセイにおいて、IL-13誘導性B細胞増殖を少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%阻害することが好適である。

30

【0053】

IL-13のIL-13レセプター(例えばIL-13R α 1、IL-13R α 2)への結合を実質的に阻害しないリガンド(例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン)は、本明細書に記載のレセプター結合アッセイまたはサンドイッチELISA法において、IL-13のIL-13レセプターへの結合を有意に阻害しない。例えば、かかるリガンドは、本明細書に記載のレセプター結合アッセイにおいて、IL-13のIL-13レセプターへの結合を約1 mM以上のIC50にて阻害するか、または

40

【0054】

前記のIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-13に対する結合特異性を有し、かつ表面プラズモン共鳴により測定して約100 nM～約1 pMの間の親和性(KD)でIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むことができる。

【0055】

前記のIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、表面プラズモン共鳴により測定して約100 nM～約1 pMの親和性(KD)でIL-13に結合することができる。

【0056】

前記のIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、ヒトV_H およびヒトV_Lからなる群

50

より選択される、IL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含みうる。

【0057】

一部の実施形態では、前記のIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、IL-13に対する結合特異性を有する少なくとも2つの免疫グロブリン単一可変ドメインを含むIgG様フォーマットである。

【0058】

一部の実施形態では、前記のIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは抗体Fc領域を含む。

【0059】

一部の実施形態では、前記のIL-13に対する結合特異性を有するリガンドはIgG定常領域を含む。

【0060】

本発明はまた、IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンド(例えば融合タンパク質)であって、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み(ここでIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、IL-4への結合について本明細書に開示する抗IL-4 dAbからなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体(dAb)と競合する)、かつIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む(ここでIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、IL-13への結合について本明細書に開示の抗IL-13 dAbからなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体(dAb)と競合する)、前記リガンドに関する。

【0061】

例えば、前記のIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンド(例えば融合タンパク質)は、本明細書に開示する抗IL-4 dAbからなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列と少なくとも85%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。

【0062】

別の例では、前記のIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンド(例えば融合タンパク質)は、本明細書に開示の抗IL-13 dAbからなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列と少なくとも85%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含みうる。

【0063】

一部の実施形態では、前記のIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンド(例えば融合タンパク質)はさらにリンカー部分を含む。

【0064】

本発明はまた、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含むリガンドであって、ここで前記タンパク質部分が本明細書に開示の抗IL-4 dAbのCDR3のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む前記リガンドに関する。

【0065】

一部の実施形態では、前記リガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含み、このとき該タンパク質部分は本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR3のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を有し、かつ本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1および/またはCDR2のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列をも含む。

【0066】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインは、本明細書に開示する抗IL-4 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ、本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列を有する。

10

20

30

40

50

【0067】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は、本明細書に開示する抗IL-4 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ、本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を有する。

【0068】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は、本明細書に開示する抗IL-4 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR3配列を有する。

10

【0069】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は、本明細書に開示の抗IL-4 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1またはCDR2配列とそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列およびCDR2配列を有する。

【0070】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は、本明細書に開示の抗IL-4 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR2またはCDR3配列とそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列およびCDR3配列を有する。

20

【0071】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は、本明細書に開示の抗IL-4 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1またはCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列およびCDR3配列を有する。

30

【0072】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は、本明細書に開示の抗IL-4 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1、CDR2またはCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列を有する。

【0073】

別の実施形態では、本発明は、IL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を有する。

40

【0074】

別の実施形態では、本発明はIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR3配列を有する。

【0075】

別の実施形態では、本発明はIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1およびCDR2配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を

50

有するCDR1およびCDR2配列を有する。

【0076】

別の実施形態では、本発明はIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR2およびCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR2およびCDR3配列を有する。

【0077】

別の実施形態では、本発明はIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1およびCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1およびCDR3配列を有する。 10

【0078】

別の実施形態では、本発明はIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記のIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1、CDR2およびCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1、CDR2、およびCDR3配列を有する。

【0079】

一部の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する結合部位を有するタンパク質部分を含み、ここで前記のタンパク質部分は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR3のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む。 20

【0080】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する結合部位を有するタンパク質部分を含み、ここで前記のタンパク質部分は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR3のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含み、かつ本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR1および／またはCDR2アミノ酸配列と同じであるアミノ酸配列を有する。

【0081】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示の抗IL-13 dAbのCDR1配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列を有する。 30

【0082】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示の抗IL-13 dAbのCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を有する。

【0083】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示の抗IL-13 dAbのCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR3配列を有する。 40

【0084】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示の抗IL-13 dAbのCDR1およびCDR2配列に対して、それぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列およびCDR2配列を有する。

【0085】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示の抗IL-13 dAbのCDR2およびCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列およびCDR3配列を有する。

【0086】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示の抗IL-13 dAbのCDR1およびCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列およびCDR3配列を有する。

10

【0087】

他の実施形態では、前記リガンドはIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み、ここで前記のIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインのアミノ酸配列は本明細書に開示する抗IL-13 dAbのアミノ酸配列と25以下のアミノ酸位置において相違しており、かつ本明細書に開示の抗IL-13 dAbのCDR1、CDR2およびCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1配列、CDR2配列およびCDR3配列を有する。

【0088】

別の実施形態では、本発明はIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR2配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR2配列を含む。

20

【0089】

別の実施形態では、本発明はIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR3配列に対して少なくとも50%の同一性を有するCDR3配列を含む。

【0090】

別の実施形態では、本発明はIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR1およびCDR2配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1およびCDR2配列を含む。

30

【0091】

別の実施形態では、本発明はIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR2およびCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR2およびCDR3配列を含む。

【0092】

別の実施形態では、本発明はIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR1およびCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1およびCDR3配列を含む。

40

【0093】

別の実施形態では、本発明はIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンドであり、ここで前記免疫グロブリン単一可変ドメインは本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR1、CDR2、およびCDR3配列に対してそれぞれ少なくとも50%の同一性を有するCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む。

【0094】

他の実施形態では、本明細書に記載のリガンドはさらに半減期延長成分、例えばポリアルキレングリコール成分、血清アルブミンもしくはその断片、トランスフェリンレセプターもしくはそのトランスフェリン結合部分、またはin vivo半減期を増大させるポリペプチドに対する結合部位を含む成分を含む。一部の実施形態では、前記の半減期延長成分は

50

、アフィボディ (affibody)、SpAドメイン、LDLレセプタークラスAドメイン、EGFドメイン、およびアビマー (avimer) からなる群より選択されるin vivo半減期を増大させるポリペプチドに対する結合部位を含む成分である。

【0095】

他の実施形態では、半減期延長成分はポリエチレングリコール成分である。

【0096】

他の実施形態では、半減期延長成分は、血清アルブミンもしくは新生児型Fcレセプターに対する結合部位を含む抗体または抗体フラグメント (例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン) である。

【0097】

本発明はまた、治療または診断に用いる本発明のリガンド、および本明細書に記載の疾患 (例えばアレルギー性疾患、Th2仲介疾患、喘息、癌) の治療、予防または抑制用の医薬の製造における本発明のリガンドの使用に関する。

【0098】

本発明はまた、Th2型免疫応答の治療、抑制または予防に使用するための本発明のリガンドに関する。

【0099】

本発明はまた、治療に有効な量の本発明のリガンドを、それを必要とする被験者に投与することを含む治療方法に関する。ある実施形態において、本発明は、治療に有効な量の本発明のリガンドを、それを必要とする被験者に投与することを含むTh2型免疫応答を抑制する方法に関する。

【0100】

他の実施形態では、本発明は、治療に有効な量の本発明のリガンドを、それを必要とする被験者に投与することを含む喘息の治療方法に関する。

【0101】

他の実施形態では、本発明は、治療に有効な量の本発明のリガンドを、それを必要とする被験者に投与することを含む癌の治療方法に関する。

【0102】

本発明はまた、抗IL-4治療と抗IL-13治療を同時に施すための医薬の製造における本発明の任意のリガンドの使用に関する。他の実施形態では、本発明は、被験者に治療に有効な量のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドを投与することにより抗IL-4治療と抗IL-13治療を同時に施すことを含んでなる、被験者に抗IL-4治療と抗IL-13治療を施す方法に関する。

【0103】

本発明はまた、本発明のリガンドおよび生理学的に許容される担体を含む組成物 (例えば医薬組成物) に関する。一部の実施形態では、前記の組成物は静脈内、筋肉内、腹腔内、動脈内、髄腔内、関節内、皮下投与、肺、鼻腔内、腔内、または直腸投与のためのビヒクルを含む。

【0104】

本発明はまた、本発明の組成物 (例えば医薬組成物) を含むドラッグデリバリーデバイスに関する。一部の実施形態では、ドラッグデリバリーデバイスは複数の治療に有効な用量のリガンドを含む。

【0105】

他の実施形態では、ドラッグデリバリーデバイスは、非経口デリバリーデバイス、静脈内デリバリーデバイス、筋肉内デリバリーデバイス、腹腔内デリバリーデバイス、経皮デリバリーデバイス、肺デリバリーデバイス、動脈内デリバリーデバイス、髄腔内デリバリーデバイス、関節内デリバリーデバイス、皮下デリバリーデバイス、鼻腔内デリバリーデバイス、腔内デリバリーデバイス、直腸デリバリーデバイス、注射器、経皮デリバリーデバイス、カプセル、錠剤、ネブライザー、吸入器、アトマイザー、エアロゾライザー (aerosolizer)、ミスター、乾燥粉末吸入器、定量噴霧式吸入器、定量噴霧式スプレー、定量

10

20

30

40

50

噴霧式ミスター、定量噴霧式アトマイザー、およびカテーテルからなる群より選択される。

【0106】

本発明はまた、本発明の任意のリガンドをコードする単離されたまたは組換え核酸に関する。他の実施形態では、本発明は、本発明の組換え核酸を含むベクターに関する。

【0107】

本発明はまた、本発明の組換え核酸または本発明のベクターを含む宿主細胞に関する。

【0108】

本発明はまた、本発明の宿主細胞を本発明の核酸またはベクターの発現に適当な条件下で維持し、これによりリガンドを産生させることを含んでなるリガンドの産生方法に関する。他の実施形態では、リガンドを産生させる方法はリガンドを単離することをさらに含む。

【0109】

本発明はまた、アレルギー感作被験者において末梢血単核細胞(PBMC)の増殖を抑制する方法であって、該被験者に本発明のリガンドを含有する医薬組成物を投与することを含んでなる、上記方法に関する。一部の実施形態では、アレルギーはチリダニ、ネコアレルギー、草アレルギー、カビアレルギー、および花粉アレルギーから選択される。

【0110】

本発明はまた、本発明のリガンドを含有する医薬組成物を被験者に投与することを含んでなる被験者におけるB細胞の増殖を抑制する方法に関する。

【0111】

本発明はまた、本明細書に記載のリガンドを活性成分として含んでなる、本明細書に記載の疾患(例えばTh2仲介疾患、アレルギー性疾患、喘息、癌)を治療、予防または抑制するための医薬組成物に関する。

【0112】

本発明はまた、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含むIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、ここで前記のIL-4に対する結合特異性を有するタンパク質部分が結合について本明細書に開示する抗IL-4 dAbのいずれとも競合しない、前記リガンドに関する。

【0113】

本発明はまた、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質部分を含むIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、ここで前記のIL-13に対する結合特異性を有するタンパク質部分が結合について本明細書に開示の抗IL-13 dAbのいずれとも競合しない、前記リガンドに関する。

【0114】

本発明はまた、IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、ここで前記リガンドはIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む融合タンパク質であり、ここで前記のIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、IL-4への結合についてDOM9-112-210およびDOM9-155-78からなる群より選択される抗IL-4ドメイン抗体(dAb)と競合し、かつ前記のIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインは、IL-13への結合についてDOM10-208、DOM10-212、DOM10-213、DOM10-215、DOM10-224、DOM10-270、DOM10-416、DOM10-236、DOM10-273、DOM10-275、DOM10-276およびDOM10-277からなる群より選択される抗IL-13ドメイン抗体(dAb)と競合する、前記リガンドに関する。

【0115】

一部の実施形態では、本発明は、ヒトIL-4および非ヒトIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む、IL-4に対する結合特異性を有するリガンドに

10

20

30

40

50

関する。好ましい実施形態では、非ヒトIL-4はアカゲザルIL-4およびカニクイザルIL-4から選択される。また、免疫グロブリン単一可変ドメインの非ヒトIL-4に対する結合親和性およびヒトIL-4に対する結合親和性は、せいぜい10、50、100、500または1000倍しか相違しないことが好ましい。

【0116】

一部の実施形態では、本発明は、ヒトIL-13および非ヒトIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む、IL-13に対する結合特異性を有するリガンドに関する。好ましい実施形態では、非ヒトIL-13はアカゲザルIL-13およびカニクイザルIL-13から選択される。また、免疫グロブリン単一可変ドメインの非ヒトIL-13に対する結合親和性とヒトIL-13に対する結合親和性は、せいぜい10、50、100、500または1000倍しか相違しないことが好ましい。

10

【0117】

他の実施形態では、本発明は、IL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドであって、ここで前記のIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインがヒトIL-4および非ヒトIL-4に結合し、かつIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインがヒトIL-13および非ヒトIL-13に結合する前記リガンドに関する。好ましい実施形態では、非ヒトIL-4はアカゲザルIL-4およびカニクイザルIL-4から選択され、また非ヒトIL-13はアカゲザルIL-13およびカニクイザルIL-13から選択される。また免疫グロブリン単一可変ドメインの非ヒトIL-4に対する結合親和性とヒトIL-4に対する結合親和性は、せいぜい10、50、100、500または1000倍しか相違せず、かつ免疫グロブリン単一可変ドメインの非ヒトIL-13に対する結合親和性およびヒトIL-13に対する結合親和性は、せいぜい10、50、100、500または1000倍しか相違しないことが好ましい。

20

【0118】

発明の詳細な説明

本明細書において、実施形態は、明瞭かつ簡潔な明細書の記載ができるように記載されているが、実施形態は、本発明から逸脱することなく様々に組み合わせたり、分離したりできることが意図されており、また理解されるであろう。

【0119】

本明細書中で用いる用語「リガンド」とは、所望の内在標的化合物（例えばIL-4、IL-13）に対する結合特異性を有する結合部位をもつ少なくとも1つのペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質成分を含む化合物をいう。本発明に係るリガンドは、好ましくは異なる結合特異性を有する免疫グロブリン可変ドメインを含み、標的化合物に対する結合部位を共に形成する可変ドメイン対を含まない（すなわち、IL-4またはIL-13に対する結合部位を共に形成する免疫グロブリン重鎖可変ドメインおよび免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含まない）。好ましくは、標的に対する結合特異性を有する結合部位をもつ各ドメインは、所望の標的（例えばIL-4、IL-13）に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメイン（例えば免疫グロブリン重鎖単一可変ドメイン（例えば V_H 、 V_{HH} ）、免疫グロブリン軽鎖単一可変ドメイン（例えば V_L ））である。標的（例えばIL-4、IL-13）に対する結合特異性を有する結合部位をもつ各ポリペプチドドメインはまた、結合ドメインが標的に対する結合特異性を有するように、適切なフォーマットで所望の標的（例えばIL-4、IL-13）に対する結合特異性を有する抗体もしくは抗体フラグメント（例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン）の相補性決定領域（CDR）を1以上含み得る。例えば、アフィボディ（affibody）、SpAスカフォールド、LDLレセプタークラスAドメイン、またはEGFドメイン等の適切なタンパク質足場つまりスカフォールドもしくは骨格上にCDRをグラフトすることができる。更に、本明細書に記載のように、リガンドは二価（ヘテロ二価）または多価（ヘテロ多価）であり得る。従って、「リガンド」には2種のdAbを含むポリペプチドであって、各dAbが異なる標的（例えばIL-4、IL-13）に結合するものが含まれる。リガンドにはまた、適切なフォーマット、例えば抗体フォーマット（例えばIgG様フォーマット、scFv

30

40

50

、Fab、Fab'、F(ab')₂) または適切なタンパク質足場もしくは骨格、例えば本明細書に記載するアフィボディ、SpAスカフォールド、LDLレセプタークラスAドメイン、EGFドメイン、アビマーおよび多重特異性リガンドで異なる標的に結合する、少なくとも2種のdAbを含むポリペプチドが含まれる。

【0120】

標的（例えばIL-4、IL-13）に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインはまた、所望の標的に対する結合部位を含むタンパク質ドメイン、例えばアフィボディ、SpAドメイン、LDLレセプタークラスAドメイン、アビマー（例えば米国特許出願公開第2005/0053973号、第2005/0089932号、第2005/0164301号を参照のこと）から選択されるタンパク質ドメインであってもよい。必要に応じて、「リガンド」は更に、それぞれ独立してペプチド、ポリペプチド、もしくはタンパク質成分または非ペプチド成分（例えばポリアルキレングリコール、脂質、炭水化物）であってよい1以上の更なる成分を含み得る。例えば、リガンドは、本明細書に記載のような半減期延長成分（例えばポリアルキレングリコール成分、アルブミン、アルブミン断片もしくはアルブミン変異体含有成分、トランスフェリン、トランスフェリン断片もしくはトランスフェリン変異体含有成分、アルブミンに結合する成分、新生児型Fcレセプターに結合する成分）を更に含み得る。

【0121】

本明細書中で用いる語句「標的」とは、結合部位を有するポリペプチドドメインが結合し得る生物学的分子（例えばペプチド、ポリペプチド、タンパク質、脂質、炭水化物）をいう。標的は、例えば細胞内標的（例えば細胞内タンパク質標的）、可溶性標的（例えばIL-4、IL-13等の分泌されたタンパク質）、または細胞表面標的（例えば膜タンパク質、レセプタータンパク質）であり得る。好ましくは、標的はIL-4またはIL-13である。

【0122】

「免疫グロブリン単一可変ドメイン」とは、他のVドメインから独立して、標的、抗原またはエピトープと特異的に結合する抗体の可変領域(V_H、V_{HH}、V_L)をさす。しかし、この用語を本明細書中で用いるとき、免疫グロブリン単一可変ドメインは、他の可変領域または可変ドメインを含むフォーマット（例えばヘテロ多量体）で存在してもよい。この場合、他の可変領域または可変ドメインは、該免疫グロブリン単一可変ドメインによる抗原結合にとって必要とされない（すなわち、免疫グロブリン単一可変ドメインは、追加の可変ドメインとは無関係に、抗原と結合する）。それぞれの「免疫グロブリン単一可変ドメイン」は、単離された抗体の単一可変ドメインポリペプチドだけでなく、抗体の単一可変ドメインポリペプチド配列の1以上の単量体を含むより大きなポリペプチドをも包含する。「ドメイン抗体」または「dAb」は、本明細書中で用いる「免疫グロブリン単一可変ドメイン」ポリペプチドと同じである。免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドは、好ましくは哺乳類（より好ましくはヒト）の免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであり、げっ歯類の免疫グロブリン単一可変ドメイン（例えば、WO 00/29004に記載され、その内容をそのまま参照することにより本明細書に含める）およびラクダ科動物のV_H dAbを含む。本明細書に記載する場合、ラクダ科動物dAbは、ラクダ、ラマ、アルパカ、ヒトコブラクダ、およびグアナコを含む動物種から誘導される免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチドであり、もともと軽鎖を欠いた重鎖抗体(V_{HH})を含む。同様のdAbは、テンジクザメ等の他の動物種由来の単鎖抗体から得ることができる。好ましいリガンドは、少なくとも2つの異なる免疫グロブリン単一可変ドメインポリペプチド、もしくは少なくとも2つの異なるdAbを含む。

【0123】

本明細書に記載する免疫グロブリン単一可変ドメイン(dAb)は、相補性決定領域(CDR1、CDR2およびCDR3)を含む。CDRおよびフレームワーク(FR)領域の位置、および番号付けのシステムはKabatらによって規定されている(Kabat, E.A.ら, 「免疫学的に重要なタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)」第5版, U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office (1991))。本明細書に開示するV_HおよびV_K dAbのCDR(CDR1、CDR2、CDR3)のアミノ酸配列は、周

知のKabatのアミノ酸番号付けシステムおよびCDRの定義に基づけば、当業者には容易にわかるであろう。Kabatの番号付けシステムによれば、 V_L (V_K もしくは V_λ) CDR1は位置24-34であり、 V_L CDR2は位置50-56であり、 V_L CDR3は位置89-97であり、 V_H CDR1は位置31-35であり、 V_H CDR2は位置50-65であり、 V_H CDR3は位置95-102である。重鎖CDR-H3は長さが様々であり、インサクションはKまでの文字をつけて残基H100とH101の間に番号付けられる（すなわちH100, H100A, . . . H100K, H101）。FR4の開始位置である残基103はほとんど常にWである。

【0124】

本明細書中で用いる「インターロイキン-4」（IL-4）とは、天然もしくは内在性の哺乳類のIL-4タンパク質、および天然もしくは内在性の対応する哺乳類IL-4タンパク質のものと同一アミノ酸配列を有するタンパク質（例えば組換えタンパク質、合成タンパク質（すなわち有機合成化学の方法を用いて製造されたもの））をいう。従って、本明細書において定義するように、この用語は、成熟IL-4タンパク質、IL-4の多型もしくはアレル変異体、および他のイソ型、およびこれらの改変もしくは未改変体（例えば脂質化体（lipidated）、グリコシル化体）を包含する。天然もしくは内在性のIL-4としては、成熟IL-4等の野生型タンパク質、哺乳類（例えばヒト、非ヒト霊長類）で天然に生じる多型もしくはアレル変異体および他のイソ型および変異型が挙げられる。このようなタンパク質は、例えばIL-4を天然に製造する起源から回収または単離することができる。これらのタンパク質、および天然もしくは内在性の対応IL-4と同じアミノ酸配列を有するタンパク質は、対応する哺乳類の名称で呼ばれる。例えば、対応する哺乳類がヒトである場合、タンパク質はヒトIL-4と表される。例えばWO 03/038041に開示されたもの等の数種の変異型IL-4タンパク質が当分野で公知である。

【0125】

本明細書中で用いる「インターロイキン-13」（IL-13）とは、天然もしくは内在性の哺乳類のIL-13タンパク質、および天然もしくは内在性の対応する哺乳類IL-13タンパク質のものと同一アミノ酸配列を有するタンパク質（例えば組換えタンパク質、合成タンパク質（すなわち有機合成化学の方法を用いて製造されたもの））をいう。従って、本明細書において定義するように、この用語は、成熟IL-13タンパク質、IL-13の多型もしくはアレル変異体、および他のイソ型（例えば選択的スプライシングもしくは他の細胞プロセスによって製造されるもの）、およびこれらの改変もしくは未改変体（例えば脂質化体、グリコシル化体）を包含する。天然もしくは内在性のIL-13としては、成熟IL-13等の野生型タンパク質、哺乳類（例えばヒト、非ヒト霊長類）で天然に生じる多型もしくはアレル変異体および他のイソ型および変異型が挙げられる。例えば、本明細書中で用いるIL-13は、成熟ヒトIL-13の位置110のArgがGlnで置換されており、喘息（アトピー性および非アトピー性喘息）と関連するヒトIL-13変異体（成熟IL-13の位置110は前駆タンパク質の位置130に対応する）、および他のIL-13変異体（Heinzmannら, Hum Mol Genet. 9:549-559 (2000)）を包含する。このようなタンパク質は、例えばIL-13を天然に製造する起源から回収または単離することができる。これらのタンパク質、および天然もしくは内在性の対応IL-13と同じアミノ酸配列を有するタンパク質は、対応する哺乳類の名称で呼ばれる。例えば、対応する哺乳類がヒトである場合、タンパク質はヒトIL-13と表される。例えばWO 03/035847に開示されたもの等の数種の変異型IL-13タンパク質が当分野で公知である。

【0126】

「親和性」および「結合力」は、結合相互作用の強度をいう当分野の用語である。本発明のリガンドに関し、結合力は細胞上の標的（例えば第一の細胞表面標的および第二の細胞表面標的）およびリガンド間の結合の総体的な強度をいう。結合力は、個々の標的に対する個々の親和性の合計よりも大きい。

【0127】

本明細書中で用いる「毒素成分」とは、毒素を含む成分をいう。毒素は、細胞生理に対して有害な作用を有するか、細胞生理を改変する（例えば細胞のネクロシス、アポトーシスを引き起こす、あるいは細胞分裂を阻害する）物質である。

【0128】

本明細書中で用いる用語「用量」とは、被験者に一度に全量（単位用量）を投与するか、または特定の時間間隔で2回以上に分けて投与するリガンドの量をさす。例えば、用量は1日(24時間)(1日用量)、2日間、1週間、2週間、3週間または1ヶ月以上の間に（例えば、1回の投与で、もしくは2回以上の投与で）被験者に投与するリガンド（例えばIL-4に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインおよびIL-13に結合する免疫グロブリン単一可変ドメインを含むリガンド）の量をさす。投与間隔は所望の時間であり得る。

【0129】

本明細書中で用いる「相補的」とは、2つの免疫グロブリンドメインがコグネイト（cognate）のペアもしくはグループを形成する構造体のファミリーに属するか、またはそうしたファミリーから誘導され、かつこの特徴を保持している場合をいう。例えば、抗体の V_H ドメインと V_L ドメインは相補的である。2つの V_H ドメインは相補的でなく、2つの V_L ドメインも相補的でない。相補的ドメインは免疫グロブリンスーパーファミリーの他のメンバー中に見られ、例えばT細胞レセプターの V_α および V_β （または γ および δ ）ドメインである。エピトープと結合するように作製しないかぎりエピトープとは結合しないタンパク質足場に基づくドメインのような、人工的なドメインは非相補的である。同様に、（例えば）免疫グロブリンドメインとフィブロネクチンドメインに基づく2つのドメインは相補的でない。

【0130】

本明細書中で用いる「免疫グロブリン」とは、抗体分子の免疫グロブリン折りたたみ特性（2つの β シートと、一般には、保存されたジスルフィド結合を含む）を保持するポリペプチドのファミリーをさす。免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーは、免疫系での広範な役割（例えば、抗体、T細胞レセプター分子など）、細胞接着への関与（例えば、ICAM分子）、および細胞内シグナル伝達（例えば、PDGFレセプターのようなレセプター分子）といった、*in vivo*での細胞性および非細胞性相互作用の多くの面に関与している。本発明は、結合ドメインを保有するあらゆる免疫グロブリンスーパーファミリー分子に応用可能である。好ましくは、本発明は抗体に関する。

【0131】

本明細書中で用いる「ドメイン」とは、その三次構造をタンパク質の残部から独立して保持する、折りたたまれたタンパク質構造体をいう。一般的に、ドメインはタンパク質の個々の機能特性に関与しており、多くの場合、該タンパク質の残りの機能および/またはドメインの機能の低下なしに、他のタンパク質に付加したり、除去したり、転移させたりすることが可能である。単一抗体可変ドメインとは、抗体可変ドメインに特徴的な配列を含む、折りたたまれたポリペプチドドメインを意味する。したがって、それは、完全な抗体可変ドメインおよび修飾された可変ドメイン（例えば、1以上のループが抗体可変ドメインの特徴でない配列で置換されたもの、トランケートされた、またはN-もしくはC-末端延長部を含む抗体可変ドメイン、あるいは全長ドメインの結合活性および特異性を少なくとも一部保持する可変ドメインの折りたたまれたフラグメント）を含む。従って、それぞれのリガンドは少なくとも2つの異なるドメインを含む。

【0132】

「レパートリー」 多様な変異体のコレクションであり、例えば、一次配列が異なるポリペプチド変異体のコレクションである。ポリペプチドのレパートリーを包含するライブラリーは、好ましくは少なくとも1000のメンバーを含む。

【0133】

「ライブラリー」 ライブラリーという語は、異種のポリペプチドまたは核酸の混合物をさす。ライブラリーは、それぞれが単一のポリペプチドまたは核酸配列を有するメンバーで構成される。この点で、ライブラリーはレパートリーと同じ意味である。ライブラリーメンバー間の配列の相違は、そのライブラリーに見られる多様性の一因となる。ライブラリーはポリペプチドまたは核酸の単純な混合物の形をとってもよいし、核酸のライブラリーで形質転換された生物または細胞（例えば、細菌、ウイルス、動物もしくは植物細胞

10

20

30

40

50

）の形態をしていてもよい。好ましくは、個々の生物もしくは細胞はただ1つのまたは限定された数のライブラリーメンバーを含有する。有利には、核酸によりコードされるポリペプチドの発現を可能にするために、その核酸を発現ベクターに組み入れる。したがって、好適な態様では、ライブラリーが宿主生物の集団の形態をとり、各生物が核酸形態のライブラリーの単一メンバー（発現されてその対応するポリペプチドメンバーを生成する）を含有する発現ベクターを1コピー以上含んでなる。それゆえ、宿主生物の集団は、遺伝的に多様なポリペプチド変異体の大きなレパートリーをコードする可能性がある。

【0134】

本明細書中で用いる抗体とは、IgG、IgM、IgA、IgDもしくはIgEまたはフラグメント（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、ジスルフィド結合Fv、scFv、閉鎖型コンホメーション多重特異性抗体、ジスルフィド結合scFv、ダイアボディ）をいい、天然で抗体を産生する生物種から誘導されたもの、組換えDNA技術により作製されたもの、血清、B細胞、ハイブリドーマ、トランスフェクトーマ、酵母または細菌から単離されたものでありうる。

【0135】

本明細書中で用いる「抗原」は、本発明の結合ドメインにより結合される分子である。典型的には、抗原は抗体リガンドにより結合され、in vivoで抗体応答を誘起することができる。抗原はポリペプチド、タンパク質、核酸、または他の分子でありうる。一般に、本発明による二重特異性リガンドは2種の特定の標的（例えば抗原）に対する標的特異性について選択される。通常の抗体およびそのフラグメントの場合には、可変ループ（L1、L2、L3およびH1、H2、H3）により規定される抗体の結合部位が抗原と結合することができる。

【0136】

「エピトープ」は、免疫グロブリンV_H/V_L対により通常結合される構造の単位である。エピトープは抗体に対する最小の結合部位を規定しており、したがって、抗体の特異性の標的に相当する。単一ドメイン抗体の場合には、エピトープは単独で可変ドメインにより結合される構造の単位を表す。

【0137】

「普遍的フレームワーク」とは、Kabat（「免疫学的に重要なタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)」US Department of Health and Human Services）により定義されるような、配列が保存された抗体の領域に対応するか、またはChothiaおよびLesk, (1987) J. Mol. Biol. 196:910-917により定義されるような、ヒト生殖細胞系免疫グロブリンレパートリーもしくは構造に対応する、単一抗体フレームワーク配列をいう。本発明は、超可変領域のみの変異を通して、事実上どのような結合特異性の誘導をも可能にすることが見出されている、単一のフレームワークまたはそのようなフレームワークのセットの使用を提供する。

【0138】

「半減期」とは、リガンドの血清濃度が、例えばリガンドの分解および/または天然の作用機構による二重特異性リガンドのクリアランスもしくは封鎖のために、in vivoで50%低下するのに要する時間をいう。本発明のリガンドはin vivoで安定化されており、それらの半減期は分解および/またはクリアランスもしくは封鎖に抵抗する分子と結合させることにより延長される。典型的には、そうした分子は天然に存在するタンパク質であって、それ自体がin vivoで長い半減期を有する。リガンドの機能的活性が半減期延長分子に特異的でない同様のリガンドよりも長期間にわたりin vivoで持続するならば、そのリガンドの半減期は延長したといえる。こうして、HSAおよび2種の標的分子に特異的なリガンドを、HSAに対する特異性が存在しない同一のリガンド（つまりHSAと結合しないが、別の分子とは結合する）と比較する。例えば、それは細胞上の第3の標的に結合し得る。典型的には、半減期は10%、20%、30%、40%、50%またはそれ以上延長する。半減期の2x、3x、4x、5x、10x、20x、30x、40x、50xまたはそれ以上の範囲の延長が可能である。これとは別に、またはこれに加えて、半減期の30x、40x、50x、60x、70x、80x、90x、100x、150xまでの範囲の延長が可能である。

【0139】

本明細書で言及する用語「競合する」とは、第1の標的のそのコグネイトの標的結合ドメインへの結合が、そのコグネイトの標的結合ドメインに第2の標的が結合するとき阻害されることを意味する。例えば、結合ドメインの物理的ブロックにより、または標的に対する親和性もしくは結合力が低下するような結合ドメインの構造もしくは環境の変更により、結合を立体的に阻害することができる。

【0140】

本明細書中で用いる用語「低度のストリンジェンシー」、「中度のストリンジェンシー」、「高度のストリンジェンシー」、または「非常に高度のストリンジェンシー条件」とは、核酸のハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を表す。ハイブリダイゼーション反応を行うための指針は、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見出すことができ、これをそのまま参照することにより本明細書に含めるものとする。水性および非水性の方法がその文献に記載されており、いずれも使用することができる。本明細書で言及される具体的なハイブリダイゼーション条件は次のとおりである：(1) 低度のストリンジェンシーでのハイブリダイゼーション条件は、6X塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(SSC)中で約45℃、続いて0.2X SSC、0.1% SDS中で少なくとも50℃で2回洗浄（低度のストリンジェンシー条件の場合、洗浄温度を55℃まで上げることができる）；(2) 中度のストリンジェンシーでのハイブリダイゼーション条件は、6X SSC中で約45℃、続いて0.2X SSC、0.1% SDS中で60℃にて1回以上洗浄；(3) 高度のストリンジェンシーでのハイブリダイゼーション条件は、6X SSC中で約45℃、続いて0.2X SSC、0.1% SDS中で65℃にて1回以上洗浄；および好ましくは、(4) 非常に高度のストリンジェンシーでのハイブリダイゼーション条件は、0.5M リン酸ナトリウム、7% SDS中で65℃、続いて0.2X SSC、1% SDS中で65℃にて1回以上洗浄である。非常に高度のストリンジェンシー条件(4)が好適な条件であり、特に断らない限り、採用すべき条件である。

【0141】

本明細書に記載の配列と類似した配列または相同な配列（例えば、少なくとも約70%の配列同一性）も本発明の一部である。ある実施形態では、アミノ酸レベルでの配列同一性は、約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上でありうる。核酸レベルでは、配列同一性は約70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上でありうる。あるいはまた、核酸セグメントが選択的ハイブリダイゼーション条件（例えば、非常に高度のストリンジェンシーでのハイブリダイゼーション条件）下でその相補鎖とハイブリダイズする場合には、実質的同一性が存在する。核酸は細胞内にあっても、細胞溶解液中に存在しても、あるいは部分的に精製されたもしくは実質的に純粋な形態で存在してもよい。

【0142】

2つの配列間の「相同性」または「配列同一性」または「類似性」（本明細書ではこれらの用語を互換的に用いる）の計算は次のように行う。最適な比較のために配列をアライメントする（例えば、最適なアライメントのために第1および第2のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを導入することができ、また、比較のために非相同配列を無視することができる）。好ましい実施形態では、比較のためにアライメントされる参照配列の長さは、その参照配列の長さの少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、さらに好ましくは少なくとも50%、一層好ましくは少なくとも60%、より一層好ましくは少なくとも70%、80%、90%、100%である。その後、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列のある位置が、第2の配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められている場合には、それらの分子はその位置で同一である（本明細書で用いるアミノ酸または核酸の「相同性」は、アミノ酸または核酸の「同一性」と同等である）。2つの配列間の同一性パーセントは、これら2つの配列の最適なアライメントのために導入する必要があるギャップの数

および各ギャップの長さを考慮して、これらの配列により共有される同一位置の数の関数である。

【0143】

本明細書で定義されるアミノ酸およびヌクレオチド配列のアライメント、ならびに相同性、類似性または同一性は、デフォルトパラメーターを用いて、アルゴリズムBLAST 2 Sequencesにより作製し、決定することが好ましい (Tatusova, T.A.ら, FEMS Microbiol Lett, 174:187-188 (1999))。あるいはまた、配列アライメントのためにBLASTアルゴリズム (バージョン2.0)を、デフォルト値に設定されたパラメーターと共に用いる。BLAST (Basic Local Alignment Search Tool)はプログラムblastp、blastn、blastx、tblastn、およびtblastxにより用いられる帰納的検索アルゴリズムである。これらのプログラムは、KarlinおよびAltschulの統計的方法 (1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87(6):2264-8)を用い、有意性をそれらの検索結果に帰するものである。

【0144】

特に断らないかぎり、本明細書で用いる技術用語および科学用語はすべて、当分野 (例えば、細胞培養、分子遺伝学、核酸化学、ハイブリダイゼーション技法および生化学)の通常の知識を有する者が普通に理解している意味と同じ意味を有する。分子的、遺伝学的方法および生化学的方法 (一般的には、Sambrookら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版 (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.およびAusubelら, Short Protocols in Molecular Biology (1999) 第4版, John Wiley & Sons, Inc.を参照されたい; これらを参照することにより本明細書に含める)、ならびに化学的方法については、標準方法を用いる。

【0145】

本発明は、IL-4 (例えばヒトIL-4) に対する結合特異性を有するリガンド、IL-13 (例えばヒトIL-13) に対する結合特異性を有するリガンド、およびIL-4およびIL-13 (例えばヒトIL-4およびヒトIL-13) に対する結合特異性を有するリガンドに関する。例えば、リガンドは、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインを含むか、またはIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインおよびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインを含み得る。

【0146】

本発明はまた、ヒトIL-4および非ヒトIL-4 (例えばアカゲザルIL-4、カニクイザルIL-4) との交差反応性を有するリガンド、ヒトIL-13および非ヒトIL-13 (例えばアカゲザルIL-13、カニクイザルIL-13) との交差反応性を有するリガンド、およびヒトIL-4、ヒトIL-13、非ヒトIL-4および非ヒトIL-13 (例えばアカゲザルIL-4、アカゲザルIL-13、カニクイザルIL-4およびカニクイザルIL-13) に対して結合特異性を有するリガンドに関する。

【0147】

本発明のリガンドはいくつかの利点を提供する。例えば、本明細書中に記載するように、リガンドは所望のin vivo血清半減期を有するように調整することができる。ドメイン抗体は従来の抗体よりもずっと小さく、その投与により従来の抗体よりも良好な組織浸透性を達成することができる。従って、dAbおよびdAbを含むリガンドは、疾患、例えばTh2-介在型疾患、喘息、アレルギー性疾患、癌 (例えば腎細胞癌) を治療するために投与する場合、従来の抗体より優れた利点を提供する。例えば、喘息 (例えばアレルギー性喘息) はIgE-介在型もしくはIgE-非介在型であり得、IL-4、IL-13、またはIL-4およびIL-13に対して結合特異性を有するリガンドを投与して、IgE-介在型およびIgE-非介在型の双方の喘息を治療することができる。

【0148】

同様に、IL-4およびIL-13の生物学的活性における重複および類似性のために、これらのサイトカインの1種のみと結合してこれを阻害する剤を用いた治療は、全ての状況において望ましい効果を与えない可能性がある。従って、IL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドを患者 (例えばアレルギー性疾患 (例えばアレルギー性喘息) の患者)

に投与して、単一の治療剤を用いた優れた治療を提供することができる。

【0149】

いくつかの実施形態において、リガンドはIL-4に対する結合特異性を有し、IL-4に対する結合特異性を有する（少なくとも1つの）免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。別の実施形態において、リガンドはIL-13に対する結合特異性を有し、IL-13に対する結合特異性を有する（少なくとも1つの）免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。特定の実施形態において、リガンドはIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有し、IL-4に対する結合特異性を有する（少なくとも1つの）免疫グロブリン単一可変ドメイン、およびIL-13に対する結合特異性を有する（少なくとも1つの）免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。

10

【0150】

本発明のリガンドは、本明細書中に記載したようにフォーマット化することができる。例えば、本発明のリガンドは、in vivo血清半減期を調整するためにフォーマット化することができる。必要に応じて、リガンドは、本明細書中に記載のように毒素もしくは毒素成分を更に含むことができる。いくつかの実施形態において、リガンドは、フリーラジカル生成剤（例えば毒素含有セレン）または放射性核種のような表面活性毒素を含む。別の実施形態において、毒素もしくは毒素成分は、細胞内標的に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン（例えばdAb）である。特定の実施形態において、リガンドは、IL-4およびIL-13（例えばヒトIL-4およびヒトIL-13）に対する結合特異性を有するIgG様フォーマットである。

20

【0151】

一態様において、本発明は、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質成分；およびIL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質成分を含む、インターロイキン-4（IL-4）およびインターロイキン-13（IL-13）に対する結合特異性を有するリガンドに関する。本発明のこの態様のIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、以下の任意の1つもしくは任意の組み合わせによって更に特徴付けることができる：(1)上記IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質成分はIL-4レセプターもしくはそのIL-4結合部分ではなく、上記IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質成分はIL-13レセプターもしくはそのIL-13結合部分ではないという条件；(2)上記IL-4に対する結合特異性のある結合部位、および上記IL-13に対する結合特異性のある結合部位は、それぞれ1本のアミノ酸鎖から構成されるという条件；(3)上記IL-4に対する結合特異性のある結合部位も、上記IL-13に対する結合特異性のある結合部位も、免疫グロブリン重鎖可変ドメインおよび免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含まないという条件；および(4)上記IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質成分が、IL-4に結合する抗体、もしくは共にIL-4に対する結合部位を形成する免疫グロブリン重鎖可変ドメインおよび免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含むその抗原結合フラグメントではなく、上記IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質成分が、IL-13に結合する抗体、もしくは共にIL-13に対する結合部位を形成する免疫グロブリン重鎖可変ドメインおよび免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含むその抗原結合フラグメントではないという条件。

30

40

【0152】

一態様において、本発明は、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質成分を含む、IL-4に対する結合特異性を有するリガンドに関する。本発明のこの態様のIL-4に対する結合特異性を有するリガンドは、以下の任意の1つもしくは任意の組み合わせによって更に特徴付けることができる：(1)IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつ上記タンパク質成分が、IL-4に結合する抗体、もしくは共にIL-4に対する結合部位を形成する免疫グロブリン重鎖可変ドメインおよび免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含むその抗原結合フラグメントでないという条件；(2)IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつ上記タンパク質成分がIL-4レセプターもしくはそのIL-4結合部分でないという条件；(3)上記IL-4に対する結合特異性のある結合部位が1本のアミノ酸鎖から構成され

50

ているという条件；および(4)上記IL-4に対する結合特異性のある結合部位が免疫グロブリン重鎖可変ドメインおよび免疫グロブリン軽鎖可変ドメインから構成されないという条件。

【0153】

一態様において、本発明は、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつタンパク質成分を含む、IL-13に対する結合特異性を有するリガンドに関する。本発明のこの態様のIL-13に対する結合特異性を有するリガンドは、以下の任意の1つもしくは任意の組み合わせによって更に特徴付けることができる：(1)IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつ上記タンパク質成分が、IL-13に結合する抗体、もしくは共にIL-13に対する結合部位を形成する免疫グロブリン重鎖可変ドメインおよび免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含むその抗原結合フラグメントでないという条件；(2)IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつ上記タンパク質成分がIL-13レセプターもしくはそのIL-13結合部分でないという条件；(3)上記IL-13に対する結合特異性のある結合部位が1本のアミノ酸鎖から構成されているという条件；および(4)上記IL-13に対する結合特異性のある結合部位が免疫グロブリン重鎖可変ドメインおよび免疫グロブリン軽鎖可変ドメインから構成されないという条件。

【0154】

リガンドフォーマット

本発明のリガンドは、本明細書中に記載したように、一重特異性、二重特異性、または多重特異性リガンドとしてフォーマット化することができる。リガンドのフォーマット化に関しては、WO 03/002609（その教示全体を参照により本明細書中に組み入れる）も参照のこと。このような二重特異性リガンドは、異なる結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。このような二重特異性リガンドは、重鎖ドメインおよび軽鎖ドメインの組み合わせを含み得る。例えば、二重特異性リガンドは、（例えばGly₄Ser等の適切なリンカーを用いて）scFvの形態で共に結合し得るか、または二重特異性抗体もしくはその抗原結合フラグメント（例えばF(ab')₂、Fab'、Fabフラグメント）にフォーマット化することができるV_HドメインおよびV_Lドメインを含んでいてもよい。二重特異性リガンドは、抗原もしくはエピトープに協調的に結合する従来の2本鎖抗体の抗原結合部位を形成する相補的V_H/V_L対を含まない。その代わり、二重フォーマットリガンドは、Vドメインが異なる結合特異性を有するV_H/V_L相補対を含み得る。

【0155】

リガンド（例えば一重特異性、二重特異性リガンド）は、必要に応じて1以上のC_HまたはC_Lドメインを含んでいてもよい。必要に応じてヒンジ領域ドメインも含んでいてもよい。ドメインのこのような組み合わせは、例えば、IgGもしくはIgM等の天然の抗体、またはFv、scFv、FabもしくはF(ab')₂分子等のそのフラグメントを模倣するものであり得る。V_H、V_L、C_H1およびC_Lドメインを含むIgG分子の1本の腕等の他の構造が考えられる。リガンドは、免疫グロブリン（例えばIgG（例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4）、IgM、IgA、IgDもしくはIgE）またはその一部分（例えばFc部分）の重鎖定常領域、および／または軽鎖定常領域（例えばC_λ、C_κ）を含み得る。例えば、リガンドはIgG1（例えばヒトIgG1）のCH1、IgG1（例えばヒトIgG1）のCH1およびCH2、IgG1（例えばヒトIgG1）のCH1、CH2およびCH3、IgG1（例えばヒトIgG1）のCH2およびCH3、またはIgG1（例えばヒトIgG1）のCH1およびCH3を含み得る。

【0156】

一例において、本発明の二重特異性リガンドは2個の可変ドメインのみを含むが、このようなリガンドを数個同じタンパク質中に共に組み込むことができ、例えば2個のこうしたリガンドをIgGもしくは多量体免疫グロブリン、例えばIgM中に組み込むことができる。あるいはまた、別の実施形態において、複数の二重特異性リガンドを組み合わせることで多量体を形成する。例えば、2種の異なる二重特異性リガンドを組み合わせることで四重特異性の分子を作製する。本発明の二重特異性リガンドの軽鎖および重鎖可変領域が同じポリペプチド鎖上にあっても、あるいは異なるポリペプチド鎖上にあってもよいことは、当業者には認

識されるであろう。可変領域が異なるポリペプチド鎖上にある場合には、それらはリンカー、一般にはフレキシブルリンカー（ポリペプチド鎖等）、化学的結合基、または他の当分野で公知の任意の方法を介して連結されていてもよい。

【0157】

リガンドは、二重もしくは多重特異性抗体または抗体フラグメントとして、あるいは二重もしくは多重特異性非抗体構造中にフォーマット化することができる。適切なフォーマットとして、構造上に抗原に対する結合特異性を付与するように抗体可変ドメインもしくはその1以上のCDRが組み込まれ得る適切な任意のポリペプチド構造が挙げられる。種々の適切な抗体フォーマットが当分野で公知であり、例えば二重特異性IgG様フォーマット（例えばキメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、単鎖抗体、抗体重鎖および／もしくは軽鎖のヘテロ二量体、上記いずれかの抗原結合フラグメント（例えばFvフラグメント（単鎖Fv(scFv)、ジスルフィド結合Fv）、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント等）、単一可変ドメイン(V_H、V_L、V_{HH}等)、dAb、および上記いずれかの改変型（例えばポリアルキレングリコール（ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール等）もしくは他の適切なポリマーの共有結合による改変））がある。単一可変ドメインおよびdAbのPEG化、これらの適切な調製方法、PEG化単一可変ドメインおよびdAb単量体および多量体のin vivo半減期の延長、適切なPEG、PEGの好ましい流体力学的サイズ、およびPEG化単一可変ドメインおよびdAb単量体および多量体の好ましい流体力学的サイズに関し、米国を指定して2003年6月30日に出願されたPCT/GB03/002804（W02004/081026）を参照のこと。PCT/GB03/002804（W02004/081026）の教示全体は、上記に言及した部分を含めて参照として本明細書中に組み入れる。

【0158】

リガンドは、例えば(Gly₄Ser)_n（式中、n=1~8、例えば1、2、3、4、5、6または7）などの適切なリンカーを用いてフォーマット化することができる。必要に応じて、dAb単量体、二量体および三量体を含むリガンドを、C_H2およびC_H3ドメインの一方もしくは双方、および場合によってヒンジ領域を含む抗体のFc領域に連結することができる。例えば、単鎖ヌクレオチド配列としてFc領域に連結したリガンドをコードするベクターを用いてこうしたポリペプチドを調製することができる。

【0159】

リガンドおよびdAb単量体はまた、非抗体マルチリガンド構造中に組み合わせて、および／またはフォーマットして、標的分子を同じ抗原と結合させ、それによって優れた結合力を提供する多価複合体を形成することができる。例えばSpAなどの天然の細菌レセプターをCDRのグラフトのためのスカフォールドとして用いて、1以上のエピトープに特異的に結合するリガンドを作製することができる。この手法の詳細は米国特許第5,831,012号に記載されている。適切な他のスカフォールドとしては、フィブロネクチンおよびアフィボディに基づくものが挙げられる。適切な手法の詳細はW0 98/58965に記載されている。他の適切なスカフォールドとしては、van den Beukenら、J. Mol. Biol. 310:591-601 (2001)に記載されているようなリポカリンおよびCTLA4、また、例えば細菌GroELの環構造もしくは他のシャペロンポリペプチドに基づく、W0 00/69907 (Medical Research Council)に記載されているものなどのスカフォールドが挙げられる。タンパク質のスカフォールドは組み合わせることができ、例えばCDRをCTLA4のスカフォールドにグラフトし、免疫グロブリンV_HまたはV_Lドメインと共に用いてリガンドを形成することができる。同様に、フィブロネクチン、リポカリンおよび他のスカフォールドを組み合わせることができる。

【0160】

所望の任意のフォーマットを調製するために適切な種々の方法が当分野において公知である。例えば、抗体鎖およびフォーマット（例えば一重特異性、二重特異性、三重特異性もしくは四重特異性IgG様フォーマット、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、単鎖抗体、抗体重鎖および／もしくは軽鎖のホモ二量体およびヘテロ二量体）は、適切な発現構築物の発現および／または適切な細胞（例えばフォーマットをコードする組換え構築物を含有する組換え宿主細胞、ハイブリドーマ、ヘテロハイブリドーマ）の培養によって調製す

ることができる。更に、抗体もしくは抗体鎖の抗原結合フラグメント（例えばFvフラグメント（例えば単鎖Fv(scFv)、ジスルフィド結合Fv)等の二重特異性結合フラグメント、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント）などのフォーマットは、適切な発現構築物の発現によって、または例えばパパインもしくはペプシンを用いた抗体の酵素的分解によって調製することができる。

【0161】

リガンドは、例えばWO 03/002609（その教示全体を参照として本明細書に組み入れる）に記載されたように、多重特異性リガンドとしてフォーマット化することができる。このような多重特異性リガンドは2以上のエピトープ結合特異性を有している。一般に、多重特異性リガンドは2以上のエピトープ結合ドメイン、例えばエピトープに対する結合部位を含むdAbもしくは非抗体タンパク質ドメイン、例えばアフィボディ、SpAドメイン、LDLレセプタークラスAドメイン、EGFドメイン、アビマーを含む。多重特異性リガンドは、本明細書中に記載するように更にフォーマット化することができる。

10

【0162】

いくつかの実施形態において、リガンドはIgG様のフォーマットである。このようなフォーマットはIgG分子の従来の4本鎖構造（2本の重鎖および2本の軽鎖）を有し、ここで1以上の可変領域（V_Hおよび／もしくはV_L）が所望の特異性を有するdAbまたは免疫グロブリン単一可変ドメインで置換されている。好ましくは、可変領域（2個のV_H領域および2個のV_L領域）のそれぞれがdAbまたは免疫グロブリン単一可変ドメインで置換されている。IgG様フォーマットに含まれるdAbもしくは免疫グロブリン単一可変ドメインは同じ特異性を有するか、あるいは異なる特異性を有することができる。いくつかの実施形態において、IgG様フォーマットは4価であり、1種、2種、3種または4種の特異性を有し得る。IgG様フォーマットは二重特異性であって、例えば同じ特異性を有する第一および第二のdAb、異なる特異性を有する第三のdAb、および第一、第二および第三のdAbと異なる特異性を有する第四のdAbを含むか；あるいは四重特異性であって、それぞれ異なる特異性を有する4個のdAbを含むことができる。

20

【0163】

IgG様フォーマットは一重特異性であって、IL-4またはIL-13に対する特異性を有する4個のdAbを含むことができる。IgG様フォーマットは二重特異性であって、例えばIL-4に対する特異性を有する3個のdAbとIL-13に対する特異性を有する別のdAbを含むか、または二重特異性であって、例えばIL-4に対する特異性を有する2個のdAbと、IL-13に対する特異性を有する2個のdAbを含むことができる。IgG様フォーマットは二重特異性であって、例えばIL-13に対する特異性を有する3個のdAbとIL-14に対する特異性を有する別のdAbを含むことができる。IgG様フォーマットがIL-4に結合する2以上のdAbを含む場合、dAbは同じかもしくは異なるエピトープに結合し得る。例えば、IgG様フォーマットはIL-4上の同じかもしくは異なるエピトープに結合するIL-4に対する結合特異性を有する2個、3個または4個のdAbを含むことができる。同様に、IgG様フォーマットがIL-13に結合する2以上のdAbを含む場合、dAbは同じかもしくは異なるエピトープに結合することができる。例えば、IgG様フォーマットは、IL-13上の同じかもしくは異なるエピトープに結合するIL-13に対する結合特異性を有する2個、3個または4個のdAbを含むことができる。

30

40

【0164】

一例において、IgG様フォーマットは、2本の重鎖および2本の軽鎖を含み、IL-4またはIL-13に対する結合特異性を有する四価のIgG様リガンドであり、重鎖は免疫グロブリン重鎖の定常領域およびIL-4もしくはIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み；軽鎖は免疫グロブリン軽鎖の定常領域およびIL-4もしくはIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む。この実施例のIgG様フォーマットは、重鎖がIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む場合は軽鎖がIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含み；そして重鎖がIL-13に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメインを含む場合は軽鎖がIL-4に対する結合特異性を有する免疫グロブリン単一可変ドメイ

50

ンを含むという条件によって更に特徴付けることができる。

【0165】

IgG様フォーマットの抗原結合フラグメント（例えばFab、F(ab')₂、Fab'、Fv、scFv）は調製することができる。更に、特定の定常領域またはFc部分（例えばIgG1等のIgGの定常領域またはFc部分(CH1、CH2およびCH3；CH2およびCH3等)）、その変異体もしくは一部を、エフェクター機能を調整するために選択することができる。例えば、補体の活性化および／または抗体依存性細胞傷害（ADCC）機能が必要とされる場合、リガンドはIgG1様フォーマットであり得る。必要に応じて、IgG様フォーマットは変異した定常領域（変異型IgG重鎖定常領域）を含み、Fcレセプターへの結合および／または補体固定能を最小限にすることができる（例えばWinterら，GB 2,209,757B；Morrisonら，WO 89/07142；Morganら，WO 94/29351，1994年12月22日を参照のこと）。

10

【0166】

本発明のリガンドは、第二の免疫グロブリン単一可変ドメインに直接（例えばペプチド結合を介して）、または適切なリンカー（アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド）を介して融合する第一の免疫グロブリン単一可変ドメインを含む融合タンパク質としてフォーマット化することができる。必要に応じて、このようなフォーマットは、例えば1以上の免疫グロブリンドメイン（例えば定常領域、Fc部分）および／または本明細書中に記載する半減期延長成分を更に含むことができる。例えば、リガンドは、血清アルブミンに結合する免疫グロブリン単一可変ドメインに直接融合する第二の免疫グロブリン単一可変ドメインに直接融合する第一の免疫グロブリン単一可変ドメインを含み得る。

20

【0167】

一例において、リガンドは、第一の免疫グロブリン単一可変ドメイン、第二の免疫グロブリン単一可変ドメインおよびFc部分もしくは免疫グロブリン定常領域を含む。第一および第二の免疫グロブリン単一可変ドメインはそれぞれIL-4またはIL-13に対する結合特異性を有し得る。従って、この型のリガンドは2個の結合部位を含む（二価である）ことができ、それぞれの結合部位がIL-4に結合するか、それぞれの結合部位がIL-13に結合するか、あるいは一方の結合部位がIL-4に結合し、一方の結合部位がIL-13に結合する。例えば、リガンドは構造「Vドメイン-Vドメイン-IgG定常領域」、または「Vドメイン-Vドメイン-IgG Fc部分」を有し得る。

【0168】

一般に、標的に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの配向性、およびリガンドがリンカーを含むか否かは設計上の選択の問題である。しかしながら、いずれかの配向やリンカーの有無で、他の配向よりも良好な結合特性が得られることがあり得る。全ての配向性（例えばdAb1-リンカー-dAb2；dAb2-リンカー-dAb1）が本発明に包含されており、所望の結合特性を提供する配向を含むリガンドは、スクリーニングによって容易に同定することができる。

30

【0169】

半減期延長フォーマット

本明細書に開示するリガンドおよびdAb単量体は、in vivo血清半減期を延長するようにフォーマット化することができる。in vivo半減期の延長は、免疫グロブリン、特に抗体、および最も特殊にはdAbなどのサイズの小さい抗体フラグメントのin vivoでの適用において有用である。このようなフラグメント（Fv、ジスルフィド結合Fv、Fab、scFv、dAb）は体内から速やかに除去され、このことが臨床応用を制限している。

40

【0170】

リガンドは、より大きな流体力学的サイズを有する抗体として、または抗体のより大きな抗原結合フラグメントとしてフォーマット化する（例えばFab、Fab'、F(ab)₂、F(ab')₂、IgG、scFvとしてフォーマット化する）ことができる。リガンドはまた、例えばポリアルキレングリコール基（例えばポリエチレングリコール(PEG)基、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール）、血清アルブミン、トランスフェリン、トランスフェリンレセプターもしくは少なくともそのトランスフェリン結合部分、抗体Fc領域との結合に

50

よって、または抗体ドメインへのコンジュゲーションによって、より大きな流体力学的サイズを有するようにフォーマット化することもできる。いくつかの実施形態において、リガンド（例えばdAb単量体）はPEG化される。好ましくは、PEG化リガンド（例えばdAb単量体）は、PEG化されていない同じリガンドと実質的に同じ親和性もしくは結合力でIL-4および/またはIL-13と結合する。例えば、リガンドは、PEG化されていない形態のリガンドの結合力と約1000倍以下、好ましくは約100倍以下、より好ましくは約10倍以下の差の親和性もしくは結合力で、またはPEG化されていない形態と比較して実質的に変わらない親和性もしくは結合力でIL-4またはIL-13と結合するdAbを含むPEG化リガンドであり得る。PEG化単一可変ドメインおよびdAb、これらを調製する適切な方法、PEG化単一可変ドメインおよびdAb単量体および多量体のin vivo半減期の延長、適切なPEG、PEGの好ましい流体力学的サイズ、およびPEG化単一可変ドメインおよびdAb単量体および多量体の好ましい流体力学的サイズに関し、米国を指定して2003年6月30日に出願されたPCT/GB03/002804（W02004/081026）を参照のこと。PCT/GB03/002804（W02004/081026）の教示全体は、上記に言及した部分を含めて参照として本明細書中に組み入れる。

10

【0171】

本発明のリガンド（例えばdAb単量体および多量体）の流体力学的サイズは、当分野で周知の方法を用いて決定することができる。例えば、ゲル濾過クロマトグラフィーを用いてリガンドの流体力学的サイズを決定することができる。リガンドの流体力学的サイズを決定するための適切なゲル濾過マトリックス、例えば架橋アガロースマトリックスは周知であり、容易に入手可能である。

20

【0172】

リガンドフォーマットのサイズ（例えばdAb単量体に結合したPEG成分のサイズ）は所望の適用に依存して変えることができる。例えば、リガンドが循環から離れて末梢組織中に入ることが意図されている場合、血流からの拡散を容易にするためにリガンドの流体力学的サイズを低く維持することが望ましい。あるいはまた、リガンドをより長時間体循環中に留めることが望まれる場合は、例えばIgG様タンパク質としてフォーマット化するか、または30～60kDaのPEG成分の付加（例えば線状もしくは分岐状の30kDa PEG～40kDa PEG、2個の20kDa PEG成分の付加等）によって、リガンドのサイズを大きくすることができる。リガンドフォーマットのサイズは所望のin vivo血清半減期を達成するように調整することができる。例えば、毒素への暴露を調節するため、および/または毒性薬剤の副作用を低減させるためにリガンドフォーマットのサイズを調整することができる。

30

【0173】

リガンド（例えばdAb単量体）の流体力学的サイズ、およびその血清半減期は、本明細書中に記載したようなin vivo半減期を延長する抗原もしくはエピトープに結合する結合ドメイン（例えば抗体もしくは抗体フラグメント）にリガンドをコンジュゲートまたは結合することによって増大させることができる。例えば、リガンド（例えばdAb単量体）を、抗血清アルブミンもしくは抗新生児型Fcレセプター抗体または抗体フラグメント（例えば抗SAもしくは抗新生児型FcレセプターdAb、Fab、Fab'またはscFv）に、あるいは抗SAアフィボディもしくは抗新生児型Fcレセプターアフィボディにコンジュゲートまたは結合することができる。

40

【0174】

本発明に係るリガンドにおいて使用するのに適したアルブミン、アルブミン断片もしくはアルブミン変異体の例は、WO 2005/077042A2に記載されており、これを参照としてその全体を本明細書に組み入れる。特に、以下のアルブミン、アルブミン断片もしくはアルブミン変異体を本発明において使用することができる：

- ・ 配列番号1(WO 2005/077042A2に開示されたもの、この配列を参照として本明細書の開示中に組み入れる)；
- ・ WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸1-387を含むか、これからなるアルブミン断片または変異体；
- ・ 以下からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むアルブミンまたはその断片もしくは

50

変異体：

- (a)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸54～61;
- (b)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸76～89;
- (c)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸92～100;
- (d)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸170～176;
- (e)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸247～252;
- (f)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸266～277;
- (g)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸280～288;
- (h)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸362～368;
- (i)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸439～447;
- (j)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸462～475;
- (k)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸478～486;および
- (l)WO 2005/077042A2中の配列番号1のアミノ酸560～566。

10

【0175】

本発明に係るリガンドにおいて使用するのに適したアルブミン、断片および類似体の更なる例はWO 03/076567A2に記載されており、これを参照としてその全体を本明細書に組み入れる。特に、以下のアルブミン、断片または変異体を本発明において使用することができる。

【0176】

- ・WO 03/076567A2、(例えば図3に)記載されたヒト血清アルブミン(この配列情報を参照として本明細書の開示中に組み入れる)；
- ・585アミノ酸の非グリコシル化ポリペプチド単鎖からなり、分子量66,500のヒト血清アルブミン(HA)(Melounら, FEBS Letters 58:136 (1975); Behrensら, Fed. Proc. 34:591 (1975); Lawnら, Nucleic Acids Research 9:6102-6114 (1981); Minghettiら, J. Biol. Chem. 261:6747 (1986)を参照のこと)；
- ・Weitkampら, Ann. Hum. Genet. 37:219 (1973)に記載されたアルブミンの多型変異体もしくは類似体または断片；
- ・EP 322094に記載されたアルブミン断片または変異体(例えばHA(1-373)、HA(1-388)、HA(1-389)、HA(1-369)、およびHA(1-419)および1-369ないし1-419の間の断片)；
- ・EP 399666に記載されたアルブミン断片または変異体(例えばHA(1-177)およびHA(1-200)およびHA(1-X)(Xは178～199の任意の数)間の断片)。

20

30

【0177】

(1以上の)半減期延長成分(例えばアルブミン、トランスフェリンおよびその断片および類似体)を本発明のリガンドにおいて用いる場合、適切な方法を用い、例えば融合タンパク質をコードする単一のヌクレオチド構築物の使用によるような、標的結合成分(例えばdAbまたは抗体フラグメント)への直接的融合によって、これをリガンドにコンジュゲートすることができ、この融合タンパク質は細胞表面標的結合成分のN-末端またはC-末端に位置する半減期延長成分と共に単一のポリペプチド鎖としてコードされる。あるいはまた、コンジュゲーションは、成分間にペプチドリンカー(例えばWO 03/076567A2またはWO 2004/003019に記載されているペプチドリンカー(これらのリンカーの開示は、本発明における使用のための例を提供する本明細書の開示に参照として組み入れる))を用いて達成することができる。

40

【0178】

典型的には、in vivoにおける血清半減期を延長するポリペプチドは、in vivoで天然に存在し、生体内(例えばヒト)から不要な物質を除去する内在的メカニズムによる分解または除去に対して抵抗するポリペプチドである。例えば、in vivo血清半減期を延長するポリペプチドは、細胞外マトリクス由来のタンパク質、血液中被らるタンパク質、血液脳関門もしくは神経組織中被らるタンパク質、腎臓、肝臓、肺、心臓、皮膚もしくは骨に局在するタンパク質、ストレスタンパク質、疾患に特異的なタンパク質、またはFcの輸送に関与するタンパク質から選択され得る。

50

【0179】

in vivoで血清半減期を延長する適切なポリペプチドとして、例えばトランスフェリンレセプター特異的リガンド-神経薬剤融合タンパク質（米国特許第5,977,307号を参照、この教示は参照として本明細書に組み入れる）、脳毛細血管内皮細胞レセプター、トランスフェリン、トランスフェリンレセプター（例えば可溶性トランスフェリンレセプター）、インスリン、インスリン様成長因子1（IGF1）レセプター、インスリン様成長因子2（IGF2）レセプター、インスリンレセプター、血液凝固因子X、 α 1-アンチトリプシンおよびHNF 1 α が挙げられる。また血清半減期を延ばす適切なポリペプチドとして、 α -1糖タンパク質（オロソムコイド；AAG）、 α -1アンチキモトリプシン（ACT）、 α -1ミクログロブリン（プロテインHC；AIM）、アンチトロニンIII（AT III）、アポリポタンパク質A-1（Apo A-1）、アポリポタンパク質B（Apo B）、セルロプラスミン（Cp）、補体成分C3（C3）、補体成分C4（C4）、C1エステラーゼ阻害剤（C1 INH）、C反応性タンパク質（CRP）、フェリチン（FER）、ヘモペキシン（HPX）、リポタンパク質(a)（Lp(a)）、マンノース結合タンパク質（MBP）、ミオグロビン（Myo）、プレアルブミン（トランスサイレチン；PAL）、レチノール結合タンパク質（RBP）、およびリウマチ因子（RF）が挙げられる。

【0180】

細胞外マトリクス由来の適切なタンパク質としては、例えばコラーゲン、ラミニン、インテグリンおよびフィブロネクチンが挙げられる。コラーゲンは細胞外マトリクスの主要タンパク質である。約15種類の型のコラーゲン分子が現在知られており、体の異なる部位で見出されている。例えばI型コラーゲン（体内コラーゲンの90%を占める）は骨、皮膚、腱、靱帯、角膜、内臓に見られ、またII型コラーゲンは軟骨、脊柱盤、脊索、および眼の硝子体液中に見られる。

【0181】

血液由来の適切なタンパク質としては、例えば、血漿タンパク質（例えばフィブリン、 α -2マクログロブリン、血清アルブミン、フィブリノーゲン（フィブリノーゲンA、フィブリノーゲンB等）、血清アミロイドタンパク質A、ハプトグロビン、プロフィリン、ユビキチン、ウテログロブリンおよび β -2-ミクログロブリン）、酵素および酵素阻害剤（例えばプラスミノゲン、リゾチーム、シスタチンC、 α -1-アンチトリプシンおよび膵臓トリプシンインヒビター）、免疫グロブリンタンパク質（例えばIgA、IgD、IgE、IgG、IgM、免疫グロブリン軽鎖（ κ/λ ））などの免疫系のタンパク質、輸送タンパク質（例えばレチノール結合タンパク質、 α -1ミクログロブリン）、デフェンシン（例えば β -デフェンシン1、好中球デフェンシン1、好中球デフェンシン2および好中球デフェンシン3）等が挙げられる。

【0182】

血液脳関門または神経組織中に見られる適切なタンパク質としては、例えばメラノコルチンレセプター、ミエリン、アスコルビン酸輸送体等が挙げられる。

【0183】

in vivoで血清半減期を延ばす適切なポリペプチドとしてまた、腎臓に局在するタンパク質（例えばポリシスチン、IV型コラーゲン、有機アニオン輸送体K1、ハイマン抗原）、肝臓に局在するタンパク質（例えばアルコールデヒドロゲナーゼ、G250）、肺に局在するタンパク質（例えばIgAと結合する分泌成分）、心臓に局在するタンパク質（例えば拡張型心筋症に関連するHSP27）、皮膚に局在するタンパク質（例えばケラチン）、骨形成活性を示すタンパク質（例えばBMP-2、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-8）であるトランスフォーミング増殖因子 β スーパーファミリーのサブセットである、形態形成タンパク質（BMP）などの骨特異的タンパク質、腫瘍特異的タンパク質（例えばトロホブラスト抗原、ハーセプチンレセプター、エストロゲンレセプター、カテプシン（例えば肝臓および脾臓に見られるカテプシンB））が挙げられる。

【0184】

適切な疾患特異的タンパク質としては、例えばLAG-3（リンパ球活性化遺伝子）を含む活性化T細胞上のみで発現する抗原、オステオプロテグリンリガンド（OPGL；Nature 402,

304-309 (1999)を参照)、OX40(活性化T細胞上で発現し、特にヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)-産生細胞においてアップレギュレートしているTNFレセプターファミリーのメンバー; Immunol. 165(1):263-70(2000)参照)が挙げられる。適切な疾患特異的タンパク質としてまた、例えば、メタロプロテアーゼ(関節炎/癌と関連)、例えばCG6512 *Drosophila*、ヒトパラプレギン、ヒトFtsH、ヒトAFG3L2、マウスftsH; および血管新生性増殖因子、例えば酸性線維芽細胞増殖因子(FGF-1)、塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2)、血管内皮細胞増殖因子/血管透過性因子(VEGF/VPF)、トランスフォーミング増殖因子- α (TGF α)、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、アンジオゲニン、インターロイキン-3(IL-3)、インターロイキン-8(IL-8)、血小板由来内皮増殖因子(PD-ECGF)、胎盤増殖因子(PlGF)、ミドカイン血小板由来増殖因子-BB(PDGF)、およびフラクタルカインが挙げられる。 10

【0185】

in vivoにおける血清半減期を延ばす適切なタンパク質としてはまた、熱ショックタンパク質(HSP)などのストレスタンパク質が挙げられる。HSPは通常は細胞内に見られる。これらが細胞外に見られる場合、それは細胞が死んで内容物が漏出したことの指標である。このプログラムされていない細胞死(ネクローシス)は、外傷、疾患もしくは損傷の結果、細胞外HSPが免疫系からの応答を誘発する場合に生じる。細胞外HSPと結合させることによって、本発明の組成物を疾患部位に局在化させることができる。

【0186】

Fc輸送に關与する適切なタンパク質としては、例えばBrambellレセプター(FcRBとしても知られる)が挙げられる。このFcレセプターには2つの機能があり、いずれも送達のために非常に有用である。その機能とは、(1)胎盤を通しての母から子へのIgGの輸送、(2)IgGを分解から守ることによるその血清半減期の延長、である。レセプターはIgGをエンドソームから再利用すると考えられる(Holligerら, Nat Biotechnol 15(7):632-6 (1997)を参照のこと)。 20

【0187】

薬物動態学的解析およびリガンドの半減期の決定のための方法には当業者は精通している。詳細は、Kenneth, Aら:「医薬品の化学的安定性:薬剤師のためのハンドブック(Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists)」、およびPetersら,「薬物動態学的解析:実用的アプローチ(Pharmacokinetic Analysis: A Practical Approach)」(1996)に見出すことができる。また t_{α} および t_{β} 半減期および曲線下面積(AUC)などの薬物動態学的パラメーターを記載した「薬物動力学(Pharmacokinetics)」M Gibaldi & D Perron, Marcel Dekker出版、第二改訂増補版(Rev. ex edition)(1982)にも言及しておく。 30

【0188】

毒素成分または毒素を含むリガンド

本発明はまた、毒素成分または毒素を含むリガンドに関する。適切な毒素成分は毒素(例えば表面活性毒素、細胞毒素)を含む。毒素成分または毒素は、任意の適切な方法を用いてリガンドに結合またはコンジュゲートさせることができる。例えば、毒素成分または毒素は、直接、または適切なリンカーを介してリガンドに共有結合させることができる。適切なリンカーとして、切断不可能(noncleavable)なリンカーもしくは切断可能(cleavable)なリンカー、例えば細胞内酵素(例えば細胞内エステラーゼ、カテプシンB等の細胞内プロテアーゼ)の切断部位を含むpH切断可能リンカーを挙げることができる。このような切断可能なリンカーを用いて、リガンドが内在化された後に毒素成分または毒素を放出し得るリガンドを調製することができる。 40

【0189】

毒素成分または毒素をリガンドに結合またはコンジュゲートさせるために種々の方法を用いることができる。選択される特定の方法は、結合またはコンジュゲートさせる毒素成分もしくは毒素、およびリガンドに依存するであろう。必要に応じて、末端官能基を含むリンカーを用いてリガンドと毒素成分もしくは毒素とを結合させることができる。一般に 50

、コンジュゲーションは、反応性官能基を含む（あるいは反応性官能基を含むように改変される）毒素成分もしくは毒素をリンカーと、または直接リガンドと反応させることによって達成される。共有結合は、適切な条件下で第二の化学基と反応し得る化学成分もしくは官能基を含む（あるいは含むように改変される）毒素成分もしくは毒素を反応させ、それによって形成される。必要に応じて、任意の適切な方法を用い、適切な反応性化学基をリガンドまたはリンカーに付けることができる。（例えばHermanson, G.T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)を参照のこと。）多くの適切な反応性化学基の組み合わせが当分野で公知であり、例えばアミン基はトシル基、メシル基、ハロ（クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード）、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル（NHS）等の求電子的基と反応し得る。チオールはマレイミド、ヨードアセチル、アクリロリル（acryloyl）、ピリジルジスルフィド、5-チオール-2-ニトロ安息香酸チオール（TNB-チオール）等と反応し得る。アルデヒド官能基はアミン-もしくはヒドラジド-含有分子とカップリングすることができ、アジド基は3価のリン基と反応してホスホロアミデートまたはホスホロイミド結合を形成し得る。分子内に活性化基を導入するための適切な方法は当分野において公知である（例えばHermanson, G.T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)を参照のこと）。

10

【0190】

適切な毒素成分および毒素としては、例えばメイタンシノイド（例えばメイタンシノール、例えばDM1、DM4）、タキサン、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、またはこれらの誘導体が挙げられる。メイタンシノイドは、例えばメイタンシノールもしくはメイタンシノール類似体であり得る。メイタンシノール類似体の例としては、改変された芳香環を有するもの（例えばC-19-デクロロ、C-20-デメトキシ、C-20-アシルオキシ）、他の位置に改変を有するもの（例えばC-9-CH₃、C-14-アルコキシメチル、C-14-ヒドロキシメチルまたはアセロキシメチル(aceloxymethyl)、C-15-ヒドロキシ/アシルオキシ、C-15-メトキシ、C-18-N-デメチル、4,5-デオキシ）が挙げられる。メイタンシノールおよびメイタンシノール類似体は、例えば米国特許第5,208,020号および第6,333,410号（これらの内容を参照により本明細書に組み入れる）に記載されている。メイタンシノールは、例えばN-スクシンイミジル3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート（N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノエート（もしくはSPP）としても知られている）、4-スクシンイミジル-オキシカルボニル-a-(2-ピリジルジチオ)-トルエン（SMPT）、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)ブチレート（SDPB）、2-イミノチオラン、またはS-アセチルコハク酸無水物を用いて抗体および抗体フラグメントにカップリングすることができる。タキサンは、例えばタキソール、タキソテール、または新規タキサン（例えばWO 01/38318を参照のこと）であり得る。カリケアマイシンは、例えばプロモ複合体（bromo-complex）カリケアマイシン（例えば α 、 β もしくは γ プロモ複合体）、ヨード複合体カリケアマイシン（例えば α 、 β もしくは γ ヨード複合体）、またはこれらの類似体および模擬体であり得る。プロモ複合体カリケアマイシンとしてはI1-BR、I2-BR、I3-BR、I4-BR、J1-BR、J2-BRおよびK1-BRが挙げられる。ヨード複合体カリケアマイシンとしてはI1-I、I2-I、I3-I、J1-I、J2-I、L1-IおよびK1-BRが挙げられる。カリケアマイシンおよびその変異体、類似体および模擬体については、例えば米国特許第4,970,198号；第5,264,586号；第5,550,246号；第5,712,374号、および第5,714,586号（これらそれぞれの内容は参照により本明細書中に組み入れる）に記載されている。デュオカルマイシン類似体（例えばKW-2189、DC88、DC89 CBI-TMI）およびこれらの誘導体は、例えば米国特許第5,070,092号、米国特許第5,187,186号、米国特許第5,641,780号、米国特許第5,641,780号、米国特許第4,923,990号、および米国特許第5,101,038号（これらそれぞれの内容は参照により本明細書中に組み入れる）に記載されている。

20

30

40

【0191】

他の毒素の例としては、限定するものではないが代謝拮抗物質（例えばメトトレキセート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えばメクロレタミン、チオエパクロラムブシル、CC-1065(米国特

50

許第5,475,092号、5,585,499号、5,846,545号を参照のこと)、メルファラン、カルムスチン(BSNU)およびロムスチン(CCNU)、シクロフォスファミド、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、およびシス-ジクロロジアミン白金(II)(DDP)シスプラチン)、アントラサイクリン(例えばダウノルビシン(以前のダウノマイシン)およびドキソルビシン)、抗生物質(例えばダクチノマイシン(以前のアクチノマイシン)、ブレオマイシン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ピューロマイシンアントラマイシン(AMC))、デュオカルマイシンおよびその類似体もしくは誘導体、および細胞分裂抑制剤(例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソール、アウリスタチン(例えばアウリスタチンE)およびメイタンシノイド、およびこれらの類似体もしくは同族体)が挙げられる。

10

【0192】

毒素はまた、フリーラジカル生成剤(例えばセレン含有毒素成分)または放射性核種含有成分である毒素等の表面活性毒素でもあり得る。適切な放射性核種含有成分としては、例えば、放射性ヨウ素(^{131}I もしくは ^{125}I)、イットリウム(^{90}Y)、ルテニウム(^{177}Lu)、アクチニウム(^{225}Ac)、プラセオジウム、アスタチン(^{211}At)、レニウム(^{186}Re)、ビスマス(^{212}Bi もしくは ^{213}Bi)、インジウム(^{111}In)、テクネチウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、リン(^{32}P)、ロジウム(^{188}Rh)、イオウ(^{35}S)、炭素(^{14}C)、トリチウム(^3H)、クロム(^{51}Cr)、塩素(^{36}Cl)、コバルト(^{57}Co もしくは ^{58}Co)、鉄(^{59}Fe)、セレン(^{75}Se)、またはガリウム(^{67}Ga)を含む成分が挙げられる。

【0193】

毒素は、細菌起源のタンパク質、ポリペプチドもしくはペプチド、例えばジフテリア毒素、シュードモナス外毒素(PE)であってよく、また植物タンパク質、例えばリシンA鎖(RTA)、リボソーム不活化タンパク質(RIP)ゲロニン、ヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、サポリン、およびドデカンドロンが毒素としての使用を意図される。

20

【0194】

特定の標的タンパク質を生成するのに関わるmRNAに結合し、無効にし、その分解を促進するか、または産生を抑制するように設計された核酸のアンチセンス化合物もまた、毒素として用いることができる。アンチセンス化合物としては、個々のmRNA種に特異的にハイブリダイズしてmRNA種の転写および／もしくはRNAプロセッシングおよび／もしくはコードされたポリペプチドの翻訳を抑制し、それによって個々のコードされたポリペプチドの量の減少に影響し得る、アンチセンスRNAもしくはDNA、一本鎖もしくは二本鎖、オリゴヌクレオチドまたはその類似体が挙げられる。Chingら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86: 10006-10010 (1989); Broderら, Ann. Int. Med. 113:604-618 (1990); Loreauら, FEBS Letters 274:53-56 (1990); 有用なアンチセンス治療薬としては、例えばVeglin(商標)(VasGene)およびOGX-011(Oncogenix)が挙げられる。

30

【0195】

毒素はまた、光活性剤であってもよい。適切な光活性剤としては、ポルフィマーナトリウム、緑ポルフィリン、クロリンE6、ヘマトポルフィリン誘導体、フタロシアニン、エチオプルプリン、テキサフリン等のポルフィリンベースの物質が挙げられる。

【0196】

毒素は細胞内標的に結合する抗体もしくは抗体フラグメント、例えば細胞内標的に結合するdAb(イントラボディ)であり得る。このような抗体もしくは抗体フラグメント(dAb)は規定された細胞下コンパートメントまたは標的に方向付けることができる。例えば、抗体または抗体フラグメント(dAb)は、erbB2、EGFR、BCR-ABL、p21Ras、カスパーゼ3、カスパーゼ7、Bcl-2、p53、サイクリンE、ATF-1/CREB、HPV16E7、HP1、IV型コラゲナーゼ、カテプシンL、並びにKontermann, R.E., Methods, 34:163-170 (2004)(参照によりその全体を本明細書に組み入れる)に記載されたその他のものから選択される細胞内標的に結合し得る。

40

【0197】

IL-4に結合するポリペプチドドメイン

50

本発明は、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン（例えば免疫グロブリン単一可変ドメイン、dAb単量体）を提供する。好ましい実施形態において、ポリペプチドドメイン（例えばdAb）は、表面プラズモン共鳴で測定して300nM~1pM（すなわち $3 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-12}$ M）、好ましくは50nM~1pM、より好ましくは5nM~1pM、最も好ましくは1nM~1pMの親和性（KD； $KD = K_{off}(kd)/K_{on}(ka)$ ）で、例えば 1×10^{-7} M以下、好ましくは 1×10^{-8} M以下、より好ましくは 1×10^{-9} M以下、有利には 1×10^{-10} M以下、最も好ましくは 1×10^{-11} M以下の K_D ；および／または $5 \times 10^{-1} s^{-1} \sim 1 \times 10^{-7} s^{-1}$ 、好ましくは $1 \times 10^{-2} s^{-1} \sim 1 \times 10^{-6} s^{-1}$ 、より好ましくは $5 \times 10^{-3} s^{-1} \sim 1 \times 10^{-5} s^{-1}$ 、例えば $5 \times 10^{-1} s^{-1}$ 以下、好ましくは $1 \times 10^{-2} s^{-1}$ 以下、有利には $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 以下、より好ましくは $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 以下、更により好ましくは $1 \times 10^{-5} s^{-1}$ 以下、最も好ましくは $1 \times 10^{-6} s^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でIL-4に結合する。 10

【0198】

いくつかの実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、IL-4への結合について以下からなる群より選択されるdAbと競合する：

DOM9-15（配列番号175）、DOM9-17（配列番号176）、DOM9-23（配列番号177）、DOM9-24（配列番号178）、DOM9-25（配列番号179）、DOM9-27（配列番号180）、DOM9-28（配列番号181）、DOM9-29（配列番号182）、DOM9-30（配列番号183）、DOM9-31（配列番号184）、DOM9-32（配列番号185）、DOM9-33（配列番号186）、DOM9-50（配列番号187）、DOM9-57（配列番号188）、DOM9-59（配列番号189）、DOM9-63（配列番号190）、DOM9-67（配列番号191）、DOM9-68（配列番号192）、DOM9-70（配列番号193）、DOM9-79（配列番号194）、DOM9-82（配列番号195）、DOM9-86（配列番号196）、DOM9-94（配列番号197）、DOM9-108（配列番号198）、DOM9-112（配列番号199）、DOM9-112-1（配列番号200）、DOM9-112-2（配列番号201）、DOM9-112-3（配列番号202）、DOM9-112-4（配列番号203）、DOM9-112-5（配列番号204）、DOM9-112-6（配列番号205）、DOM9-112-7（配列番号206）、DOM9-112-8（配列番号207）、DOM9-112-9（配列番号208）、DOM9-112-10（配列番号209）、DOM9-112-11（配列番号210）、DOM9-112-12（配列番号211）、DOM9-112-13（配列番号212）、DOM9-112-14（配列番号213）、DOM9-112-15（配列番号214）、DOM9-112-16（配列番号215）、DOM9-112-17（配列番号216）、DOM9-112-18（配列番号217）、DOM9-112-19（配列番号218）、DOM9-112-20（配列番号219）、DOM9-112-21（配列番号220）、DOM9-112-22（配列番号221）、DOM9-112-23（配列番号222）、DOM9-112-25（配列番号223）、DOM9-112-81（配列番号224）、DOM9-112-82（配列番号225）、DOM9-112-83（配列番号226）、DOM9-112-84（配列番号227）、DOM9-112-85（配列番号228）、DOM9-112-86（配列番号229）、DOM9-112-87（配列番号230）、DOM9-112-88（配列番号231）、DOM9-112-89（配列番号232）、DOM9-112-90（配列番号233）、DOM9-112-91（配列番号234）、DOM9-112-92（配列番号235）、DOM9-112-93（配列番号236）、DOM9-112-94（配列番号237）、DOM9-112-95（配列番号238）、DOM9-112-96（配列番号239）、DOM9-112-97（配列番号240）、DOM9-112-98（配列番号241）、DOM9-112-99（配列番号242）、DOM9-112-100（配列番号243）、DOM9-112-101（配列番号244）、DOM9-112-102（配列番号245）、DOM9-112-103（配列番号246）、DOM9-112-104（配列番号247）、DOM9-112-105（配列番号248）、DOM9-112-106（配列番号249）、DOM9-112-107（配列番号250）、DOM9-112-108（配列番号251）、DOM9-112-109（配列番号252）、DOM9-112-110（配列番号253）、DOM9-112-111（配列番号254）、DOM9-112-112（配列番号255）、DOM9-112-113（配列番号256）、DOM9-112-114（配列番号257）、DOM9-112-115（配列番号258）、DOM9-112-116（配列番号259）、DOM9-112-117（配列番号260）、DOM9-112-118（配列番号261）、DOM9-112-119（配列番号262）、DOM9-112-120（配列番号263）、DOM9-112-121（配列番号264）、DOM9-112-122（配列番号265）、DOM9-112-123（配列番号266）、DOM9-112-124（配列番号267）、DOM9-112-125（配列番号268）、DOM9-112-126（配列番号269）、DOM9-112-127（配列番号270）、DOM9-112-128（配列番号271）、DOM9-112-134（配列番号272）、DOM9-112-135（配列番号273）、DOM9-112-136（配列番号274）、DOM9-112-137（配列番号275）、DOM9-112-138（配列番号276）、DOM9-112-140（配列番号277）、DOM9-112-141（配列番号278）、DOM9-112-142（配列番号279）、DOM9-112-143（配列番号280）、DOM9 40 50

50

9 (配列番号580)、DOM9-44-630 (配列番号581)、DOM9-44-631 (配列番号582)、DOM9-44-632 (配列番号583)、DOM9-44-633 (配列番号584)、DOM9-44-634 (配列番号585)、DOM9-44-636 (配列番号586)、DOM9-44-637 (配列番号587)、DOM9-44-639 (配列番号588)、DOM9-44-640 (配列番号589)、DOM9-44-641 (配列番号590)、DOM9-44-642 (配列番号591)、DOM9-44-643 (配列番号592)、DOM9-44-644 (配列番号593)、DOM9-45 (配列番号594)、DOM9-46 (配列番号595)、DOM9-47 (配列番号596)、DOM9-48 (配列番号597)、DOM9-143 (配列番号598)、DOM9-144 (配列番号599)、DOM9-146 (配列番号600)、DOM9-152 (配列番号601)、DOM9-155 (配列番号602)、DOM9-155-001 (配列番号603)、DOM9-155-3 (配列番号604)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-8 (配列番号606)、DOM9-155-9 (配列番号607)、DOM9-155-11 (配列番号608)、DOM9-155-13 (配列番号609)、DOM9-155-14 (配列番号610)、DOM9-155-17 (配列番号611)、DOM9-155-19 (配列番号612)、DOM9-155-20 (配列番号613)、DOM9-155-22 (配列番号614)、DOM9-155-23 (配列番号615)、DOM9-155-24 (配列番号616)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-155-26 (配列番号618)、DOM9-155-27 (配列番号619)、DOM9-155-28 (配列番号620)、DOM9-155-29 (配列番号621)、DOM9-155-30 (配列番号622)、DOM9-155-31 (配列番号623)、DOM9-155-32 (配列番号624)、DOM9-155-33 (配列番号625)、DOM9-155-34 (配列番号626)、DOM9-155-35 (配列番号627)、DOM9-155-36 (配列番号628)、DOM9-155-37 (配列番号629)、DOM9-155-38 (配列番号630)、DOM9-155-39 (配列番号631)、DOM9-155-41 (配列番号632)、DOM9-155-42 (配列番号633)、DOM9-155-43 (配列番号634)、DOM9-155-44 (配列番号635)、DOM9-155-45 (配列番号636)、DOM9-155-46 (配列番号637)、DOM9-155-47 (配列番号638)、DOM9-155-48 (配列番号639)、DOM9-155-49 (配列番号640)、DOM9-155-50 (配列番号641)、DOM9-155-51 (配列番号642)、DOM9-155-52 (配列番号643)、DOM9-155-53 (配列番号644)、DOM9-158 (配列番号645)、DOM9-160 (配列番号646)、DOM9-161 (配列番号647)、DOM9-162 (配列番号648)、DOM9-163 (配列番号649)およびDOM9-164 (配列番号650)。

【0199】

いくつかの実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、IL-4への結合について以下からなる群より選択されるdAbと競合する：DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-204 (配列番号2428)、DOM9-112-205 (配列番号2429)、DOM9-112-206 (配列番号2430)、DOM9-112-207 (配列番号2431)、DOM9-112-208 (配列番号2432)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、DOM9-112-211 (配列番号2435)、DOM9-112-212 (配列番号2436)、DOM9-112-213 (配列番号2437)、DOM9-112-214 (配列番号2438)、DOM9-112-215 (配列番号2439)、DOM9-112-216 (配列番号2440)、DOM9-112-217 (配列番号2441)、DOM9-112-218 (配列番号2442)、DOM9-112-219 (配列番号2443)、DOM9-112-220 (配列番号2444)、DOM9-112-221 (配列番号2445)、DOM9-112-222 (配列番号2446)、DOM9-112-223 (配列番号2447)、DOM9-112-224 (配列番号2448)、DOM9-112-225 (配列番号2449)、DOM9-112-226 (配列番号2450)、DOM9-112-227 (配列番号2451)、DOM9-112-228 (配列番号2452)、DOM9-112-229 (配列番号2453)、DOM9-112-230 (配列番号2454)、DOM9-112-231 (配列番号2455)、DOM9-112-233 (配列番号1734)、DOM9-112-232 (配列番号1733)およびDOM9-112-234 (配列番号1735)。

【0200】

いくつかの実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン (例えばdAb) は、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列もしくはdAbに対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：DOM9-15 (配列番号175)、DOM9-17 (配列番号176)、DOM9-23 (配列番号177)、DOM9-24 (配列番号178)、DOM9-25 (配列番号179)、DOM9-27 (配列番号180)、DOM9-28 (配列番号181)、DOM9-29 (配列番号182)、DOM9-30 (配列番号183)、DOM9-31 (配列番号184)、DOM9-32 (配列番号185)、DOM9-33 (配列番号186)、DOM9-50

[illegible]

M9-112-197 (配列番号334)、DOM9-112-198 (配列番号335)、DOM9-112-199 (配列番号336)
、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-112-201 (配列番号338)、DOM9-112-202 (配列番号
339)、DOM9-120 (配列番号340)、DOM9-121 (配列番号341)、DOM9-122 (配列番号342)、DO
M9-123 (配列番号343)、DOM9-124 (配列番号344)、DOM9-125 (配列番号345)、DOM9-128 (
配列番号346)、DOM9-134 (配列番号347)、DOM9-136 (配列番号348)、DOM9-26 (配列番号5
00)、DOM9-35 (配列番号501)、DOM9-36 (配列番号502)、DOM9-37 (配列番号503)、DOM9-3
8 (配列番号504)、DOM9-39 (配列番号505)、DOM9-40 (配列番号506)、DOM9-41 (配列番号
507)、DOM9-43 (配列番号508)、DOM9-44 (配列番号509)、DOM9-44-500 (配列番号510)、D
OM9-44-501 (配列番号511)、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-44-503 (配列番号513)、
DOM9-44-504 (配列番号514)、DOM9-44-505 (配列番号515)、DOM9-44-506 (配列番号516) 10
、DOM9-44-507 (配列番号517)、DOM9-44-509 (配列番号518)、DOM9-44-510 (配列番号519
、DOM9-44-511 (配列番号520)、DOM9-44-512 (配列番号521)、DOM9-44-513 (配列番号52
2)、DOM9-44-514 (配列番号523)、DOM9-44-515 (配列番号524)、DOM9-44-516 (配列番号5
25)、DOM9-44-517 (配列番号526)、DOM9-44-518 (配列番号527)、DOM9-44-519 (配列番号
528)、DOM9-44-520 (配列番号529)、DOM9-44-521 (配列番号530)、DOM9-44-522 (配列番
号531)、DOM9-44-523 (配列番号532)、DOM9-44-524 (配列番号533)、DOM9-44-525 (配列
番号534)、DOM9-44-526 (配列番号535)、DOM9-44-527 (配列番号536)、DOM9-44-528 (配
列番号537)、DOM9-44-529 (配列番号538)、DOM9-44-530 (配列番号539)、DOM9-44-531 (
配列番号540)、DOM9-44-532 (配列番号541)、DOM9-44-533 (配列番号542)、DOM9-44-534
(配列番号543)、DOM9-44-535 (配列番号544)、DOM9-44-536 (配列番号545)、DOM9-44-537 20
(配列番号546)、DOM9-44-538 (配列番号547)、DOM9-44-539 (配列番号548)、DOM9-44-54
0 (配列番号549)、DOM9-44-541 (配列番号550)、DOM9-44-542 (配列番号551)、DOM9-44-5
43 (配列番号552)、DOM9-44-544 (配列番号553)、DOM9-44-545 (配列番号554)、DOM9-44-
546 (配列番号555)、DOM9-44-547 (配列番号556)、DOM9-44-548 (配列番号557)、DOM9-44-
-549 (配列番号558)、DOM9-44-550 (配列番号559)、DOM9-44-551 (配列番号560)、DOM9-4
4-552 (配列番号561)、DOM9-44-553 (配列番号562)、DOM9-44-554 (配列番号563)、DOM9-
44-555 (配列番号564)、DOM9-44-556 (配列番号565)、DOM9-44-557 (配列番号566)、DOM9
-44-558 (配列番号567)、DOM9-44-559 (配列番号568)、DOM9-44-560 (配列番号569)、DOM
9-44-561 (配列番号570)、DOM9-44-562 (配列番号571)、DOM9-44-563 (配列番号572)、DO
M9-44-564 (配列番号573)、DOM9-44-565 (配列番号574)、DOM9-44-566 (配列番号575)、D 30
OM9-44-625 (配列番号576)、DOM9-44-626 (配列番号577)、DOM9-44-627 (配列番号578)、
DOM9-44-628 (配列番号579)、DOM9-44-629 (配列番号580)、DOM9-44-630 (配列番号581)
、DOM9-44-631 (配列番号582)、DOM9-44-632 (配列番号583)、DOM9-44-633 (配列番号584
、DOM9-44-634 (配列番号585)、DOM9-44-636 (配列番号586)、DOM9-44-637 (配列番号58
7)、DOM9-44-639 (配列番号588)、DOM9-44-640 (配列番号589)、DOM9-44-641 (配列番号5
90)、DOM9-44-642 (配列番号591)、DOM9-44-643 (配列番号592)、DOM9-44-644 (配列番号
593)、DOM9-45 (配列番号594)、DOM9-46 (配列番号595)、DOM9-47 (配列番号596)、DOM9-
48 (配列番号597)、DOM9-143 (配列番号598)、DOM9-144 (配列番号599)、DOM9-146 (配列
番号600)、DOM9-152 (配列番号601)、DOM9-155 (配列番号602)、DOM9-155-001 (配列番号
603)、DOM9-155-3 (配列番号604)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-8 (配列番号60 40
6)、DOM9-155-9 (配列番号607)、DOM9-155-11 (配列番号608)、DOM9-155-13 (配列番号60
9)、DOM9-155-14 (配列番号610)、DOM9-155-17 (配列番号611)、DOM9-155-19 (配列番号6
12)、DOM9-155-20 (配列番号613)、DOM9-155-22 (配列番号614)、DOM9-155-23 (配列番号
615)、DOM9-155-24 (配列番号616)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-155-26 (配列番
号618)、DOM9-155-27 (配列番号619)、DOM9-155-28 (配列番号620)、DOM9-155-29 (配列
番号621)、DOM9-155-30 (配列番号622)、DOM9-155-31 (配列番号623)、DOM9-155-32 (配
列番号624)、DOM9-155-33 (配列番号625)、DOM9-155-34 (配列番号626)、DOM9-155-35 (
配列番号627)、DOM9-155-36 (配列番号628)、DOM9-155-37 (配列番号629)、DOM9-155-38
(配列番号630)、DOM9-155-39 (配列番号631)、DOM9-155-41 (配列番号632)、DOM9-155-42
(配列番号633)、DOM9-155-43 (配列番号634)、DOM9-155-44 (配列番号635)、DOM9-155-4 50

5 (配列番号636)、DOM9-155-46 (配列番号637)、DOM9-155-47 (配列番号638)、DOM9-155-48 (配列番号639)、DOM9-155-49 (配列番号640)、DOM9-155-50 (配列番号641)、DOM9-155-51 (配列番号642)、DOM9-155-52 (配列番号643)、DOM9-155-53 (配列番号644)、DOM9-158 (配列番号645)、DOM9-160 (配列番号646)、DOM9-161 (配列番号647)、DOM9-162 (配列番号648)、DOM9-163 (配列番号649)およびDOM9-164 (配列番号650)。

【0201】

いくつかの実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン (例えばdAb) は、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列もしくはdAbに対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-204 (配列番号2428)、DOM9-112-205 (配列番号2429)、DOM9-112-206 (配列番号2430)、DOM9-112-207 (配列番号2431)、DOM9-112-208 (配列番号2432)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、DOM9-112-211 (配列番号2435)、DOM9-112-212 (配列番号2436)、DOM9-112-213 (配列番号2437)、DOM9-112-214 (配列番号2438)、DOM9-112-215 (配列番号2439)、DOM9-112-216 (配列番号2440)、DOM9-112-217 (配列番号2441)、DOM9-112-218 (配列番号2442)、DOM9-112-219 (配列番号2443)、DOM9-112-220 (配列番号2444)、DOM9-112-221 (配列番号2445)、DOM9-112-222 (配列番号2446)、DOM9-112-223 (配列番号2447)、DOM9-112-224 (配列番号2448)、DOM9-112-225 (配列番号2449)、DOM9-112-226 (配列番号2450)、DOM9-112-227 (配列番号2451)、DOM9-112-228 (配列番号2452)、DOM9-112-229 (配列番号2453)、DOM9-112-230 (配列番号2454)、DOM9-112-231 (配列番号2455)、DOM9-112-233 (配列番号1734)、DOM9-112-232 (配列番号1733)およびDOM9-112-234 (配列番号1735)。

【0202】

好ましい実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列もしくはdAbに対して少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)およびDOM9-44-502 (配列番号512)。例えば、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、DOM9-112-155 (配列番号292)、DOM9-112-168 (配列番号305)、DOM9-112-174 (配列番号311)、DOM9-112-199 (配列番号336)、DOM9-112-200 (配列番号337)、DOM9-44-502 (配列番号512)、DOM9-155-5 (配列番号605)、DOM9-155-25 (配列番号617)、DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-202 (配列番号339)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)およびDOM9-44-502 (配列番号512)を含み得る。

【0203】

いくつかの実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、本明細書に開示したdAbのいずれかとIL-4への結合について競合する。

【0204】

好ましくは、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、免疫グロブリン単一可変ドメインである。IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは適切な任意の免疫グロブリン可変ドメインを含むことができ、好ましくはヒト可変ドメイン、またはヒトのフレームワーク領域を含む可変ドメインを

含む。特定の実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、本明細書中に記載する普遍的フレームワークを含む。

【0205】

普遍的フレームワークは、 V_L フレームワーク (V_λ または V_κ)、例えばヒト生殖細胞系列 (germline) DPK1、DPK2、DPK3、DPK4、DPK5、DPK6、DPK7、DPK8、DPK9、DPK10、DPK12、DPK13、DPK15、DPK16、DPK18、DPK19、DPK20、DPK21、DPK22、DPK23、DPK24、DPK25、DPK26もしくはDPK28免疫グロブリン遺伝子セグメントによってコードされたフレームワークアミノ酸配列を含むフレームワークであり得る。必要に応じて、 V_L フレームワークは更にヒト生殖細胞系列 $J_\kappa 1$ 、 $J_\kappa 2$ 、 $J_\kappa 3$ 、 $J_\kappa 4$ 、または $J_\kappa 5$ 免疫グロブリン遺伝子セグメントによってコードされたフレームワークアミノ酸配列を含み得る。

10

【0206】

別の実施形態において、普遍的フレームワークは、 V_H フレームワーク、例えばヒト生殖細胞系列DP4、DP7、DP8、DP9、DP10、DP31、DP33、DP38、DP45、DP46、DP47、DP49、DP50、DP51、DP53、DP54、DP65、DP66、DP67、DP68 またはDP69免疫グロブリン遺伝子セグメントによってコードされたフレームワークアミノ酸配列を含むフレームワークであり得る。必要に応じて、 V_H フレームワークは更にヒト生殖細胞系列 $J_H 1$ 、 $J_H 2$ 、 $J_H 3$ 、 $J_H 4$ 、 $J_H 4b$ 、 $J_H 5$ および $J_H 6$ 免疫グロブリン遺伝子セグメントによってコードされたフレームワークアミノ酸配列を含み得る。

【0207】

特定の実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、ヒト生殖細胞系列の抗体遺伝子セグメントによってコードされる対応フレームワーク領域のアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む1以上のフレームワーク領域を含むか、または1以上の該フレームワーク領域のアミノ酸配列がヒト生殖細胞系列の抗体遺伝子セグメントによってコードされる対応フレームワーク領域のアミノ酸配列と比較して合計5個までのアミノ酸の差異を含む。

20

【0208】

別の実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインのFW1、FW2、FW3およびFW4のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系列の抗体遺伝子セグメントによってコードされる対応フレームワーク領域のアミノ酸配列と同じであるか、またはFW1、FW2、FW3およびFW4のアミノ酸配列は該ヒト生殖細胞系列の抗体遺伝子セグメントによってコードされる対応フレームワーク領域のアミノ酸配列と比較して合計10個までのアミノ酸の差異を含む。

30

【0209】

別の実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインはFW1、FW2およびFW3領域を含み、該FW1、FW2およびFW3領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系列の抗体遺伝子セグメントによってコードされる対応フレームワーク領域のアミノ酸配列と同じである。

【0210】

特定の実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、DPK9 V_L フレームワーク、またはDP47、DP45およびDP38からなる群より選択される V_H フレームワークを含む。IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、プロテインA、プロテインLおよびプロテインG等の一般的なリガンドに対する結合部位を含み得る。

40

【0211】

本発明のリガンド (例えばIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンド、IL-4に対する結合特異性を有するリガンド) は、IL-4に対する結合特異性を有する非免疫グロブリン結合成分を含むことができ、好ましくはIL-4の機能 (例えばレセプターへの結合) を阻害するものであり、ここでこの非免疫グロブリン結合成分は、IL-4に結合する V_H 、 V_L または V_{HH} の1つ、2つまたは3つのCDRおよび適切なスカフォールドを含む。特定の実施形態において、非免疫グロブリン結合成分は、IL-4に結合する V_H 、 V_L または V_{HH} のCDR3お

50

よび適切なスカフォールドを含むがCDR1またはCDR2は含まない。別の実施形態において、非免疫グロブリン結合成分は、IL-4に結合する V_H 、 V_L または V_{HH} のCDR1およびCDR2、および適切なスカフォールドを含むが、CDR3は含まない。別の実施形態において、非免疫グロブリン結合成分は、IL-4に結合する V_H 、 V_L または V_{HH} のCDR1、CDR2およびCDR3、および適切なスカフォールドを含む。好ましくは、これらの実施形態のリガンドのCDR（1種もしくは複数種）は、本明細書中に記載する抗IL-4 dAbの1種もしくは複数種のCDRである。好ましくは、非免疫グロブリン結合成分は、本明細書に開示する抗IL-4 dAbの1種のCDRを1個、2個または3個含む。別の実施形態において、リガンド（例えばIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンド、IL-4に対する結合特異性を有するリガンド）は、IL-4に結合する V_H 、 V_L または V_{HH} のCDR3のみを含む。非免疫グロブリンドメインは、本明細書中に記載する抗IL-4 dAbのCDRの1種、2種または3種に対して配列同一性を有する1以上の領域を有するアミノ酸配列を含み得る。例えば、非免疫グロブリンドメインは、本明細書に開示する抗IL-4 dAbのCDR1、CDR2および／またはCDR3と少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し得る。更により好ましくは、非免疫グロブリン結合成分は、DOM9-44-502（配列番号512）、DOM9-155-5（配列番号605）、DOM9-155-25（配列番号617）、DOM9-112-155（配列番号292）、DOM9-112-168（配列番号305）、DOM9-112-174（配列番号311）、DOM9-112-199（配列番号336）およびDOM9-112-200（配列番号337）のCDRの1種、2種、または3種を含む。

10

【0212】

20

特定の実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、凝集に対して実質的に抵抗性を有する。例えば、いくつかの実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの約10%未満、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満が、以下の条件下で凝集する：生理食塩水、緩衝生理食塩水、クエン酸緩衝生理食塩水、水、エマルジョン、および、FDAによって認可されているもの等の許容される添加剤を含むこれらの任意の溶媒等の、医薬製剤に通常用いられる溶媒中のリガンドもしくはdAbの、1~5mg/ml、5~10mg/ml、10~20mg/ml、20~50mg/ml、50~100mg/ml、100~200mg/mlまたは200~500mg/mlの溶液を、約22℃、22~25℃、25~30℃、30~37℃、37~40℃、40~50℃、50~60℃、60~70℃、70~80℃、15~20℃、10~15℃、5~10℃、2~5℃、0~2℃、-10℃~0℃、-20℃~-10℃、-40℃~-20℃、-60℃~-40℃、または-80℃~-60℃で、例えば10分間、1時間、8時間、24時間、2日間、3日間、4日間、1週間、2週間、3週間、1ヶ月間、2ヶ月間、3ヶ月間、4ヶ月間、6ヶ月間、1年間、または2年間維持した場合。

30

【0213】

凝集は、任意の適切な方法、例えば顕微鏡観察、視覚検査もしくは分光法による溶液の濁度評価、または他の適切な任意の方法によって評価することができる。好ましくは、動的光散乱によって凝集を評価する。凝集に抵抗性を有する、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、いくつかの利点を提供する。例えば、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつこのようなポリペプチドドメインは、適切な生物学的製造システム、例えば大腸菌を使用して発現させることで可溶性タンパク質として高収率で容易に製造することができ、従来のポリペプチドよりも高い濃度で、凝集および活性の消失が少ない状態で、処方および／もしくは保存することができる。

40

【0214】

更に、凝集に抵抗性を有するIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、他の抗原-もしくはエピトープ-結合ポリペプチド（例えば従来の抗体）よりも経済的に製造することができる。例えば、一般に、in vivoでの適用が意図される抗原-もしくはエピトープ-結合ポリペプチドの調製には、凝集したポリペプチドを除去する工程（例えばゲル濾過）が含まれる。こうした凝集物の除去ができなければ、例えば、アンタゴニストとして作用することが意図される抗原-結合ポリペプチドの凝集物が標的

50

抗原の架橋もしくはクラスタリングを誘導することでアゴニストとして機能し得るため、*in vivo*での適用に適さない調製物となり得る。タンパク質凝集物はまた、投与される被験体中での免疫応答を誘導することによって、治療ポリペプチドの有効性を低下させ得る。

【0215】

対照的に、本発明のIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつ凝集抵抗性ポリペプチドドメインは、凝集物を除去する工程を含む必要なしに*in vivo*での適用のために調製することができ、ポリペプチド凝集物によって引き起こされる上記の不利益なしに*in vivo*での適用において使用することができる。

【0216】

いくつかの実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、ある温度 (T_s) まで加熱し、ある温度 (T_c) まで冷却すると可逆的に脱フォールディング(unfolding)する。ここで、 T_s はIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの融点 (T_m) より高く、 T_c はIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの融点より低い。例えば、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、80℃まで加熱し、室温程度まで冷却すると、可逆的に脱フォールディングさせることができる。可逆的に脱フォールディングするポリペプチドは、脱フォールディングさせると機能を失うが、再フォールディング(refolding)すれば機能を回復する。このようなポリペプチドは、脱フォールディングさせると凝集するか、もしくは再フォールディングが不適切な(ミスフォールディングしたポリペプチド)、すなわち機能を回復しないポリペプチドと識別される。

【0217】

ポリペプチドの脱フォールディング(変性)および再フォールディング(再生・回復)は、例えば任意の適切な方法を用いてポリペプチド構造を直接的もしくは間接的に検出することによって評価することができる。例えば、円偏光二色性(CD)(例えば遠UV CD、近UV CD)、蛍光(例えばトリプトファン側鎖の蛍光)、タンパク分解の受け易さ、核磁気共鳴(NMR)によって、または正しいフォールディングに依存するポリペプチド機能(例えば標的リガンドへの結合、一般的リガンドへの結合)の検出もしくは測定によって、ポリペプチド構造を検出することができる。一例において、結合機能(例えば一般および/もしくは標的リガンドへの結合、基質への結合)の消失がポリペプチドの脱フォールディングを示す機能的アッセイを用い、ポリペプチドの脱フォールディングを評価する。

【0218】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの脱フォールディングおよび再フォールディングの程度は、脱フォールディング曲線を用いて決定することができる。脱フォールディング曲線は、温度を縦座標として、フォールディングしたポリペプチドの相対濃度を横座標としてプロットすることによって作成することができる。IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつフォールディングしたポリペプチドドメインの相対濃度は、任意の適切な方法(例えばCD、蛍光、結合アッセイ)を用いて直接もしくは間接的に決定することができる。例えば、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの溶液を調製し、その溶液の楕円率(ellipticity)をCDによって決定することができる。得られた楕円率値は、100%のリガンドもしくはdAb単量体のフォールディングに対する相対濃度を表す。次いでこの溶液中のIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインを、溶液の温度を徐々に上げて脱フォールディングさせ、適切な温度点で(例えば温度が1度上昇する毎に)楕円率を決定する。次いでこの溶液中のIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインを、溶液の温度を徐々に下げて再フォールディングさせ、適切な温度点で楕円率を決定する。データをプロットして脱フォールディング曲線および再フォールディング曲線を作成することができる。脱フォールディング曲線および再フォールディング曲線は、IL-4分子に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインがフォールディングしている部分、IL-4分子に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメ

インが様々な程度まで脱フォールディングしている脱フォールディング／再フォールディング移行期、およびIL-4分子に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインが脱フォールディングしている部分を含む、特徴的なS字形を有する。再フォールディング曲線のY軸切片は、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつ回復した再フォールディングポリペプチドドメインの相対量である。少なくとも約50%、または少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%の回復率が、リガンドもしくはdAb単量体が可逆的に脱フォールディングすることを示す。

【0219】

好ましい実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの脱フォールディングの可逆性は、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの溶液を調製し、加熱による脱フォールディングおよび再フォールディング曲線をプロットすることによって決定される。IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの溶液は、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインが溶解できる適切なpH（例えば等電点(pI)の約3単位上もしくは下のpH）を有する水性緩衝液等の任意の適切な溶媒中で調製することができる。IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの溶液を、脱フォールディング／フォールディングが十分検出可能となるまで濃縮する。例えば、リガンドもしくはdAb単量体の溶液は約0.1 μM ～約100 μM 、あるいは好ましくは約1 μM ～約10 μM であり得る。

【0220】

IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの融点 (T_m) がわかっている場合、溶液を T_m より約10度低い温度 (T_m-10) まで加熱し、楕円率もしくは蛍光（例えば200nm～250nmの遠UV CDスキャン、235nmもしくは225nmの固定波長CD；298nmで励起する300～450nmのトリプトファン蛍光発光スペクトル）でフォールディングを評価して100%の相対フォールディング率を有するリガンドもしくはdAb単量体を提供することができる。次いで、予め決められた温度間隔 (increment)（例えば約0.1～約1度の増加）で溶液を T_m よりも少なくとも10度高い温度 (T_m+10) まで加熱し、各温度において楕円率または蛍光を決定する。次に、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインを予め決められた温度間隔で少なくとも T_m-10 まで冷却することによって再フォールディングさせ、各温度において楕円率または蛍光を決定する。IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインの融点がわかっていない場合、溶液を約25℃から約100℃まで徐々に加熱することによって脱フォールディングさせ、次いで少なくとも約25℃まで徐々に冷却することによって再フォールディングさせて、各加熱および冷却温度地点において楕円率または蛍光を決定する。得られたデータをプロットして脱フォールディング曲線および再フォールディング曲線を作成することができ、ここで再フォールディング曲線のY軸切片は回復した再フォールディングタンパク質の相対量である。いくつかの実施形態において、VEGFに対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインはラクダ科動物の免疫グロブリン可変ドメイン、またはラクダ科動物の生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントによってコードされる免疫グロブリン可変ドメインに特有の1以上のフレームワークアミノ酸を含まない。

【0221】

好ましくは、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、大腸菌またはピチア (Pichia) 種（例えばP. パストリス (pastoris)）中で発現した場合、少なくとも約0.5mg/Lの量で分泌される。別の好ましい実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、大腸菌またはピチア種（例えばP. パストリス）中で発現した場合、少なくとも約0.75mg/L、少なくとも約1mg/L、少なくとも約4mg/L、少なくとも約5mg/L、少なくとも約10mg/L、少なくとも約15mg/L、少なくとも約20mg/L、少なくとも約25mg/L、少なくとも約30mg/L、少なくとも約35mg/L、少なくとも約40mg/L、少なくとも約45mg/L、または少なくとも約50mg/L、または少なくと

も約100mg/L、または少なくとも約200mg/L、または少なくとも約300mg/L、または少なくとも約400mg/L、または少なくとも約500mg/L、または少なくとも約600mg/L、または少なくとも約700mg/L、または少なくとも約800mg/L、少なくとも約900mg/L、または少なくとも約1g/Lの量で分泌される。別の好ましい実施形態において、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、大腸菌またはピチア種（例えばP. パストリス）中で発現した場合、少なくとも約1mg/L～少なくとも約1g/L、少なくとも約1mg/L～少なくとも約750mg/L、少なくとも約100mg/L～少なくとも約1g/L、少なくとも約200mg/L～少なくとも約1g/L、少なくとも約300mg/L～少なくとも約1g/L、少なくとも約400mg/L～少なくとも約1g/L、少なくとも約500mg/L～少なくとも約1g/L、少なくとも約600mg/L～少なくとも約1g/L、少なくとも約700mg/L～少なくとも約1g/L、少なくとも約800mg/L～少なくとも約1g/L、または少なくとも約900mg/L～少なくとも約1g/Lの量で分泌される。本明細書中に記載したIL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは大腸菌またはピチア種（例えばP. パストリス）中で発現した場合は分泌可能なものであり得るが、これらは合成化学的方法または大腸菌もしくはピチア種を用いない生物学的製造法等の任意の適切な方法を用いて製造することができる。

【0222】

IL-13に結合するポリペプチドドメイン

本発明は、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン（例えばdAb）を提供する。好ましい実施形態において、ポリペプチドドメイン（例えばdAb）は、表面プラズモン共鳴で測定して300nM～1pM（すなわち 3×10^{-7} ～ 5×10^{-12} M）、好ましくは100nM～1pM、もしくは50nM～10pM、より好ましくは10nM～100pM、最も好ましくは約1nMの親和性（KD； $KD = K_{off}(kd)/K_{on}(ka)$ ）で、例えば 1×10^{-7} M以下、好ましくは 1×10^{-8} M以下、より好ましくは約 1×10^{-9} M以下、 1×10^{-10} M以下、もしくは 1×10^{-11} M以下の K_D ；および／または $5 \times 10^{-1} s^{-1}$ ～ $1 \times 10^{-7} s^{-1}$ 、好ましくは $1 \times 10^{-2} s^{-1}$ ～ $1 \times 10^{-6} s^{-1}$ 、より好ましくは $5 \times 10^{-3} s^{-1}$ ～ $1 \times 10^{-5} s^{-1}$ 、例えば $5 \times 10^{-1} s^{-1}$ 以下、好ましくは $1 \times 10^{-2} s^{-1}$ 以下、有利には $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 以下、より好ましくは $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 以下、更により好ましくは $1 \times 10^{-5} s^{-1}$ 以下、最も好ましくは $1 \times 10^{-6} s^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でIL-13に結合する。

【0223】

いくつかの実施形態において、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、IL-13への結合について、以下からなる群より選択されるdAbと競合する：DOM10-53（配列番号967）、DOM10-53-1（配列番号968）、DOM10-53-2（配列番号969）、DOM10-53-3（配列番号970）、DOM10-53-4（配列番号971）、DOM10-53-5（配列番号972）、DOM10-53-6（配列番号973）、DOM10-53-7（配列番号974）、DOM10-53-8（配列番号975）、DOM10-53-9（配列番号976）、DOM10-53-10（配列番号977）、DOM10-53-11（配列番号978）、DOM10-53-12（配列番号979）、DOM10-53-13（配列番号980）、DOM10-53-14（配列番号981）、DOM10-53-15（配列番号982）、DOM10-53-16（配列番号983）、DOM10-53-17（配列番号984）、DOM10-53-18（配列番号985）、DOM10-53-19（配列番号986）、DOM10-53-20（配列番号987）、DOM10-53-21（配列番号988）、DOM10-53-122（配列番号989）、DOM10-53-123（配列番号990）、DOM10-53-24（配列番号991）、DOM10-53-25（配列番号992）、DOM10-53-26（配列番号993）、DOM10-53-27（配列番号994）、DOM10-53-28（配列番号995）、DOM10-53-29（配列番号996）、DOM10-53-30（配列番号997）、DOM10-53-31（配列番号998）、DOM10-53-32（配列番号999）、DOM10-53-43（配列番号1000）、DOM10-53-44（配列番号1001）、DOM10-53-45（配列番号1002）、DOM10-53-46（配列番号1003）、DOM10-53-47（配列番号1004）、DOM10-53-48（配列番号1005）、DOM10-53-49（配列番号1006）、DOM10-53-50（配列番号1007）、DOM10-53-51（配列番号1008）、DOM10-53-52（配列番号1009）、DOM10-53-53（配列番号1010）、DOM10-53-54（配列番号1011）、DOM10-53-55（配列番号1012）、DOM10-53-56（配列番号1013）、DOM10-53-57（配列番号1014）、DOM10-53-59（配列番号1015）、DOM10-53-60（配列番号1016）、DOM10-53-61（配列番号1017）、DOM10-53-62（配列番号1018）、DOM10-53-63（配列番号1019）、DOM10-53-64（配列番号1020）、DOM10-53-65（配列番号1021）、DOM10-53-66（配列番号1022）、DOM10-53-67（配列番号1023）、DOM10-53-68（配列番号1024）、DOM10-53-

[illegible]

63)、DOM10-53-297 (配列番号1164)、DOM10-53-298 (配列番号1165)、DOM10-53-299 (配
列番号1166)、DOM10-53-300 (配列番号1167)、DOM10-53-301 (配列番号1168)、DOM10-53-
302 (配列番号1169)、DOM10-53-303 (配列番号1170)、DOM10-53-304 (配列番号1171)、DO
M10-53-305 (配列番号1172)、DOM10-53-306 (配列番号1173)、DOM10-53-307 (配列番号11
74)、DOM10-53-308 (配列番号1175)、DOM10-53-309 (配列番号1176)、DOM10-53-310 (配
列番号11787)、DOM10-53-311 (配列番号1178)、DOM10-53-312 (配列番号1179)、DOM10-53
-314 (配列番号1180)、DOM10-53-315 (配列番号1181)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、D
OM10-53-317 (配列番号1183)、DOM10-53-318 (配列番号1184)、DOM10-53-319 (配列番号1
185)、DOM10-53-320 (配列番号1186)、DOM10-53-321 (配列番号1187)、DOM10-53-322 (配
列番号1188)、DOM10-53-323 (配列番号1189)、DOM10-53-324 (配列番号1190)、DOM10-53- 10
325 (配列番号1191)、DOM10-53-326 (配列番号1192)、DOM10-53-327 (配列番号1193)、DO
M10-53-328 (配列番号1194)、DOM10-53-329 (配列番号1195)、DOM10-53-330 (配列番号11
96)、DOM10-53-331 (配列番号1197)、DOM10-53-333 (配列番号1198)、DOM10-53-334 (配
列番号1199)、DOM10-53-336 (配列番号1200)、DOM10-53-337 (配列番号1201)、DOM10-53-
338 (配列番号1202)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-340 (配列番号1204)、DO
M10-53-341 (配列番号1205)、DOM10-53-342 (配列番号1206)、DOM10-53-343 (配列番号12
07)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-345 (配列番号1209)、DOM10-53-346 (配
列番号1210)、DOM10-53-347 (配列番号1211)、DOM10-53-348 (配列番号1212)、DOM10-53-
349 (配列番号1213)、DOM10-53-350 (配列番号1214)、DOM10-53-351 (配列番号1215)、DO
M10-53-352 (配列番号1216)、DOM10-53-353 (配列番号1217)、DOM10-53-354 (配列番号12 20
18)、DOM10-53-355 (配列番号1219)、DOM10-53-356 (配列番号1220)、DOM10-53-357 (配
列番号1221)、DOM10-53-358 (配列番号1222)、DOM10-53-359 (配列番号1223)、DOM10-53-
360 (配列番号1224)、DOM10-53-361 (配列番号1225)、DOM10-53-362 (配列番号1226)、DO
M10-53-363 (配列番号1227)、DOM10-53-364 (配列番号1228)、DOM10-53-365 (配列番号12
29)、DOM10-53-366 (配列番号1230)、DOM10-53-367 (配列番号1231)、DOM10-53-368 (配
列番号1232)、DOM10-53-369 (配列番号1233)、DOM10-53-370 (配列番号1234)、DOM10-53-
371 (配列番号1235)、DOM10-53-372 (配列番号1236)、DOM10-53-373 (配列番号1237)、DO
M10-53-374 (配列番号1238)、DOM10-53-375 (配列番号1239)、DOM10-53-376 (配列番号12
40)、DOM10-53-377 (配列番号1241)、DOM10-53-378 (配列番号1242)、DOM10-53-379 (配
列番号1243)、DOM10-53-380 (配列番号1244)、DOM10-53-381 (配列番号1245)、DOM10-53- 30
382 (配列番号1246)、DOM10-53-383 (配列番号1247)、DOM10-53-384 (配列番号1248)、DO
M10-53-385 (配列番号1249)、DOM10-53-386 (配列番号1250)、DOM10-53-387 (配列番号12
51)、DOM10-53-388 (配列番号1252)、DOM10-53-389 (配列番号1253)、DOM10-53-390 (配
列番号1254)、DOM10-53-391 (配列番号1255)、DOM10-53-392 (配列番号1256)、DOM10-53-
393 (配列番号1257)、DOM10-53-394 (配列番号1258)、DOM10-53-395 (配列番号1259)、DO
M10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-400 (配列番号1261)、DOM10-53-401 (配列番号12
62)、DOM10-53-402 (配列番号1263)、DOM10-53-403 (配列番号1264)、DOM10-53-404 (配
列番号1265)、DOM10-53-405 (配列番号1266)、DOM10-53-406 (配列番号1267)、DOM10-53-
407 (配列番号1268)、DOM10-53-408 (配列番号1269)、DOM10-53-409 (配列番号1270)、DO
M10-53-410 (配列番号1271)、DOM10-53-411 (配列番号1272)、DOM10-53-412 (配列番号12 40
73)、DOM10-53-413 (配列番号1274)、DOM10-53-414 (配列番号1275)、DOM10-53-415 (配
列番号1276)、DOM10-53-416 (配列番号1277)、DOM10-53-417 (配列番号1278)、DOM10-53-
418 (配列番号1279)、DOM10-53-419 (配列番号1280)、DOM10-53-420 (配列番号1281)、DO
M10-53-421 (配列番号1282)、DOM10-168 (配列番号1508)、DOM10-169 (配列番号1509)、D
OM10-176 (配列番号1510)、DOM10-176-1 (配列番号1511)、DOM10-176-2 (配列番号1512)
、DOM10-173 (配列番号1513)、DOM10-176-4 (配列番号1514)、DOM10-176-5 (配列番号151
5)、DOM10-176-6 (配列番号1516)、DOM10-176-23 (配列番号1517)、DOM10-176-24 (配列
番号1518)、DOM10-176-25 (配列番号1519)、DOM10-176-26 (配列番号1520)、DOM10-176-2
7 (配列番号1521)、DOM10-176-28 (配列番号1522)、DOM10-176-29 (配列番号1523)、DOM1
0-176-30 (配列番号1524)、DOM10-176-31 (配列番号1525)、DOM10-176-32 (配列番号1526 50

50

(配列番号1660)、DOM10-176-609 (配列番号1661)、DOM10-176-610 (配列番号1662)、DOM10-176-611 (配列番号1663)、DOM10-176-612 (配列番号1664)、DOM10-176-613 (配列番号1665)、DOM10-176-614 (配列番号1666)、DOM10-176-615 (配列番号1667)、DOM10-176-616 (配列番号1668)、DOM10-176-617 (配列番号1669)、DOM10-176-618 (配列番号1670)、DOM10-176-619 (配列番号1671)、DOM10-176-620 (配列番号1672)、DOM10-176-621 (配列番号1673)、DOM10-176-622 (配列番号1674)、DOM10-176-623 (配列番号1675)、DOM10-176-624 (配列番号1676)、DOM10-176-625 (配列番号1677)、DOM10-176-626 (配列番号1678)、DOM10-176-627 (配列番号1679)、DOM10-176-628 (配列番号1680)、DOM10-176-629 (配列番号1681)、DOM10-176-630 (配列番号1682)、DOM10-176-631 (配列番号1683)、DOM10-176-632 (配列番号1684)、DOM10-176-633 (配列番号1685)、DOM10-176-634 (配列番号1686)、DOM10-176-635 (配列番号1687)、DOM10-176-636 (配列番号1688)、DOM10-176-637 (配列番号1689)、DOM10-176-638 (配列番号1690)、DOM10-176-639 (配列番号1691)、DOM10-176-640 (配列番号1692)、DOM10-176-641 (配列番号1693)、DOM10-176-643 (配列番号1694)、DOM10-176-644 (配列番号1695)、DOM10-176-645 (配列番号1696)、DOM10-176-646 (配列番号1697)、DOM10-176-647 (配列番号1698)、DOM10-176-648 (配列番号1699)、DOM10-176-649 (配列番号1700)、DOM10-176-650 (配列番号1701)、DOM10-176-651 (配列番号1702)、DOM10-176-652 (配列番号1703)、DOM10-176-653 (配列番号1704)、DOM10-176-654 (配列番号1705)、DOM10-176-655 (配列番号1706)、DOM10-176-656 (配列番号1707)、DOM10-176-657 (配列番号1708)、DOM10-176-658 (配列番号1709)、DOM10-176-659 (配列番号1710)、DOM10-176-660 (配列番号1711)、DOM10-176-661 (配列番号1712)、DOM10-176-662 (配列番号1713)、DOM10-176-663 (配列番号1714)、DOM10-176-664 (配列番号1715)、DOM10-176-665 (配列番号1716)、DOM10-176-666 (配列番号1717)、DOM10-176-667 (配列番号1718)、DOM10-176-668 (配列番号1719)、DOM10-176-669 (配列番号1720)、DOM10-176-670 (配列番号1721)、DOM10-176-671 (配列番号1722)、DOM10-176-672 (配列番号1723)、DOM10-176-673 (配列番号1724)、DOM10-176-674 (配列番号1725)、DOM10-176-675 (配列番号1726)、DOM10-253 (配列番号1727)、DOM10-255 (配列番号1728)、DOM10-272 (配列番号1729)、DOM10-307 (配列番号1730)、DOM10-319 (配列番号1731)およびDOM10-319-1(配列番号1732)。

【0224】

いくつかの実施形態において、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、IL-13への結合について、以下からなる群より選択されるdAbと競合する：DOM10-236 (配列番号2129)、DOM10-238 (配列番号2130)、DOM10-241 (配列番号2131)、DOM10-245 (配列番号2132)、DOM10-249 (配列番号2133)、DOM10-250 (配列番号2134)、DOM10-251 (配列番号2135)、DOM10-254 (配列番号2136)、DOM10-256 (配列番号2137)、DOM10-259 (配列番号2138)、DOM10-260 (配列番号2139)、DOM10-261 (配列番号2140)、DOM10-263 (配列番号2141)、DOM10-264 (配列番号2142)、DOM10-273 (配列番号2143)、DOM10-278 (配列番号2144)、DOM10-279 (配列番号2145)、DOM10-281 (配列番号2146)、DOM10-282 (配列番号2147)、DOM10-283 (配列番号2148)、DOM10-400 (配列番号2149)、DOM10-401 (配列番号2150)、DOM10-402 (配列番号2151)、DOM10-404 (配列番号2152)、DOM10-406 (配列番号2153)、DOM10-407 (配列番号2154)、DOM10-409 (配列番号2155)、DOM10-410 (配列番号2156)、DOM10-414 (配列番号2157)、DOM10-415 (配列番号2158)、DOM10-416 (配列番号2159)、DOM10-418 (配列番号2160)、DOM10-420 (配列番号2161)、DOM10-422 (配列番号2162)、DOM10-423 (配列番号2163)、DOM10-424 (配列番号2164)、DOM10-425 (配列番号2165)、DOM10-426 (配列番号2166)、DOM10-427 (配列番号2167)、DOM10-428 (配列番号2168)、DOM10-429 (配列番号2169)、DOM10-430 (配列番号2170)、DOM10-431 (配列番号2171)、DOM10-432 (配列番号2172)、DOM10-433 (配列番号2173)、DOM10-467 (配列番号2174)、DOM10-468 (配列番号2175)、DOM10-469 (配列番号2176)、DOM10-470 (配列番号2177)、DOM10-234 (配列番号2178)、DOM10-235 (配列番号2179)、DOM10-237 (配列番号2180)、DOM10-239 (配列番号2181)、DOM10-240 (配列番号2182)、DOM10-242 (配列番号2183)、DOM10-243 (配列番号2184)、DOM10-244 (配列番号2185)、DOM10-246 (配列番号2186)、DOM10-247 (配列番号2187)、DOM10-248 (配列番号2188)、DOM10-252 (配列番号2189)、DOM10-

257 (配列番号2190)、DOM10-258 (配列番号2191)、DOM10-262 (配列番号2192)、DOM10-26
5 (配列番号2193)、DOM10-266 (配列番号2194)、DOM10-274 (配列番号2195)、DOM10-275
(配列番号2196)、DOM10-276 (配列番号2197)、DOM10-277 (配列番号2198)、DOM10-280 (
配列番号2199)、DOM10-403 (配列番号2200)、DOM10-405 (配列番号2201)、DOM10-408 (配
列番号2202)、DOM10-411 (配列番号2203)、DOM10-412 (配列番号2204)、DOM10-413 (配列
番号2205)、DOM10-417 (配列番号2206)、DOM10-419 (配列番号2207)、DOM10-472 (配列番
号2208)、DOM10-203 (配列番号2209)、DOM10-205 (配列番号2210)、DOM10-208 (配列番号
2211)、DOM10-218 (配列番号2212)、DOM10-219 (配列番号2213)、DOM10-220 (配列番号22
14)、DOM10-225 (配列番号2215)、DOM10-228 (配列番号2216)、DOM10-229 (配列番号2217
)、DOM10-230 (配列番号2218)、DOM10-231 (配列番号2219)、DOM10-268 (配列番号2220)
、DOM10-201 (配列番号2221)、DOM10-202 (配列番号2222)、DOM10-204 (配列番号2223)、
DOM10-206 (配列番号2224)、DOM10-207 (配列番号2225)、DOM10-209 (配列番号2226)、DO
M10-210 (配列番号2227)、DOM10-211 (配列番号2228)、DOM10-213 (配列番号2229)、DOM1
0-214 (配列番号2230)、DOM10-215 (配列番号2231)、DOM10-216 (配列番号2232)、DOM10-
217 (配列番号2233)、DOM10-221 (配列番号2234)、DOM10-223 (配列番号2235)、DOM10-22
4 (配列番号2236)、DOM10-227 (配列番号2237)、DOM10-232 (配列番号2238)、DOM10-267
(配列番号2239)、DOM10-270 (配列番号2240)、DOM10-275-1 (配列番号2241)、DOM10-276-
2 (配列番号2242)、DOM10-276-3 (配列番号2243)、DOM10-275-3 (配列番号2244)、DOM10-
277-2 (配列番号2245)、DOM10-277-3 (配列番号2246)、DOM10-273-1 (配列番号2247)、DO
M10-273-2 (配列番号2248)、DOM10-275-2 (配列番号2249)、DOM10-275-4 (配列番号2250)
、DOM10-276-1 (配列番号2251)、DOM10-276-4 (配列番号2252)、DOM10-277-1 (配列番号2
253)、DOM10-275-13 (配列番号2254)、DOM10-275-15 (配列番号2255)、DOM10-275-20 (配
列番号2256)、DOM10-275-8 (配列番号2257)、DOM10-276-13 (配列番号2258)、DOM10-276-
14 (配列番号2259)、DOM10-276-15 (配列番号2260)、DOM10-276-17 (配列番号2261)、DOM
10-276-7 (配列番号2262)、DOM10-276-8 (配列番号2263)、DOM10-275-11 (配列番号2264)
、DOM10-275-12 (配列番号2265)、DOM10-275-14 (配列番号2266)、DOM10-275-16 (配列番
号2267)、DOM10-275-17 (配列番号2268)、DOM10-275-5 (配列番号2269)、DOM10-275-6 (
配列番号2270)、DOM10-275-7 (配列番号2271)、DOM10-275-9 (配列番号2272)、DOM10-276
-10 (配列番号2273)、DOM10-276-11 (配列番号2274)、DOM10-276-12 (配列番号2275)、DO
M10-276-16 (配列番号2276)、DOM10-276-5 (配列番号2277)、DOM10-276-6 (配列番号2278
)、DOM10-276-9 (配列番号2279)、DOM10-212 (配列番号2280)、DOM10-53-424 (配列番号2
281)、DOM10-53-425 (配列番号2282)、DOM10-53-426 (配列番号2283)、DOM10-53-422 (配
列番号2284)、DOM10-53-423 (配列番号2285)、DOM10-53-613 (配列番号2286)、DOM10-53-
517 (配列番号2287)、DOM10-53-519 (配列番号2288)、DOM10-53-520 (配列番号2289)、DO
M10-53-521 (配列番号2290)、DOM10-53-522 (配列番号2291)、DOM10-53-526 (配列番号22
92)、DOM10-53-527 (配列番号2293)、DOM10-53-528 (配列番号2294)、DOM10-53-518 (配
列番号2295)、DOM10-53-523 (配列番号2296)、DOM10-53-524 (配列番号2297)、DOM10-53-
525 (配列番号2298)、DOM10-53-601 (配列番号2299)、DOM10-53-602 (配列番号2300)、DO
M10-53-605 (配列番号2301)、DOM10-53-606 (配列番号2302)、DOM10-53-607 (配列番号23
03)、DOM10-53-608 (配列番号2304)、DOM10-53-609 (配列番号2305)、DOM10-53-610 (配
列番号2306)、DOM10-53-611 (配列番号2307)、DOM10-53-612 (配列番号2308)、DOM10-53-
603 (配列番号2309)、DOM10-53-604 (配列番号2310)、DOM10-53-429 (配列番号2311)、DO
M10-53-432 (配列番号2312)、DOM10-53-433 (配列番号2313)、DOM10-53-435 (配列番号23
14)、DOM10-53-430 (配列番号2315)、DOM10-53-431 (配列番号2316)、DOM10-53-434 (配
列番号2317)、DOM10-53-436 (配列番号2318)、DOM10-53-437 (配列番号2319)、DOM10-53-
438 (配列番号2320)、DOM10-53-440 (配列番号2321)、DOM10-53-439 (配列番号2322)、DO
M10-53-441 (配列番号2323)、DOM10-53-442 (配列番号2324)、DOM10-53-443 (配列番号23
25)、DOM10-53-444 (配列番号2326)、DOM10-53-445 (配列番号2327)、DOM10-53-446 (配
列番号2328)、DOM10-53-447 (配列番号2329)、DOM10-53-449 (配列番号2330)、DOM10-53-
448 (配列番号2331)、DOM10-53-450 (配列番号2332)、DOM10-53-451 (配列番号2333)、DO

M10-53-452 (配列番号2334)、DOM10-53-453 (配列番号2335)、DOM10-53-454 (配列番号2336)、DOM10-53-455 (配列番号2337)、DOM10-53-456 (配列番号2338)、DOM10-53-457 (配列番号2339)、DOM10-53-458 (配列番号2340)、DOM10-53-459 (配列番号2341)、DOM10-53-461 (配列番号2342)、DOM10-53-462 (配列番号2343)、DOM10-53-465 (配列番号2344)、DOM10-53-466 (配列番号2345)、DOM10-53-467 (配列番号2346)、DOM10-53-468 (配列番号2347)、DOM10-53-460 (配列番号2348)、DOM10-53-463 (配列番号2349)、DOM10-53-464 (配列番号2350)、DOM10-53-469 (配列番号2351)、DOM10-53-471 (配列番号2352)、DOM10-53-470 (配列番号2353)、DOM10-53-533 (配列番号2354)、DOM10-53-534 (配列番号2355)、DOM10-53-535 (配列番号2356)、DOM10-53-537 (配列番号2357)、DOM10-53-538 (配列番号2358)、DOM10-53-539 (配列番号2359)、DOM10-53-540 (配列番号2360)、DOM10-53-531 (配列番号2361)、DOM10-53-532 (配列番号2362)、DOM10-53-536 (配列番号2363)、DOM10-53-542 (配列番号2364)、DOM10-53-541 (配列番号2365)、DOM10-53-473 (配列番号2366)、DOM10-53-472 (配列番号2367)、DOM10-53-475 (配列番号2368)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、DOM10-53-543 (配列番号2370)、DOM10-53-544 (配列番号2371)、DOM10-53-545 (配列番号2372)、DOM10-53-548 (配列番号2373)、DOM10-53-546 (配列番号2374)、DOM10-53-549 (配列番号2375)、DOM10-53-547 (配列番号2376)、DOM10-53-550 (配列番号2377)、DOM10-53-551 (配列番号2378)、DOM10-53-560 (配列番号2379)、DOM10-53-565 (配列番号2380)、DOM10-53-559 (配列番号2381)、DOM10-53-561 (配列番号2382)、DOM10-53-562 (配列番号2383)、DOM10-53-563 (配列番号2384)、DOM10-53-564 (配列番号2385)、DOM10-53-566 (配列番号2386)、DOM10-53-554 (配列番号2387)、DOM10-53-552 (配列番号2388)、DOM10-53-553 (配列番号2389)、DOM10-53-558 (配列番号2390)、DOM10-53-556 (配列番号2391)およびDOM10-53-557 (配列番号2392)。

【0225】

いくつかの実施形態において、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン (例えばdAb) は、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列もしくはdAbに対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：DOM10-53 (配列番号967)、DOM10-53-1 (配列番号968)、DOM10-53-2 (配列番号969)、DOM10-53-3 (配列番号970)、DOM10-53-4 (配列番号971)、DOM10-53-5 (配列番号972)、DOM10-53-6 (配列番号973)、DOM10-53-7 (配列番号974)、DOM10-53-8 (配列番号975)、DOM10-53-9 (配列番号976)、DOM10-53-10 (配列番号977)、DOM10-53-11 (配列番号978)、DOM10-53-12 (配列番号979)、DOM10-53-13 (配列番号980)、DOM10-53-14 (配列番号981)、DOM10-53-15 (配列番号982)、DOM10-53-16 (配列番号983)、DOM10-53-17 (配列番号984)、DOM10-53-18 (配列番号985)、DOM10-53-19 (配列番号986)、DOM10-53-20 (配列番号987)、DOM10-53-21 (配列番号988)、DOM10-53-122 (配列番号989)、DOM10-53-123 (配列番号990)、DOM10-53-24 (配列番号991)、DOM10-53-25 (配列番号992)、DOM10-53-26 (配列番号993)、DOM10-53-27 (配列番号994)、DOM10-53-28 (配列番号995)、DOM10-53-29 (配列番号996)、DOM10-53-30 (配列番号997)、DOM10-53-31 (配列番号998)、DOM10-53-32 (配列番号999)、DOM10-53-43 (配列番号1000)、DOM10-53-44 (配列番号1001)、DOM10-53-45 (配列番号1002)、DOM10-53-46 (配列番号1003)、DOM10-53-47 (配列番号1004)、DOM10-53-48 (配列番号1005)、DOM10-53-49 (配列番号1006)、DOM10-53-50 (配列番号1007)、DOM10-53-51 (配列番号1008)、DOM10-53-52 (配列番号1009)、DOM10-53-53 (配列番号1010)、DOM10-53-54 (配列番号1011)、DOM10-53-55 (配列番号1012)、DOM10-53-56 (配列番号1013)、DOM10-53-57 (配列番号1014)、DOM10-53-59 (配列番号1015)、DOM10-53-60 (配列番号1016)、DOM10-53-61 (配列番号1017)、DOM10-53-62 (配列番号1018)、DOM10-53-63 (配列番号1019)、DOM10-53-64 (配列番号1020)、DOM10-53-65 (配列番号1021)、DOM10-53-66 (配列番号1022)、DOM10-53-67 (配列番号1023)、DOM10-53-68 (配列番号1024)、DOM10-53-69 (配列番号1025)、DOM10-53-70 (配列番号1026)、DOM10-53-71 (配列番号1027)、DOM10-53-72 (配列番号1028)、DOM10-53-73 (配列

50

[illegible]

176-37 (配列番号1531)、DOM10-176-38 (配列番号1532)、DOM10-176-39 (配列番号1533)
、DOM10-176-40 (配列番号1534)、DOM10-176-101 (配列番号1535)、DOM10-176-102 (配列
番号1536)、DOM10-176-103 (配列番号1537)、DOM10-176-104 (配列番号1538)、DOM10-176
-105 (配列番号1539)、DOM10-176-106 (配列番号1540)、DOM10-176-107 (配列番号1541)
、DOM10-176-108 (配列番号1542)、DOM10-176-109 (配列番号1543)、DOM10-176-110 (配
列番号1544)、DOM10-176-111 (配列番号1545)、DOM10-176-112 (配列番号1546)、DOM10-1
76-113 (配列番号1547)、DOM10-176-114 (配列番号1548)、DOM10-176-115 (配列番号1549
)、DOM10-176-116 (配列番号1550)、DOM10-176-117 (配列番号1551)、DOM10-176-500 (配
列番号1552)、DOM10-176-501 (配列番号1553)、DOM10-176-502 (配列番号1554)、DOM10-1
76-503 (配列番号1555)、DOM10-176-504 (配列番号1556)、DOM10-176-505 (配列番号1557
)、DOM10-176-506 (配列番号1558)、DOM10-176-507 (配列番号1559)、DOM10-176-508 (配
列番号1560)、DOM10-176-509 (配列番号1561)、DOM10-176-510 (配列番号1562)、DOM10-1
76-511 (配列番号1563)、DOM10-176-512 (配列番号1564)、DOM10-176-513 (配列番号1565
)、DOM10-176-514 (配列番号1566)、DOM10-176-515 (配列番号1567)、DOM10-176-516 (配
列番号1568)、DOM10-176-517 (配列番号1569)、DOM10-176-518 (配列番号1570)、DOM10-1
76-519 (配列番号1571)、DOM10-176-520 (配列番号1572)、DOM10-176-521 (配列番号1573
)、DOM10-176-522 (配列番号1574)、DOM10-176-523 (配列番号1575)、DOM10-176-524 (配
列番号1576)、DOM10-176-525 (配列番号1577)、DOM10-176-526 (配列番号1578)、DOM10-1
76-527 (配列番号1579)、DOM10-176-528 (配列番号1580)、DOM10-176-529 (配列番号1581
)、DOM10-176-530 (配列番号1582)、DOM10-176-531 (配列番号1583)、DOM10-176-532 (配
列番号1584)、DOM10-176-533 (配列番号1585)、DOM10-176-534 (配列番号1586)、DOM10-1
76-535 (配列番号1587)、DOM10-176-536 (配列番号1588)、DOM10-176-537 (配列番号1589
)、DOM10-176-538 (配列番号1590)、DOM10-176-539 (配列番号1591)、DOM10-176-540 (配
列番号1592)、DOM10-176-541 (配列番号1593)、DOM10-176-542 (配列番号1594)、DOM10-1
76-543 (配列番号1595)、DOM10-176-544 (配列番号1596)、DOM10-176-545 (配列番号1597
)、DOM10-176-546 (配列番号1598)、DOM10-176-547 (配列番号1599)、DOM10-176-548 (配
列番号1600)、DOM10-176-549 (配列番号1601)、DOM10-176-550 (配列番号1602)、DOM10-1
76-551 (配列番号1603)、DOM10-176-552 (配列番号1604)、DOM10-176-553 (配列番号1605
)、DOM10-176-554 (配列番号1606)、DOM10-176-555 (配列番号1607)、DOM10-176-556 (配
列番号1608)、DOM10-176-557 (配列番号1609)、DOM10-176-558 (配列番号1610)、DOM10-1
76-559 (配列番号1611)、DOM10-176-560 (配列番号1612)、DOM10-176-561 (配列番号1613
)、DOM10-176-562 (配列番号1614)、DOM10-176-563 (配列番号1615)、DOM10-176-564 (配
列番号1616)、DOM10-176-565 (配列番号1617)、DOM10-176-566 (配列番号1618)、DOM10-1
76-567 (配列番号1619)、DOM10-176-568 (配列番号1620)、DOM10-176-569 (配列番号1621
)、DOM10-176-570 (配列番号1622)、DOM10-176-571 (配列番号1623)、DOM10-176-572 (配
列番号1624)、DOM10-176-573 (配列番号1625)、DOM10-176-574 (配列番号1626)、DOM10-1
76-575 (配列番号1627)、DOM10-176-576 (配列番号1628)、DOM10-176-577 (配列番号1629
)、DOM10-176-578 (配列番号1630)、DOM10-176-579 (配列番号1631)、DOM10-176-580 (配
列番号1632)、DOM10-176-581 (配列番号1633)、DOM10-176-582 (配列番号1634)、DOM10-1
76-583 (配列番号1635)、DOM10-176-584 (配列番号1636)、DOM10-176-585 (配列番号1637
)、DOM10-176-586 (配列番号1638)、DOM10-176-587 (配列番号1639)、DOM10-176-588 (配
列番号1640)、DOM10-176-589 (配列番号1641)、DOM10-176-590 (配列番号1642)、DOM10-1
76-591 (配列番号1643)、DOM10-176-592 (配列番号1644)、DOM10-176-593 (配列番号1645
)、DOM10-176-594 (配列番号1646)、DOM10-176-595 (配列番号1647)、DOM10-176-596 (配
列番号1648)、DOM10-176-597 (配列番号1649)、DOM10-176-598 (配列番号1650)、DOM10-1
76-599 (配列番号1651)、DOM10-176-600 (配列番号1652)、DOM10-176-601 (配列番号1653
)、DOM10-176-602 (配列番号1654)、DOM10-176-603 (配列番号1655)、DOM10-176-604 (配
列番号1656)、DOM10-176-605 (配列番号1657)、DOM10-176-606 (配列番号1658)、DOM10-1
76-607 (配列番号1659)、DOM10-176-608 (配列番号1660)、DOM10-176-609 (配列番号1661
)、DOM10-176-610 (配列番号1662)、DOM10-176-611 (配列番号1663)、DOM10-176-612 (配

列番号1664)、DOM10-176-613 (配列番号1665)、DOM10-176-614 (配列番号1666)、DOM10-176-615 (配列番号1667)、DOM10-176-616 (配列番号1668)、DOM10-176-617 (配列番号1669)、DOM10-176-618 (配列番号1670)、DOM10-176-619 (配列番号1671)、DOM10-176-620 (配列番号1672)、DOM10-176-621 (配列番号1673)、DOM10-176-622 (配列番号1674)、DOM10-176-623 (配列番号1675)、DOM10-176-624 (配列番号1676)、DOM10-176-625 (配列番号1677)、DOM10-176-626 (配列番号1678)、DOM10-176-627 (配列番号1679)、DOM10-176-628 (配列番号1680)、DOM10-176-629 (配列番号1681)、DOM10-176-630 (配列番号1682)、DOM10-176-631 (配列番号1683)、DOM10-176-632 (配列番号1684)、DOM10-176-633 (配列番号1685)、DOM10-176-634 (配列番号1686)、DOM10-176-635 (配列番号1687)、DOM10-176-636 (配列番号1688)、DOM10-176-637 (配列番号1689)、DOM10-176-638 (配列番号1690)、DOM10-176-639 (配列番号1691)、DOM10-176-640 (配列番号1692)、DOM10-176-641 (配列番号1693)、DOM10-176-643 (配列番号1694)、DOM10-176-644 (配列番号1695)、DOM10-176-645 (配列番号1696)、DOM10-176-646 (配列番号1697)、DOM10-176-647 (配列番号1698)、DOM10-176-648 (配列番号1699)、DOM10-176-649 (配列番号1700)、DOM10-176-650 (配列番号1701)、DOM10-176-651 (配列番号1702)、DOM10-176-652 (配列番号1703)、DOM10-176-653 (配列番号1704)、DOM10-176-654 (配列番号1705)、DOM10-176-655 (配列番号1706)、DOM10-176-656 (配列番号1707)、DOM10-176-657 (配列番号1708)、DOM10-176-658 (配列番号1709)、DOM10-176-659 (配列番号1710)、DOM10-176-660 (配列番号1711)、DOM10-176-661 (配列番号1712)、DOM10-176-662 (配列番号1713)、DOM10-176-663 (配列番号1714)、DOM10-176-664 (配列番号1715)、DOM10-176-665 (配列番号1716)、DOM10-176-666 (配列番号1717)、DOM10-176-667 (配列番号1718)、DOM10-176-668 (配列番号1719)、DOM10-176-669 (配列番号1720)、DOM10-176-670 (配列番号1721)、DOM10-176-671 (配列番号1722)、DOM10-176-672 (配列番号1723)、DOM10-176-673 (配列番号1724)、DOM10-176-674 (配列番号1725)、DOM10-176-675 (配列番号1726)、DOM10-253 (配列番号1727)、DOM10-255 (配列番号1728)、DOM10-272 (配列番号1729)、DOM10-307 (配列番号1730)、DOM10-319 (配列番号1731)およびDOM10-319-1 (配列番号1732)。

【0226】

いくつかの実施形態において、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン (例えばdAb) は、以下からなる群より選択されるアミノ酸配列もしくはdAbに対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：DOM10-236 (配列番号2129)、DOM10-238 (配列番号2130)、DOM10-241 (配列番号2131)、DOM10-245 (配列番号2132)、DOM10-249 (配列番号2133)、DOM10-250 (配列番号2134)、DOM10-251 (配列番号2135)、DOM10-254 (配列番号2136)、DOM10-256 (配列番号2137)、DOM10-259 (配列番号2138)、DOM10-260 (配列番号2139)、DOM10-261 (配列番号2140)、DOM10-263 (配列番号2141)、DOM10-264 (配列番号2142)、DOM10-273 (配列番号2143)、DOM10-278 (配列番号2144)、DOM10-279 (配列番号2145)、DOM10-281 (配列番号2146)、DOM10-282 (配列番号2147)、DOM10-283 (配列番号2148)、DOM10-400 (配列番号2149)、DOM10-401 (配列番号2150)、DOM10-402 (配列番号2151)、DOM10-404 (配列番号2152)、DOM10-406 (配列番号2153)、DOM10-407 (配列番号2154)、DOM10-409 (配列番号2155)、DOM10-410 (配列番号2156)、DOM10-414 (配列番号2157)、DOM10-415 (配列番号2158)、DOM10-416 (配列番号2159)、DOM10-418 (配列番号2160)、DOM10-420 (配列番号2161)、DOM10-422 (配列番号2162)、DOM10-423 (配列番号2163)、DOM10-424 (配列番号2164)、DOM10-425 (配列番号2165)、DOM10-426 (配列番号2166)、DOM10-427 (配列番号2167)、DOM10-428 (配列番号2168)、DOM10-429 (配列番号2169)、DOM10-430 (配列番号2170)、DOM10-431 (配列番号2171)、DOM10-432 (配列番号2172)、DOM10-433 (配列番号2173)、DOM10-467 (配列番号2174)、DOM10-468 (配列番号2175)、DOM10-469 (配列番号2176)、DOM10-470 (配列番号2177)、DOM10-234 (配列番号2178)、DOM10-235 (配列番号2179)、DOM10-237 (配列番号2180)、DOM10-239 (配列番号2181)、DOM10-240 (配列番号2182)。

号2182)、DOM10-242 (配列番号2183)、DOM10-243 (配列番号2184)、DOM10-244 (配列番号2185)、DOM10-246 (配列番号2186)、DOM10-247 (配列番号2187)、DOM10-248 (配列番号2188)、DOM10-252 (配列番号2189)、DOM10-257 (配列番号2190)、DOM10-258 (配列番号2191)、DOM10-262 (配列番号2192)、DOM10-265 (配列番号2193)、DOM10-266 (配列番号2194)、DOM10-274 (配列番号2195)、DOM10-275 (配列番号2196)、DOM10-276 (配列番号2197)、DOM10-277 (配列番号2198)、DOM10-280 (配列番号2199)、DOM10-403 (配列番号2200)、DOM10-405 (配列番号2201)、DOM10-408 (配列番号2202)、DOM10-411 (配列番号2203)、DOM10-412 (配列番号2204)、DOM10-413 (配列番号2205)、DOM10-417 (配列番号2206)、DOM10-419 (配列番号2207)、DOM10-472 (配列番号2208)、DOM10-203 (配列番号2209)、DOM10-205 (配列番号2210)、DOM10-208 (配列番号2211)、DOM10-218 (配列番号2212)、DOM10-219 (配列番号2213)、DOM10-220 (配列番号2214)、DOM10-225 (配列番号2215)、DOM10-228 (配列番号2216)、DOM10-229 (配列番号2217)、DOM10-230 (配列番号2218)、DOM10-231 (配列番号2219)、DOM10-268 (配列番号2220)、DOM10-201 (配列番号2221)、DOM10-202 (配列番号2222)、DOM10-204 (配列番号2223)、DOM10-206 (配列番号2224)、DOM10-207 (配列番号2225)、DOM10-209 (配列番号2226)、DOM10-210 (配列番号2227)、DOM10-211 (配列番号2228)、DOM10-213 (配列番号2229)、DOM10-214 (配列番号2230)、DOM10-215 (配列番号2231)、DOM10-216 (配列番号2232)、DOM10-217 (配列番号2233)、DOM10-221 (配列番号2234)、DOM10-223 (配列番号2235)、DOM10-224 (配列番号2236)、DOM10-227 (配列番号2237)、DOM10-232 (配列番号2238)、DOM10-267 (配列番号2239)、DOM10-270 (配列番号2240)、DOM10-275-1 (配列番号2241)、DOM10-276-2 (配列番号2242)、DOM10-276-3 (配列番号2243)、DOM10-275-3 (配列番号2244)、DOM10-277-2 (配列番号2245)、DOM10-277-3 (配列番号2246)、DOM10-273-1 (配列番号2247)、DOM10-273-2 (配列番号2248)、DOM10-275-2 (配列番号2249)、DOM10-275-4 (配列番号2250)、DOM10-276-1 (配列番号2251)、DOM10-276-4 (配列番号2252)、DOM10-277-1 (配列番号2253)、DOM10-275-13 (配列番号2254)、DOM10-275-15 (配列番号2255)、DOM10-275-20 (配列番号2256)、DOM10-275-8 (配列番号2257)、DOM10-276-13 (配列番号2258)、DOM10-276-14 (配列番号2259)、DOM10-276-15 (配列番号2260)、DOM10-276-17 (配列番号2261)、DOM10-276-7 (配列番号2262)、DOM10-276-8 (配列番号2263)、DOM10-275-11 (配列番号2264)、DOM10-275-12 (配列番号2265)、DOM10-275-14 (配列番号2266)、DOM10-275-16 (配列番号2267)、DOM10-275-17 (配列番号2268)、DOM10-275-5 (配列番号2269)、DOM10-275-6 (配列番号2270)、DOM10-275-7 (配列番号2271)、DOM10-275-9 (配列番号2272)、DOM10-276-10 (配列番号2273)、DOM10-276-11 (配列番号2274)、DOM10-276-12 (配列番号2275)、DOM10-276-16 (配列番号2276)、DOM10-276-5 (配列番号2277)、DOM10-276-6 (配列番号2278)、DOM10-276-9 (配列番号2279)、DOM10-212 (配列番号2280)、DOM10-53-424 (配列番号2281)、DOM10-53-425 (配列番号2282)、DOM10-53-426 (配列番号2283)、DOM10-53-422 (配列番号2284)、DOM10-53-423 (配列番号2285)、DOM10-53-613 (配列番号2286)、DOM10-53-517 (配列番号2287)、DOM10-53-519 (配列番号2288)、DOM10-53-520 (配列番号2289)、DOM10-53-521 (配列番号2290)、DOM10-53-522 (配列番号2291)、DOM10-53-526 (配列番号2292)、DOM10-53-527 (配列番号2293)、DOM10-53-528 (配列番号2294)、DOM10-53-518 (配列番号2295)、DOM10-53-523 (配列番号2296)、DOM10-53-524 (配列番号2297)、DOM10-53-525 (配列番号2298)、DOM10-53-601 (配列番号2299)、DOM10-53-602 (配列番号2300)、DOM10-53-605 (配列番号2301)、DOM10-53-606 (配列番号2302)、DOM10-53-607 (配列番号2303)、DOM10-53-608 (配列番号2304)、DOM10-53-609 (配列番号2305)、DOM10-53-610 (配列番号2306)、DOM10-53-611 (配列番号2307)、DOM10-53-612 (配列番号2308)、DOM10-53-603 (配列番号2309)、DOM10-53-604 (配列番号2310)、DOM10-53-429 (配列番号2311)、DOM10-53-432 (配列番号2312)、DOM10-53-433 (配列番号2313)、DOM10-53-435 (配列番号2314)、DOM10-53-430 (配列番号2315)、DOM10-53-431 (配列番号2316)、DOM10-53-434 (配列番号2317)、DOM10-53-436 (配列番号2318)、DOM10-53-437 (配列番号2319)、DOM10-53-438 (配列番号2320)、DOM10-53-440 (配列番号2321)、DOM10-53-439 (配列番号2322)、DOM10-53-441 (配列番号2323)、DOM10-53-442 (配列番号2324)、DOM10-53-443 (配列番号2325)、DOM10-53-444 (配列番号2326)、DOM10-

53-445 (配列番号2327)、DOM10-53-446 (配列番号2328)、DOM10-53-447 (配列番号2329)、DOM10-53-449 (配列番号2330)、DOM10-53-448 (配列番号2331)、DOM10-53-450 (配列番号2332)、DOM10-53-451 (配列番号2333)、DOM10-53-452 (配列番号2334)、DOM10-53-453 (配列番号2335)、DOM10-53-454 (配列番号2336)、DOM10-53-455 (配列番号2337)、DOM10-53-456 (配列番号2338)、DOM10-53-457 (配列番号2339)、DOM10-53-458 (配列番号2340)、DOM10-53-459 (配列番号2341)、DOM10-53-461 (配列番号2342)、DOM10-53-462 (配列番号2343)、DOM10-53-465 (配列番号2344)、DOM10-53-466 (配列番号2345)、DOM10-53-467 (配列番号2346)、DOM10-53-468 (配列番号2347)、DOM10-53-460 (配列番号2348)、DOM10-53-463 (配列番号2349)、DOM10-53-464 (配列番号2350)、DOM10-53-469 (配列番号2351)、DOM10-53-471 (配列番号2352)、DOM10-53-470 (配列番号2353)、DOM10-53-533 (配列番号2354)、DOM10-53-534 (配列番号2355)、DOM10-53-535 (配列番号2356)、DOM10-53-537 (配列番号2357)、DOM10-53-538 (配列番号2358)、DOM10-53-539 (配列番号2359)、DOM10-53-540 (配列番号2360)、DOM10-53-531 (配列番号2361)、DOM10-53-532 (配列番号2362)、DOM10-53-536 (配列番号2363)、DOM10-53-542 (配列番号2364)、DOM10-53-541 (配列番号2365)、DOM10-53-473 (配列番号2366)、DOM10-53-472 (配列番号2367)、DOM10-53-475 (配列番号2368)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、DOM10-53-543 (配列番号2370)、DOM10-53-544 (配列番号2371)、DOM10-53-545 (配列番号2372)、DOM10-53-548 (配列番号2373)、DOM10-53-546 (配列番号2374)、DOM10-53-549 (配列番号2375)、DOM10-53-547 (配列番号2376)、DOM10-53-550 (配列番号2377)、DOM10-53-551 (配列番号2378)、DOM10-53-560 (配列番号2379)、DOM10-53-565 (配列番号2380)、DOM10-53-559 (配列番号2381)、DOM10-53-561 (配列番号2382)、DOM10-53-562 (配列番号2383)、DOM10-53-563 (配列番号2384)、DOM10-53-564 (配列番号2385)、DOM10-53-566 (配列番号2386)、DOM10-53-554 (配列番号2387)、DOM10-53-552 (配列番号2388)、DOM10-53-553 (配列番号2389)、DOM10-53-558 (配列番号2390)、DOM10-53-556 (配列番号2391)およびDOM10-53-557 (配列番号2392)。

【0227】

好ましい実施形態において、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメイン (例えばdAb) は、DOM-10-53 (配列番号967) またはDOM10-176-535 (配列番号1587) のアミノ酸配列に対して少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、DOM10-176-535 (配列番号1587)、DOM10-53-223 (配列番号1090)、DOM10-53-234 (配列番号1101)、DOM10-53-316 (配列番号1182)、DOM10-53-339 (配列番号1203)、DOM10-53-344 (配列番号1208)、DOM10-53-396 (配列番号1260)、DOM10-53-474 (配列番号2369) およびDOM10-275-1 (配列番号2241) のアミノ酸配列を含み得る。

【0228】

いくつかの実施形態において、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、IL-13への結合について、本明細書に開示したdAbのいずれかと競合する。

【0229】

好ましくは、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、免疫グロブリン単一可変ドメインである。IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、任意の適切な免疫グロブリン可変ドメインを含むことができ、好ましくはヒト可変ドメインまたはヒトのフレームワーク領域を含む可変ドメインを含む。特定の実施形態において、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、本明細書に記載する普遍的フレームワークを含む。

【0230】

本発明のリガンド (例えばIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンド、IL-13に対する結合特異性を有するリガンド) は、IL-13に対する結合特異性を有し、IL-13の機能 (例えばレセプターへの結合) を阻害する非免疫グロブリン結合成分を含むことがで

10

20

30

40

50

き、この非免疫グロブリン結合成分はIL-13に結合する V_H 、 V_L もしくは V_{HH} のCDRを1個、2個または3個、および適切なスカフォールドを含む。特定の実施形態において、非免疫グロブリン結合成分は、IL-13に結合する V_H 、 V_L もしくは V_{HH} のCDR3および適切なスカフォールドを含むが、CDR1またはCDR2を含まない。別の実施形態において、非免疫グロブリン結合成分は、IL-13に結合する V_H 、 V_L もしくは V_{HH} のCDR1およびCDR2、および適切なスカフォールドを含むが、CDR3を含まない。別の実施形態において、非免疫グロブリン結合成分は、IL-13に結合する V_H 、 V_L もしくは V_{HH} のCDR1、CDR2およびCDR3、および適切なスカフォールドを含む。好ましくは、これらの実施形態のリガンドの1個もしくは複数のCDRは、本明細書中に記載する抗IL-13 dAbの1個もしくは複数のCDRである。好ましくは、非免疫グロブリン結合成分は本明細書に開示する抗IL-13 dAbの1種のCDRを1個、2個もしくは3個含む。別の実施形態において、リガンド（例えばIL-4およびIL-13に対する結合特異性を有するリガンド、IL-13に対する結合特異性を有するリガンド）は、IL-13に結合する V_H 、 V_L もしくは V_{HH} のCDR3のみを含む。非免疫グロブリンドメインは、本明細書中に記載する抗IL-13 dAbのCDRの1個、2個もしくは3個に対して配列同一性を有する1以上の領域を有するアミノ酸配列を含み得る。例えば、非免疫グロブリンドメインは、本明細書に開示する抗IL-13 dAbのCDR1、CDR2および／もしくはCDR3と、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%の配列同一性を含むアミノ酸配列を有することができる。更により好ましくは、非免疫グロブリン結合成分は、DOM10-176-535（配列番号1587）、DOM10-53-223（配列番号1090）、DOM10-53-234（配列番号1101）、DOM10-53-316（配列番号1182）、DOM10-53-339（配列番号1203）、DOM10-53-344（配列番号1208）およびDOM10-53-396（配列番号1260）のCDRの1種、2種または3種を含む。

【0231】

特定の実施形態において、IL-13に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインは、IL-4に対する結合特異性を有する結合部位をもつポリペプチドドメインについて先に記載したように、凝集に抵抗性を有し、可逆的に脱フォールディングし、フレームワーク領域を含み、および／または分泌される。

【0232】

血清アルブミンと結合するdAb単量体

本発明のリガンドは、さらに1nM~500 μ M（すなわち、 $\times 10^{-9}$ ~ 5×10^{-4} ）、好ましくは100nM~10 μ Mの K_d 値で血清アルブミン（SA）と結合するdAb単量体を含むことができる。抗SA dAbを含むリガンドについては、当該リガンドとその標的との結合（例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、BiaCoreの使用）で測定される K_d 値および／または K_{off} 値）が、SAよりも1~100000倍（好ましくは、100~100000倍、より好ましくは1000~100000倍または10000~100000倍）強いことが好ましい。血清アルブミンは、ヒト血清アルブミン（HSA）であることが好ましい。一実施形態で、第1のdAb（またはdAb単量体）は、SA（例えば、HSA）と約50、好ましくは70、より好ましくは100、150、または200nMの K_d 値で結合する。

【0233】

いくつかの実施形態では、SAと結合するdAb単量体は、耐凝集性があり、可逆的に脱フォールディングし、かつ／またはIL-4と結合するdAb単量体について先に記載したフレームワーク領域を含む。

【0234】

特定の実施形態で、血清アルブミンと結合する抗体の抗原結合性フラグメントは、ヒト血清アルブミンと結合するdAbである。いくつかの実施形態において、dAbは、ヒト血清アルブミンと結合し、またアルブミンとの結合について以下からなる群より選択されるdAbと競合する：DOM7r-1（配列番号1736）、DOM7r-3（配列番号1737）、DOM7r-4（配列番号1738）、DOM7r-5（配列番号1739）、DOM7r-7（配列番号1740）、DOM7r-8（配列番号1741）、DOM7h-2（配列番号1742）、DOM7h-3（配列番号1743）、DOM7h-4（配列番号1744）、DOM7h-6（配列番号1745）、DOM7h-1（配列番号1746）、DOM7h-7（配列番号1747）、DOM7h-22（配列番号1748）、DOM7h-23（配列番号1749）、DOM7h-24（配列番号1750）、DOM7h-25（配列番号1751）、DOM7h-26（配列番号1752）、DOM7h-21（配列番号1753）、DOM7h-27（配列番号1754）、DOM

7h-8 (配列番号1756)、DOM7r-13 (配列番号1757)、DOM7r-14 (配列番号1758)、DOM7r-15 (配列番号1759)、DOM7r-16 (配列番号1760)、DOM7r-17 (配列番号1761)、DOM7r-18 (配列番号1762)、DOM7r-19 (配列番号1763)、DOM7r-20 (配列番号1764)、DOM7r-21 (配列番号1765)、DOM7r-22 (配列番号1766)、DOM7r-23 (配列番号1767)、DOM7r-24 (配列番号1768)、DOM7r-25 (配列番号1769)、DOM7r-26 (配列番号1770)、DOM7r-27 (配列番号1771)、DOM7r-28 (配列番号1772)、DOM7r-29 (配列番号1773)、DOM7r-30 (配列番号1774)、DOM7r-31 (配列番号1775)、DOM7r-32 (配列番号1776)、および DOM7r-33 (配列番号1777)。

【0235】

いくつかの実施形態で、dAbは、ヒト血清アルブミンと結合し、以下からなる群より選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を含む：DOM7r-1 (配列番号1736)、DOM7r-3 (配列番号1737)、DOM7r-4 (配列番号1738)、DOM7r-5 (配列番号1739)、DOM7r-7 (配列番号1740)、DOM7r-8 (配列番号1741)、DOM7h-2 (配列番号1742)、DOM7h-3 (配列番号1743)、DOM7h-4 (配列番号1744)、DOM7h-6 (配列番号1745)、DOM7h-1 (配列番号1746)、DOM7h-7 (配列番号1747)、DOM7h-22 (配列番号1748)、DOM7h-23 (配列番号1749)、DOM7h-24 (配列番号1750)、DOM7h-25 (配列番号1751)、DOM7h-26 (配列番号1752)、DOM7h-21 (配列番号1753)、DOM7h-27 (配列番号1754)、DOM7h-8 (配列番号1756)、DOM7r-13 (配列番号1757)、DOM7r-14 (配列番号1758)、DOM7r-15 (配列番号1759)、DOM7r-16 (配列番号1760)、DOM7r-17 (配列番号1761)、DOM7r-18 (配列番号1762)、DOM7r-19 (配列番号1763)、DOM7r-20 (配列番号1764)、DOM7r-21 (配列番号1765)、DOM7r-22 (配列番号1766)、DOM7r-23 (配列番号1767)、DOM7r-24 (配列番号1768)、DOM7r-25 (配列番号1769)、DOM7r-26 (配列番号1770)、DOM7r-27 (配列番号1771)、DOM7r-28 (配列番号1772)、DOM7r-29 (配列番号1773)、DOM7r-30 (配列番号1774)、DOM7r-31 (配列番号1775)、DOM7r-32 (配列番号1776)、および DOM7r-33 (配列番号1777)。

【0236】

例えば、ヒト血清アルブミンと結合するdAbは、DOM7h-2 (配列番号1742)、DOM7h-3 (配列番号1743)、DOM7h-4 (配列番号1744)、DOM7h-6 (配列番号1745)、DOM7h-1 (配列番号1746)、DOM7h-7 (配列番号1747)、DOM7h-8 (配列番号1756)、DOM7r-13 (配列番号1757)、DOM7r-14 (配列番号1758)、DOM7h-22 (配列番号1748)、DOM7h-23 (配列番号1749)、DOM7h-24 (配列番号1750)、DOM7h-25 (配列番号1751)、DOM7h-26 (配列番号1752)、DOM7h-21 (配列番号1753)、および DOM7h-27 (配列番号1754)に対して少なくとも約90%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。

【0237】

アミノ酸配列同一性は、BLAST P (Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87(6):2264-2268 (1990))のような、適当な配列アライメントアルゴリズムおよびデフォルトパラメータを用いて決定されることが好ましい。

【0238】

さらに特定した実施形態において、dAbは、ヒト血清アルブミンと結合し、DOM7h-2 (配列番号1742)、DOM7h-3 (配列番号1743)、DOM7h-4 (配列番号1744)、DOM7h-6 (配列番号1745)、DOM7h-1 (配列番号1746)、DOM7h-7 (配列番号1747)、DOM7h-8 (配列番号1756)、DOM7r-13 (配列番号1757)、およびDOM7r-14 (配列番号1758)よりなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_K dAb、またはDOM7h-22 (配列番号1748)、DOM7h-23 (配列番号1749)、DOM7h-24 (配列番号1750)、DOM7h-25 (配列番号1751)、DOM7h-26 (配列番号1752)、DOM7h-21 (配列番号1753)、DOM7h-27 (配列番号1754)よりなる群から選択されるアミノ酸配列を有する V_H dAbである。他の実施形態において、血清アルブミンと結合する抗体の抗原結合性フラグメントは、ヒト血清アルブミンと結合するdAbであり、前記アミノ酸配列のいずれかのCDRを含む。

【0239】

血清アルブミンと結合する適切なラクダ科動物 V_{HH} は、WO 2004/041862 (Ablynx N.V.) および本明細書中に開示されたものを含む。例えば、配列A (配列番号1778)、配列B (配列番号1779)、配列C (配列番号1780)、配列D (配列番号1781)、配列E (配列番号1782)、配列F (配列番号1783)、配列G (配列番号1784)、配列H (配列番号1785)、配列I (配列番号1786)、配列J (配列番号1787)、配列K (配列番号1788)、配列L (配列番号1789)、配列M (配列番号1790)、配列N (配列番号1791)、配列O (配列番号1792)、配列P (配列番号1793)、配列Q (配列番号1794)が、該当する。いくつかの実施形態において、ラクダ科動物 V_{HH} は、ヒト血清アルブミンと結合し、配列番号1778~1794のいずれか1つに対して少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%、または少なくとも約96%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。 10

【0240】

アミノ酸配列同一性は、好ましくは、BLAST P (Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87(6):2264-2268 (1990))のような、適当な配列アライメントアルゴリズムおよびデフォルトパラメータを用いて決定される。

【0241】

いくつかの実施形態において、リガンドは、血清アルブミン (例えば、ヒト血清アルブミン) との結合について、本明細書に開示された任意の抗血清アルブミンdAbと競合する抗血清アルブミンdAbを含む。

【0242】

核酸分子、ベクターおよび宿主細胞

本発明はまた、本明細書に記載したリガンド (二重特異性リガンドおよび多重特異性リガンド) をコードする単離された、および/または組換え核酸分子を提供する。

【0243】

本明細書において「単離された」核酸とは、起源物 (例えば、細胞内、またはライブラリーのような核酸の混合物中に存在するもの) のゲノムDNAもしくは細胞内RNAの核酸から分離された核酸であって、本質的に純粋な核酸、化学合成、生物学および化学的方法の組み合わせによって製造される核酸、および単離された組換え核酸を含み、本明細書記載の方法、または他の適切な方法によって得られる核酸を含む (例えば、Daugherty, B.L. ら, Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991); Lewis, A.P. および J.S. Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991) を参照のこと)。 30

【0244】

本明細書において「組換え」核酸とは、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) および/または制限酵素を使用したベクター中へのクローニングのような人工的な組換え法による手法によって産生される核酸を含む、組換えDNA法によって製造された核酸である。

【0245】

いくつかの実施形態で、単離された核酸および/または組換え核酸は、本明細書に記載したようなリガンドをコードする核酸配列を含む。前記リガンドは、本明細書で開示したIL-4と結合するdAb、または本明細書で開示したIL-13と結合するdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。 40

【0246】

例えば、いくつかの実施形態で、単離された核酸および/または組換え核酸は、本明細書に記載したような、IL-4に対する結合特異性を有するリガンドをコードする核酸配列を含む。前記リガンドは、以下よりなる群から選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有 50

[illegible]

50

155-33 (配列番号625)、DOM9-155-34 (配列番号626)、DOM9-155-35 (配列番号627)、DOM9-155-36 (配列番号628)、DOM9-155-37 (配列番号629)、DOM9-155-38 (配列番号630)、DOM9-155-39 (配列番号631)、DOM9-155-41 (配列番号632)、DOM9-155-42 (配列番号633)、DOM9-155-43 (配列番号634)、DOM9-155-44 (配列番号635)、DOM9-155-45 (配列番号636)、DOM9-155-46 (配列番号637)、DOM9-155-47 (配列番号638)、DOM9-155-48 (配列番号639)、DOM9-155-49 (配列番号640)、DOM9-155-50 (配列番号641)、DOM9-155-51 (配列番号642)、DOM9-155-52 (配列番号643)、DOM9-155-53 (配列番号644)、DOM9-158 (配列番号645)、DOM9-160 (配列番号646)、DOM9-161 (配列番号647)、DOM9-162 (配列番号648)、DOM9-163 (配列番号649)、およびDOM9-164 (配列番号650)。

【0247】

10

いくつかの実施形態で、単離された核酸および／または組換え核酸は、本明細書に記載したような、IL-4に対する結合特異性を有するリガンドをコードする核酸配列を含む。前記リガンドは、以下よりなる群から選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：DOM9-155-77 (配列番号2426)、DOM9-155-78 (配列番号2427)、DOM9-112-204 (配列番号2428)、DOM9-112-205 (配列番号2429)、DOM9-112-206 (配列番号2430)、DOM9-112-207 (配列番号2431)、DOM9-112-208 (配列番号2432)、DOM9-112-209 (配列番号2433)、DOM9-112-210 (配列番号2434)、DOM9-112-211 (配列番号2435)、DOM9-112-212 (配列番号2436)、DOM9-112-213 (配列番号2437)、DOM9-112-214 (配列番号2438)、DOM9-112-215 (配列番号2439)、DOM9-112-216 (配列番号2440)、DOM9-112-217 (配列番号2441)、DOM9-112-218 (配列番号2442)、DOM9-112-219 (配列番号2443)、DOM9-112-220 (配列番号2444)、DOM9-112-221 (配列番号2445)、DOM9-112-222 (配列番号2446)、DOM9-112-223 (配列番号2447)、DOM9-112-224 (配列番号2448)、DOM9-112-225 (配列番号2449)、DOM9-112-226 (配列番号2450)、DOM9-112-227 (配列番号2451)、DOM9-112-228 (配列番号2452)、DOM9-112-229 (配列番号2453)、DOM9-112-230 (配列番号2454)、DOM9-112-231 (配列番号2455)、DOM9-112-233 (配列番号1734)、DOM9-112-232 (配列番号1733)、およびDOM9-112-234 (配列番号1735)。

20

【0248】

30

他の実施形態で、単離された核酸および／または組換え核酸は、本明細書に記載したような、IL-13に対する結合特異性を有するリガンドをコードする核酸配列を含む。前記リガンドは、以下よりなる群から選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：DOM10-53 (配列番号967)、DOM10-53-1 (配列番号968)、DOM10-53-2 (配列番号969)、DOM10-53-3 (配列番号970)、DOM10-53-4 (配列番号971)、DOM10-53-5 (配列番号972)、DOM10-53-6 (配列番号973)、DOM10-53-7 (配列番号974)、DOM10-53-8 (配列番号975)、DOM10-53-9 (配列番号976)、DOM10-53-10 (配列番号977)、DOM10-53-11 (配列番号978)、DOM10-53-12 (配列番号979)、DOM10-53-13 (配列番号980)、DOM10-53-14 (配列番号981)、DOM10-53-15 (配列番号982)、DOM10-53-16 (配列番号983)、DOM10-53-17 (配列番号984)、DOM10-53-18 (配列番号985)、DOM10-53-19 (配列番号986)、DOM10-53-20 (配列番号987)、DOM10-53-21 (配列番号988)、DOM10-53-122 (配列番号989)、DOM10-53-123 (配列番号990)、DOM10-53-24 (配列番号991)、DOM10-53-25 (配列番号992)、DOM10-53-26 (配列番号993)、DOM10-53-27 (配列番号994)、DOM10-53-28 (配列番号995)、DOM10-53-29 (配列番号996)、DOM10-53-30 (配列番号997)、DOM10-53-31 (配列番号998)、DOM10-53-32 (配列番号999)、DOM10-53-43 (配列番号1000)、DOM10-53-44 (配列番号1001)、DOM10-53-45 (配列番号1002)、DOM10-53-46 (配列番号1003)、DOM10-53-47 (配列番号1004)、DOM10-53-48 (配列番号1005)、DOM10-53-49 (配列番号1006)、DOM10-53-50 (配列番号100

40

50

0
20
40
60

[illegible]

配列番号1509)、DOM10-176(配列番号1510)、DOM10-176-1(配列番号1511)、DOM10-176-2
(配列番号1512)、DOM10-173(配列番号1513)、DOM10-176-4(配列番号1514)、DOM10-176
-5(配列番号1515)、DOM10-176-6(配列番号1516)、DOM10-176-23(配列番号1517)、DOM
10-176-24(配列番号1518)、DOM10-176-25(配列番号1519)、DOM10-176-26(配列番号152
0)、DOM10-176-27(配列番号1521)、DOM10-176-28(配列番号1522)、DOM10-176-29(配列
番号1523)、DOM10-176-30(配列番号1524)、DOM10-176-31(配列番号1525)、DOM10-176-3
2(配列番号1526)、DOM10-176-33(配列番号1527)、DOM10-176-34(配列番号1528)、DOM
10-176-35(配列番号1529)、DOM10-176-36(配列番号1530)、DOM10-176-37(配列番号153
1)、DOM10-176-38(配列番号1532)、DOM10-176-39(配列番号1533)、DOM10-176-40(配列
番号1534)、DOM10-176-101(配列番号1535)、DOM10-176-102(配列番号1536)、DOM10-176
-103(配列番号1537)、DOM10-176-104(配列番号1538)、DOM10-176-105(配列番号1539)
、DOM10-176-106(配列番号1540)、DOM10-176-107(配列番号1541)、DOM10-176-108(配
列番号1542)、DOM10-176-109(配列番号1543)、DOM10-176-110(配列番号1544)、DOM10-1
76-111(配列番号1545)、DOM10-176-112(配列番号1546)、DOM10-176-113(配列番号1547
)、DOM10-176-114(配列番号1548)、DOM10-176-115(配列番号1549)、DOM10-176-116(配
列番号1550)、DOM10-176-117(配列番号1551)、DOM10-176-500(配列番号1552)、DOM10-1
76-501(配列番号1553)、DOM10-176-502(配列番号1554)、DOM10-176-503(配列番号1555
)、DOM10-176-504(配列番号1556)、DOM10-176-505(配列番号1557)、DOM10-176-506(配
列番号1558)、DOM10-176-507(配列番号1559)、DOM10-176-508(配列番号1560)、DOM10-1
76-509(配列番号1561)、DOM10-176-510(配列番号1562)、DOM10-176-511(配列番号1563
)、DOM10-176-512(配列番号1564)、DOM10-176-513(配列番号1565)、DOM10-176-514(配
列番号1566)、DOM10-176-515(配列番号1567)、DOM10-176-516(配列番号1568)、DOM10-1
76-517(配列番号1569)、DOM10-176-518(配列番号1570)、DOM10-176-519(配列番号1571
)、DOM10-176-520(配列番号1572)、DOM10-176-521(配列番号1573)、DOM10-176-522(配
列番号1574)、DOM10-176-523(配列番号1575)、DOM10-176-524(配列番号1576)、DOM10-1
76-525(配列番号1577)、DOM10-176-526(配列番号1578)、DOM10-176-527(配列番号1579
)、DOM10-176-528(配列番号1580)、DOM10-176-529(配列番号1581)、DOM10-176-530(配
列番号1582)、DOM10-176-531(配列番号1583)、DOM10-176-532(配列番号1584)、DOM10-1
76-533(配列番号1585)、DOM10-176-534(配列番号1586)、DOM10-176-535(配列番号1587
)、DOM10-176-536(配列番号1588)、DOM10-176-537(配列番号1589)、DOM10-176-538(配
列番号1590)、DOM10-176-539(配列番号1591)、DOM10-176-540(配列番号1592)、DOM10-1
76-541(配列番号1593)、DOM10-176-542(配列番号1594)、DOM10-176-543(配列番号1595
)、DOM10-176-544(配列番号1596)、DOM10-176-545(配列番号1597)、DOM10-176-546(配
列番号1598)、DOM10-176-547(配列番号1599)、DOM10-176-548(配列番号1600)、DOM10-1
76-549(配列番号1601)、DOM10-176-550(配列番号1602)、DOM10-176-551(配列番号1603
)、DOM10-176-552(配列番号1604)、DOM10-176-553(配列番号1605)、DOM10-176-554(配
列番号1606)、DOM10-176-555(配列番号1607)、DOM10-176-556(配列番号1608)、DOM10-1
76-557(配列番号1609)、DOM10-176-558(配列番号1610)、DOM10-176-559(配列番号1611
)、DOM10-176-560(配列番号1612)、DOM10-176-561(配列番号1613)、DOM10-176-562(配
列番号1614)、DOM10-176-563(配列番号1615)、DOM10-176-564(配列番号1616)、DOM10-1
76-565(配列番号1617)、DOM10-176-566(配列番号1618)、DOM10-176-567(配列番号1619
)、DOM10-176-568(配列番号1620)、DOM10-176-569(配列番号1621)、DOM10-176-570(配
列番号1622)、DOM10-176-571(配列番号1623)、DOM10-176-572(配列番号1624)、DOM10-1
76-573(配列番号1625)、DOM10-176-574(配列番号1626)、DOM10-176-575(配列番号1627
)、DOM10-176-576(配列番号1628)、DOM10-176-577(配列番号1629)、DOM10-176-578(配
列番号1630)、DOM10-176-579(配列番号1631)、DOM10-176-580(配列番号1632)、DOM10-1
76-581(配列番号1633)、DOM10-176-582(配列番号1634)、DOM10-176-583(配列番号1635
)、DOM10-176-584(配列番号1636)、DOM10-176-585(配列番号1637)、DOM10-176-586(配
列番号1638)、DOM10-176-587(配列番号1639)、DOM10-176-588(配列番号1640)、DOM10-1
76-589(配列番号1641)、DOM10-176-590(配列番号1642)、DOM10-176-591(配列番号1643

)、DOM10-176-592 (配列番号1644)、DOM10-176-593 (配列番号1645)、DOM10-176-594 (配列番号1646)、DOM10-176-595 (配列番号1647)、DOM10-176-596 (配列番号1648)、DOM10-176-597 (配列番号1649)、DOM10-176-598 (配列番号1650)、DOM10-176-599 (配列番号1651)、DOM10-176-600 (配列番号1652)、DOM10-176-601 (配列番号1653)、DOM10-176-602 (配列番号1654)、DOM10-176-603 (配列番号1655)、DOM10-176-604 (配列番号1656)、DOM10-176-605 (配列番号1657)、DOM10-176-606 (配列番号1658)、DOM10-176-607 (配列番号1659)、DOM10-176-608 (配列番号1660)、DOM10-176-609 (配列番号1661)、DOM10-176-610 (配列番号1662)、DOM10-176-611 (配列番号1663)、DOM10-176-612 (配列番号1664)、DOM10-176-613 (配列番号1665)、DOM10-176-614 (配列番号1666)、DOM10-176-615 (配列番号1667)、DOM10-176-616 (配列番号1668)、DOM10-176-617 (配列番号1669)、DOM10-176-618 (配列番号1670)、DOM10-176-619 (配列番号1671)、DOM10-176-620 (配列番号1672)、DOM10-176-621 (配列番号1673)、DOM10-176-622 (配列番号1674)、DOM10-176-623 (配列番号1675)、DOM10-176-624 (配列番号1676)、DOM10-176-625 (配列番号1677)、DOM10-176-626 (配列番号1678)、DOM10-176-627 (配列番号1679)、DOM10-176-628 (配列番号1680)、DOM10-176-629 (配列番号1681)、DOM10-176-630 (配列番号1682)、DOM10-176-631 (配列番号1683)、DOM10-176-632 (配列番号1684)、DOM10-176-633 (配列番号1685)、DOM10-176-634 (配列番号1686)、DOM10-176-635 (配列番号1687)、DOM10-176-636 (配列番号1688)、DOM10-176-637 (配列番号1689)、DOM10-176-638 (配列番号1690)、DOM10-176-639 (配列番号1691)、DOM10-176-640 (配列番号1692)、DOM10-176-641 (配列番号1693)、DOM10-176-643 (配列番号1694)、DOM10-176-644 (配列番号1695)、DOM10-176-645 (配列番号1696)、DOM10-176-646 (配列番号1697)、DOM10-176-647 (配列番号1698)、DOM10-176-648 (配列番号1699)、DOM10-176-649 (配列番号1700)、DOM10-176-650 (配列番号1701)、DOM10-176-651 (配列番号1702)、DOM10-176-652 (配列番号1703)、DOM10-176-653 (配列番号1704)、DOM10-176-654 (配列番号1705)、DOM10-176-655 (配列番号1706)、DOM10-176-656 (配列番号1707)、DOM10-176-657 (配列番号1708)、DOM10-176-658 (配列番号1709)、DOM10-176-659 (配列番号1710)、DOM10-176-660 (配列番号1711)、DOM10-176-661 (配列番号1712)、DOM10-176-662 (配列番号1713)、DOM10-176-663 (配列番号1714)、DOM10-176-664 (配列番号1715)、DOM10-176-665 (配列番号1716)、DOM10-176-666 (配列番号1717)、DOM10-176-667 (配列番号1718)、DOM10-176-668 (配列番号1719)、DOM10-176-669 (配列番号1720)、DOM10-176-670 (配列番号1721)、DOM10-176-671 (配列番号1722)、DOM10-176-672 (配列番号1723)、DOM10-176-673 (配列番号1724)、DOM10-176-674 (配列番号1725)、DOM10-176-675 (配列番号1726)、DOM10-253 (配列番号1727)、DOM10-255 (配列番号1728)、DOM10-272 (配列番号1729)、DOM10-307 (配列番号1730)、DOM10-319 (配列番号1731)、およびDOM10-319-1 (配列番号1732)。

【0249】

他の実施形態で、単離された核酸および／または組換え核酸は、本明細書に記載したような、IL-13に対する結合特異性を有するリガンドをコードする核酸配列を含む。前記リガンドは、以下よりなる群から選択されるdAbのアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む：DOM10-236 (配列番号2129)、DOM10-238 (配列番号2130)、DOM10-241 (配列番号2131)、DOM10-245 (配列番号2132)、DOM10-249 (配列番号2133)、DOM10-250 (配列番号2134)、DOM10-251 (配列番号2135)、DOM10-254 (配列番号2136)、DOM10-256 (配列番号2137)、DOM10-259 (配列番号2138)、DOM10-260 (配列番号2139)、DOM10-261 (配列番号2140)、DOM10-263 (配列番号2141)、DOM10-264 (配列番号2142)、DOM10-273 (配列番号2143)、DOM10-278 (配列番号2144)、DOM10-279 (配列番号2145)、DOM10-281 (配列番号2146)、DOM10-282 (配列番号2147)、DOM10-283 (配列番号2148)、DOM10-400 (配列番号2149)、DOM10-401 (配列番号2150)、DOM10-402 (配列番号2151)、DOM10-404 (配列番号2152)、DOM10-406 (配列番号2153)、DOM10-407 (配列番号2154)、DOM10-409 (配列番号2155)、DOM1

0-410 (配列番号2156)、DOM10-414 (配列番号2157)、DOM10-415 (配列番号2158)、DOM10-416 (配列番号2159)、DOM10-418 (配列番号2160)、DOM10-420 (配列番号2161)、DOM10-422 (配列番号2162)、DOM10-423 (配列番号2163)、DOM10-424 (配列番号2164)、DOM10-425 (配列番号2165)、DOM10-426 (配列番号2166)、DOM10-427 (配列番号2167)、DOM10-428 (配列番号2168)、DOM10-429 (配列番号2169)、DOM10-430 (配列番号2170)、DOM10-431 (配列番号2171)、DOM10-432 (配列番号2172)、DOM10-433 (配列番号2173)、DOM10-467 (配列番号2174)、DOM10-468 (配列番号2175)、DOM10-469 (配列番号2176)、DOM10-470 (配列番号2177)、DOM10-234 (配列番号2178)、DOM10-235 (配列番号2179)、DOM10-237 (配列番号2180)、DOM10-239 (配列番号2181)、DOM10-240 (配列番号2182)、DOM10-242 (配列番号2183)、DOM10-243 (配列番号2184)、DOM10-244 (配列番号2185)、DOM10-246 (配列番号2186) 10
)、DOM10-247 (配列番号2187)、DOM10-248 (配列番号2188)、DOM10-252 (配列番号2189)、DOM10-257 (配列番号2190)、DOM10-258 (配列番号2191)、DOM10-262 (配列番号2192)、DOM10-265 (配列番号2193)、DOM10-266 (配列番号2194)、DOM10-274 (配列番号2195)、DOM10-275 (配列番号2196)、DOM10-276 (配列番号2197)、DOM10-277 (配列番号2198)、DOM10-280 (配列番号2199)、DOM10-403 (配列番号2200)、DOM10-405 (配列番号2201)、DOM10-408 (配列番号2202)、DOM10-411 (配列番号2203)、DOM10-412 (配列番号2204)、DOM10-413 (配列番号2205)、DOM10-417 (配列番号2206)、DOM10-419 (配列番号2207)、DOM10-472 (配列番号2208)、DOM10-203 (配列番号2209)、DOM10-205 (配列番号2210)、DOM10-208 (配列番号2211)、DOM10-218 (配列番号2212)、DOM10-219 (配列番号2213)、DOM10-220 (配列番号2214)、DOM10-225 (配列番号2215)、DOM10-228 (配列番号2216)、DOM10-229 (配列番号2217) 20
)、DOM10-230 (配列番号2218)、DOM10-231 (配列番号2219)、DOM10-268 (配列番号2220)、DOM10-201 (配列番号2221)、DOM10-202 (配列番号2222)、DOM10-204 (配列番号2223)、DOM10-206 (配列番号2224)、DOM10-207 (配列番号2225)、DOM10-209 (配列番号2226)、DOM10-210 (配列番号2227)、DOM10-211 (配列番号2228)、DOM10-213 (配列番号2229)、DOM10-214 (配列番号2230)、DOM10-215 (配列番号2231)、DOM10-216 (配列番号2232)、DOM10-217 (配列番号2233)、DOM10-221 (配列番号2234)、DOM10-223 (配列番号2235)、DOM10-224 (配列番号2236)、DOM10-227 (配列番号2237)、DOM10-232 (配列番号2238)、DOM10-267 (配列番号2239)、DOM10-270 (配列番号2240)、DOM10-275-1 (配列番号2241)、DOM10-276-2 (配列番号2242)、DOM10-276-3 (配列番号2243)、DOM10-275-3 (配列番号2244)、DOM10-277-2 (配列番号2245)、DOM10-277-3 (配列番号2246)、DOM10-273-1 (配列番号2247) 30
)、DOM10-273-2 (配列番号2248)、DOM10-275-2 (配列番号2249)、DOM10-275-4 (配列番号2250)、DOM10-276-1 (配列番号2251)、DOM10-276-4 (配列番号2252)、DOM10-277-1 (配列番号2253)、DOM10-275-13 (配列番号2254)、DOM10-275-15 (配列番号2255)、DOM10-275-20 (配列番号2256)、DOM10-275-8 (配列番号2257)、DOM10-276-13 (配列番号2258)、DOM10-276-14 (配列番号2259)、DOM10-276-15 (配列番号2260)、DOM10-276-17 (配列番号2261)、DOM10-276-7 (配列番号2262)、DOM10-276-8 (配列番号2263)、DOM10-275-11 (配列番号2264)、DOM10-275-12 (配列番号2265)、DOM10-275-14 (配列番号2266)、DOM10-275-16 (配列番号2267)、DOM10-275-17 (配列番号2268)、DOM10-275-5 (配列番号2269)、DOM10-275-6 (配列番号2270)、DOM10-275-7 (配列番号2271)、DOM10-275-9 (配列番号2272)、DOM10-276-10 (配列番号2273)、DOM10-276-11 (配列番号2274)、DOM10-276-12 (配列番号2275) 40
)、DOM10-276-16 (配列番号2276)、DOM10-276-5 (配列番号2277)、DOM10-276-6 (配列番号2278)、DOM10-276-9 (配列番号2279)、DOM10-212 (配列番号2280)、DOM10-53-424 (配列番号2281)、DOM10-53-425 (配列番号2282)、DOM10-53-426 (配列番号2283)、DOM10-53-422 (配列番号2284)、DOM10-53-423 (配列番号2285)、DOM10-53-613 (配列番号2286)、DOM10-53-517 (配列番号2287)、DOM10-53-519 (配列番号2288)、DOM10-53-520 (配列番号2289)、DOM10-53-521 (配列番号2290)、DOM10-53-522 (配列番号2291)、DOM10-53-526 (配列番号2292)、DOM10-53-527 (配列番号2293)、DOM10-53-528 (配列番号2294)、DOM10-53-518 (配列番号2295)、DOM10-53-523 (配列番号2296)、DOM10-53-524 (配列番号2297)、DOM10-53-525 (配列番号2298)、DOM10-53-601 (配列番号2299)、DOM10-53-602 (配列番号2300)、DOM10-53-605 (配列番号2301)、DOM10-53-606 (配列番号2302)、DOM10-53-607 (50

配列番号2303)、DOM10-53-608 (配列番号2304)、DOM10-53-609 (配列番号2305)、DOM10-53-610 (配列番号2306)、DOM10-53-611 (配列番号2307)、DOM10-53-612 (配列番号2308)、DOM10-53-603 (配列番号2309)、DOM10-53-604 (配列番号2310)、DOM10-53-429 (配列番号2311)、DOM10-53-432 (配列番号2312)、DOM10-53-433 (配列番号2313)、DOM10-53-435 (配列番号2314)、DOM10-53-430 (配列番号2315)、DOM10-53-431 (配列番号2316)、DOM10-53-434 (配列番号2317)、DOM10-53-436 (配列番号2318)、DOM10-53-437 (配列番号2319)、DOM10-53-438 (配列番号2320)、DOM10-53-440 (配列番号2321)、DOM10-53-439 (配列番号2322)、DOM10-53-441 (配列番号2323)、DOM10-53-442 (配列番号2324)、DOM10-53-443 (配列番号2325)、DOM10-53-444 (配列番号2326)、DOM10-53-445 (配列番号2327)、DOM10-53-446 (配列番号2328)、DOM10-53-447 (配列番号2329)、DOM10-53-449 (配列番号2330)、DOM10-53-448 (配列番号2331)、DOM10-53-450 (配列番号2332)、DOM10-53-451 (配列番号2333)、DOM10-53-452 (配列番号2334)、DOM10-53-453 (配列番号2335)、DOM10-53-454 (配列番号2336)、DOM10-53-455 (配列番号2337)、DOM10-53-456 (配列番号2338)、DOM10-53-457 (配列番号2339)、DOM10-53-458 (配列番号2340)、DOM10-53-459 (配列番号2341)、DOM10-53-461 (配列番号2342)、DOM10-53-462 (配列番号2343)、DOM10-53-465 (配列番号2344)、DOM10-53-466 (配列番号2345)、DOM10-53-467 (配列番号2346)、DOM10-53-468 (配列番号2347)、DOM10-53-460 (配列番号2348)、DOM10-53-463 (配列番号2349)、DOM10-53-464 (配列番号2350)、DOM10-53-469 (配列番号2351)、DOM10-53-471 (配列番号2352)、DOM10-53-470 (配列番号2353)、DOM10-53-533 (配列番号2354)、DOM10-53-534 (配列番号2355)、DOM10-53-535 (配列番号2356)、DOM10-53-537 (配列番号2357)、DOM10-53-538 (配列番号2358)、DOM10-53-539 (配列番号2359)、DOM10-53-540 (配列番号2360)、DOM10-53-531 (配列番号2361)、DOM10-53-532 (配列番号2362)、DOM10-53-536 (配列番号2363)、DOM10-53-542 (配列番号2364)、DOM10-53-541 (配列番号2365)、DOM10-53-473 (配列番号2366)、DOM10-53-472 (配列番号2367)、DOM10-53-475 (配列番号2368)、DOM10-53-474 (配列番号2369)、DOM10-53-543 (配列番号2370)、DOM10-53-544 (配列番号2371)、DOM10-53-545 (配列番号2372)、DOM10-53-548 (配列番号2373)、DOM10-53-546 (配列番号2374)、DOM10-53-549 (配列番号2375)、DOM10-53-547 (配列番号2376)、DOM10-53-550 (配列番号2377)、DOM10-53-551 (配列番号2378)、DOM10-53-560 (配列番号2379)、DOM10-53-565 (配列番号2380)、DOM10-53-559 (配列番号2381)、DOM10-53-561 (配列番号2382)、DOM10-53-562 (配列番号2383)、DOM10-53-563 (配列番号2384)、DOM10-53-564 (配列番号2385)、DOM10-53-566 (配列番号2386)、DOM10-53-554 (配列番号2387)、DOM10-53-552 (配列番号2388)、DOM10-53-553 (配列番号2389)、DOM10-53-558 (配列番号2390)、DOM10-53-556 (配列番号2391)、およびDOM10-53-557 (配列番号2392)。

【0250】

他の実施形態で、単離された核酸および／または組換え核酸は、本明細書に記載したような、IL-4に対する結合特異性を有するリガンドをコードする核酸を含む。前記核酸は、以下よりなる群から選択される抗IL-4 dAbをコードする核酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の核酸配列同一性を有する核酸配列を含む：DOM9-15 (配列番号1)、DOM9-17 (配列番号2)、DOM9-23 (配列番号3)、DOM9-24 (配列番号4)、DOM9-25 (配列番号5)、DOM9-27 (配列番号6)、DOM9-28 (配列番号7)、DOM9-29 (配列番号8)、DOM9-30 (配列番号9)、DOM9-31 (配列番号10)、DOM9-32 (配列番号11)、DOM9-33 (配列番号12)、DOM9-50 (配列番号13)、DOM9-57 (配列番号14)、DOM9-59 (配列番号15)、DOM9-63 (配列番号16)、DOM9-67 (配列番号17)、DOM9-68 (配列番号18)、DOM9-70 (配列番号19)、DOM9-79 (配列番号20)、DOM9-82 (配列番号21)、DOM9-86 (配列番号22)、DOM9-94 (配列番号23)、DOM9-108 (配列番号24)、DOM9-112 (配列番号25)、DOM9-112-1 (配列番号26)、DOM9-112-2 (配列番号27)、DOM9-112-3 (配列番号28)、DOM9-112-4 (配列番号29)、DOM9-112-5 (配列番号30)、DOM9-112-6 (配列番号31)、DOM9-112-7 (配列番号32)、DOM9-112-8 (配列番号33)、DOM9-112-9 (配列番号34)、DOM9-112-10 (配列番号35)

)、DOM9-112-11 (配列番号36)、DOM9-112-12 (配列番号37)、DOM9-112-13 (配列番号38)
、DOM9-112-14 (配列番号39)、DOM9-112-15 (配列番号40)、DOM9-112-16 (配列番号41)、
DOM9-112-17 (配列番号42)、DOM9-112-18 (配列番号43)、DOM9-112-19 (配列番号44)、DO
M9-112-20 (配列番号45)、DOM9-112-21 (配列番号46)、DOM9-112-22 (配列番号47)、DOM9
-112-23 (配列番号48)、DOM9-112-25 (配列番号49)、DOM9-112-81 (配列番号50)、DOM9-1
12-82 (配列番号51)、DOM9-112-83 (配列番号52)、DOM9-112-84 (配列番号53)、DOM9-112
-85 (配列番号54)、DOM9-112-86 (配列番号55)、DOM9-112-87 (配列番号56)、DOM9-112-8
8 (配列番号57)、DOM9-112-89 (配列番号58)、DOM9-112-90 (配列番号59)、DOM9-112-91
(配列番号60)、DOM9-112-92 (配列番号61)、DOM9-112-93 (配列番号62)、DOM9-112-94 (
配列番号63)、DOM9-112-95 (配列番号64)、DOM9-112-96 (配列番号65)、DOM9-112-97 (配
列番号66)、DOM9-112-98 (配列番号67)、DOM9-112-99 (配列番号68)、DOM9-112-100 (配
列番号69)、DOM9-112-101 (配列番号70)、DOM9-112-102 (配列番号71)、DOM9-112-103 (
配列番号72)、DOM9-112-104 (配列番号73)、DOM9-112-105 (配列番号74)、DOM9-112-106
(配列番号75)、DOM9-112-107 (配列番号76)、DOM9-112-108 (配列番号77)、DOM9-112-109
(配列番号78)、DOM9-112-110 (配列番号79)、DOM9-112-111 (配列番号80)、DOM9-112-11
2 (配列番号81)、DOM9-112-113 (配列番号82)、DOM9-112-114 (配列番号83)、DOM9-112-1
15 (配列番号84)、DOM9-112-116 (配列番号85)、DOM9-112-117 (配列番号86)、DOM9-112-
118 (配列番号87)、DOM9-112-119 (配列番号88)、DOM9-112-120 (配列番号89)、DOM9-112
-121 (配列番号90)、DOM9-112-122 (配列番号91)、DOM9-112-123 (配列番号92)、DOM9-11
2-124 (配列番号93)、DOM9-112-125 (配列番号94)、DOM9-112-126 (配列番号95)、DOM9-1
12-127 (配列番号96)、DOM9-112-128 (配列番号97)、DOM9-112-134 (配列番号98)、DOM9-
112-135 (配列番号99)、DOM9-112-136 (配列番号100)、DOM9-112-137 (配列番号101)、DO
M9-112-138 (配列番号102)、DOM9-112-140 (配列番号103)、DOM9-112-141 (配列番号104)
、DOM9-112-142 (配列番号105)、DOM9-112-143 (配列番号106)、DOM9-112-144 (配列番号
107)、DOM9-112-145 (配列番号108)、DOM9-112-146 (配列番号109)、DOM9-112-147 (配列
番号110)、DOM9-112-148 (配列番号111)、DOM9-112-149 (配列番号112)、DOM9-112-150 (
配列番号113)、DOM9-112-151 (配列番号114)、DOM9-112-152 (配列番号115)、DOM9-112-1
53 (配列番号116)、DOM9-112-154 (配列番号117)、DOM9-112-155 (配列番号118)、DOM9-1
12-156 (配列番号119)、DOM9-112-157 (配列番号120)、DOM9-112-158 (配列番号121)、DO
M9-112-159 (配列番号122)、DOM9-112-160 (配列番号123)、DOM9-112-161 (配列番号124)
、DOM9-112-162 (配列番号125)、DOM9-112-163 (配列番号126)、DOM9-112-164 (配列番号
127)、DOM9-112-165 (配列番号128)、DOM9-112-166 (配列番号129)、DOM9-112-167 (配列
番号130)、DOM9-112-168 (配列番号131)、DOM9-112-169 (配列番号132)、DOM9-112-170 (
配列番号133)、DOM9-112-171 (配列番号134)、DOM9-112-172 (配列番号135)、DOM9-112-1
73 (配列番号136)、DOM9-112-174 (配列番号137)、DOM9-112-175 (配列番号138)、DOM9-1
12-176 (配列番号139)、DOM9-112-177 (配列番号140)、DOM9-112-178 (配列番号141)、DO
M9-112-179 (配列番号142)、DOM9-112-180 (配列番号143)、DOM9-112-181 (配列番号144)
、DOM9-112-182 (配列番号145)、DOM9-112-183 (配列番号146)、DOM9-112-184 (配列番号
147)、DOM9-112-185 (配列番号148)、DOM9-112-186 (配列番号149)、DOM9-112-187 (配列
番号150)、DOM9-112-188 (配列番号151)、DOM9-112-189 (配列番号152)、DOM9-112-190 (
配列番号153)、DOM9-112-191 (配列番号154)、DOM9-112-192 (配列番号155)、DOM9-112-1
93 (配列番号156)、DOM9-112-194 (配列番号157)、DOM9-112-195 (配列番号158)、DOM9-1
12-196 (配列番号159)、DOM9-112-197 (配列番号160)、DOM9-112-198 (配列番号161)、DO
M9-112-199 (配列番号162)、DOM9-112-200 (配列番号163)、DOM9-112-201 (配列番号164)
、DOM9-112-202 (配列番号165) DOM9-120 (配列番号166)、DOM9-121 (配列番号167)、DOM
9-122 (配列番号168)、DOM9-123 (配列番号169)、DOM9-124 (配列番号170)、DOM9-125 (
配列番号171)、DOM9-128 (配列番号172)、DOM9-134 (配列番号173)、DOM9-136 (配列番号
174)、DOM9-26 (配列番号349)、DOM9-35 (配列番号350)、DOM9-36 (配列番号351)、DOM9-
37 (配列番号352)、DOM9-38 (配列番号353)、DOM9-39 (配列番号354)、DOM9-40 (配列番
号355)、DOM9-41 (配列番号356)、DOM9-43 (配列番号357)、DOM9-44 (配列番号358)、DOM

9-44-500 (配列番号359)、DOM9-44-501 (配列番号360)、DOM9-44-502 (配列番号361)、DOM9-44-503 (配列番号362)、DOM9-44-504 (配列番号363)、DOM9-44-505 (配列番号364)、DOM9-44-506 (配列番号365)、DOM9-44-507 (配列番号366)、DOM9-44-509 (配列番号367)、DOM9-44-510 (配列番号368)、DOM9-44-511 (配列番号369)、DOM9-44-512 (配列番号370)、DOM9-44-513 (配列番号371)、DOM9-44-514 (配列番号372)、DOM9-44-515 (配列番号373)、DOM9-44-516 (配列番号374)、DOM9-44-517 (配列番号375)、DOM9-44-518 (配列番号376)、DOM9-44-519 (配列番号377)、DOM9-44-520 (配列番号378)、DOM9-44-521 (配列番号379)、DOM9-44-522 (配列番号380)、DOM9-44-523 (配列番号381)、DOM9-44-524 (配列番号382)、DOM9-44-525 (配列番号383)、DOM9-44-526 (配列番号384)、DOM9-44-527 (配列番号385)、DOM9-44-528 (配列番号386)、DOM9-44-529 (配列番号387)、DOM9-44-530 (配列番号388)、DOM9-44-531 (配列番号389)、DOM9-44-532 (配列番号390)、DOM9-44-533 (配列番号391)、DOM9-44-534 (配列番号392)、DOM9-44-535 (配列番号393)、DOM9-44-536 (配列番号394)、DOM9-44-537 (配列番号395)、DOM9-44-538 (配列番号396)、DOM9-44-539 (配列番号397)、DOM9-44-540 (配列番号398)、DOM9-44-541 (配列番号399)、DOM9-44-542 (配列番号400)、DOM9-44-543 (配列番号401)、DOM9-44-544 (配列番号402)、DOM9-44-545 (配列番号403)、DOM9-44-546 (配列番号404)、DOM9-44-547 (配列番号405)、DOM9-44-548 (配列番号406)、DOM9-44-549 (配列番号407)、DOM9-44-550 (配列番号408)、DOM9-44-551 (配列番号409)、DOM9-44-552 (配列番号410)、DOM9-44-553 (配列番号411)、DOM9-44-554 (配列番号412)、DOM9-44-555 (配列番号413)、DOM9-44-556 (配列番号414)、DOM9-44-557 (配列番号415)、DOM9-44-558 (配列番号416)、DOM9-44-559 (配列番号417)、DOM9-44-560 (配列番号418)、DOM9-44-561 (配列番号419)、DOM9-44-562 (配列番号420)、DOM9-44-563 (配列番号421)、DOM9-44-564 (配列番号422)、DOM9-44-565 (配列番号423)、DOM9-44-566 (配列番号424)、DOM9-44-625 (配列番号425)、DOM9-44-626 (配列番号426)、DOM9-44-627 (配列番号427)、DOM9-44-628 (配列番号428)、DOM9-44-629 (配列番号429)、DOM9-44-630 (配列番号430)、DOM9-44-631 (配列番号431)、DOM9-44-632 (配列番号432)、DOM9-44-633 (配列番号433)、DOM9-44-634 (配列番号434)、DOM9-44-636 (配列番号435)、DOM9-44-637 (配列番号436)、DOM9-44-639 (配列番号437)、DOM9-44-640 (配列番号438)、DOM9-44-641 (配列番号439)、DOM9-44-642 (配列番号440)、DOM9-44-643 (配列番号441)、DOM9-44-644 (配列番号442)、DOM9-45 (配列番号443)、DOM9-46 (配列番号444)、DOM9-47 (配列番号445)、DOM9-48 (配列番号446)、DOM9-143 (配列番号447)、DOM9-144 (配列番号448)、DOM9-146 (配列番号449)、DOM9-152 (配列番号450)、DOM9-155 (配列番号451)、DOM9-155-001 (配列番号452)、DOM9-155-3 (配列番号453)、DOM9-155-5 (配列番号454)、DOM9-155-8 (配列番号455)、DOM9-155-9 (配列番号456)、DOM9-155-11 (配列番号457)、DOM9-155-13 (配列番号458)、DOM9-155-14 (配列番号459)、DOM9-155-17 (配列番号460)、DOM9-155-19 (配列番号461)、DOM9-155-20 (配列番号462)、DOM9-155-22 (配列番号463)、DOM9-155-23 (配列番号464)、DOM9-155-24 (配列番号465)、DOM9-155-25 (配列番号466)、DOM9-155-26 (配列番号467)、DOM9-155-27 (配列番号468)、DOM9-155-28 (配列番号469)、DOM9-155-29 (配列番号470)、DOM9-155-30 (配列番号471)、DOM9-155-31 (配列番号472)、DOM9-155-32 (配列番号473)、DOM9-155-33 (配列番号474)、DOM9-155-34 (配列番号475)、DOM9-155-35 (配列番号476)、DOM9-155-36 (配列番号477)、DOM9-155-37 (配列番号478)、DOM9-155-38 (配列番号479)、DOM9-155-39 (配列番号480)、DOM9-155-41 (配列番号481)、DOM9-155-42 (配列番号482)、DOM9-155-43 (配列番号483)、DOM9-155-44 (配列番号484)、DOM9-155-45 (配列番号485)、DOM9-155-46 (配列番号486)、DOM9-155-47 (配列番号487)、DOM9-155-48 (配列番号488)、DOM9-155-49 (配列番号489)、DOM9-155-50 (配列番号490)、DOM9-155-51 (配列番号491)、DOM9-155-52 (配列番号492)、DOM9-155-53 (配列番号493)、DOM9-158 (配列番号494)、DOM9-160 (配列番号495)、DOM9-161 (配列番号496)、DOM9-162 (配列番号497)、DOM9-163 (配列番号498)、およびDOM9-164 (配列番号499)。核酸配列同一性は、選択された抗IL-4 dAbをコードする核酸配列の全長にわたって測定されることが好ましい。

【0251】

10

20

30

40

50

他の実施形態で、単離された核酸および／または組換え核酸は、本明細書に記載したような、IL-4に対する結合特異性を有するリガンドをコードする核酸を含む。前記核酸は、以下よりなる群から選択される抗IL-4 dAbをコードする核酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の核酸配列同一性を有する核酸配列を含む：DOM9-155-77 (配列番号2393)、DOM9-155-78 (配列番号2394)、DOM9-112-204 (配列番号2395)、DOM9-112-205 (配列番号2396)、DOM9-112-206 (配列番号2397)、DOM9-112-207 (配列番号2398)、DOM9-112-208 (配列番号2399)、DOM9-112-209 (配列番号2400)、DOM9-112-210 (配列番号2401)、DOM9-112-211 (配列番号2402)、DOM9-112-212 (配列番号2403)、DOM9-112-213 (配列番号2404)、DOM9-112-214 (配列番号2405)、DOM9-112-215 (配列番号2406)、DOM9-112-216 (配列番号2407)、DOM9-112-217 (配列番号2408)、DOM9-112-218 (配列番号2409)、DOM9-112-219 (配列番号2410)、DOM9-112-220 (配列番号2411)、DOM9-112-221 (配列番号2412)、DOM9-112-222 (配列番号2413)、DOM9-112-223 (配列番号2414)、DOM9-112-224 (配列番号2415)、DOM9-112-225 (配列番号2416)、DOM9-112-226 (配列番号2417)、DOM9-112-227 (配列番号2418)、DOM9-112-228 (配列番号2419)、DOM9-112-229 (配列番号2420)、DOM9-112-230 (配列番号2421)、DOM9-112-231 (配列番号2422)、DOM9-112-233 (配列番号2423)、DOM9-112-232 (配列番号2424)、およびDOM9-112-234 (配列番号2425)。

【0252】

他の実施形態で、単離された核酸および／または組換え核酸は、本明細書に記載したような、IL-13に対する結合特異性を有するリガンドをコードする核酸配列を含む。前記核酸は、以下よりなる群から選択される抗IL-13 dAbをコードする核酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の核酸配列同一性を有する核酸配列を含む：DOM10-53 (配列番号651)、DOM10-53-1 (配列番号652)、DOM10-53-2 (配列番号653)、DOM10-53-3 (配列番号654)、DOM10-53-4 (配列番号655)、DOM10-53-5 (配列番号656)、DOM10-53-6 (配列番号657)、DOM10-53-7 (配列番号658)、DOM10-53-8 (配列番号659)、DOM10-53-9 (配列番号660)、DOM10-53-10 (配列番号661)、DOM10-53-11 (配列番号662)、DOM10-53-12 (配列番号663)、DOM10-53-13 (配列番号664)、DOM10-53-14 (配列番号665)、DOM10-53-15 (配列番号666)、DOM10-53-16 (配列番号667)、DOM10-53-17 (配列番号668)、DOM10-53-18 (配列番号669)、DOM10-53-19 (配列番号670)、DOM10-53-20 (配列番号671)、DOM10-53-21 (配列番号672)、DOM10-53-122 (配列番号673)、DOM10-53-123 (配列番号674)、DOM10-53-24 (配列番号675)、DOM10-53-25 (配列番号676)、DOM10-53-26 (配列番号677)、DOM10-53-27 (配列番号678)、DOM10-53-28 (配列番号679)、DOM10-53-29 (配列番号680)、DOM10-53-30 (配列番号681)、DOM10-53-31 (配列番号682)、DOM10-53-32 (配列番号683)、DOM10-53-43 (配列番号684)、DOM10-53-44 (配列番号685)、DOM10-53-45 (配列番号686)、DOM10-53-46 (配列番号687)、DOM10-53-47 (配列番号688)、DOM10-53-48 (配列番号689)、DOM10-53-49 (配列番号690)、DOM10-53-50 (配列番号691)、DOM10-53-51 (配列番号692)、DOM10-53-52 (配列番号693)、DOM10-53-53 (配列番号694)、DOM10-53-54 (配列番号695)、DOM10-53-55 (配列番号696)、DOM10-53-56 (配列番号697)、DOM10-53-57 (配列番号698)、DOM10-53-59 (配列番号699)、DOM10-53-60 (配列番号700)、DOM10-53-61 (配列番号701)、DOM10-53-62 (配列番号702)、DOM10-53-63 (配列番号703)、DOM10-53-64 (配列番号704)、DOM10-53-65 (配列番号705)、DOM10-53-66 (配列番号706)、DOM10-53-67 (配列番号707)、DOM10-53-68 (配列番号708)、DOM10-53-69 (配列番号709)、DOM10-53-70 (配列番号710)、DOM10-53-71 (配列番号711)、DOM10-53-72 (配列番号712)、DOM10-53-73 (配列番号713)、DOM10-53-74 (配列番号714)、DOM10-53-75 (配列番号715)、DOM10-53-76 (配列番号716)、DOM10-53-77 (配列番号717)、DOM10-53-78 (配列番号718)、DOM10-53-79 (配列番号719)、DOM10-53-80 (配列番号720)、DOM10-53-81 (配列番号721)。

50

0-53-315 (配列番号865)、DOM10-53-316 (配列番号866)、DOM10-53-317 (配列番号867)、
DOM10-53-318 (配列番号868)、DOM10-53-319 (配列番号869)、DOM10-53-320 (配列番号87
0)、DOM10-53-321 (配列番号871)、DOM10-53-322 (配列番号872)、DOM10-53-323 (配列番
号873)、DOM10-53-324 (配列番号874)、DOM10-53-325 (配列番号875)、DOM10-53-326 (配
列番号876)、DOM10-53-327 (配列番号877)、DOM10-53-328 (配列番号878)、DOM10-53-329
(配列番号879)、DOM10-53-330 (配列番号880)、DOM10-53-331 (配列番号881)、DOM10-53
-333 (配列番号882)、DOM10-53-334 (配列番号883)、DOM10-53-336 (配列番号884)、DOM1
0-53-337 (配列番号885)、DOM10-53-338 (配列番号886)、DOM10-53-339 (配列番号887)、
DOM10-53-340 (配列番号888)、DOM10-53-341 (配列番号889)、DOM10-53-342 (配列番号89
0)、DOM10-53-343 (配列番号891)、DOM10-53-344 (配列番号892)、DOM10-53-345 (配列番
号893)、DOM10-53-346 (配列番号894)、DOM10-53-347 (配列番号895)、DOM10-53-348 (配
列番号896)、DOM10-53-349 (配列番号897)、DOM10-53-350 (配列番号898)、DOM10-53-351
(配列番号899)、DOM10-53-352 (配列番号900)、DOM10-53-353 (配列番号901)、DOM10-53
-354 (配列番号902)、DOM10-53-355 (配列番号903)、DOM10-53-356 (配列番号904)、DOM
10-53-357 (配列番号905)、DOM10-53-358 (配列番号906)、DOM10-53-359 (配列番号907)
、DOM10-53-360 (配列番号908)、DOM10-53-361 (配列番号909)、DOM10-53-362 (配列番号
910)、DOM10-53-363 (配列番号911)、DOM10-53-364 (配列番号912)、DOM10-53-365 (配列
番号913)、DOM10-53-366 (配列番号914)、DOM10-53-367 (配列番号915)、DOM10-53-368 (
配列番号916)、DOM10-53-369 (配列番号917)、DOM10-53-370 (配列番号918)、DOM10-53-3
71 (配列番号919)、DOM10-53-372 (配列番号920)、DOM10-53-373 (配列番号921)、DOM10-
53-374 (配列番号922)、DOM10-53-375 (配列番号923)、DOM10-53-376 (配列番号924)、DO
M10-53-377 (配列番号925)、DOM10-53-378 (配列番号926)、DOM10-53-379 (配列番号927)
、DOM10-53-380 (配列番号928)、DOM10-53-381 (配列番号929)、DOM10-53-382 (配列番号
930)、DOM10-53-383 (配列番号931)、DOM10-53-384 (配列番号932)、DOM10-53-385 (配列
番号933)、DOM10-53-386 (配列番号934)、DOM10-53-387 (配列番号935)、DOM10-53-388 (
配列番号936)、DOM10-53-389 (配列番号937)、DOM10-53-390 (配列番号938)、DOM10-53-3
91 (配列番号939)、DOM10-53-392 (配列番号940)、DOM10-53-393 (配列番号941)、DOM10-
53-394 (配列番号942)、DOM10-53-395 (配列番号943)、DOM10-53-396 (配列番号944)、DO
M10-53-400 (配列番号945)、DOM10-53-401 (配列番号946)、DOM10-53-402 (配列番号947)
、DOM10-53-403 (配列番号948)、DOM10-53-404 (配列番号949)、DOM10-53-405 (配列番号
950)、DOM10-53-406 (配列番号951)、DOM10-53-407 (配列番号952)、DOM10-53-408 (配列
番号953)、DOM10-53-409 (配列番号954)、DOM10-53-410 (配列番号955)、DOM10-53-411 (
配列番号956)、DOM10-53-412 (配列番号957)、DOM10-53-413 (配列番号958)、DOM10-53-4
14 (配列番号959)、DOM10-53-415 (配列番号960)、DOM10-53-416 (配列番号961)、DOM10-
53-417 (配列番号962)、DOM10-53-418 (配列番号963)、DOM10-53-419 (配列番号964)、DO
M10-53-420 (配列番号965)、DOM10-53-421 (配列番号966)、DOM10-168 (配列番号1283)、
DOM10-169 (配列番号1284)、DOM10-176 (配列番号1285)、DOM10-176-1 (配列番号1286)、
DOM10-176-2 (配列番号1287)、DOM10-176-3 (配列番号1288)、DOM10-176-4 (配列番号128
9)、DOM10-176-5 (配列番号1290)、DOM10-176-6 (配列番号1291)、DOM10-176-23 (配列番
号1292)、DOM10-176-24 (配列番号1293)、DOM10-176-25 (配列番号1294)、DOM10-176-26
(配列番号1295)、DOM10-176-27 (配列番号1296)、DOM10-176-28 (配列番号1297)、DOM10-
176-29 (配列番号1298)、DOM10-176-30 (配列番号1299)、DOM10-176-31 (配列番号1300)
、DOM10-176-32 (配列番号1301)、DOM10-176-33 (配列番号1302)、DOM10-176-34 (配列番
号1303)、DOM10-176-35 (配列番号1304)、DOM10-176-36 (配列番号1305)、DOM10-176-37
(配列番号1306)、DOM10-176-38 (配列番号1307)、DOM10-176-39 (配列番号1308)、DOM10-
176-40 (配列番号1309)、DOM10-176-101 (配列番号1310)、DOM10-176-102 (配列番号1311
)、DOM10-176-103 (配列番号1312)、DOM10-176-104 (配列番号1313)、DOM10-176-105 (配
列番号1314)、DOM10-176-106 (配列番号1315)、DOM10-176-107 (配列番号1316)、DOM10-1
76-108 (配列番号1317)、DOM10-176-109 (配列番号1318)、DOM10-176-110 (配列番号1319
)、DOM10-176-111 (配列番号1320)、DOM10-176-112 (配列番号1321)、DOM10-176-113 (配

列序号1322)、DOM10-176-114 (配列番号1323)、DOM10-176-115 (配列番号1324)、DOM10-1
76-116 (配列番号1325)、DOM10-176-117 (配列番号1326)、DOM10-176-500 (配列番号1327
)、DOM10-176-501 (配列番号1328)、DOM10-176-502 (配列番号1329)、DOM10-176-503 (配
列番号1330)、DOM10-176-504 (配列番号1331)、DOM10-176-505 (配列番号1332)、DOM10-1
76-506 (配列番号1333)、DOM10-176-507 (配列番号1334)、DOM10-176-508 (配列番号1335
)、DOM10-176-509 (配列番号1336)、DOM10-176-510 (配列番号1337)、DOM10-176-511 (配
列番号1338)、DOM10-176-512 (配列番号1339)、DOM10-176-513 (配列番号1340)、DOM10-1
76-514 (配列番号1341)、DOM10-176-515 (配列番号1342)、DOM10-176-516 (配列番号1343
)、DOM10-176-517 (配列番号1344)、DOM10-176-518 (配列番号1345)、DOM10-176-519 (配
列番号1346)、DOM10-176-520 (配列番号1347)、DOM10-176-521 (配列番号1348)、DOM10-1
76-522 (配列番号1349)、DOM10-176-523 (配列番号1350)、DOM10-176-524 (配列番号1351
)、DOM10-176-525 (配列番号1352)、DOM10-176-526 (配列番号1353)、DOM10-176-527 (配
列番号1354)、DOM10-176-528 (配列番号1355)、DOM10-176-529 (配列番号1356)、DOM10-1
76-530 (配列番号1357)、DOM10-176-531 (配列番号1358)、DOM10-176-532 (配列番号1359
)、DOM10-176-533 (配列番号1360)、DOM10-176-534 (配列番号1361)、DOM10-176-535 (配
列番号1362)、DOM10-176-536 (配列番号1363)、DOM10-176-537 (配列番号1364)、DOM10-1
76-538 (配列番号1365)、DOM10-176-539 (配列番号1366)、DOM10-176-540 (配列番号1367
)、DOM10-176-541 (配列番号1368)、DOM10-176-542 (配列番号1369)、DOM10-176-543 (配
列番号1370)、DOM10-176-544 (配列番号1371)、DOM10-176-545 (配列番号1372)、DOM10-1
76-546 (配列番号1373)、DOM10-176-547 (配列番号1374)、DOM10-176-548 (配列番号1375
)、DOM10-176-549 (配列番号1376)、DOM10-176-550 (配列番号1377)、DOM10-176-551 (配
列番号1378)、DOM10-176-552 (配列番号1379)、DOM10-176-553 (配列番号1380)、DOM10-1
76-554 (配列番号1381)、DOM10-176-555 (配列番号1382)、DOM10-176-556 (配列番号1383
)、DOM10-176-557 (配列番号1384)、DOM10-176-558 (配列番号1385)、DOM10-176-559 (配
列番号1386)、DOM10-176-560 (配列番号1387)、DOM10-176-561 (配列番号1388)、DOM10-1
76-562 (配列番号1389)、DOM10-176-563 (配列番号1390)、DOM10-176-564 (配列番号1391
)、DOM10-176-565 (配列番号1392)、DOM10-176-566 (配列番号1393)、DOM10-176-567 (配
列番号1394)、DOM10-176-568 (配列番号1395)、DOM10-176-569 (配列番号1396)、DOM10-1
76-570 (配列番号1397)、DOM10-176-571 (配列番号1398)、DOM10-176-572 (配列番号1399
)、DOM10-176-573 (配列番号1400)、DOM10-176-574 (配列番号1401)、DOM10-176-575 (配
列番号1402)、DOM10-176-576 (配列番号1403)、DOM10-176-577 (配列番号1404)、DOM10-1
76-578 (配列番号1405)、DOM10-176-579 (配列番号1406)、DOM10-176-580 (配列番号1407
)、DOM10-176-581 (配列番号1408)、DOM10-176-582 (配列番号1409)、DOM10-176-583 (配
列番号1410)、DOM10-176-584 (配列番号1411)、DOM10-176-585 (配列番号1412)、DOM10-1
76-586 (配列番号1413)、DOM10-176-587 (配列番号1414)、DOM10-176-588 (配列番号1415
)、DOM10-176-589 (配列番号1416)、DOM10-176-590 (配列番号1417)、DOM10-176-591 (配
列番号1418)、DOM10-176-592 (配列番号1419)、DOM10-176-593 (配列番号1420)、DOM10-1
76-594 (配列番号1421)、DOM10-176-595 (配列番号1422)、DOM10-176-596 (配列番号1423
)、DOM10-176-597 (配列番号1424)、DOM10-176-598 (配列番号1425)、DOM10-176-599 (配
列番号1426)、DOM10-176-600 (配列番号1427)、DOM10-176-601 (配列番号1428)、DOM10-1
76-602 (配列番号1429)、DOM10-176-603 (配列番号1430)、DOM10-176-604 (配列番号1431
)、DOM10-176-605 (配列番号1432)、DOM10-176-606 (配列番号1433)、DOM10-176-607 (配
列番号1434)、DOM10-176-608 (配列番号1435)、DOM10-176-609 (配列番号1436)、DOM10-1
76-610 (配列番号1437)、DOM10-176-611 (配列番号1438)、DOM10-176-612 (配列番号1439
)、DOM10-176-613 (配列番号1440)、DOM10-176-614 (配列番号1441)、DOM10-176-615 (配
列番号1442)、DOM10-176-616 (配列番号1443)、DOM10-176-617 (配列番号1444)、DOM10-1
76-618 (配列番号1445)、DOM10-176-619 (配列番号1446)、DOM10-176-620 (配列番号1447
)、DOM10-176-621 (配列番号1448)、DOM10-176-622 (配列番号1449)、DOM10-176-623 (配
列番号1450)、DOM10-176-624 (配列番号1451)、DOM10-176-625 (配列番号1452)、DOM10-1
76-626 (配列番号1453)、DOM10-176-627 (配列番号1454)、DOM10-176-628 (配列番号1455

)、DOM10-176-629 (配列番号1456)、DOM10-176-630 (配列番号1457)、DOM10-176-631 (配列番号1458)、DOM10-176-632 (配列番号1459)、DOM10-176-633 (配列番号1460)、DOM10-176-634 (配列番号1461)、DOM10-176-635 (配列番号1462)、DOM10-176-636 (配列番号1463)、DOM10-176-637 (配列番号1464)、DOM10-176-638 (配列番号1465)、DOM10-176-639 (配列番号1466)、DOM10-176-640 (配列番号1467)、DOM10-176-641 (配列番号1468)、DOM10-176-643 (配列番号1469)、DOM10-176-644 (配列番号1470)、DOM10-176-645 (配列番号1471)、DOM10-176-646 (配列番号1472)、DOM10-176-647 (配列番号1473)、DOM10-176-648 (配列番号1474)、DOM10-176-649 (配列番号1475)、DOM10-176-650 (配列番号1476)、DOM10-176-651 (配列番号1477)、DOM10-176-652 (配列番号1478)、DOM10-176-653 (配列番号1479)、DOM10-176-654 (配列番号1480)、DOM10-176-655 (配列番号1481)、DOM10-176-656 (配列番号1482)、DOM10-176-657 (配列番号1483)、DOM10-176-658 (配列番号1484)、DOM10-176-659 (配列番号1485)、DOM10-176-660 (配列番号1486)、DOM10-176-661 (配列番号1487)、DOM10-176-662 (配列番号1488)、DOM10-176-663 (配列番号1489)、DOM10-176-664 (配列番号1490)、DOM10-176-665 (配列番号1491)、DOM10-176-666 (配列番号1492)、DOM10-176-667 (配列番号1493)、DOM10-176-668 (配列番号1494)、DOM10-176-669 (配列番号1495)、DOM10-176-670 (配列番号1496)、DOM10-176-671 (配列番号1497)、DOM10-176-672 (配列番号1498)、DOM10-176-673 (配列番号1499)、DOM10-176-674 (配列番号1500)、DOM10-176-675 (配列番号1501)、DOM10-253 (配列番号1502)、DOM10-255 (配列番号1503)、DOM10-272 (配列番号1504)、DOM10-307 (配列番号1505)、DOM10-319 (配列番号1506)、およびDOM10-319-1 (配列番号1507)。核酸配列同一性は、選択された抗IL-13 dAbをコードする核酸配列の全長にわたって測定されることが好ましい。

10

20

【0253】

他の実施形態で、単離された核酸および／または組換え核酸は、本明細書に記載したような、IL-13に対する結合特異性を有するリガンドをコードする核酸配列を含む。前記核酸は、以下よりなる群から選択される抗IL-13 dAbをコードする核酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の核酸配列同一性を有する核酸配列を含む：DOM10-236 (配列番号1804)、DOM10-238 (配列番号1805)、DOM10-241 (配列番号1806)、DOM10-245 (配列番号1807)、DOM10-249 (配列番号1808)、DOM10-250 (配列番号1809)、DOM10-251 (配列番号1810)、DOM10-254 (配列番号1811)、DOM10-256 (配列番号1812)、DOM10-259 (配列番号1813)、DOM10-260 (配列番号1814)、DOM10-261 (配列番号1815)、DOM10-263 (配列番号1816)、DOM10-264 (配列番号1817)、DOM10-273 (配列番号1818)、DOM10-278 (配列番号1819)、DOM10-279 (配列番号1820)、DOM10-281 (配列番号1821)、DOM10-282 (配列番号1822)、DOM10-283 (配列番号1823)、DOM10-400 (配列番号1824)、DOM10-401 (配列番号1825)、DOM10-402 (配列番号1826)、DOM10-404 (配列番号1827)、DOM10-406 (配列番号1828)、DOM10-407 (配列番号1829)、DOM10-409 (配列番号1830)、DOM10-410 (配列番号1831)、DOM10-414 (配列番号1832)、DOM10-415 (配列番号1833)、DOM10-416 (配列番号1834)、DOM10-418 (配列番号1835)、DOM10-420 (配列番号1836)、DOM10-422 (配列番号1837)、DOM10-423 (配列番号1838)、DOM10-424 (配列番号1839)、DOM10-425 (配列番号1840)、DOM10-426 (配列番号1841)、DOM10-427 (配列番号1842)、DOM10-428 (配列番号1843)、DOM10-429 (配列番号1844)、DOM10-430 (配列番号1845)、DOM10-431 (配列番号1846)、DOM10-432 (配列番号1847)、DOM10-433 (配列番号1848)、DOM10-467 (配列番号1849)、DOM10-468 (配列番号1850)、DOM10-469 (配列番号1851)、DOM10-470 (配列番号1852)、DOM10-234 (配列番号1853)、DOM10-235 (配列番号1854)、DOM10-237 (配列番号1855)、DOM10-239 (配列番号1856)、DOM10-240 (配列番号1857)、DOM10-242 (配列番号1858)、DOM10-243 (配列番号1859)、DOM10-244 (配列番号1860)、DOM10-246 (配列番号1861)、DOM10-247 (配列番号1862)、DOM10-248 (配列番号1863)、DOM10-252 (配列番号1864)、DOM10-257 (配列番号1865)、DOM10-258 (配列番号1866)、DOM10-262 (配列番号1867)、DOM10-265 (配列番号1868)、DOM10-266 (配列番号1869)、DOM10-274 (配列番号1870)

30

40

50

、DOM10-275 (配列番号1871)、DOM10-276 (配列番号1872)、DOM10-277 (配列番号1873)、DOM10-280 (配列番号1874)、DOM10-403 (配列番号1875)、DOM10-405 (配列番号1876)、DOM10-408 (配列番号1877)、DOM10-411 (配列番号1878)、DOM10-412 (配列番号1879)、DOM10-413 (配列番号1880)、DOM10-417 (配列番号1881)、DOM10-419 (配列番号1882)、DOM10-472 (配列番号1883)、DOM10-203 (配列番号1884)、DOM10-205 (配列番号1885)、DOM10-208 (配列番号1886)、DOM10-218 (配列番号1887)、DOM10-219 (配列番号1888)、DOM10-220 (配列番号1889)、DOM10-225 (配列番号1890)、DOM10-228 (配列番号1891)、DOM10-229 (配列番号1892)、DOM10-230 (配列番号1893)、DOM10-231 (配列番号1894)、DOM10-268 (配列番号1895)、DOM10-201 (配列番号1896)、DOM10-202 (配列番号1897)、DOM10-204 (配列番号1898)、DOM10-206 (配列番号1899)、DOM10-207 (配列番号1900)、DOM10-209 (配列番号1901)、DOM10-210 (配列番号1902)、DOM10-211 (配列番号1903)、DOM10-213 (配列番号1904)、DOM10-214 (配列番号1905)、DOM10-215 (配列番号1906)、DOM10-216 (配列番号1907)、DOM10-217 (配列番号1908)、DOM10-221 (配列番号1909)、DOM10-223 (配列番号1910)、DOM10-224 (配列番号1911)、DOM10-227 (配列番号1912)、DOM10-232 (配列番号1913)、DOM10-267 (配列番号1914)、DOM10-270 (配列番号1915)、DOM10-275-1 (配列番号1918)、DOM10-276-2 (配列番号1919)、DOM10-276-3 (配列番号1920)、DOM10-275-3 (配列番号1979)、DOM10-277-2 (配列番号1980)、DOM10-277-3 (配列番号1981)、DOM10-273-1 (配列番号1982)、DOM10-273-2 (配列番号1983)、DOM10-275-2 (配列番号1984)、DOM10-275-4 (配列番号1985)、DOM10-276-1 (配列番号1986)、DOM10-276-4 (配列番号1987)、DOM10-277-1 (配列番号1988)、DOM10-275-13 (配列番号1989)、DOM10-275-15 (配列番号1990)、DOM10-275-20 (配列番号1991)、DOM10-275-8 (配列番号1992)、DOM10-276-13 (配列番号1993)、DOM10-276-14 (配列番号1994)、DOM10-276-15 (配列番号1995)、DOM10-276-17 (配列番号1996)、DOM10-276-7 (配列番号1997)、DOM10-276-8 (配列番号1998)、DOM10-275-11 (配列番号1999)、DOM10-275-12 (配列番号2000)、DOM10-275-14 (配列番号2001)、DOM10-275-16 (配列番号2002)、DOM10-275-17 (配列番号2003)、DOM10-275-5 (配列番号2004)、DOM10-275-6 (配列番号2005)、DOM10-275-7 (配列番号2006)、DOM10-275-9 (配列番号2007)、DOM10-276-10 (配列番号2008)、DOM10-276-11 (配列番号2009)、DOM10-276-12 (配列番号2010)、DOM10-276-16 (配列番号2011)、DOM10-276-5 (配列番号2012)、DOM10-276-6 (配列番号2013)、DOM10-276-9 (配列番号2014)、DOM10-212 (配列番号2016)、DOM10-53-424 (配列番号2017)、DOM10-53-425 (配列番号2018)、DOM10-53-426 (配列番号2019)、DOM10-53-422 (配列番号2020)、DOM10-53-423 (配列番号2021)、DOM10-53-613 (配列番号2022)、DOM10-53-517 (配列番号2023)、DOM10-53-519 (配列番号2024)、DOM10-53-520 (配列番号2025)、DOM10-53-521 (配列番号2026)、DOM10-53-522 (配列番号2027)、DOM10-53-526 (配列番号2028)、DOM10-53-527 (配列番号2029)、DOM10-53-528 (配列番号2030)、DOM10-53-518 (配列番号2031)、DOM10-53-523 (配列番号2032)、DOM10-53-524 (配列番号2033)、DOM10-53-525 (配列番号2034)、DOM10-53-601 (配列番号2035)、DOM10-53-602 (配列番号2036)、DOM10-53-605 (配列番号2037)、DOM10-53-606 (配列番号2038)、DOM10-53-607 (配列番号2039)、DOM10-53-608 (配列番号2040)、DOM10-53-609 (配列番号2041)、DOM10-53-610 (配列番号2042)、DOM10-53-611 (配列番号2043)、DOM10-53-612 (配列番号2044)、DOM10-53-603 (配列番号2045)、DOM10-53-604 (配列番号2046)、DOM10-53-429 (配列番号2047)、DOM10-53-432 (配列番号2048)、DOM10-53-433 (配列番号2049)、DOM10-53-435 (配列番号2050)、DOM10-53-430 (配列番号2051)、DOM10-53-431 (配列番号2052)、DOM10-53-434 (配列番号2053)、DOM10-53-436 (配列番号2054)、DOM10-53-437 (配列番号2055)、DOM10-53-438 (配列番号2056)、DOM10-53-440 (配列番号2057)、DOM10-53-439 (配列番号2058)、DOM10-53-441 (配列番号2059)、DOM10-53-442 (配列番号2060)、DOM10-53-443 (配列番号2061)、DOM10-53-444 (配列番号2062)、DOM10-53-445 (配列番号2063)、DOM10-53-446 (配列番号2064)、DOM10-53-447 (配列番号2065)、DOM10-53-449 (配列番号2066)、DOM10-53-448 (配列番号2067)、DOM10-53-450 (配列番号2068)、DOM10-53-451 (配列番号2069)、DOM10-53-452 (配列番号2070)、DOM10-53-453 (配列番号2071)、DOM10-53-454 (配列番号2072)、DOM10-53-455 (配列番号2073)、DOM10-53-456 (配列番号2074)、DOM1

0-53-457 (配列番号2075)、DOM10-53-458 (配列番号2076)、DOM10-53-459 (配列番号2077)、DOM10-53-461 (配列番号2078)、DOM10-53-462 (配列番号2079)、DOM10-53-465 (配列番号2080)、DOM10-53-466 (配列番号2081)、DOM10-53-467 (配列番号2082)、DOM10-53-468 (配列番号2083)、DOM10-53-460 (配列番号2084)、DOM10-53-463 (配列番号2085)、DOM10-53-464 (配列番号2086)、DOM10-53-469 (配列番号2087)、DOM10-53-471 (配列番号2088)、DOM10-53-470 (配列番号2089)、DOM10-53-533 (配列番号2090)、DOM10-53-534 (配列番号2091)、DOM10-53-535 (配列番号2092)、DOM10-53-537 (配列番号2093)、DOM10-53-538 (配列番号2094)、DOM10-53-539 (配列番号2095)、DOM10-53-540 (配列番号2096)、DOM10-53-531 (配列番号2097)、DOM10-53-532 (配列番号2098)、DOM10-53-536 (配列番号2099)、DOM10-53-542 (配列番号2100)、DOM10-53-541 (配列番号2101)、DOM10-53-473 (配列番号2102)、DOM10-53-472 (配列番号2103)、DOM10-53-475 (配列番号2104)、DOM10-53-474 (配列番号2105)、DOM10-53-543 (配列番号2106)、DOM10-53-544 (配列番号 107)、DOM10-53-545 (配列番号2108)、DOM10-53-548 (配列番号2109)、DOM10-53-546 (配列番号2110)、DOM10-53-549 (配列番号2111)、DOM10-53-547 (配列番号2112)、DOM10-53-550 (配列番号2113)、DOM10-53-551 (配列番号2114)、DOM10-53-560 (配列番号2115)、DOM10-53-565 (配列番号2116)、DOM10-53-559 (配列番号2117)、DOM10-53-561 (配列番号2118)、DOM10-53-562 (配列番号2119)、DOM10-53-563 (配列番号2120)、DOM10-53-564 (配列番号2121)、DOM10-53-566 (配列番号2122)、DOM10-53-554 (配列番号2123)、DOM10-53-552 (配列番号2124)、DOM10-53-553 (配列番号2125)、DOM10-53-558 (配列番号2126)、DOM10-53-556 (配列番号2127)、およびDOM10-53-557 (配列番号2128)。

【0254】

本発明はまた、本発明の組換え核酸分子を含むベクターを提供する。いくつかの実施形態で、前記ベクターは、本発明の組換え核酸に機能的に連結された1以上の発現制御エレメントもしくは発現制御配列を含む発現ベクターである。本発明はまた、本発明の組換え核酸分子もしくは組換え核酸ベクターを含む組換え宿主細胞を提供する。適切なベクター（例えば、プラスミド、ファージミド）、発現制御エレメント、宿主細胞、および本発明の組換え宿主細胞を作製する方法は、当該分野では周知であり、さらに、これらの例が本明細書に記載されている。

【0255】

適切な発現ベクターは、多くの成分、例えば、複製起点、選択マーカー遺伝子、転写調節エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、ターミネーター）などの1以上の発現制御エレメント、および／または1以上の翻訳シグナル、シグナル配列もしくはリーダー配列等を含み得る。発現制御エレメントおよびシグナル配列が存在する場合には、それらはベクターもしくは他の起源によって提供され得る。例えば、抗体鎖をコードするクローン化核酸の転写および／または翻訳調節配列を用いて、発現を指令することができる。

【0256】

プロモーターは、所望の宿主細胞での発現のために提供され得る。プロモーターは、構成的であっても誘導性であってもよい。例えば、プロモーターは、抗体、抗体鎖もしくはその一部をコードする核酸に、該核酸の転写を指令するように機能的に連結することができる。種々の適切なプロモーターが、原核生物宿主（例えば、大腸菌のためのlac、tac、T3、T7プロモーター）および真核生物宿主（例えば、シミアンウイルス40初期もしくは後期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスの長末端反復プロモーター、サイトメガロウイルスプロモーター、アデノウイルス後期プロモーター）用に利用可能である。

【0257】

さらに、発現ベクターは、典型的には、ベクターを運ぶ宿主細胞を選択するための選択マーカー、また複製可能な発現ベクターの場合には複製起点を含む。抗生物質または薬剤耐性を付与する産物をコードする遺伝子は、一般的な選択マーカーであり、原核生物細胞で使うことができる（例えば、ラクタマーゼ遺伝子(アンピシリン耐性)、テトラサイクリン耐性のためのTet遺伝子) および真核生物細胞（例えば、ネオマイシン(G418もしくは

はゲネチシン)、gpt(ミコフェノール酸)、アンピシリン、またはハイグロマイシン耐性遺伝子)。ジヒドロ葉酸レダクターゼマーカー遺伝子は、種々の宿主中でメトトレキセートを用いた選択を可能とする。宿主の栄養要求性マーカーの遺伝子産物をコードする遺伝子(例えば、LEU2、URA3、HIS3)は、酵母における選択マーカーとしてよく用いられる。ウイルス(例えば、バキュロウイルス)またはファージベクター、および宿主細胞のゲノム中に挿入され得るベクター(例えば、レトロウイルスベクター)も意図される。哺乳動物細胞および原核生物細胞(大腸菌)、昆虫細胞(ドロソフィラ・シュナイダー(*Drosophila* Schnieder)S2細胞、Sf9)および酵母(*P.メタノリカ*(*P. methanolica*)、*P.パストリス*(*P. pastoris*)、*S.セレビスエ*(*S. cerevisiae*))の発現用に適切な発現ベクターは、当分野において周知である。

10

【0258】

適切な宿主細胞は、原核生物細胞(細菌細胞(大腸菌、*B.ズブチリス*(*B. subtilis*)および/もしくは他の適切な細菌等)を含む)、真核生物細胞(例えば、真菌もしくは酵母細胞(*ピキア・パストリス*(*Pichia pastoris*)、*アスペルギルス*(*Aspergillus*) sp.、*サッカロミセス・セレビスエ*(*Saccharomyces cerevisiae*)、*シゾサッカロミセス・ポンベ*(*Schizosaccharomyces pombe*)、*ニューロスボラ・クラッサ*(*Neurospora crassa*)等))、または他の下等真核生物細胞、および昆虫由来などの高等真核生物細胞(例えば、*ドロソフィラ・シュナイダー*-S2細胞、Sf9昆虫細胞(WO 94/26087(O'Connor))、哺乳動物(例えば、COS-1(ATCCアクセッション番号CRL-1650)およびCOS-7(ATCCアクセッション番号CRL-1651)などのCOS細胞、CHO(例えば、ATCCアクセッション番号CRL-9096、CHO DG44 (Urlaub, G. およびChasin, LA., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(7):4216-4220 (1980))), 293 (ATCCアクセッション番号CRL-1573)、HeLa (ATCC アクセッション番号CCL-2)、CV1 (ATCC アクセッション番号CCL-70)、WOP (Dailey, L.ら, J. Virol., 54:739-749 (1985))、3T3、293T (Pear, W. S.ら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90:8392-8396 (1993))、NS0細胞、SP2/0、HuT 78細胞等)、または植物(例えば、タバコ)とすることができる(例えば、Ausubel, F.M. 等編, 「Current Protocols in Molecular Biology」Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons Inc. (1993)を参照されたい。)。いくつかの実施形態において、宿主細胞は単離された宿主細胞であり、多細胞生物(例えば、植物または動物)の一部ではない。好ましい実施形態において、宿主細胞は非ヒト宿主細胞である。

20

30

【0259】

本発明はまた、本発明の組換え核酸を含む組換え宿主細胞を、その組換え核酸の発現に適した条件下で維持し、それによって該組換え核酸を発現させてリガンドを製造することを含む、本発明のリガンド(例えば、二重特異性リガンド、多重特異性リガンド)の製造方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、更にリガンドを単離することを含む。

【0260】

免疫グロブリンに基づくリガンドの調製

本発明に係るリガンド(例えば、二重特異性リガンド、多重特異性リガンド)は、これまでに確立され、scFv、「ファージ」抗体および他の操作された抗体分子の調製のための抗体操作の分野で用いられている技術に従って、調製することができる。抗体調製のための技術は、例えば、以下の概説およびこれらに引用されている参考文献に記載されている: Winter & Milstein, (1991) Nature 349:293-299; Pluckthun (1992) Immunological Reviews 130:151-188; Wrightら, (1992) Crit. Rev. Immunol. 12:125-168; Holliger, P. & Winter, G. (1993) Curr. Opin. Biotechnol. 4, 446-449; Carterら (1995) J. Hematotherapy. 4, 463-470; Chester, K.A. & Hawkins, R.E. (1995) Trends Biotechnol. 13, 294-300; Hoogenboom, H.R. (1997) Nature Biotechnol. 15, 125-126; Fearon, D. (1997) Nature Biotechnol. 15, 618-619; Plueckthun, A. & Pack, P. (1997) Immunotechnology 3, 83-105; Carter, P. & Merchant, A.M. (1997) Curr. Opin. Biotechnol. 8, 449-454; Holliger, P. & Winter, G. (1997) Cancer Immunol. Immunother. 45,128-130。

40

50

【0261】

所望の特異性を有する抗体可変ドメインの選択に使用される適切な技術では、当分野で公知のライブラリーおよび選択方法が用いられる。ヒトB細胞から回収された再編V遺伝子を用いる天然のライブラリー (Marksら (1991) J. Mol. Biol., 222: 581; Vaughan ら (1996) Nature Biotech., 14: 309) は、当業者に周知である。合成ライブラリー (Hoogenboom & Winter (1992) J. Mol. Biol., 227: 381; Barbasら (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4457; Nissimら (1994) EMBO J., 13: 692; Griffithsら (1994) EMBO J., 13: 3245; De Kruifら (1995) J. Mol. Biol., 248: 97) は、通常PCRを用いて免疫グロブリンV遺伝子をクローニングすることによって調製される。PCR過程におけるエラーにより、高度なランダム化をもたらすことができる。標的抗原もしくはエピトープに対してVHおよび/またはVLライブラリーを別個に選択することができ、この場合、単一のドメイン結合を直接選択するか、または共に選択する。

10

【0262】

ライブラリーベクターシステム

本発明での使用に適した種々の選択システムは、当分野において公知である。そのようなシステムの例を以下に記載する。

【0263】

バクテリオファージ λ 発現システムは、いずれも先に記載されている (Huse等(1989) Science, 246: 1275; CatonおよびKoprowski(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87; Mullinax等(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87:8095; Persson等(1991) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:2432) ように、バクテリオファージブランクとして、もしくは溶原菌のコロニーとして直接スクリーニングすることができ、本発明において有用である。このような発現システムは、最大で 10^6 個のライブラリーの異なるメンバーをスクリーニングするのに用いることができるが、これより大きな数 (10^6 メンバー数を超えるもの) のスクリーニングには全く適さない。ライブラリーの構築において特に有用なものは、選択ディスプレイシステムであり、これは核酸をそれが発現するポリペプチドに連結することを可能とする。本明細書において使用するように、選択ディスプレイシステムは、ジェネリックおよび/または標的を結合することによってライブラリーの個々のメンバーを適切なディスプレイ手段によって選択することを可能とするシステムである。

20

【0264】

大きなライブラリー中の所望のメンバーを単離するための選択プロトコルは、ファージディスプレイ技術に代表されるように、当分野において公知である。多様なペプチド配列が繊維状バクテリオファージの表面上にディスプレイされるこのようなシステム (ScottおよびSmith (1990) Science, 249: 386) は、標的抗原と結合する特異的抗体フラグメントのin vitroにおける選択および増幅のための抗体フラグメント (およびこれらをコードするヌクレオチド配列) のライブラリーの作製に有用であることが明らかとなった (McCaffertyら, W092/01047)。可変領域をコードするヌクレオチド配列を、大腸菌のペリプラズム空間にこれらを指向させるリーダーシグナルをコードする遺伝子フラグメントに連結すると、その結果得られる抗体フラグメントが、典型的にはバクテリオファージ外殻タンパク質 (例えば、pIIIまたはpVIII) との融合体としてバクテリオファージの表面上にディスプレイされる。あるいはまた、抗体フラグメントは λ ファージカプシド (ファージボディ) の外側にディスプレイされる。ファージを用いるディスプレイシステムの利点は、これらが生物学的システムであるため、細菌細胞中の選択されたライブラリーメンバーを含有するファージを単に増殖させることによって、選択されたライブラリーメンバーを増幅できることである。更に、ポリペプチドライブラリーメンバーをコードするヌクレオチド配列がファージまたはファージミドベクター上に含まれるため、配列決定、発現および以降の遺伝的操作が比較的簡単である。

30

40

【0265】

バクテリオファージ抗体ディスプレイライブラリーおよび λ ファージ発現ライブラリーの構築方法は当分野において周知である (McCaffertyら (1990) Nature, 348: 552; Kang

50

ら (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88: 4363; Clacksonら (1991) Nature, 352: 624; Lowmanら (1991) Biochemistry, 30: 10832; Burtonら (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88: 10134; Hoogenboomら (1991) Nucleic Acids Res., 19: 4133; Changら (1991) J. Immunol., 147: 3610; Breitlingら (1991) Gene, 104: 147; Marksら (1991) 前掲; Barbasら (1992) 前掲; HawkinsおよびWinter (1992) J. Immunol., 22: 867; Marksら, 1992, J. Biol. Chem., 267: 16007; Lernerら (1992) Science, 258: 1313, 参照として本明細書に組み入れる)。

【0266】

特に有利なアプローチの1つはscFvファージライブラリーの利用であった (Hustonら, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85: 5879-5883; Chaudhary ら (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87: 1066-1070; McCaffertyら (1990) 前掲; Clacksonら (1991) Nature, 352: 624; Marksら (1991) J. Mol. Biol., 222: 581; Chiswell ら (1992) Trends Biotech., 10: 80; Marksら (1992) J. Biol. Chem., 267)。バクテリオファージ外殻タンパク質上にディスプレイされたscFvライブラリーの種々の形態が記載されている。ファージディスプレイアプローチの改良についても、例えば、W096/06213およびW092/01047 (Medical Research Councilなど)およびW097/08320 (Morphosys) (これらを参照として本明細書に組み入れる)に記載されたように、公知である。

【0267】

ポリペプチドのライブラリーを作製するための他のシステムには、ライブラリーメンバーのin vitro合成のための無細胞酵素機構の使用がある。1つの方法においては、標的に対する選択およびPCR増幅を交互に行うことによってRNA分子を選択する (Tuerk および Gold (1990) Science, 249: 505; Ellington および Szostak (1990) Nature, 346: 818)。同様の技術を用い、予め決定されたヒト転写因子と結合するDNA配列を同定することができる (Thiesen および Bach (1990) Nucleic Acids Res., 18: 3203; Beaudry および Joyce (1992) Science, 257: 635; W092/05258 および W092/14843)。同様の方法で、大きなライブラリーを作製するための方法としてin vitro翻訳を用いてポリペプチドを合成することができる。一般的に安定化したポリソーム複合体を含むこれらの方法は、W088/08453, W090/05785, W090/07003, W091/02076, W091/05058, および W092/02536に更に記載されている。ファージを用いない別のディスプレイシステム、例えば、W095/22625 および W095/11922 (Affymax)に開示されたものなどは、ポリソームを用いて選択のためにポリペプチドをディスプレイする。

【0268】

更に別のカテゴリーの技術は、遺伝子とその遺伝子産物との連結を可能とする人工的コンパートメント中でのレパートリーの選択に関する。例えば、望ましい遺伝子産物をコードする核酸を油中水型エマルジョンによって形成されたマイクロカプセル中で選択することができる選択システムがW099/02671、W000/40712 および Tawfik & Griffiths (1998) Nature Biotechnol 16(7), 652-6に記載されている。所望の活性を有する遺伝子産物をコードする遺伝子エレメントをマイクロカプセル中に区画化し、次いで転写および/または翻訳してマイクロカプセル内で個々の遺伝子産物 (RNAもしくはタンパク質) を産生する。次に所望の活性を有する遺伝子産物を産生する遺伝子エレメントを選別する。このアプローチによって、種々の手段で所望の活性を検出することによって目的の遺伝子産物が選択される。

【0269】

ライブラリー構築

選択を目的としたライブラリーは、当該分野で公知の技術 (例えば、上記で説明したような技術) を用いて構築することができ、またはメーカーから購入することもできる。本発明に有用なライブラリーは、例えば、W099/20749に記載されている。一度ベクター系が選択され、目的のポリペプチドをコードする1以上の核酸配列がライブラリーベクター内にクローン化されれば、それを発現させる前に突然変異誘発処理することでクローン化された分子内に多様性を作り出すことができる。あるいは、上記のようにコードされたタン

パク質を発現させて選択してから、突然変異誘発と付加的な選択ラウンドを行ってもよい。構造的に最適化されたポリペプチドをコードする核酸配列の突然変異誘発は、標準的な分子的方法によって行われる。特に有用なのは、ポリメラーゼ連鎖反応つまりPCR (Mullis and Faloona (1987) *Methods Enzymol.*, 155: 335、参照により本明細書に組み込む) である。PCRは、熱安定性のDNA依存性DNAポリメラーゼによって触媒される多サイクルのDNA複製を用いて、目的の標的配列を増幅する反応であって、当該分野では周知である。様々な抗体ライブラリーの構築がWinterら (1994) *Ann. Rev. Immunology* 12, 433-55およびそれに引用された文献中に記載されている。

【0270】

PCRは、鋳型DNA (少なくとも1fg; より実用的には1~1000ng) および少なくとも25pmolのオリゴヌクレオチドプライマーを用いて行われる。プライマープールが非常に不均一な場合には、大量のプライマーを使用するのが有利であるが、それは、それぞれの配列を表す分子がプール内にほんの僅かしかなく、またプライマー量が増幅サイクルの後半で限られてくるからである。典型的な反応混合液は、2μlのDNA、25pmolのオリゴヌクレオチドプライマー、2.5μlの10×PCRバッファー1 (Perkin-Elmer社, Foster City, CA)、0.4μlの1.25μM dNTP、0.15μl (または2.5ユニット) のTaq DNAポリメラーゼ (Perkin Elmer社, Foster City, CA) および脱イオン水を含み、総量25μlとする。ミネラルオイルが積層され、続いてPCRがプログラム可能なサーマルサイクラーを用いて実行される。サイクル数だけでなく、実際にはPCRサイクルの各ステップの長さや温度も、ストリンジェンシーの必要条件に従って調整される。アニーリングの温度および時間は、プライマーが鋳型にアニールすることが予期される効率および許容されるべきミスマッチの程度の方によって決定される。言うまでもなく、核酸分子を同時に増幅および突然変異誘発する場合には、少なくとも合成の第1ラウンドでミスマッチが必要である。プライマーアニーリング条件のストリンジェンシーを最適化する能力は、当該分野の当業者の技量の範囲内にある。30℃~72℃のアニーリング温度が使用される。鋳型分子の最初の変性は、通常92℃~99℃で4分間行われ、続いて、変性 (94~99℃で15秒~1分間)、アニーリング (前述のように決定された温度; 1~2分間)、および伸長 (72℃で1~5分間; 増幅産物の長さによる) から成る20~40サイクルが行われる。最後の伸長は、通常、72℃で4分間行う。その後、4℃での無制限のステップ (0~24時間) を行うことができる。

【0271】

単一可変ドメイン同士の間接結合

本発明に有用なドメインは、一度選択されれば、共有結合的および非共有結合的方法を含む当該分野で公知の様々な方法によって、結合することができる。例えば、scFv分子との関連で説明したように、好ましい方法は、ポリペプチドリンカーの使用を含む (Birdら, (1988) *Science* 242:423-426)。適切なリンカーについては、Birdら, *Science* 242, 423-426; Hudsonら, *Journal Immunol Methods* 231 (1999) 177-189; Hudsonら, *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 85, 5879-5883に記載されている。リンカーは、フレキシブルであり、2つの単一ドメイン同士を相互作用させるものが好ましい。リンカーの一例は、(Gly4 Ser)_n リンカー (式中、n=1~8、例えば、2、3、4、5、または7) である。フレキシブル性がより少ない、ダイアボディーで使用されるリンカーも使用することができる (Holligerら, (1993) *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 90:6444-6448)。一実施形態において、使用されるリンカーは、免疫グロブリンヒンジ領域ではない。

【0272】

可変ドメインは、リンカー以外の方法を用いて結合することができる。例えば、天然の、または人工的に導入したシステイン残基を介してもたらされるジスルフィド架橋の使用が、VH-VH、VL-VL、またはVH-VL二量体を安定化させるために (Reiterら, (1994) *Protein Eng.* 7:697-704)、あるいは、可変ドメイン間の境界面を改造して「フィット (fit)」を改善し、それによって相互作用の安定性を向上させるために (Ridgewayら, (1996) *Protein Eng.* 7:617-621; Zhuら, (1997) *Protein Science* 6:781-788) 利用される。免疫グロブリンの可変ドメイン、特に抗体VHドメイン同士を結合しまたは安定化させる他の技術

を、必要に応じて使用することができる。

【0273】

リガンドの特徴解析

二重特異性リガンドの細胞への結合、または各結合ドメインの各特異的標的への結合は、当業者が精通している方法（ELISA法を含む）によって検証できる。本発明の好ましい実施形態では、前記結合は、モノクローナルファージELISAを用いて検証される。ファージELISAは、任意の適切な方法によって行うことができる。典型的なプロトコルを以下に示す。

【0274】

各選択ラウンドで作られされるファージの集団は、所定の抗原またはエピトープとの結合についてELISAによってスクリーニングすることで、「ポリクローナル」ファージ抗体を同定することができる。その後、これらの集団から単一感染細菌コロニー由来のファージをELISAによってスクリーニングして、「モノクローナル」ファージ抗体を同定することができる。また、可溶性抗体フラグメントを抗原またはエピトープとの結合についてスクリーニングすることも望ましい。これは、例えば、C末端もしくはN末端タグに対する試薬を用いて、ELISAによって行うこともできる（例えば、Winterら（1994）Ann. Rev. Immunology 12, 433-55、およびそこで引用された文献を参照されたい）。 10

【0275】

選択されたファージモノクローナル抗体の多様性はまた、PCR産物のゲル電気泳動（Marksら，1991，上記；Nissimら，1994，上記）、プロービング（Tomlinsonら，1992，J. Mol. Biol. 227, 776）、またはベクターDNAのシーケンシングによって評価することができる。 20

【0276】

リガンドの構造

各可変ドメインが、例えば、本明細書で説明したようなファージディスプレイ技術を用いて選択された、V遺伝子レパートリーから選択される場合、これらの可変ドメインは、本明細書で定義される一般(generic)リガンドによって認識され得るような、普遍的フレームワーク領域を含んでいる。普遍的フレームワーク、一般リガンド等の使用については、WO99/20749に記載されている。

【0277】

V遺伝子レパートリーを使用する場合、ポリペプチド配列の変異は、可変ドメインの構造ループ内に配置されることが好ましい。どちらの可変ドメインのポリペプチド配列も、各可変ドメインとその相補的な対との相互作用を増強するために、DNAシャッフリングまたは突然変異によって改変することができる。DNAシャッフリングは、当該分野で公知であり、例えば、Stemmer, 1994, Nature 370: 389-391および米国特許第6,297,053号に記載されている（いずれの文献も、参照により本明細書中に組み込まれる）。他の突然変異誘発処理の方法は、当業者には周知である。 30

【0278】

通常、二重特異性リガンドの選択、調製およびフォーマット化に必要とされる核酸分子およびベクター構築物は、Sambrookら（1989）Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, USAのような標準的なラボマニュアルで説明されているように構築し、かつ操作することができる。 40

【0279】

本発明に有用な核酸の操作は、通常、組換えベクターにおいて行われる。本明細書で使用する場合、ベクターとは、異種DNAをその発現および／または複製のために細胞内に導入するのに使用される、独立した個別のエレメントをいう。このようなベクターを選択し、または構築し、その後使用する方法は、当業者には周知である。細菌プラスミド、バクテリオファージ、人工染色体、およびエピソードベクターを含む数多くのベクターが公的に入手可能である。こうしたベクターは単純なクローニングおよび突然変異誘発のために使用することができ、あるいはまた、遺伝子発現ベクターが用いられる。本発明に有用な 50

ベクターは、所望のサイズ、典型的には0.25キロベース (kb) ~40kbまたはそれ以上の長さのポリペプチドコード配列を収容するように選択され得る。適切な宿主細胞をin vitroクローニング操作後に前記ベクターで形質転換する。各ベクターは、通常は、クローニング(または「ポリリンカー」)部位、複製起点、および少なくとも1つの選択マーカー遺伝子を含めて、種々の機能的成分を包含する。所定のベクターが発現ベクターであれば、それはさらに、1以上の次の成分を保持している: エンハンサーエレメント、プロモーター、転写終結部位およびシグナル配列。これらの成分が本発明の二重特異性リガンドをコードする遺伝子に機能的に連結されるように、各成分はクローニング部位近辺に位置づけられる。

【0280】

通常、クローニングベクターおよび発現ベクターはいずれも、選択された1以上の宿主細胞内でベクターの複製を可能にする核酸配列を含む。クローニングベクターでは一般的に、この配列は、宿主の染色体DNAとは無関係にベクターの複製を可能にする配列であり、複製起点または自律複製配列を含む。このような配列は、様々な細菌、酵母、およびウイルスについて周知である。プラスミドpBR322由来の複製起点は大部分のグラム陰性細菌に適しており、2ミクロンプラスミド起点は、酵母に適しており、また様々なウイルス起点(例えば、SV40、アデノウイルス)が哺乳動物細胞内のクローニングベクターに有用である。通常、複製起点は、それらが高レベルのDNAを複製できるCOS細胞のような哺乳動物細胞内で使用されない限り、哺乳動物発現ベクターには必要ない。

【0281】

都合の良いことに、クローニングベクターまたは発現ベクターは、選択遺伝子(選択マーカーとも呼ばれる)を包含することができる。本遺伝子は、選択培地中で生育する形質転換宿主細胞の生存または増殖に必要なタンパク質をコードしている。それ故、選択遺伝子を含むベクターで形質転換されていない宿主細胞は、その培地中では生存できない。典型的な選択遺伝子は、抗生物質および他の毒素(例えば、アンピシリン、ネオマイシン、メトトレキサート、またはテトラサイクリン)に対する耐性を与えるタンパク質、栄養要求性欠損を補完するタンパク質、または培地中で利用できない重要な栄養素を供給するタンパク質をコードしている。

【0282】

本発明の二重特異性リガンドをコードするベクターの複製は、大腸菌内で行うのが最も好都合なので、大腸菌選択マーカー(例えば、抗生物質アンピシリンに対する耐性を与える β -ラクタマーゼ遺伝子)が使用される。これらは、pBR322のような大腸菌プラスミドまたはpUC18もしくはpUC19のようなpUCプラスミドから得ることができる。

【0283】

発現ベクターは、通常、宿主生物によって認識され、かつ目的のコード配列に機能的に連結されたプロモーターを含んでいる。このようなプロモーターは、誘導可能、または構成的であってもよい。「機能的に連結された」とは、上記構成要素が意図した様式でそれらを機能させる関係にある並列状態をいう。コード配列に「機能的に連結された」制御配列は、コード配列の発現が制御配列と適合する条件下で達成されるように連結される。

【0284】

原核生物宿主での使用に適したプロモーターは、例えば、 β -ラクタマーゼおよびラクトースプロモーター系、アルカリフォスファターゼ、トリプトファン(trp)プロモーター系、およびtacプロモーターのようなハイブリッドプロモーターを含む。また、細菌系で使用するためのプロモーターは、通常、コード配列に機能的に連結されたシャイン-ダールガノ配列を含む。

【0285】

好ましいベクターは、ポリペプチドライブラリーのメンバーに相当するヌクレオチド配列の発現を可能にする発現ベクターである。したがって、一次および/もしくは二次抗原またはエピトープを用いた選択は、ポリペプチドライブラリーのメンバーを発現する単一クローンを個別に増殖および発現させることで、または任意の選択ディスプレイ系を使用

10

20

30

40

50

することで、実行することができる。好ましい選択ディスプレイ系は、上記のように、バクテリオファージディスプレイである。ファージまたはファージミドベクター（例えば、pIT1またはpIT2）を使用することができる。本発明に有用なリーダー配列は、pelB、stII、ompA、phoA、blaおよびpelAを含む。一例として、大腸菌複製起点（二本鎖複製用）とファージ複製起点（一本鎖DNA生成用）とを有するファージミドベクターが挙げられる。このようなベクターの操作および発現は、当該分野では周知である（Hoogenboom and Winter (1992) 上記；Nissim et al. (1994)、上記）。簡単に言えば、前記ベクターは、ファージミドに選択性を付与するための β -ラクタマーゼ遺伝子、および発現カセットの上流にlacプロモーターを含む。前記発現カセットは、（N末端からC末端に向かって）pelBリーダー配列（発現したポリペプチドを細胞周辺腔に方向付ける）、マルチクローニング部位（ライブラリーメンバーのヌクレオチド対応物のクローニング用）、任意で1以上のペプチドタグ（検出用）、任意で1以上のTAG終止コドン、およびファージタンパク質pIIIから構成される。大腸菌の様々なサプレッサーおよび非サプレッサー株を使用し、また、グルコース、イソプロピルチオ- β -D-ガラクトシド（IPTG）またはVCS M13のようなヘルパーファージを添加すると、該ベクターは、発現なしにプラスミドとして複製することができるか、または多量のポリペプチドライブラリーのメンバーのみを産生するか、またはファージ（その一部がその表面に少なくとも1コピーのポリペプチド-pIII融合物を含む）を産生することができる。

10

【0286】

本発明の二重特異性リガンドをコードするベクターの構築には、従来のライゲーション技術が使用される。単離したベクターまたはDNA断片を切断し、連結されるように調整し、所望の形態に再ライゲーションすると、必要なベクターが作製される。必要に応じて、構築されたベクター中に正しい配列が存在することを確認するための解析を公知の方法で行うことができる。発現ベクターの構築、in vitro転写産物の調製、宿主細胞内へのDNAの導入、そして発現および機能を評価する解析の実施に適した方法は、いずれも当業者には公知である。サザンもしくはノザン解析、ウェスタンブロッティング、DNA、RNAもしくはタンパク質のドットブロッティング、in situハイブリダイゼーション、免疫細胞化学法、または核酸もしくはタンパク質分子の配列解析のような従来の方法によって、サンプル中の遺伝子配列の存在が検出され、あるいはその増幅および／または発現が定量される。当業者であれば、必要に応じて、これらの方法をどのように改変できるかを、すぐに思いつくであろう。

20

30

【0287】

骨格

骨格は、免疫グロブリン分子に基づいてもよいし、または上記で説明したように、非免疫グロブリン由来であってもよい。リガンド（例えば、二重特異性リガンド）の各ドメインは、異なる骨格であってもよい。本明細書で定義したような、好ましい免疫グロブリン骨格は、以下から選択されるものを1以上含んでいる。すなわち、少なくとも（i）抗体のCL（ κ または λ サブクラス）ドメイン、または（ii）抗体重鎖のCH1ドメインを含む免疫グロブリン分子；抗体重鎖のCH1およびCH2ドメインを含む免疫グロブリン分子；抗体重鎖のCH1、CH2およびCH3ドメインを含む免疫グロブリン分子；あるいは、抗体のCL（ κ または λ サブクラス）ドメインと連結したサブセット（ii）のいずれかである。また、ヒンジ領域ドメインも含めることができる。例えば、リガンドは、免疫グロブリン（例えば、IgG（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）、IgM、IgA、IgDまたはIgE）の重鎖定常領域、またはその一部（例えば、Fc部）および／または軽鎖定常領域（例えば、 C_{λ} 、 C_{κ} ）を含むことができる。例えば、リガンドは、IgG1（例えば、ヒトIgG1）のCH1、IgG1（例えば、ヒトIgG1）のCH1およびCH2、IgG1（例えば、ヒトIgG1）のCH1、CH2およびCH3、IgG1（例えば、ヒトIgG1）のCH2およびCH3、またはIgG1（例えば、ヒトIgG1）のCH1およびCH3を含むことができる。このようなドメインの組合せは、例えば、IgGもしくはIgMのような天然の抗体、またはFv、scFv、FabもしくはF(ab')₂分子のような抗体フラグメントを模倣することができる。当業者であれば、上記が全てを列挙したものではないことを理解するであ

40

50

ろう。

【0288】

タンパク質スカフォールド

各結合ドメインは、タンパク質スカフォールドと、該ドメインと1以上のエピトープとの特異的相互作用に参与する1以上の（例えば、本明細書で開示されたdAbの）CDRとを含むことができる。有利には、本発明のエピトープ結合ドメインは3つのCDRを含む。適当なタンパク質スカフォールドは、免疫グロブリンドメインに基づくもの、フィブロネクチンに基づくもの、アフィボディ（affibody）に基づくもの、CTLA4に基づくもの、GroELのようなシャペロンに基づくもの、リポカリンに基づくもの、並びに細菌FcレセプターSpAおよびSpDに基づくもの、からなる群より選択されるもののいずれかを含む。当業者であれば、上記で列挙したものに限定されないことを理解するであろう。結合ドメインはまた、標的（例えば、IL-4、IL-13）に対する結合特異性を有する結合部位を有するタンパク質スカフォールドを含むが、1以上のCDR（例えば、本明細書で開示されたdAbの当該部位）を含まない。例えば、結合ドメインは、アフィボディ、SpAドメイン、CTLA4に基づくもの、GroELのようなシャペロンに基づくもの、リポカリンに基づくもの、ならびに細菌FcレセプターSpAおよびSpDに基づくもの、LDLレセプター クラスAドメイン、アビマー（avimer）より選択される標的に対して結合特異性を有する結合部位を有するタンパク質スカフォールドとすることができる（例えば、米国特許出願公開第2005/0053973号、第2005/0089932号、第2005/0164301号を参照されたい）。

10

【0289】

リガンドの構築に用いるためのスカフォールド

主鎖コンフォメーションの選択

免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーは、全てがポリペプチド鎖について類似的な折り畳み構造を共有している。例えば、抗体は、一次配列に関しては高度に多様化しているが、配列および結晶構造の比較から、予想に反して、抗体の6つの抗原結合ループのうち5つ（H1、H2、L1、L2、L3）は、主鎖コンフォメーションの数が限られているか、またはカノニカル構造をとることが明らかとなっている（Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol., 196: 901; Chothiaら (1989) Nature, 342: 877）。それ故、ループ長および重要な残基の解析により、大部分のヒト抗体で見られるH1、H2、L1、L2およびL3の主鎖コンフォメーションの予測が可能となった（Chothiaら (1992) J. Mol. Biol., 227: 799; Tomlinsonら (1995) EMBO J., 14: 4628; Williamsら (1996) J. Mol. Biol., 264: 220）。H3領域は、配列、長さ、および構造に関してはるかに多くの多様性がある（Dセグメントの使用に起因する）が、本領域はまた、短いループ長にわたり限られた数の主鎖コンフォメーションを形成し、これらは該ループおよび抗体フレームワーク内の重要な位置における特定の残基の長さおよび存在（つまり残基のタイプ）に左右される（Martinら (1996) J. Mol. Biol., 263: 800; Shiraiら (1996) FEBS Letters, 399: 1）。

20

30

【0290】

リガンドおよび／または結合ドメインのライブラリーを設計することができるが、かかるライブラリーでは、メンバーの主鎖コンフォメーションが確実に判明するように特定のループ長および重要な残基が選択される。都合の良いことに、これらは、自然界で見られる免疫グロブリンスーパーファミリー分子の真のコンフォメーションであり、上記のように、それらが非機能的となる可能性を最小限に抑える。生殖系列のV遺伝子セグメントは、抗体またはT細胞レセプターライブラリーを構築するのに適した1つの基本的なフレームワークとして役に立つ。他の配列も使用できる。変異が低頻度で起こる可能性があり、その結果少数の機能的メンバーはその機能に影響を及ぼさない程度に改変された主鎖コンフォメーションを有し得る。

40

【0291】

カノニカル構造理論はまた、リガンドによりコードされた異なる主鎖コンフォメーションの数を評価し、二重特異性リガンド配列に基づいて主鎖コンフォメーションを予測し、かつカノニカル構造に影響を及ぼさない多様化のための残基を選択するのに有用である

50

。ヒト V_{κ} ドメインでは、L1ループは4つのカノニカル構造のうちの1つを採ることができ、L2ループは単一のカノニカル構造を有し、また90%のヒト V_{κ} ドメインはL3ループの4つまたは5つのカノニカル構造のうちの1つを採ることが公知である (Tomlinsonら (1995)、上記)。それ故、 V_{κ} ドメイン単独において、異なるカノニカル構造を組み合わせて、ある範囲の異なる主鎖コンフォメーションを作り出すことができる。 V_{λ} ドメインがL1、L2およびL3ループに関して異なる範囲のカノニカル構造をコードしており、また V_{κ} および V_{λ} ドメインが、H1およびH2ループに関していくつかのカノニカル構造をコードし得る任意の V_H ドメインとペアになりうると仮定すると、これら5つのループで見られるカノニカル構造の組合せの数は、膨大な数となる。このことは、主鎖コンフォメーションにおける多様性の生成が広範な結合特異性を生み出すのに必須でありうることを示唆している。しかしながら、たった1つの既知の主鎖コンフォメーションに基づいて抗体ライブラリーを構築することによって、予想に反して、主鎖コンフォメーションの多様性が実質的に全ての抗原を標的とするのに十分な多様性を生み出すのに必要ではないことがわかった。さらに驚いたことに、1つの主鎖コンフォメーションは、コンセンサス構造である必要はなく、1つの天然に存在するコンフォメーションを全ライブラリーの基礎として使用することができる。したがって、好ましい態様において、本発明のリガンドは、単一の既知主鎖コンフォメーションを有する。

10

【0292】

選択される1本の主鎖コンフォメーションは、問題となる免疫グロブリンスーパーファミリーのタイプの分子間で一般的なものであることが好ましい。天然分子の相当数があるコンフォメーションを採ることが観察されている場合、そのコンフォメーションが一般的なものである。したがって、本発明の好ましい態様においては、免疫グロブリンドメインの各結合ループにおける種々の主鎖コンフォメーションの自然発生を別々に検討し、ついで、それらの種々のループの望ましい主鎖コンフォメーションの組合せを有する天然の可変ドメインを選択する。いずれも利用できないのであれば、それに最も近い等価物を選択することが可能である。異なるループの主鎖コンフォメーションの望ましい組合せは、所望の主鎖コンフォメーションをコードする生殖系列遺伝子セグメントを選択することによって生み出すことが好ましい。選択される生殖系列遺伝子セグメントは自然界で頻繁に発現しているものがより好ましく、それらは全ての天然の生殖系列遺伝子セグメントのなかで最も頻繁に発現していることが最も好ましい。

20

30

【0293】

リガンド (例えば、ds-dAb) またはそのライブラリーを設計する際に、6つの抗原結合ルールのそれぞれについての異なる主鎖コンフォメーションの頻度を別個に検討することができる。H1、H2、L1、L2およびL3については、天然分子の抗原結合ループの20%~100%で採用されている所与のコンフォメーションを選択する。通常、観察されるその頻度は、約35%以上 (すなわち、35%~100%)、理想的には、50%以上、さらには60%以上である。H3ループの大半はカノニカル構造を持たないので、カノニカル構造を示すループに一般的な主鎖コンフォメーションを選択することが好ましい。したがって、各ループについて、天然のレパートリーに最も頻繁に見られるコンフォメーションが選択される。ヒト抗体では、各ループで最も一般的なカノニカル構造 (CS) は次のとおりである：H1-CS1 (発現されるレパートリーの79%)、H2-CS3 (46%)、L1- V_{κ} のCS2 (39%)、L2-CS1 (100%)、L3- V_{κ} のCS1 (36%) (κ : λ 比を70 : 30と仮定して計算、Hoodら (1967) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 48: 133)。カノニカル構造を有するH3ループについては、残基94から残基101に塩橋を有する7残基のCDR3長 (Kabatら (1991) Sequences of proteins of immunological interest, U.S. Department of Health and Human Services) が最も一般的なように思われる。このコンフォメーションを形成するのに必要なH3長および重要な残基を有する少なくとも16個のヒト抗体配列が、EMBLデータライブラリーに存在する。また、該タンパク質データバンクには、抗体モデル化の基礎として使用することのできる少なくとも2つの結晶構造 (2cgrおよび1tet) が存在する。カノニカル構造のこの組合せのなかで最も高頻度に発現される生殖系列遺伝子セグメントは、 V_H セグメ

40

50

ント3-23 (DP-47)、J_HセグメントJH4b、V_Kセグメント02/012 (DPK9)、およびJ_KセグメントJ_K1である。V_HセグメントDP45およびDP38も適している。したがって、望ましい単一の主鎖コンフォメーションを有するライブラリーを構築するための基礎として、これらのセグメントを組み合わせて使用することができる。

【0294】

あるいは、分離した結合ループのそれぞれの異なる主鎖コンフォメーションの自然発生に基づいて1つの主鎖コンフォメーションを選択する代わりに、主鎖コンフォメーションの組合せの自然発生を、1つの主鎖コンフォメーションを選択するための基礎として用いる。例えば、抗体の場合には、抗原結合ループのいずれか2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ全てのカノニカル構造の組合せの自然発生が決定される。本発明では、選択されるコンフォメーションが天然の抗体に一般的なものであることが好ましく、それが天然のレパートリーにおいて最も頻繁に見られるものであることが最も好ましい。したがって、例えば、ヒト抗体では、5つの抗原結合ループH1、H2、L1、L2およびL3の天然の組合せを検討する場合、カノニカル構造の最も高頻度な組合せを決定し、その後、1つの主鎖コンフォメーションを選択するための基礎として、H3ループの最も一般的なコンフォメーションと組み合わせる。

【0295】

カノニカル配列の多様化

いくつかの既知の主鎖コンフォメーション、好ましくは1つの既知主鎖コンフォメーションを選択したら、本発明で使用する二重特異性リガンド(例えば、ds-dAb)またはライブラリーは、構造的および/または機能的多様性を有するレパートリーを作製するために分子の各結合部位を変異させることによって、構築することができる。これは、変異体はその構造および/またはその機能において十分な多様性を保持し、結果的に、ある範囲の活性を提供できるように作製されていることを意味している。

【0296】

望ましい多様性は、通常、選択した分子を1以上の位置で変異させることによって生成される。変化させるべき位置は、ランダムに選ぶことが可能であり、好ましくは選び出される。ついで、存在するアミノ酸を任意のアミノ酸もしくはその類似体(天然物または合成物)で置換して、膨大な数の変異体を作り出すランダム化によって、或いは、存在するアミノ酸を特定のアミノ酸サブセットの1以上で置換して、より限定された数の変異体を作り出すことのいずれかによって、変異を達成することができる。

【0297】

このような多様性を導入するための様々な方法が報告されている。エラーブローンPCR (Hawkinsら (1992) J. Mol. Biol., 226: 889)、化学的突然変異誘発 (Dengら (1994) J. Biol. Chem., 269: 9533) または細菌突然変異誘発株 (Lowら (1996) J. Mol. Biol., 260: 359) は、前記分子をコードする遺伝子内にランダム突然変異を導入するのに利用することができる。選択した位置を突然変異させるための方法も当該分野では周知であり、当該方法は、PCRを用いてまたは用いずに、ミスマッチオリゴヌクレオチドまたは縮重オリゴヌクレオチドを使用することを含む。例えば、いくつかの合成抗体ライブラリーが、突然変異を抗原結合ループに標的化することにより作製されている。ヒト破傷風トキソイド結合性FabのH3領域は、一定範囲の新しい結合特異性を作り出すために、ランダム化されている (Barbasら (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4457)。ランダムまたは半ランダムなH3およびL3領域が、未突然変異フレームワーク領域を有する巨大ライブラリーを作り出すために、生殖系列V遺伝子セグメントに付加されている (Hoogenboom & Winter (1992) J. Mol. Biol., 227: 381; Barbasら (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4457; Nissimら (1994) EMBO J., 13: 692; Griffithsら (1994) EMBO J., 13: 3245; De Kruifら (1995) J. Mol. Biol., 248: 97)。このような多様化は、いくつかのまたは全ての他の抗原結合ループを包含するまでに拡張されている (Cramerら (1996) Nature Med., 2: 100; Riechmannら (1995) Bio/Technology, 13: 475; Morphosys, W097/08320, 上記)。

10

20

30

40

50

【0298】

ループのランダム化は、H3だけで約 10^{15} 以上の構造体を生じる可能性があり、他の5つのループについても同程度の数の変異体を生じる可能性があるので、最新の形質転換技術を用いても、または無細胞系を使用してさえも、全ての可能な組合せに相当するライブラリーを作製するのは事実上不可能である。例えば、今まで構築された最も大きなライブラリーの1つでは、 6×10^{10} の異なる抗体が生成されているが、これは、この設計のライブラリーに可能な多様性のほんの一部にすぎない(Griffithsら (1994)、上記)。

【0299】

二重特異性リガンド分子の各ドメインの所望の機能の生成または改変に直接関与する残基のみを多様化することが好ましい。多くの分子に関して、各ドメインの機能とは、標的に結合することであり、それ故、分子の全体的なパッキングまたは選択した主鎖コンフォメーションの維持にきわめて重要な残基を変えることは避けつつ、多様性を標的結合部位に集中させるべきである。

【0300】

抗体ドメインに適用するときのカノニカル配列の多様化

抗体に基づいたリガンド（例えば、ds-dAb）では、各標的との結合部位は、ほとんどの場合、抗原結合部位である。したがって、抗原結合部位の残基のみが変異していることが好ましい。これらの残基は、ヒト抗体レパートリーにおいて極めて多様であり、高分解能抗体／抗原複合体において接触することが知られている。例えば、L2では、50位および53位は天然の抗体において多様であり、抗原との接触が認められることが知られている。一方、従来の方法は、Kabatら (1991、上記)によって定義される、対応する相補性決定領域(CDR1)中の全ての残基（本発明で用いるライブラリーでは多様化されるのは2残基であるのに対して、およそ7残基）を多様化することであった。これは、ある範囲の抗原結合特異性を作り出す上で必要とされる機能的多様性の点で顕著な改良に相当する。

【0301】

実際、抗体の多様性は、2つの過程の結果であり、すなわち、ナイーヴ初期レパートリー（いわゆる生殖系列および結合多様性）を生成するための生殖系列V、DおよびJ遺伝子セグメントの体細胞組換えと、その結果再編成されるV遺伝子の体細胞超変異と、の結果である。ヒト抗体配列の解析により、初期レパートリーの多様性は抗原結合部位の中心部に集中しているが、体細胞超変異は、初期レパートリー中で高度に保存されている抗原結合部位の周辺領域にまで多様性を広げていることが判明した(Tomlinsonら (1996) J. Mol. Biol., 256: 813参照)。この相補性は、恐らく、配列空間を探すための有効な戦略として進化してきたもので、明らかに抗体に特有なものであるが、他のポリペプチドレパートリーにも容易に適用することができる。変異させる残基は、標的に対する結合部位を形成する残基のサブセットである。標的結合部位内の異なる（重複を含む）サブセットの残基を、必要に応じて、選択中の異なる段階で多様化させる。

【0302】

抗体レパートリーの場合には、抗原結合部位内の残基のいくつか（しかし全部ではない）が多様化される初期「ナイーヴ」レパートリーを作製することができる。ここで、本明細書で使用する場合、「ナイーヴ」とは、所定の標的をもたない抗体分子をいう。これらの分子は、免疫系がまだ多種多様な抗原刺激によって攻撃されていない胎児および新生児個体のように、免疫の多様化を受けていない個体の免疫グロブリン遺伝子によってコードされた分子と類似する。その後、このレパートリーは、ある範囲の抗原またはエпитープに対して選択される。必要に応じて、さらなる多様性が、初期レパートリーで多様化された領域外に導入されてもよい。この成熟したレパートリーは、改変された機能、特異性、または親和性について選択することが可能である。

【0303】

抗体結合部位内の残基のいくつかまたは全てが変異している二重特異性リガンドを構築するための結合ドメインのナイーヴレパートリーは、当該分野で公知である(WO 2004/058821、WO 2004/003019、およびWO 03/002609を参照)。「一次」ライブラリーは天然の初

期レパートリーを模倣しており、その多様性は、生殖系列V遺伝子セグメントにおいて多様性である（生殖系列多様性）か、または組換え過程中に多様化される（結合多様性）抗体結合部位の中心部の残基に限定されている。多様化される残基には、H50、H52、H52a、H53、H55、H56、H58、H95、H96、H97、H98、L50、L53、L91、L92、L93、L94およびL96が含まれるが、これらに限定されない。「体細胞」ライブラリーでは、多様性は、組換え過程中に多様化される（結合多様性）か、または高度に体細胞突然変異する残基に限定される。限定はしないが、それらの多様化される残基には、H31、H33、H35、H95、H96、H97、H98、L30、L31、L32、L34およびL96が含まれる。前記ライブラリーにおいて多様化に適切なものとして上記に列挙した残基は全て、1以上の抗体／抗原複合体中で接触することが知られている。どちらのライブラリーにおいても、抗原結合部位内の全ての残基が変異するわけではないので、必要であれば、選択中に残りの残基を変異させることによって、さらなる多様性を組み込むことができる。当業者には、これらの残基（または抗原結合部位を含む付加的な残基）のいずれかの任意のサブセットを抗原結合部位の初期および／または後続の多様化に利用できることが、明らかであろう。

【0304】

本発明で使用するライブラリーの構築において、選択された位置の多様化は、一般的に、多くの可能性のあるアミノ酸（全20種またはそのサブセット）を当該位置に取り込むことができるようにポリペプチドの配列を特定するコード配列を変更することにより、核酸レベルで達成される。IUPAC命名法を用いると、最も汎用的なコドンはNNKであり、これは全アミノ酸とTAG終止コドンをコードしている。NNKコドンは、好ましくは、必要な多様性を導入するために用いられる。同じ目的を達成する他のコドンも有用であり、それらには、さらなる終止コドンTAGおよびTAAの生成をもたらすNNNコドンが含まれる。

【0305】

ヒト抗体の抗原結合部位における側鎖の多様性の特徴には、特定のアミノ酸残基を好む顕著な偏り（バイアス）がある。VH、V_K、およびV_L領域のそれぞれにおいて10個の最も多様性である位置のアミノ酸組成を総合すると、側鎖の多様性の76%以上は、わずか7つの異なる残基（すなわち、セリン(24%)、チロシン(14%)、アスパラギン(11%)、グリシン(9%)、アラニン(7%)、アスパラギン酸(6%)、およびスレオニン(6%))に由来している。主鎖に柔軟性を与えることのできる親水性残基および小型の残基に偏っているのは、恐らく広範囲の抗原またはエピトープに結合しやすくする表面の進化を反映しているためであり、これはまた、初期レパートリーにおいて必要とされる抗体の混乱状態を説明するのに役立つかもしれない。

【0306】

このアミノ酸の分布を模倣することが好ましいので、変異させるべき位置のアミノ酸の分布は、抗体の抗原結合部位で見られる分布を模倣することが好ましい。ある範囲の標的抗原に対する特定のポリペプチド（抗体ポリペプチドだけではない）の選択を可能にするアミノ酸の置換におけるそのような偏りは、どのようなポリペプチドレパートリーにも容易に適用される。変異させる位置のアミノ酸分布を偏らせる様々な方法があり（トリヌクレオチド突然変異誘発の使用を含む；W097/08320参照）、中でも、好ましい方法は、合成が容易なことから、慣用の縮重コドンの使用である。縮重コドンの全ての組合せ（各位置において等しい比率で一重、二重、三重および四重の縮重を有する）によってコードされたアミノ酸プロファイルを実験のアミノ酸使用と比較することで、最も典型的なコドンを算出することができる。コドン(AGT)(AGC)T、(AGT)(AGC)Cおよび(AGT)(AGC)(CT)（IUPAC命名法を用いると、それぞれDVT、DVCおよびDVY）は、望ましいアミノ酸プロファイルに最も近いコドンであり、それらは、22%のセリン、および11%のチロシン、アスパラギン、グリシン、アラニン、アスパラギン酸、スレオニンおよびシステインをコードしている。したがって、ライブラリーは、多様化される各位置にDVT、DVCまたはDVYコドンのいずれかを用いて構築することが好ましい。

【0307】

治療および診断上の組成物ならびに使用

本発明は、本発明のリガンドおよび製薬上許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含む組成物、並びに本発明のリガンドまたは組成物を使用する治療および診断上の方法を提供する。本発明の方法に従うリガンドは、in vivo治療および予防用途、in vivo診断用途などに使用することができる。

【0308】

本発明のリガンドの治療および予防上の使用は、本発明によるリガンドをヒトのようなレシピエント哺乳動物に投与することを含む。リガンドは、標的に高親和性および／または高結合力で結合する。いくつかの実施形態において、IgG様リガンドのようなリガンドは、細胞傷害性細胞の動員を可能にし、例えば、抗体依存性細胞傷害活性により、癌細胞の死滅を仲介することができる。

【0309】

少なくとも90%～95%の均質性を有する実質的に純粋なリガンドが、哺乳動物への投与には好ましい。また、特に、哺乳動物がヒトである場合には、98～99%またはそれ以上の均質性が、医薬用途のためにはもっとも好ましい。一旦、希望通りに部分的にまたは均質に精製されると、リガンドは、診断に、または治療（体外を含む）に、またはアッセイ法や免疫蛍光染色等の開発および実施に、使用することができる(Lefkovite and Pernis, (1979 および 1981) Immunological Methods, Volumes I および II, Academic Press, NY)。

【0310】

本願で「予防」とは、疾患発症前の保護組成物の投与を意味する。「抑制」とは、疾患の発症後であるが、臨床的所見前の組成物の投与を言う。「治療」とは、疾患症状が明らかになった後の保護組成物の投与を意味する。治療は、疾患に関連する兆候を改善させること、また疾患発症を予防または遅延させること、そして疾患症状の重症度または頻度を軽減させることも含む。

【0311】

例えば、本発明のリガンドは、通常、病状を予防、抑制または治療する上で使用される。例えば、リガンドを投与することにより、慢性炎症性疾患、アレルギー過敏症、癌、細菌もしくはウイルス感染、自己免疫疾患、例えば限定はしないが、I型糖尿病、喘息、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎）、全身性紅斑性狼瘡、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、重症筋無力症およびベーチェット（Behcet）病、乾癬、子宮内膜症、並びに腹部癒着（例えば、腹部手術後）を治療し、抑制し、または予防することができる。

【0312】

本発明のリガンドは、アレルギー疾患、Th2介在疾患、IL-13介在疾患、IL-4介在疾患、および／またはIL-4／IL-13介在疾患のような疾患を治療し、抑制し、または予防するために使用することができる。そのような疾患の例としては、ホジキン病、喘息、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性アレルギー、潰瘍性大腸炎、硬皮症、アレルギー性鼻炎、COPD、特発性肺線維症、慢性移植拒絶反応、ブレオマイシン誘発肺線維症、放射線誘発肺線維症、肺肉芽腫、進行性全身性硬化症、住血吸虫病、肝線維症、腎臓癌、パーキット（Burkitt）リンパ腫、ホジキンス（Hodgkins）病、非ホジキンス病、セザリー（Sezary）症候群、喘息、敗血症性関節炎、疱疹状皮膚炎、慢性特発性蕁麻疹、潰瘍性大腸炎、硬皮症、肥厚性瘢痕、ウィップル（Whipple）病、良性前立腺肥大、IL-4レセプターによる肺障害、IL-4レセプター介在性上皮バリアの破壊による疾患、IL-4レセプターによる消化器系の障害、薬物に対するアレルギー反応、川崎病、鎌状赤血球貧血、チャージ・ストラウス（Churg-Strauss）症候群、グレーブス（Grave's）病、子癇前症、Sjogren症候群、自己免疫性リンパ球増殖性症候群、自己免疫性溶血性貧血、バレット（Barrett）食道、自己免疫性ブドウ膜炎、結核、嚢胞性繊維症、アレルギー性気管支肺真菌症、慢性閉塞性肺疾患、ブレオマイシン誘発性肺症および線維症、肺胞タンパク症、成人呼吸窮迫症候群、サルコイドーシス、高IgE症候群、特発性好酸球増加症候群、自己免疫性水疱症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、重症筋無力症、慢性疲労症候群、ネフローゼ）が挙

10

20

30

40

50

げられる。

【0313】

「アレルギー性疾患」とは、患者が通常は非免疫原性である物質に対して過敏になり、その物質に対する免疫反応が増大する病的状態を言う。アレルギー性疾患は、通常、炎症反応（例えば、局所反応、全身反応）の原因となるIgEによるマスト細胞の活性化によって特徴付けられる。前記炎症反応は、鼻水のような軽い症状から生命に危険を及ぼすアナフィラキシーショックおよび死までを引き起こし得る。アレルギー性疾患の例としては、限定はしないが、アレルギー性鼻炎（例えば、花粉症）、喘息（例えば、アレルギー性喘息）、アレルギー性皮膚炎（例えば、湿疹）、接触性皮膚炎、食物アレルギー、および皮膚掻痒（蕁麻疹）が挙げられる。

10

【0314】

本明細書で用いる場合、「Th2介在疾患」とは、IL-4、IL-5、IL-10およびIL-13を特徴的に産生するCD4⁺ Th2 Tリンパ球により制御される免疫反応（Th2型免疫反応）によって（全身的または部分的に）病状が生じる疾患を言う。Th2型免疫反応は、特定のサイトカイン（例えば、IL-4、IL-13）および特定の抗体クラス（例えば、IgE）の産生と関連しており、また体液性免疫と関連する。Th2介在疾患は、上昇したレベルのTh2サイトカイン（例えば、IL-4、IL-13）および／または特定の抗体クラス（例えば、IgE）の存在によって特徴付けられ、例えば、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、喘息（例えば、アトピー性喘息）、アレルギー性気道疾患(AAD)、アナフィラキシーショック、結膜炎）、上昇したレベルのIL-4および／またはIL-13に関連する自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ、宿主対移植片疾患、腎臓病（例えば、腎炎症候群、ループス腎炎））、および上昇したレベルのIL-4および／またはIL-13に関連する感染症（例えば、ウイルス感染症、寄生虫感染症、真菌（例えば、C. albicans）感染症）を含む。

20

【0315】

ある種の癌は、上昇したレベルのIL-4および／またはIL-13と関連するか、またはIL-4誘導性および／またはIL-13誘導性の癌細胞増殖（たとえば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、頭頸部癌、乳癌、および卵巣癌）と関連している。これらの癌は、本発明のリガンドを用いて治療し、抑制し、または予防することができる。

【0316】

通常、本リガンドは、精製された形態で製薬上許容可能な担体と共に利用される。一般的に、これらの担体は、水性、またはアルコール性／水性の溶液、乳濁液または懸濁液を含み、また生理食塩水および／または緩衝溶液を含む。非経口ビヒクルは、塩化ナトリウム溶液、ブドウ糖リンゲル液、ブドウ糖・塩化ナトリウム・加乳酸リンゲル液を含む。ポリペプチド複合体を懸濁状態に維持する必要がある場合は、生理学的に許容可能な適当な補助剤を、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、およびアルギン酸塩のような増粘剤から選択してもよい。

30

【0317】

静脈内ビヒクルは、ブドウ糖リンゲル液に基づくもののような、液体および栄養分補充液、電解質補充液を含む。防腐剤および他の添加剤（例えば、抗菌剤、酸化防止剤、キレート剤、および不活性ガス等）が入っていてもよい(Mack (1982) Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition)。持続放出製剤を含めて、各種の適当な製剤が使用され得る。

40

【0318】

本発明のリガンドは、単独で投与される組成物として、または他の薬剤との組み合わせで使用することができる。本リガンドは、既存のIL-13治療薬（例えば、既存のIL-13剤（例えば、抗IL-13R α 1、IL-4/13トラップ、抗IL-13）+IL-4 dAb、および既存のIL-4剤（例えば、抗IL-4R、IL-4ミューテイン、L-4/13トラップ）+IL-13 dAb）、並びにIL-13およびIL-4抗体を用いた併用療法で使用することができる（例えば、W005/0076990 (CAT)、W003/092610 (Regeneron)、W000/64944 (Genetic Inst.)およびW02005/062967 (Tanox))。リガンドは、1以上の追加の治療薬または活性薬剤と共に投与し、かつ／または製剤化

50

することができる。リガンドが追加の治療薬と共に投与される場合、該リガンドは、その治療薬の投与前に、投与と同時に、または投与後に投与することができる。通常、リガンドと追加の薬剤は、治療効果の重複をもたらす方法で投与される。本発明のリガンドと共に投与または製剤化することのできる追加の薬剤は、様々な免疫治療薬（例えば、サイクロスポリン、メトトレキサート、アドリマイシン、シスプラチン）、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、および免疫毒素を含む。例えば、アンタゴニストを投与して肺炎症または呼吸器疾患（例えば、喘息）を予防し、抑制し、または治療する場合、当該アンタゴニストは、以下の薬剤とともに投与することができる：ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、ホスホジエステラーゼ4阻害剤）、気管支拡張剤（例えば、 β 2アゴニスト、抗コリン剤、テオフィリン）、短時間作用型 β アゴニスト（例えば、アルブテロール、サルブタモール、バンブテロール、フェノテロール、イソエタリン、イソプロテレノール、レバルブテロール、メタプロテレノール、ピルブテロール、テルブタリン、およびトルンレート）；長時間作用型 β アゴニスト（例えば、フォルモテロールおよびサルメテロール）、短時間作用型抗コリン剤（臭化イプラトロピウムおよび臭化オキシトロピウム）、長時間作用型抗コリン剤（例えば、チオトロピウム）、テオフィリン（例えば、短時間作用剤、長時間作用剤）、吸入ステロイド剤（例えば、ベクロメタゾン、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、およびトリアムシノロン）、経口ステロイド剤（例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾロン、およびプレドニゾン）、短時間作用型 β アゴニストと抗コリン剤との組み合わせ（例えば、アルブテロール/サルブタモール/イプラトロピウム、およびフェノテロール/イプラトロピウム）、長時間作用型 β アゴニストと吸入ステロイド剤との組み合わせ（例えば、サルメテロール/フルチカゾン、およびフォルモテロール/ブデソニド）および粘液溶解剤（例えば、エルドステイン、アセチルシステイン、ブロムヘキシンカルボキシステイン、グアイフェネシン、およびヨウ化グリセロール）。

【0319】

本発明のリガンドと共に投与して、喘息（例えば、アレルギー性喘息）を予防し、抑止しまたは治療することのできる、他の適切な共治療薬は、副腎皮質ホルモン（例えば、ブデソニド、フルチカゾン、ベクロメタゾン）、クロモグリケート、ネドクロミル、 β アンタゴニスト（例えば、サルブタモール、テルブタリン、バンブテロール、フェノテロール、レプロテロール、トルブテロール、サルメテロール、フェムテロ）、ザフィルルカスト、サルメテロール、プレドニゾン、プレドニゾロン、テオフィリン、ジロイトロン、モンテルカスト、およびロイコトリエン改変体を含む。

【0320】

本発明のリガンドは、疾患（例えば、Th2介在疾患、IL-4介在疾患、IL-13介在疾患、IL-4およびIL-13介在疾患、癌）を治療するための様々な共治療薬（サイトカイン、鎮痛剤/解熱剤、制吐剤、および化学療法剤を含む）と共に投与することができる。

【0321】

サイトカインは、限定はしないが、リンフォカイン、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子様サイトカイン、リンホトキシン、インターフェロン、マクロファージ炎症性タンパク質、顆粒球単核コロニー刺激因子、インターロイキン（限定はしないが、インターロイキン1、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、インターロイキン15、インターロイキン18を含む）、増殖因子（限定はしないが、例えば、成長ホルモン、インスリン様増殖因子1および2 (IGF-1およびIGF-2)、顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)、血小板由来増殖因子(PGDF)、上皮細胞増殖因子(EGF)、および赤血球造血刺激剤（例えば、組換えヒトエリスロポエチン(エポエチン α)）、EPO、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニスト（例えば、フルタミド、タモキシフェン、酢酸ロイプロリド(LUPRON))、およびステロイド（例えば、デキサメタゾン、レチノイド、ベータメタゾン、コルチゾール、コルチゾン、プレドニゾン、デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、エストロゲン、テストステロン、プロゲステン）を含み得る。

【0322】

鎮痛剤／解熱剤は、限定はしないが、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、塩酸ブプレノルフィン、塩酸プロポキシフェン、ナプシル酸プロポキシフェン、塩酸メペリジン、塩酸ヒドロモルホン、硫酸モルヒネ、塩酸オキシコドン、リン酸コデイン、酒石酸水素ジヒドロコデイン、塩酸ペンタゾシン、酒石酸水素ヒドロコドン、酒石酸レボルファノール、ジフルニサル、サリチル酸トロラミン、塩酸ナルブフィン、メフェナム酸、酒石酸ブトルファノール、サリチル酸コリン、ブタルビタール、クエン酸フェニルトロキサミン、クエン酸ジフェンヒドラミン、メトトリメプラジン、塩酸シンナメドリン、メプロバメート等を含み得る。

【0323】

吐き気や嘔吐を予防し、または治療するために制吐剤も共投与することができる。適当な制吐剤は、例えば、塩酸メクリジン、ナビロン、プロクロルペラジン、ジメンヒドリナート、塩酸プロメタジン、チエチルペラジン、スコボラミン等を含む。

【0324】

化学療法剤は、本明細書で使用する場合、限定はしないが、例えば、抗微小管剤（例えば、タキソール(パクリタキセル)、タキソテール(ドセタキセル)；アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、およびクロラムブシル)；細胞傷害性抗生物質（例えば、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、マイトマイシンC、およびブレオマイシン)；代謝拮抗物質（例えば、シタラビン、ゲムシタビン、メトトレキサート、および5フルオロウラシル)；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチンビンカ・アルカロイド（例えば、エトポシド、ビンブラスチン、およびビンクリスチン)）；およびシスプラチン、ダカルバジン、プロカルバジン、およびヒドロキシ尿素のようなその他のもの；並びにそれらの組み合わせを含む。

【0325】

医薬組成物は、様々な細胞毒性剤もしくは他の薬剤と本発明のリガンドとを混ぜ合わせた「カクテル」、または異なる特異性を有する本発明に記載のリガンド(例えば、異なる標的抗原またはエピトープを使用して選択されたリガンド)の組み合わせさえも、それらが投与前にプールされているか、プールされていないかに係らず、含むことができる。

【0326】

本発明に記載の医薬組成物の投与経路は、例えば、あらゆる適当な経路（例えば、当該分野で一般的に知られている投与経路）とすることができる。治療のために（免疫療法に限定はしない）、本発明のリガンドは、標準的技術に従って、どのような患者にも投与することができる。投与は、非経口、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮的、髄腔内、関節内、肺を介した経路を含む、どのような適切な様式によるものでもよく、または適当な場合には、直接注入（例えば、カテーテルの使用）によるものでもよい。用量および投与回数は、患者の年齢、性別および状態、他の薬剤の併用投与、反対適応(counterindications)ならびに臨床医によって考慮されるべき他のパラメータによって決まる。投与は、前述のような局所的（例えば、肺投与による肺への局所送達（例えば、経鼻投与）または腫瘍内への直接的な局所注射）または全身的であり得る。

【0327】

本発明のリガンドは、保存のため凍結乾燥し、使用前に適当な担体で再調製することができる。この技術は、従来の免疫グロブリンで有効であることが示されており、当該分野で公知の凍結乾燥および再調製技術を用いることができる。凍結乾燥および再調製は様々な程度の抗体活性の低下をもたらすことがあり（例えば、従来の免疫グロブリンでは、IgM抗体は、IgG抗体よりも抗体活性が大きく低下する傾向にある）、それを補うために使用レベルを上方に調整しなければならないかもしれないことは、当業者には十分理解されるであろう。

【0328】

リガンドを含む組成物は、予防的および／または治療的処置のために投与することができる。特定の治療的適用においては、選択された細胞の集団の少なくとも部分的な阻害、抑制、調節、死滅または他の測定可能なパラメータを達成するのに十分な量が「治療に有

10

20

30

40

50

効な量」として定義される。この用量を達成するのに必要な量は、疾患の重症度および患者の一般的な健康状態に拠るが、通常は、体重1キログラムあたりリガンド0.005～5.0mgの範囲であり、より一般的には0.05～2.0mg/kg/回の用量が使用される。予防的適用のため、本リガンドまたはそのカクテルを含む組成物はまた、同様のまたは僅かに低い投与量で投与して、（例えば、緩和もしくは静止状態を維持するため、または急性期への移行を予防するため）疾患の発症を予防し、抑制し、または遅らせることができる。当該分野の臨床医は、疾患を治療し、抑制し、または予防するのに適切な投与間隔を決定することができるだろう。疾患を治療し、抑制し、または予防するためにリガンドが投与される場合、1日当たり最大4回、1週間に2回、1週間に1回、2週間毎に1回、月に1回、または2月毎に1回、例えば、約10 μ g/kg～約80mg/kg、約100 μ g/kg～約80mg/kg、約1mg/kg～約80mg/kg、約1mg/kg～約70mg/kg、約1mg/kg～約60mg/kg、約1mg/kg～約50mg/kg、約1mg/kg～約40mg/kg、約1mg/kg～約30mg/kg、約1mg/kg～約20mg/kg、約1mg/kg～約10mg/kg、約10 μ g/kg～約10mg/kg、約10 μ g/kg～約5mg/kg、約10 μ g/kg～約2.5mg/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または約10mg/kgの用量で投与することができる。具体的な実施形態において、リガンドは、慢性アレルギー疾患を治療し、抑制し、または予防するために、2週間毎に1回、または月に1回、約10 μ g/kg～約10mg/kg（例えば、約10 μ g/kg、約100 μ g/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または約10mg/kg）の用量で投与される。

【0329】

特定の実施形態において、リガンドは、喘息を治療し、抑止しまたは予防するために毎日、隔日で、1週間に1回、2週間毎に1回、または1月に1回、約10 μ g/kg～約10mg/kg（例えば、約10 μ g/kg、約100 μ g/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、または約10mg/kg）の用量で投与される。またリガンドは、約10mg、約9mg、約8mg、約7mg、約6mg、約5mg、約4mg、約3mg、約2mg、または約1mgの日用量または単位用量で（例えば、喘息を治療し、抑制し、または予防するために）投与することができる。

【0330】

特定の実施形態で、本発明のリガンドは、IL-4および／またはIL-13の飽和、または所望のin vivo血清濃度を与える用量で投与される。当該分野の医師は、例えばリガンドのタイトレーションを行い、かつIL-4および／またはIL-13のフリーな結合部位の量またはリガンドの血清濃度をモニタリングすることにより、飽和に達するための適切な用量を決定することができる。治療薬を投与して薬剤の目標とする飽和または所望の血清濃度を達成することを含む治療計画は、当該分野では一般的なことである。

【0331】

本明細書に記載の組成物を用いて実施される処置または治療は、治療前に存在していた症状と比べて、あるいは当該組成物で処置していない個体（ヒトまたはモデル動物）におけるそのような症状または他の適当な対照と比べて、1以上の症状が（例えば、少なくとも10%、または臨床評価スケールで少なくとも1点）軽減されているのであれば、「有効」とみなされる。症状は、当然、標的となる疾患または障害によって変わるが、通常の技術を有する医師または技術者によって測定され得る。このような症状は、例えば疾患または障害の1以上の生化学的指標（例えば、疾患と相関する酵素または代謝産物のレベル、影響を受けた細胞数等）のレベルをモニタリングすることにより、身体的徴候（例えば、炎症、腫瘍サイズ等）をモニタリングすることにより、または一般に認められている臨床評価スケール（例えば、Juniperによる喘息クオリティーオブライフ質問表(American Thoracic Societyの32項目の検査によって、活動の制限、症状、感情・気分、および環境刺激への曝露に関してクオリティーオブライフが評価される；Juniperら, “Health-related Quality of Life in Moderate Asthma,” Chest, 116:1297-1303 (1999))、総合障害度評価尺度(Expanded Disability Status Scale)（多発性硬化症に関して）、Irvineによる炎症性腸疾患質問表（32ポイントの検査によって、腸機能、全身症状、社会的機能、およ

び情動状態に関してクオリティーオブライフが評価される、スコアは32～224の範囲であり、高スコアほどより良いクオリティーオブライフを示す)、慢性関節リウマチのクオリティーオブライフ尺度、または当該分野で公知の他の一般的に認められた臨床評価スケールによって測定できる。疾患もしくは障害の症状の所与の臨床スケールでの1点以上のまたは少なくとも10%の持続的(例えば1日以上、好ましくはより長い)低減は、「有効な」処置であることを示す。同様に、本明細書に記載した組成物を用いて実施する予防は、1以上の症状の発症もしくは重篤度が、組成物で処置していない同様の個体(ヒトまたはモデル動物)における症状と比較して遅延、低減もしくは除去された場合に「有効」である。

【0332】

本発明のリガンドを含む組成物は、予防法および治療法に利用して、哺乳動物において所定の標的細胞集団を改変、不活性化、死滅、または除去するのに役立ちうる。さらに、本明細書に記載のリガンド、およびポリペプチドの選択されたレパートリーは、体外または体内で使用して、選択的に標的細胞集団を死滅させ、枯渇させ、そうでなければを異種細胞集団からそれらを効果的に取り除くことができる。哺乳動物由来の血液は、体外でリガンド(例えば、抗体)、細胞表面レセプター、またはそれらの結合タンパク質と組み合わせることができ、それによって、望ましくない細胞が死滅されるか、さもなければ標準的技術に従って哺乳動物に戻すため、血液から取り除かれる。

【実施例】

【0333】

実施例1: 一般的方法

ヒトIL-13に対する一次選択については、VH dAbおよびVk dAbのライブラリーをビオチン化ヒトIL-13タンパク質(R&D systems, Minneapolis, US)に対してパニングした。IL-13を5倍モル濃度過剰のEZ-Link Sulfo-NHS-LC-ビオチン試薬(Pierce, Rockford, USA)を用いてビオチン化した。第1ラウンドでは、ストレプトアビジン被覆磁気ビーズ(Dynal, Norway)と100nMまたは20nMのいずれかの抗原を用いて、第2ラウンドでは、ニュートラアビジン被覆磁気ビーズと20nMまたは4nMのいずれかの抗原を用いて行った(Henderikxら, 2002, Selection of antibodies against biotinylated antigens. Antibody Phage Display: Methods and protocols, O'Brien and Atkin編, Humana Press)。

【0334】

二次選択では、同じVHおよびVk dAbファージディスプレイライブラリーを、2% Marvelを含む最終容量1mlのPBS中で、抗原濃度を100nMに維持しながらパニングした。第1ラウンドおよび第3ラウンドでは、4mgのM280ストレプトアビジン・ダイナビーズ(Dynal, Norway)を使用して、抗原-ファージ複合体を捕捉した。第2ラウンドでは、4mgのニュートラアビジン被覆M270カルボキシダイナビーズ(Dynal, Norway)を代わりに使用した。

【0335】

M270カルボキシダイナビーズ(Dynal, Norway)を、以下のように標準的カルボジイミン化法によってニュートラアビジンで被覆した。1mlのカルボキシM270ダイナビーズ(30mg/ml、 2×10^6 ビーズ/ μ l)を1mlの0.01M NaOHで2回洗浄し、洗浄と洗浄の間に4分間捕捉させた。水酸化ナトリウムを水で2回洗浄して除去し、続いて、40mg/mlの1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]カルボジイミド塩酸塩(EDC)(Sigma, U.K.)を1ml用いて、室温で30分間、回転混合させながら、カルボキシ基を活性化した。EDC活性化ビーズを水で2回洗浄し、10mMの2-モルホリノエタンスルホン酸(MES, Sigma, U.K.)バッファ(pH5)中の1mg/mlニュートラアビジン(Pierce, U.S.A.) 1mlを、前記活性化ビーズに加えた。カップリング反応を室温で30分間回転させながら進行させた。カップリング後、ビーズを捕捉して未反応のニュートラアビジンを除き、またビーズ上の未反応のアミン反応基を1mlの0.05M トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris)バッファ(pH7.4)で室温にて15分間インキュベートすることによって不活化させた。被覆および不活化したビーズを0.1% BSAを含むPBSで4回洗浄し、1mlの前記PBSに再懸濁した。保存のためにアジ化ナトリウム(Sigma, U.K.)を0.02%まで加え、ビーズを必要時まで4℃で保存した。

【 0 3 3 6 】

VHおよびVk dAb フェージライブラリーの選択方法を以下の表（表 1 および 2）に示す。

【表 1】

ライブラリー	ラウンド 1			ラウンド 2			ラウンド 3		
リガンド	ファージ In	ファージ out	回収 %	ファージ In	ファージ out	回収 %	ファージ In	ファージ out	回収 %
Vk (G4+G6) (IL13 含)	2.0E+12	2.0E+05	1.0E-05	1.0E+10	3.0E+04	3.0E-04	2.0E+10	6.2E+08	3.1
Vk (G4+G6) (IL13 無)							2.0E+10	8.0E+06	0.04

10

【表 2】

ライブラリー	ラウンド 1			ラウンド 2			ラウンド 3		
リガンド	ファージ In	ファージ out	回収 %	ファージ In	ファージ out	回収 %	ファージ In	ファージ out	回収 %
VH (G4+G6) +L	1.0E+12	3.0E+05	3.0E-05	1.0E+10	7.0E+04	7.0E-04	2.0E+10	8.0E+08	4
VH (G4+G6) -L							2.0E+10	5.0E+06	0.025

20

【 0 3 3 7 】

選択されたVH (DOM10-236 (配列番号1804)、DOM10-238 (配列番号1805)、DOM10-241 (配列番号1806)、DOM10-245 (配列番号1807)、DOM10-249 (配列番号1808)、DOM10-250 (配列番号1809)、DOM10-251 (配列番号1810)、DOM10-254 (配列番号1811)、DOM10-256 (配列番号1812)、DOM10-259 (配列番号1813)、DOM10-260 (配列番号1814)、DOM10-261 (配列番号1815)、DOM10-263 (配列番号1816)、DOM10-264 (配列番号1817)、DOM10-273 (配列番号1818)、DOM10-278 (配列番号1819)、DOM10-279 (配列番号1820)、DOM10-281 (配列番号1821)、DOM10-282 (配列番号1822)、DOM10-283 (配列番号1823)、DOM10-400 (配列番号1824)、DOM10-401 (配列番号1825)、DOM10-402 (配列番号1826)、DOM10-404 (配列番号1827)、DOM10-406 (配列番号1828)、DOM10-407 (配列番号1829)、DOM10-409 (配列番号1830)、DOM10-410 (配列番号1831)、DOM10-414 (配列番号1832)、DOM10-415 (配列番号1833)、DOM10-416 (配列番号1834)、DOM10-418 (配列番号1835)、DOM10-420 (配列番号1836)、DOM10-422 (配列番号1837)、DOM10-423 (配列番号1838)、DOM10-424 (配列番号1839)、DOM10-425 (配列番号1840)、DOM10-426 (配列番号1841)、DOM10-427 (配列番号1842)、DOM10-428 (配列番号1843)、DOM10-429 (配列番号1844)、DOM10-430 (配列番号1845)、DOM10-431 (配列番号1846)、DOM10-432 (配列番号1847)、DOM10-433 (配列番号1848)、DOM10-467 (配列番号1849)、DOM10-468 (配列番号1850)、DOM10-469 (配列番号1851)、DOM10-470 (配列番号1852)、DOM10-234 (配列番号1853)、DOM10-235 (配列番号1854)、DOM10-237 (配列番号1855)、DOM10-239 (配列番号1856)、DOM10-240 (配列番号1857)、DOM10-242 (配列番号1858)、DOM10-243 (配列番号1859)、DOM10-244 (配列番号1860)、DOM10-246 (配列番号1861)、DOM10-247 (配列番号1862)、DOM10-248 (配列番号1863)、DOM10-252 (配列番号1864)、DOM10-257 (配列番号1865)、DOM10-258 (配列番号1866)、DOM10-262 (配列番号1867)、DOM10-265 (配列番号1868)、DOM10-266 (配列番号1869)、DOM10-274 (配列番号1870)、DOM10-275 (配列番号1871)、DOM10-276 (配列番号1872)、DOM10-277 (配列番号1873)、DOM10-280 (配列番号1874)、DOM10-403 (配列番号1875)、DOM10-405 (配列番号1876)、DOM10-408 (配列番号1877)、DOM10-411 (配列番号1878)、DOM10-412 (配列番号1879)、DOM10-413 (配列番号1880)、DOM10-417 (配列番号1881)、DOM10-419 (配列番号1882)、DOM10-472 (配列番号1883))およびVk (DOM10-203 (配列番号1884)、DOM10-205 (配列番号1885))

30

40

50

、DOM10-208 (配列番号1886)、DOM10-218 (配列番号1887)、DOM10-219 (配列番号1888)、DOM10-220 (配列番号1889)、DOM10-225 (配列番号1890)、DOM10-228 (配列番号1891)、DOM10-229 (配列番号1892)、DOM10-230 (配列番号1893)、DOM10-231 (配列番号1894)、DOM10-268 (配列番号1895)、DOM10-201 (配列番号1896)、DOM10-202 (配列番号1897)、DOM10-204 (配列番号1898)、DOM10-206 (配列番号1899)、DOM10-207 (配列番号1900)、DOM10-209 (配列番号1901)、DOM10-210 (配列番号1902)、DOM10-211 (配列番号1903)、DOM10-213 (配列番号1904)、DOM10-214 (配列番号1905)、DOM10-215 (配列番号1906)、DOM10-216 (配列番号1907)、DOM10-217 (配列番号1908)、DOM10-221 (配列番号1909)、DOM10-223 (配列番号1910)、DOM10-224 (配列番号1911)、DOM10-227 (配列番号1912)、DOM10-232 (配列番号1913)、DOM10-53-425 (配列番号2018))ドメイン抗体を、ELISAまたはBIAcoreオフ(off)速度解析によるスクリーニングのためにpDOM5発現ベクターにクローン化した。

10

【0338】

ヒトIL-4に対する一次選択については、VH dAbのライブラリーおよびVk dAbのライブラリーをビオチン化ヒトIL-4タンパク質(Peprtech、Rocky Hill、USA)に対してパニングした。IL-4を上記のようにビオチン化した。第1ラウンドでは、ニュートラアビジン被覆磁気ビーズ(Dynal、Norway)と100nMの抗原を用いて、第2ラウンドでは、ストレプトアビジン被覆磁気ビーズと20nMの抗原を用いて行った。ニュートラアビジン被覆ビーズを調製するためには、5mg/mlのImmunoPure (登録商標) ニュートラアビジンビオチン結合タンパク質/0.1M ホウ酸バッファ(pH9.5)中でトシル基活性化ダイナビーズ(Dynal、Norway)を37℃で16時間インキュベートした後、0.1% (w/v) BSA/PBS中4℃で5分間インキュベートし、その後、0.1% (w/v) BSA/0.2M Tris(pH8.5)中4℃で16時間インキュベートした。各段階での溶出には、1 mg/mlトリプシン-PBSを用いた。

20

【0339】

親和性成熟についての選択では、上記方法を用いたが、以下の改変を行った。すなわち、選択の第2～第4ラウンドを、ストレプトアビジン被覆ビーズを用いて、抗原の濃度を次第に減らして(1nM～50pMの範囲で)行った。選択産物(第2および第3ラウンド)からファージベクターをplasmid prep (Qiagen)によって分離し、dAb挿入物をSal I およびNot Iを用いた制限的切断によって切り離した。この挿入物をSal I/Not I切断したpDOM5に連結させ、それを用いて、dAbの可溶性発現およびスクリーニングのために大腸菌(E. coli)株 HB2151を形質転換した。

30

【0340】

pDOM5は、LacZプロモーターの制御下にあるpUC119ベースの発現ベクターである。上清中へのdAbの発現は、ユニバーサルGASリーダーシグナルペプチドにN末端で融合することにより確実なものにした。さらに、mycタグをdAbCの末端に付加した。大腸菌HB2151細胞の形質転換後、コロニーを使用して、カルベニシリン(100 µg/mL)を添加した50～500mlのTerrific培地に植菌した。誘導は、OVERNIGHT EXPRESS™ SYSTEM 1 (高レベルタンパク質発現システム、Novagen)を用いて、添付の説明書に従って行った。培養物を30℃で24～48時間、250rpmで振とうさせながらインキュベートした。細胞を遠心(4,000rpmで20分間)によって沈殿させた後、上清を0.45 µmフィルターを用いて濾過した。その後、V_H dAbについてはストリームライン-プロテインAビーズ(Amersham Biosciences、結合能：ビーズ1 mLあたり5mgのdAb)と共に、またはV_L dAbについてはプロテインL-セファロースビーズ(Affitech、結合能：ビーズ1 mLあたり2mgのdAb)と共に、4℃で一晩インキュベートした。その後、ビーズをドリップカラム中に充填し、10カラム容量のPBSで洗浄し、結合したdAbを、V_HおよびV_L dAbのそれぞれについて0.1M グリシン-HCl、pH2.0またはpH3.0で溶出した。1M Tris-HCl(pH8.0)で中和後、タンパク質サンプルをPBS中で透析し、4℃で保存する前にVivaspin 5-kDa濃縮器(Vivascience)で濃縮した。タンパク質純度は、12% アクリルアミドTris-グリシゲル(Invitrogen)でのSDS-PAGE後に可視的分析によって評価した。タンパク質濃度と収量(細菌培養物1 Lあたりのmg量)は、アミノ酸組成から算出された吸光係数を用いて、280nmで測定した。

40

【0341】

50

ファージライブラリーを用いた親和性成熟

成熟は、複数残基および単一残基スクリーニング技術のエラープロン(error prone)突然変異誘発、部位特異的突然変異誘発を用いて行われた。エラープロン成熟ライブラリーについては、成熟させるdAbをコードするプラスミドDNAを、PCRによって、GENEMORPH (登録商標) II RANDOM MUTAGENESIS KIT (ランダム、ユニーク突然変異誘発キット; Stratagene)を用いて増幅した。産物をSal IおよびNot Iで消化し、切断したファージベクターpDOM4とのライゲーション反応に用いた。部位特異的突然変異誘発および単一残基ライブラリーについては、NNKまたはNNSコドンを含む縮重オリゴヌクレオチドを用いてPCR反応を行い、親和性成熟させるdAbの必要な位置を多様化した。その後、アセンブリPCRを用いて全長の多様化挿入物を生成した。挿入物をSal IおよびNot Iで消化し、複数残基の突然変異誘発のためにpDOM4とのライゲーション反応に、単一残基の突然変異誘発のためにpDOM5とのライゲーション反応に用いた。その後、いずれかの方法によって作製されたライゲーション産物を用いて、大腸菌株TB1をエレクトロポレーションによって形質転換し、その形質転換細胞を15 µg/mlのテトラサイクリンを含む2×TYアガー上にプレートして、 $>1 \times 10^7$ クローンの大きさのライブラリーを作製した。

10

20

30

40

50

【0342】

pDOM4は、遺伝子IIIシグナルペプチド配列が酵母糖脂質アンカー表面タンパク質 (glycolipid anchored surface protein: GAS)シグナルペプチド配列と置換されているFdファージベクターの誘導体である。また、前記ベクターは、リーダー配列と遺伝子III間にc-mycタグをも含み、このタグによって遺伝子IIIがインフレームに戻る。このリーダー配列は、ファージディスプレイベクターのみならず、他の原核生物発現ベクターでも十分に機能し、広く一般的に使用することができる。

【0343】乳化を用いた親和性成熟ライブラリーの構築

DOM10-176 (配列番号1285)、DOM9-155 (配列番号451)、またはDOM9-44 (配列番号358) Vk dAbのいずれかの鋳型DNA 1pgを、Genemorph IIにより、プライマーセット OA16 (ATACCATGGGGTCGACGGACATCCAG; 配列番号1797) および OA17n (TTCCTTTTGC GGCCGCCCGTTTGATTTCCACC; 配列番号1798)を用いて35サイクルでPCR増幅し、続いてSal IおよびNot Iで制限切断した。不純物のないDOM10-176 (配列番号1285)、DOM9-155 (配列番号451)、およびDOM9-44 (配列番号358)断片を、pIE2aまたはpIE7t3Tのいずれかのベクター内にT4 DNAリガーゼを用いて20 µlの容量で連結させた。全てのベクターは、Roche社のpIVEX2.2b Ndeベクターに由来する。0.5 µlアリコートのライゲーション産物を競合DNA存在下で増幅するか、またはBioRad社 Mini-OpticonサーマルサイクラーにおいてリアルタイムPCRで増幅し、反応あたり 10^9 を超える数のライゲーションイベントを達成させた。ライゲーション反応物から、SuperTaqとプライマーAS11 (TTCGCTATTACGCCAGCTGG; 配列番号1799)およびAS17 (CAGTCAGGCACCGTGTATG; 配列番号1800)(scArcライブラリー)、またはPlatinum pfx とプライマーAS12 (AAAGGGGGATGTGCTGCAAG; 配列番号1801)およびAS18 (AACAATGCGCTCATCGTCATC; 配列番号1802) (Tus ライブラリー)のいずれかを用いて、ライブラリーをPCR増幅した。標的とする多様化ライブラリーについては、NNSコドンを指示位置に含むオリゴヌクレオチドを用いて、重複PCRによってdAbをアセンブルした。アセンブリ反応は、PfuUltra DNAポリメラーゼを用いてOA16/17nオリゴヌクレオチドでPCR増幅し、scArcまたはTus in vitro翻訳 (IVT) ベクター中のSal I/Not Iにクローン化した。

DOM10-416 (配列番号1834)、DOM10-273 (配列番号1818)、DOM10-275 (配列番号1871)またはDOM10-276 (1872) VH dAbのいずれかの鋳型DNA 10pgを、GenemorphIIにより、プライマーセットAS9 (配列番号1916)および AS65 (配列番号1917)を用いて35サイクルでPCR増幅し、続いて、Sal IおよびNot Iで制限切断した。不純物を含まないDOM10-416 (配列番号1834)、DOM10-273(DOM10-273)、DOM10-275(配列番号1871)またはDOM10-276 (配列番号1872)断片を、pIE2a²A ベクター(配列番号2015) (遺伝子あたり2つのArcオペレーターおよび

潜在的に4価の提示能を有するpIE2aAの誘導体)に、T4 DNAリガーゼを用いて20 μ l容量で連結させた。0.5 μ lアリコートのライゲーション産物をBioRad社 Mini-OpticonサーマルサイクラーにおいてリアルタイムPCRを用いて増幅し、反応あたり 10^9 を超える数のライゲーションイベントを達成させた。

【0344】

in vitro発現および乳化

以下の反応混合物をPCR断片ライブラリーのin vitro転写／翻訳に用いた。すなわち、1.5 μ lの100mM酸化型グルタチオン、2 μ lの5mM メチオニン、0.5 μ lのDNA (5.0×10^8 分子)、10 μ lのH₂O、0.25 μ lの50mg/ml 抗HA mAb 3F10 (scArcにのみ使用)、様々な濃度のビオチン化抗原、および35 μ lのEcoPro T7共役転写 - 翻訳抽出物である。混合後直ちに、抽出物を4.5% (v/v) Span-80および0.5% (v/v) Triton X-100を含む0.7 mlの淡白色ミネラルオイルに加えた。乳化は、5mlガラスバイアル内で、磁気スターラーを5分間2000rpmで回転させることによって行われた。液滴形成の顕微解析により、液滴が直径2 μ mほどであることを確認した。エマルジョンを25°Cで60分間 (Tus) ~180分間 (scArc) インキュベートして、タンパク質 - DNA複合体の発現および形成を生じさせた。エマルジョンの破壊は、0.25mlのPBS/1% BSA/ビオチン化抗原、および0.5mlのヘキサン/20% (v/v) ミネラルオイルの添加によって実施し、続いて、短時間のボルテックスを行い、1分間13,000rpmで遠心した。油相を除去した後、1mlのヘキサン/ミネラルオイルを加え、この手順を3回繰り返した。最後の抽出はヘキサンのみを使用して行った。

10

【0345】

選択および増幅

結合体の選択は、抽出した水相を50~5 nMのビオチン化抗原の存在下で30分間インキュベートすることにより行った (ラウンドあたりに使用する正確な条件については下記を参照されたい)。オフ速度選択を行った場合には、このインキュベーションに続き、過剰量の非ビオチン化抗原か、または1 μ M濃度の親VH dAbを添加し、5~100分の範囲でインキュベートした。その後、各乳化反応物をストレプトアビジン被覆PCRプレート (50 μ l/ウェル) の5ウェルに分配し、15分間25°Cでインキュベートし、PBS/BSAで4回洗浄した。50 μ lのPCR混合物 (0A16/17nプライマー、PfuUltraバッファ、dNTPs、2.5U PfuUltra DNA ポリメラーゼ (Tus)、あるいはネスティッドプライマーの一連のペア、dNTPs、KODポリメラーゼバッファ、および2.5U KODポリメラーゼ (scArc) のいずれかを含む) を各ウェルに加えた。PCRを25サイクル(scArc)または30サイクル(Tus)で行った。Tus選択については、PCR産物を精製し、SalI/NotIで消化した。その後、その断片をpIE7t³T ベクターに連結し、ライブラリー構築で記載したように増幅した。scArcについては、PCR産物をゲル精製した後、次の選択ラウンドに直接使用した。

20

30

【0346】

アルデヒドおよびNHS活性化PEGを用いたPEG化

適当な条件下で、タンパク質は、PEG-アルデヒド (PEG-ALD)を用いてN末端を介して特異的にPEG化することができる。これは、PEG-マレイミドを使用する場合にシステインのような修飾用の特定のアミノ酸を導入するためのさらなる操作をタンパク質が必要としないという点で有利である。最適化されていないバッファ条件下では、PEG-ALDを使用した場合、一部のタンパク質を、リジン残基を介して修飾することがまだ可能である。別法としては、表面リジン残基と特異的に反応するNHSまたはSPA活性化PEGを使用する方法がある。

40

【0347】

実施例2: IL-4と結合するリガンド

IL-4レセプター結合アッセイ (RBA)

MAXISORPTMプレート (高タンパク質結合ELISAプレート, Nunc, Denmark) を0.5 μ g/mlの組換えヒトIL-4R/Fc (R&D Systems, Minneapolis, USA)で一晩被覆した。ウェルを0.1% (v/v) Tween 20/PBSで3回洗浄し、続いて、PBSで3回洗浄した後、2% (w/v) BSA/PBSでブロッキングした。プレートを再度洗浄した後、希釈系列のIL-4または抗IL-4 dAbと混合

50

した10 ng/mlのビオチン化IL-4 (R&D Systems)を添加した。IL-4の結合をペルオキシダーゼ標識抗ビオチン抗体 (Stratech、Soham、UK)により検出し、その後、TBM基質(KPL、Gaithersburg、USA)で発色させた。反応を塩酸の添加によって停止させ、450nmにおける吸光度を読み取った。抗IL-4 dAb活性は、レセプターに対するIL-4結合の減少をもたらした。それ故、IL-4のみの対照と比較して吸光度の減少をもたらした。

【0348】

IL-4細胞アッセイ

単離したdAbは、培養したTF-1細胞(ATCC (登録商標) カタログ番号CRL-2003)におけるIL-4誘導性増殖を抑制する能力について検証した。簡単に説明すると、フェノールレッドを含まないRPMI培地(Gibco、Invitrogen Ltd、Paisley、UK)中の40000個のTF-1細胞を組織培養マイクロタイタープレートのウェル内に入れ、最終濃度1ng/mlのIL-4 (R&D Systems、Minneapolis、USA)および検証すべきdAbの希釈物と混合した。混合物を37℃、5%CO₂で72時間インキュベートした。その後、CELLTITER 96 (登録商標) 試薬 (生存能測定用の比色定量試薬、Promega、Madison、USA)を加え、ウェルあたりの細胞数を490nmにおける吸光度を測定することによって定量した。抗IL-4 dAb活性は、細胞増殖の低下をもたらした。またIL-4単独よりも対応して低いA₄₉₀値をもたらした。

10

【0349】

抗IL-4 dAbとの競合BIACORE (登録商標)

これらの実験は、～400 RUのビオチン化IL-4 (R&D Systems)と組み合わせたストレプトアビジン被覆SAチップ (表面プラズモン共鳴システム、Biacore) を用いて、BIACORE (登録商標) 3000装置で行った。検体を、抗原被覆フローセル上に、ブランクのフローセルとインライン比較しながら、HBS-EPランニングバッファ(Biacore)で流速30 μl/minにて通過させた。第1のdAbを注入し、続いて、直ちに第2のdAbをBiacoreのコ・インジェクト機能(co-inject function)を用いて注入した。本実験では、dAb DOM9-44 (配列番号358)、DOM9-155-1 (配列番号452)およびDOM9-112-22 (配列番号47)を使用した。この競合プロトコルは、通常、IL-4への結合について、被検抗体またはフラグメントの既知dAb (または他の抗体ポリペプチド) との競合を評価するのに使用される。

20

【0350】

アレルゲン誘発細胞増殖

チリダニ (house dust mite : HDM) アレルギーのドナーから血液を採取した。それから、末梢血単核細胞(PBMC)を、フィコール勾配を用いて分離した。細胞を96ウェルプレートに4×10⁶個/mlで播種し、20～50 μg/mlのHDMを用いて刺激した。抗IL-4 dAbを培養開始時に100nMで添加した(1.4 μg/ml)。細胞を5日間 (最後の18時間は、3[H]チミジンを添加して) インキュベートした。その後、細胞を回収し、細胞のDNA内に取り込まれた3Hの量を測定することにより増殖を評価した。

30

【0351】

抗IL-4 dAbの一次選択およびスクリーニング

一次ファージ選択はVHおよびVk dAbライブラリーを用いて実施し、産物は可溶性発現ベクターpDOM5にサブクローン化した。IL-4とIL-4Rとの結合を抑制するdAbクローンを上清レセプター結合アッセイ (RBA) によって同定した。その後、クローンを発現させ、プロテインAまたはプロテインLによって精製し、RBAで用量-反応を検証し、前記クローンがIL-4とIL-4Rとの結合を抑制する効力を評価した。表3は、そのようなRBAアッセイにおける抗IL-4 dAb DOM9-44 (配列番号358)、DOM9-112 (配列番号25)、およびDOM9-155 (配列番号451)の結果を示している。

40

【表 3】

IL-4 レセプター結合アッセイ	
dAb	IC50 (nM)
DOM9-44	122
DOM9-155	100
DOM9-112	3

【 0 3 5 2 】

抗 IL-4 dAb の親和性成熟

DOM9-44 系統

DOM9-44 系統を、in vitro 発現および乳化を用いて親和性成熟させた。CDR2 および CDR3 残基を多様化したライブラリーを構築し、ビオチン化 IL-4 に対する選択に使用した。クローン産物を発現させ、精製し、IL-4 レセプター結合アッセイ (RBA) でスクリーニングした。この系統由来で最も強力な dAb は、DOM9-44-502 (配列番号 361) であり、IL-4 RBA では 5.5 nM の効力 (表 4)、また IL-4 細胞アッセイでは 4.5 nM の効力 (表 5) を有していた。

【表 4】

IL-4 レセプター結合アッセイ	
dAb	IC50 (nM)
DOM9-155-25	
実験 1	0.73
実験 2	1
平均	0.86
DOM9-44-502	
実験 1	4.1
実験 2	3.6
実験 3	5.5
実験 4	8.6
平均	5.5
DOM9-112-168	
実験 1	1.22
実験 2	0.64
平均	0.9
DOM9-112-210	
実験 n=8	144 pM

【表 5】

IL-4 誘導 TF-1 細胞増殖	
dAb	ND50 (nM)
DOM9-155-25	
実験 1	0.55
実験 2	1.1
平均	0.83
DOM9-44-502	
実験 1	4.5
DOM9-112-210	
実験 n=8	270 pM

【 0 3 5 3 】

DOM9-155 系統

DOM9-155 系統を、in vitro 発現および乳化を用いて親和性成熟させた。DOM9-155 dAb (

配列番号451)をエラープロード条件下でPCR増幅し、Tusベクターに連結した。続いて、第2のPCRを行ってIVTカセットを増幅した。それから、ライブラリーをビオチン化IL-4に対する一連の選択ラウンドに供した。10回の選択ラウンドを行い、続いて、発現ベクターへのクローン化、および一晩の上清発現を行った。改善されたクローンをBiacoreでのスクリーニングによって同定し、続いて、NNS突然変異誘発によってCDR1残基を多様化したライブラリーの鋳型として用いた。クローン産物を発現させ、精製およびIL-4レセプター結合アッセイおよびIL-4細胞アッセイで検証した。これらの方法を用いて同定したDOM9-155系統由来の最も強力なdAbは、DOM9-155-25 (配列番号466)であり、RBAでは0.86nM (表4)、細胞アッセイでは0.83nM (表5)のIC50を有していた。この産物のさらなるスクリーニングにより、ナノモル以下の効力を有する2つの追加のdAbが同定された：DOM9-155-77 (配列番号2393)およびDOM9-155-78 (配列番号2394)。

【0354】

DOM9-112系統

DOM9-112系統を、エラープロード成熟ライブラリー、CDR1および2の複数残基を多様化するライブラリー、およびCDR1および2の個々の残基を多様化するライブラリーを用いてファージディスプレイにより親和性成熟させた。結果として得られたファージライブラリーをビオチン化IL-4に対する選択において使用した。産物をpDOM5ベクターにクローン化し、発現上清を親と比較して改善されたオフ速度についてスクリーニングした。改善されたオフ速度を有するdAbを発現させ、精製し、IL-4レセプター結合アッセイ(RBA)および細胞アッセイで検証した。これらの方法を用いて同定された最も強力なdAbは、DOM9-112-155 (配列番号118)、DOM9-112-168 (配列番号131)、DOM9-112-174 (配列番号137)、DOM9-112-199 (配列番号162)、DOM9-112-200 (配列番号163)、DOM9-112-202 (配列番号165)、およびDOM9-112-210 (配列番号2401)であり、IL-4 RBAで測定したときに、0.9~3nMの範囲のIC50値を有していた (表4)。

【0355】

抗IL-4 dAbのエピトープマッピング

抗IL-4 dAbのエピトープ特異性を調べるために、BIAcore (登録商標) (表面プラズモン共鳴、Biacore)競合実験を行った。DOM9-44 (配列番号358) dAbをIL-4結合チップ上に注入し、続いて、DOM9-44 (配列番号358)が結合した後にはIL-4に結合できないDOM9-155-1 (配列番号452) dAbを注入した (図13)。同様に、DOM9-44 (配列番号358)は、DOM9-155-1 (配列番号452)が結合した後には結合できない。しかし、dAb DOM9-112-22 (配列番号47)は、dAb DOM9-44 (配列番号358)結合後であっても、またdAb 9-155-1 (配列番号452)結合後であっても、IL-4と結合することができる。この結果は、dAb DOM9-44 (配列番号358)とDOM9-155-1 (配列番号452)は同じエピトープに結合し、DOM9-112-22 (配列番号47)はDOM9-44 (配列番号358)およびDOM9-155-1 (配列番号452)とは異なるエピトープに結合することを示している。この競合プロトコルは、通常、IL-4に対する結合について被検抗体またはフラグメントの既知dAb (または他の抗体ポリペプチド)との競合 (およびエピトープマッピング)を評価するのに使用することができる。

【0356】

アレルギー誘導性細胞増殖

全てのアレルギードナーに由来するPBMCは、HDM (チリダニ)と共にインキュベートした場合、用量依存的増殖を示した。抗IL-4 dAbの添加は、大多数のドナーにおいてアレルギー誘導性増殖の抑制をもたらした。dAb DOM9-44-502 (配列番号361)は、12人のドナーのうち10人のPBMCの増殖を抑制した (図14A)。DOM9-155-11 (配列番号457)は、12人のドナーのうち10人のPBMCの増殖を抑制した (図14B)。そして、DOM9-112-22 (配列番号47)は、2人のドナーの全てのPBMCの増殖を抑制した。応答したドナー全てにおける平均抑制率は、dAb DOM9-44-502 (配列番号361)、DOM9-155-11 (配列番号457)およびDOM9-112-22 (配列番号47)について、それぞれ38%、34%および23%の抑制であった。最大で僅か30~40%の応答しか観察されなかった理由は、恐らくは、このアレルギー誘導性応答がIL-4のみに依存するのではなく、IL-2のような他のインターロイキンにも依存しているから

であろう。

【0357】

IL-4誘導性B細胞増殖

血液を正常な血液ドナーから集めた。PBMCをフィコール勾配により分離した。その後、B細胞をネガティブB細胞分離キット(EasySep Negative isolation kit、Stem Cell Technologies Inc)を用いて分離した。純度は、フローサイトメトリー、並びにCD3、CD4、CD8、CD14、CD14、CD19およびCD23での染色によって測定したとき、98%を超えていた。その後、B細胞を放射線照射されたCD40L⁺ L細胞で被覆されたプレートにIL-4 (10 ng/ml)存在下 1×10^5 細胞/ウェルでまいた。培養物を5日間(最後の18時間は3[H]チミジンを添加して)インキュベートした。抗IL-4 dAbを培養開始時に10nMまたは100nMで添加した。

10

【0358】

アカゲザルおよびカニクイザルIL-4との交差反応性

これらのdAbに求められる要件は、アカゲザルおよびカニクイザルIL-4との交差反応性であろう。そのためDOM9-112-210(配列番号2401)、DOM9-155-5(配列番号454)、DOM9-155-25(配列番号466)、DOM9-155-77(配列番号2393)およびDOM9-155-78(配列番号2394)をTF-1細胞増殖アッセイ(より詳細については上記記載を参照されたい)で検証した。当該アッセイでは、細胞をヒトIL-4(0.5ng/ml、Peprotech)、アカゲザルIL-4(0.5ng/ml、R&D systems)またはカニクイザルIL-4(実験室内で発現させたカニクイザルIL-4を含む上清の1:25000希釈物)で刺激した。dAbの用量-応答は、この設定におけるND50を決定するであろう。得られた値の概要は、以下の表6に示され、交差反応性を実証している。

20

【表6】

dAb	ヒト IL-4 (nM)	アカゲザル IL-4 (nM)	カニクイザル IL-4 (nM)
DOM9-155-5	0.3-0.5	1.8-2.7	
DOM9-155-77	1.1-1.7	3.6-5.4	
DOM9-155-78	0.5-0.7	1.3-2.0	
DOM9-155-25	0.75-1.1	2.7-4.1	2.6-3.8
DOM9-112-210	0.27	0.4	0.6

【0359】

実施例3: IL-13と結合するリガンド

IL-13サンドウィッチELISA

MAXISORPTMプレート(タンパク質高結合ELISAプレート、Nunc, Denmark)を $2.5 \mu\text{g/ml}$ のコーティング抗体(Module Set、Bender MedSystems、Vienna、Austria)で一晩被覆して、それから0.05% (v/v) Tween 20/PBSで1回洗浄した後に、0.5% (w/v) BSAおよび0.05% (v/v) Tween 20を含むPBS溶液でブロッキングした。プレートを再度洗浄した後、IL-13またはDOM10 dAb(すなわち、抗IL-13 dAb)の希釈系列と混合した25 pg/mlのIL-13(Bender MedSystems)を添加した。プレートを再度洗浄した後に、IL-13と捕捉抗体との結合をビオチンコンジュゲート検出抗体(Module Set、Bender Medsystems)と、続いてペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを用いて検出した。その後、プレートをTMB基質(KPL、Gaithersburg、USA)と共にインキュベートした。塩酸の添加によって反応を停止させ、450nmにおける吸光度を読み取った。抗IL-13 dAb活性は、IL-13結合の低下と、それゆえにIL-13のみの対照と比較したときの吸光度の減少をもたらした。

40

【0360】

8200細胞検出システムを用いたIL-13レセプター結合アッセイ(RBA)

SPHEROTMヤギ抗ヒトIgG (H&L)ポリスチレン粒子(0.5% w/v)(ヤギ抗ヒト粒子:Sphero tech, Libertyville, USA)を $20 \mu\text{g}$ のIL-13R α 1/Fcキメラ、またはIL-13R α 2/Fcキメラ(R&D Systems、Minneapolis、USA)を用いて一晩被覆した。その後、以下の試薬を、側面が黒で底面が透明な384ウェルのFMATプレート(Applied Biosystems、Foster City、USA)内で調合した。当該試薬は、すなわち、DOM-10 dAbまたは0.1% (w/v) BSAのPBSによる希

50

釈系列；0.5 $\mu\text{g/ml}$ ビオチン化抗IL-13抗体(R&D Systems)；0.25 $\mu\text{g/ml}$ STREPTAVIDIN AL EXA FLUOR（登録商標）647コンジュゲート(蛍光プローブ、分子プローブ、Invitrogen Ltd, Paisley, UK)；10ng/ml 組換えヒトIL-13 (R&D Systems)；およびIL-13R2/Fc被覆粒子の1:10希釈液である。プレートを7時間インキュベートした後、8200細胞検出システム(Applied Biosystems)で読み取った。IL-13とレセプター被覆粒子との結合は、蛍光現象として8200細胞検出システムにより検出される複合体の形成をもたらす。抗IL-13 dAb活性は、IL-13結合の低下と、それにより、IL-13のみの対照と比較して蛍光現象の減少をもたらす。

【0361】

IL-13細胞アッセイ

10

単離されたdAbは、培養したTF-1細胞(ATCC（登録商標）カタログ番号CRL-2003)におけるIL-13誘導性増殖を抑制する能力について検証した。簡単に説明すると、フェノールレッドを含まないRPMI培地(Gibco、Invitrogen Ltd、Paisley、UK)中の40000個のTF-1細胞を組織培養マイクロタイタープレートのウェル内に入れ、最終濃度5ng/mlのIL-13 (R&D Systems、Minneapolis、USA)および検証すべきdAbの希釈物を混合した。この混合物を37℃、5%CO₂で72時間インキュベートした。その後、CELLTITER 96（登録商標）試薬（生存率測定用の比色定量試薬、Promega、Madison、USA）を加え、ウェルあたりの細胞数を490nmにおける吸光度を測定することによって定量した。抗IL-13 dAb活性は、細胞増殖の低下を引き起こし、またIL-13のみよりも対応して低いA₄₉₀値をもたらした。

【0362】

20

BIACORE（登録商標）オフ速度スクリーニング

ストレプトアビジン被覆SAチップ(Biacore)を約500RUのビオチン化IL-13 (R&D Systems、Minneapolis、USA)で被覆した。可溶性dAbを含む上清をランニングバッファで1:5に希釈した。50~100 μl の希釈上清を50 μl /分の流速で注入(kininject法)し、続いて、5分間の解離期をおいた。親株と比較して改善されたオフ速度を有するクローンを、目視によって、またはBIAevaluationソフトウェア v4.1 (Biacore)を用いて測定することによって同定した。

【0363】

抗IL-13 dAbとの競合BIACORE（登録商標）

これらの実験は、約400RUのビオチン化IL-13 (R&D Systems)と結合させたストレプトアビジン被覆SAチップ(Biacore)を用いて、BIACORE（登録商標）3000装置（表面プラズモン共鳴システム、Biacore）で行った。検体を、抗原被覆フローセル上に、ブランクのフローセルとインライン比較しながら、HBS-EPランニングバッファ(Biacore)にて流速30 $\mu\text{l}/\text{min}$ で流した。最初にdAb DOM10-176-535（配列番号1362）を注入し、続いて、すぐにdAb DOM 10-53-99（配列番号738）をBiacoreのコ・インジェクト機能(co-inject function)を用いて注入した。この競合プロトコルは、一般的に、IL-13との結合について被検抗体またはフラグメントと、既知dAb（または他の抗体ペプチド）との競合を評価するのに使用できる。

30

【0364】

競合およびエピトープマッピング

40

抗IL-13 dAbのエピトープマッピング

抗IL-13 dAbのエピトープ特異性を調べるために、BIACORE競合実験を行った。dAb DOM10-176-535（配列番号1362）を注入し、続いて、すぐにdAb DOM10-53-99（配列番号738）を注入した。dAb DOM10-53-99（配列番号738）は、dAb DOM10-176-535（配列番号1362）が既に結合しているとIL-13に結合できなかった。これは、これらのdAbが同じエピトープに結合することを示している。本競合プロトコルは、通常、IL-13への結合について被検抗体またはフラグメントと、既知dAb（または他の抗体ポリペプチド）との競合（およびエピトープマッピング）を評価するのに使用することができる。第2セットのdAbのエピトープは、僅かに改変したBIAcoreプロトコルを用いて測定した。このプロトコルでは、第1のdAbをIL-13表面に注入し、その後、高親和結合性dAb (DOM10-53-386（配列番号934）)を、IL-

50

13表面を飽和させる高濃度（5 μ M）で注入し、最後に前記dAbを再度注入した。DOM10-53-386（配列番号934）で飽和する前と後で結合に差があれば、エピトープは少なくとも部分的に重複している。この実験設定を使用して、Vk dAb DOM10-212（配列番号2016）、DOM10-270（配列番号1915）、DOM10-213（配列番号1904）およびDOM10-215（配列番号1906）がDOM10-53-386（配列番号934）と同一のエピトープを共有していることが実証された。一方、DOM10-208（配列番号1886）およびDOM10-224（配列番号1911）は、異なるエピトープを有している。同一のBIAcore設定がVh dAb DOM10-416（配列番号1834）、DOM10-236（配列番号1804）、DOM10-273（配列番号1818）、DOM10-275（配列番号1871）、DOM10-276（配列番号1872）、およびDOM10-277（配列番号1873）の注入に使用された。これら全てのdAbは、DOM10-53-386（配列番号934）と少なくとも部分的に重複したエピトープを有することが明らかとなった。このことは、ひとたびDOM10-53-386（配列番号934）が注入されると、結合するdAbがより少ないことを立証している。

10

【0365】

IL-13誘導性B細胞増殖

血液を正常な血液ドナーから集めた。PBMCをフィコール勾配で分離した。その後、B細胞をネガティブB細胞分離キット(EasySep Negative isolation kit、Stem Cell Technologies Inc)を用いて分離した。純度は、フローサイトメトリー、並びにCD3、CD4、CD8、CD14、CD19およびCD23での染色によって測定したとき、98%を超えていた。その後、B細胞を、放射線照射CD40L⁺ L細胞で被覆されたプレートにIL-13(10 ng/ml)存在下 1×10^5 細胞/ウェルでまいた。培養物を5日間（最後の18時間は3[H]チミジンを添加して）インキュベートした。抗IL-13 dAbを培養開始時に10nMまたは100nMで添加した。

20

【0366】

フォーマット化

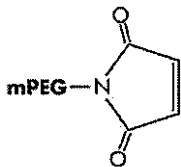
PEG-マレイミドを用いたDOM10-53-343の部位特異的PEG化

抗IL-13 dAb DOM10-53-343（配列番号891）は、該タンパク質のC末端にシステインを有するように遺伝子操作した。dAbの発現および精製は上記のように行った。システイン含有dAbを分岐状の40K PEG2-MALで特異的に修飾して、単量体の修飾タンパク質を得た。直鎖状PEG-MAL（例えば、30Kまたは40Kの直鎖状PEG）のような他のPEGフォーマットを利用することができ、これもやはりPEG化単量体を得るために使用することができる。

【0367】

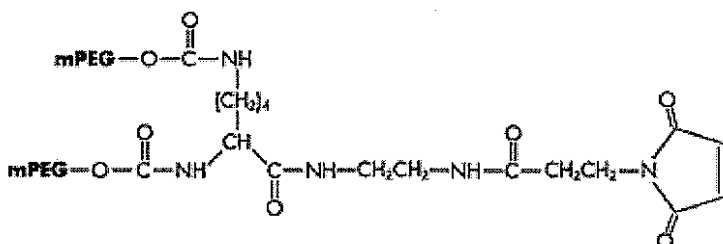
30

mPEG-MAL



40

mPEG2-MAL



mPEG-MALフォーマットを使用して、単量体dAbをPEG化することができる。PEGは、分子量5

50

00~60,000（例えば、2,000~40,000）の大きさで、直鎖または分岐鎖のいずれであってもよい。

【0368】

1mlの160 μ M DOM10-53-343 cysを5mMジチオスレイトールで還元し、室温に20分間放置した。その後、サンプルを、PD-10カラム (Amersham Pharmacia)を用いてバッファ交換し、還元剤を除いた。カラムを5 mM EDTA、20 mM BIS-TRIS (pH 6.5)、10% グリセロールで予め平衡化した。サンプルをアプライし、メーカーの使用説明書に従って溶出した。サンプル(3.5 mlの約50 μ M dAb)を、その後、3倍モル過剰量の40K PEG-MAL (約20mg)と直接混合した。反応を室温で3時間進行させた。

【0369】

PEG化DOM10-53-343 cys単量体の陰イオン交換による精製

さらにサンプルを陰イオン交換クロマトグラフィー(1ml Resource Qカラム)で精製し、あらゆる未反応PEGおよびタンパク質を除いた。サンプルを平衡バッファ(50mM TRIS (pH 8.0))で3倍に希釈し、その後、同バッファで平衡化したカラム上にアプライした。PEG化した物質を、20カラム容量を超える50mM TRISバッファ中の0から500 mMまでの塩化ナトリウムの直線勾配を通過させて未修飾dAbから分離した。PEG化dAbのみを含む分画をSDS-PAGEを用いて同定し、その後、プールした。

【0370】

30K PEG-ALDを用いたN末端PEG化

抗IL-13 dAb DOM10-53-338 (配列番号886)を30K PEG-ALDでN末端 (α -アミノ基)を介してPEG化した。dAbを20 mMリン酸バッファ(pH6.0)でバッファ交換して最終タンパク質濃度を2mg/ml (約166 μ M)とした。5倍モル過剰量のPEG-ALD (830 μ M ポリマー)をdAb溶液に直接加え、続いて、2mM シアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加し、一過性のイミン結合を、加水分解に対して安定なアミンに還元した。その後、室温で一晩反応させた。さらに、サンプルを陰イオン交換クロマトグラフィーで上記のように精製した。

【0371】

40K PEG2-NHSを用いた表面リジン残基のPEG化

抗IL-13 dAb DOM10-53-338 (配列番号886)を、表面リジン残基を介して40K PEG2-NHSを用いてPEG化した。dAbを20 mMリン酸バッファ(pH8.0)でバッファ交換し、最終タンパク質濃度を2mg/ml (約166 μ M)にした。5倍モル過剰量のPEG-NHS (830 μ M ポリマー)をdAbに直接加え、室温で一晩反応させた。さらに、サンプルを陰イオン交換クロマトグラフィーで上記のように精製した。

【0372】

抗IL-13 dAbの一次選択およびスクリーニング

一次ファージ選択を、VHおよびVk dAbライブラリーを用いて行い、産物を可溶性発現ベクターpDOM5にサブクローン化した。IL-13とIL-13RIとの結合を抑制するdAbクローンを上清RBAによって同定した。その後、クローンを発現させ、プロテインAまたはプロテインLによって精製し、RBAで用量-応答として検証し、前記クローンがIL-13とIL-13RIとの結合を抑制する効力を評価した。表7は、抗IL-13 dAb DOM10-53 (配列番号651)およびDOM10-176 (配列番号1285)の前記RBAアッセイにおける結果を示している。ここで、それらのIC₅₀値は、それぞれ150nMおよび100nMであった。一方、残りはマイクロモル濃度範囲のIC₅₀値を有していた。

10

20

30

40

【表 7】

IL-13 レセプターI 結合アッセイ	
dAb	IC50 (nM)
DOM10-53	150
DOM10-176	100
DOM10-416	6000
DOM10-273	600
DOM10-275	1000
DOM10-276	3000

10

【 0 3 7 3 】

抗IL-13 dAbの親和性成熟

DOM10-176系統

dAb DOM10-176-535 (配列番号1362)をコードする核酸をエラープローン条件下でPCR増幅し、scArcベクターに連結した。続いて、第2のPCRによりIVTカセットを増幅した。その後、ライブラリーを連続的な選択ラウンドに供したが、その際抗原濃度を50nMから5nMに段階的に減少させた。

【 0 3 7 4 】

DOM10-176 (配列番号1285)のCDR2の52～54位を多様化する別個のライブラリーを構築し、さらなる選択に用いた。クローン産物を上清として発現させて、親と比較して改善されたオフ速度についてスクリーニングした。改善されたオフ速度を有するdAbを発現させ、精製し、IL-13サンドウィッチELISAおよび細胞アッセイで検証した。これらの双方の選択から同定された最良のdAbからの変異を組み合わせて、DOM10-176-535 (配列番号1362)を作製した。これは、DOM10-176系統の中で最も効力のあるdAbであり、RBAでのIC₅₀値は0.5 nMの範囲であり、またIL-13細胞アッセイでは0.77nMの値を有していた (表8および9)。

20

【表 8】

IL-13 アッセイ	
IL-13 レセプター I 結合アッセイ	
DOM10-176-535	
	IC50 (nM)
実験 1	0.56
実験 2	0.76
実験 3	0.63
実験 4	0.41
平均	0.59
IL-13 サンドウィッチ ELISA	
	IC50 (pM)
DOM10-53-234	
実験 1	87
実験 2	81
実験 3	87
実験 4	40
平均	73
DOM10-53-396	
実験 1	55
実験 2	30
平均	42

30

40

50

【 0 3 7 5 】

【表 9】

IL-13 誘導 TF-1 細胞増殖	
	ND50 (nM)
DOM10-176-535	0.77
DOM10-53 系統	
	ND50 (pM)
10-53-234	43
10-53-344	100 (n=2)

10

【 0 3 7 6 】

DOM10-53系統

DOM10-53系統を、エラープローン成熟ライブラリー、CDR 1、2 および 3 の複数残基を多様化するライブラリー、および CDR 1、2 および 3 の個々の残基を多様化するライブラリーを用いてファージディスプレイにより親和性成熟させた。得られたファージライブラリーを、ビオチン化 IL-13 に対する選択で使用した。産物を pDOM5 ベクターにクローン化し、発現上清を親と比較して改善されたオフ速度についてスクリーニングした。改善されたオフ速度を有する dAb を発現させ、精製し、IL-13 サンドウィッチ ELISA および細胞アッセイで検証した。これらの方法を用いて同定された最も効力の高い dAb は、DOM10-53-223 (配列番号 774)、DOM10-53-234 (配列番号 785)、DOM10-53-316 (配列番号 866)、DOM10-53-39 (配列番号 887)、DOM10-53-344 (配列番号 892) および DOM10-53-396 (配列番号 944) であり、IL-13 サンドウィッチ ELISA、および IL-13 細胞アッセイで評価したとき、100pM~40pM の範囲の効力を有していた (表 8 および 9)。

20

【 0 3 7 7 】

IL-13R α 2 への IL-13 結合の抑制

抗 IL-13 dAb を、IL-13 と IL-13R α 2 の結合を抑制する能力について、競合アッセイで検証した。表 10 は、DOM10-53-316 (配列番号 866) と DOM10-176-535 (配列番号 1362) の両方が、IL-13 と IL-13R α 2 の結合をそれぞれ 2nM と 8nM の IC₅₀ で抑制できることを示している。

【表 10】

IL-13 レセプター α 2 結合アッセイ	
dAb	IC50 (nM)
DOM10-53-316	1.2
DOM10-176-535	7.9

30

【 0 3 7 8 】

変異型 IL-13 (R130Q) への結合

IL-13 の遺伝的変異体は、喘息 (Heinzmann ら、Hum Mol Genet. (2000) 9549-59) および気管支過敏症 (Howard ら、Am. J. Resp. Cell Molec. Biol. (2001) 377-384) のリスクの増加と関連している。それ故、抗 IL-13 dAb が変異型 IL-13 (R130Q) と結合できるかどうかを確認したが、TF-1 増殖アッセイは、変異型 IL-13 (R130Q) および増加する量の dAb を用いて行った。表 11 は、DOM10-53-316 (配列番号 866) および DOM10-176-535 (配列番号 1362) の両方が、変異型 IL-13 誘導性 TF-1 増殖を、それぞれ約 0.5nM および 8nM の ND₅₀ 値で抑制できたことを示している。

40

【表 1 1】

変異型およびヒト IL-13	
	IC50 (nM)
DOM10-53-316	1
ヒト IL-13	0.39
変異型 IL-13	0.52
DOM10-176-535	
ヒト IL-13	6
変異型 IL-13	7.8

10

【0 3 7 9】

アカゲザルおよびカニクイザルIL-13との交差反応性

これらのdAbに求められる要件は、アカゲザルおよびカニクイザルIL-13との交差反応性であろう。そのためDOM10-53-344（配列番号892）およびDOM10-53-434（配列番号2053）をT F-1細胞増殖アッセイ（より詳細については上記記載を参照されたい）で検証した。当該アッセイでは、細胞をヒトIL-13（5ng/ml、Peprtech）、アカゲザルIL-13（5ng/ml、R&D systems）またはカニクイザルIL-13（実験室内で発現させたカニクイザルIL-13を含む上清の1:4000希釈）で刺激した。dAbの用量反応は、本設定におけるND₅₀を決定するであろう。得られた値の概要を以下の表（表 1 2）に示す。これによると、交差反応性が立証されている。

20

【表 1 2】

dAb	ヒト IL-4	アカゲザル IL-4	カニクイザル IL-4
DOM10-53-344	100 pM	n.d.	980 pM
DOM10-53-434	600 pM	2.8 nM	5.6 nM

【0 3 8 0】

DOM10-416、DOM10-273、DOM10-275およびDOM10-276系統

VH dAbs DOM10-416（配列番号1834）、DOM10-236（配列番号1804）、DOM10-273（配列番号1818）、DOM10-275（配列番号1871）、DOM10-276（配列番号1872）およびDOM10-277（配列番号1873）のエラープローンPCRライブラリーを作製し、上記のように定量した。ライゲーション混合物の残りを2回目の標準Taqポリメラーゼ(SuperTaq、HT Biotechnology Ltd、Cambridge、UK)触媒PCR反応の鋳型として、AS11およびAS17プライマーと共に使用して、IVTカセットを増幅した。DOM10-275（配列番号1871）およびDOM10-276（配列番号1872）を親和性成熟反応の間、別々に保持し、DOM 10-273（配列番号1818）およびDOM10-416（配列番号1834）をプールした。その後、ライブラリーを10ラウンドの選択に供した。最初の4ラウンドの選択では抗原濃度を75nMとし、次の2ラウンドでは60nMとし、続く2ラウンドでは45nM、最後の2ラウンドでは30nMとした。

30

【0 3 8 1】

選択産物をpDOM5発現ベクターにクローン化し、培養上清をBIAcore 1000で表面プラズモン共鳴によってスクリーニングした。性質の改善されたいくつかのクローンを同定した。驚いたことに、改善されたクローンは、ほとんどがエラープローンPCRからの点突然変異によってではなく、クローン間の組換え現象によって特徴づけられた。DOM10-275-1（配列番号1918）は、DOM10-275（配列番号1871）のCDR1およびCDR2、並びにDOM10-273（配列番号1818）のCDR3を含む。DOM10-276-2（配列番号1919）は、DOM10-276（配列番号1872）のCDR1およびCDR3、並びにDOM10-416（配列番号1834）のCDR2を含む。DOM10-276-2（配列番号1919）は、DOM10-416（配列番号1834）のCDR1およびCDR2、並びにDOM10-276（配列番号1872）のCDR3を含む。エラープローンPCRライブラリー選択からのクローンは、DOM10-275-1（配列番号1918）、DOM10-276-2（配列番号1919）、DOM10-276-3（配列番号1920）、DOM10-275-3（配列番号1979）、DOM10-277-2（配列番号1980）、DOM10-277-3（配列番号1981）、DOM10-273-1（配列番号1982）、DOM10-273-2（配列番号1983）、DOM10-275-2（配列番号1984）

40

50

、DOM10-275-4（配列番号1985）、DOM10-276-1（配列番号1986）、DOM10-276-4（配列番号1987）およびDOM10-277-1（配列番号1988）として列記される。

【表 1 3】

IL-13 アッセイ	
IL-13 BIAcore 結合アッセイ	
DOM10-275-1	
	Kd (nM)
実験 1	25
実験 2	28
平均	27
IL-13 レセプターI 結合アッセイ	
DOM10-275-1	
	IC50 (nM)
実験 1	13
実験 2	128
平均	70
IL-13 サンドウィッチ ELISA	
	IC50 (nM)
DOM10-275-1	
実験 1	38
IL-13 細胞結合アッセイ	
	IC50 (nM)
実験 1	37

【 0 3 8 2 】

DOM10-273、DOM10-275およびDOM10-276 VH dAbの標的多様化ライブラリー

さらに、VHドメイン抗体DOM10-273（配列番号1818）、DOM10-275（配列番号1871）またはDOM10-276（1872）をCDR2の52、54、55、57および59位、並びにCDR3の101、102および104位における多様化によって親和性成熟させた。両CDRにおいて、1度に2つの標的位置を全ての可能な組み合わせでランダム化した。それぞれの親クローンにおける同一CDRを標的としたライブラリーをプールし、SOE PCRによってフレームワーク3において組み合わせた。これにより、それぞれのCDR1領域を囲む全ての可能な組み合わせ（ヌクレオチドレベルで算出された多様性は 3×10^7 個の異なるクローン）で、すなわち全部で3つのライブラリーで、1遺伝子あたり4つ（CDR2に2つと、CDR3に2つ）のランダム化残基を有する組合せライブラリーを生じさせた。同じ事を、SOE PCRステップ前に全ての親クロンの5'および3' PCR断片をプールすることによって繰り返し、約 10^8 の理論上の多様性のライブラリーを作製した。最後に、CDR1およびCDR2をコードするライブラリーのDOM10-275セットの5'断片を、DOM10-273のCDR3ライブラリーの3'セットと組み合わせた。

【 0 3 8 3 】

標的多様化ライブラリー 1

pDOM5ベクター中のDOM10-273 VH dAb（配列番号1818）のCDR2領域を、10pgの鋳型およびSuperTaq DNAポリメラーゼを用いて10回のPCR反応により多様化した。PCR増幅反応を行うために、以下のフォワードプライマー：AS818（配列番号1921）、AS819（配列番号1922）、AS820（配列番号1923）、AS821（配列番号1924）、AS822（配列番号1925）、AS823（配列番号1926）、AS824（配列番号1927）、AS825（配列番号1928）、AS826（配列番号1929）、AS827（配列番号1930）、AS828（配列番号1931）の全てと、リバースプライマーとしてのAS339（

配列番号1951)を用いた。反応産物をプールし、2% E-Gel (Invitrogen、USA)でゲル精製して、断片セット1を形成させた。その後、断片セット1は、AS9フォワードプライマー(配列番号1916)およびAS829リバープライマー(配列番号1932)と共に同じベクター構築物の増幅によって形成されたPCR反応産物を用いて、SOE PCRで伸長させた。SOE PCRは、アニーリングステップが50℃で、SuperTaq DNAポリメラーゼを用いた15サイクルの増幅からなる。SOE産物の形成をゲル電気泳動によって確認し、反応物の5 µlアリコートプライマーAS639 (配列番号1952)およびAS65 (TTGTAAAACGACGGCCAGTG; 配列番号1917)によりさらに増幅した。pDOM5ベクター中のDOM10-273 VH dAbのCDR3領域は、10pgの鋳型およびSuperTaq DNAポリメラーゼを用いて3回のPCR反応により多様化した。以下のフォワードプライマー：AS830 (配列番号1933)、AS831 (配列番号1934) およびAS832 (配列番号1935)をそれぞれAS339 (CAGGAAACAGCTATGACCATG; 配列番号1951)と組み合わせた。反応産物をプールし、2% E-Gel (Invitrogen、USA)でゲル精製して、断片セット2を得た。その後、断片セット2は、AS9フォワードプライマー(配列番号1916)およびAS829リバープライマー(配列番号1932)と共に同じベクター構築物の増幅によって形成されたPCR反応産物を用いて、SOE PCRで伸長させた。SOE PCRは、アニーリングステップが50℃で、SuperTaq DNAポリメラーゼを用いた15サイクルの増幅からなる。SOE産物の形成をゲル電気泳動によって確認し、反応物の5 µlアリコートプライマーAS339 (配列番号1951)およびAS65 (配列番号1917)でさらに増幅した。

10

【0384】

断片セット1および2に基づいた、DOM10-273 (配列番号1818)のCDR2およびCDR3に焦点を当てたライブラリーの組換え反応をフレームワーク3領域で行った。CDR2ライブラリーを担う断片は、プライマーAS639 (配列番号1952)およびAS660 (配列番号1976)を用いた断片セット1のPCR増幅によって生成された。CDR3ライブラリーを担う断片は、プライマーAS659 (配列番号1975) およびAS65 (配列番号1917)を用いた断片セット2のPCR増幅によって生成された。SOE反応は、伸長産物をプライマーAS297 (配列番号1977)およびAS298 (配列番号1978)で再増幅することを除いて、前述のように行った。増幅反応産物をゲル精製し、Sal IおよびNot I酵素で切断して、2% E-Gelsで再精製した後、Sal I/Not I切断pIE 2a²A ベクターに連結した。

20

【0385】

標的多様化ライブラリー2

pDOM5ベクター中のDOM10-275 VH dAbのCDR2領域を、10pgの鋳型およびSuperTaq DNAポリメラーゼを用いて10回のPCR反応で多様化した。以下のフォワードプライマー：AS836 (配列番号1939)、AS837 (配列番号1940)、AS838 (配列番号1941)、AS839 (配列番号1942)、AS840 (配列番号1943)、AS841 (配列番号1944)、AS842 (配列番号1945)、AS843 (配列番号1946)、AS844 (配列番号1947)、AS845 (配列番号1948) AS846 (配列番号1949)を全て用いて、AS339 (配列番号1951)をリバープライマーとしてPCR増幅反応を行った。反応産物をプールし、2% E-Gel (Invitrogen、USA)でゲル精製して、断片セット3を形成させた。その後、断片セット3は、AS9フォワードプライマー(配列番号1916)およびAS847リバープライマー(配列番号1950)と共に同じベクター構築物の増幅によって形成されたPCR反応産物を用いて、上記のようにSOE PCRで伸長させた。SOE産物の形成をゲル電気泳動によって確認し、反応物の5 µlアリコートプライマーAS65 (配列番号1917) およびAS639 (配列番号1917)でさらに増幅した。pDOM5ベクター中のDOM10-275 VH dAbのCDR3領域は、10pgの鋳型およびSuperTaq DNAポリメラーゼを用いて3回のPCR反応で多様化した。以下のフォワードプライマー：AS848 (配列番号1953)、AS849 (配列番号1954) およびAS850 (配列番号1955)をそれぞれAS339(配列番号1951)と組み合わせた。反応産物をプールし、2% E-Gel (Invitrogen、USA)でゲル精製して、断片セット4を生成させた。その後、断片セット4は、AS9フォワードプライマー(配列番号1916)およびAS851リバープライマー(ATAAGCTTTCGCACAGTAATATAC; 配列番号1956)と共に同じベクター構築物の増幅から形成されたPCR反応産物を用いて、SOE PCRで伸長させた。SOE SOE産物の形成をゲル電気泳動によって確認し、反応物の5 µlアリコートプライマーAS339 (配列番号1951) およびAS65

30

40

50

(配列番号1917)でさらに増幅した。

【0386】

断片セット3および4に基づいた、DOM10-275のCDR2およびCDR3に焦点を当てたライブラリーの組換え反応を、dAb分子のフレームワーク3領域において行った。CDR2ライブラリーを担う断片は、プライマーAS639 (配列番号1952) およびAS660 (配列番号1976) を用いた断片セット3のPCR増幅によって生成された。CDR3ライブラリーを担う断片は、プライマーAS659 (配列番号1975) およびAS65 (配列番号1917) を用いた断片セット4のPCR増幅によって生成された。SOE反応は、伸長産物をプライマーAS297 (配列番号1977) およびAS298 (配列番号1978) で再増幅することを出いて、前述のように行った。増幅反応産物をゲル精製し、Sal I およびNot I 酵素で切断して、2% E-Gelsで再精製した後、Sal I/Not I 切断pIE2a²A ベクターに連結した。

10

【0387】

標的多様化ライブラリー 3

pDOM5ベクター中のDOM10-276 VH dAbのCDR2領域は、10pgの鋳型およびSuperTaq DNAポリメラーゼを用いて10回のPCR反応で多様化した。以下のフォワードプライマー：AS854 (配列番号1959)、AS855 (配列番号1960)、AS856 (配列番号1961)、AS857 (配列番号1962)、AS858 (配列番号1963)、AS859 (配列番号1964)、AS860 (配列番号1965)、AS861 (配列番号1966)、AS862 (配列番号1967)、AS863 (配列番号1968)、AS864 (配列番号1969) を全て用いて、AS339 (配列番号1951) をリバースプライマーとしてPCR増幅反応を行った。反応産物をプールし、2% E-Gel (Invitrogen、USA) でゲル精製して、断片セット5を生成させた。その後、断片セット5は、AS9フォワードプライマー(配列番号1916) およびAS865リバースプライマー(配列番号1970) と共に同じベクター構築物の増幅によって形成されたPCR反応産物を用いて、上記のようにSOE PCRで伸長させた。SOE産物の形成をゲル電気泳動によって確認し、反応物の5 μ l アリコートプライマーAS65 (配列番号1917) およびAS639 (配列番号1952) でさらに増幅した。pDOM5ベクター中のDOM10-276 VH dAbのCDR3領域は、10pgの鋳型およびSuperTaq DNAポリメラーゼを用いて3回のPCR反応で多様化した。以下のフォワードプライマー：AS866 (配列番号1971)、AS867 (配列番号1972) およびAS868 (配列番号1973) をそれぞれAS339(配列番号1951) と組み合わせた。反応産物をプールし、2% E-Gel (Invitrogen、USA) でゲル精製して、断片セット6を生成させた。その後、断片セット6は、AS9フォワードプライマー(配列番号1916) およびAS869リバースプライマー(ATAAGCTTTCGCACAGTAATATAC; 配列番号1974) と共に同じベクター構築物の増幅によって形成されたPCR反応産物を用いて、SOE PCRで伸長させた。SOE産物の形成をゲル電気泳動によって確認し、反応物の5 μ l アリコートプライマーAS339 (配列番号1951) およびAS65 (配列番号1917) でさらに増幅した。

20

30

【0388】

断片セット5および6に基づいた、DOM10-276のCDR2およびCDR3に焦点を当てたライブラリーの組換え反応を、dAb分子のフレームワーク3領域において行った。CDR2ライブラリーを担う断片は、プライマーAS639 (配列番号1952) およびAS660 (配列番号1976) を用いた断片セット5のPCR増幅によって生成された。CDR3ライブラリーを担う断片は、プライマーAS659 (配列番号1975) およびAS65 (配列番号1917) を用いた断片セット6のPCR増幅によって生成された。SOE反応は、伸長産物をプライマーAS297 (配列番号1977) およびAS298 (配列番号1978) で再増幅することを出いて、前述のように行った。増幅反応産物をゲル精製し、Sal I およびNot I 酵素で切断して、2% E-Gelsで再精製した後、Sal I/Not I 切断pIE2a²A ベクターに連結した。

40

【0389】

標的多様化ライブラリー 4

3つ全てのVH dAb DOM10-273 (配列番号1818)、DOM10-275 (配列番号1871) およびDOM10-276 (配列番号1872) にわたるCDR2およびCDR3に焦点を当てたライブラリーの組換え反応は、dAb分子のフレームワーク3領域において行われた。CDR2ライブラリーを担う断片は、プライマーAS639 (配列番号1952) およびAS660 (配列番号1976) を用いて断片セット1

50

、3および5から作られたライブラリーのPCR増幅によって生成された。CDR3ライブラリーを担う断片は、プライマーAS659（配列番号1975）およびAS65（配列番号1917）を用いて断片セット2、4および6から作られたライブラリーのPCR増幅によって生成された。SOE反応は、伸長産物をプライマーAS297（配列番号1977）およびAS298（配列番号1978）を用いて再増幅することを出いては、前述のように行った。増幅反応産物をゲル精製し、Sal IおよびNot I酵素で切断して、2% E-Gelsで再精製した後、Sal I/Not I切断pIE2a²A ベクターに連結した。

【0390】

標的多様化ライブラリー5

DOM10-273のCDR3に焦点を当てたライブラリーを用いて、DOM10-273（配列番号1818）の全CDR2に焦点を当てたライブラリーの組換え反応を、dAb分子のフレームワーク3領域において行った。CDR2ライブラリーを担う断片は、プライマーAS639（配列番号1952）およびAS660（配列番号1976）を用いて、断片セット3から作られたライブラリーのPCR増幅によって生成された。CDR3ライブラリーを担う断片は、プライマーAS659（配列番号1975）およびAS65（配列番号1917）を用いて、断片セット2から作られたライブラリーのPCR増幅によって生成された。SOE反応は、伸長産物をプライマーAS297（配列番号1977）およびAS298（配列番号1978）で再増幅することを出いては、前述のように行った。増幅反応産物をゲル精製し、Sal IおよびNot I酵素で切断して、2% E-Gelsで再精製した後、Sal I/Not I切断pIE2a²A ベクターに連結した。

【0391】

DOM10-273、DOM10-275およびDOM10-276系統の標的多様化ライブラリーからの選択

DOM10-273（配列番号1818）、DOM10-275（配列番号1871）およびDOM10-276（配列番号1872）系統の標的多様化ライブラリーを、エラープローンPCRライブラリーに関して上記したように、連結して定量化した。その後、ライブラリーを10ラウンドの選択にかけた。最初の選択ラウンドでは、抗原濃度を40 nM、第2ラウンドでは20 nM、続く8ラウンドでは10 nMとした。競合体dAb DOM10-275-1（配列番号1918）を、抗原で15分間平衡化した後に、第4選択ラウンドから開始して10、20、20、30、50、90および90分間、1 μM濃度でアプライした。選択産物をpDOM5発現ベクターにクローン化し、培養上清をBIAcore 1000での表面プラズモン共鳴によってスクリーニングした。多数のクローンが同定された（例えば、DOM10-275-13（配列番号1989）、DOM10-275-15（配列番号1990）、DOM10-275-20（配列番号1991）、DOM10-275-8（配列番号1992）、DOM10-276-13（配列番号1993）、DOM10-276-14（配列番号1994）、DOM10-276-15（配列番号1995）、DOM10-276-17（配列番号1996）、DOM10-276-7（配列番号1997）、DOM10-276-8（配列番号1998）、DOM10-275-11（配列番号1999）、DOM10-275-12（配列番号2000）、DOM10-275-14（配列番号2001）、DOM10-275-16（配列番号2002）、DOM10-275-17（配列番号2003）、DOM10-275-5（配列番号2004）、DOM10-275-6（配列番号2005）、DOM10-275-7（配列番号2006）、DOM10-275-9（配列番号2007）、DOM10-276-10（配列番号2008）、DOM10-276-11（配列番号2009）、DOM10-276-12（配列番号2010）、DOM10-276-16（配列番号2011）、DOM10-276-5（配列番号2012）、DOM10-276-6（配列番号2013）、DOM10-276-9（配列番号2014））。

【表 1 4】

IL-13 アッセイ	
IL-13 BIAcore 結合アッセイ	
DOM10-276-15	
	Kd (nM)
実験 1	1.5
IL-13 サンドウィッチ ELISA	
	IC50 (nM)
DOM10-276-15	
実験 1	100
IL-13 細胞結合アッセイ	
	IC50 (nM)
実験 1	90

10

【0 3 9 2】

抗 IL-13 dAbのエピトープマッピング

抗 IL-13 dAbのエピトープ特異性を決定するために、Biacore競合実験を行った。dAb DOM10-176-535 (配列番号1362)を注入し、続いて、すぐにdAb DOM10-53-99 (配列番号738)を注入した。dAb DOM10-53-99 (配列番号738)は、dAb DOM10-176-535 (配列番号1362)が既に結合しているIL-13には結合できなかった。これは、これらのdAbが同じエピトープに結合することを示している。本競合プロトコルは、通常、IL-13への結合について、被検抗体またはフラグメントと、既知 dAb(または他の抗体ポリペプチド)との競合(およびエピトープマッピング)を評価するのに使用することができる。

20

【0 3 9 3】

B細胞増殖アッセイ

CD40Lが、IL-13に対して応答性になるように細胞を活性化できることは、以前に示されていた。実際、本研究で試験された全てのドナーは、B細胞を放射線照射されたCD40L⁺ L細胞および増加する濃度のIL-13とともにインキュベートしたときに、用量依存的増殖を示した。ネガティブ対照としてB細胞のみ、またはCD40LでトランスフェクトしたL細胞のみを使用した。抗 IL-13 dAbのDOM10-53-338 (配列番号886)およびDOM10-176-535 (配列番号1362)の添加により、全ドナー由来のB細胞のIL-13誘導性増殖が抑制された(図 1 5)。DOM10-53-338 (配列番号886)とDOM10-176-535 (配列番号1362)の両dAbでは、平均抑制率が10nMおよび100nMの濃度においてそれぞれ80%および100%であった。B細胞増殖の完全な抑制も、ポジティブ対照としての3 μg/mlの抗 IL-13 mAb (R&D)で観察された。IL-13と結合しない対照dAbは、このB細胞増殖を抑制できなかった。

30

【0 3 9 4】

PEG化単量体

抗 IL-13 dAb DOM10-53-338 (配列番号886)は、30K アルデヒドPEG成分を用いてN末端を介して、または40K PEG2-NHS活性化成分を用いて表面リジン残基を介して、PEG化した。また、抗 IL-13 dAb DOM10-53-343 (配列番号891)は、当該タンパク質のC末端にシステインを付加してクローン化した。この分子は、分岐した40K PEG2-MAL成分を含むPEG-マレイミドを用いてC末端を介してPEG化された。PEG化の影響を調べるために、PEG化DOM10-53-338 dAbを、IL-13レセプター結合アッセイにおいてIL-13結合を抑制する能力、およびIL-13誘導性TF-1細胞増殖を抑制する能力について試験した。30K PEG化DOM10-53-338 dAbと40K PEG化DOM10-53-338 dAbの双方の効力は、IL-13レセプター結合アッセイ(表 1 5)およびIL-13誘導性TF-1細胞増殖アッセイ(表 1 5)において維持されていた。C末端PEG化の影響を調べるため、PEG化(40K PEG2-MAL) DOM10-53-343 dAbをIL-13レセプター結合アッセイでIL-13結合を抑制する能力について試験した(表 1 5)。C末端PEG化DOM10-53-343 dA

40

50

bの効力は、IL-13レセプター結合アッセイにおいて、元のDOM10-53-343 dAbと比べて僅かに改善された。

【表 1 5】

PEG 化抗 IL-13 dAb	
	IC50 (pM)
IL-13 レセプター-I 結合アッセイ	
DOM10-53-338	387
DOM10-53-338 30K PEG ALD	169
DOM10-53-338 40K PEG2 NHS	226
IL-13 誘導 TF-1 増殖	
DOM10-53-338	423
DOM10-53-338 30K PEG ALD	181
DOM10-53-338 40K PEG2 NHS	231
IL-13 レセプター-I 結合アッセイ	
DOM10-53-343	136
DOM10-53-343 40K PEG2 MAL	33

10

【 0 3 9 5 】

抗 IL-13 dAb の生物物理学的性質

肺送達用の製品開発のためには、当該分子が優れた生物物理学的性質を有することが求められる。化学的安定性や物理的安定性が低いと、生物学的活性が低減し得る。肺送達タンパク質は、付加的なストレス(例えば、噴霧装置内でのせん断力や温度上昇)にさらされることがある。肺は、送達された量の一部を代謝することができ、また、いくつかの疾患徴候では生物活性に影響しうる高レベルのプロテアーゼが存在し得る。そのため、本発明者らは、DOM10-53系統分子の溶液状態を多角度光散乱検出器(Multi Angle Light Scattering: MALS)によって検討し、また示差走査熱量測定(differential scanning calorimetry: DSC)によって測定される融解温度を検討した。

20

【 0 3 9 6 】

SEC-MALLS (多角度レーザー光散乱検出器)

dAbタンパク質の溶液内特性は、SEC (サイズ排除クロマトグラフィー; TSKgel G2000/3000SWXL, Tosoh Biosciences, Germany; BioSep-SEC-S2000/3000, Phenomenex, CA, USA)での初期分離と、その後のUV (吸光度280nm)、RI (屈折率) および光散乱 (685nmのレーザー) による溶出タンパク質性物質のオンライン検出により測定した。タンパク質は、280nmでの吸光度を測定したときに0.5~1mg/mLの初期濃度であり、不純物をSDS-PAGEによって視覚的に検査した。注入すべきサンプルの均質性は、通常>90%であった。SECカラム上に100 µlを注入した。SECでのタンパク質分離を0.5mL/分で45分間行った。PBS (リン酸緩衝食塩水±10% EtOH) を移動相として用いた。ASTRAソフトウェア (Wyatt Inc; CA; USA)により3つ全ての検出器のシグナルを積分し、タンパク質のモル質量(kDa)を「第1の物理的法則」(first physical principles)から決定した。タンパク質の自己会合は、いくつかの特徴的dAbについて直交法(すなわち、AUC)により示されるように確実に測定することができた。実験間の変動およびデータの質は、各サンプルバッチと共に、溶液内状態の知られているポジティブ対照を流すことで評価した。いくつかのDOM10-53クロームについては、当該分子がカラムマトリクスに非特異的に結合するか、サイズ排除カラムを用いて分離できなかったため、信頼できる溶液状態を提供することができなかった。溶液状態が信頼に足る場合(すなわち、DOM10-53 (配列番号651)、DOM10-53-531 (配列番号2097)、およびDOM10-53-612 (配列番号2044))については、DOM10-53 (配列番号651)分子が溶液中で主に単量体であることが示された。

30

40

【 0 3 9 7 】

DSC (示差走査熱量測定)

タンパク質をPBSバッファ (リン酸緩衝食塩水) に対して一晩透析し、280nmでの吸光度

50

を測定したときに、PBS中で0.5 mg/mlの濃度となるように希釈し、濾過した。PBSバッファを全サンプルの参照として使用した。DSCは、キャピラリーセル・マイクロカロリメーターVP-DSC (Microcal、MA、USA)を使用して、180℃/時の加熱速度で実施した。標準的スキャンは、通常、参照バッファとタンパク質サンプルの双方で25～90℃であった。各参照バッファとサンプルのペアを流した後に、キャピラリーセルを1% Decon水溶液で洗浄し、続いてPBSで洗浄した。得られたデータ出力記録をOrigin 7 Microcalソフトウェアで解析した。参照バッファから得られたDSC出力値をサンプル出力値から差し引いた。サンプルの正確なモル濃度をデータ解析ルーチンに入力し、appTm値、エンタルピー(ΔH)値、およびファンツホッフ(van 't Hoff)エンタルピー(ΔHv)値を算出した。データは、通常、非2状態モデルにフィットさせた。DSC実験から、いくつかのDOM10-53分子(例えば、10-53-472(配列番号2103)や10-53-474(配列番号2105))は、他のもの(例えば、10-53-344や10-53-434)と比べて高い融解温度を有するものの、効力を保持していることが明らかとなった。このような性質は安定性が高いことを示しており、肺送達に有用である。

【表16】

分子	Tm(°C)	Mw	SEC MALLS	効力 IC50(pM)
10-53-344	52.6/54.2	-	n.d.	100
10-53-434	53.4	17kDa/27kDa	単量体/二量体	290
10-53-531	62.7	15,5 kDa	単量体	340
10-53	62.7		単量体	100 nM
10-53-612	63.6		単量体	20 nM
10-53-472	57.4		n.d.	54
10-53-474	57.5		n.d.	n.d.
10-53-475	55.3		n.d.	46

【0398】

肺投与経路を介して送達される抗IL-13 dAbの薬物動態解析

被検物質

DOM10-53-613(配列番号2022)は、ヒトIL-13と結合するが、マウスIL-13とは結合しない。検出用のHAタグをもつDOM10-53-613(1.2 mg/ml)を、20mMクエン酸ナトリウム溶液(pH6.0)、100mM NaClで希釈した。投与前にそれを保存温度から37℃へと加温した。DOM10-53-613(1.2 mg/ml)を8週齢のBALB/c雄マウスに投与した。マウスを軽く麻酔し、50μlの関連するdAb溶液またはビヒクルを鼻孔に少しずつ滴下した。マウスを立位に数秒間保持しながら自然に溶液を吸い込ませ、ケージに戻して回復させた。その後、マウスを10分、1時間、2時間、4時間、8時間、および16時間の時点で屠殺した。血清、肺ガバージュ(gavage)、肺ホモジェネートを各マウスから各時点で回収した。3匹のマウスを各時点で標本抽出した。

【0399】

HAタグ付きdAbを検出するためのELISA

96ウェルMaxisorp(Nunc)アッセイプレートに炭酸バッファ中2μg/mlのヤギ・ポリクローナル抗HAタグ抗体(Abcam)を100μl/ウェルで4℃にて一晩被覆した。ウェルを0.05% tween/PBSで3回、その後PBSで3回洗浄した。200μl/ウェルの2% BSA-PBSを加えてプレートをブロッキングした。ウェルを洗浄し、100μlのHAタグ付きdAb標準品またはサンプルを加えた。ウェルを洗浄し、その後、100μlのプロテインA-HRP(1:5000希釈;Amersham)を各ウェルに加えた。100μlのSureBlue 1-Component TMB Micro Well Peroxidase(KPL, Gaithersburg, USA)溶液を各ウェルに加えることによってプレートを発色させ、安定したシグナルを発するまで室温に放置した。塩酸の添加によって反応を停止させ、450nmにおける吸光度を読んだ。データをGraphPadにプロットし、非コンパートメントモデルを用いてWinNonLinにてフィットさせた。

【0400】

結果

BAL中のDOM10-53-613（配列番号2022）レベルは、このdAbが肺管腔内に効率的に送達されたことを示している。1時間で19 $\mu\text{g/ml}$ （0.4ml中約7 μg ）の最大レベルをBAL中に検出することができる。これは、送達量の少なくとも12%（総送達量60 μg のうち7 μg ）が肺管腔に送達されたことを意味する。洗浄法を用いることで全ての物質を回収できるというわけではないので、この値は過小評価値であると考えられる。BAL中のレベルは1時間で最大となり、dAbは4.4時間の $t_{1/2}$ （半減期）でクリアランスされ、16時間で濃度が10分の1以下に低下した。

【0401】

肺のDOM10-53-613（配列番号2022）レベルは、2時間で3.4 $\mu\text{g/ml}$ の最大レベルを示した。これは、送達量の約5~6%が肺組織に存在したことを意味する。肺における濃度減少は、BALの場合とよく似たパターンを示す。10分で最大レベルとなり、続いて約4.7時間の $t_{1/2}$ でクリアランスされ、16時間で濃度が10分の1以下に低下した。

【0402】

DOM10-53-613（配列番号2022）血清レベルを検出した。血清レベルは、4時間で最大であった。4時間で、0.73 $\mu\text{g/ml}$ の最大レベルが血清で検出された。これは、送達物質の約1%（送達量60 μg のうち0.7 μg ）を血清中で検出できることを意味する。

【表17】

	BAL	肺	血清
T _{1/2} (時間)	4.4	4.7	3.5
AUC _{0~∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$)	103.2	29.7	6.6
クリアランス ($\text{mL}/\text{時間}/\text{kg}$)	29.1	101.1	455.5
C Max ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	19	3.4	0.7
T Max (hr)	1	0.167	4

【0403】

実施例4： IL-4およびIL-13に結合するリガンド

A. 融合タンパク質

抗IL-4および抗IL-13二重特異性二量体のクローニングおよび生産

抗IL-4 dAb DOM9-112および抗IL-13 dAb DOM10-53-343（配列番号891）をコードする核酸を、C末端にシステインを有するインライン融合タンパク質をコードする構築物中にクローン化した。アミノ酸配列ASTが、前記2つのdAbの間に存在している。この配列は、天然抗体中に存在する天然CH配列である。この構築物をピキア・パストリス（*Pichia pastoris*）ベクターpPICZ α （Invitrogen）にクローン化した。エレクトロコンピテント細胞（X-33またはKM71H）を前記構築物で形質転換し、形質転換体を100 $\mu\text{g/ml}$ ZeocinTMで選択した。500mlの培養物をBMGY培地において30℃、250rpmにて24時間、OD₆₀₀が約15~20に達するまで培養した。その後、細胞をスピンドウンして、タンパク質発現を誘導するためにBMY培地（0.5%（v/v）メタノールを含む）に再懸濁した。培養物を250rpmで振とうしながら30℃に維持した。24時間の間隔で、培養物に50%メタノール溶液を用いて、メタノール濃度を1%、1.5%および2%（v/v）に漸増させて、供給した。その後、培養物を遠心によって回収し、発現したタンパク質を含む上清を必要になるまで4℃で保存した。PrA streamlineを用いて標準的精製プロトコルにより上清からタンパク質を精製した。

【0404】

PrA精製したタンパク質は、二量体と単量体の2種を含むことが判明した。それ故、等電点クロマトグラフィーを使用してこれら2つのタンパク質を分離した。分離にはMono P 5/20カラム（GE Healthcare）を用い、6から4のpH 勾配を採用した。6から4のpH範囲とするためにpoly-bufferをメーカーの使用説明書に記載のとおりを使用した。サンプルをpH6でアプライし、35カラム容量を超える100%バッファBを1ml/minで流すことによりpH勾配を形成させた。二量体を含む画分をSDS-PAGEで同定し、またPEG化用にプールした。

【0405】

その後、タンパク質を40K PEG2-MALを用いて、上記で概説した方法によりPEG化した。この物質を陰イオン交換クロマトグラフィーにより純度が>95%となるまで精製した。得られた二重特異性リガンド(PEG化DOM9-112 (AST) DOM10-53-344)の効力をIL-4 RBA (図16A) およびIL-13 RBA (図16B) で測定した。二重特異性リガンド(13nM)の抗IL-4アームの効力は、dAb DOM9-112単量体(3.5 nM)と比べて僅かに減少していたが、抗IL-13アームの効力は維持されていた(二重特異性リガンドが310pMであったのに対しdAb単量体は230pMであった)。

【0406】

また、抗IL-4および抗IL-13 dAbsであるDOM9-112 (配列番号25)およびDOM10-53-344 (配列番号892)は、これら2つのdAb間にアミノ酸配列ASTKGPS (配列番号1803) (この配列は、天然抗体に存在するCH配列の最初の部分である)が存在するインライン融合体としてクローン化した。このようにして得られた、精製した二重特異性リガンド(DOM9-112 (ASTKGPS) DOM10-53-344)の効力をIL-4 RBA (図17A) およびIL-13サンドウィッチELISA (図17B) で測定した。抗IL-4アームの効力は維持されていた(約1nM)が、抗IL-13アームの効力はdAb単量体と比べてほんの僅か減少していた(dAb単量体が40pMであるのに対し、二重特異性リガンドは120pMであった)。

【0407】

IL-4およびIL-13の別の二重標的化インライン融合体

IL-4およびIL-13結合性dAbの二重標的化インライン融合体の挙動をさらに理解するために、一連の新たなインライン融合体およびインライン融合体ライブラリーを構築した。DOM10-53系統を、FR1、CDR1、CDR2およびCDR3のトリプレット残基を多様化するライブラリーを用いて、ファージディスプレイにより親和性成熟させた。前記ライブラリーをファージベクターにクローン化し、(dAb1-リンカー-dAb2)インライン融合体のgene3タンパク質との融合タンパク質として提示させた。ここで、dAb1はDOM9-112-210 (配列番号2401)であり、リンカーはアミノ酸残基ASTKGPS (配列番号1803)であり、dAb2はDOM10-53ライブラリーである。選択方法、大腸菌内でのサブクロニングおよび発現、並びにスクリーニング方法は、単一のdAbの代わりにインライン融合構築物を使用したことを除いて、実質的に上記のように行った。産物をpDOM5ベクターにクローン化し、発現上清を、プロテインA被覆Biacoreチップに結合させることにより発現の向上についてスクリーニングした。

【0408】

発現レベルが向上したインライン融合体を発現させ、精製し、さらにIL-13サンドウィッチELISAと細胞アッセイで検証した。様々な変異体が選択された(DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-53-566を含む)。最も効力のあるクローンは、DOM10-53-531 (配列番号2097)およびDOM10-53-546 (配列番号2110)であった(表18参照)。様々なタンパク質調製物をこれらのクローンから調製し、上記のようなIL-4 RBAおよびIL-13サンドウィッチアッセイで調べた。

【表18】

クローン名	発現レベル (mg/l)	IL-13 サンドウィッチ ELISA (EC50 nM)	IL-4 RBA (IC50 nM)
DOM9-112-210- DOM10-53-531			
Prep 1	9.3	1.1/1.9	3.5/4.8
Prep 2	11.5	4.9	n.d.
Prep 3	4.5	2/2.8	13.9
Prep 4	10	1	5.4
DOM9-112-210- DOM10-53-546			
Prep 1	2.2	0.62/0.77	4.3
Prep 2	7.7	1	6

【0409】

さらなるインライン融合体を、dAbリンカーをコードするDNA断片のSOE PCRによって構築した。当該dAbリンカーは、第1 dAbがVhである場合にはASTKGPS（配列番号1803）とし、第1 dAbがVkである場合にはTVAAPS（配列番号2459）とした。このPCR産物をSalI/NotIで消化し、大腸菌発現ベクターpDOM5に連結した。MACH1（Invitrogen）細胞への形質転換後、クローンの配列を検証して、インライン融合体を発現させた。発現は、Onex培地（Novagen）を添加した2TY中で大腸菌を30℃にて二晩培養することによって行った。その後、細胞を遠心して、上清をプロテインLまたはプロテインAレジンのどちらかと共にインキュベートした。レジンから溶出後、生成されたインライン融合産物の質および量をSDS-PAGEで検証した。形成された産物の大多数はインライン融合体の分子量を有しており、遊離の単量体はほんのわずかであった。したがって、さらなる精製ステップは必要なく、その物質を直接検証することができた。

10

【0410】

上記方法を用いて、以下のIL-4/IL-13インライン融合体を発現させ、精製し、特徴づけを行った。

【0411】

DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-208
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-212
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-213
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-215
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-224
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-270
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-416
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-236
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-273
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-275
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-276
 DOM9-112-210 - ASTKGPS - DOM10-277
 DOM10-208 - TVAAPS - DOM9-155-78
 DOM10-212 - TVAAPS - DOM9-155-78
 DOM10-213 - TVAAPS - DOM9-155-78
 DOM10-215 - TVAAPS - DOM9-155-78
 DOM10-224 - TVAAPS - DOM9-155-78
 DOM10-270 - TVAAPS - DOM9-155-78
 DOM10-416 - ASTKGPS - DOM9-155-78
 DOM10-236 - ASTKGPS - DOM9-155-78
 DOM10-273 - ASTKGPS - DOM9-155-78
 DOM10-275 - ASTKGPS - DOM9-155-78
 DOM10-276 - ASTKGPS - DOM9-155-78
 DOM10-277 - ASTKGPS - DOM9-155-78

20

30

【0412】

精製してから、発現レベル(mg/l)を測定し、活性をIL-4結合に関するRBAとIL-13結合に関するサンドウィッチELISAで検証した。以下の表（表19）は、これらのインライン融合体に関するデータをまとめたものである。

40

【表 19】

クローン名	発現 mg/ml			IL-13 Biacore	Dom10 RBA (EC50 nM)	DOM9 RBA (IC50 nM)
DOM9-112-210-DOM10-208	0.3	19.2	37.4	√	-	2.48
DOM9-112-210-DOM10-212	3.7		6.3	√	999.9	3.21
DOM9-112-210-DOM10-213	5.6	0.2	4.9	√	1152	4.29
DOM9-112-210-DOM10-215	0.1	8.8	2.2	√	-	14.19
DOM9-112-210-DOM10-224	4.6		13.4	√	4575	2.75
DOM9-112-210-DOM10-270	3.7		2.7	√	397.5	2.79
DOM9-112-210-DOM10-416	6.9		0.0	√	34420	7.27
DOM9-112-210-DOM10-236	0.2	0.1	2.2	√	-	>20
DOM9-112-210-DOM10-273	1.2		0.3	√	4553	10.51
DOM9-112-210-DOM10-275	4.9	0.2	0.0	√	-	10.89
DOM9-112-210-DOM10-276	6.9		0.1	√	-	10.20
DOM9-112-210-DOM10-277	1.3	3.7	0.2	√	4385	11.74
DOM10-208-DOM9-155-78			41.0	√	4243	8.18
DOM10-212-DOM9-155-78			0.5	√	-	>20
DOM10-213-DOM9-155-78			16.9	√	62.04	6.91
DOM10-215-DOM9-155-78			22.6	√	10.82	6.65
DOM10-224-DOM9-155-78			3.6	√	-	12.49
DOM10-270-DOM9-155-78			2.9	√	37.23	8.60
DOM10-416-DOM9-155-78		1.1	26.3	√	443.7	5.88
DOM10-236-DOM9-155-78		3.6	10.8	√	372	2.54
DOM10-273-DOM9-155-78		6.4	16.2	√	185.2	2.25
DOM10-275-DOM9-155-78		0.2	0.0	-	-	-
DOM10-276-DOM9-155-78		0.2	20.0	√	-	5.02
DOM10-277-DOM9-155-78		1.1	1.3	√	648	9.45
					DOM9-112	3.60
					DOM9-155-78	0.41

【0413】

さらに、親和性成熟させたDOM10-275（配列番号2196）の変異体、すなわち、DOM10-275-1（配列番号2241）を特別に選択して、DOM9-112-210（配列番号2434）およびDOM9-155-78（配列番号2427）の双方と対合させた。これらのインライン融合体を構築し、上記のように発現させた。上記IL-4 RBAおよびIL-13サンドウィッチELISAで検証することに加えて、これらのインライン融合体の機能性についてもTF-1細胞増殖アッセイで検証した。これらのアッセイでは、dAbを一定量のIL-4またはIL-13のいずれかとプレインキュベートし、この混合物をTF-1細胞に加え、該細胞を72時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞増殖レベルを測定した。このアッセイの結果を以下（表20）にまとめた。インライン融合体の両アームとも細胞アッセイにおいて活性があることが実証された。

【表 20】

サンプル	DOM9 RBA IC50 (nM)	DOM10 RBA IC50 (nM)	IL-4 細胞 アッセイ IC50 (nM)	IL-13 細胞 アッセイ IC50 (nM)
DOM9-112-210	0.391	-		
DOM9-155-78	0.456	-		
DOM10-275-1- DOM9-155-78	6.238	39.17	5.1 - 7.6	31 - 46
DOM9-112-210- DOM10-275-1	4.189	44.88	6.8 - 10.2	27 - 40
DOM10-275-1	-	31.3		

【0414】

B. IgG様フォーマット

二重特異性IgGとしてのクローニング、発現

IL-4およびIL-13と結合するIgG様フォーマットをpDOM30ベクターで発現させた。本ベクターは、Invitrogen社のpBudCE4.1バックボーンをベースとしており、CMVプロモーターの制御下にあるコドン最適化重鎖カセット、およびEF1 α の制御下にあるコドン最適化軽鎖カセットを含むように改変されている。dAbを、BamHIおよびXhoI制限部位を用いて重鎖カセット内に、またSalIおよびBsiWI制限部位を用いて軽鎖カセット内に、クローン化した。このストラテジーは、天然の重鎖および軽鎖N末端と、それに続く可変一定常ドメイン接合部をもたらした。IgG発現構築物を、250 μ g/L ゼオシン(zeocin)を加えた低塩LBアガーで増殖させた化学的にコンピテントなMachI細胞(Invitrogen)に形質転換した。各構築物について、プラスミドDNAを無作為に取り上げた3または4個のコロニーから調製し、dAb配列をプライマーCMV-F (CGCAAATGGGCGGTAGGCGTG) (配列番号1795)およびpIG(EF1-alpha) (TGAGTGGGTGGAGACTG) (配列番号1796)を用いて検証した。エンドトキシンを含まないプラスミドDNAは、検証したクローンのためのQiagen社製endo-free Megaprepキットを用いて調製した。

10

【0415】

抗IL-4および抗IL-13特異的IgG様フォーマットの特異性をIL-4レセプターRBA、およびIL-13サンドウィッチELISAで評価した。図18は、IgG様フォーマット化されたときに抗IL-4 dAb単量体DOM9-44-502 (配列番号361)の効力が3分の1~4分の1に減少した(dAb単量体が4nMであるのに対してIgG様フォーマットは13nMであった)が、抗IL-13 dAb DOM10-176-535 (配列番号1362)の効力は、dAb単量体とIgG様フォーマットのいずれについても1nMであることを示している。

20

【0416】

[³H]-PEG化抗IL-13 dAb並びに抗IL-4および抗IL-13インライン融合体の薬物動態の測定
PEG化抗IL-13 dAb並びに抗IL-4および抗IL-13インライン融合体の放射性標識

抗IL-13 dAb並びに抗IL-4および抗IL-13インライン融合体を発現させ、N末端(α アミノ基)またはC末端を40K分岐PEGにより上記のようにPEG化した。該タンパク質をヘキサミン：酢酸エチル(9:1)中でN-スクシンイミジル[2,3-³H]プロピオネート(NSP)を用いてトリチウムにより放射性標識した。400 μ LのNSPをバイアルに分注し、溶媒を窒素緩流下 $\leq$ 30°Cで除去した。その後、残渣を100 μ LのDMSOに再懸濁した。続いて、2.5mLのDOM0910 40K分岐PEGをNSP/DMSOに加え、この混合物を室温で60分間インキュベートした。インキュベーションに続いて、この溶液を25mLリン酸緩衝食塩水(PBS)で予め平衡化したPD10カラム上にロードして、この溶出液を廃棄した。放射性標識タンパク質をPD10カラムから3.5mLのPBSを用いて溶出し、溶出液を回収した。この物質の比活性を測定し(PD10カラムからのタンパク質の標識効率および回収率を100%と仮定する)、溶液はすぐに使用するか、または必要ときまで約4°Cで保存した。

30

【0417】

動物実験

各分子について、3匹のSprague-Dawley系ラットに1mg/kgの単回静注量を投与した。その後、連続的血液サンプルを尾静脈から2分、2時間、8時間、24時間、48時間、72時間、および96時間後に採取した。最終血液サンプルを120時間後に採取して、その後直ちに麻酔下で心穿刺により屠殺した。

40

【0418】

血清を得るため、血液サンプルを集めて、凝固させた。凝固した時点でサンプルを3000 rpmで10分間遠心した。それから、血清を回収し、アッセイまで-20°Cで保存した。

【0419】

放射能測定

各サンプルの放射エネルギーを液体シンチレーション計測によって自動クエンチング補正を用いて測定した。血清サンプルをPBSと混合した後、シンチレーション液を加えた。適当な

50

空サンプルバイアル由来の崩壊速度をサンプル崩壊速度から差し引き、各サンプルの実効 dpm 値を算出した。バックグラウンドレベルの 2 倍を下回る総放射能は、信頼できる測定値の限界を下回るものと見なした。

【0420】

投与後 2 分、48 および 120 時間後に得られた血清の別の計量アリコートで放射能濃度測定に先立って凍結乾燥して、遊離トリチウムからの総カウント数へのあらゆる貢献度を測定した。

【0421】

データは、Winonlin fitting ソフトウェアを使用してフィットさせ、終末半減期値を測定して、それを表 2 1 に示す。N 末端 40K 分岐 PEG を含む DOM9-112-210 ASTKGPS DOM10-53-612 は、41 時間の終末半減期を有するが、C 末端 40K 分岐 PEG を含む DOM9-112-210 ASTKGPS DOM10-53-612 は 32 時間の半減期を有していた。

【表 2 1】

分子	動物 #1	動物 #2	動物 #3	平均 (時間)
DOM9-112-210 ASTKGPS DOM10-53-612 C 末端 40K 分岐 PEG	32.25	32.51	32.01	32.26
DOM9-112-210 ASTKGPS DOM10-53-612 N 末端 40K 分岐 PEG	38.37	44.32	41.38	41.36
DOM10-53-612 N 末端 40K 分岐 PEG	46.06	31.39	54.35	43.93
DOM10-53-612 C 末端 40K 分岐 PEG	46.58	46.57	41.45	44.87

【0422】

本明細書で引用した全ての特許、公開出願公報および文献は、その全体を参考として本明細書に組み入れるものとする。

【0423】

本発明を具体的に示し、実施例を参照してその実施形態を説明してきたが、当業者であれば、形式上および細部において、添付の特許請求の範囲に含まれる本発明の範囲を逸脱することなく、本発明に様々な変化を加えることができることは理解できるだろう。

【図面の簡単な説明】

【0424】

【図 1 A】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 1 B】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 1 C】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 1 D】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 1 E】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 1 F】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 1 G】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 1 H】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 1 I】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコー

【図 3 H】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコ 50

【図 5 I I】 ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) を

50

コードする複数の核酸配列を示す。

【図 5 J J】ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 5 K K】ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 5 L L】ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 5 M M】ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_H ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 6 A】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

10

【図 6 B】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 C】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 D】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 E】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 F】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

20

【図 6 G】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 H】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 I】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 J】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 K】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

30

【図 6 L】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 M】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 N】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 O】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 6 P】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

40

【図 6 Q】図 5A-5Z、5AA-5MM に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 7 A】ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_K ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 7 B】ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_K ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 7 C】ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_K ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 7 D】ヒト IL-13 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) V_K ドメイン抗体 (dAb) をコ

50

【図 8 A】 図7A-7Z、7AA、7BBに示す核酸配列によりコードされるdAbのアミノ酸配列を示 50

す。

【図 8 B】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 C】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 D】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 E】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 F】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 G】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 H】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 I】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 J】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 K】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 8 L】図 7A-7Z、7AA、7BB に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 9 A】ラット血清アルブミン(RSA)に結合する 6 種の V_{κ} のアミノ酸配列のアライメントである。アライメントされたアミノ酸配列は DOM7r-1 (配列番号 1736)、DOM7r-3 (配列番号 1737)、DOM7r-4 (配列番号 1738)、DOM7r-5 (配列番号 1739)、DOM7r-7 (配列番号 1740)、および DOM7r-8 (配列番号 1741) と命名された V_{κ} からの配列である。

【図 9 B】ヒト血清アルブミン(HSA)に結合する 6 種の V_{κ} のアミノ酸配列のアライメントである。アライメントされたアミノ酸配列は DOM7h-2 (配列番号 1742)、DOM7h-3 (配列番号 1743)、DOM7h-4 (配列番号 1744)、DOM7h-6 (配列番号 1745)、DOM7h-1 (配列番号 1746)、および DOM7h-7 (配列番号 1747) と命名された V_{κ} からの配列である。

【図 9 C】ヒト血清アルブミンに結合する 7 種の V_H のアミノ酸配列およびコンセンサス配列(配列番号 1755)のアライメントである。アライメントされた配列は DOM7h-22 (配列番号 1748)、DOM7h-23 (配列番号 1749)、DOM7h-24 (配列番号 1750)、DOM7h-25 (配列番号 1751)、DOM7h-26 (配列番号 1752)、DOM7h-21 (配列番号 1753)、および DOM7h-27 (配列番号 1754) と命名された V_H からの配列である。

【図 9 D】ヒト血清アルブミンおよびラット血清アルブミンに結合する 3 種の V_{κ} のアミノ酸配列のアライメントである。アライメントされたアミノ酸配列は DOM7h-8 (配列番号 1756)、DOM7r-13 (配列番号 1757)、および DOM7r-14 (配列番号 1758) と命名された V_{κ} からの配列である。

【図 10】ラット血清アルブミン(RSA)に結合する V_{κ} のアミノ酸配列を示す。示されている配列は DOM7r-15 (配列番号 1759)、DOM7r-16 (配列番号 1760)、DOM7r-17 (配列番号 1761)、DOM7r-18 (配列番号 1762)、DOM7r-19 (配列番号 1763) と命名された V_{κ} 由来である。

【図 11 A】ラット血清アルブミン(RSA)に結合する V_H のアミノ酸配列を示したものである。示されている配列は次のように命名された V_H 由来である：DOM7r-20 (配列番号 1764)、DOM7r-21 (配列番号 1765)、DOM7r-22 (配列番号 1766)、DOM7r-23 (配列番号 1767)、DOM7r-24 (配列番号 1768)、DOM7r-25 (配列番号 1769)、DOM7r-26 (配列番号 1770)、DOM7r-27 (配列番号 1771)、DOM7r-28 (配列番号 1772)、DOM7r-29 (配列番号 1773)、DOM7r-30 (配列番号 1774)、DOM7r-31 (配列番号 1775)、DOM7r-32 (配列番号 1776)、および DOM7r-33 (配列番号 1777)。

10

20

30

40

50

【図 1 1 B】ラット血清アルブミン(RSA)に結合する V_H のアミノ酸配列を示したものである。示されている配列は次のように命名された V_H 由来である：DOM7r-20 (配列番号1764)、DOM7r-21 (配列番号1765)、DOM7r-22 (配列番号1766)、DOM7r-23 (配列番号1767)、DOM7r-24 (配列番号1768)、DOM7r-25 (配列番号1769)、DOM7r-26 (配列番号1770)、DOM7r-27 (配列番号1771)、DOM7r-28 (配列番号1772)、DOM7r-29 (配列番号1773)、DOM7r-30 (配列番号1774)、DOM7r-31 (配列番号1775)、DOM7r-32 (配列番号1776)、および DOM7r-33 (配列番号1777)。

【図 1 2】WO 2004/041862に開示されているマウス血清アルブミンに結合する複数種のラクダ科動物 V_{HH} のアミノ酸配列を示す。配列A (配列番号1778)、配列B (配列番号1779)、配列C (配列番号1780)、配列D (配列番号1781)、配列E (配列番号1782)、配列F (配列番号1783)、配列G (配列番号1784)、配列H (配列番号1785)、配列I (配列番号1786)、配列J (配列番号1787)、配列K (配列番号1788)、配列L (配列番号1789)、配列M (配列番号1790)、配列N (配列番号1791)、配列O (配列番号1792)、配列P (配列番号1793)および配列Q (配列番号1794)。

【図 1 3】IL-4に結合する一部のdAb (DOM9-112-22、DOM9-44、およびDOM9-155-1)がIL-4上の異なるエピトープに結合することを示すセンソグラム (sensogram) である。IL-4を表面プラズモン共鳴チップ上に固定し、次いで第1抗IL-4 dAbを表面上に流し、ついで第2dAbを表面上に流した。この図は、DOM9-44が結合した後は、DOM9-155-1がIL-4に結合しなかったことを示す。同様に、DOM9-155-1が結合した後は、DOM9-44は結合しなかった。一方で、第3および第4のピークは、DOM9-44が結合した後およびDOM9-155-1が結合した後も、DOM9-112-22がIL-4に結合したことを示す。これは、こうしたdAbがIL-4抗原上の異なるエピトープに結合することを実証している。

【図 1 4 A】100nMの抗IL-4 dAb (DOM9-44-502)がin vitroアッセイにおいて12人のドナー由来の末梢血単核細胞(PBMC)のチリダニ(HDM)誘導性増殖に及ぼす影響を示すグラフである。細胞増殖は3[H]チミジン取り込みを測定することにより評価した。抗IL-4 dAbの添加は12人のドナーのうち10人から得られたPBMCのアレルゲン誘導性増殖を阻害した。平均阻害率は38%であった。

【図 1 4 B】100nMの抗IL-4 dAb (DOM9-155-11)がin vitroアッセイにおいて12人のドナー由来のPBMCのチリダニ(HDM)誘導性増殖に及ぼす影響を示すグラフである。細胞増殖は3[H]チミジン取り込みを測定することにより評価した。抗IL-4 dAbの添加は12人のドナーのうち10人から得られたPBMCのアレルゲン誘導性増殖を阻害した。平均阻害率は34%であった。

【図 1 5】抗IL-13 dAbであるDOM10-53-338およびDOM10-176-535がIL-13誘導性B細胞増殖に及ぼす影響を示すグラフである。細胞増殖は3[H]チミジン取り込みを測定することにより評価した。いずれのdAbも10nM濃度において80%の平均阻害率および100nM濃度において100%の平均阻害率を示した。

【図 1 6 A】IL-4とIL-13に結合する半減期延長フォーマットの二重特異性リガンド(PEG化DOM9-112 (AST) DOM10-53-343)がIL-4レセプター結合アッセイにおいてIL-4結合に及ぼす影響を示すグラフである。二重特異性リガンド(PEG化DOM9-112 (AST) DOM10-53-343)の抗IL-4アームの効力は13nMであった。dAb DOM9-112単量体の効力は3.5nMであった。グラフは二重特異性リガンド(PEG化DOM9-112 (AST) DOM10-53-343)の効力がdAbと比較してほんのわずかなだけ低下したことを示す。

【図 1 6 B】IL-4とIL-13に結合する半減期延長フォーマットの二重特異性リガンド(PEG化DOM9-112 (AST) DOM10-53-343)がIL-13レセプター結合アッセイにおいてIL-13結合に及ぼす影響を示すグラフである。二重特異性リガンドの抗IL-13アームの効力は310pMであり、dAb DOM10-53-343単量体の効力は230pMであった。グラフは二重特異性リガンドの効力がdAb単量体とほぼ同じであったを示す。

【図 1 7 A】二重特異性リガンド(DOM9-112 (ASTKGPS) DOM10-53-344)がIL-4レセプター結合アッセイにおいてIL-4結合に及ぼす影響を示すグラフである。二重特異性リガンドの抗IL-4アームの効力およびdAb DOM9-112単量体の効力は約1nMであった。グラフは二重特

異性リガンドの効力がdAb単量体とほぼ同じであったを示す。

【図17B】二重特異性リガンド(DOM9-112 (ASTKGPS) DOM10-53-344)がIL-13レセプター結合アッセイにおいてIL-13結合に及ぼす影響を示すグラフである。二重特異性リガンドの抗IL-13アームの効力は120pMであった。dAb DOM10-53-344単量体の効力は40pMであった。グラフは二重特異性リガンドの効力がdAb単量体と比較してほんのわずかな低下したことを示す。

【図18A】IL-4とIL-13に結合する二重特異性IgG様フォーマット (IgG:9-44-502×10-176-535)がIL-4レセプター結合アッセイにおいてIL-4結合に及ぼす影響を示すグラフである。dAb DOM9-44-502単量体の効力は4nMであり、二重特異性IgG様フォーマットの効力は13nMであった。グラフは、抗IL-4 dAb DOM9-44-502単量体の効力がIgG様フォーマットへとフォーマット化されたとき3分の1〜4分の1に低下したことを示す。 10

【図18B】IL-4とIL-13に結合する二重特異性IgG様フォーマット (IgG:9-44-502×10-176-535)がIL-13サンドイッチELISAにおいてIL-13結合に及ぼす影響を示すグラフである。二重特異性IgG様フォーマットおよびdAb DOM10-176-535単量体の効力はいずれも1nMであった。

【図19A】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19B】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19C】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。 20

【図19D】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19E】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19F】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19G】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19H】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。 30

【図19I】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19J】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19K】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19L】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19M】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。 40

【図19N】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19O】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19P】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19Q】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコードする複数の核酸配列および複数のプライマーの核酸配列を示す。

【図19R】ヒトIL-13に特異的に結合するヒト(Homo sapiens)ドメイン抗体(dAb)をコー 50

【図 20H】図19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされるdAb

50

のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 I】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 J】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 K】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 L】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 M】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。 10

【図 2 0 N】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 O】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 P】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 Q】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 R】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。 20

【図 2 0 S】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 T】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 U】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 V】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 W】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。 30

【図 2 0 X】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 Y】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 Z】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 A A】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 0 B B】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。 40

【図 2 0 C C】図 19A-19Z、19AA-19ZZ、19AAA-19HHHに示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 2 1 A】ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 2 1 B】ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 2 1 C】ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 2 1 D】ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) ドメイン抗体 (dAb) をコー 50

【図 2 1 E】 ヒト IL-4 に特異的に結合するヒト (Homo sapiens) ドメイン抗体 (dAb) をコードする複数の核酸配列を示す。

【図 2 2 B】 図21A-21Eに示す核酸配列によりコードされるdAbのアミノ酸配列を示す。

【図 2 2 C】 図 21A-21E に示す核酸配列によりコードされる dAb のアミノ酸配列を示す。

【図 1 B】

CTGAGTTCAGACGCTTGGAGATTCACCTTTATAGGATTTACAGATGANTTGGGCTCCGCGAGCTC
 CCAGGAGAGAGCTTAGAGTGGGTCTCAGCATATATCGTATGCTGAGTGGCTTTTACACACTAC
 CGAGAGCTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGCTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCGCTGGGTCCGACGAGACACCGGTATATATTCTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC
 DM9-31 (SEQ ID No:10)
 GAGTGTGACGCTTGGAGTCTGGGGAGAGCTTGTAACAGCTGGGGGTCCTCGGCTCTC
 TCTGTGTCAGCGCTTCGAGATTCACCTTTGGTGGTATAGATGTGTTGGGTCCGCGAGCGT
 CCAGGAGAGGCTTGAAGTGGGTCTCAGCATCTATTGATGGTGTGAGGACATATAC
 CGAGACTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCTGGGTCCGACGAGACACCGGTATATTACTGTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC
 DM9-32 (SEQ ID No:11)
 TCTGTGTCAGCGCTTGGAGTCTGGGGAGAGCTTGTAACAGCTGGGGGTCCTCGGCTCTC
 TCTGTGTCAGCTTCGAGATTCACCTTTGGTGGTATAGATGTGTTGGGTCCGCGAGCGT
 CCAGGAGAGGCTTGAAGTGGGTCTCAGCATCTATTGATGGTGTGAGGACATATAC
 CGAGACTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCTGGGTCCGACGAGACACCGGTATATTACTGTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC
 DM9-33 (SEQ ID No:12)
 GAGTGTGACGCTTGGAGTCTGGGGAGAGCTTGTAACAGCTGGGGGTCCTCGGCTCTC
 TCTGTGTCAGCTTCGAGATTCACCTTTGGTGGTATAGATGTGTTGGGTCCGCGAGCGT
 CCAGGAGAGGCTTGAAGTGGGTCTCATATATATGATGCTATTGGGCTGTGATCATATAC
 CGAGACTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCTGGGTCCGACGAGACACCGGTATATTACTGTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC
 DM9-50 (SEQ ID No:13)
 GAGTGTGACGCTTGGAGTCTGGGGAGAGCTTGTAACAGCTGGGGGTCCTCGGCTCTC
 TCTGTGTCAGCTTCGAGATTCACCTTTGGTGGTATAGATGTGTTGGGTCCGCGAGCGT
 CCAGGAGAGGCTTGAAGTGGGTCTCATATATATGATGCTATTGGGCTGTGATCATATAC
 CGAGACTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCTGGGTCCGACGAGACACCGGTATATTACTGTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC
 DM9-57 (SEQ ID No:14)
 GAGTGTGACGCTTGGAGTCTGGGGAGAGCTTGTAACAGCTGGGGGTCCTCGGCTCTC
 TCTGTGTCAGCTTCGAGATTCACCTTTGAGGCGATATAGATGTGTTGGGTCCGCGAGCGT
 CCAGGAGAGGCTTGAAGTGGGTCTCATATATATGATGCTATTGGGCTGTGATCATATAC
 CGAGACTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCTGGGTCCGACGAGACACCGGCTATATTACTGTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC
 DM9-58 (SEQ ID No:15)
 GAGTGTGACGCTTGGAGTCTGGGGAGAGCTTGTAACAGCTGGGGGTCCTCGGCTCTC
 TCTGTGTCAGCTTCGAGATTCACCTTTAGGAGATTTATAGTGGTGTGGGTCCGCGAGCGT
 CCAGGAGAGGCTTGAAGTGGGTCTCATATATGAGAGCTAGGGTGTGCTGTACATACATAC
 CGAGACTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCTGGGTCCGACGAGACACCGGCTATATTACTGTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC
 DM9-63 (SEQ ID No:16)
 GAGTGTGACGCTTGGAGTCTGGGGAGAGCTTGTAACAGCTGGGGGTCCTCGGCTCTC
 TCTGTGTCAGCTTCGAGATTCACCTTTTCTAGATATAGATGTGTTGGGTCCGCGAGCGT
 CCAGGAGAGGCTTGAAGTGGGTCTCATATATATGCGCATGATGGTGTATCGAGATCATATAC
 CGAGACTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCTGGGTCCGACGAGACACCGGCTATATTACTGTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC
 DM9-67 (SEQ ID No:17)
 GAGTGTGACGCTTGGAGTCTGGGGAGAGCTTGTAACAGCTGGGGGTCCTCGGCTCTC
 TCTGTGTCAGCTTCGAGATTCACCTTTAGGCGATATAGATGTGTTGGGTCCGCGAGCGT
 CCAGGAGAGGCTTGAAGTGGGTCTCATATAGATATAGATGTGTTGGGTGTATCATATACATAC
 CGAGACTCCGTAAGAGGCGCGGTTCACCATCTCCGCGAGATCTCCAGAAAGACCGTGTAT
 CTCGAAATGAAAGAGCTGGGTCCGACGAGACACCGGCTATATTACTGTGCGAAAGTTAT
 GTGTCTTTTGACTACTGGGCTCAGGGAACCTTGGTCAACGCTTCGAGC

GAGTCTTGGAACATGACGGGTCAGGAGAACCTTGTCACGTTCTCGAGC
 DM9-112-147 (SEQ ID NO:110)
 GAGGTGCACGCTTGTCAGTCTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGACCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACAGCTGCTCCGAGAGACCGCTGTACGAGTCTGGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTGGAACATGTCGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC
 DM9-112-148 (SEQ ID NO:111)
 GAGTGCACGCTCTGGGTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACCTCTCCGAGAGACCGCTGTACGAGTCTGGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTTGCACTCTGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC
 DM9-112-149 (SEQ ID NO:112)
 GAGTGCACGCTCTGGGTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACCTCTCCGAGAGACCGCTGTATTTCTGCGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTTGCACTCTGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC
 DM9-112-150 (SEQ ID NO:113)
 GAGTGCACGCTCTGGGTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACCTCTCCGAGAGACCGCTGTATTTCTGCGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTTGCACTCTGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC
 DM9-112-151 (SEQ ID NO:114)
 GAGTGCACGCTCTGGGTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACCTCTCCGAGAGACCGCTGTATTTCTGCGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTTGCACTCTGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC
 DM9-112-152 (SEQ ID NO:115)
 GAGTGCACGCTCTGGGTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACCTCTCCGAGAGACCGCTGTATTTCTGCGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTTGCACTCTGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC
 DM9-112-153 (SEQ ID NO:116)
 GAGTGCACGCTCTGGGTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACCTCTCCGAGAGACCGCTGTATTTCTGCGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTTGCACTCTGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC
 DM9-112-154 (SEQ ID NO:117)
 GAGTGCACGCTCTGGGTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACCTCTCCGAGAGACCGCTGTATTTCTGCGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTTGCACTCTGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC
 DM9-112-155 (SEQ ID NO:118)
 GAGTGCACGCTCTGGGTCTGGGAGAGCTTGTCACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCTCTGTCGACCTCCGGATTACCTTCGTAATTATGGATGGCTGGTCCGACAGCTC
 CCAGGAAGAGGTCATGAGTGCGTCTCATGAGTATATGCGTCTGGTATGAGACATATCTAC
 GAGACCTCTCCGAGGCGGCTGTCACATCTCCCGGAGACCTTCAGACAGCTGTTATAT
 CTGCAAGTACGAGACCTCTCCGAGAGACCGCTGTATTTCTGCGAAAGCTGTG
 GGGCTCTTTGCACTCTGGGTGCAGGAGACCTTGTCACCGTCTCGAGC

[illegible]

[illegible]

DM9-112-14 (SEQ ID NO:213)
 EVQLLESGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 AYSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-15 (SEQ ID NO:214)
 EVQLLDSSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-16 (SEQ ID NO:215)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-17 (SEQ ID NO:216)
 EVQLLDSSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-18 (SEQ ID NO:217)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-19 (SEQ ID NO:218)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-20 (SEQ ID NO:219)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-21 (SEQ ID NO:220)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-22 (SEQ ID NO:221)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-23 (SEQ ID NO:222)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-24 (SEQ ID NO:223)
 EVQLLESGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-25 (SEQ ID NO:224)
 EVQLLESGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-26 (SEQ ID NO:225)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-27 (SEQ ID NO:226)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-28 (SEQ ID NO:227)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-29 (SEQ ID NO:228)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-30 (SEQ ID NO:229)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-31 (SEQ ID NO:230)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-32 (SEQ ID NO:231)
 EVQLLSGGGLVQPQGSRLRLSCAASGFTFRNYGMANVRQAPQKGLIEWSWIDASGTTETTY
 ADSVKGRFTLRSDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGTILTVTSS
 DM9-112-33 (SEQ ID NO:232)

【図 2 G】

[illegible]

【図 2 I】

EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILSGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-192 (SEQ ID NO:329)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVIVSGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-193 (SEQ ID NO:330)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILSGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-194 (SEQ ID NO:331)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILSGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-195 (SEQ ID NO:332)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILDAKNGETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-196 (SEQ ID NO:333)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILDAKNGETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-197 (SEQ ID NO:334)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILDAKNGETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-198 (SEQ ID NO:335)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILDSGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-199 (SEQ ID NO:336)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNGHWVRQAPGKLEWWSVILGCGTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-200 (SEQ ID NO:337)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILSGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-201 (SEQ ID NO:338)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNYGHWVRQAPGKLEWWSVILGGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-202 (SEQ ID NO:339)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFRNGHWVRQAPGKLEWWSVILSGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-203 (SEQ ID NO:340)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFDNGHWVRQAPGKLEWWSVILHDDGTHYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-204 (SEQ ID NO:341)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFDNGHWVRQAPGKLEWWSVILBDGTHYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGRDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-205 (SEQ ID NO:342)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFBAGHWVRQAPGKLEWWSVILDDNGMITY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLHMDPYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-206 (SEQ ID NO:343)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFPANGHWVRQAPGKLEWWSVILDNXGITY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGAPDYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-207 (SEQ ID NO:344)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFDNGHWVRQAPGKLEWWSVILSGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGAPDYWGQGLTVTVSS
 DOM-112-208 (SEQ ID NO:346)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFBDFHWVRQAPGKLEWWSVILSDGCTETYY
 ADSVKGRFTIRSDNKSNKTYLQMSLRABDTAVYCAKSLGDFDYWGQGLTVTVSS
 DOM-114-134 (SEQ ID NO:347)
 EVLLSBSGGVLVPGGSLSLSCASGFTFFDGHGHWVRQAPGKLEWWSVILSGTGTYY

[illegible]

【図 3 R】

GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-155-50 (SEQ ID NO:1490)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCGGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTTGATATTGGTAGTTGATATTGGATAGACACAGAAACAA
GGGAAGCCCCCAAGCTGAGCTGCGATCTGGCGCTTCAGCTGTGACACGTGGGTGTCCATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-155-51 (SEQ ID NO:1491)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCTGTGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTTGATATTGGTAGTTGATATTGGATAGACACAGAAACAA
GGGAAGCCCCCAAGCTGAGCTGCGATCTGGCGCTTCAGCTGTGACACGTGGGTGTCCATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-155-52 (SEQ ID NO:1492)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCTGTGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTTGATATTGGTAGTTGATATTGGATAGACACAGAAACAA
GGGAAGCCCCCAAGCTGAGCTGCGATCTGGCGCTTCAGCTGTGACACGTGGGTGTCCATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-155-53 (SEQ ID NO:1493)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCTGTGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTGAGCTGGATTTGATATTGGTAGTTGATAGTACAGCAAGAAACCA
GGGAAGCCCCCAAGCTGCTGATCGCTCGAGAGGGTTCGCGCTGTGACAGCTGGGTTCACATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-155-54 (SEQ ID NO:1494)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCTGTGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTGAGCTGGATTTGATATTGGTAGTTGATAGTACAGCAAGAAACCA
GGGAAGCCCCCAAGCTGCTGATCGCTCGAGAGGGTTCGCGCTGTGACAGCTGGGTTCACATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-155-55 (SEQ ID NO:1495)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCTGTGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTGAGCTGGATTTGATATTGGTAGTTGATAGTACAGCAAGAAACCA
GGGAAGCCCCCAAGCTGCTGATCGCTCGAGAGGGTTCGCGCTGTGACAGCTGGGTTCACATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-156 (SEQ ID NO:1496)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCTGTGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTGAGCTGGATTTGATATTGGTAGTTGATAGTACAGCAAGAAACCA
GGGAAGCCCCCAAGCTGCTGATCGCTCGAGAGGGTTCGCGCTGTGACAGCTGGGTTCACATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-157 (SEQ ID NO:1497)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCTGTGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTGAGCTGGATTTGATATTGGTAGTTGATAGTACAGCAAGAAACCA
GGGAAGCCCCCAAGCTGCTGATCGCTCGAGAGGGTTCGCGCTGTGACAGCTGGGTTCACATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG
DOMP-158 (SEQ ID NO:1498)
GACATCCAGATGACCAAGCACTGACATCTCTCGCTGTGCATCTGTGAGAGACCGTGTACC
ATCATCTTCGCGGACAGCTGAGCTGGATTTGATATTGGTAGTTGATAGTACAGCAAGAAACCA
GGGAAGCCCCCAAGCTGCTGATCGCTCGAGAGGGTTCGCGCTGTGACAGCTGGGTTCACATCA
CTTTTCAGTGGGACAGTGGCTGTGGACAGATTTCACTCTCACACTCAGCAGCTGTGCAACC
GAGATGATGCTGCTGCTGCGAGAGGGTGGGTCTCTCGACGTTTGGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAGG

【図 4 A】

[illegible]

【図 4 C】

DQMSGGSGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFSQPTFGQGKVEIKR
DOM5-44-529 (SEQ ID NO:538)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASAPNNGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-530 (SEQ ID NO:539)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-531 (SEQ ID NO:540)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGDPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-532 (SEQ ID NO:541)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-533 (SEQ ID NO:542)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-534 (SEQ ID NO:543)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-535 (SEQ ID NO:544)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-536 (SEQ ID NO:545)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-537 (SEQ ID NO:546)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-538 (SEQ ID NO:547)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-539 (SEQ ID NO:548)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-540 (SEQ ID NO:549)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-541 (SEQ ID NO:550)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-542 (SEQ ID NO:549)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-543 (SEQ ID NO:552)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-544 (SEQ ID NO:553)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCRASQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-545 (SEQ ID NO:554)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCASPLNFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-546 (SEQ ID NO:555)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS
RFSGGSGGDTFTLTISSLQPEDPATYTCQDQFMPFTFGQGKVEIKR
DOM5-44-547 (SEQ ID NO:556)
DIQMTQSPSSLASVGDVRVITTCQINFWLRWYQQKPKGKPTLLIYDASQFSQGVPS

【図 4 E】

DQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRSPGSIINFLRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-625 (SEQ ID NO:576)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRASGIGIPYLNWYQQKPKGKAPLTLLIYASVYLPSPGAPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-626 (SEQ ID NO:577)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRASGIGIPYLNWYQQKPKGKAPLTLLIYASVLPSPGAPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQCGINPRTFPQGTKEIWR
 DM09--44-627 (SEQ ID NO:578)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRASGIGIPYLNWYQQKPKGKAPLTLLIYMGHWYPSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-628 (SEQ ID NO:579)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRASGIGIPYLNWYQQKPKGKAPLTLLIYMGSHNVGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-629 (SEQ ID NO:580)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRASGIGIPYLNWYQQKPKGKAPLTLLIYSGWVPSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-630 (SEQ ID NO:581)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRASGIGIPYLNWYQQKPKGKAPLTLLIYMGSGYKGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-631 (SEQ ID NO:582)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASSSQGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-632 (SEQ ID NO:583)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRASGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-633 (SEQ ID NO:584)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSPGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-634 (SEQ ID NO:585)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-635 (SEQ ID NO:586)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-637 (SEQ ID NO:587)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRASGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-639 (SEQ ID NO:588)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-640 (SEQ ID NO:589)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-641 (SEQ ID NO:590)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-642 (SEQ ID NO:591)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-643 (SEQ ID NO:592)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR
 DM09--44-644 (SEQ ID NO:593)
 DIQMTQSPSSLASVGDVRVTITCRAGINIFLWRWYQQKPKGKAPLTLLIYDASRSSGVPS
 RFSGSGSGDTFTLLISLQPEDPATFYCQDLMPFFTPFGQGTKEIWR

【図 4 G】

DQMT-155-20 (SEQ ID NO: 613)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASLIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLPSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-22 (SEQ ID NO: 614)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-23 (SEQ ID NO: 615)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-34 (SEQ ID NO: 616)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-25 (SEQ ID NO: 617)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-26 (SEQ ID NO: 618)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASLIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-27 (SEQ ID NO: 619)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-28 (SEQ ID NO: 620)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-29 (SEQ ID NO: 621)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-30 (SEQ ID NO: 622)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-31 (SEQ ID NO: 623)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-32 (SEQ ID NO: 624)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-33 (SEQ ID NO: 625)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-34 (SEQ ID NO: 626)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-35 (SEQ ID NO: 627)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-36 (SEQ ID NO: 628)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-37 (SEQ ID NO: 629)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-38 (SEQ ID NO: 630)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR
 DQMT-155-39 (SEQ ID NO: 631)
 DQMTQPSFSLASVGDVRVTTICRASGPIIDGWLHWYQKQKPAKPLLAWASTLDSGVPS
 RFSSGSGDFTPTLTISLQEPDFATYCYLQSGWGPPFTFGQGTVEIKR

【図 5 A】

[illegible]

【図 5 C】

[illegible][illegible]

【図 5 G】

[illegible]

【图 5 I】

TCTCTGTGCACGCTCGTGAAGTATCACTTCTTCTGTGTATGATATAGGGTGGGGGGCCGACAGCT
 CGGGAGAAAGGCTCTAGATGGGTGCTCTCAAGATTAATGTGACAGTGTGATGTCTATACACTAC
 GCAGACTCTCGTGAAGAGCGGGTTCACCACTCTCCCGGACCAATCTCCAGAACACAGCTGTAT
 CTCGAAATGAACACAGCTCGTGTGCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGACACACGGGAG
 AGGGATGATGACTTTTGAATCTCTGGGTGACGAGAACCCCTGTGACCGCTCTCGACG
 (SEQ ID NO: 717)
 TGGGTGCACGCTTGTGAGTCTGGGGAGAGCTTGTGAACAGCTGGGGGGTCCCTGGCGTCTC
 TCTCTGTGCACGCTCCGAGATCACTTCTTGTGTATGATATAGGGTGGGTCCCGCCAGCTC
 CGAGGAAAGGCTCTAGATGGGTGCTCTCAAGATTAATGTGACAGTGTGTGCGCATACATAC
 GCAGACTCTCGTGAAGAGCGGGTTCACCACTCTCCCGGACCAATCTCCAGAACACAGCTGTAT
 CTCGAAATGAACACAGCTCGTGTGCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGACACACGGGAG
 AGGGATGATGACTTTTGAATCTCTGGGTGACGAGAACCCCTGTGACCGCTCTCGACG
 (SEQ ID NO: 718)
 TGGGTGCACGCTTGTGAGTCTGGGGAGAGCTTGTGAACAGCTGGGGGGTCCCTGGCGTCTC
 TCTCTGTGCACGCTCCGAGATCACTTCTTGTGTATGATATAGGGTGGGTCCCGCCAGCTC
 CGAGGAAAGGCTCTAGATGGGTGCTCTCAAGATTAATGTGACAGTGTGTGCGCATACATAC
 GCAGACTCTCGTGAAGAGCGGGTTCACCACTCTCCCGGACCAATCTCCAGAACACAGCTGTAT
 CTCGAAATGAACACAGCTCGTGTGCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGACACACGGGAG
 AGGGATGATGACTTTTGAATCTCTGGGTGACGAGAACCCCTGTGACCGCTCTCGACG
 (SEQ ID NO: 719)
 TGGGTGCACGCTTGTGAGTCTGGGGAGAGCTTGTGAACAGCTGGGGGGTCCCTGGCGTCTC
 TCTCTGTGCACGCTCCGAGATCACTTCTTGTGTATGATATAGGGTGGGTCCCGCCAGCTC
 CGAGGAAAGGCTCTAGATGGGTGCTCTCAAGATTAATGTGACAGTGTGTGCGCATACATAC
 GCAGACTCTCGTGAAGAGCGGGTTCACCACTCTCCCGGACCAATCTCCAGAACACAGCTGTAT
 CTCGAAATGAACACAGCTCGTGTGCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGACACACGGGAG
 AGGGATGATGACTTTTGAATCTCTGGGTGACGAGAACCCCTGTGACCGCTCTCGACG
 (SEQ ID NO: 720)
 TGGGTGCACGCTTGTGAGTCTGGGGAGAGCTTGTGAACAGCTGGGGGGTCCCTGGCGTCTC
 TCTCTGTGCACGCTCCGAGATCACTTCTTGTGTATGATATAGGGTGGGTCCCGCCAGCTC
 CGAGGAAAGGCTCTAGATGGGTGCTCTCAAGATTAATGTGACAGTGTGTGCGCATACATAC
 GCAGACTCTCGTGAAGAGCGGGTTCACCACTCTCCCGGACCAATCTCCAGAACACAGCTGTAT
 CTCGAAATGAACACAGCTCGTGTGCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGACACACGGGAG
 AGGGATGATGACTTTTGAATCTCTGGGTGACGAGAACCCCTGTGACCGCTCTCGACG
 (SEQ ID NO: 721)
 TGGGTGCACGCTTGTGAGTCTGGGGAGAGCTTGTGAACAGCTGGGGGGTCCCTGGCGTCTC
 TCTCTGTGCACGCTCCGAGATCACTTCTTGTGTATGATATAGGGTGGGTCCCGCCAGCTC
 CGAGGAAAGGCTCTAGATGGGTGCTCTCAAGATTAATGTGATGTGCGCATACATACATAC
 GCAGACTCTCGTGAAGAGCGGGTTCACCACTCTCCCGGACCAATCTCCAGAACACAGCTGTAT
 CTCGAAATGAACACAGCTCGTGTGCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGACACACGGGAG
 AGGGATGATGACTTTTGAATCTCTGGGTGACGAGAACCCCTGTGACCGCTCTCGACG
 (SEQ ID NO: 722)
 TGGGTGCACGCTTGTGAGTCTGGGGAGAGCTTGTGAACAGCTGGGGGGTCCCTGGCGTCTC
 TCTCTGTGCACGCTCCGAGATCACTTCTTGTGTATGATATAGGGTGGGTCCCGCCAGCTC
 CGAGGAAAGGCTCTAGATGGGTGCTCTCAAGATTAATGTGATGTGCGCATACATACATAC
 GCAGACTCTCGTGAAGAGCGGGTTCACCACTCTCCCGGACCAATCTCCAGAACACAGCTGTAT
 CTCGAAATGAACACAGCTCGTGTGCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGACACACGGGAG
 AGGGATGATGACTTTTGAATCTCTGGGTGACGAGAACCCCTGTGACCGCTCTCGACG
 (SEQ ID NO: 723)
 TGGGTGCACGCTTGTGAGTCTGGGGAGAGCTTGTGAACAGCTGGGGGGTCCCTGGCGTCTC
 TCTCTGTGCACGCTCCGAGATCACTTCTTGTGTATGATATAGGGTGGGTCCCGCCAGCTC
 CGAGGAAAGGCTCTAGATGGGTGCTCTCAAGATTAATGTGATGTGCGCATACATACATAC
 GCAGACTCTCGTGAAGAGCGGGTTCACCACTCTCCCGGACCAATCTCCAGAACACAGCTGTAT
 CTCGAAATGAACACAGCTCGTGTGCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGACACACGGGAG
 AGGGATGATGACTTTTGAATCTCTGGGTGACGAGAACCCCTGTGACCGCTCTCGACG
 (SEQ ID NO: 724)
 TGGGTGCACGCTTGTGAGTCTGGGGAGAGCTTGTGAACAGCTGGGGGGTCCCTGGCGTCTC
 TCTCTGTGCACGCTCCGAGATCACTTCTTGTGTATGATATAGGGTGGGTCCCGCCAGCTC

[illegible]

DML0-153-297 (SEQ ID NO:848)

GGGTCACAGCTCTTGAGATCTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
TCTCTGTCAGCCTCCGGAGTACATCTTTGCTTGATATGATAGGGGTGGGCCCGCAGGCTC
CAGGGAGAGAGCTCTCAGATGGGCTCTCAAGTATGTGCACTGATATCCATATCTAC
GCACATCTCGTGAAGGCGGGTTCACCATCTCCCGGCGATATCCAGAGACAGCTGTAT
TCCGAATGATAGAGCTGGGCTTCAAGTATGCGGTATATGACATGACATGCGGAGGAG
GACGAGCGGGGTAGAGTACTCGGCTCAGGAGAACCTGGTCAACGCTTCGAGC

DML0-153-298 (SEQ ID NO:849)

GGGTCACAGCTCTTGAGATCTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
TCTCTGTCAGCCTCCGGAGTACATCTTTGCTTGATATGATAGGGGTGGGCCCGCAGGCTC
CAGGGAGAGAGCTCTCAGATGGGCTCTCAAGTATGTGCACTGATATGACATATCTAC
GCACATCTCGTGAAGGCGGGTTCACCATCTCCCGGCGATATCCAGAGACAGCTGTAT
TCCGAATGATAGAGCTGGGCTTCAAGTATGCGGTATATGACATGACATGCGGAGGAG
GACGAGCGGGGTATGACTACTCGGCTCAGGAGAACCTGGTCAACGCTTCGAGC

DML0-153-299 (SEQ ID NO:850)

GGGTCACAGCTCTTGAGATCTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
TCTCTGTCAGCCTCCGGAGTACATCTTTGCTTGATATGATAGGGGTGGGCCCGCAGGCTC
CAGGGAGAGAGCTCTCAGATGGGCTCTCAAGTATGTGCACTGATATGACATATCTAC
GCACATCTCGTGAAGGCGGGTTCACCATCTCCCGGCGATATCCAGAGACAGCTGTAT
TCCGAATGATAGAGCTGGGCTTCAAGTATGCGGTATATGACATGACATGCGGAGGAG
GACGAGCGGGGTATGACTACTCGGCTCAGGAGAACCTGGTCAACGCTTCGAGC

DML0-153-300 (SEQ ID NO:851)

GGGTCACAGCTCTTGAGATCTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
TCTCTGTCAGCCTCCGGAGTACATCTTTGCTTGATATGATAGGGGTGGGCCCGCAGGCTC
CAGGGAGAGAGCTCTCAGATGGGCTCTCAAGTATGTGCACTGATATGACATATCTAC
GCACATCTCGTGAAGGCGGGTTCACCATCTCCCGGCGATATCCAGAGACAGCTGTAT
TCCGAATGATAGAGCTCTCGCTCAGGAGAACCGCGGTATGACTCTGTCGAGACGGGAG
GACGAGCGGGGTATGACTACTCGGCTCAGGAGAACCTGGTCAACGCTTCGAGC

DML0-153-301 (SEQ ID NO:852)

GGGTCACAGCTCTTGAGATCTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
TCTCTGTCAGCCTCCGGAGTACATCTTTGCTTGATATGATAGGGGTGGGCCCGCAGGCTC
CAGGGAGAGAGCTCTCAGATGGGCTCTCAAGTATGTGCACTGATATGACATATCTAC
GCACATCTCGTGAAGGCGGGTTCACCATCTCCCGGCGATATCCAGAGACAGCTGTAT
TCCGAATGATAGAGCTCTCGCTCAGGAGAACCGCGGTATGACTCTGTCGAGACGGGAG
GACGAGCGGGGTATGACTACTCGGCTCAGGAGAACCTGGTCAACGCTTCGAGC

DML0-153-302 (SEQ ID NO:853)

GGGTCACAGCTCTTGAGATCTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
TCTCTGTCAGCCTCCGGAGTACATCTTTGCTTGATATGATAGGGGTGGGCCCGCAGGCTC
CAGGGAGAGAGCTCTCAGATGGGCTCTCAAGTATGTGCACTGATATGACATATCTAC
GCACATCTCGTGAAGGCGGGTTCACCATCTCCCGGCGATATCCAGAGACAGCTGTAT
TCCGAATGATAGAGCTCTCGCTCAGGAGAACCGCGGTATGACTCTGTCGAGACGGGAG
GACGAGCGGGGTATGACTACTCGGCTCAGGAGAACCTGGTCAACGCTTCGAGC

DML0-153-303 (SEQ ID NO:854)

GGGTCACAGCTCTTGAGATCTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
TCTCTGTCAGCCTCCGGAGTACATCTTTGCTTGATATGATAGGGGTGGGCCCGCAGGCTC
CAGGGAGAGAGCTCTCAGATGGGCTCTCAAGTATGTGCACTGATATGACATATCTAC
GCACATCTCGTGAAGGCGGGTTCACCATCTCCCGGCGATATCCAGAGACAGCTGTAT
TCCGAATGATAGAGCTCTCGCTCAGGAGAACCGCGGTATGACTCTGTCGAGACGGGAG
GACGAGCGGGGTATGACTACTCGGCTCAGGAGAACCTGGTCAACGCTTCGAGC

DML0-153-304 (SEQ ID NO:855)

GGGTCACAGCTCTTGAGATCTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
TCTCTGTCAGCCTCCGGAGTACATCTTTGCTTGATATGATAGGGGTGGGCCCGCAGGCTC
CAGGGAGAGAGCTCTCAGATGGGCTCTCAAGTATGTGCACTGATATGACATATCTAC
GCACATCTCGTGAAGGCGGGTTCACCATCTCCCGGCGATATCCAGAGACAGCTGTAT
TCCGAATGATAGAGCTCTCGCTCAGGAGAACCGCGGTATGACTCTGTCGAGACGGGAG
GACGAGCGGGGTATGACTACTCGGCTCAGGAGAACCTGGTCAACGCTTCGAGC

【図 5 A A】

TGCAGTAATGACACCGCTCGCTCCGAGGACACCCGGCTATTATTCATGTGCGACACGGAGC
 CACGACACCGGGGTATGTACTCATTTGGGTCAGGAGAACCTTGGTACCGCTCTCGACGG
 DML010-53-315 (SEQ ID NO:865)
 GGGGTGCAGCTCTTGGAGCTTTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCGCTTGCAGCGCTCCGGATTCATCTTTGCTTGGTATGATATGGGTGGGGCCGCGACAGCT
 CCAGGAGAGAGGCTTAGAGTGCGTCTCAAGTATGATTGGACAGCTGAGCTTACATATCATC
 CGACAGCTTCGTAAGAGGCGGCGCTGACAGCTCCGAGACACCGCGGTATTACTTCTGTGCACCGGAG
 GACAGCGCGGGTATGACTACTTGGGTTGGAGGAACCTGTGACCGTCTCGAGCG
 DML010-53-316 (SEQ ID NO:866)
 GGGGTGCAGCTCTTGGAGCTTTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCGCTTGCAGCGCTCCGGATTCATCTTTGCTTGGTATGATATGGGTGGGGCCGCGACAGCT
 CCAGGAGAGAGGCTTAGAGTGCGTCTCAAGTATGATTGGACAGCTGAGCTTACATATCATC
 CGACAGCTTCGTAAGAGGCGGCGCTGACAGCTCCGAGACACCGCGGTATTACTTCTGTGCACCGGAG
 GACAGCGCGGGTATGACTACTTGGGTTGGAGGAACCTGTGACCGTCTCGAGCG
 DML010-53-317 (SEQ ID NO:867)
 GGGGTGCAGCTCTTGGAGCTTTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCGCTTGCAGCGCTCCGGATTCATCTTTGCTTGGTATGATATGGGTGGGGCCGCGACAGCT
 CCAGGAGAGAGGCTTAGAGTGCGTCTCAAGTATGATTGGACAGCTGAGCTTACATATCATC
 CGACAGCTTCGTAAGAGGCGGCGCTGACAGCTCCGAGACACCGCGGTATTACTTCTGTGCACCGGAG
 GACAGCGCGGGTATGACTACTTGGGTTGGAGGAACCTGTGACCGTCTCGAGCG
 DML010-53-318 (SEQ ID NO:868)
 GGGGTGCAGCTCTTGGAGCTTTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCGCTTGCAGCGCTCCGGATTCATCTTTGCTTGGTATGATATGGGTGGGGCCGCGACAGCT
 CCAGGAGAGAGGCTTAGAGTGCGTCTCAAGTATGATTGGACAGCTGAGCTTACATATCATC
 CGACAGCTTCGTAAGAGGCGGCGCTGACAGCTCCGAGACACCGCGGTATTACTTCTGTGCACCGGAG
 GACAGCGCGGGTATGACTACTTGGGTTGGAGGAACCTGTGACCGTCTCGAGCG
 DML010-53-319 (SEQ ID NO:869)
 GGGGTGCAGCTCTTGGAGCTTTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCGCTTGCAGCGCTCCGGATTCATCTTTGCTTGGTATGATATGGGTGGGGCCGCGACAGCT
 CCAGGAGAGGCTTAGAGTGCGTCTCAAGTATGATTGGACAGCTGAGCTTACATATCATC
 CGACAGCTTCGTAAGAGGCGGCGCTGACAGCTCCGAGACACCGCGGTATTACTTCTGTGCACCGGAG
 GACAGCGCGGGTATGACTACTTGGGTTGGAGGAACCTGTGACCGTCTCGAGCG
 DML010-53-320 (SEQ ID NO:870)
 GGGGTGCAGCTCTTGGAGCTTTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCGCTTGCAGCGCTCCGGATTCATCTTTGCTTGGTATGATATGGGTGGGGCCGCGACAGCT
 CCAGGAGAGGCTTAGAGTGCGTCTCAAGTATGATTGGACAGCTGAGCTTACATATCATC
 CGACAGCTTCGTAAGAGGCGGCGCTGACAGCTCCGAGACACCGCGGTATTACTTCTGTGCACCGGAG
 GACAGCGCGGGTATGACTACTTGGGTTGGAGGAACCTGTGACCGTCTCGAGCG
 DML010-53-321 (SEQ ID NO:871)
 GGGGTGCAGCTCTTGGAGCTTTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCGCTTGCAGCGCTCCGGATTCATCTTTGCTTGGTATGATATGGGTGGGGCCGCGACAGCT
 CCAGGAGAGGCTTAGAGTGCGTCTCAAGTATGATTGGACAGCTGAGCTTACATATCATC
 CGACAGCTTCGTAAGAGGCGGCGCTGACAGCTCCGAGACACCGCGGTATTACTTCTGTGCACCGGAG
 GACAGCGCGGGTATGACTACTTGGGTTGGAGGAACCTGTGACCGTCTCGAGCG
 DML010-53-322 (SEQ ID NO:872)
 GGGGTGCAGCTCTTGGAGCTTTGGGGAGAGCTTGGTACAGCTTGGGGGGTCCCTCGCTCTC
 TCGCTTGCAGCGCTCCGGATTCATCTTTGCTTGGTATGATATGGGTGGGGCCGCGACAGCT
 CCAGGAGAGGCTTAGAGTGCGTCTCAAGTATGATTGGACAGCTGAGCTTACATATCATC
 CGACAGCTTCGTAAGAGGCGGCGCTGACAGCTCCGAGACACCGCGGTATTACTTCTGTGCACCGGAG
 GACAGCGCGGGTATGACTACTTGGGTTGGAGGAACCTGTGACCGTCTCGAGCG

【図 5 C C】

[illegible]

【図 5 MM】

【图 6 A】

DMO10-53 (SEQ ID NO: 9667)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-1 (SEQ ID NO: 9668)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-2 (SEQ ID NO: 9669)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-3 (SEQ ID NO: 9670)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-4 (SEQ ID NO: 9671)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-5 (SEQ ID NO: 9672)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-6 (SEQ ID NO: 9673)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-7 (SEQ ID NO: 9674)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-8 (SEQ ID NO: 9675)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-9 (SEQ ID NO: 9676)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-10 (SEQ ID NO: 9677)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-11 (SEQ ID NO: 9678)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-12 (SEQ ID NO: 9679)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-13 (SEQ ID NO: 9680)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-14 (SEQ ID NO: 9681)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-15 (SEQ ID NO: 9682)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-16 (SEQ ID NO: 9683)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-17 (SEQ ID NO: 9684)
 GVQLLSGGGVLVPGGSLRLSCASGFTFWYMGWARQPKGLIEWSSIDSGTQTTY
 ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRRAEDTAVYICATARDDTFYDYGQGTIVTSS
 DMO10-53-18 (SEQ ID NO: 9685)

TCCTGTGCACAGCTCTGGAGTATCTTCTTCTGGTAGATGATGATGCGGCGGCTCTGTCGTCCTC
CAGGAGAGAGGCTTCAGATGGGCTTCCAGAGATGGTGCCTAGTATGATGATGCGGCGGCTCTGTCGTCCTC
GAGATCTCGGTGAAGGCGCGGTTCCACCATCTCCGCGAGATATTCAGAGACACGTCGTATAT
CTCAATTAATCAAGCTCGGTCCGAGGACACCGCGGATATATTCATGTGACACACGAGCGAG
CTCGACACGGGATATGATCTCGGGTCAGGAGACCCTGGTCAACGCTCTCGAGC
DOM10-53-420 (SEQ ID NO:965)
GGGTGCAGCTCTTGGAGTCTGGGAGAGCTTGGTATCAGCTCGGGGCGCTCTCGTCGCTCTC
TCTGTGTCGACAGCTCGGATATCTTCTTCTGGTATGATGATGCGGCGGCTCTGTCGTCCTC
CAGGAGAGAGGCTTCAGATGGGCTTCCAGAGATGGTGCCTAGTATGATGATGCGGCGGCTCTGTCGTCCTC
GAGATCTCGGTGAAGGCGGTTCCACCATCTCCGCGAGATATTCAGAGACACGTCGTATAT
CTCAATTAATCAAGCTCGGTCCGAGGACACCGCGGATATATTCATGTGACACACGAGCGAG
CTCGACACGGGATATGATCTCGGGTCAGGAGACCCTGGTCAACGCTCTCGAGC
DOM10-53-421 (SEQ ID NO:966)
GGGTGCAGCTCTTGGAGTCTGGGAGAGCTTGGTATCAGCTCGGGGCGCTCTCGTCGCTCTC
TCTGTGTCGACAGCTCGGATATCTTCTTCTGGTATGATGATGCGGCGGCTCTGTCGTCCTC
CAGGAGAGAGGCTTCAGATGGGCTTCCACCATATTAATGCGATGGTATTCAGATACATATCA
GAGATCTCGGTGAAGGCGGTTCCACCATCTCCGCGAGATATTCAGAGACACGTCGTATAT
CTCAATTAATCAAGCTCGGTCCGAGGACACCGCGGATATATTCATGTGACACACGAGCGAG
CTCGACACGGGATATGATCTCGGGTCAGGAGACCCTGGTCAACGCTCTCGAGC

【图 6 B】

DML0-53-50 (SEQ ID NO:966)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-51 (SEQ ID NO:967)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-52 (SEQ ID NO:968)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-53 (SEQ ID NO:969)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-54 (SEQ ID NO:970)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-55 (SEQ ID NO:971)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-56 (SEQ ID NO:972)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-57 (SEQ ID NO:973)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-58 (SEQ ID NO:974)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-59 (SEQ ID NO:975)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-60 (SEQ ID NO:976)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-61 (SEQ ID NO:977)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-62 (SEQ ID NO:978)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-63 (SEQ ID NO:979)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-64 (SEQ ID NO:1000)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-65 (SEQ ID NO:1001)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-66 (SEQ ID NO:1002)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-67 (SEQ ID NO:1003)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS
 DML0-53-68 (SEQ ID NO:1004)
 GVQLLESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFWYDMGWARQAPGKGLIEWVSKITLGNLTYYT
 ADVSGVKRFTI SRDNSKNTLYLQMSLRADTAVYCAERDITFDYWGQGTILVTVSS

DOM10-53-112 (SEQ ID NO:1062)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGEPTVY
 ADSVKGRGFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-114 (SEQ ID NO:1063)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGQLTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-115 (SEQ ID NO:1064)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVSTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-116 (SEQ ID NO:1065)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVAIDILGRRTY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-117 (SEQ ID NO:1066)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDRGRTYVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-119 (SEQ ID NO:1067)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDYGRGTYVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-120 (SEQ ID NO:1068)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDSGRTYVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-121 (SEQ ID NO:1069)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDVGRGTYVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-201 (SEQ ID NO:1070)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-202 (SEQ ID NO:1071)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-203 (SEQ ID NO:1072)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-205 (SEQ ID NO:1073)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-206 (SEQ ID NO:1074)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-207 (SEQ ID NO:1075)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-208 (SEQ ID NO:1076)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-211 (SEQ ID NO:1079)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-213 (SEQ ID NO:1080)
 GVQLLESGGGLVFGPQGSRLSCASGPTFANYDMGWARQAPGKLEWVSTIDHNGVTVY
 ADSVKGRFTIRSDNSKNTLYLQMSLRADTAVVYCATAREDDTFDYWGQGTIVTVSS
 DOM10-53-214 (SEQ ID NO:1081)

DZSDEKRPFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-353 (SEQ ID NO:1217)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-354 (SEQ ID NO:1218)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGHTLTVTSS
 DML0-53-355 (SEQ ID NO:1219)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-356 (SEQ ID NO:1220)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-357 (SEQ ID NO:1221)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-358 (SEQ ID NO:1222)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-359⁵ (SEQ ID NO:1223)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-360 (SEQ ID NO:1224)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-361 (SEQ ID NO:1225)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-362 (SEQ ID NO:1226)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-363 (SEQ ID NO:1227)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-364 (SEQ ID NO:1228)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-365 (SEQ ID NO:1229)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-366 (SEQ ID NO:1230)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-367 (SEQ ID NO:1231)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-368 (SEQ ID NO:1232)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-369 (SEQ ID NO:1233)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-370 (SEQ ID NO:1234)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN
 ADSVKGRFTISRDSNNTLYLQMSLRABDTAVVYCATADEPGVDYWGQTLTVTSS
 DML0-53-371 (SEQ ID NO:1235)
 GVLQLSEGGGLVQPGSGLRLSCASGFTFAMVDMGWARQAPGKLEWVSSIDHGNVYTFN

GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTGCAAAAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

DOM1-176-553 (SEQ ID NO:1386)

GACATCGATGATGACACAGCTGTCCATCTCCCTGCTGTGCATCTGTAGAGAACCGTGTCAAC
ATCACTTCGCGCGCAGCTCAGTGAGTTGGGCGGATTTAAATTTGGTACCAAGAAACCA
GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTTGGCCAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

DOM1-176-554 (SEQ ID NO:1387)

GACATCGATGATGACACAGCTGTCCATCTCCCTGCTGTGCATCTGTAGAGAACCGTGTCAAC
ATCACTTCGCGCGCAGCTCAGTGAGTTGGGCGGATTTAAATTTGGTACCAAGAAACCA
GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTTGGCCAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

DOM1-176-555 (SEQ ID NO:1388)

GACATCGATGATGACACAGCTGTCCATCTCCCTGCTGTGCATCTGTAGAGAACCGTGTCAAC
ATCACTTCGCGCGCAGCTCAGTGAGTTGGGCGGATTTAAATTTGGTACCAAGAAACCA
GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTTGGCCAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

DOM1-176-556 (SEQ ID NO:1389)

GACATCGATGATGACACAGCTGTCCATCTCCCTGCTGTGCATCTGTAGAGAACCGTGTCAAC
ATCACTTCGCGCGCAGCTCAGTGAGTTGGGCGGATTTAAATTTGGTACCAAGAAACCA
GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTTGGCCAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

DOM1-176-557 (SEQ ID NO:1394)

GACATCGATGATGACACAGCTGTCCATCTCCCTGCTGTGCATCTGTAGAGAACCGTGTCAAC
ATCACTTCGCGCGCAGCTCAGTGAGTTGGGCGGATTTAAATTTGGTACCAAGAAACCA
GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTTGGCCAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

DOM1-176-558 (SEQ ID NO:1385)

GACATCGATGATGACACAGCTGTCCATCTCCCTGCTGTGCATCTGTAGAGAACCGTGTCAAC
ATCACTTCGCGCGCAGCTCAGTGAGTTGGGCGGATTTAAATTTGGTACCAAGAAACCA
GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTTGGCCAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

DOM1-176-559 (SEQ ID NO:1386)

GACATCGATGATGACACAGCTGTCCATCTCCCTGCTGTGCATCTGTAGAGAACCGTGTCAAC
ATCACTTCGCGCGCAGCTCAGTGAGTTGGGCGGATTTAAATTTGGTACCAAGAAACCA
GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTTGGCCAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

DOM1-176-560 (SEQ ID NO:1387)

GACATCGATGATGACACAGCTGTCCATCTCCCTGCTGTGCATCTGTAGAGAACCGTGTCAAC
ATCACTTCGCGCGCAGCTCAGTGAGTTGGGCGGATTTAAATTTGGTACCAAGAAACCA
GGGAAGACCCCTTAGCTCCGTATCTATAGGGGCTCATTTTGGCCAGTGGGGTCCATCA
CGTTTCAGTGCGAGTGATCTGGGACAGAGTTTCACTCTCAACATCAGACAGCTGCACACT
GAGAGATTTCCTAGTACTACTCTGACACAGAGATCTTATCTCTCTTATACGTTGGCCAA
GGGACAGAGGTGGAAATCAAAAGG

RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYAPWKPGQGTKEIWEIR
 DOM10-176-607 (SEQ ID NO:161599)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYAPFGQGTKEIWEIR
 DOM10-176-608 (SEQ ID NO:161600)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYAPFLNFGQGTKEIWEIR
 DOM10-176-609 (SEQ ID NO:161631)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-610 (SEQ ID NO:161662)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-611 (SEQ ID NO:161663)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-612 (SEQ ID NO:161664)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-613 (SEQ ID NO:161665)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-614 (SEQ ID NO:161666)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-615 (SEQ ID NO:161667)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-616 (SEQ ID NO:161668)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-617 (SEQ ID NO:161669)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-618 (SEQ ID NO:161670)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-619 (SEQ ID NO:161671)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-620 (SEQ ID NO:161672)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-621 (SEQ ID NO:161673)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-622 (SEQ ID NO:161674)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-623 (SEQ ID NO:161675)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-624 (SEQ ID NO:161676)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS
 RPSGSGSGTDFTLTILSILQPEDFATYQCQDLYPPTTFQSGGTKEIWEIR
 DOM10-176-625 (SEQ ID NO:161677)
 DQMTQSPSSLSAASVDGRVITTCRASQWIGFYNNWYQKPGKAPKPLIYMGSLYASGVS

【図 8 K】

RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-626 (SEQ ID NO:1678)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGQIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSHLVSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDQGNPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-627 (SEQ ID NO:1679)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGQIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSHVPSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-628 (SEQ ID NO:1680)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSHNVGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-629 (SEQ ID NO:1681)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSWLP
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-630 (SEQ ID NO:1682)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYKRGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-631 (SEQ ID NO:1683)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSHVPSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-632 (SEQ ID NO:1684)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-633 (SEQ ID NO:1685)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-634 (SEQ ID NO:1686)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-635 (SEQ ID NO:1687)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-636 (SEQ ID NO:1688)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDVSPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-637 (SEQ ID NO:1689)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-638 (SEQ ID NO:1690)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-639 (SEQ ID NO:1691)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-640 (SEQ ID NO:1692)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-641 (SEQ ID NO:1693)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-642 (SEQ ID NO:1694)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-643 (SEQ ID NO:1695)
 DIQMTQSPSSLSASGVRDRTITCRAGWIGPLYNQWQKPGKAPKLLYMGSSYLSGVPS
 RFSGSGSDPTFTTISLQLEDPATFYTCQDLYPPFTFGQGKTVEIKR
 DQMTQ-176-645 (SEQ ID NO:1696)

DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-646 (SEQ ID NO:1697)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDQAPFPTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-647 (SEQ ID NO:1698)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLVVPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-648 (SEQ ID NO:1699)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-649 (SEQ ID NO:1700)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDIPYFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-650 (SEQ ID NO:1701)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLISLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-651 (SEQ ID NO:1702)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDVFVFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-652 (SEQ ID NO:1703)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLVFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-653 (SEQ ID NO:1704)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-654 (SEQ ID NO:1705)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDVPVFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-655 (SEQ ID NO:1706)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-656 (SEQ ID NO:1707)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDVPVFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-657 (SEQ ID NO:1708)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-658 (SEQ ID NO:1709)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDVPVFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-659 (SEQ ID NO:1710)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-660 (SEQ ID NO:1711)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-661 (SEQ ID NO:1712)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDVPVFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-662 (SEQ ID NO:1713)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDLFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-663 (SEQ ID NO:1714)
 DQMTQSPSSLSASVGRDVITTCRASQWIGPYLNWYQKPGKAPKPLIYMGVSLPSGVPS
 RFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYQCQDVPVFPFTFGQGTKEVIKR
 DQML0-176-664 (SEQ ID NO:1715)

【図 8 L】

DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-665 (SEQ ID NO:1716)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-666 (SEQ ID NO:1717)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-667 (SEQ ID NO:1718)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-668 (SEQ ID NO:1719)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-669 (SEQ ID NO:1720)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-670 (SEQ ID NO:1721)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-671 (SEQ ID NO:1722)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-672 (SEQ ID NO:1723)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-673 (SEQ ID NO:1724)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-674 (SEQ ID NO:1725)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-675 (SEQ ID NO:1726)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-176-676 (SEQ ID NO:1727)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-255 (SEQ ID NO:1728)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-255 (SEQ ID NO:1728)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-307 (SEQ ID NO:1730)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-319 (SEQ ID NO:1731)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-319-1 (SEQ ID NO:1732)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR
 DQIM0-319-1 (SEQ ID NO:1732)
 DQIMTQSPSSLSASGVRVTTTCRASQNIOPYLWVYQQKPKGAKPILMYGWAQSGVPS
 RFSGSGSGDTFLTITLSLQPEDPATYTCQQDVPFFPTFGQGTVKIEIR

【図 9 A】

選択されたVK対RSA

Kabat.ナンバリング	5	10	15	20	25	30	35																												
<u>DOM7r-1</u>	D	I	Q	I	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	Y	I	G	R	Y	L	R	W
<u>DOM7r-3</u>	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	Y	I	G	R	Y	L	R	W
<u>DOM7r-4</u>	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	W	I	G	R	Y	L	R	W
<u>DOM7r-5</u>	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	Y	I	S	R	Q	L	R	W
<u>DOM7r-7</u>	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	Y	I	G	R	Y	L	R	W
<u>DOM7r-8</u>	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	W	I	H	R	Q	L	R	W
Kabat.ナンバリング	40	45	50	55	60	65	70																												
<u>DOM7r-1</u>	Y	Q	Q	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	D	S	S	V	L	Q	S	G	V	P	S	R	R	F	S	G	S	G	T	D	
<u>DOM7r-3</u>	Y	Q	Q	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	D	S	S	V	L	Q	S	G	V	P	S	R	R	F	S	G	S	G	T	D	
<u>DOM7r-4</u>	Y	Q	Q	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	N	S	Q	L	Q	S	G	V	P	S	R	R	F	S	G	S	G	T	D		
<u>DOM7r-5</u>	Y	Q	Q	K	P	G	K	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	V	L	Q	S	G	I	P	S	R	R	F	S	G	S	G	T	D	
<u>DOM7r-7</u>	Y	Q	Q	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	D	S	S	V	L	Q	S	G	V	P	S	R	R	F	S	G	S	G	T	D	
<u>DOM7r-8</u>	Y	Q	Q	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	A	S	I	L	Q	S	G	V	P	S	R	R	F	S	G	S	G	T	D		

Kabat_ナンバリング	75	80	85	90	95	100	105																												
<u>DOM71-1</u>	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	R	Y	R	M	P	T	T	G	Q	G	T	R	V	E		
<u>DOM72-3</u>	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	R	Y	M	Q	P	F	T	T	G	Q	G	T	K	V	E	
<u>DOM73-4</u>	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	R	X	L	Q	P	F	T	T	G	Q	G	T	K	V	E	
<u>DOM75-5</u>	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	R	Y	S	T	P	F	T	T	G	Q	G	T	K	V	E	
<u>DOM76-7</u>	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	R	Y	S	T	P	F	T	T	G	Q	G	T	K	V	E	
<u>DOM78-8</u>	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	T	F	S	K	P	S	T	E	T	G	Q	G	T	K	V	E

Kabat ナンバリング

<u>DOM7r-1</u>	I K R
<u>DOM7r-3</u>	I K R
<u>DOM7r-4</u>	I K R
<u>DOM7r-5</u>	V K R
<u>DOM7r-7</u>	I K R
<u>DOM7r-8</u>	I K R

【図 9 B】

選択されたVK対HSA

Kabat_ナンバリング	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-2	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQKI	ATYLNW
DOM7h-3	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQWI	DGGLAW
DOM7h-4	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQEI	YBWLAW
DOM7h-6	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQSI	SYLNW
DOM7h-1	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQSI	SYLNW
DOM7h-7	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQSI	SYLNW
Kabat_ナンバリング	40	45	50	55	60	65	70
DOM7h-2	YQQK	PGKAP	KLLIY	RSSSL	QSAVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-3	YQQK	PGKAP	KLLIY	NVSRL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-4	YQQK	PGKAP	KLLIY	NASRL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-6	YQQK	PGKAP	KLLIY	RLSVL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-1	YQQK	PGKAP	KLLIY	RNSFL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-7	YQQK	PGKAP	KLLIY	RNSQL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
Kabat_ナンバリング	75	80	85	90	95	100	105
DOM7h-2	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
DOM7h-3	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QYWSG	PPTFG	QGTKV
DOM7h-4	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QVIGD	PPTFG	QGTKV
DOM7h-6	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYNV	PPTFG	QGTKV
DOM7h-1	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYTV	PPTFG	QGTKV
DOM7h-7	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
Kabat_ナンバリング							
DOM7h-2	IKR						
DOM7h-3	IKR						
DOM7h-4	IKR						
DOM7h-6	IKR						
DOM7h-1	IKR						
DOM7h-7	IKR						

【図 9 D】

選択されたVK対HSAおよびRSA

Kabat_ナンバリング	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-8	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQSI	SYLNW
DOM7h-13	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQHI	HRELRW
DOM7h-14	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQHI	HRELRW
Kabat_ナンバリング	40	45	50	55	60	65	70
DOM7h-8	YQQK	PGKAP	KLLIY	RNSFL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-13	YQQK	PGKAP	KLLIY	QASRL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-14	YQQK	PGKAP	KLLIY	QASRL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
Kabat_ナンバリング	75	80	85	90	95	100	105
DOM7h-8	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
DOM7h-13	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QYWSG	PPTFG	QGTKV
DOM7h-14	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
Kabat_ナンバリング							
DOM7h-8	IKR						
DOM7h-13	IKR						
DOM7h-14	IKR						

【図 9 C】

選択されたVH対HSA

Kabat_ナンバリング	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-22	EVQL	L	ESGG	G	LVQP	G	GSRLRLSCAASGPTF
DOM7h-23	EVQL	L	ESGG	G	LVQP	G	GSRLRLSCAASGPTF
DOM7h-24	EVQL	L	ESGG	G	LVQP	G	GSRLRLSCAASGPTF
DOM7h-25	EVQL	L	ESGG	G	LVQP	G	GSRLRLSCAASGPTF
DOM7h-26	EVQL	L	ESGG	G	LVQP	G	GSRLRLSCAASGPTF
DOM7h-21	EVQL	L	ESGG	G	LVQP	G	GSRLRLSCAASGPTF
DOM7h-27	EVQL	L	ESGG	G	LVQP	G	GSRLRLSCAASGPTF
コンセンサス	EVQL	L	ESGG	G	LVQP	G	GSRLRLSCAASGPTF
Kabat_ナンバリング	40	45	50	54	59	64	69
DOM7h-22	WVRQ	A	PGKG	L	EWVS	T	IDPMGPHTFYADSVKGRFT
DOM7h-23	WVRQ	A	PGKG	L	EWVS	T	ITHTGGVTYADSVKGRFT
DOM7h-24	WVRQ	A	PGKG	L	EWVS	T	ILPFGDVTYADSVKGRFT
DOM7h-25	WVRQ	A	PGKG	L	EWVS	T	ILPFGDVTYADSVKGRFT
DOM7h-26	WVRQ	A	PGKG	L	EWVS	T	ILPFGDVTYADSVKGRFT
DOM7h-21	WVRQ	A	PGKG	L	EWVS	T	ILPFGDVTYADSVKGRFT
DOM7h-27	WVRQ	A	PGKG	L	EWVS	T	ILPFGDVTYADSVKGRFT
Kabat_ナンバリング	74	79	82b	86	91	96	100a
DOM7h-22	SRDN	S	KNTL	Y	LQMN	S	LRAEDTAVYCAKGR
DOM7h-23	SRDN	S	KNTL	Y	LQMN	S	LRAEDTAVYCAKGR
DOM7h-24	SRDN	S	KNTL	Y	LQMN	S	LRAEDTAVYCAKGR
DOM7h-25	SRDN	S	KNTL	Y	LQMN	S	LRAEDTAVYCAKGR
DOM7h-26	SRDN	S	KNTL	Y	LQMN	S	LRAEDTAVYCAKGR
DOM7h-21	SRDN	S	KNTL	Y	LQMN	S	LRAEDTAVYCAKGR
DOM7h-27	SRDN	S	KNTL	Y	LQMN	S	LRAEDTAVYCAKGR
Kabat_ナンバリング	100a	105	110				
DOM7h-22	KKGK	F	DYWG	Q	GLTV	T	VSS
DOM7h-23	---	F	DYWG	Q	GLTV	T	VSS
DOM7h-24	---	F	DYWG	Q	GLTV	T	VSS
DOM7h-25	---	F	DYWG	Q	GLTV	T	VSS
DOM7h-26	---	F	DYWG	Q	GLTV	T	VSS
DOM7h-21	D---	F	DYWG	Q	GLTV	T	VSS
DOM7h-27	---	F	DYWG	Q	GLTV	T	VSS

【図 10】

Kabat_ナンバリング	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-15	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQSI	GRLRW
DOM7h-16	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQKI	YNLW
DOM7h-17	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQKI	YNLW
DOM7h-18	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQKI	YNLW
DOM7h-19	DIQM	TQSP	SLAS	VGDRV	TITCR	ASQKI	YNLW
Kabat_ナンバリング	40	45	50	55	60	65	70
DOM7h-15	YQQK	PGKAP	KLLIY	RNSFL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-16	YQQK	PGKAP	KLLIY	RNSFL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-17	YQQK	PGKAP	KLLIY	RNSFL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-18	YQQK	PGKAP	KLLIY	RNSFL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
DOM7h-19	YQQK	PGKAP	KLLIY	RNSFL	QSGVP	SRFSG	SGSGT
Kabat_ナンバリング	75	80	85	90	95	100	105
DOM7h-15	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
DOM7h-16	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
DOM7h-17	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
DOM7h-18	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
DOM7h-19	FTLT	ISLQ	PEDFA	TYYCQ	QTYAV	PPTFG	QGTKV
Kabat_ナンバリング							
DOM7h-15	IKR						
DOM7h-16	IKR						
DOM7h-17	IKR						
DOM7h-18	IKR						
DOM7h-19	IKR						

【図 1 1 A】

Kabat ナンバリング	5	10	15	20	25	30	35
DOM7a-20	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-21	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-22	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-23	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-24	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-25	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-26	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-27	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-28	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-29	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-30	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-31	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-32	R	V	Q	L	L	E	S
DOM7a-33	R	V	Q	L	L	E	S

Kabat ナンバリング	40	45	50	54	59	64	69
DOM7a-20	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-21	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-22	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-23	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-24	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-25	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-26	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-27	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-28	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-29	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-30	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-31	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-32	N	V	R	Q	A	P	G
DOM7a-33	N	V	R	Q	A	P	G

Kabat ナンバリング	74	79	82	86	91	96	10
DOM7a-20	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-21	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-22	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-23	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-24	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-25	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-26	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-27	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-28	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-29	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-30	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-31	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-32	S	R	D	N	S	K	H
DOM7a-33	S	R	D	N	S	K	H

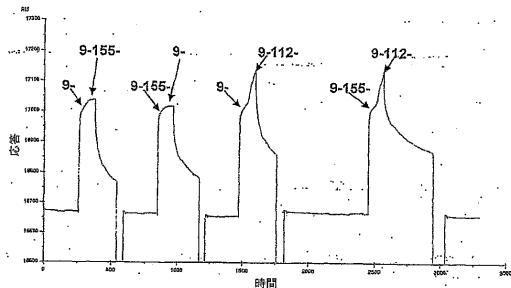
【図 1 1 B】

Kabat ナンバリング	10	10	11
DOM7a-20	-	-	-
DOM7a-21	-	-	-
DOM7a-22	-	-	-
DOM7a-23	-	-	-
DOM7a-24	-	-	-
DOM7a-25	-	-	-
DOM7a-26	S	P	-
DOM7a-27	L	D	G
DOM7a-28	K	F	-
DOM7a-29	T	P	-
DOM7a-30	L	Q	F
DOM7a-31	-	-	-
DOM7a-32	-	-	-
DOM7a-33	-	-	-

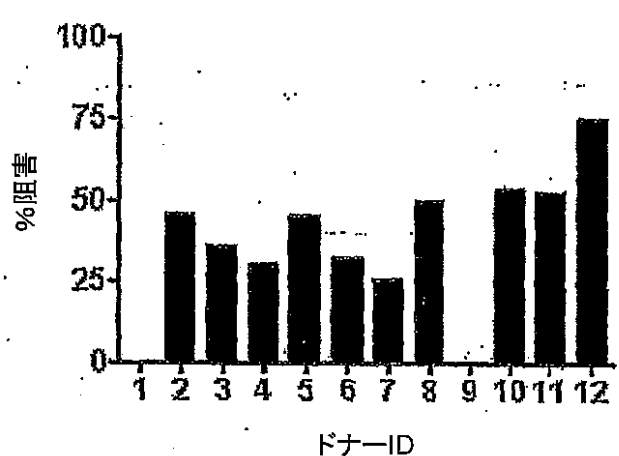
【図 1 2】

配列
抗マウス血清アルブミン
A QVQLQESGGGLVQPGGSLPLSCEASGFTSRFGMTWVRWAPGKGVWV SGHSLSGLDSTLYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC ITGGSLRSPGQGTQVTVSS
B QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV SSISGSGENTYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC ITGGSLRSPGQGTQVTVSS
C QVQLQESGGGLVQPGGSLRLTCTASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV SAISSDGTKNYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC VIGRSGSPGQGTQVTVSS
D QVQLQESGGGLVQPGGSLRLTCTASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV SAISADGSKRYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC VIGRSGSPGQGTQVTVSS
E AVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVVSSTISFAAMGWFRQAPGKEREFV GAIKWSGTSTIYDSVKGRTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AADRDYRDRMGMTITDFRFWQGGTQVTVSS
F QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV ASIGSSGHTNYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AVNRYGIPYSGTQYQNWGGQGTQVTVSS
G EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV ATISIGGRTYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AHRQTVTVGPYLLWGGQGTQVTVSS
H QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV AASGSRSTIYDSVKGRTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AASNLWPDRLNAYWGGQGTQVTVSS
I EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV AASISWGGTITRYDSVKGRTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AVDSSGRLYWILSKSYDYWGGQGTQVTVSS
J QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV AASISWGGTITRYDSVKGRTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AVDSSGRLYWILSKSYDYWGGQGTQVTVSS
K EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV AGVTWGSSTFYGDSVKGRTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AAAAYGGGLYRDPSTYDYWGGQGTQVTVSS
L AVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV SCIRDGTTYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC PSGPAIGSSHTNYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC
M EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV SCISSDGTSTYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AAGGLLRLVEELQASDYDYWGGQGTQVTVSS
N AVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV ACISNSDGTSTYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC ATADRHYSASHEPDAFNSWGGQGTQVTVSS
O EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV VARNWGDSTRYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AAVRYGSAITDIWGGQGTQVTVSS
P EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV AANRNNGTITNYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AAREWPFSTPSGWRYYWGGQGTQVTVSS
Q DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTSRFGMSWVRWAPGKGVWV VGIRNGGVTADYADSVKGRFTISRDNKAKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYC AARPEYPTAMSKQMDYWGKGLTVTVSS

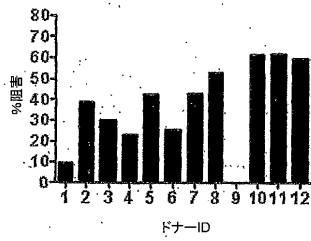
【図 1 3】



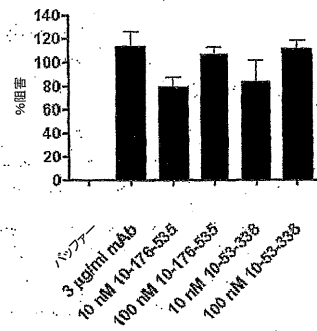
【図 1 4 A】



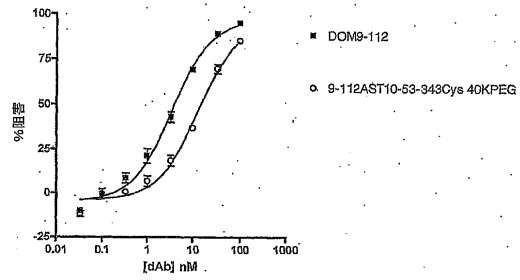
【図 14 B】



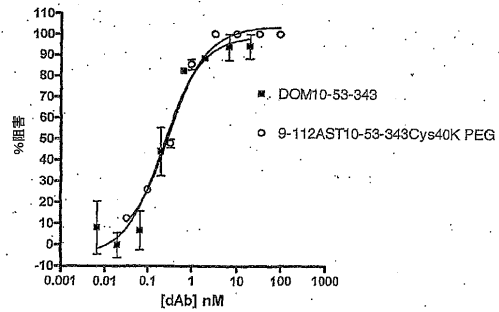
【図 15】



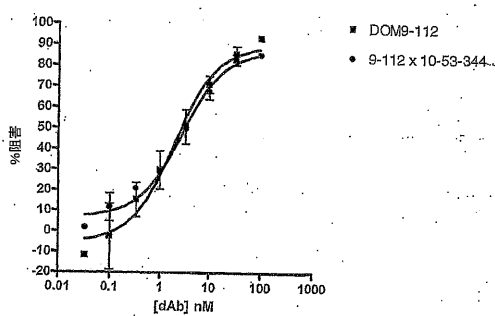
【図 16 A】



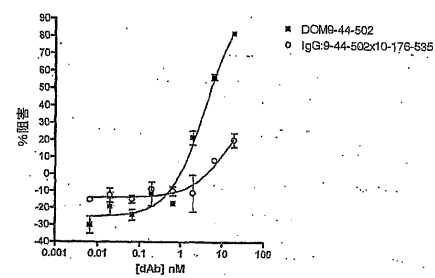
【図 16 B】



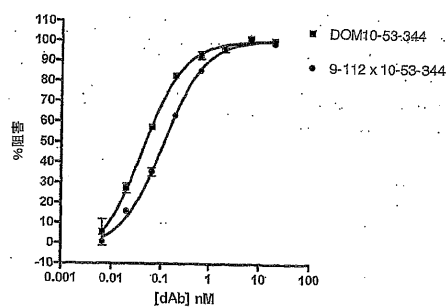
【図 17 A】



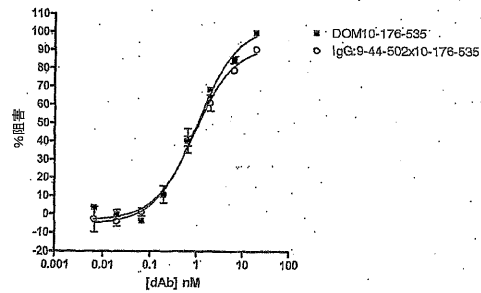
【図 18 A】



【図 17 B】



【図 18 B】



【図 19 A】

DOM10 スクレオチド配列

DOM10-236 (SEQ ID NO:1804)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATGATAT
GATGTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGA
TTGATCATCTGGGTGTTAATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTCTG
ATTGGCCGAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCG
AGC

DOM10-238 (SEQ ID NO:1805)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATGATAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTA
TTAGTGCITATGGTGATACAGACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTGGTA
CTGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-241 (SEQ ID NO:1806)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGCGGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTAGTCTGAGGGTACTAATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTGTG
TGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-245 (SEQ ID NO:1807)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTA
TTGATCTCTAAGGGTCTCTGATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTA
GTGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-249 (SEQ ID NO:1808)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGGGAGTATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTA
TTAATTGGGTGGTTTTTGACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGGT
TCAACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTCT
TCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【図 19 C】

DOM10-260 (SEQ ID NO:1814)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATGATAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTGGGCGGTCCGGTCTAGATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATG
ATCCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-261 (SEQ ID NO:1815)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTGCGCTAGTGGTGAAGCTACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATA
GTCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-263 (SEQ ID NO:1816)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATGATAT
GATGTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTACTCATCATGGTATTATTACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGGT
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGAGGA
TTGGACTTTTTTGAAGACGGTGTGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCT
GGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-264 (SEQ ID NO:1817)
GAGGTGCAACTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGGGGGTATGATAT
GAGTTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTA
TTGATGGTGTGGGTCTCATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTTTG
GTCTGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-273 (SEQ ID NO:1818)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTA
TTAGTGGTGTGGTGTGATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTTATA
CTGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【図 19 B】

DOM10-250 (SEQ ID NO:1809)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGGAGTGGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTGATGGGAGTGGTGTGGTACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTA
CTCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-251 (SEQ ID NO:1810)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTAATGGTCTGGTGAAGATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTA
CTAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-254 (SEQ ID NO:1811)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTGATGGTCTTGGTACTCATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGGT
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTA
TTCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-256 (SEQ ID NO:1812)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCATCGA
TTTCGACGCGTGGTGAAGTTACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGGGTA
CTGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-259 (SEQ ID NO:1813)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTAGTGGTGGTGGGTAGCACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGT
ATCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【図 19 D】

DOM10-278 (SEQ ID NO:1819)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTACTGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTTCGGGAATGGTAATTGACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTTT
CAGCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-279 (SEQ ID NO:1820)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTGATGATTCGGGTGTTCATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTA
CTAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-281 (SEQ ID NO:1821)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTTCGGGTAAGGGTTCGAGACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTA
CGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-282 (SEQ ID NO:1822)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTGGGTCTAGTGGTGTATGATACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTTT
CTAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-283 (SEQ ID NO:1823)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC
CTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATGAGAT
GGATTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTTCGGGGTGGTGAATACTACATACTACGCGAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTA
CGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【図 19 E】

DOM10-400 (SEQ ID NO:1824)
GAGGTGCAACTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGGGGGGTATGATATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTGATGGTGTGGGTCTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCACTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAACAGCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTTTGTGTCTGGGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGTGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-401 (SEQ ID NO:1825)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGGGTGGTATGATATGATGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTACTTTTATGGTCAATTCTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGGGGTATAATTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-402 (SEQ ID NO:1826)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGAGTCTACTGATATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTGGGCGGTCCGGTCTAGATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATGTATCCCTTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-404 (SEQ ID NO:1827)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTATGATTATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTCCGCTACTGGTGAATTCTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATACGTCTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-406 (SEQ ID NO:1828)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTAAGGATTATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCGACGATTTACTCCGGATGGTCAAGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGGAATTCGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

【図 19 G】

DOM10-416 (SEQ ID NO:1834)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTAAGGGAGTGAAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGAGAGTGGGTCTCAACGATTTCTGCTGATGGTAGGGAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGGTATATTCTTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-418 (SEQ ID NO:1835)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGAGATTATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTCTGCTAGTGGTGAATTCTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGAGTCTTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-420 (SEQ ID NO:1836)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGAGATGATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGAGTGGGTCTCAACTATTTGATCTGGCGGGTCTTACATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGATCGGGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-422 (SEQ ID NO:1837)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTAGTCAATTATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTGTCGTGGTGTACTAATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGGATCGGGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-423 (SEQ ID NO:1838)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGATAGTATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTACCCGACGGGTATGAATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGGATGGGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-424 (SEQ ID NO:1839)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGAGATGATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGAGTGGGTCTCACTA

【図 19 F】

DOM10-407 (SEQ ID NO:1829)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTTCTGATTATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTTGATAATAGTGGTTTTCGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTTTCTGACTTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-409 (SEQ ID NO:1830)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTACTAATATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTACTCCGACTGGTCACTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTTTACGCTTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-410 (SEQ ID NO:1831)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGCTAATATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTCTAAGATGGGTCCGGATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTGGTCGGGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-414 (SEQ ID NO:1832)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGATAATAGTGAAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGAGAGTGGGTCTCAACGATTTCTGTGATGGTCCGGATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGGATAGTTTGAAGTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-415 (SEQ ID NO:1833)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGAGATGAGTGAAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCGACTATAGTGGTAGTGGTGGTAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTGGTACGCTTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

【図 19 H】

TTGATCTGGCGGGTCTTCATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTACCGGGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-425 (SEQ ID NO:1840)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTCCGAGTGGTGAAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTTGATCTCTGGTGGTCTGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCAGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGTATGTCCGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-426 (SEQ ID NO:1841)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGAGAGTGGCGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTCTCCGTGTGTCATGGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGGGGAGTGGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-427 (SEQ ID NO:1842)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGATGCGGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTAGTCTTGAGGGTACTAATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGTATGTCTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-428 (SEQ ID NO:1843)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGGGGATTATCAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTAATGAGAATGGTACTATGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGATATGTGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

DOM10-429 (SEQ ID NO:1844)
GAGGTGCAAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTCAACCTTTGCTGATGGGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGAGTGGGTCTCACTATTAAGTCTGATGGTGTGAATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCGAAAGCTGATATGTTGTTTGACTACTGGGGTACAGGAAACCTGGTACCGTCTCGAGC

【図 19 I】

AGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATTTTATGAT
CCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-430 (SEQ ID NO:1845)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTAAGAGTTATGGGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCGA
TTGGTCCGACGGGTCTGATACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGTATA
CGCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-431 (SEQ ID NO:1846)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTGATGAGTATGGTAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTAGTCTCAATGCTCAGAGTACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCTCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGTATG
ATAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-432 (SEQ ID NO:1847)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATTATGATATG
GATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTCTCAACTAT
TTAGGGTATAGGGGTCTGTAAGACATACATACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTTTAC
GAATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-433 (SEQ ID NO:1848)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGGTATGATATG
GATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTAT
TACTTCGCATGGTATTGATACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGGT
CACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTTGAT
CCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-467 (SEQ ID NO:1849)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTGATAGGAGGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTTTGCCGTCCGGTAGGAAGACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTTGAT
CTGGCTTTAGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【図 19 K】

DOM10-237 (SEQ ID NO:1855)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCCGCTGTATGATAT
GAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTAGCGCTTTGGGTTCGCCGACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGAGGATCCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGTGCAAT
CGGTGGAGAATGAGTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCT
TCGAGC

DOM10-239 (SEQ ID NO:1856)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTGATGTTTATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTAGTGCTTATGGTATCAGACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTGGTA
CTGGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-240 (SEQ ID NO:1857)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTGATAATAGTGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGAGAGTGGGTCTCAACGA
TTTCTGTGCATGGTGGGATACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGTA
CTAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-242 (SEQ ID NO:1858)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTACGAGATACGGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTGGTCCGAGTGGTACTTCGACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGTAT
TGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-243 (SEQ ID NO:1859)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTAATGATTATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGAGAGTGGGTCTCATCGA
TTAGTACTAATGATATGATACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTTTG
ATCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【図 19 J】

DOM10-468 (SEQ ID NO:1850)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGAGGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTTCGCCGCGCGGTAGGACGACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATAC
TGGGTTTAAAGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-469 (SEQ ID NO:1851)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCCGGATTATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGGGCCGTCTGGTTCCGAGACATGGTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATA
CGGGTTTGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-470 (SEQ ID NO:1852)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCCGGATTATGAGAT
GGATTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGGTCCGTCTGGTTCTGTTACACGCTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATAC
GGGGTTTAGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-234 (SEQ ID NO:1853)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTAACTGATTCTATG
GATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTAT
TGATCGTAATGGTGAGCGTACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTTGA
TGGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-235 (SEQ ID NO:1854)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTAAGGATTATGATAT
GATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTA
TTTCTGATTGGGTAGCGGACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGCGG
CTTGGCGGAGGGGTCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCG
GTCTCGAGC

【図 19 L】

DOM10-244 (SEQ ID NO:1860)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGATCATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTA
TTTCGCCCTCTGGTATGAGTACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTGGGG
ATCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-246 (SEQ ID NO:1861)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTCCGGGATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTGATGGGATGGTTTCCGGACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGT
CGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-247 (SEQ ID NO:1862)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
ECTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGATATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TCACTCCTGATGGTATGGTTACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGT
CGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-248 (SEQ ID NO:1863)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTGGCGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGAGCGTGATGGTACTACTACATACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACATGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGGAC
TCCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-252 (SEQ ID NO:1864)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGCGAGCCTCCGGATTACCTTTTGAAGTGGCGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTAGTCCGCTGGTAATTTAACTACTACGCGAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGT
AGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【図 19 M】

DOM10-257 (SEQ ID NO:1865)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGCGTGGTATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA TTAATCCTGGTGGTCAAGGATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCCGCGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGGG CGCCGTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-258 (SEQ ID NO:1866)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGCGTGGTATGAGATGGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTAATAATTCCGGTACGAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGGG AGGGTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-262 (SEQ ID NO:1867)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGAGAAATTATGATATGATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTAATCATCATGGTATATTACATAATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC AGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGGAGGA TTGGACTTTTTTGAAGACGGTTGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCT GTTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-265 (SEQ ID NO:1868)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGCTGGTATTGATGATG GATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTAT TTCTCCTCGTGGTGGGGGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGGGTAC TGGTTTTGCTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-266 (SEQ ID NO:1869)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGCTAGGTATGATATG GATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTGA TTAATGGAGTGGTGTATGATTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGA CTGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

【図 19 O】

DOM10-403 (SEQ ID NO:1875)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTTGAATTATGAGATG GATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGAT TTGCGAAGAAATGGTATGGTTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC AGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGGGTAC GCCTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-405 (SEQ ID NO:1876)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTAAGGATTATGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTGATTGGAAGGGTCTTCGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTTTG CGGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-408 (SEQ ID NO:1877)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGCGGATTATGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA TTGGTCCGTCTGGTTCGGAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGGGTA CGGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-411 (SEQ ID NO:1878)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGCGCAGTATGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTAATGATAAATGGTATGGTATGATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGGGG ATGGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-412 (SEQ ID NO:1879)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGAGTGGTTTTGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTTCTATGGGGGTGATAAATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGGT CGGCGTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-413 (SEQ ID NO:1880)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTATGAAGTATGAGAT

【図 19 N】

DOM10-274 (SEQ ID NO:1870)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGGGGATTATCAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTGA TTAATGGAGTGGTGTATGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA CGGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-275 (SEQ ID NO:1871)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGATAGGGAGGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTTGCGCGTCTGGGTAGGAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACATGGGA CTGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-276 (SEQ ID NO:1872)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGCGGATTATGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA TTGGTCCGTCTGGTTCGGAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA CGTGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-277 (SEQ ID NO:1873)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTAGTTCGATTATGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTTGCGCGGATGGTGTACGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTTTG ATGCTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-280 (SEQ ID NO:1874)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGATAAGAGTATGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTGATTGGAAGGGTCTTCGGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTTTG CGGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

【図 19 P】

GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA TTAGTAGTAGTGGTGGGTCTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTTTTAC GCCTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-417 (SEQ ID NO:1881)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGGTCATTATGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTTTCCGAATGGTATTAATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTCGTG TGGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-419 (SEQ ID NO:1882)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTCTTCTATGAGATG GATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT TAGTCCGACTGGTGTATCGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC AGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTGGTAC TAGTTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-472 (SEQ ID NO:1883)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCTCCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCCTCCGGATTACACCTTTGCGGATTATGAGAT GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA TTTCCCGTCCGGTAGGTGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA CTGGGTTTAGTACTGGGGTCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC

DOM10-203 (SEQ ID NO:1884)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC CGTGTACCATCACTTGC CGGGCAAGTAAAGGGATTATGGGGATTATAGC TTGGTACCGAGCAAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGTATCGGTGGTG GTGCCGTGTGCAAAAGTGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAAACTGAAGATTTTGCT ACGTACTACTGTGCGAGGGGGCATGGGTCTTATACGTTTCGGCCAAGG GACCAAGTGGAAATCAAACGG

DOM10-205 (SEQ ID NO:1885)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC CGTGTACCATCACTTGC CGGGCAAGTCACTTTATGTCTATGGTTATCTT GGTACCGAGCAAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGTATCAAGTGGGTG TCCGTGTGCAAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG

【図 19 Q】

GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-208 (SEQ ID NO:1886)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCCTCGATTACTGATGGTTAAGCT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGATACCTGG
TTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-218 (SEQ ID NO:1887)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGTGTATTCTTAATGAAGTTACAT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGA
GTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTCTCAGACGTTTGGGGGCCCTTACGTTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-219 (SEQ ID NO:1888)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGCCTATTGAGAATAAGTTAAA
GTGGTATCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGA
GTCCCTATTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTCAACAGAAATGGCGAGAGCCCTATACGTTTCGGCCAAGGA
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-220 (SEQ ID NO:1889)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGAGGATTGAGAATAAATTTAAA
TTGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCGGA
CTTCCAATCTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTG
CGTACTACTGTCAACAGCAGTCTGCTAGGCCCTATACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-225 (SEQ ID NO:1890)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGTGCAAGTTCGGTGAATTGAGGATACGTTATCG
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTCGGGCC
GTCCGGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA

【図 19 S】

DOM10-201 (SEQ ID NO:1896)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGATTCTGTAGCCGTTATCT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGGGGTGG
TTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-202 (SEQ ID NO:1897)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGTGTATTGCTGATGATTTAGTT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGTTCTCT
GTCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-204 (SEQ ID NO:1898)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGGAGATTATTGAGCCTTTAGTT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGGGGTGC
GTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-206 (SEQ ID NO:1899)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGTGTATTGATAAGGAGTTAGC
GTGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGTTGGGG
GGTCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCT
ACGTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-207 (SEQ ID NO:1900)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGTGTATTGATAAGGAGTTAGC
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGCG
TTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

【図 19 R】

CGTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-228 (SEQ ID NO:1891)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGGAGATTATTGAGCCTTTAGTT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGGGGTGC
GTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-229 (SEQ ID NO:1892)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGTGTATTGATTCTGAGTTAGCT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGGGGTGT
GTCCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-230 (SEQ ID NO:1893)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGTGTATTGATAAGGAGTTAGC
GTGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGTTGGGG
GGTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGG
GACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-231 (SEQ ID NO:1894)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGGATTATTGAGCAGTTAGTG
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGGGGGGG
GTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTGCGCAGGGGGCGATGGGTTCTTATACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-268 (SEQ ID NO:1895)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAA
TTGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTAATACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

【図 19 T】

DOM10-209 (SEQ ID NO:1901)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGTGTATTGATTGAGATTTAAGT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGGTGGTGT
GTCCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTGCGCAGGGGTCTGCTGGGGTCTTATACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-210 (SEQ ID NO:1902)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGGAGATTGAGGAGATTTAAGA
TTGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGGTGGG
GTTCOCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTGCGCAGGGGTCTGTTTGGTTCTTGACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-211 (SEQ ID NO:1903)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGGAGATTGAGGGGTGAGTTATT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCAGGGGTGC
GTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTGCGCAGGGAGGATGGTTCTTTTACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-213 (SEQ ID NO:1904)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGGAGATTGAGGGGTGAGTTAAG
TTGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGATG
TTTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTCAACAGGATTTTATATTCTATGACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-214 (SEQ ID NO:1905)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGCATATTGGTTCGTTGTTATCT
TGGTACCAGCAGAAACCCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGC
GTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTCAACAGGATTTTGGTGTATCCTTATACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAATCAAACGG

DOM10-215 (SEQ ID NO:1906)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTTCAGAAATATTTTGTGATTATAAT

【図 19 U】

TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATATGGG
GTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTCAACAGGATTTAAAGTTTCCACTTACGTTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-216 (SEQ ID NO:1907)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGATATTGGCGTATGTTATCT
TGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCGTTGGTGG
TTCCCTCGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTGGCAGTGGGCTTAAGCCGCTACGACGTTTCGGCCAAGGGAC
CCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-217 (SEQ ID NO:1908)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGATATTGTTTAAATGAGTTACAT
TGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTCGGGCTGT
GTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTCTTCAGACGTTTGGGGGCTTTTACGTTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-221 (SEQ ID NO:1909)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGATATTGTTTAAATGAGTTAAAT
TGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATATGGG
GTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTCAACAGGATTTAAAGTTTCCACTTACGTTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-223 (SEQ ID NO:1910)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGCCTATTGAGAATAAGTTAAAT
GTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGA
CGTCTATTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTCAACAGAAATCCGGCAGAGCCCTCATACGTTTCGGCCAAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-224 (SEQ ID NO:1911)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCTTAATATTGCTGTGGATTTAGCT
TGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCAGGGGGGT
TTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC

【図 19 W】

DOM10-275-1 (SEQ ID NO:1918)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGACGCTCCGGATTCAACCTTGATAGGAGGAGAT
GGATTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTTCGCGCTCGGTGTAAGGAAGACATACTACGCAAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCAACCATCTCCCGCGACAATTCGAAGAACAGCGTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CTGGGTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCTGGTCAACGCTCTCGAGC

DOM10-276-2 (SEQ ID NO:1919)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGACGCTCCGGATTCAACCTTCGGGAATTAGAGAT
GGATTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAAGTGGGTCTCAACGA
TTTCTGCTGATGGTAGGGAGACATACTACGCAAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCAGCGACAATTCGAAGAACAGCGTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATA
CGTCTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCTGGTCAACGCTCTCGAGC

DOM10-276-3 (SEQ ID NO:1920)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGACGCTCCGGATTCAACCTTAAAGGGGAGTGAGAT
GGATTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAAGTGGGTCTCAACGA
TTTCTGCTGATGGTAGGGAGACATACTACGCAAGCTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCGAAGAACAGCGTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATA
CGTCTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACCTGGTCAACGCTCTCGAGC

AS818 (SEQ ID NO:1921)

CTAGAGTGGGTCTCATCTATTNNSGGTAGTNNSSGGTAGCACATAC

AS819 (SEQ ID NO:1922)

CTAGAGTGGGTCTCATCTATTNNSGGTAGTNNSSGGTAGCACATACTACG

AS820 (SEQ ID NO:1923)

CTAGAGTGGGTCTCATCTATTNNSGGTAGTGGTGGTNNACATACTACGCA
GAC

AS821 (SEQ ID NO:1924)

CTAGAGTGGGTCTCATCTATTNNSGGTAGTGGTGGTAGCACANNSTACGCA
GACTCCG

AS822 (SEQ ID NO:1925)

AATAGATGAGACCCACTCTAG

AS823 (SEQ ID NO:1926)

GGGTCTCATCTATTAGTGGTNNNSGGTAGCACATACTACG

【図 19 V】

GTACTACTGTCCGCAGGGGCGATGGGTCTTATACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-227 (SEQ ID NO:1912)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGATATTGCTAAGAAAGTTAGC
GTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCGTTGGTG
CGTCTCTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTCCGCAGGGGGCGATGGGTCTTATACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-232 (SEQ ID NO:1913)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGATATTGATATGATTTAAAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCTGGTGG
TTCCCAATTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTAGCTAC
GTACTACTGTCAACAGTGTGGCGTCTGATCTGTGACGTTTCGGCCAAGGGAC
CCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-267 (SEQ ID NO:1914)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGAGCATTAGCAGCTATTTAAAT
TTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAAGCCCTAAGCTCCTGATCGGGGGTGG
CGTCTTTTGGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTA
CGTACTACTGTGGGCAGGGGTGGCGGGTCTACGACGTTTCGGCCAAGGG
ACCAAGGTGGAAATCAAACGG

DOM10-270 (SEQ ID NO:1915)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTAGTGTATTCTTAAATGAGTTACAT
TGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTCGGGCTGT
GTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC
GTACTACTGTCTTCAGACGTTTGGGGGCTTATACGTTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAACGG

AS9 (SEQ ID NO:1916)

CAGAAACAGCTATGACCATG

AS65 (SEQ ID NO:1917)

TTGTAAACGACGGCCAGTG

【図 19 X】

AS824 (SEQ ID NO:1927)

GGGTCTCATCTATTAGTGGTNNSSGGTGGTNNACATACTACGCA

AS825 (SEQ ID NO:1928)

GGGTCTCATCTATTAGTGGTNNSSGGTGGTAGCACANNSTACGACAGCTCCG

AS826 (SEQ ID NO:1929)

GGGTCTCATCTATTAGTGGTAGTNNSSGGTNNACATACTACGCA

AS827 (SEQ ID NO:1930)

GGGTCTCATCTATTAGTGGTAGTNNSSGGTAGCACANNSTACGACAGCTCCG

AS828 (SEQ ID NO:1931)

GGGTCTCATCTATTAGTGGTAGTGGTGGTNNACANNSTACGACAGCTCCG

AS829 (SEQ ID NO:1932)

ACCACTAATAGATGAGACC

AS830 (SEQ ID NO:1933)

ATATTACTGTGCGAAAGCTTATNNSSGGTNNSTACTGGGGTCAGGG

AS831 (SEQ ID NO:1934)

ATATTACTGTGCGAAAGCTTATNNSSNNSTTTGACTACTGGGGTCAGGG

AS832 (SEQ ID NO:1935)

ATATTACTGTGCGAAAGCTTATCTNNSTTTNNSTACTGGGGTCAGGG

AS833 (SEQ ID NO:1936)

ATAAGCTTCGCACAGTAATATAC

AS834 (SEQ ID NO:1937)

GCAGCCTCCGATTACCTTTGATNNSSAGGAGATGGATTGGGTCC

AS835 (SEQ ID NO:1938)

GGACCAATCCATCTCCTCSNNATCAAAGGTGAATCCGGAGGCTGC

AS836 (SEQ ID NO:1939)

AGAGTGGGTCTCAACTATTNNSSCGTNNSSGGTAGGAAGACATAC

AS837 (SEQ ID NO:1940)

AGAGTGGGTCTCAACTATTNNSSCGTNNSSAGGAAGACATACTAC

AS838 (SEQ ID NO:1941)

AGAGTGGGTCTCAACTATTNNSSCGTGGGTAGGNNACATACTACGCA

AS839 (SEQ ID NO:1942)

AGAGTGGGTCTCAACTATTNNSSCGTGGGTAGGAAGACANNSTACGCA
GACTCCG

【図 19 Y】

AS840 (SEQ ID NO:1943)
AATAGTTGAGACCCACTCTAG

AS841 (SEQ ID NO:1944)
GGGTCTCAACTATTTCGCCGNNNSNNSAGGAAGACATACTACGCAGACTCC
G

AS842 (SEQ ID NO:1945)
GGGTCTCAACTATTTCGCCGNNNSGGTAGGNNNSACATACTACGCAGACTCC
G

AS843 (SEQ ID NO:1946)
GGGTCTCAACTATTTCGCCGNNNSGGTAGGAAGACANNSTACGCAGACTCC
G

AS844 (SEQ ID NO:1947)
GGGTCTCAACTATTTCGCCGTCGNNNSAGGNNNSACATACTACGCAGACTCCG

AS845 (SEQ ID NO:1948)
GGGTCTCAACTATTTCGCCGTCGNNNSAGGAAGACANNSTACGCAGACTCC
G

AS846 (SEQ ID NO:1949)
GGGTCTCAACTATTTCGCCGTCGGGTAGGNNNSACANNSTACGCAGACTCC
G

AS847 (SEQ ID NO:1950)
CGGCGAAATAGTTGAGACCC

AS839 (SEQ ID NO:1951)
TTCAGGCTCGCAACTGTTG

AS839 (SEQ ID NO:1952)
CGCCAAAGCTTGCATGCAAAATTC

AS848 (SEQ ID NO:1953)
ATATTACTGTGCGAAACATGGGNNNSGGTTTTNNSTACTGGGGTCAGGG

AS849 (SEQ ID NO:1954)
ATATTACTGTGCGAAACATGGGNNNSNNSTTTGACTACTGGGGTC

AS850 (SEQ ID NO:1955)
ATATTACTGTGCGAAACATGGGACTNNSTTTNNSTACTGGGGTCAGGG

AS851 (SEQ ID NO:1956)
CCCATGTTTCGCACAGTAATATAC

AS852 (SEQ ID NO:1957)
GCCTCCGGATTACCTTTNNSGATTATGAGATGGATTG

【図 19 A A】

AS868 (SEQ ID NO:1973)
ATATTACTGTGCGAAAGCGTATACGNNSTTTNNSTACTGGGGTCAGGG

AS869 (SEQ ID NO:1974)
ATACGCTTTGCGACAGTAATATAC

AS659 (SEQ ID NO:1975)
CCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC

AS660 (SEQ ID NO:1976)
GTTCAATTGACAGATACAGCGTGTCTTGG

AS297 (SEQ ID NO:1977)
CCAAGTCGAGGGAGGTGACGCTGTTGGAGTCTGG

AS298 (SEQ ID NO:1978)
CCAACCAAGCGGCCGCTCGAGACGGTG

DOM10-275-3 (SEQ ID NO:1979)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTAAGGGGAGTGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTTCGCGTCCGGTAGGGAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGGGA
CTTCTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-277-2 (SEQ ID NO:1980)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTAAGGGGAGTGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTTCTGCTGATGGTAGGGAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATA
CGTCTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-277-3 (SEQ ID NO:1981)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTAAGTTCGTATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGA
TTTCTGCTGATGGTAGGGAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATA
ATGCTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-273-1 (SEQ ID NO:1982)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTGAGCTGGGGAGAT

【図 19 Z】

AS853 (SEQ ID NO:1958)
CAATCCATCTCATAATCSNNAAGGTGAATCCGGAGGC

AS854 (SEQ ID NO:1959)
AGAGTGGGTCTCAAGTATTNNNSCCGNNNSGGTTCGGAGACATACTAC

AS855 (SEQ ID NO:1960)
AGAGTGGGTCTCAAGTATTNNNSCCGTCNNSTCGGAGACATACTACGCAG

AS856 (SEQ ID NO:1961)
AGAGTGGGTCTCAAGTATTNNNSCCGTCGTGTTGNNNSACATACTACGCAGA
C

AS857 (SEQ ID NO:1962)
AGAGTGGGTCTCAAGTATTNNNSCCGTCGTGTTGCGAGACANNSTACGCAG
ACTCC

AS858 (SEQ ID NO:1963)
AATACTTGAGACCCACTCTAG

AS859 (SEQ ID NO:1964)
GGGTCTCAAGTATTGGTCCGNNNSNNSTCGGAGACATACTACGCAG

AS860 (SEQ ID NO:1965)
GGGTCTCAAGTATTGGTCCGNNNSGGTTCGNNNSACATACTACGCAGAG

AS861 (SEQ ID NO:1966)
GGGTCTCAAGTATTGGTCCGNNNSGGTTCGGAGACANNSTACGCAGACTCC
G

AS862 (SEQ ID NO:1967)
GGGTCTCAAGTATTGGTCCGTCNNSTCGNNNSACATACTACGCAGAGC

AS863 (SEQ ID NO:1968)
GGGTCTCAAGTATTGGTCCGTCNNSTCGGAGACANNSTACGCAGACTCCG

AS864 (SEQ ID NO:1969)
GGGTCTCAAGTATTGGTCCGTCGTGTTGNNNSACANNSTACGCAGACTCCG

AS865 (SEQ ID NO:1970)
GGGTCTCAAGTATTGGTCCG

AS866 (SEQ ID NO:1971)
ATATTACTGTGCGAAAGCGTATNNSTCGTTNNSTACTGGGGTCAGGG

AS867 (SEQ ID NO:1972)
ATATTACTGTGCGAAAGCGTATNNNSNNSTTTGACTACTGGGGTC

【図 19 B B】

GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTA
TTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CTGGGTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-273-2 (SEQ ID NO:1983)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTGATAGGGAGGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTTCGCGTCCGGTAGGGAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CTGGGTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-275-2 (SEQ ID NO:1984)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTGATAGGGAGGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTTCGCGTCCGGTAGGGAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTATG
ATCCGTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-275-4 (SEQ ID NO:1985)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTGATAGGGAGGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTA
TTTCGCGTCCGGTAGGGAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACAGGGA
CTGGTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-276-1 (SEQ ID NO:1986)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTGCGGATTATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGGTCCGTCTGGTTCGGAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTGATAC
TTCTTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-276-4 (SEQ ID NO:1987)
GAGTTCAGACTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACGCTCCGGATTACCTTTGCGGATTATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGGTCCGTCTGGTTCGGAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG

【図 19 G G】

CAGCCTGCGTGCAGGACACCGCAGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CTGGGTTTAGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-276-11 (SEQ ID NO:2009)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CATCGCTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTCGGGATTATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCGAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGGGCGGTCTGGTTCGGAGACATGGTACGACAGCTCCGTGAAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CTGGGTTTGGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-276-12 (SEQ ID NO:2010)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTCGGGATTATGAGAT
GGATTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTTCGCGTGGGGAGGAAACATGGTACGACAGCTCCGTGAAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CGGCGTGGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CTGGGTTTAGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-276-16 (SEQ ID NO:2011)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTCGGGATTATGAGAT
GGATTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGGTCCGTCTGGTTCGTTACACAGCTACGACAGCTCCGTGAAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CGGGTTTAGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-276-5 (SEQ ID NO:2012)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTCGGGATTATGAGAT
GGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGGGCGGTCTGGTTCGGAGACATGGTACGACAGCTCCGTGAAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CGGGTTTGGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

DOM10-276-6 (SEQ ID NO:2013)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTCGGGATTATGAGAT
CGATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTAGCCCGTGGGTAGGGGACATACCTACGACAGCTCCGTGAAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CGGGGTTTCACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

【図 19 I I】

TGTAAGCGCTGGGGTGCTAATGAGTGAGCTAACTACATTAATTCGCTT
GGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGTCGACGCTGCATTA
ATGAATCGGCCAAACGGCGGGGAGAGGCGGTTTGGCTATTGGGCGCTETT
CGCTTCTCTCGCTCACTGAAGCTCGCTCGCTCGCTGCTGGCTGCGGCGAG
CGGTATCAGCTCACTAACTAGCGGTAAACGCGTTATCCACAGAATCAGGG
GATAACGCAAGGAAAGAACTGTGAGCAAAAAGCCAGCAAAAAGGCCAGGA
ACCGTAAAAAGGCCCGGTTGTGCGGCTTTTCCATAGGCTCCGCCCGCTCG
ACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGGAAAACCCGAC
AGGACTATAAAGATACAGGCGGTTTCCCGCTGGAAGCTCCCTCGTGGCT
CTCGTTTCCGACCCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCGTTCTCTCCCTTC
GGGAAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGT
GTAGGTTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGACGAAACCCCGCTTCAGCC
CGACCGCTGCCCTTATCCGCTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGCTAAG
ACACGACTTATCGCCATCGCCAGCTGAGGAGGCTTACCATCTGGCCCG
CGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTCTTGAAGTGGTGGCTTAACCTAC
GGCTACACTAGAAGGACAGTATTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGT
TACCTTCGGA AAAAGAGTGGTAGCTTGTATCCGCAAAACAAACCCAGC
CTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAA
AAAAGATCTCAAGAAAGATCCCTTGTATCTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAG
TGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGATTITGGTCATGAGATTATCAAAAAG
GATCTTACCTAGATCCCTTTAAATATAAAAATGAAAGTTTAAATCAATCTA
AAGTATATAGATAAACTTGGTCTGACAGATTACCAATGCTTAATCAATG
AGGCACTATCTACGCTAGTCTGTATTTTCGTTCAATCCATAGTTGCTGAC
TCCCGTCTGTAGATAAATCAGGATCAGGAGGGCTTACCATCTGGCCCG
AGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTATC
AGCAATAAAACACCGCGGAGGAGGCGGACGCGAGCAAGTGGTCTGCA
ACTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTA
AGTAGTTCGCAAGTTAATAGTTTGGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGC
ATCGTGGTGTACGCTCGTGGTTGGTATGGCTTATTACGCTCCGCTTCC
CAACGATCAAGGCGATACATGATCCCGCATGTTTGTGCAAAAAGCGGT
TAGCTCTTCGCTCTCCGATCGTGTGTCAGAAAGTAAAGTGGCCGAGTGT
ATCACTCATGGTTATGCGCAGCATGCATAATCTCTTACTGTATGCCAT
CGTAAAGATGCTTTTCTGCTGAGTGTGACTCAACCAAGTCACTCTGAGA
ATAGTGTATGCGGCGACCGAGTGTCTTTCGCGGCGTCAATACCGGGATA
ATACCGCGCATATAGCAGAACTTAAAGGTGCTCATCTTGGAAACGCT
TCTTCGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTGAGATCCAGTTTC
ATGTAACCCACTCGTGCAACCACTGATCTTACGACTCTTTTACTTTTAC
AGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGG
GAATAAGGGCGACAGGAAATGTTGAATACTCATATCTCTCTCTTTTCAAT
ATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTG
ATAGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGGA
AAAGTGCCACCTGACGCTCTAAGAAACCAATATTATCATGACATTAAACCTAT
AAAAATAGGCGTATCAGAGGCCCTTTTCG

【図 19 H H】

DOM10-276-9 (SEQ ID NO:2014)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTCGGGATTATGAGAT
GGATTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGGTCCGTCTGGTTCGTTACACAGCTACGACAGCTCCGTGAAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTTATA
CGGGTTTAGGTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

pIE2a2A (SEQ ID NO:2015)

GGTGTGACCGGTGAAAACTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGAGCGGTAC
AGCTTGTCTGTAAAGCGGATGCCGGGAGCAGAAAGCCCGCTCAGGGCGCGT
CAGCGGGTGTGGCGGGTGTCCGGGGCTGGCTTAACATATGGGGATCAGAG
CAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATATGCGGTGTGAAAATACCGCACAGA
TGGCTAAAGGAGAAAAATACCGCATCAGCGGCCATTTCGCTTACAGGCTCG
CAACTGTTGGGAAGGGGATCGGTGGGGCCCTCTTCGCTATTACGCCAGC
TGGCGAAAAGGGGATGTGTGCAAGGCGATTAAAGTGGGTAAACGCCAGG
GTTTTCCTGATCAGCAGCTTTGTAAGAACGACGCGGCTGTGCAAGCTTGCAT
GCAAGGAGATGGCGCCAAACAGTCCCGGGCCAGCGGCGCTGCCACCATA
CCACGCCGAAACAAAGCGCTCATGAGCCCGAAGTGGCGAGCCCGATCTTC
CCCATCGGTGATGTCCGCGATATAGCGCGCACGAAACCGCAGCTGTGGCG
CGGTGATGCCGGCCACGATGCGTCCGGCTAGAGGATCGAGATCCATAGT
AGAGTGCTTCTATCATAGATCTCCGTTTCGTTGATAGTATAGTAGAGTGC
TTCTATCATAGATCTCGATCCCGGAAATTAATACGACTCACTATAGGGAG
ACCACAACGCTTCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAAGGAGA
TATACCATGGGGTCGACCGCGCGCGCGCCGAGGATCTGGTGGCGGATC
AGGCGGTGACATATGAAAGGAAATGAGCAAAAATGCCGCGATTCATTTTCG
GTGGCGCTAGAGAAAGTATTGGATTGGTACCGCAAGGTAGCGGAAGAGAAT
GTCGCTCTGTAAATCTGAGATTATACCGCGATTAATGAAAGGCTTTAAG
AAGGAAGGGCGCATTTGGCGCGGTGGCGGATCAGCGGTGATCTGTGT
CGGATCAGGCGGTGGACATATGAAAGGAATGAGCAAAAATGCCCGAGTT
CAATTTGCGGTGGCTAGAGAAAGTATTGGATTGGTACCGCAAGGTACGGG
AAGAGAATGGTGGTCTGTTAATTTCTGAGATTATACCGGATTAATGGA
AGCTTTAAGAAAGGAAGGGCGCATTTGGCGCGGTGGCGGATCAGCGGCT
GATCCTATCCGTATGATGTGCGGATTAATGCGTAACCTGAGAGATCCCGT
AACGATCCCGCTGCTAAAAAGCGCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGTGCG
ACCGCTGAGCAATAACTAGCATAAACCCCTTGGGCGCTCTAAACGGGCTCT
GAGGGGTTTTTGTCTGAAAGGAGGAACTATATCCGATATTCACAGGAGCG
GGTGTGGTCCCATGATCAGGTAGTCGATAGTGGCTCCAAAGTAGCGAAGC
GAGCAGGACTGGCGGGCGGCGAAAGCGGTTCGACAGTGTCCGAGAACG
GTGCGCATAGAAAATTGTCATACCGCATATAGCGCTAGCAGCACGCCATA
GTACTGGCGATGTGTGCGGAATGAGCATATCCCGCAAGAGGCCCGGCA
GTACCGGCATAAACCAAGCTATGCTTACAGCATCAGCGGTGACGGGTGCG
AGGATGACGATGAGCGCATTTGTAAGTTTATACACCGGTGCTGACTGCG
TTAGCAATTTAACTGTGATAAACTACCGCATTAAGAGTTATCGATGATAAG
CTGTCAACATGAGAAATTCGTAATCATGGTATAGCTGTTTCTGTGTGAA
ATTGTTATCCGCTCAAAATCCACACACATACGAGCGGGAAGCATAAAG

【図 19 J J】

DOM10-212 (SEQ ID NO:2016)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
CGTGTACCATCACTTGGCGGGCAAGTAGTGTATTCTTAAATGAGTTACAT
TGTTACAGCAGAAACAGGGGAAAGCCCTAACGCTCTGATCTCGGCTGT
TCCCGGTTTGAAGAGTGGGGTCCCATCACTTAACTGCGAGTGAAGTCTGG
GACAGATTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGTCTAC
GTACTACTGTCTCAGACGTTTGGGGGCTTTTACGTTCCGCCAAGGGAGC
CAAGGTGGAATCAACCGG

DOM10-53-424 (SEQ ID NO:2017)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTGGTGTGATGATATG
GGGTGGGCGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT
TGATTGGAAGGGTGGTAAAGACATACTACGACAGACTCCGTGCAAGGCCGT
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCAGGAGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCACAGCGGAGGA
CGAGCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGA
GC

DOM10-53-425 (SEQ ID NO:2018)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTGGTGTGATGATATG
GGGTGGGCGGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT
TGATTGGAAGGGTGGTAAAGACATACTACGACAGACTCCGTGCAAGGCCGT
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCAGGAGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCACAGCGGAGGA
CGAGCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGA
GC

DOM10-53-426 (SEQ ID NO:2019)

GGGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTGGTGTGATGATATG
GGGTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT
TGATTGGAAGGGTGGTAAAGTAACTACGACAGACTCCGTGCAAGGCCGT
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCAGGAGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCACAGCGGAGGA
CGAGCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGA
GC

DOM10-53-422 (SEQ ID NO:2020)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCTGTGAGCCTCCGGATTACCTTTTGGTGTGATGATATG
GGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT
TGATTGGATGGTAAAGATTACATACTACGACAGACTCCGTGAAAGGCCGT
TTCACCATCTCCCGGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
AGCCTGCGTGCAGGAGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCACAGCGGAGGA
AGCCTGCGTGCAGGAGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCACAGCGGAGGA

GGGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGCTCTCCTGTGCAGCCCTCCGGAATTCATCTTTGCTTGGTATGATATG
GGGTGGGTCCCGCAGGCTCTCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT

【図 19 EEE】

TGGGGACAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-560 (SEQ ID NO:2115)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTCTGGTATGATAT
GGGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGATCTCGCCGGTGCAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-565 (SEQ ID NO:2116)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGGTACGACGTGTATGATAT
GGGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGA_g
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-559 (SEQ ID NO:2117)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTGGTATGATAT
GGGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-561 (SEQ ID NO:2118)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTGGTATGATAT
GGGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

【図 19 GGG】

ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-552 (SEQ ID NO:2124)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTTCACCATGAAGTGGTATGATAT
GGGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-553 (SEQ ID NO:2125)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTTCATCTTTACACCTATGACAT
GGGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-558 (SEQ ID NO:2126)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTGGGTATGATATG
GGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT
TGATCCATCGGTGCCAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGGT
CACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC
GCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGGAC
GAGCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAG
C

DOM10-53-556 (SEQ ID NO:2127)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTGGTATGATATG
GGGTGGGGCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACCAT
TGACAAACAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGGT
TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGGAC
CGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGA
GC

DOM10-53-557 (SEQ ID NO:2128)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTCCTCGCTGTATGATATG
GGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT

【図 19 FFF】

DOM10-53-562 (SEQ ID NO:2119)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTGTGTTTGGTGGCCTATGATAT
GGGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-563 (SEQ ID NO:2120)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTGGTATGATATG
GGGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTA
TTGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAA
CAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
ACGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCG
AGC

DOM10-53-564 (SEQ ID NO:2121)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTGGTATGATATG
GGGTGGGTCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT
TGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGGT
TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
CGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGA
GC

DOM10-53-566 (SEQ ID NO:2122)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTGGTATGATATG
GGGTGGGGCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT
TGATTGGAAGGGTGAACAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGGT
TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
CGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGA
GC

DOM10-53-554 (SEQ ID NO:2123)

GGGGTGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC
CCTGCGTCTCTCCTGTGACAGCTCCGGATTCTGTGTTTGGTATGATATG
GGGTGGGGCCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTAT
TGATTGGAAGGGTGAACAAGACATACTACGCAgACTCCGTGAAGGGCCGGT
TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
CGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGA
GC

【図 19 HHH】

TGATTGGAAGGGTGGTAAGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT
TCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC
AGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACAGCGGAGG
CGAGCCCGGGGTATGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGA
GC

【図 20 A】

DOM10 アミ/酸配列

DOM10-236 (SEQ ID NO:2129)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPKYDMMDWVRQAPGKLEWVSSIDH
LGVNITYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKESDWPSFD
YWGQTLVTVSS

DOM10-238 (SEQ ID NO:2130)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDVYEMDWWVRQAPGKLEWVSSISA
YGDQTYIADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTGFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-241 (SEQ ID NO:2131)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDAEMDWWVRQAPGKLEWVSTISPE
GNTIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGMSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-245 (SEQ ID NO:2132)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSDEMDDWVRQAPGKLEWVSAIDPK
GSRITYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGSGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-249 (SEQ ID NO:2133)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGEYEMDWWVRQAPGKLEWVSSINSV
GFLTYIADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-250 (SEQ ID NO:2134)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKEVEMDWWVRQAPGKLEWVSTIDGS
VGVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSFTDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-251 (SEQ ID NO:2135)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHESEMDDWVRQAPGKLEWVSTING
GSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-254 (SEQ ID NO:2136)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHTMEMDDWVRQAPGKLEWVSTIDG
LGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGSFDYWG
QGTLVTVSS

【図 20B】

DOM10-256 (SEQ ID NO:2137)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMDWVRQAPGKGLEWVSSISQR
GGFTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTGFDFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-259 (SEQ ID NO:2138)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASHEMDWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGDPFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-260 (SEQ ID NO:2139)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFESTDMDWVRQAPGKGLEWVSTIGRS
GLDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYDPFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-261 (SEQ ID NO:2140)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFMDSDMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GELTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYSPFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-263 (SEQ ID NO:2141)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFENYDMMWVRQAPGKGLEWVSTIITH
HGITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEEDWTFCLKT
VVFDFYWGQGTLVTVSS

DOM10-264 (SEQ ID NO:2142)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYDMSWVRQAPGKGLEWVSSIDG
VGFHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGFGLGFDY
WGQGTLVTVSS

DOM10-273 (SEQ ID NO:2143)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFELEEMDWVRQAPGKGLEWVSSISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFDFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-278 (SEQ ID NO:2144)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEDTEMDWVRQAPGKGLEWVSSISGN
QNSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFDFYWG
QGTLVTVSS

【図 20D】

DOM10-407 (SEQ ID NO:2154)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIDNS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFSTFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-409 (SEQ ID NO:2155)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYEMDWVRQAPGKGLEWVSTINPT
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFTPFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-410 (SEQ ID NO:2156)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFANYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISK
MGADTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAWSGFDY
WGQGTLVTVSS

DOM10-414 (SEQ ID NO:2157)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDNSEMDWVRQAPGKGLEWVSTISVH
GADTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-415 (SEQ ID NO:2158)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEMSEMDWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTFPDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-416 (SEQ ID NO:2159)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKGSEMDWVRQAPGKGLEWVSTISAD
GRETTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-418 (SEQ ID NO:2160)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISAS
GDTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGSPFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-420 (SEQ ID NO:2161)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEMYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIDL
AGLHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTGFDFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-422 (SEQ ID NO:2162)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYEMDWVRQAPGKGLEWVSTIGR
GGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGTGFDFYWG
QGTLVTVSS

【図 20C】

DOM10-279 (SEQ ID NO:2145)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDAEMDWVRQAPGKGLEWVSTISDS
GVHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-281 (SEQ ID NO:2146)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDNSEMDWVRQAPGKGLEWVSTISGK
GSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTGFDFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-282 (SEQ ID NO:2147)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQSEMDWVRQAPGKGLEWVSTIGSS
GDDTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFSTFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-283 (SEQ ID NO:2148)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPHSEMDWVRQAPGKGLEWVSSISGG
GDTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTGFDFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-400 (SEQ ID NO:2149)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYDMSWVRQAPGKGLEWVSSIDG
VGFHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGFGLGFDY
WGQGTLVTVSS

DOM10-401 (SEQ ID NO:2150)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGWYDMMWVRQAPGKGLEWVSSIGTF
GDHSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGVNPDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-402 (SEQ ID NO:2151)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFESTDMDWVRQAPGKGLEWVSTIGRS
GLDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYDPFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-404 (SEQ ID NO:2152)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYDYMMDWVRQAPGKGLEWVSTISAT
GDSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-406 (SEQ ID NO:2153)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYEMDWVRQAPGKGLEWVSAITP
DQTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTSFDYWG
QGTLVTVSS

【図 20E】

DOM10-423 (SEQ ID NO:2163)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMDWVRQAPGKGLEWVSTIHPT
GMNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGNPFDFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-424 (SEQ ID NO:2164)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEMYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIDL
AGLHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTGFDFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-425 (SEQ ID NO:2165)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDVEMDWVRQAPGKGLEWVSSIDTS
GLNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSYSPFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-426 (SEQ ID NO:2166)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFESAEMDWVRQVPGKGLEWVSTISPS
GHGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGSGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-427 (SEQ ID NO:2167)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDAEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPE
GNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGMSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-428 (SEQ ID NO:2168)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGDYQMDWVRQAPGKGLEWVSTINE
NGTMTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYSGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-429 (SEQ ID NO:2169)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMDWVRQAPGKGLEWVSSISSD
GLNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFYDPFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-430 (SEQ ID NO:2170)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYGMDWVRQAPGKGLEWVSAIGP
TGRDTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEYTFFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-431 (SEQ ID NO:2171)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDEYGMDWVRQAPGKGLEWVSTISP
NQSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEYDSFDYWG
QGTLVTVSS

【図 20 F】

DOM10-432 (SEQ ID NO:2172)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYDMDWVRQAPGKGLEWVSTIEG
RGRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFNFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-433 (SEQ ID NO:2173)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYDMDWVRQAPGKGLEWVSTITS
HGIDTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFDPFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-467 (SEQ ID NO:2174)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTILPS
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-468 (SEQ ID NO:2175)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGREWVSTISPR
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-469 (SEQ ID NO:2176)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGREWVSSIGPS
GSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-470 (SEQ ID NO:2177)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSFTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-234 (SEQ ID NO:2178)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNLYSMDWVRQAPGKGLEWVSTIDR
NGERTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFDGFYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-235 (SEQ ID NO:2179)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYDMMWVRQAPGKGLEWVSSISD
WGRRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEAAWAG
SPDYWGQGTLVTVSS

DOM10-237 (SEQ ID NO:2180)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFALYDMSWVRQAPGKGLEWVSTITPL
GSPTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVHSENEFDYWG
WGQTLVTVSS

【図 20 H】

DOM10-257 (SEQ ID NO:2190)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAGMEMDWVRQAPGKGLEWVSTISP
GGQPTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGAPFDYWG
WGQTLVTVSS

DOM10-258 (SEQ ID NO:2191)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAWYEMDWVRQAPGKGLEWVSTINN
SGTKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGEOPDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-262 (SEQ ID NO:2192)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFENYDMMWVRQAPGKGLEWVSTITH
HGHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKBEWDWFLKT
VVPDYWGQTLVTVSS

DOM10-265 (SEQ ID NO:2193)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAGYSMDWVRQAPGKGLEWVSTISPR
GGGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGTGFAFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-266 (SEQ ID NO:2194)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYDMDWVRQAPGKGLEWVSSITGS
GAMTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-274 (SEQ ID NO:2195)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTPGDYQMDWVRQAPGKGLEWVSSITG
SGAMTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFDYWG
WGQTLVTVSS

DOM10-275 (SEQ ID NO:2196)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHGTGFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-276 (SEQ ID NO:2197)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-277 (SEQ ID NO:2198)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISAD
GWTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFDAFDYWG
QGTLVTVSS

【図 20 G】

DOM10-239 (SEQ ID NO:2181)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDVYEMDWVRQAPGKGLEWVSSISA
YGDTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTGFYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-240 (SEQ ID NO:2182)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDNSEMDWVRQAPGKGLEWVSTISVH
GADTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-242 (SEQ ID NO:2183)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDTEMWVRQAPGKGLEWVSTIGPS
GTSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSYSGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-243 (SEQ ID NO:2184)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSISTN
GMHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFDPFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-244 (SEQ ID NO:2185)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHEMDWVRQAPGKGLEWVSSISPA
GMSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGDPFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-246 (SEQ ID NO:2186)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRDEMDWVRQAPGKGLEWVSTIDG
HGRLTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGSGFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-247 (SEQ ID NO:2187)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEKYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPD
GMVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAASGFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-248 (SEQ ID NO:2188)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFESAEMDWVRQAPGKGLEWVSAIERD
GITTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTFPDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-252 (SEQ ID NO:2189)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPESEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPP
GNLTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGEGFDYWG
QGTLVTVSS

【図 20 I】

DOM10-280 (SEQ ID NO:2199)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDKSEMDWVRQAPGKGLEWVSTIDSK
KGLRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFAGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-403 (SEQ ID NO:2200)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFDYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISRN
GMVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGTFPDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-405 (SEQ ID NO:2201)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYEMDWVRQAPGKGLEWVSTIDS
KGLRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFAGFDYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-408 (SEQ ID NO:2202)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTGFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-411 (SEQ ID NO:2203)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAQYEMDWVRQAPGKGLEWVSSISH
NGRHAYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGDGFYWG
WGQTLVTVSS

DOM10-412 (SEQ ID NO:2204)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEWFEMDWVRQAPGKGLEWVSTISM
GGDNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGSAFDYWG
WGQTLVTVSS

DOM10-413 (SEQ ID NO:2205)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFMKYEMDWVRQAPGKGLEWVSSISS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSFTPFYWG
QGTLVTVSS

DOM10-417 (SEQ ID NO:2206)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGHYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPN
GITTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKASSGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-419 (SEQ ID NO:2207)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMDWVRQAPGKGLEWVSSISPT
GDRTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTSFDYWG
QGTLVTVSS

【図 20J】

DOM10-472 (SEQ ID NO:2208)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-203 (SEQ ID NO:2209)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKAIMGDLAWYQKPGKAPKLLIGGGSVL
QSGVSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-205 (SEQ ID NO:2210)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHFIAHGLSWYQKPGKAPKLLIGSVSLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-208 (SEQ ID NO:2211)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSPITDGLAWYQKPGKAPKLLIDTGSRLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-218 (SEQ ID NO:2212)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSVILNELHWYQKPGKAPKLLISAVSRLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQTFWGPFTFGQGTKVEIKR

DOM10-219 (SEQ ID NO:2213)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIENKWKYQKPGKAPKLLIYKTSYLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNRQRPHTFGQGTKVEIKR

DOM10-220 (SEQ ID NO:2214)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIQNNLNWYQKPGKAPKLLIYRTSNLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTSAQRYTFGQGTKVEIKR

DOM10-225 (SEQ ID NO:2215)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSVIEDTLWSYQKPGKAPKLLISGPSGLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-228 (SEQ ID NO:2216)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASREIIEPLVWYQKPGKAPKLLIGVSSALQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISGLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-229 (SEQ ID NO:2217)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASVIDSELAWYQKPGKAPKLLIGVSSGLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-230 (SEQ ID NO:2218)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASMMIDKELAWYQKPGKAPKLLIVGSGSL
QSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

【図 20L】

DOM10-214 (SEQ ID NO:2230)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIIGRWLSWYQKPGKAPKLLIYRASTLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDFGDPYTFGQGTKVGIKR

DOM10-215 (SEQ ID NO:2231)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIADLNWYQKPGKAPKLLIYMGSRLLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYKFLTFGQGTKVEIKR

DOM10-216 (SEQ ID NO:2232)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSDIGRMLSWYQKPGKAPKLLIVGSSSLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCWQWAKPPTFGQGTKVEIKR

DOM10-217 (SEQ ID NO:2233)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSVILNELHWYQKPGKAPKLLISAVSRLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQTFWGPFTFGQGTKVEIKR

DOM10-221 (SEQ ID NO:2234)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIADLNWYQKPGKAPKLLIYMGSRLLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYKFLTFGQGTKVEIKR

DOM10-223 (SEQ ID NO:2235)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIENKWKYQKPGKAPKLLIYKTSYLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNRQRPHTFGQGTKVEIKR

DOM10-224 (SEQ ID NO:2236)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASPNIAVDLAWYQKPGKAPKLLIRGVSRLLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-227 (SEQ ID NO:2237)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIACKLAWYQKPGKAPKLLIVGASLLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-232 (SEQ ID NO:2238)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIDMYLNWYQKPGKAPKLLIYRGSLLQ
SRVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQLASYPVTFGQGTKVEIKR

DOM10-267 (SEQ ID NO:2239)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGQAPKLLIAASFLLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGARGPTFGQGTKVEIKR

DOM10-270 (SEQ ID NO:2240)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSVILNELHWYQKPGKAPKLLISAVSRLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQTFWGPYTFGQGTKVEIKR

【図 20K】

DOM10-231 (SEQ ID NO:2219)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASIPNEQLVWYQKPGKAPMLLIGGGSRLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGA VGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-268 (SEQ ID NO:2220)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPNTFGQGTKVEIKR

DOM10-201 (SEQ ID NO:2221)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNQIREPLSWYQKPGKAPKLLIGGGSRLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-202 (SEQ ID NO:2222)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKVIADDLVWYQKPGKAPKLLIGSLGLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-204 (SEQ ID NO:2223)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASREIIEPLVWYQKPGKAPKLLIGVSSALQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISGLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-206 (SEQ ID NO:2224)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASMMIDKELAWYQKPGKAPKLLIVGSGSL
QSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-207 (SEQ ID NO:2225)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASTTIDTELSWYQKPGKAPKLLISGSYVLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGAMGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-209 (SEQ ID NO:2226)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSWIADDLWSYQKPGKAPKLLIGVSGSLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGLLSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-210 (SEQ ID NO:2227)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRNIDENLDWYQKPGKAPKLLIRWGSRLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGLFGSWTFGQGTKVEIKR

DOM10-211 (SEQ ID NO:2228)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRSIEGELFWYQKPGKAPKLLIRGASVLQS
GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQGRYGSYTFGQGTKVEIKR

DOM10-213 (SEQ ID NO:2229)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIPWGLNWYQKPGKAPKLLIYDVSSLQ
SGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDIHPMTFGQGTKVEIKR

【図 20M】

DOM10-275-1 (SEQ ID NO:2241)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRKTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-2 (SEQ ID NO:2242)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISA
DGRETYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-3 (SEQ ID NO:2243)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKGSEMDWVRQAPGKGLEWVSTISAD
GRETYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-3 (SEQ ID NO:2244)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRKTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAKDTAVYYCAKAGTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-277-2 (SEQ ID NO:2245)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKGSEMDWVRQAPGKGLEWVSTISAD
GRETYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-277-3 (SEQ ID NO:2246)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYEMDWVRRAPGKGLEWVSTISAD
GRETYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFDAFDHWG
QGTLVTVSS

DOM10-273-1 (SEQ ID NO:2247)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFELGEMDWVRQAPGKGLEWVSSISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-273-2 (SEQ ID NO:2248)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFELEMDWVRQAPGKGLEWVSSISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-2 (SEQ ID NO:2249)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRKTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYDFDYWG
QGTLVTVSS

【図 20N】

DOM10-275-4 (SEQ ID NO:2250)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-276-1 (SEQ ID NO:2251)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-4 (SEQ ID NO:2252)
ELQQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-277-1 (SEQ ID NO:2253)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISAD
GVTTYIDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAFDAFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-13 (SEQ ID NO:2254)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPR
GRGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-15 (SEQ ID NO:2255)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPL
GRSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-20 (SEQ ID NO:2256)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFGYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-8 (SEQ ID NO:2257)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTILPS
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-13 (SEQ ID NO:2258)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGREWVSSIGP
GGSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFKYW
QGQTLVTVSS

【図 20P】

DOM10-275-17 (SEQ ID NO:2268)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGREWVSTISPR
GRKTTYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFKYW
QGQTLVTVSS

DOM10-275-5 (SEQ ID NO:2269)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-275-6 (SEQ ID NO:2270)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPA
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFGYW
QGQTLVTVSS

DOM10-275-7 (SEQ ID NO:2271)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPR
GRGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-9 (SEQ ID NO:2272)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGREWVSTISPR
GRKTTYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFKYW
QGQTLVTVSS

DOM10-276-10 (SEQ ID NO:2273)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-11 (SEQ ID NO:2274)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGREWVSSIGP
SGSETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFGYW
QGQTLVTVSS

DOM10-276-12 (SEQ ID NO:2275)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGREWVSTISPS
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGQTLVTVSS

DOM10-276-16 (SEQ ID NO:2276)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSFTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

【図 20O】

DOM10-276-14 (SEQ ID NO:2259)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSTIHPS
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFGYW
QGQTLVTVSS

DOM10-276-15 (SEQ ID NO:2260)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSISPN
GSETNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTSFDYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-17 (SEQ ID NO:2261)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGREWVSSIGPS
GSETWYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFGYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-7 (SEQ ID NO:2262)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSETWYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFGYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-8 (SEQ ID NO:2263)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGREWVSSIGPS
GSETWYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFGYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-11 (SEQ ID NO:2264)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPG
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-12 (SEQ ID NO:2265)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPG
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-14 (SEQ ID NO:2266)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPN
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-275-16 (SEQ ID NO:2267)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPN
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

【図 20Q】

DOM10-276-5 (SEQ ID NO:2277)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGREWVSSIGPS
GSETWYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFGYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-6 (SEQ ID NO:2278)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSTISPS
GRKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-276-9 (SEQ ID NO:2279)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYEMDWVRQAPGKGLEWVSSIGPS
GSFTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTGFRYWG
QGTLVTVSS

DOM10-212 (SEQ ID NO:2280)
DIQMTPSPSLASVGDVITTCRASSVILNELHWYQKPKGAPKLLISAVSRLQS
GVFSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQTFWGPFTFGQGTKVEIKR

DOM10-53-424 (SEQ ID NO:2281)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
RGDQTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWQGQTLVTVSS

DOM10-53-425 (SEQ ID NO:2282)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWQGQTLVTVSS

DOM10-53-426 (SEQ ID NO:2283)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
HGEVEYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWQGQTLVTVSS

DOM10-53-422 (SEQ ID NO:2284)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
HGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
WGQGTILVTVSS

DOM10-53-423 (SEQ ID NO:2285)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWQGQTLVTVSS

【図 20 R】

DOM10-53-613 (SEQ ID NO:2286)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFFAAYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-517 (SEQ ID NO:2287)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAVYDMGWARQAPGKGLEWVSSIND
GGNVITYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-519 (SEQ ID NO:2288)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAVYDMGWARQAPGKGLEWVSSIND
GGNVITYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YRGGGTLVTVSS

DOM10-53-520 (SEQ ID NO:2289)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAVYDMGWARQAPGKGLEWVSSINDG
GNVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
RGQGTLVTVSS

DOM10-53-521 (SEQ ID NO:2290)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMMWARQAPGKGLEWVSSIND
GGNVITYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-522 (SEQ ID NO:2291)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
HGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
WGQGTLVTVSS

DOM10-53-526 (SEQ ID NO:2292)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
TGNVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-527 (SEQ ID NO:2293)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
KGGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-528 (SEQ ID NO:2294)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGD
YWGGGTLVTVSS

【図 20 T】

DOM10-53-608 (SEQ ID NO:2304)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAAAAPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-609 (SEQ ID NO:2305)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEAAAAGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-610 (SEQ ID NO:2306)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDAAAAYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-611 (SEQ ID NO:2307)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGAAAAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTASS

DOM10-53-612 (SEQ ID NO:2308)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFFAAYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
YKGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-603 (SEQ ID NO:2309)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSAIAA
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-604 (SEQ ID NO:2310)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIAA
AGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-429 (SEQ ID NO:2311)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGEVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-432 (SEQ ID NO:2312)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
RGDQTYYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

【図 20 S】

DOM10-53-518 (SEQ ID NO:2295)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAVYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-523 (SEQ ID NO:2296)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-524 (SEQ ID NO:2297)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
RGDQTYYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-525 (SEQ ID NO:2298)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
QGNVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-601 (SEQ ID NO:2299)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAAAYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-602 (SEQ ID NO:2300)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAAAYAMAWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-605 (SEQ ID NO:2301)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDA
AGAETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-606 (SEQ ID NO:2302)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
AGAAITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-607 (SEQ ID NO:2303)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAAEEPGYD
YWGGGTLVTVSS

【図 20 U】

DOM10-53-433 (SEQ ID NO:2313)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
RGEVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-435 (SEQ ID NO:2314)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMKWARQAPGKGLEWVSSIDW
HGNVTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-430 (SEQ ID NO:2315)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-431 (SEQ ID NO:2316)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVITYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-434 (SEQ ID NO:2317)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-436 (SEQ ID NO:2318)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMMWARQAPGKGLEWVSSID
WKGMETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-437 (SEQ ID NO:2319)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-438 (SEQ ID NO:2320)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMTSLRAEDTA VYYCATAEDEPGYD
YWGGGTLVTVSS

DOM10-53-440 (SEQ ID NO:2321)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATAEDEPGD
YWGGGTLVTVSS

【図 20 V】

DOM10-53-439 (SEQ ID NO:2322)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFIAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-441 (SEQ ID NO:2323)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-442 (SEQ ID NO:2324)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMMWARQAPGKGLEWVSSID
WHGEVTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-443 (SEQ ID NO:2325)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-444 (SEQ ID NO:2326)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-445 (SEQ ID NO:2327)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-446 (SEQ ID NO:2328)
QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-447 (SEQ ID NO:2329)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMMWVRQAPGKGLEWVSSID
WHGNVTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-449 (SEQ ID NO:2330)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

【図 20 X】

DOM10-53-458 (SEQ ID NO:2340)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISADNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-459 (SEQ ID NO:2341)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISKDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-461 (SEQ ID NO:2342)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KTKGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPG
YDYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-462 (SEQ ID NO:2343)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KAKGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPG
YDYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-465 (SEQ ID NO:2344)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-466 (SEQ ID NO:2345)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMKWARQAPGKGLEWVSSIDW
HGEVTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-467 (SEQ ID NO:2346)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMMWVRQAPGKGLEWVSSID
WHGEVTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-468 (SEQ ID NO:2347)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVAYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-460 (SEQ ID NO:2348)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSID
WKGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTVSS

【図 20 W】

DOM10-53-448 (SEQ ID NO:2331)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-450 (SEQ ID NO:2332)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-451 (SEQ ID NO:2333)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-452 (SEQ ID NO:2334)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-453 (SEQ ID NO:2335)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-454 (SEQ ID NO:2336)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVVEYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-455 (SEQ ID NO:2337)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-456 (SEQ ID NO:2338)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-457 (SEQ ID NO:2339)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIND
GGNVPPYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

【図 20 Y】

DOM10-53-463 (SEQ ID NO:2349)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWSYDMGWARQAPGKGLEWVSSID
WKGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-464 (SEQ ID NO:2350)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-469 (SEQ ID NO:2351)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMKWARQAPGKGLEWVSSIDW
HGEVTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-471 (SEQ ID NO:2352)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDREEMDWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-470 (SEQ ID NO:2353)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMKWVRQAPGKGLEWVSSIDW
HGEVTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-533 (SEQ ID NO:2354)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGY
DYWGQGTLVTVSS

DOM10-53-534 (SEQ ID NO:2355)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGAYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-535 (SEQ ID NO:2356)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFPYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

DOM10-53-537 (SEQ ID NO:2357)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVPATYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYD
YWGQGTLVTVSS

【図 20 Z】

DOM10-53-538 (SEQ ID NO:2358)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSPSYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-539 (SEQ ID NO:2359)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLMLSAYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-540 (SEQ ID NO:2360)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFLFTTYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-531 (SEQ ID NO:2361)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-532 (SEQ ID NO:2362)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-536 (SEQ ID NO:2363)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMSGYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-542 (SEQ ID NO:2364)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFFFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-541 (SEQ ID NO:2365)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-473 (SEQ ID NO:2366)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
HGKITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGQTLVTVSS

【図 20 B B】

DOM10-53-547 (SEQ ID NO:2376)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFLFEWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-550 (SEQ ID NO:2377)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDAC
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-551 (SEQ ID NO:2378)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDG
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-560 (SEQ ID NO:2379)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFSWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDL
AGRKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-565 (SEQ ID NO:2380)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFWDYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

DOM10-53-559 (SEQ ID NO:2381)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

DOM10-53-561 (SEQ ID NO:2382)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFLFSTYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-562 (SEQ ID NO:2383)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLFAAYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-563 (SEQ ID NO:2384)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFDYDMGWARQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

【図 20 A A】

DOM10-53-472 (SEQ ID NO:2367)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMKWVRQAPGKGLEWVSSIDW
HGKITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGQTLVTVSS

DOM10-53-475 (SEQ ID NO:2368)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WHGKITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

DOM10-53-474 (SEQ ID NO:2369)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WHGEVTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

DOM10-53-543 (SEQ ID NO:2370)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFGWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-544 (SEQ ID NO:2371)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFGWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-545 (SEQ ID NO:2372)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

DOM10-53-548 (SEQ ID NO:2373)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

DOM10-53-546 (SEQ ID NO:2374)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

DOM10-53-549 (SEQ ID NO:2375)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFRWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

【図 20 C C】

DOM10-53-564 (SEQ ID NO:2385)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-566 (SEQ ID NO:2386)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDW
KGNKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-554 (SEQ ID NO:2387)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFATYDMRWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-552 (SEQ ID NO:2388)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTMNWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

DOM10-53-553 (SEQ ID NO:2389)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFHTYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDW
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-558 (SEQ ID NO:2390)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFLFWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDS
IGAKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-556 (SEQ ID NO:2391)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFAWYDMGWARQAPGKGLEWVSSIDN
KGGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
YWGGQTLVTVSS

DOM10-53-557 (SEQ ID NO:2392)
GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSID
WKGKTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATADEPGYD
DYWGQTLVTVSS

【図 2 1 E】

AGCAAAAATACCTGTACTGTCGCAATGAAATAGCCTGCGCGCGGAAGATACTGCTGTTTAC
TATTGCGCTAAGAGCCTGGGTCTTTCGATATTATACGGTCAA
GGTACTCTGGTTACTGTTAGCTCT

DOM9-112-230 (SEQ ID NO:2421)
GAAGTTCAAATTATTAGAAAGCGGTGGTGGTCTGCTTCAACCGGGTGGTAGCCTGCGCCTG
AGCTGCGCGCGAGCGGTTTACTTTCCGCACTTCGGCATGGGTTGGGTTCTG
CANGCGCGCGGTAAGGCTTGGAAATGGGTTAGCTGGATCATCTCTTCGCGCAAC
GAAACATATTATGCGGATAGCGTTAAAGGTCGTTTACTATTAGCCGTGATAAC
AGCAAAAATACCTGTACTGTCGCAATGAAATAGCCTGCGCGCGGAAGATACTGCTGTTTAC
TATTGCGCTAAGAGCCTGGGTCTTTCGATATTATACGGTCAA
GGTACTCTGGTTACTGTTAGCTCT

DOM9-112-231 (SEQ ID NO:2422)
GAAGTTCAAATTATTAGAAAGCGGTGGTGGTCTGCTTCAACCGGGTGGTAGCCTGCGCCTG
AGCTGCGCGCGAGCGGTTTACTTTCCGCACTTCGGCATGGGTTGGGTTCTG
CANGCGCGCGGTAAGGCTTGGAAATGGGTTAGCTGGATCATCTCTTCGCGCAAC
GAAACATATTATGCGGATAGCGTTAAAGGTCGTTTACTATTAGCCGTGATAAC
AGCAAAAATACCTGTACTGTCGCAATGAAATAGCCTGCGCGCGGAAGATACTGCTGTTTAC
TATTGCGCTAAGAGCCTGGGTCTTTCGATATTATGCGGTCAA
GGTACTCAGGTTACTGTTAGCTCT

DOM9-112-233 (SEQ ID NO:2423)
GAGGTGCACTGTTGAGTCTGSGGAGGCTGTGATACAGCTCGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCTCTGCAAGCTTCGGAATTCCTTTCGATATTTCGGAATGGGTTGGTCTGCG
CAGGCTCCAGGGAAGGCTTAGAGTGGGCTCTCATGATATGAGGGGGGGGTACT
GAGACATACTACCGAGCTCCGCTGAGGGCGCGGCTTCCACATCTCCGCCACAT
TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCGCTGCTGCGGAGGACACCGCGGTATAT
TACTGTGCGCGCTTACTTAAGAGGGGCGCTTGGTTTACTAC
CGGGTCAAGGAACCTGCTCACTGCTGAGC

DOM9-112-232 (SEQ ID NO:2424)
GAAGTTCAAATTATTAGAAAGCGGTGGTGGTCTGCTTCAACCGGGTGGTAGCCTGCGCCTG
AGCTGCGCGCGAGCGGTTTACTTTCCGCACTTCGGCATGGGTTGGGTTCTG
CANGCGCGCGGTAAGGCTTGGAAATGGGTTAGCTGGATCATCTCTTCGCGCAAC
GAAACATATTATGCGGATAGCGTTAAAGGTCGTTTACTATTAGCCGTGATAAC
AGCAAAAATACCTGTACTGTCGCAATGAAATAGCCTGCGCGCGGAAGATACTGCTGTTTAC
TATTGCGCTAAGAGCCTGGGTCTTTCGATATTATGCGGTCAA
GGTACTCTGGTTACTGTTAGCTCT

DOM9-112-234 (SEQ ID NO:2425)
GAAGTTCAAATTATTAGAAAGCGGTGGTGGTCTGCTTCAACCGGGTGGTAGCCTGCGCCTG
AGCTGCGCGCGAGCGGTTTACTTTCCGCACTTCGGCATGGGTTGGGTTCTG
CANGCGCGCGGTAAGGCTTGGAAATGGGTTAGCTGGATCATCTCTTCGCGCAAC
GAAACATATTATGCGGATAGCGTTAAAGGTCGTTTACTATTAGCCGTGATAAC
AGCAAAAATACCTGTACTGTCGCAATGAAATAGCCTGCGCGCGGAAGATACTGCTGTTTAC
TATTGCGCTAAGAGCCTGGGTCTTTCGATATTATGCGGTCAA
GGTACTCTGGTTACTGTTAGCTCT

【図 2 2 B】

DOM9-112-215 (SEQ ID NO:2439)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-216 (SEQ ID NO:2440)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-217 (SEQ ID NO:2441)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-218 (SEQ ID NO:2442)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-219 (SEQ ID NO:2443)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-220 (SEQ ID NO:2444)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-221 (SEQ ID NO:2445)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-222 (SEQ ID NO:2446)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-223 (SEQ ID NO:2447)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-224 (SEQ ID NO:2448)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-225 (SEQ ID NO:2449)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-226 (SEQ ID NO:2450)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-227 (SEQ ID NO:2451)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-228 (SEQ ID NO:2452)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

【図 2 2 A】

DOM9 アミノ酸配列

DOM9-155-77 (SEQ ID NO:2426)
DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCRASRHISDWLHWYQQKPKGKAPKLLIPWASGLWSGVPSRFSGSGSGTDFLTATISS
LQPEDPATYYCLGSGWGPPTFGQGTKVEIKR

DOM9-155-78 (SEQ ID NO:2427)
DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCRASRHISDWLHWYQQKPKGKAPKLLIWAWSLDSGVPSRFSGSGSGTDFLTATISS
LQPEDPATYYCLGSGWGPPTFGQGTKVEIKR

DOM9-112-204 (SEQ ID NO:2428)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-205 (SEQ ID NO:2429)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-206 (SEQ ID NO:2430)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-207 (SEQ ID NO:2431)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-208 (SEQ ID NO:2432)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-209 (SEQ ID NO:2433)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-210 (SEQ ID NO:2434)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-211 (SEQ ID NO:2435)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-212 (SEQ ID NO:2436)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-213 (SEQ ID NO:2437)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-214 (SEQ ID NO:2438)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

【図 2 2 C】

DOM9-112-229 (SEQ ID NO:2453)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-230 (SEQ ID NO:2454)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-231 (SEQ ID NO:2455)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-232 (SEQ ID NO:2456)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-233 (SEQ ID NO:2457)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIVGSGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

DOM9-112-234 (SEQ ID NO:2458)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKLEWVSWIISGTEYYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLR AEDTAVYCAKSLGRFDYWGGQTLTVTVSS

【配列表】
2009523460000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/000228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/24 A61K39/395 A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DOMANTIS: "DOMANTIS' DUAL TARGETING DOMAIN ANTIBODIES SHOWN TO KILL MULTIPLE MYELOMA CELLS AND SPARE HEALTHY CELLS" [Online] 7 December 2005 (2005-12-07), , XP002428485 Retrieved from the Internet: URL: http://www.domantis.com/ [retrieved on 2007-03-19] page 1 page 1	1
Y		39-49, 69-103, 105-119, 129-131

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2007

Date of mailing of the international search report

12/09/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wagner, René

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/000228

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DOMANTIS: "Fact sheet- Company overview" 27 August 2005 (2005-08-27), , XP002434537 Retrieved from the Internet: URL: http://web.archive.org/web/20060215235214/www.domantis.com/domantisfactsheet.pdf > [retrieved on 2007-05-21] page 2	1
Y	page 2	39-49, 69-103, 105-119, 129-131
X	WO 2004/058821 A (DOMANTIS LTD [GB]; WINTER GREG [GB]; TOMLINSON IAN [GB]; IGNATOVICH OL) 15 July 2004 (2004-07-15) page 142	1-38, 50-68, 84-119, 125-128, 132-134
Y	the whole document	39-49, 69-103, 105-119, 129-131
A	HOLT L J ET AL: "Domain antibodies: proteins for therapy" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 484-490, XP004467495 ISSN: 0167-7799 the whole document	1-38, 50-68, 84-119, 125-128, 132-134
Y		39-49, 69-103, 105-119, 129-131
A	HART T K ET AL: "Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): A humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma" CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, vol. 130, no. 1, October 2002 (2002-10), pages 93-100, XP002434532 ISSN: 0009-9104 the whole document	1-38, 50-68, 84-119, 125-128, 132-134
A	US 5 770 403 A (DALIE BARBARA [US] ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) table 5	1-38, 50-68, 84-119, 125-128, 132-134
	-/-	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/000228

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	WAYBACKMACHINE: "History of Domantis web-site: Access: Aug 27 2005" 21 May 2007 (2007-05-21), , XP002434538 Retrieved from the Internet: URL:http://web.archive.org/web/*/http://ww w.domantis.com> [retrieved on 2007-05-21] Shows that citation 2 was available on the internet on August 27, 2005.	1
A	WO 2005/062967 A (TANOX INC [US]; FUNG SEK CHUNG [US]; MOYLE MATTHEW [US]; LU MASON [GB]) 14 July 2005 (2005-07-14) page 38, paragraph 192 - paragraph 193 paragraph [0234] paragraph [0137]	39-49, 69-103, 105-119, 129-131
A	GB 2 403 952 A (CAMBRIDGE ANTIBODY TECH [GB]) 19 January 2005 (2005-01-19) page 74 - page 75; example 23 page 51, line 20 - line 26	39-49, 69-103, 105-119, 129-131
Y	page 51, line 20 - line 26	39-49, 69-103, 105-119, 129-131
A	WO 2006/003407 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; ASHMAN CLAIRE [GB]; CASSIDY MARTIN JOHN [GB]; EL) 12 January 2006 (2006-01-12) page 83; table 1 page 113 page 5	39-49, 69-103, 105-119, 129-131
A	WO 2005/121177 A (WYETH CORP [US]; LIN LAURA LONG [US]; PARRIS KEVIN D [US]; TAM AMY SZE) 22 December 2005 (2005-12-22) page 43 - page 44	39-49, 69-103, 105-119, 129-131
A	WO 2004/003019 A (DOMANTIS LTD [GB]; WINTER GREG [GB]; TOMLINSON IAN [GB]; IGNATOVICH OL) 8 January 2004 (2004-01-08) the whole document	84-89

International Application No. PCT/GB2007/000228

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 99-104 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 120-124

Claims 120-124 are not clear (Article 6 PCT) because the scope is defined as a result to be achieved. In the present case the ligand can be defined with clear structural or functional features and the competition-testing of a single domain antibody at hand, against all the listed immunoglobulin single variable domains represents an undue burden (see PCT guidelines 5.35). The scope of claims 120-124 is so unclear, that a meaningful search was not possible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/000228

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 99-104 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 120-124
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2007/000228

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-27, 28-38, 50-53, 54-68, 84-103 (in part), 104, 105-119 (in part) 125, 126-128, 132-134

Immunoglobulin single variable domains with binding specificity for IL-4. The claims directed to the bispecific ligand are considered as being part of this first invention as they comprise an anti-IL4 ligand.

2. claims: 39-49, 69-83, 84-103 (in part), 105-119 (in part), 129-131

Immunoglobulin single variable domains with binding specificity for IL-13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/000228

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004058821	A	15-07-2004	AU 2003290330 A1 JP 2006523090 T	22-07-2004 12-10-2006
US 5770403	A	23-06-1998	NONE	
WO 2005062967	A	14-07-2005	AU 2004308494 A1 CA 2550651 A1 CA 2551110 A1 CN 1973053 A CN 1898264 A EP 1703893 A2 EP 1711528 A2 JP 2007161724 A KR 20060130625 A WO 2005062972 A2	14-07-2005 14-07-2005 14-07-2005 30-05-2007 17-01-2007 27-09-2006 18-10-2006 28-06-2007 19-12-2006 14-07-2005
GB 2403952	A	19-01-2005	AU 2004256976 A1 BR PI0412651 A CA 2532799 A1 EP 1646656 A2 WO 2005007699 A2 KR 20060054312 A MX PA06000258 A	27-01-2005 26-09-2006 27-01-2005 19-04-2006 27-01-2005 22-05-2006 03-07-2006
WO 2006003407	A	12-01-2006	AR 049565 A1 AU 2005259025 A1 CA 2571799 A1 EP 1802658 A2	16-08-2006 12-01-2006 12-01-2006 04-07-2007
WO 2005121177	A	22-12-2005	AR 049390 A1 AU 2005252700 A1 AU 2005253981 A1 BR PI0511910 A CA 2567081 A1 CA 2567129 A1 EP 1765401 A2 EP 1756161 A2 WO 2005123126 A2	26-07-2006 22-12-2005 29-12-2005 14-08-2007 22-12-2005 29-12-2005 28-03-2007 28-02-2007 29-12-2005
WO 2004003019	A	08-01-2004	AT 328906 T CA 2492092 A1 CN 1678634 A DE 60305919 T2 DK 1517921 T3 EP 1517921 A2 ES 2263984 T3 JP 2006512895 T PT 1517921 T	15-06-2006 08-01-2004 05-10-2005 18-01-2007 09-10-2006 30-03-2005 16-12-2006 20-04-2006 29-09-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	C 1 2 N	1/15	4 H 0 4 5
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/00	A
C 1 2 P	21/02	(2006.01)	C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
G 0 1 N	33/543	(2006.01)	G 0 1 N	33/543	5 9 5
C 0 7 K	19/00	(2006.01)	C 0 7 K	19/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ストゥーブ, エイドリアーン, アラート
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス パーク
3 1 5
- (72)発明者 セップ, アーミン
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス パーク
3 1 5
- (72)発明者 デ シルバ, イヌシャ
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス パーク
3 1 5
- (72)発明者 ディメック, キャロライン, ジェイ.
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス パーク
3 1 5
- (72)発明者 プベッカ, マウゴジャータ
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス パーク
3 1 5
- (72)発明者 デ ウィルト, ルドルフ, エム., ティー.
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス パーク
3 1 5
- (72)発明者 ドリュウ, フィリップ, ディー.
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス パーク
3 1 5
- (72)発明者 ホームズ, スティーブ
イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジ, ケンブリッジ サイエンス パーク
3 1 5

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA40 BA61 BA63 CA04 CA05 CA06 CA07 CA09

	CA10	DA06	EA04	FA02	FA10	GA11	GA14	GA19	HA03	HA08
	HA09	HA12	HA14							
4B064	AG26	CA02	CA19	CC24	DA01	DA13				
4B065	AA26X	AA90Y	AA93Y	AB01	AC14	BA02	BA25	CA24	CA44	CA46
4C084	AA01	AA02	AA06	AA07	BA01	BA22	CA53	DA58	MA55	MA56
	MA59	MA65	MA66	NA13	NA14	ZA621	ZB051	ZB131	ZB261	ZC021
4C085	AA14	BB17	DD22	DD62	EE01	GG01	GG02	GG04	GG05	GG06
4H045	AA10	AA11	AA20	AA30	BA10	BA41	CA40	DA20	DA50	DA70
	DA75	EA22	FA72	FA74	GA26					