(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2017-526641
(P2017-526641A)
(43)公表日　平成29年9月14日(2017.9.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/06	***(2006.01)***	A61K	45/06	ZNA	4C084
A61P 39/02	***(2006.01)***	A61P	39/02		4C085
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		4C086
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00		4H045
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	121	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 187 頁）　最終頁に続く

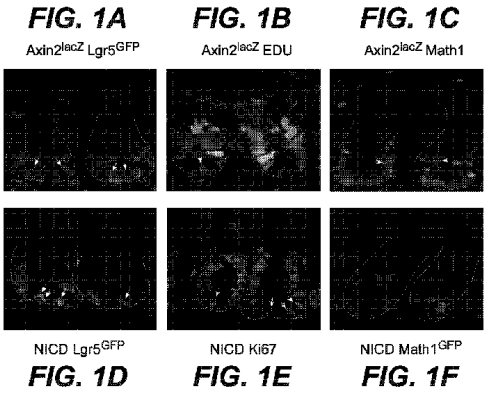
(21)出願番号　特願2017-501232 (P2017-501232)
(86)(22)出願日　平成27年7月9日 (2015.7.9)
(85)翻訳文提出日　平成29年1月10日 (2017.1.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/039790
(87)国際公開番号　WO2016/007775
(87)国際公開日　平成28年1月14日 (2016.1.14)
(31)優先権主張番号　62/023,554
(32)優先日　平成26年7月11日 (2014.7.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/089,425
(32)優先日　平成26年12月9日 (2014.12.9)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(71)出願人　506115514
ザ　リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　カリフォルニア
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４６０７　オークランド　フランクリン　ストリート　１１１１　トゥエルフス　フロア
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＮＯＴＣＨ経路阻害

(57)【要約】
本発明は、低い毒性でＮｏｔｃｈ経路阻害を提供する。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤で治療されている個体に、有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む、Ｎｏｔｃｈ経路阻害に伴う毒性の緩和方法。
【請求項２】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、前記個体に少なくとも１用量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤を投与した後に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、前記個体にＮｏｔｃｈ経路阻害剤を投与するのと同時に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、前記個体にＮｏｔｃｈ経路阻害剤を投与する前に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記毒性は、分泌型異形成、肝毒性、肺毒性、心臓毒性、皮下腫瘍、及び胸腺萎縮のうちの１つ以上を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記毒性は、下痢もしくは胃腸出血またはこれらの両方を含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤の投与は、前記下痢もしくは胃腸出血またはこれらの両方を緩和する、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記肝毒性は、類洞拡張、小葉中心性肝細胞萎縮、細胆管増生、及び上昇したアラニンアミノトランスフェラーゼのうちの１つ以上を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項９】
前記心臓毒性及び／または肺毒性は、壊死性病変を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項１０】
癌を有する個体に、有効量の少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及び有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む、癌の治療方法。
【請求項１１】
前記方法は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤単独で観察される毒性と比較して、低下した毒性をもたらす、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、ガンマセクレターゼ阻害剤である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｎｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、Ｎｏｔｃｈ３、Ｎｏｔｃｈ４、ＤＬＬ１、ＤＬＬ４、Ｊａｇｇｅｄ１、及びＪａｇｇｅｄ２から選択される少なくとも１つのタンパク質を阻害する、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｎｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、Ｎｏｔｃｈ３、及びＮｏｔｃｈ４から選択される少なくとも２つのタンパク質を阻害する、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｎｏｔｃｈ１及びＮｏｔｃｈ２を阻害する、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤阻害剤Ｎｏｔｃｈ２及びＮｏｔｃｈ３である、請求項１４に記載の方法。

【請求項１７】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体である、請求項１３～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、抗Ｎｏｔｃｈ　ＮＲＲ抗体である、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、ＮｏｔｃｈのＥＧＦ様反復ドメインに結合する、請求項１７に記載の方法。
【請求項２０】
前記抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、
ａ）配列番号３５～４０にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号３３及び３４にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号２７～３２にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｄ）配列番号２５及び２６にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｅ）配列番号４３、４６、４８、４９、５０、及び５３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｆ）配列番号４１及び４２にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｇ）配列番号５８～６０、６４、６７、及び７１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｈ）配列番号５５及び５６にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｉ）配列番号７４、７５、７７、及び７９～８１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｊ）配列番号７２及び７３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｋ）配列番号２４３～２４８にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｌ）配列番号２４１及び２４２にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される、請求項１７に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗体は、モノクローナル抗体である、請求項１７～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
前記抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｊａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２から選択される少なくとも１つのタンパク質を阻害する、請求項１３に記載の方法。
【請求項２４】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｊａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２を阻害する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】

前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体である、請求項２３または２４に記載の方法。

【請求項２６】

前記抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、

ａ）配列番号１０８～１１３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｂ）配列番号１０６及び１０７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｃ）配列番号１１６～１２１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｄ）配列番号１１４及び１１５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｅ）配列番号１２４～１２９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｆ）配列番号１２２及び１２３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｇ）配列番号１３０及び１３１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｈ）配列番号１３４～１３９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｉ）配列番号１３２及び１３３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｊ）配列番号１４２～１４７にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｋ）配列番号１４０及び１４１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｌ）配列番号１５０～１５５にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｍ）配列番号１４８及び１４９にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｎ）配列番号１５８～１６３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｏ）配列番号１５６及び１５７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｐ）配列番号１６６～１７１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｑ）配列番号１６４及び１６５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｒ）配列番号１７４～１７９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｓ）配列番号１７２及び１７３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｔ）配列番号２５８のＨＶＲ－Ｈ１と、配列番号２５９及び２６０から選択されるＨＶＲ－Ｈ２と、配列番号２６１のＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号２６２のＨＶＲ－Ｌ１と、配列番号２６３～２６６から選択されるＨＶＲ－Ｌ２と、配列番号２６７のＨＶＲ－Ｌ３とを含む抗体、

ｕ）配列番号２７３～２７７から選択される重鎖可変領域と配列番号２６８～２７２から選択される軽鎖可変領域とを含む抗体、

ｖ）配列番号２７８のＨＶＲ－Ｈ１と、配列番号２７９～２８１から選択されるＨＶＲ－Ｈ２と、配列番号２８２のＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号２８３及び２８４から選択される

ＨＶＲ－Ｌ１と、配列番号２８５～２８７から選択されるＨＶＲ－Ｌ２と、配列番号２８８及び２８９から選択されるＨＶＲ－Ｌ３とを含む抗体、ならびに
ｗ）配列番号２９５～２９９から選択される重鎖可変領域と配列番号２９０～２９４から選択される軽鎖可変領域とを含む抗体から選択される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記抗体は、モノクローナル抗体である、請求項２５または請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、ＤＬＬ１及びＤＬＬ４から選択される少なくとも１つのタンパク質を阻害する、請求項１３に記載の方法。
【請求項３０】
前記Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、抗ＤＬＬ抗体である、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記抗ＤＬＬ抗体は、抗ＤＬＬ４抗体である、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記抗ＤＬＬ抗体は、
ａ）配列番号１８２～１８７にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号１８０及び１８１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号１９０～１９５にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｄ）配列番号１８８及び１８９にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｅ）配列番号２５１～２５６にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｆ）配列番号２４９及び２５０にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される抗体である、請求項３０または請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記抗体は、モノクローナル抗体である、請求項３０～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
前記抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記抗ＤＬＬ抗体は、二重特異性抗体である、請求項３０～３４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３６】
前記抗ＤＬＬ抗体は、ＤＬＬ４及びＶＥＧＦに結合する、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、Ｗｎｔ、ＬＲＰ、ＲＳＰＯ、及びＦｚｄから選択される少なくとも１つのタンパク質を阻害する、請求項１～３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３８】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、ＬＲＰ５、ＬＲＰ６、またはＬＲＰ５及びＬＲＰ６の両方を阻害する、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗ＬＲＰ抗体である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記抗ＬＲＰ抗体は、
ａ）配列番号１９８～２０３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶ

Ｒ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号１９６及び１９７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号２０６～２１１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｄ配列番号２０４及び２０５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｅ）配列番号１９８～２０３にそれぞれ示されるＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む第１の半抗体と、配列番号２０６～２１１にそれぞれ示されるＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む第２の半抗体とを含む、二重特異性抗体、
ｆ）配列番号１９６及び１９７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第１の半抗体と、配列番号２０４～２０５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第２の半抗体とを含む、二重特異性抗体、
ｇ）配列番号２２０及び２２１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｈ）配列番号２１４～２１９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｉ）配列番号２１２及び２１３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】
前記抗体は、モノクローナル抗体である、請求項３９または請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】
前記抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、少なくとも１つのＦｚｄを阻害する、請求項３７に記載の方法。

【請求項４４】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗Ｆｚｄ抗体である、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】
前記抗Ｆｚｄ抗体は、
ａ）配列番号２２４～２２９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号２２２及び２２３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号２３２～２３７にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｄ）配列番号２３０及び２３１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される抗体である、請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】
前記抗体は、モノクローナル抗体である、請求項４４または請求項４５に記載の方法。

【請求項４７】
前記抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、少なくとも１つのＲ－スポンジン（ＲＳＰＯ）を阻害する、請求項３７に記載の方法。

【請求項４９】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗ＲＳＰＯ抗体である、請求項４８に記載の方法。

【請求項５０】

前記抗ＲＳＰＯ抗体は、
ａ）配列番号３００～３０５にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号３０６及び３０７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号３０８～３１３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｄ）配列番号３１４及び３１５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｅ）配列番号３１６～３２１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｆ）配列番号３２２及び３２３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される抗体である、請求項４９に記載の方法。

【請求項５１】
前記抗体は、モノクローナル抗体である、請求項４９または請求項５０に記載の方法。

【請求項５２】
前記抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、請求項５１に記載の方法。

【請求項５３】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、可溶性Ｆｚｄである、請求項４３に記載の方法。

【請求項５４】
前記可溶性Ｆｚｄは、Ｆｚｄ細胞外ドメイン及びＦｃを含む、請求項５３に記載の方法。

【請求項５５】
前記可溶性Ｆｚｄは、可溶性Ｆｚｄ８である、請求項５３または請求項５４に記載の方法。

【請求項５６】
前記可溶性Ｆｚｄ８は、配列番号２４０または配列番号２５７の配列を含む、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】
前記可溶性Ｆｚｄは、配列番号２４０または配列番号２５７の配列からなる、請求項５５に記載の方法。

【請求項５８】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、少なくとも１つのＷｎｔを阻害する、請求項３７に記載の方法。

【請求項５９】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗Ｗｎｔ抗体である、請求項５８に記載の方法。

【請求項６０】
前記抗体は、モノクローナル抗体である、請求項５９に記載の方法。

【請求項６１】
前記抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、請求項６０に記載の方法。

【請求項６２】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、小分子である、請求項３７または請求項５８に記載の方法。

【請求項６３】
前記Ｗｎｔ経路阻害剤は、ＬＧＫ９７４（２－（２’，３－ジメチル－［２，４’－ビピリジン］－５－イル）－Ｎ－（５－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド）、ＡＶＮ３１６（Ａｖａｌｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、及びＰＲＩ－７２４（Ｐｒｉｓｍ　Ｐｈａｒｍａ　Ｃｏ．）から選択される、請求項６２に記載の方法。

【請求項６４】
前記癌は、乳癌、肺癌、脳癌、子宮頸癌、結腸癌、肝臓癌、胆管癌、膵臓癌、皮膚癌、

Ｂ細胞悪性腫瘍、及びＴ細胞悪性腫瘍から選択される、請求項１～６３のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０１４年１２月９日に出願された米国仮出願第６２／０８９，４２５号及び２０１４年７月１１日に出願された米国仮出願第６２／０２３，５５４号の優先権の利益を主張し、これらのそれぞれは、あらゆる目的で参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

配列表

本出願は、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して提出された配列表を含み、この配列表は、本明細書によって、参照によりその全体が組み込まれる。２０１５年７月８日に作成された当該ＡＳＣＩＩコピーは、２０１５－０７－０９＿０１１４６－００３６－００ＰＣＴ＿ｓｅｑ＿ｌｉｓｔｉｎｇ．ｔｘｔと称され、サイズは３７０，４４６バイトである。

【０００３】

本発明は、Ｎｏｔｃｈ経路阻害に関する。

【背景技術】

【０００４】

Ｎｏｔｃｈシグナル伝達経路は、多様な種類の細胞機能を制御する（Ｋｏｐａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ １３７，２１６－２３３（２００９））。哺乳動物では、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインを含む、基本構造要素が共通した４つのＮｏｔｃｈ受容体、すなわち、Ｎｏｔｃｈ１～４が特定されている。同様に、Ｎｏｔｃｈの標準的なリガンドは、ある特定の構造上の類似性を共有しているが、いくつかの標準的でないＮｏｔｃｈリガンドも特定されている（Ｋｏｐａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ １３７，２１６－２３３（２００９））。哺乳動物での５つの標準的なリガンドは、Ｄｅｌｔａ様１、Ｄｅｌｔａ様３、Ｄｅｌｔａ様４、Ｊａｇｇｅｄ１、及びＪａｇｇｅｄ２である。ＮｏｔｃｈリガンドをＮｏｔｃｈ受容体の細胞外ドメインに結合させることにより、ＡＤＡＭ（ディスインテグリン及びメタロプロテアーゼ（ａ ｄｉｓｉｎｔｅｇｒｉｎ ａｎｄ ｍｅｔａｌｌｏｐｒｏｔｅａｓｅ））ファミリーのアルファセクレターゼによる細胞外Ｓ２部位でのタンパク質分解切断で開始されるシグナル伝達カスケードを働かせる。Ｓ２での切断に続いて、細胞内Ｓ３部位でのガンマセクレターゼによるタンパク質分解切断が起こり、これが、最終的にＨｅｓ１及びＨｅｙ等のＮｏｔｃｈ依存性転写因子を活性化させる細胞内ドメイン及び下流事象の放出をもたらす。

【０００５】

Ｎｏｔｃｈの異常な発現及びシグナル伝達は、癌を含む多数の疾患に関連付けられているため（Ｋｏｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．６４，２７４６－２７６２（２００７））、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の調整剤が、そのような疾患の可能性のある治療剤として調査されている。例えば、ガンマセクレターゼ阻害剤は、様々な悪性腫瘍の治療における有効性に関して、臨床試験が行われている（Ｓｈｉｈ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６７，１８７９－１８８２（２００７））。ガンマセクレターゼ阻害剤は、Ｓ３での切断を防ぎ、それによって、Ｎｏｔｃｈ受容体を通じたシグナル伝達を防ぐ。しかしながら、ガンマセクレターゼ阻害剤は、Ｎｏｔｃｈファミリーの個々のメンバーの区別は行わず、そのため、同時に複数の受容体を通じたシグナル伝達を阻害し、同様に無関係の経路を通じたシグナル伝達を阻害する（Ｂｅｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．６５，１３１１－１３３４（２００８））。さらに、ガンマセクレターゼ阻害剤の投与は、体重減少及び杯細胞異形成を特徴とする腸毒性と関連付けられており、腸陰窩前駆体細胞の増殖を維持し、分泌細胞に分化する運命を妨げることにより細胞運命を決定するというＮｏｔｃｈの役割を示している（ｖ

ａｎ Ｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ４３５：９５９－９６３（２００５）を参照されたい）。同様に、条件付きのＮｏｔｃｈ遺伝子ノックアウト（Ｒｉｃｃｉｏ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｒｅｐ． ９：３７７－３８３（２００８））またはアンタゴニスト抗体阻害（米国特許出願公開第２０１０／００８０８０８号）によるＮｏｔｃｈ１及びＮｏｔｃｈ２の両方のシグナル伝達の阻害によっても、腸杯細胞異形成が引き起こされる。

【０００６】

マウスの腸上皮は、組織再生を研究するための重要なモデルを提供する。上皮の連続的な代謝回転は、陰窩の基底部近くに位置する腸幹細胞（ＩＳＣ）によって支えられている。遺伝子の系統追跡研究が、Ｗｎｔ標的遺伝子であるＬｇｒ５の発現を特徴とする陰窩基底部円柱細胞（ＣＢＣ）を含む、特徴的なＩＳＣ集団の特定につながった（Ｂａｒｋｅｒ，ｖａｎ Ｅｓ ｅｔ ａｌ． ２００７）。ＣＢＣは陰窩の基底部にあり、基底部から＋１～＋５の細胞位置を占め、ここで、有糸分裂後のパネート細胞の間に挿入され、それにより幹細胞ニッチが構築されている（Ｓａｔｏ，ｖａｎ Ｅｓ ｅｔ ａｌ． ２０１１）。ＣＢＣは、一過性増殖（ｔｒａｎｓｉｔ－ａｍｐｌｉｆｙｉｎｇ）（ＴＡ）細胞として知られる急速に増殖する中間体の集団を通じて、分泌系統及び吸収系統を含む全ての腸細胞種に寄与する（Ｂａｒｋｅｒ，ｖａｎ Ｅｓ ｅｔ ａｌ． ２００７）。古くなった細胞が継続的に置き換わり、剥がれることで、腸上皮はおよそ５日毎に回復することになる。

【０００７】

小腸の発達及び成体腸恒常性の発達は、標準的なＷｎｔシグナル伝達を必要とする。標準的なＷｎｔシグナル伝達を媒介する転写因子であるＬｅｆ／Ｔｃｆ４は、新生仔マウスの予想される陰窩領域に増殖コンパートメントが形成されるために必須である（Ｋｏｒｉｎｅｋ，Ｂａｒｋｅｒ ｅｔ ａｌ． １９９８）。Ｌｅｆ／Ｔｃｆ４はまた、成体の腸恒常性にも必要とされ（ｖａｎ Ｅｓ，Ｈａｅｇｅｂａｒｔｈ ｅｔ ａｌ ２０１２）、Ｗｎｔエフェクターβ－カテニン（Ｆｅｖｒ， Ｒｏｂｉｎｅ ｅｔ ａｌ．２００７）も同様である。逆に、Ｗｎｔシグナル伝達アゴニストであるＲ－スポンジン１の投与は、ＩＳＣコンパートメントの増殖をもたらし（Ｙａｎ，Ｃｈｉａ ｅｔ ａｌ． ２０１２）、これは、化学放射線療法中のＩＳＣの喪失を軽減することができる（Ｚｈｏｕ，Ｇｅｎｇ ｅｔ ａｌ． ２０１３）。成体動物では、Ｗｎｔシグナル伝達の中心的な役割は、Ｌｇｒ５を含む多数のＩＳＣマーカーのＷｎｔ依存性発現により強調される（ｄｅ Ｌａｕ，Ｂａｒｋｅｒ ｅｔ ａｌ． ２０１１）。Ｗｎｔシグナル伝達は、ＩＳＣ維持におけるその役割に加えて、分泌運命決定の能力を与える。Ｗｎｔシグナル伝達は、パネート細胞の分化において特定の役割を果たし（Ａｎｄｒｅｕ，Ｃｏｌｎｏｔ ｅｔ ａｌ． ２００５、ｖａｎ Ｅｓ，Ｊａｙ ｅｔ ａｌ． ２００５、Ａｎｄｒｅｕ，Ｐｅｉｇｎｏｎ ｅｔ ａｌ． ２００８、ｖａｎ Ｅｓ，Ｈａｅｇｅｂａｒｔｈ ｅｔ ａｌ． ２０１２）、一方でＷｎｔ阻害物質ＤＫＫ１の過剰発現は、全ての分泌細胞の喪失につながる（Ｐｉｎｔｏ，Ｇｒｅｇｏｒｉｅｆｆ ｅｔ ａｌ． ２００３）。

【０００８】

Ｎｏｔｃｈ経路は、ＣＢＣを制御すること及び吸収性細胞の運命を促進することによって、腸の恒常性に影響を及ぼす。成体マウスにおいてγ－セクレターゼ阻害剤ＤＡＰＴ（Ｎｏｔｃｈ受容体がその転写的に活性な状態に変換されるのを遮断する）によりＮｏｔｃｈシグナル伝達を妨害すると、増殖性Ｌｇｒ５陽性ＣＢＣが消失し、分泌細胞の全体的な増加が起こる（ＶａｎＤｕｓｓｅｎ，Ｃａｒｕｌｌｉ ｅｔ ａｌ． ２０１２）。腸での分泌細胞の過形成には、ＮｏｔｃｈエフェクターＲｂｐ－ｊの欠失も伴って生じる（ｖａｎ Ｅｓ，ｖａｎ Ｇｉｊｎ ｅｔ ａｌ． ２００５、ＶａｎＤｕｓｓｅｎ， Ｃａｒｕｌｌｉ ｅｔ ａｌ． ２０１２）。反対に、周産期マウスの小腸における構成的Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の活性化は、増殖コンパートメントの増大、ならびに分泌細胞数の減少を引き起こす（Ｆｒｅ，Ｈｕｙｇｈｅ ｅｔ ａｌ． ２００５、Ｓｔａｎｇｅｒ，Ｄａｔａｒ ｅｔ ａｌ． ２００５）。遺伝的根拠により、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達は、Ｍａｔｈ１の条件付き欠失によりＲｂｐ－ｊ機能損失表現型が救済されるので（Ｋｉｍ

ａｎｄ Ｓｈｉｖｄａｓａｎｉ ２０１１）、もっぱら分泌細胞の形成に必要とされる転写因子であるＭａｔｈ１／Ａｔｏｈ１の抑制を通じて、分泌細胞分化に対してその負の制御効果を発揮することが示唆される（Ｙａｎｇ，Ｂｅｒｍｉｎｇｈａｍ ｅｔ ａｌ．２００１）。しかしながら、Ｍａｔｈ１が、Ｎｏｔｃｈの不在下で上方制御されるとはいえ（ＶａｎＤｕｓｓｅｎ，Ｃａｒｕｌｌｉ ｅｔ ａｌ． ２０１２）、小腸においてＭａｔｈ１の正常なレベルを確実に維持するのに必要なシグナル（複数可）は、わかっていない。

【０００９】

Ｎｏｔｃｈ受容体の阻害に伴う毒性を有さない抗Ｎｏｔｃｈ経路治療レジメンが、当該技術分野で必要とされている。

【発明の概要】

【００１０】

いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害と関連する毒性を緩和する方法が提供される。いくつかの実施形態において、方法は、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤で治療されている個体に、有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、個体に少なくとも１用量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤を投与した後に投与される。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、個体にＮｏｔｃｈ経路阻害剤を投与するのと同時に投与される。いくつかの実施形態いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、個体にＮｏｔｃｈ経路阻害剤を投与する前に投与される。いくつかの実施形態において、毒性は、分泌型異形成、肝毒性、肺毒性、心臓毒性、皮下腫瘍、及び胸腺萎縮のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、毒性は、下痢もしくは胃腸出血またはこれらの両方を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤の投与は、下痢もしくは胃腸出血またはこれらの両方を緩和する。いくつかの実施形態において、肝毒性は、類洞拡張、小葉中心性肝細胞萎縮、細胆管増生、及びアラニンアミノトランスフェラーゼの上昇のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、心臓毒性及び／または肺毒性は、壊死性病変を含む。

【００１１】

いくつかの実施形態において、癌を有する個体に、有効量の少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及び有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む、癌の治療方法が提供される。いくつかの実施形態において、この方法は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤単独で観察される毒性と比較して、低下した毒性をもたらす。いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、肺癌、脳癌、子宮頸癌、結腸癌、肝臓癌、胆管癌、膵臓癌、皮膚癌、Ｂ細胞悪性腫瘍、及びＴ細胞悪性腫瘍から選択される。

【００１２】

いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、ガンマセクレターゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｎｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、Ｎｏｔｃｈ３、Ｎｏｔｃｈ４、ＤＬＬ１、ＤＬＬ４、Ｊａｇｇｅｄ１、及びＪａｇｇｅｄ２から選択される少なくとも１つのタンパク質を阻害する。

【００１３】

いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｎｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、Ｎｏｔｃｈ３、及びＮｏｔｃｈ４から選択される少なくとも２つのタンパク質を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｎｏｔｃｈ１及びＮｏｔｃｈ２を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｎｏｔｃｈ２及びＮｏｔｃｈ３を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体である。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、抗Ｎｏｔｃｈ ＮＲＲ抗体である。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、ＮｏｔｃｈのＥＧＦ様反復ドメインに結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、

ａ）配列番号３５～４０にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｂ）配列番号３３及び３４にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号２７～３２にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｄ）配列番号２５及び２６にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｅ）配列番号４３、４６、４８、４９、５０、及び５３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｆ）配列番号４１及び４２にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｇ）配列番号５８～６０、６４、６７、及び７１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｈ）配列番号５５及び５６にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｉ）配列番号７４、７５、７７、及び７９～８１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｊ）配列番号７２及び７３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｋ）配列番号２４３～２４８にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｌ）配列番号２４１及び２４２にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される。

【００１４】

いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。

【００１５】

いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｊａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２から選択される少なくとも１つのタンパク質を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、Ｊａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体である。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、
ａ）配列番号１０８～１１３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号１０６及び１０７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号１１６～１２１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｄ）配列番号１１４及び１１５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｅ）配列番号１２４～１２９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｆ）配列番号１２２及び１２３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｇ）配列番号１３０及び１３１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｈ）配列番号１３４～１３９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｉ）配列番号１３２及び１３３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｊ）配列番号１４２～１４７にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｋ）配列番号１４０及び１４１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｌ）配列番号１５０～１５５にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｍ）配列番号１４８及び１４９にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｎ）配列番号１５８～１６３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｏ）配列番号１５６及び１５７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｐ）配列番号１６６～１７１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｑ）配列番号１６４及び１６５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｒ）配列番号１７４～１７９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｓ）配列番号１７２及び１７３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｔ）配列番号２５８のＨＶＲ－Ｈ１と、配列番号２５９及び２６０から選択されるＨＶＲ－Ｈ２と、配列番号２６１のＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号２６２のＨＶＲ－Ｌ１と、配列番号２６３～２６６から選択されるＨＶＲ－Ｌ２と、配列番号２６７のＨＶＲ－Ｌ３とを含む抗体、
ｕ）配列番号２７３～２７７から選択される重鎖可変領域と配列番号２６８～２７２から選択される軽鎖可変領域とを含む抗体、
ｖ）配列番号２７８のＨＶＲ－Ｈ１と、配列番号２７９～２８１から選択されるＨＶＲ－Ｈ２と、配列番号２８２のＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号２８３及び２８４から選択されるＨＶＲ－Ｌ１と、配列番号２８５～２８７から選択されるＨＶＲ－Ｌ２と、配列番号２８８及び２８９から選択されるＨＶＲ－Ｌ３とを含む抗体、ならびに
ｗ）配列番号２９５～２９９から選択される重鎖可変領域と配列番号２９０～２９４から選択される軽鎖可変領域とを含む抗体から選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。

【００１７】

いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、ＤＬＬ１及びＤＬＬ４から選択される少なくとも１つのタンパク質を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、抗ＤＬＬ抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、抗ＤＬＬ４抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＤＬＬ抗体は、
ａ）配列番号１８２～１８７にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号１８０及び１８１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号１９０～１９５にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｄ）配列番号１８８及び１８９にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｅ）配列番号２５１～２５６にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｆ）配列番号２４９及び２５０にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される。

【００１８】

いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＤＬＬ抗体は、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、ＤＬＬ４及びＶＥＧＦに結合する。

【００１９】

いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、Ｗｎｔ、ＬＲＰ、及びＦｚｄから選択される少なくとも１つのタンパク質を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、ＬＲＰ５、ＬＲＰ６、またはＬＲＰ５及びＬＲＰ６の両方を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗ＬＲＰ抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、
ａ）配列番号１９８～２０３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号１９６及び１９７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号２０６～２１１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｄ）配列番号２０４及び２０５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｅ）配列番号１９８～２０３にそれぞれ示されるＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む第１の半抗体と、配列番号２０６～２１１にそれぞれ示されるＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む第２の半抗体とを含む、二重特異性抗体、
ｆ）配列番号１９６及び１９７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第１の半抗体と、配列番号２０４～２０５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む第２の半抗体とを含む、二重特異性抗体、
ｇ）配列番号２２０及び２２１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｈ）配列番号２１４～２１９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに
ｉ）配列番号２１２及び２１３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される。

【００２０】

いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。

【００２１】

いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、少なくとも１つのＦｚｄを阻害する。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗Ｆｚｄ抗体である。いくつかの実施形態では、抗Ｆｚｄ抗体は、
ａ）配列番号２２４～２２９にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、
ｂ）配列番号２２２及び２２３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、
ｃ）配列番号２３２～２３７にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに

ｄ）配列番号２３０及び２３１にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される。

【００２２】

いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。

【００２３】

いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、少なくとも１つのＲ－スポンジン（ＲＳＰＯ）を阻害する。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗ＲＳＰＯ抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＲＳＰＯ抗体は、

ａ）配列番号３００～３０５にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｂ）配列番号３０６及び３０７にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｃ）配列番号３０８～３１３にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、

ｄ）配列番号３１４及び３１５にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体、

ｅ）配列番号３１６～３２１にそれぞれ示される、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、ＨＶＲ－Ｈ３、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含む抗体、ならびに

ｆ）配列番号３２２及び３２３にそれぞれ示される重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体から選択される。

【００２４】

いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。

【００２５】

いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、可溶性Ｆｚｄである。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄは、Ｆｚｄ細胞外ドメイン及びＦｃを含む。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄは、可溶性Ｆｚｄ８である。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄ８は、配列番号２４０または配列番号２５７の配列を含む。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄは、配列番号２４０または配列番号２５７の配列からなる。

【００２６】

いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、少なくとも１つのＷｎｔを阻害する。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗Ｗｎｔ抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。

【００２７】

いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、小分子である。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、ＬＧＫ９７４（２－（２’，３－ジメチル－［２，４’－ビピリジン］－５－イル）－Ｎ－（５－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド）、ＡＶＮ３１６（Ａｖａｌｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、及びＰＲＩ－７２４（Ｐｒｉｓｍ　Ｐｈａｒｍａ　Ｃｏ．）から選択される。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１Ａ】図１Ａ～Ｆ：マウス小腸の陰窩におけるＷｎｔシグナル伝達及びＮｏｔｃｈシグナル伝達の分布。（Ａ）Ｗｎｔシグナル伝達は、陰窩基底部円柱細胞（ＣＢＣ）において活性である。Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}（緑色）及びＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（赤色）の発現が、ＣＢＣにおいて同時に発生している（矢印）。

【図１Ｂ】図１Ａ～Ｆ：マウス小腸の陰窩におけるＷｎｔシグナル伝達及びＮｏｔｃｈシグナル伝達の分布。（Ｂ）Ｗｎｔシグナル伝達は、増殖性ＣＢＣ及び一過性増殖（ＴＡ）

細胞に存在する。Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（赤色）の発現は、陰窩基底部の細胞（矢印）及びＣＢＣに隣接するＴＡ細胞（星印）におけるＥｄＵの組み込み（緑色）と重複している。
【図１Ｃ】図１Ａ～Ｆ：マウス小腸の陰窩におけるＷｎｔシグナル伝達及びＮｏｔｃｈシグナル伝達の分布。（Ｃ）Ｗｎｔシグナル伝達は、分泌細胞前駆体に存在する。Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}の発現（赤色）は、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}（緑色、矢印）によってマーカー付けされた分泌細胞前駆体と重複している。
【図１Ｄ】図１Ａ～Ｆ：マウス小腸の陰窩におけるＷｎｔシグナル伝達及びＮｏｔｃｈシグナル伝達の分布。（Ｄ）Ｎｏｔｃｈ１の活性形態（ＮＩＣＤ、赤色）がＣＢＣの核に局在化している（緑色、矢印）ので、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達もまた、ＣＢＣに存在している。
【図１Ｅ】図１Ａ～Ｆ：マウス小腸の陰窩におけるＷｎｔシグナル伝達及びＮｏｔｃｈシグナル伝達の分布。（Ｅ）Ｎｏｔｃｈシグナル伝達は、増殖性ＣＢＣ及びＴＡ細胞に存在する。ＮＩＣＤ（赤色）は、ＣＢＣ（矢印）及びＴＡ細胞におけるＫｉ６７染色（緑色）と重複している。
【図１Ｆ】図１Ａ～Ｆ：マウス小腸の陰窩におけるＷｎｔシグナル伝達及びＮｏｔｃｈシグナル伝達の分布。（Ｆ）Ｎｏｔｃｈシグナル伝達（赤色）は、分泌前駆細胞（緑色）では不在である。
【図２Ａ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ａ）対照の陰窩は、ＣＢＣ及びＴＡ細胞において正常なＮＩＣＤ分布を示す。
【図２Ｂ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｂ）抗Ｎｏｔｃｈ１遮断抗体と抗Ｎｏｔｃｈ２遮断抗体での組み合わせ処置（αＮ１／Ｎ２）により、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達が効果的に下方制御される。ＮＩＣＤ免疫染色は、６日間にわたり、αＮ１／Ｎ２で処置した陰窩では不在であった。
【図２Ｃ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｃ）対照の陰窩は、増殖性ＣＢＣ及びＴＡ細胞サブセットにおいて正常なＬｇｒ５^{ＧＦＰ}発現分布を示す（矢印）。
【図２Ｄ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｄ）Ｎｏｔｃｈ遮断により、ＴＡ区画においてＬｇｒ５^{ＧＦＰ}発現（緑色）の増加と増殖性細胞の減少（赤色）が引き起こされる。
【図２Ｅ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｅ）Ｌｇｒ５陽性ＣＢＣ（緑色）は、大部分がリゾチーム陽性パネート細胞（赤色）と重複していない。
【図２Ｆ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｆ）Ｎｏｔｃｈ遮断により、分泌細胞の過形成が引き起こされる。６日間のαＮ１／Ｎ２処置の後に、リゾチーム発現細胞（赤色）の増加が存在する。
【図２Ｇ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｇ）対照の陰窩は、Ｗｎｔシグナル伝達（Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}、赤色）及び分泌細胞前駆体（Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}、緑色）の分布を示す。
【図２Ｈ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｈ）抗ＬＲＰ６（αＬＲＰ６）遮断抗体でのＷｎｔ減弱化により、分泌細胞の分化が阻害される。αＬＲＰ６処置は、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（赤色）及びＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}（緑色）を下方制御する。
【図２Ｉ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｉ）対照の陰窩は、Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}発現（緑色）及び増殖性Ｋｉ６７陽性細胞（赤色）を示す。
【図２Ｊ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｊ）αＬＲＰ６遮断抗体でのＷｎｔ減弱化により、増殖性ＣＢＣ（赤色、矢印）に影響を及ぼすことなく、Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}発現が下方制御される（緑色染色の不在）。
【図２Ｋ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｋ）Ｌｇｒ５$^{ＣｒｅＥＲ／＋}$；Ｒｏｓａ$^{ＲＦＰ／＋}$マウスを用いた系統追跡実験

により、タモキシフェン（ＴＡＭ）での誘導７日後に、陰窩及び絨毛の広範囲な標識化が示される。
【図２Ｌ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｌ）ＴＡＭでの誘導前後のαＮ１／Ｎ２処置により、Ｌｇｒ５陽性細胞からの系統追跡の減少が引き起こされる。
【図２Ｍ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｍ）Ｌｇｒ５陽性幹細胞を、まず、ＴＡＭでの組み換えを受けるように誘導した後、１日目及び４日目にαＮ１／Ｎ２で処置した。
【図２Ｎ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｎ）αＬＲＰ６処置は、ＴＡＭでの誘導前に提供された場合、Ｌｇｒ５陽性細胞からの系統追跡の消失を引き起こす。
【図２Ｏ】図２Ａ～Ｏ：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の消失が、Ｌｇｒ５陽性幹細胞の機能を乱す。（Ｏ）αＬＲＰ６処置は、ＴＡＭでの誘導後に提供された場合、系統追跡に影響を及ぼさない。
【図３Ａ】図３Ａ～Ｈ：Ｌｇｒ５発現は、最初は、Ｎｏｔｃｈ遮断によって抑制され、時間とともに再構築される。（Ａ）対照の腸におけるＬｇｒ５　ｍＲＮＡ分布を示すインサイツハイブリダイゼーション。
【図３Ｂ】図３Ａ～Ｈ：Ｌｇｒ５発現は、最初は、Ｎｏｔｃｈ遮断によって抑制され、時間とともに再構築される。（Ｂ）対照の腸におけるＬｇｒ５^{ＧＦＰ}（緑色）の発現。
【図３Ｃ】図３Ａ～Ｈ：Ｌｇｒ５発現は、最初は、Ｎｏｔｃｈ遮断によって抑制され、時間とともに再構築される。（Ｃ）Ｌｇｒ５　ｍＲＮＡは、Ｎｏｔｃｈ遮断の７時間後、不在である。
【図３Ｄ】図３Ａ～Ｈ：Ｌｇｒ５発現は、最初は、Ｎｏｔｃｈ遮断によって抑制され、時間とともに再構築される。（Ｄ）Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}は、Ｎｏｔｃｈ遮断の７時間後、不在である。
【図３Ｅ】図３Ａ～Ｈ：Ｌｇｒ５発現は、最初は、Ｎｏｔｃｈ遮断によって抑制され、時間とともに再構築される。（Ｅ）Ｌｇｒ５　ｍＲＮＡは、Ｎｏｔｃｈ遮断の２４時間後、不在である。
【図３Ｆ】図３Ａ～Ｈ：Ｌｇｒ５発現は、最初は、Ｎｏｔｃｈ遮断によって抑制され、時間とともに再構築される。（Ｆ）Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}は、Ｎｏｔｃｈ遮断の２４時間後、不在である。
【図３Ｇ】図３Ａ～Ｈ：Ｌｇｒ５発現は、最初は、Ｎｏｔｃｈ遮断によって抑制され、時間とともに再構築される。（Ｇ）陰窩のＬｇｒ５　ｍＲＮＡは、Ｎｏｔｃｈ遮断の３日後、回復する。
【図３Ｈ】図３Ａ～Ｈ：Ｌｇｒ５発現は、最初は、Ｎｏｔｃｈ遮断によって抑制され、時間とともに再構築される。（Ｈ）陰窩のＬｇｒ５^{ＧＦＰ}は、Ｎｏｔｃｈ遮断の３日後、回復する。
【図４Ａ】図４Ａ～Ｅ：Ｎｏｔｃｈ標的遺伝子でありＩＳＣマーカーであるＯｌｆｍ４は、Ｎｏｔｃｈ遮断に感受性であるが、Ｗｎｔシグナル伝達の減弱化には感受性でない。（Ａ）対照の腸におけるＯｌｆｍ４　ｍＲＮＡ分布を示すインサイツハイブリダイゼーション。
【図４Ｂ】図４Ａ～Ｅ：Ｎｏｔｃｈ標的遺伝子でありＩＳＣマーカーであるＯｌｆｍ４は、Ｎｏｔｃｈ遮断に感受性であるが、Ｗｎｔシグナル伝達の減弱化には感受性でない。（Ｂ～Ｄ）Ｏｌｆｍ４遺伝子発現は、Ｎｏｔｃｈ遮断により抑制される。
【図４Ｃ】図４Ａ～Ｅ：Ｎｏｔｃｈ標的遺伝子でありＩＳＣマーカーであるＯｌｆｍ４は、Ｎｏｔｃｈ遮断に感受性であるが、Ｗｎｔシグナル伝達の減弱化には感受性でない。（Ｂ～Ｄ）Ｏｌｆｍ４遺伝子発現は、Ｎｏｔｃｈ遮断により抑制される。
【図４Ｄ】図４Ａ～Ｅ：Ｎｏｔｃｈ標的遺伝子でありＩＳＣマーカーであるＯｌｆｍ４は、Ｎｏｔｃｈ遮断に感受性であるが、Ｗｎｔシグナル伝達の減弱化には感受性でない。（Ｂ～Ｄ）Ｏｌｆｍ４遺伝子発現は、Ｎｏｔｃｈ遮断により抑制される。

【図４Ｅ】図４Ａ～Ｅ：Ｎｏｔｃｈ標的遺伝子でありＩＳＣマーカーであるＯｌｆｍ４は、Ｎｏｔｃｈ遮断に感受性であるが、Ｗｎｔシグナル伝達の減弱化には感受性でない。（Ｅ）Ｏｌｆｍ４　ｍＲＮＡは、ＬＲＰ６遮断による影響は受けない。
【図４Ｆ】図４Ａ～Ｅ：Ｎｏｔｃｈ標的遺伝子でありＩＳＣマーカーであるＯｌｆｍ４は、Ｎｏｔｃｈ遮断に感受性であるが、Ｗｎｔシグナル伝達の減弱化には感受性でない。（Ｆ）Ｏｌｆｍ４　ｍＲＮＡは、Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６の組み合わせ遮断で処置した陰窩において抑制される。
【図５Ａ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ａ）抗体処置後に対照と比較した遺伝子発現における倍変化。ｍＲＮＡは、単離陰窩から精製した。結果は、平均±標準誤差である。
【図５Ｂ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｂ）対照の陰窩は、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}染色（赤色）を示す。
【図５Ｃ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｃ）Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（赤色）及びＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}（緑色）の組み合わせ染色。
【図５Ｄ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｄ）対照の陰窩は、Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}（緑色）及び増殖性細胞（Ｋｉ６７、赤色）を示す。
【図５Ｅ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｅ）対照の陰窩は、陰窩基底部におけるＷｎｔ標的ＳＯＸ９（赤色）及びＥＰＨＢ３（緑色）の抗体染色を示す。
【図５Ｆ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｆ）Ｎｏｔｃｈ遮断時の７時間の時点で、ＷｎｔレポーターＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}の増加が示される。
【図５Ｇ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｇ）７時間の時点で、対照と比べてＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}の正常な分布が示される。
【図５Ｈ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｈ）Ｎｏｔｃｈ遮断時の７時間の時点で、Ｌｇｒ５ＧＦＰ陽性ＣＢＣは、依然として存在しているが、増殖は停止されている（矢印）。
【図５Ｉ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｉ）Ｎｏｔｃｈ遮断時の７時間の時点で、陰窩基底部におけるＳＯＸ９陽性核の強度の増加が示される（赤色）。
【図５Ｊ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｊ）Ｎｏｔｃｈ遮断時の２４時間の時点で、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}染色の増加が示される。
【図５Ｋ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｋ）Ｎｏｔｃｈ遮断２４時間の時点で、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}染色（緑色）の分布の増加が示される。
【図５Ｌ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｌ）Ｎｏｔｃｈ遮断２４時間の時点で、Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}（緑色）及び増殖性細胞（赤色）は、陰窩基底部にほとんど存在しない。
【図５Ｍ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｍ）Ｎｏｔｃｈ遮断２４時間の時点で、Ｗｎｔ標的であるＳＯＸ９及びＥＰＨＢ３の染色及び分布の増加が示される。（Ｎ、Ｏ）ＬＲＰ６遮断２４時間の時点で、処置陰窩におけるＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（Ｍ、赤色）の不在及びＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現（Ｎ）の消失が示される。
【図５Ｎ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｎ、Ｏ）ＬＲＰ６遮断２４時間の時点で、処置陰窩におけるＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（Ｍ、赤色）の不在及びＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現（Ｎ）の消失が示される。（Ｎ）の矢印は、陰窩基底部に残存するＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現を示す。

【図５Ｏ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｎ、Ｏ）ＬＲＰ６遮断２４時間の時点で、処置陰窩におけるＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（Ｍ、赤色）の不在及びＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現（Ｎ）の消失が示される。（Ｎ）の矢印は、陰窩基底部に残存するＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現を示す。

【図５Ｐ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｐ）ＬＲＰ６遮断２４時間の時点で、Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}（緑色）の不在とＣＢＣにおけるＫｉ６７の正常な分布（矢印）が示される。

【図５Ｑ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｑ）ＬＲＰ遮断２４時間の時点で、Ｗｎｔ標的ＳＯＸ９及びＥＰＨＢ３のほぼ完全な下方制御が示される。

【図５Ｒ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｒ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６の組み合わせ遮断７時間の時点で、Ｎｏｔｃｈ遮断単独（Ｅ）と比較して、低減されたＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}の分布が示される。

【図５Ｓ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｓ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６組み合わせ遮断７時間の時点で、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現パターンの救済が示される。

【図５Ｔ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｔ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６組み合わせ遮断７時間の時点で、陰窩基底部におけるＬｇｒ５^{ＧＦＰ}発現の消失とＫｉ６７陽性細胞の分布の救済が示される。

【図５Ｕ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｕ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６組み合わせ遮断７時間の時点で、Ｗｎｔ標的遺伝子Ｓｏｘ９及びＥｐｈＢ３が下方制御されたままであることが示される。

【図５Ｖ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｖ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６組み合わせ遮断２４時間の時点で、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}発現が（Ｉ）と比べて低減されていることが示される。

【図５Ｗ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｗ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６組み合わせ遮断２４時間の時点で、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現が（Ｊ）と比べて低減されていることが示される。

【図５Ｘ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｘ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６組み合わせ遮断２４時間の時点で、ＣＢＣ（矢印）を含むＫｉ６７陽性細胞の救済された分布が示される。

【図５Ｙ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｙ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６組み合わせ遮断２４時間の時点で、Ｗｎｔ標的遺伝子Ｓｏｘ９及びＥｐｈＢ３が下方制御されたままであることが示される。

【図５Ｚ】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｚ）Ｎｏｔｃｈ遮断抗体で処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔ標的遺伝子発現の相対レベル。

【図５Ｚ－１】図５Ａ～Ｚ－１：Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御をもたらす。（Ｚ－１）Ｎｏｔｃｈ遮断抗体で処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおいてＷｎｔ５ａ、Ｗｎｔ９ｂ、及びＲｓｐｏ４レベルが増加する。

【図６Ａ】図６Ａ～Ｄ：ＣＢＣは、Ｎｏｔｃｈの遮断の間に分泌細胞へと変換される。（Ａ）Ｎｏｔｃｈ遮断の間にＬｇｒ５発現細胞から導出されたＲＦＰ陽性細胞。

【図６Ｂ】図６Ａ～Ｄ：ＣＢＣは、Ｎｏｔｃｈの遮断の間に分泌細胞へと変換される。（Ｂ）タモキシフェンでの誘導前にαＮ１／Ｎ２を注入した場合のＲＦＰ陽性細胞とリゾチーム発現分泌細胞（緑色）との重複を合わせたパネル）。

【図６Ｃ】図６Ａ～Ｄ：ＣＢＣは、Ｎｏｔｃｈの遮断の間に分泌細胞へと変換される。（Ｃ）Ｎｏｔｃｈ遮断の間にＬｇｒ５発現細胞から導出されたＲＦＰ陽性細胞。

【図６Ｄ】図６Ａ～Ｄ：ＣＢＣは、Ｎｏｔｃｈの遮断の間に分泌細胞へと変換される。（Ｄ）タモキシフェンでの誘導後にαＮ１／Ｎ２を注入した場合のＲＦＰ陽性細胞とリゾチーム発現分泌細胞（緑色）との重複を合わせたパネル）。

【図７Ａ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ａ）増殖性細胞（Ｋｉ６７、茶色）及びアルシアンブルーで染色された杯細胞を示す対照の回腸。
【図７Ｂ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ｂ）Ｎｏｔｃｈ遮断により、杯細胞異形成が引き起こされる。陰窩におけるアルシアンブルーで染色された杯細胞の存在の増加は、増殖性細胞の消失と同時に発生する。
【図７Ｃ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ｃ）αＬＲＰ６処置により、杯細胞または増殖性細胞の分布の有意な変化はもたらされない。
【図７Ｄ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ｄ）αＮ１／Ｎ２及びαＬＲＰ６での組み合わせ処置は、Ｎｏｔｃｈ遮断単独に伴う増殖異常及び杯細胞の異形成を救済する。
【図７Ｅ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ｅ）タモキシフェン（ＴＡＭ）での誘導７日後に完全に標識化された陰窩及び絨毛を伴う、Ｌｇｒ５$^{CreER/+}$；Ｒｏｓａ$^{RFP/+}$マウスを用いた系統追跡実験。差し込み図は、陰窩基底部におけるＬｇｒ５^{GFP}の発現を示す。
【図７Ｆ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ｆ）αＮ１／Ｎ２及びαＬＲＰ６での組み合わせ処置は、Ｌｇｒ５陽性幹細胞からの系統追跡事象の回復により示されるように、幹細胞活性を救済する。差し込み図は、Ｌｇｒ５^{GFP}発現が抑制された、代表的な完全に標識化された陰窩を示す。
【図７Ｇ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ｇ）Ｎｏｔｃｈ遮断により、杯細胞異形成が引き起こされる。
【図７Ｈ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ｈ）αＮ１／Ｎ２及びＦＺＤ８ＣＲＤでの組み合わせ処置は、増殖異常及び杯細胞異形成を救済する。
【図７Ｉ】図７Ａ～Ｉ：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成及びＩＳＣ活性を救済する。（Ｉ）αＮ１／Ｎ２動物（茶色の線）及びαＮ１／Ｎ２＋ＦＺＤ８ＣＲＤ動物（緑色の線）の生存曲線。
【図８Ａ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ａ）Ａｘｉｎ２^{LacZ}の正常な分布を示す対照の陰窩。
【図８Ｂ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｂ）Ｍａｔｈ１^{GFP}の正常な分布を示す対照の陰窩。
【図８Ｃ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｃ）Ｎｏｔｃｈ遮断は２４時間時点で、Ａｘｉｎ２^{LacZ}の増加を示す。
【図８Ｄ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｄ）Ｎｏｔｃｈ遮断は２４時間の時点で、Ｍａｔｈ１^{GFP}の増加を示す（合同チャネル）。
【図８Ｅ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｅ）ＦＺＤ８ＣＲＤ処置は、Ａｘｉｎ２^{LacZ}及びＭａｔｈ１の発現を抑制する。
【図８Ｆ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｆ）ＦＺＤ８ＣＲＤ処置は、Ｍａｔｈ１^{GFP}を抑制する（合同パネル）。

【図８Ｇ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｇ）αＮ１／Ｎ２及びＦＺＤ８ＣＲＤによる共処置は、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（合同パネル）を対照と同様のパターンに回復させる。

【図８Ｈ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｈ）αＮ１／Ｎ２及びＦＺＤ８ＣＲＤによる共処置は、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}（合同パネル）を対照と同程度のパターンに回復させる。

【図８Ｉ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｉ）分泌前駆細胞におけるＤｌｌ４（緑色）及びＭａｔｈ１（赤色）を示す対照陰窩。

【図８Ｊ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｊ）Ｄｌｌ４（緑色）及びＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（Ｗｎｔシグナル伝達、赤色）が共発現していることを示す対照陰窩。

【図８Ｋ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｋ）７時間時点で，Ｎｏｔｃｈ遮断は、陰窩／絨毛の移行部を超えて延在するＭａｔｈ１の増加を示す（赤色、星印）。

【図８Ｌ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｌ）７時間時点で、Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｄｌｌ４染色（緑色）と同時に発生しているＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（Ｗｎｔシグナル伝達、赤色）の増加を示す。

【図８Ｍ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｍ）７時間時点で、Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６遮断は、Ｍａｔｈ１（赤色）及びＤｌｌ４（緑色）の染色分布の増加を示す。

【図８Ｎ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｎ）７時間時点で、Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６遮断は、Ｄｌｌ４（緑色）と同時に発生するＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（赤色）の上昇したレベルを示す。

【図８Ｏ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｏ）２４時間時点で、Ｎｏｔｃｈ遮断は、Ｄｌｌ４と同時に発生するＭａｔｈ１（赤色）の大幅な増加を示す。

【図８Ｐ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｐ）Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}発現は、Ｄｌｌ４及びＭａｔｈ１（図Ｇに示される）と相関する。

【図８Ｑ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｑ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６遮断は、Ｍａｔｈ１（赤色）及びＤｌｌ４発現（緑色）を２４時間までに正常なレベルに救済する。

【図８Ｒ】図８Ａ～Ｒ：ＦＺＤ８ＣＲＤによる処置は、Ｗｎｔシグナル伝達及び分泌細胞分化を抑制し、Ｄｌｌ４発現は、分泌細胞分化の増加と相関する。（Ｒ）Ｎｏｔｃｈ／ＬＲＰ６遮断は、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}（赤色）及びＤｌｌ４（緑色）の発現を２４時間までに正常なレベルに救済する。

【図９Ａ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ａ、Ｂ）野生型十二指腸（Ａ）及びＮｏｔｃｈ抗体で２４時間処置した野生型十二指腸（Ｂ）におけるリゾチーム染色。

【図９Ｂ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷ

ｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ａ、Ｂ）野生型十二指腸（Ａ）及びＮｏｔｃｈ抗体で２４時間処置した野生型十二指腸（Ｂ）におけるリゾチーム染色。
【図９Ｃ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｃ）野生型と比較した、処置（３日間のＮｏｔｃｈ抗体処置）及び対照Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスの十二指腸におけるＤｅｆａ１レベル。
【図９Ｄ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｄ～Ｆ）野生型、未処置Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウス、及び３日間Ｎｏｔｃｈ抗体で処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスの十二指腸におけるＳＯＸ９染色。
【図９Ｅ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｄ～Ｆ）野生型、未処置Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウス、及び３日間Ｎｏｔｃｈ抗体で処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスの十二指腸におけるＳＯＸ９染色。
【図９Ｆ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｄ～Ｆ）野生型、未処置Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウス、及び３日間Ｎｏｔｃｈ抗体で処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスの十二指腸におけるＳＯＸ９染色。
【図９Ｇ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。
【図９Ｈ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｈ～Ｊ）野生型、未処置Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウス、及び３日間Ｎｏｔｃｈ抗体で処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスの十二指腸におけるＫｉ６７染色。
【図９Ｉ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｈ～Ｊ）野生型、未処置Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウス、及び３日間Ｎｏｔｃｈ抗体で処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスの十二指腸におけるＫｉ６７染色。
【図９Ｊ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｈ～Ｊ）野生型、未処置Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウス、及び３日間Ｎｏｔｃｈ抗体で処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスの十二指腸におけるＫｉ６７染色。
【図９Ｋ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｋ）３日間のＮｏｔｃｈで処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスのＷｎｔアイソフォームレベルを未処置と比較したもの。
【図９Ｌ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｌ）３日間のＮｏｔｃｈで処置したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスのＲスポンジン１～３のレベルを未処置と比較したもの。
【図９Ｍ】図９Ａ～Ｍ：Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおけるＷｎｔシグナル伝達の上方制御。（Ｍ）３日間Ｎｏｔｃｈで処置した野生型マウスにおけるＷｎｔ５ａ、Ｗｎｔ９ｂ、及びＲｓｐｏ４のレベルを野生型未処置と比較したもの。
【発明を実施するための形態】
【００２９】
Ｉ．定義
本明細書の目的で「アクセプターヒトフレームワーク」とは、以下に定義されるように、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに由来する軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）フレームワークまたは重鎖可変ドメイン（ＶＨ）フレームワークのアミノ酸配列を含む、フレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレームワークま

たはヒトコンセンサスフレームワークに「由来する」アクセプターヒトフレームワークは、それらと同じアミノ酸配列を含み得るか、またはアミノ酸配列の変化を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アミノ酸変化の数は、１０個以下、９個以下、８個以下、７個以下、６個以下、５個以下、４個以下、３個以下、または２個以下である。いくつかの実施形態では、ＶＬアクセプターヒトフレームワークは、配列が、ＶＬヒト免疫グロブリンフレームワーク配列またはヒトコンセンサスフレームワーク配列と同一である。

【００３０】

「親和性」とは、分子の単一の結合部位（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との非共有結合による相互作用の合計の強度を指す。別途示されない限り、本明細書に使用される際、「結合親和性」とは、固有の結合親和性を指し、これは、結合対のメンバー（例えば、抗体と抗原）の間で１：１の相互作用を反映する。分子Ｘとそのパートナー Ｙとの親和性は、一般に、解離定数（Ｋｄ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含む、当該技術分野で既知の一般的な方法によって測定することができる。結合親和性の測定に関する特定の例証的及び例示的な実施形態は、以下に記載される。

【００３１】

「親和性成熟」抗体とは、１つ以上の超可変領域（ＨＶＲ）に１つ以上の改変を有する（そのような改変を有さない親抗体と比較して）抗体を指し、そのような改変は、抗原に対する抗体の親和性に改善をもたらす。

【００３２】

本明細書に使用される「緩和する」または「緩和」という用語は、Ｎｏｔｃｈ経路阻害とに伴う有害事象または毒性といった状態の低減を指す。ある状態の発生または重症度が少なくとも１０％低減された場合には、その状態は緩和されたと見なされる。いくつかの実施形態では、状態の発生または重症度は、少なくとも１５％、または少なくとも２０％、または少なくとも２５％、または少なくとも３０％、または少なくとも３５％、または少なくとも４０％、または少なくとも５０％、または少なくとも６０％、または少なくとも７０％、または少なくとも８０％、または少なくとも９０％低減される。

【００３３】

「抗Ｄｅｌｔａ様（ＤＬＬ）抗体」及び「Ｄｅｌｔａ様（ＤＬＬ）に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＤＬＬを標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＤＬＬ１、ＤＬＬ４、またはＤＬＬ１及びＤＬＬ４（ＤＬＬ１／４）に結合することができる抗体である。一実施形態において、抗ＤＬＬ抗体が無関係の非ＤＬＬタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）によって測定したときに、その抗体のＤＬＬへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、ＤＬＬに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．１ｎＭ以下、０．０１ｎＭ以下、または０．００１ｎＭ以下（例えば、10^{-8} Ｍ以下、例えば10^{-8} Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、異なる種に由来するＤＬＬ間で保存されるＪａｇｇｅｄのエピトープに結合する。「抗ＤＬＬ１抗体」及び「ＤＬＬ１に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＤＬＬ１を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＤＬＬ１に結合することができる抗体を指す。「抗ＤＬＬ４抗体」及び「ＤＬＬ４に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＤＬＬ４を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＤＬＬ４に結合することができる抗体を指す。「抗ＤＬＬ１／４抗体」及び「ＤＬＬ１／４に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＤＬＬ１及びＤＬＬ４を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＤＬＬ１及びＤＬＬ４に結合することができる抗体を指す。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、ＤＬＬ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗ＤＬＬ抗体は、アンタゴニスト抗ＤＬＬ抗体と称されてもよい。限定されない例示的な抗ＤＬＬ抗体は、例えば、米国特許第７，８０３，３７７号、米国公開第２０１０／０１９６３８５号、同第２

０１４／００９３５２１号、同第２０１３／０３２３２４８号、及び同第２０１３／０１６４２９５号に記載されている。

【００３４】

「抗Ｊａｇｇｅｄ抗体」及び「Ｊａｇｇｅｄに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＪａｇｇｅｄを標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＪａｇｇｅｄ１、Ｊａｇｇｅｄ２、またはＪａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２（「Ｊａｇｇｅｄ１／２」）に結合することができる抗体を指す。一実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体が無関係の非Ｊａｇｇｅｄタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）によって測定したときに、その抗体のＪａｇｇｅｄへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｊａｇｇｅｄに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．１ｎＭ以下、０．０１ｎＭ以下、または０．００１ｎＭ以下（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、異なる種に由来するＪａｇｇｅｄ間で保存されるＪａｇｇｅｄのエピトープに結合する。「抗Ｊａｇｇｅｄ１抗体」及び「Ｊａｇｇｅｄ１に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＪａｇｇｅｄ１を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＪａｇｇｅｄ１に結合することができる抗体を指す。「抗Ｊａｇｇｅｄ２抗体」及び「Ｊａｇｇｅｄ２に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＪａｇｇｅｄ２を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＪａｇｇｅｄ１に結合することができる抗体を指す。「抗Ｊａｇｇｅｄ１／２抗体」及び「Ｊａｇｇｅｄ１／２に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＪａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＪａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２に結合することができる抗体を指す。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、Ｊａｇｇｅｄ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、アンタゴニスト抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と称されてもよい。限定されない例示的な抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、例えば、米国公開第２０１４００１０８１０号（抗Ｊａｇｇｅｄ１／２抗体）、同第２０１２／０３０１４８９号、同第２００８／０３１７７６０号、及びＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載されている。

【００３５】

「抗Ｎｏｔｃｈ抗体」または「Ｎｏｔｃｈに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＮｏｔｃｈを標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＮｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、Ｎｏｔｃｈ３、及びＮｏｔｃｈ４のうちの１つ以上に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｎｏｔｃｈ抗体が無関係の非Ｎｏｔｃｈタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＮｏｔｃｈへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＮｏｔｃｈ間で保存されるＮｏｔｃｈのエピトープに結合する。「抗Ｎｏｔｃｈ抗体」という用語には、抗Ｎｏｔｃｈ　ＮＲＲ抗体、及びＥＧＦ様反復ドメイン等のＮｏｔｃｈの他の領域に結合する抗体が含まれる。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、アンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ抗体と称されてもよい。「抗Ｎｏｔｃｈ抗体」という用語には、１つを上回るＮｏｔｃｈに結合する抗体を含め、抗Ｎｏｔｃｈ１抗体、抗Ｎｏｔｃｈ２抗体、抗Ｎｏｔｃｈ３抗体、及び抗Ｎｏｔｃｈ４抗体が含まれる。

【００３６】

「抗Ｎｏｔｃｈ１抗体」または「Ｎｏｔｃｈ１に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＮｏｔｃｈ１を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＮｏｔｃｈ１に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｎｏｔｃｈ

１抗体が無関係の非Ｎｏｔｃｈタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＮｏｔｃｈ１への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ１に結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ１抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＮｏｔｃｈ間で保存されるＮｏｔｃｈのエピトープに結合する。「抗Ｎｏｔｃｈ１抗体」という用語には、抗Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ抗体、及びＥＧＦ様反復ドメイン等のＮｏｔｃｈ１の他の領域に結合する抗体が含まれる。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ１抗体は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ１抗体は、アンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ１抗体と称されてもよい。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ１抗体は、Ｎｏｔｃｈ１と、Ｎｏｔｃｈ２及び／またはＮｏｔｃｈ３といった少なくとも１つの他のＮｏｔｃｈとに結合する。限定されない例示的なアンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ１抗体は、例えば、米国特許第８，４０４，２３７号、同第８，０８８，６１７号、同第８，４３５，５１３号、同第８，４６０，６６１号、米国公開第２０１３／０２６６５９４号、同第２０１２／０２１３７８６号、同第２０１１／０３１１５５２号、同第２００９／０２５８０２６号、同第２０１２／００９３８１３号に記載されている。ＥＧＦ様反復ドメインに結合する限定されない例示的な抗Ｎｏｔｃｈ１抗体は、例えば、米国特許第８，０８８，６１７号、同第８，４６０，６６１号、同第８，４０４，２３７号に記載されている。

【００３７】

「抗Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ抗体」または「Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＮｏｔｃｈ１を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＮｏｔｃｈ１　ＮＲＲに結合することができる抗Ｎｏｔｃｈ１抗体を指す。好ましくは、抗Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ抗体が無関係の非Ｎｏｔｃｈタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＮｏｔｃｈ１　ＮＲＲへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＮｏｔｃｈ間で保存されるＮｏｔｃｈのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ抗体は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ抗体は、アンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ抗体と称されてもよい。限定されない例示的なアンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ抗体は、例えば、米国特許第８，４３５，５１３号、及び米国公開第２０１３／０２６６５９４号、同第２０１２／０２１３７８６号、同第２００９／０２５８０２６号、同第２０１２／００９３８１３号に記載されている。

【００３８】

「抗Ｎｏｔｃｈ２抗体」または「Ｎｏｔｃｈ２に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＮｏｔｃｈ２を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＮｏｔｃｈ２に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｎｏｔｃｈ２抗体が無関係の非Ｎｏｔｃｈタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＮｏｔｃｈ２への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ２に結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ２抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＮｏｔｃｈ間で保存されるＮｏｔｃｈのエピトープに結合する。「抗Ｎｏｔｃｈ２抗体」という用語には、抗Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ抗体、及びＥＧＦ様反復ドメイン等のＮｏｔｃｈ２の他の領域に結合する抗体が含まれる。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ２抗体は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ２抗体は、アンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ２抗体と

称されてもよい。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ２抗体は、Ｎｏｔｃｈ２と、Ｎｏｔｃｈ１及び／またはＮｏｔｃｈ３といった少なくとも１つの他のＮｏｔｃｈに結合する。限定されない例示的なアンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ２抗体は、例えば、米国特許第８，４２５，９０３号及び同第８，２２６，９４３号（抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体）、同第８，４０４，２３９号、同第８，２０６，７１３号、同第７，９１９，０９２号、ならびに米国公開第２０１３／０３２３２６６号（抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体）に記載されている。ＥＧＦ様反復ドメインに結合する非限定的な例示的抗Ｎｏｔｃｈ２抗体は、米国特許第８，４２５，９０３号及び同第８，２２６，９４３号（抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体）、同第８，２０６，７１３号、同第７，９１９，０９２号、同第８，４０４，２３９号、ならびに米国公開第２０１３／０３２３２６６号（抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体）、同第２０１０／００８０８０８号に記載されている。

【００３９】

「抗Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ抗体」または「Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＮｏｔｃｈ２を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＮｏｔｃｈ２　ＮＲＲに結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ抗体抗体が無関係の非Ｎｏｔｃｈタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＮｏｔｃｈ２　ＮＲＲへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＮｏｔｃｈ間で保存されるＮｏｔｃｈのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ抗体は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ抗体は、アンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ抗体と称されてもよい。限定されない例示的なアンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ抗体は、例えば、米国特許第８，４０４，２３９号及び米国公開第２０１０／００８０８０８号に記載されている。

【００４０】

「抗Ｎｏｔｃｈ３抗体」または「Ｎｏｔｃｈ３に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＮｏｔｃｈ３を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＮｏｔｃｈ３に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｎｏｔｃｈ３抗体が無関係の非Ｎｏｔｃｈタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＮｏｔｃｈ３への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ３に結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ３抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＮｏｔｃｈ間で保存されるＮｏｔｃｈのエピトープに結合する。「抗Ｎｏｔｃｈ３抗体」という用語には、抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ抗体、及びＥＧＦ様反復ドメイン等のＮｏｔｃｈ３の他の領域に結合する抗体が含まれる。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ３抗体は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ３抗体は、アンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ３抗体と称されてもよい。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ３抗体は、Ｎｏｔｃｈ３と、Ｎｏｔｃｈ１及び／またはＮｏｔｃｈ２といった少なくとも１つの他のＮｏｔｃｈに結合する。限定されない例示的なアンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ３抗体は、例えば、米国特許第７，９９４，２８５号、同第７，９３５，７９１号、同第８，５１３，３８８号、同第８，３２９，８６８号、同第８，１４８，１０６号、同第８，４２５，９０３号、及び同第８，２２６，９４３号（抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体）、米国公開第２０１２／０３２８６０８号、同第２０１３／０３２３２６６号（抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体）、同第２０１３／０３２３２５７号に記載されている。ＥＧＦ様反復ドメインに結合する限定されない例示的な抗Ｎｏｔｃｈ３抗体は、例えば、米国特許第８，５１３，３８８号、同第８，４２

５，９０３号、及び同第８，２２６，９４３号（抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体）、ならびに米国公開第２０１３／０３２３２６６号（抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体）、同第２０１３／０３２３２５７号に記載されている。

【００４１】

「抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ抗体」または「Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＮｏｔｃｈ３を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＮｏｔｃｈ３　ＮＲＲに結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ抗体抗体が無関係の非Ｎｏｔｃｈタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＮｏｔｃｈ３　ＮＲＲへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＮｏｔｃｈ間で保存されるＮｏｔｃｈのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ抗体は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ抗体は、アンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ抗体と称されてもよい。限定されない例示的なアンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ抗体は、例えば、米国特許第７，９３５，７９１号、米国公開第２０１２／０３２８６０８号に記載されている。

【００４２】

「抗Ｎｏｔｃｈ４抗体」または「Ｎｏｔｃｈ４に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＮｏｔｃｈ４を標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＮｏｔｃｈ４に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｎｏｔｃｈ４抗体が無関係の非Ｎｏｔｃｈタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＮｏｔｃｈ４への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ４に結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ４抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＮｏｔｃｈ間で保存されるＮｏｔｃｈのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ４抗体は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ４抗体は、アンタゴニスト抗Ｎｏｔｃｈ４抗体と称されてもよい。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ４抗体は、Ｎｏｔｃｈ４と、少なくとも１つの他のＮｏｔｃｈとに結合する。

【００４３】

「抗ＬＲＰ抗体」または「ＬＲＰに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＬＲＰを標的とするのに有用となるように、十分な親和性で低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質（ＬＲＰ）に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗ＬＲＰ抗体が無関係の非ＬＲＰタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＬＲＰへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、ＬＲＰに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＬＲＰ間で保存されるＬＲＰのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、ＬＲＰ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗ＬＲＰ抗体は、アンタゴニスト抗ＬＲＰ抗体と称されてもよい。「抗ＬＲＰ抗体」という用語には、抗ＬＲＰ５抗体及び抗ＬＲＰ６抗体、ならびにＬＲＰ５とＬＲＰ６の両方に結合する抗体（抗ＬＲＰ５／６抗体）が含まれるがこれらに限定されない。限定されない例示的なアンタゴニスト抗ＬＲＰ抗体は、例えば、米国公開第２０１３／０１８３３２０号、同第２０１１／０２５６１２７号、同第２０１１／０２４３９６３号、同第２０１３／００６４８２３号、及び同第２０１２／０２７６０８９号（抗ＬＲＰ

５／６抗体）に記載されている。
【００４４】
「抗ＬＲＰ５抗体」または「ＬＲＰ５に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＬＲＰ５を標的とするのに有用となるように、十分な親和性で低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質（ＬＲＰ）５に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗ＬＲＰ５抗体が無関係の非ＬＲＰタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＬＲＰ５への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、ＬＲＰ５に結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗ＬＲＰ５抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＬＲＰ５間で保存されるＬＲＰのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ５抗体は、ＬＲＰ５活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗ＬＲＰ５抗体は、アンタゴニスト抗ＬＲＰ５抗体と称されてもよい。限定されない例示的なアンタゴニスト抗ＬＲＰ５抗体は、例えば、米国公開第２０１３／０１８３３２０号に記載されている。
【００４５】
「抗ＬＲＰ６抗体」または「ＬＲＰ６に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＬＲＰ６を標的とするのに有用となるように、十分な親和性で低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質（ＬＲＰ）６に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗ＬＲＰ６抗体が無関係の非ＬＲＰタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＬＲＰ６への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、ＬＲＰ６に結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗ＬＲＰ６抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＬＲＰ６間で保存されるＬＲＰ６のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ６抗体は、ＬＲＰ６活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗ＬＲＰ６抗体は、アンタゴニスト抗ＬＲＰ６抗体と称されてもよい。いくつかの実施形態では、抗ＬＲＰ６抗体は、二重特異性抗体である。限定されない例示的なアンタゴニスト抗ＬＲＰ６抗体は、例えば、米国公開第２０１１／０２５６１２７号、同第２０１１／０２４３９６３号に記載されている。
【００４６】
「抗Ｗｎｔ抗体」または「Ｗｎｔに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＷｎｔを標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＷｎｔに結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｗｎｔ抗体が無関係の非Ｗｎｔタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＷｎｔへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｗｎｔに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＷｎｔ間で保存されるＷｎｔのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体は、Ｗｎｔ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｗｎｔ抗体は、アンタゴニスト抗Ｗｎｔ抗体と称されてもよい。いくつかの実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体は、Ｗｎｔ１、Ｗｎｔ２、Ｗｎｔ２Ｂ、Ｗｎｔ３、Ｗｎｔ３Ａ、Ｗｎｔ４、Ｗｎｔ５Ａ、Ｗｎｔ５Ｂ、Ｗｎｔ６、Ｗｎｔ７Ａ、Ｗｎｔ７Ｂ、Ｗｎｔ８Ａ、Ｗｎｔ８Ｂ、Ｗｎｔ９Ａ、Ｗｎｔ９Ｂ、Ｗｎｔ１０Ａ、Ｗｎｔ１０Ｂ、Ｗｎｔ１１、及びＷｎｔ１６から選択される１つ以上のＷｎｔタンパク質に結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体は、Ｗｎｔ１、Ｗｎｔ２、Ｗｎｔ２Ｂ、Ｗｎｔ３、Ｗｎｔ３Ａ、Ｗｎｔ７Ａ、Ｗｎｔ７Ｂ、Ｗｎｔ８Ａ、Ｗｎｔ８Ｂ、Ｗｎｔ１０Ａ、及びＷｎｔ１０Ｂから選択される１つ以上のＷｎｔタンパク質に結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体は、Ｗｎｔ３、Ｗｎｔ３Ａ、Ｗｎｔ５Ａ、Ｗｎｔ５Ｂ、及びＷｎｔ９Ｂから選択される１つ以上のＷｎｔタンパ

ク質に結合する。限定されない例示的な抗Ｗｎｔ抗体は、例えば、米国公開第２０１３／００４５２０９号に記載されている。

【００４７】

「抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体」または「Ｆｒｉｚｚｌｅｄに結合する抗体」または「抗Ｆｚｄ抗体」または「Ｆｚｄに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＦｒｉｚｚｌｅｄを標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＦｒｉｚｚｌｅｄ（またはＦｚｄ）に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体が無関係の非Ｆｒｉｚｚｌｅｄタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＦｒｉｚｚｌｅｄへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｆｒｉｚｚｌｅｄに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＦｒｉｚｚｌｅｄ間で保存されるＦｒｉｚｚｌｅｄのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、アンタゴニスト抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体と称されてもよい。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ３、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ６、Ｆｚｄ７、Ｆｚｄ８、Ｆｚｄ９、及びＦｚｄ１０から選択される１つ以上のＦｒｉｚｚｌｅｄタンパク質に結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、Ｆｚｄ７及び／またはＦｚｄ８に結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７、及び／またはＦｚｄ８に結合する。限定されない例示的なアンタゴニスト抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、米国特許第７，９８２，０１３号、同第８，５０７，４４２号（Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７、及びＦｚｄ８）、ならびに米国公開第２０１３／０２９５１０６号、同第２０１２／００２７７７８号、同第２０１３／００９５１０４号（Ｆｚｄ１０）に記載されている。

【００４８】

「抗ＲＳＰＯ抗体」または「ＲＳＰＯに結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＲＳＰＯを標的とするのに有用となるように、十分な親和性でＲ－スポンジンタンパク質（ＲＳＰＯ）に結合することができる抗体を指す。好ましくは、抗ＲＳＰＯ抗体が無関係の非ＲＳＰＯタンパク質に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（ＲＩＡ）により測定したときに、その抗体のＲＳＰＯへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、ＲＳＰＯに結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、または０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、異なる種、例えば、齧歯類（マウス、ラット）及び霊長類に由来するＲＳＰＯ間で保存されるＲＳＰＯのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＲＳＰＯ活性を阻害する。いくつかのそのような実施形態では、抗ＲＳＰＯ抗体は、アンタゴニスト抗ＲＳＰＯ抗体と称されてもよい。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＲＳＰＯ１、ＲＳＰＯ２、及びＲＳＰＯ３から選択される少なくとも１つのＲＳＰＯに結合する。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＲＳＰＯ１に結合する。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＲＳＰＯ２及びＲＳＰＯ３に結合する。いくつかの実施形態では、抗ＲＳＰＯ抗体は、二重特異性抗体である。限定されない例示的なアンタゴニスト抗ＲＳＰＯ抗体は、米国公開第２０１３／０２０９４７３号、ＰＣＴ公開第　２０１４／０１２００７号、米国特許第８，８０２，０９７号に記載されている。

【００４９】

本明細書において「抗体」という用語は、その最も広義の意味で使用され、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び所望される抗原結合活性を呈する限りは抗体フラグメントを含むがこれらに限定されない、様々な抗体構造体を包含する。

【００５０】
「遮断」抗体または「アンタゴニスト」抗体は、結合した抗原の生物学的活性を（部分的にまたは完全にのいずれかで）有意に阻害するものである。
【００５１】
「抗体フラグメント」は、インタクトな抗体が結合する抗原に結合する、インタクトな抗体の一部分を含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体フラグメントの例としては、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ダイアボディ、直鎖抗体、一本鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）、ならびに抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が挙げられるがこれらに限定されない。
【００５２】
基準抗体と「同じエピトープに結合する抗体」とは、競合アッセイにおいて、基準抗体がその抗原に結合するのを５０％以上遮断する抗体を指し、逆に、基準抗体は、競合アッセイにおいて抗体がその抗原に結合するのを５０％以上遮断する。例示的な競合アッセイは、本明細書に提供される。
【００５３】
「キメラ」抗体という用語は、重鎖及び／または軽鎖の一部分が、特定の源または種に由来し、残りの重鎖及び／または軽鎖が、異なる源または種に由来する、抗体を指す。
【００５４】
抗体の「クラス」は、その重鎖が有する定常ドメインまたは定常領域の種類を指す。ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭの５つの主要な抗体のクラスがあり、これらのうちのいくつかは、さらに、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、ＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$、ＩｇＡ$_1$、及びＩｇＡ$_2$に分類することができる。様々なクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、δ、ε、γ、及びμと称される。
【００５５】
本明細書に使用される「細胞毒性剤」という用語は、細胞機能を阻害もしくは防止し、細胞の死もしくは破壊を引き起こす、物質を指す。細胞毒性剤としては、放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及びＬｕの放射性同位体）、化学療法剤または化学療法薬（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシン、もしくは他の挿入剤）、成長阻害剤、核酸分解酵素等の酵素及びそのフラグメント、構成物質、細菌、真菌、植物、もしくは動物に由来する小分子毒素または酵素活性毒素（それらのフラグメント及び／もしくは変異型を含む）、ならびに以下に記載される様々な抗腫瘍剤または抗癌剤が挙げられるがこれらに限定されない。
【００５６】
本明細書に使用される「Ｄｅｌｔａ様」または「ＤＬＬ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＤＬＬを指す。この用語は、処理されていない「全長」のＤＬＬ、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＤＬＬを包含する。この用語または、天然に存在するＤＬＬ変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。限定されない例示的なヒトＤＬＬ１は、配列番号１７に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号１７のアミノ酸１８～７２３）。限定されない例示的なヒトＤＬＬ４は、配列番号１８に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号１８のアミノ酸２７～６８５）。
【００５７】
「エフェクター機能」とは、抗体のアイソタイプによって多様である、抗体のＦｃ領域に帰属する生物学的活性を指す。抗体のエフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合及び補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）、Ｆｃ受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞毒性（ＡＤ

ＣＣ）、ファゴサイトーシス、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）の下方制御、ならびにＢ細胞活性化が挙げられる。

【００５８】

ある薬剤、例えば薬学的製剤の「有効量」とは、必要とされる投薬量及び期間で、所望される治療結果または予防結果を達成するのに有効な量を指す。

【００５９】

本明細書における「Ｆｃ領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部分を含む免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するために使用される。この用語には、天然の配列のＦｃ領域及び変異型Ｆｃ領域が含まれる。一実施形態において、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、Ｃｙｓ２２６から、またはＰｒｏ２３０から、重鎖のカルボキシル末端まで延びている。しかしながら、Ｆｃ領域のＣ末端リジン（Ｌｙｓ４４７）は、存在してもしなくてもよい。本明細書に別途明記されない限り、Ｆｃ領域または定常領域のアミノ酸残基の付番は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ，１９９１に記載される、ＥＵインデクスとも称されるＥＵ付番系に従う。

【００６０】

「フレームワーク」または「ＦＲ」とは、超可変領域（ＨＶＲ）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのＦＲは、通常、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及びＦＲ４の４つのＦＲドメインからなる。したがって、ＨＶＲ及びＦＲ配列は、通常、ＶＨ（またはＶＬ）において以下の順序で現れる：ＦＲ１－Ｈ１（Ｌ１）－ＦＲ２－Ｈ２（Ｌ２）－ＦＲ３－Ｈ３（Ｌ３）－ＦＲ４。

【００６１】

本明細書に使用される「Ｆｒｉｚｚｌｅｄ」または「Ｆｚｄ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＦｚｄを指す。この用語は、処理されていない「全長」のＦｚｄ、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＦｚｄを包含する。この用語または、天然に存在するＦｚｄ変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。限定されない例示的なヒトＦｚｄ７は、配列番号１９に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号１９のアミノ酸３３～５７４）。限定されない例示的なヒトＦｚｄ８は、配列番号２０に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号２０のアミノ酸２８～６９４）。

【００６２】

「可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ」、「Ｆｒｉｚｚｌｅｄ ＥＣＤ」、「Ｆｒｉｚｚｌｅｄトラップ」、及び「Ｆｒｉｚｚｌｅｄデコイ」という用語は、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを欠き、Ｗｎｔに結合する能力を保持する、Ｆｚｄタンパク質のフラグメントを指して本明細書に互換的に使用される。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄは、Ｗｎｔ１、Ｗｎｔ２、Ｗｎｔ２ｂ、Ｗｎｔ３、Ｗｎｔ３ａ、Ｗｎｔ７ａ、Ｗｎｔ７ｂ、Ｗｎｔ８ａ、Ｗｎｔ８ｂ、Ｗｎｔ１０ａ、及びＷｎｔ１０ｂから選択される１つ以上、２つ以上、３つ以上、または４つ以上のヒトＷｎｔタンパク質と結合することができる。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄは、Ｗｎｔ１、Ｗｎｔ２、Ｗｎｔ３、Ｗｎｔ３ａ、及びＷｎｔ７ｂと結合することができる。可溶性Ｆｚｄは、Ｆｃ等の異種部分に融合され得る。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄ７は、配列番号１９のアミノ酸３３～２５７、またはＷｎｔと結合することができるそのフラグメントを含む。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄ７は、配列番号１９のアミノ酸４５～１６７を含む。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄ８は、配列番号２０のアミノ酸２８～２７５、またはＷｎｔと結合することができるそのフラグメントを含む。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｚｄ８は、配列番号２０のアミノ酸３１～１５５を含む。限定されない例示的な可溶性Ｆｚｄとしては、５４Ｆ２８　Ｆｚｄ８－Ｆｃ及びＦＺＤ８ＣＲＤが挙げられる

。米国特許第７，７２３，４７７号、同第７，９４７，２７７号、公開第２０１３／００３４５５１号、同第２０１０／０３１７０９８号を参照されたい。

【００６３】

「全長抗体」、「インタクト抗体」、及び「全抗体」という用語は、天然の抗体構造に実質的に類似する構造を有するか、本明細書に定義されるＦｃ領域を含む重鎖を有する、抗体を指して本明細書に互換的に使用される。

【００６４】

「ガンマセクレターゼ阻害剤」または「γ－セクレターゼ阻害剤」という用語は、Ｎｏｔｃｈ等、ある特定のＩ型内在性膜タンパク質の処理に関与するプロテアーゼ複合体であるガンマセクレターゼの阻害剤を指して互換的に使用される。限定されない例示的なガンマセクレターゼ阻害剤としては、タレンフルルビル（Ｆｌｕｒｉｚａｎ）、セマガセスタット（ＬＹ４５０１３９）、アバガセスタット、ＭＫ－０７５２（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（４－クロロフェニルスルホニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）シクロヘキシル）プロパン酸）、Ｎ－［Ｎ－（３，５－ジフルオロフェナセチル）－Ｌ－アラニル］－Ｓ－フェニルグリシンｔ－ブチルエステル（ＤＡＰＴ）、（２Ｓ）－２－｛［（３，５－ジフルオロフェニル）アセチル］アミノ｝－Ｎ－［（３Ｓ）－１－メチル－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］プロパンアミド（化合物Ｅ）、及びＮ－［（１Ｓ）－２－［［（７Ｓ）－６，７－ジヒドロ－５－メチル－６－オキソ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｄ］アゼピン－７－イル］アミノ］－１－メチル－２－オキソエチル］－３，５－ジフルオロベンゼンアセトアミド（ＤＢＺ）が挙げられる。限定されない例示的なガンマセクレターゼ阻害剤には、例えば、米国特許第６，７５６，５１１号、同第６，８９０，９５６号、同第６，９８４，６２６号、同第７，０４９，２９６号、同第７，１０１，８９５号、同第７，１３８，４００号、同第７，１４４，９１０号、同第７，１８３，３０３号、同第８，３７７，８８６号に記載されるものが含まれる。

【００６５】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、及び「宿主細胞培養物」という用語は、互換的に使用され、外来性核酸が導入されている細胞を指し、これにはそのような細胞の子孫も含まれる。宿主細胞には、「形質転換体」及び「形質転換細胞」がふくまれ、これらには、初代形質転換細胞及びそれに由来する子孫も、継代数に関わらずふくまれる。子孫は、核酸含有量が親細胞と完全に同一でなくてもよく、変異体を含む場合があってもよい。元々の形質転換細胞においてスクリーニングまたは選択されたものと同じ機能または生物学的活性を有する変異体子孫が、本明細書に含まれる。

【００６６】

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって生成された抗体のもの、またはヒト抗体のレパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を用いた非ヒト源に由来する抗体のものに対応する、アミノ酸配列を有するものである。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト抗体を明確に除外する。

【００６７】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」とは、ヒト免疫グロブリンのＶＬまたはＶＨフレームワーク配列の選択において最も一般的に存在するアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンのＶＬまたはＶＨ配列の選択は、可変ドメイン配列の下位グループからのものである。一般に、配列の下位グループとは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ９１－３２４２，Ｂｅｔｈｅｓｄａ ＭＤ（１９９１），ｖｏｌｓ．１－３にあるような下位グループである。一実施形態において、ＶＬに関して、下位グループは、上記Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌにある下位グループｋａｐｐａ Ｉである。一実施形態において、ＶＨに関して、下位グループは、上記Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌにある下位グループＩＩＩである。

【００６８】
「ヒト化」抗体とは、非ヒトＨＶＲ由来のアミノ酸残基とヒトＦＲ由来のアミノ酸残基とを含む、キメラ抗体を指す。ある特定の実施形態において、ヒト化抗体は、ＨＶＲ（例えば、ＣＤＲ）の全てまたは実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、ＦＲの全てまたは実質的に全てがヒト抗体のものに対応する、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含むであろう。ヒト化抗体は、場合によっては、ヒト抗体由来の抗体定常領域の少なくとも一部分を含んでもよい。抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化形態」とは、ヒト化を受けた抗体を指す。
【００６９】
本明細書に使用される「超可変領域」または「ＨＶＲ」という用語は、配列が超可変である（「相補性決定領域」もしくは「ＣＤＲ」）、及び／または構造決定ループ（「超可変ループ」）を形成する、及び／または抗原と接触する残基を含む（「抗原接触部」）、抗体の可変ドメインの領域のそれぞれを指す。一般に、抗体は、ＶＨ中に３つ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）及びＶＬ中に３つ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）、６つのＨＶＲを含む。本明細書における例示的なＨＶＲには、次のものが挙げられる：
（ａ）アミノ酸残基２６～３２（Ｌ１）、５０～５２（Ｌ２）、９１～９６（Ｌ３）、２６～３２（Ｈ１）、５３～５５（Ｈ２）、及び９６～１０１（Ｈ３）に生じる超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ． Ｂｉｏｌ． １９６：９０１－９１７（１９８７））、
（ｂ）アミノ酸残基２４～３４（Ｌ１）、５０～５６（Ｌ２）、８９～９７（Ｌ３）、３１～３５ｂ（Ｈ１）、５０～６５（Ｈ２）、及び９５～１０２（Ｈ３）に生じるＣＤＲ（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ． Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（１９９１））、
（ｃ）アミノ酸残基２７ｃ～３６（Ｌ１）、４６～５５（Ｌ２）、８９～９６（Ｌ３）、３０～３５ｂ（Ｈ１）、４７～５８（Ｈ２）、及び９３～１０１（Ｈ３）に生じる抗原接触部（ＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ． Ｊ． Ｍｏｌ． Ｂｉｏｌ． ２６２：７３２－７４５ （１９９６））、ならびに
（ｄ）ＨＶＲアミノ酸残基４６～５６（Ｌ２）、４７～５６（Ｌ２）、４８～５６（Ｌ２）、４９～５６（Ｌ２）、２６～３５（Ｈ１）、２６～３５ｂ（Ｈ１）、４９～６５（Ｈ２）、９３～１０２（Ｈ３）、及び９４～１０２（Ｈ３）を含む、（ａ）、（ｂ）、及び／または（ｃ）の組み合わせ。
【００７０】
別途示されない限り、ＨＶＲ残基及び可変ドメイン中の他の残基（例えば、ＦＲ残基）は、本明細書ではＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（上記）に従って番号付けされる。
【００７１】
「免疫複合体」とは、細胞毒性剤を含むがこれに限定されない、１つ以上の異種分子（複数可）と複合体を形成した抗体である。
【００７２】
「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、飼育動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサル等の非ヒト霊長類）、ウサギ、ならびに齧歯類（例えば、マウス及びラット）が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、個体または対象は、ヒトである。
【００７３】
「単離」抗体とは、その天然環境の構成要素から分離されているものである。いくつかの実施形態において、抗体は、例えば、電気泳動法（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動法（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフィー法（例えば、イオン交換法または逆相ＨＰＬＣ）によって判定したときに、９５％または９９％を上回る純度まで精製される。抗体の純度を評価するための方法の検討については、例えば、Ｆ

ｌａｔｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ． Ｂ ８４８：７９－８７（２００７）を参照されたい。

【００７４】

「単離」核酸とは、その天然環境の構成要素から分離されている核酸分子を指す。単離核酸には、核酸分子を通常含有する細胞に含有されている核酸分子が含まれるが、この核酸分子は、染色体外にあるか、またはその天然の染色体上の位置とは異なる染色体上の位置にある。

【００７５】

「抗（標的）抗体をコードする単離核酸」とは、抗体重鎖及び軽鎖（またはそれらのフラグメント）をコードする１つ以上の核酸分子を指し、これには、単一のベクターまたは別個のベクター中のそのような核酸分子（複数可）及び宿視細胞の１つ以上の位置に存在するそのような核酸分子（複数可）が含まれる。

【００７６】

本明細書に使用される「Ｊａｇｇｅｄ」または「Ｊａｇ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＪａｇｇｅｄを指す。この用語は、処理されていない「全長」のＪａｇｇｅｄ、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＪａｇｇｅｄを包含する。この用語または、天然に存在するＪａｇｇｅｄ変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。例示的なヒト及びマウスＪａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２のアミノ酸配列は、配列番号１～４に示される。限定されない例示的なヒトＪａｇｇｅｄ１は、配列番号１に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号１のアミノ酸３４～１２１８）。限定されない例示的なヒトＪａｇｇｅｄ２は、配列番号３に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号３のアミノ酸２４～１２３８）。

【００７７】

本明細書に使用される「低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質」または「ＬＲＰ」とは、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＬＲＰを指す。この用語は、処理されていない「全長」のＬＲＰ、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＬＲＰを包含する。この用語または、天然に存在するＬＲＰ変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。限定されない例示的なヒトＬＲＰ５は、配列番号２１に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号２１のアミノ酸３２～１６１５）。限定されない例示的なヒトＬＲＰ６は、配列番号２２に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号２２のアミノ酸２０～１６１３）。

【００７８】

本明細書に使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体集団から得られた抗体を指す。すなわち、その集団を構成する抗体は、同一である、及び／または同じエピトープに結合するが、例えば、天然の変異を含むかモノクローナル抗体調製物の生成中に発生する、可能性のある変異型抗体は除外され、そのような変異型は、一般に、僅かな量で存在する。異なる決定基（エピトープ）を対象とする異なる抗体が典型的に含まれるポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物中のそれぞれのモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基を対象としている。したがって、「モノクローナル」という修飾句は、抗体が実質的に同種の抗体集団から得られたものであるという抗体の特徴を示すものであり、任意の特定の方法による抗体の生成を必要とすると見なされるものではない。例えば、本発明により使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組み換えＤＮＡ法、ファージディスプレイ法、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含むトランスジェニック動物を用いた方法を含むがこれらに限定されない様々な技法によって作製することができ、そのような方法及びモノクローナル抗体を作製するための他の例示的な方法は、本明細書に記載されている。

【００７９】

「ネイキッド抗体」おは、異種部分（例えば、細胞毒性部分）または放射標識と複合体を形成していない抗体を指す。ネイキッド抗体は、薬学的製剤で存在してもよい。

【００８０】

「天然の抗体」とは、様々な構造を有する天然の免疫グロブリン分子を指す。例えば、天然のＩｇＧ抗体は、ジスルフィド結合された２つの同一な軽鎖と２つの同一な重鎖から構成される、約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。Ｎ末端からＣ末端に、各重鎖は、可変重鎖ドメインまたは重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（ＶＨ）を有し、それに続いて３つの定常ドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３）を有する。同様に、Ｎ末端からＣ末端に、各軽鎖は、可変軽鎖ドメインまたは軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（ＶＬ）を有し、それに続いて定常軽鎖（ＣＬ）ドメインを有する。抗体の軽鎖には、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる２つの種類のうちの１つが割り当てられ得る。

【００８１】

本明細書に使用される「Ｎｏｔｃｈ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＮｏｔｃｈ（Ｎｏｔｃｈ１～４）を指す。この用語は、処理されていない「全長」のＮｏｔｃｈ、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＮｏｔｃｈを包含する。この用語または、天然に存在するＮｏｔｃｈ変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。Ｎｏｔｃｈという用語は、Ｎｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、Ｎｏｔｃｈ３、及びＮｏｔｃｈ４を包含する。

【００８２】

本明細書に使用される「Ｎｏｔｃｈ１」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＮｏｔｃｈ１を指す。この用語は、処理されていない「全長」のＮｏｔｃｈ１、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＮｏｔｃｈ１を包含する。この用語または、天然に存在するＮｏｔｃｈ１変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。限定されない例示的なヒトＮｏｔｃｈ１アミノ酸配列は、配列番号９に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号９のアミノ酸１９～２５５５）。

【００８３】

本明細書に使用される「Ｎｏｔｃｈ２」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＮｏｔｃｈ２を指す。この用語は、処理されていない「全長」のＮｏｔｃｈ２、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＮｏｔｃｈ２を包含する。この用語または、天然に存在するＮｏｔｃｈ２変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。限定されない例示的なヒトＮｏｔｃｈ２アミノ酸配列は、配列番号１０に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号１０のアミノ酸２６～２４７１）。

【００８４】

本明細書に使用される「Ｎｏｔｃｈ３」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＮｏｔｃｈ３を指す。この用語は、処理されていない「全長」のＮｏｔｃｈ１、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＮｏｔｃｈ３を包含する。この用語または、天然に存在するＮｏｔｃｈ３変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。限定されない例示的なヒトＮｏｔｃｈ３アミノ酸配列は、配列番号１１に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号１１のアミノ酸４０～２３２１）。

【００８５】

本明細書に使用される「Ｎｏｔｃｈ４」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意

の脊椎動物源に由来する任意の天然のＮｏｔｃｈ４を指す。この用語は、処理されていない「全長」のＮｏｔｃｈ１、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＮｏｔｃｈ４を包含する。この用語または、天然に存在するＮｏｔｃｈ４変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。限定されない例示的なヒトＮｏｔｃｈ４アミノ酸配列は、配列番号１２に示される（前駆体、例示的な成熟形態は配列番号１２のアミノ酸２４～２００３）。

【００８６】

「Ｎｏｔｃｈ１」活性という用語は、Ｎｏｔｃｈ１シグナル伝達を指す。「Ｎｏｔｃｈ１活性を阻害する」薬剤（例えば、抗体）は、実質的に同一な条件下で適切な対照において観察されたＮｏｔｃｈ１シグナル伝達のレベルと比較して、Ｎｏｔｃｈ１シグナル伝達を有意に減少させる。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ１活性は、例えば、米国公開第２００９／０２５８０２６号に記載される好適なレポーターアッセイによって評価することができる。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ１活性は、例えば、米国公開第２００９／０２５８０２６号に記載される、血管新生の角膜ポケットアッセイまたはマウス網膜モデルにおいて、血管網密度を測定することによって評価することができる。ある特定の実施形態では、Ｎｏｔｃｈ１シグナル伝達の減少は、対照において観察されたレベルよりも少なくとも２倍、３倍、４倍、５倍、または１０倍低い。

【００８７】

「Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲ」という用語は、３つのＬＮＲモジュール（ＬＮＲ－Ａ、ＬＮＲ－Ｂ、及びＬＮＲ－Ｃ）とＨＤドメイン（ＨＤ－Ｎ及びＨＤ－Ｃ）とからなるＮｏｔｃｈ１の領域を指す。例示的なヒト及びマウスＮｏｔｃｈ１　ＮＲＲ配列は、それぞれ、配列番号１３及び１４に示される。さらなる例示的なヒトＮｏｔｃｈ１　ＮＲＲは、配列番号９のアミノ酸１３０７～１７３２の配列を有する。Ｎｏｔｃｈ１　ＮＲＲは、例えば、Ｓ１におけるＮｏｔｃｈ１の処理の結果得られる非共有結合で結合したフラグメント、ならびに単一の連続したポリペプチド配列からなってもよい。例として、ヒトＮｏｔｃｈ１　ＮＲＲは、ヒトＮｏｔｃｈ１（配列番号９）のアミノ酸１３０７～１７３２からなり得る。

【００８８】

「Ｎｏｔｃｈ２」活性という用語は、Ｎｏｔｃｈ２シグナル伝達を指す。「Ｎｏｔｃｈ２活性を阻害する」薬剤（例えば、抗体）は、実質的に同一な条件下で適切な対照において観察されたＮｏｔｃｈ２シグナル伝達のレベルと比較して、Ｎｏｔｃｈ２シグナル伝達を有意に減少させる。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ２活性は、例えば、米国特許第８，４０４，２３９号に記載される好適なレポーターアッセイによって評価することができる。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ２活性は、例えば、米国特許第８，４０４，２３９号に記載される、辺縁帯Ｂ細胞の生成を測定することによって評価することができる。ある特定の実施形態では、Ｎｏｔｃｈ２シグナル伝達の減少は、対照において観察されたレベルよりも少なくとも２倍、３倍、４倍、５倍、または１０倍低い。

【００８９】

「Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲ」という用語は、３つのＬＮＲモジュール（ＬＮＲ－Ａ、ＬＮＲ－Ｂ、及びＬＮＲ－Ｃ）とＨＤドメイン（ＨＤ－Ｎ及びＨＤ－Ｃ）とからなるＮｏｔｃｈ２の領域を指す。例示的なヒト及びマウスＮｏｔｃｈ２　ＮＲＲ配列は、それぞれ、配列番号１５及び１６に示される。Ｎｏｔｃｈ２　ＮＲＲは、例えば、Ｓ１におけるＮｏｔｃｈ２の処理の結果得られる非共有結合で結合したフラグメント、ならびに単一の連続したポリペプチド配列からなってもよい。例として、ヒトＮｏｔｃｈ２　ＮＲＲは、ヒトＮｏｔｃｈ２（配列番号１０）のアミノ酸１４２２～１６７７からなってもよく、あるいは、配列番号１０のアミノ酸１６０９～１６７７に非共有結合で結合した配列番号１０のアミノ酸１４２２～１６０８からなってもよい。

【００９０】

「Ｎｏｔｃｈ３」活性という用語は、Ｎｏｔｃｈ３シグナル伝達を指す。「Ｎｏｔｃｈ３活性を阻害する」薬剤（例えば、抗体）は、実質的に同一な条件下で適切な対照におい

て観察されたＮｏｔｃｈ３シグナル伝達のレベルと比較して、Ｎｏｔｃｈ３シグナル伝達を有意に減少させる。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ３活性は、例えば、米国公開第２０１３／０１４４０４０号に記載される好適なレポーターアッセイによって評価することができる。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ３活性は、例えば、米国公開第２０１３／０１４４０４０号に記載される、アポトーシスアッセイ、細胞遊走アッセイ、侵襲アッセイ、及び／または形態アッセイを使用して評価することができる。ある特定の実施形態では、Ｎｏｔｃｈ３シグナル伝達の減少は、対照において観察されたレベルよりも少なくとも２倍、３倍、４倍、５倍、または１０倍低い。

【００９１】

「Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ」という用語は、３つのＬＮＲモジュール（ＬＮＲ－Ａ、ＬＮＲ－Ｂ、及びＬＮＲ－Ｃ）とＨＤドメイン（ＨＤ－Ｎ及びＨＤ－Ｃ）とからなるＮｏｔｃｈ３の領域を指す。例示的なヒト及びマウスＮｏｔｃｈ３　ＮＲＲ配列は、それぞれ、配列番号１５及び１６に示される。Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲは、例えば、Ｓ１におけるＮｏｔｃｈ３の処理の結果得られる非共有結合で結合したフラグメント、ならびに単一の連続したポリペプチド配列からなってもよい。例として、ヒトＮｏｔｃｈ３　ＮＲＲは、ヒトＮｏｔｃｈ３（配列番号１１）のアミノ酸１３７８～１６４０からなり得る。

【００９２】

「Ｎｏｔｃｈ４」活性という用語は、Ｎｏｔｃｈ４シグナル伝達を指す。「Ｎｏｔｃｈ４活性を阻害する」薬剤（例えば、抗体）は、実質的に同一な条件下で適切な対照において観察されたＮｏｔｃｈ４シグナル伝達のレベルと比較して、Ｎｏｔｃｈ４シグナル伝達を有意に減少させる。ある特定の実施形態では、Ｎｏｔｃｈ４シグナル伝達の減少は、対照において観察されたレベルよりも少なくとも２倍、３倍、４倍、５倍、または１０倍低い。

【００９３】

本明細書に使用されるとき、「Ｎｏｔｃｈ媒介性障害」という用語は、１つ以上のＮｏｔｃｈ受容体の過剰発現及び／または過感受性を特徴とする状態または疾患を意味する。具体的に、これは、非小細胞肺癌、卵巣癌、及びＴ細胞急性リンパ性白血病といった癌に伴う状態を含む。膵臓癌、前立腺癌、形質細胞腫（例えば、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、及び髄外性形質細胞腫）、神経芽細胞腫、ならびに髄外性形質細胞腫を含む他の癌もまた、この用語に包含される。他の種類のＮｏｔｃｈ媒介性障害としては、リンパ腫、アラジール症候群、異常な血管新生を伴う肝疾患、神経疾患、糖尿病、血管細胞運命が関与する疾患、ならびにリウマチ性関節炎が挙げられる。

【００９４】

本明細書に使用される「Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤」または「Ｎｏｔｃｈ経路の阻害剤」という用語は、Ｎｏｔｃｈ活性を阻害する薬剤を指す。Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤は、抗体、可溶性受容体、小分子等であってもよい。限定されない例示的なＮｏｔｃｈ経路阻害剤としては、抗Ｎｏｔｃｈ抗体（抗Ｎｏｔｃｈ１抗体、抗Ｎｏｔｃｈ２抗体、抗Ｎｏｔｃｈ３抗体、及び抗Ｎｏｔｃｈ４抗体、ならびに１つを上回るＮｏｔｃｈに結合する抗体が含まれるがこれらに限定されない）、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体（抗Ｊａｇｇｅｄ１抗体、抗Ｊａｇｇｅｄ２抗体、及び１つを上回るＪａｇｇｅｄに結合する抗体を含むがこれらに限定されない）、ガンマセクレターゼ阻害剤、ならびに抗ＤＬＬ抗体（抗ＤＬＬ１抗体及び抗ＤＬＬ４抗体、ならびに１つを上回るＤＬＬに結合する抗体を含むがこれらに限定されない）が挙げられる。

【００９５】

「パッケージ挿入物」という用語は、適応症、使用法、投薬量、投与、組み合わせ療法、禁忌、及び／またはそのような治療製品の使用に関する警告についての情報を含む、治療製品の市販パッケージに慣例的に含まれる説明書を指すために使用される。

【００９６】

基準ポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」は、配列をアライメントし、最大の配列同一性パーセントが得られるように必要に応じてギャップを導

入した後に、基準ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基の割合として定義され、いずれの保存的置換も配列同一性の一部と見なさない。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のアライメントは、当業者の技能の範囲内の様々な手段、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアといった公的に入手可能なコンピュータプログラムを使用して、達成することができる。当業者であれば、比較されている配列の全長にわたって最大のアライメントを達成するのに必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアライメントするのに適したパラメータを決定することができる。本明細書における目的では、しかしながら、アミノ酸配列同一性％の値は、配列比較のコンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を用いて生成される。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって作られたものであり、ソースコードは、Ｕ．Ｓ．Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　Ｏｆｆｉｃｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．，２０５５９にユーザ文書が提出されており、米国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７で登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから公的に入手可能であるか、ソースコードからコンパイルしてもよい。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、ＵＮＩＸ　Ｖ４．０Ｄを含む、ＵＮＩＸオペレーティングシステムで使用するためにコンパイルすべきである。全ての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定されており、変更されない。

【００９７】

ＡＬＩＧＮ－２をアミノ酸配列に比較した場合では、所与のアミノ酸配列Ａの、所与のアミノ酸配列Ｂに対するアミノ酸配列同一性％（これは、代替として、ある特定のアミノ酸配列同一性％を有するか含む、所与のアミノ酸配列Ａの、所与のアミノ酸配列Ｂに対するものと表現することができる）は、次のように計算される：

割合Ｘ／Ｙを１００倍する

式中、Ｘは、配列アライメントプログラムＡＬＩＧＮ－２によってこのプログラムでのＡとＢとのアライメントで同一な一致としてスコア付けされたアミノ酸残基の数であり、ＹはＢにおけるアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合には、Ｂに対するＡのアミノ酸配列同一性％は、Ａに対するＢのアミノ酸配列同一性％とは一致しないであろうことが理解される。別途示されない限り、本明細書に使用される全てのアミノ酸配列同一性％の値は、直前の段落に記載されたようにＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを使用して得られる。

【００９８】

「薬学的製剤」という用語は、中に含まれている活性成分の生物学的活性が効力を有することを可能にすることができるような形態であり、かつ製剤が投与されるであろう対象にとって許容できないほどに毒性のある追加の成分を含まない、調製物を指す。

【００９９】

「薬学的に許容される担体」とは、対象にとって毒性でない、活性成分以外の薬学的製剤中の成分である。薬学的に許容される担体には、緩衝剤、賦形剤、安定化剤、または保存剤が含まれるが、これらに限定されない。

【０１００】

本明細書に使用されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤と関連する「毒性」という用語は、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤を受容する個体に生じる有害な事象を指す。そのような毒性の非限定的な例としては、分泌型異形成、下痢、胃腸出血、肝毒性（類洞拡張、小葉中心性肝細胞萎縮、細胆管増生、及びアラニンアミノトランスフェラーゼの上昇をふくむがこれらに限定されない）、肺毒性（壊死性病変を含むがこれに限定されない）、心臓毒性（壊死性病変を含むがこれに限定されない）、皮下腫瘍、ならびに胸腺萎縮が挙げられる。例えば、ｖａｎ　Ｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００５，Ｎａｔｕｒｅ　４３５：９５９－９６３、Ｙａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０，Ｎａｔｕｒｅ　４６３：　Ｅ６－７を参照されたい。

【０１０１】

本明細書に使用されるとき、「治療」（及び「治療する」または「治療すること」とい

ったその文法上の変化形）は、治療されている個体の自然な過程を変化させることを試みる臨床的介入を指し、これは、予防のためか臨床病理の過程において行われ得る。所望される治療効果としては、疾患の発症または再発の予防、症状の緩和、任意の直接的または間接的な疾患の病理学的因果関係の減弱、転移の予防、疾患進行率の減少、疾患状態の軽減または緩和、ならびに寛解または予後の改善が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、本発明の抗体は、疾患の発症を遅らせるか、疾患の進行を遅らせるために使用される。

【０１０２】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体を抗原に結合することに関与する、抗体の重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然の抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメイン（それぞれ、ＶＨ及びＶＬ）は、一般に、類似の構造を有し、各ドメインが、４つの保存フレームワーク領域（ＦＲ）と３つの超可変領域（ＨＶＲ）を備える。（例えば、Ｋｉｎｄｔ ｅｔ ａｌ．Ｋｕｂｙ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，６^{ｔｈ} ｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏ．，ｐａｇｅ ９１（２００７）を参照されたい。）１つのＶＨまたはＶＬドメインが、抗原結合の特異性を与えるのに十分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体は、その抗原に結合する抗体に由来するＶＨまたはＶＬドメインを用いて、それぞれ、相補的ＶＬまたはＶＨドメインのライブラリをスクリーニングすることにより、単離することができる。例えば、Ｐｏｒｔｏｌａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５０：８８０－８８７（１９９３）、Ｃｌａｒｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）を参照されたい。

【０１０３】

本明細書に使用される「ベクター」という用語は、結合した別の核酸を増殖させることができる、核酸分子を指す。この用語には、自己複製核酸構造としてのベクター、ならびに導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれるベクターが含まれる。ある特定のベクターは、操作可能に結合された核酸の発現を誘導することができる。そのようなベクターは、本明細書において「発現ベクター」と称される。

【０１０４】

本明細書に使用される「Ｗｎｔ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）といった哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＷｎｔを指す。この用語は、処理されていない「全長」のＷｎｔ、ならびに細胞における処理の結果得られた任意の形態のＷｎｔを包含する。この用語または、天然に存在するＷｎｔ変異型、例えば、スプライス変異型またはアレル変異型も包含する。分泌リガンドのヒトＷｎｔ遺伝子ファミリーは、少なくとも１９個のメンバー（例えば、Ｗｎｔ－１（基準配列ＮＭ－００５４３０）、Ｗｎｔ－２（基準配列ＮＭ－００３３９１）、Ｗｎｔ－２Ｂ（Ｗｎｔ－１３）（基準配列ＮＭ－００４１８５）、Ｗｎｔ－３（基準配列ＮＭ－０３０７５３）、Ｗｎｔ３ａ（基準配列ＮＭ－０３３１３１）、Ｗｎｔ－４（基準配列ＮＭ－０３０７６１）、Ｗｎｔ－５Ａ（基準配列ＮＭ－００３３９２）、Ｗｎｔ－５Ｂ（基準配列ＮＭ－０３２６４２）、Ｗｎｔ－６（基準配列ＮＭ－００６５２２）、Ｗｎｔ－７Ａ（基準配列ＮＭ－００４６２５）、Ｗｎｔ－７Ｂ（基準配列ＮＭ－０５８２３８）、Ｗｎｔ－８Ａ（基準配列ＮＭ－０５８２４４）、Ｗｎｔ－８Ｂ（基準配列ＮＭ－００３３９３）、Ｗｎｔ－９Ａ（Ｗｎｔ－１４）（基準配列ＮＭ－００３３９５）、Ｗｎｔ－９Ｂ（Ｗｎｔ－１５）（基準配列ＮＭ－００３３９６）、Ｗｎｔ－１０Ａ（基準配列ＮＭ－０２５２１６）、Ｗｎｔ－１０Ｂ（基準配列ＮＭ－００３３９４）、Ｗｎｔ－１１（基準配列ＮＭ－００４６２６）、Ｗｎｔ－１６（基準配列ＮＭ－０１６０８７））を含む有する。各メンバーは、様々な程度の配列同一性を有するが、全てが、高度に保存されたスペーシングを示す２３～２４個の保存システイン残基を含む。ＭｃＭａｈｏｎ，Ａ Ｐ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｇｅｎｅｔ．１９９２；８：２３６－２４２、Ｍｉｌｌｅｒ，Ｊ Ｒ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ．２００２；３（１）：３００１．１－３００１．１５を参照されたい。

【０１０５】

本明細書に使用される「Ｗｎｔ経路阻害剤」または「Ｗｎｔ経路の阻害剤」という用語は、Ｗｎｔ活性を阻害する薬剤を指す。Ｗｎｔ経路阻害剤は、抗体、可溶性受容体、小分子等であってもよい。限定されない例示的なＷｎｔ経路阻害剤としては、小分子阻害剤（Ｗｎｔ－Ｃ５９（２－（４－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）－Ｎ－（４－（ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド）、ＬＧＫ９７４（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３，ＰＮＡＳ，１１０：２０２２４－９を参照されたい）を含むがこれらに限定されない）、抗Ｗｎｔ抗体（１つを上回るＷｎｔに結合する抗体を含むがこれらに限定されない、例えば、米国公開第２０１３／００４５２０９号を参照されたい）、抗ＬＲＰ抗体（抗ＬＲＰ５抗体、抗ＬＲＰ６抗体、抗ＬＲＰ５／６抗体、及び１つを上回るＬＲＰに結合する他の抗体を含むがこれらに限定されない）、抗Ｆｚｄ抗体（抗Ｆｚｄ７抗体及び１つを上回るＦｚｄに結合する抗体を含むがこれらに限定されない）、可溶性Ｆｚｄ受容体（可溶性Ｆｚｄ８を含むがこれに限定されない）、ならびにβ－カテニンを阻害する小分子（例えば、ＰＲＩ－７２４、Ｐｒｉｓｍ　Ｐｈａｒｍａ　Ｃｏ．）が挙げられる。

【０１０６】

ＩＩ．組成物及び方法

一態様において、本発明は、少なくとも部分的に、Ｗｎｔ経路阻害がＮｏｔｃｈ経路阻害に伴う毒性を緩和するという発見に基づいている。ある特定の実施形態において、癌の治療方法が提供され、ここで、この方法は、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤療法を受けた、それを受けている、またはそれを受けることになる個体に、少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。したがって、本発明は、Ｎｏｔｃｈ経路阻害とＷｎｔ経路阻害との連携に関する方法、組成物、キット、及び物品を提供する。

【０１０７】

Ａ．Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤

いくつかの実施形態において、本発明は、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤を提供する。Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤としては、ガンマセクレターゼ阻害剤、及びＮｏｔｃｈシグナル伝達に関与する１つ以上のタンパク質に結合する抗体が挙げられるがこれらに限定されない。Ｎｏｔｃｈシグナル伝達に関与する１つ以上のタンパク質に結合する、限定されない例示的な抗体としては、抗Ｎｏｔｃｈ抗体、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体、及びＤＬＬ抗体が挙げられる。Ｎｏｔｃｈシグナル伝達に関与する１つ以上のタンパク質に結合する第１の抗原結合領域と、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達に関与する１つ以上のタンパク質に結合する第２の抗原結合領域、またはＶＥＧＦ等、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達には直接関与しない抗原に結合する第２の抗原結合領域とを含む、二重特異性抗体も、提供される。

【０１０８】

１．抗Ｎｏｔｃｈ抗体

いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体が提供される。抗Ｎｏｔｃｈ抗体としては、抗Ｎｏｔｃｈ　ＮＲＲ抗体及びＥＧＦ様反復領域に結合する抗Ｎｏｔｃｈ抗体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかのそのような実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、Ｎｏｔｃｈ１に結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、Ｎｏｔｃｈ２に結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、Ｎｏｔｃｈ３に結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、Ｎｏｔｃｈ４に結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、１つを上回るＮｏｔｃｈに結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、Ｎｏｔｃｈ１及びＮｏｔｃｈ２に結合する。いくつかの実施形態では、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、Ｎｏｔｃｈ２及びＮｏｔｃｈ３に結合する。

【０１０９】

本発明の方法において有用な抗Ｎｏｔｃｈ抗体としては、米国特許第８，４０４，２３７号、同第８，４０４，２３９号、同第８，０８８，６１７号、同第８，４３５，５１３号、同第８，４６０，６６１号、同第８，４２５，９０３号、同第８，２２６，９４３号、同第８，２０６，７１３号、同第７，９１９，０９２号、同第７，９９４，２８５号、同第７，９３５，７９１号、同第８，５１３，３８８号、同第８，３２９，８６８号、及

び同第８，１４８，１０６号、ならびに米国公開第２０１３／０２６６５９４号、同第２０１２／０２１３７８６号、同第２０１１／０３１１５５２号、同第２００９／０２５８０２６号、同第２０１３／０３２３２６６号、同第２０１０／００８０８０８号、同第２０１２／０３２８６０８号、同第２０１２／００９３８１３号、及び同第２０１３／０３２３２５７号に記載される抗Ｎｏｔｃｈ抗体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、上に列挙される特許及び出願に記載されている抗Ｎｏｔｃｈ抗体のうちの任意のもののＨＶＲを含む。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第７，９１９，０９２号に記載される抗体５９Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第７，９１９，０９２号に記載される抗体５９Ｒ５である。固形腫瘍患者における第１ａ相試験では、患者の５８％が下痢を経験し、１４％がグレード３以上の下痢を経験した。さらに、下痢のグレードと抗体５９Ｒ５との間に有意な相関性が見つかった。ｗｗｗ．ｏｎｃｏｍｅｄ．ｃｏｍ／ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎｓ／ＯＭＰ－５９Ｒ５＿Ｐｈ１ａ＿Ｐｒｅｓｅｎａｔｉｏｎ＿ＰＥＰ．ｐｄｆにおいて入手可能なＤｕｐｏｎｔ，“ＯＭＰ－５９Ｒ５：ａ Ｎｏｖｅｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｆｏｒ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ｃａｎｃｅｒ”を参照されたい。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，４３５，５１３号に記載される抗体５２Ｍ５１または５２Ｍ５１Ｈ４Ｌ３等のヒト化バージョンのＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，４３５，５１３号に記載される抗体５２Ｍ５１または５２Ｍ５１Ｈ４Ｌ３等のヒト化バージョンである。進行した固形腫瘍患者における初めてのヒトでの第１相試験では、患者の６４％が下痢を経験した。ｗｗｗ．ｏｎｃｏｍｅｄ．ｃｏｍ／ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎｓ／ＯＭＰ－５２Ｍ５１％２０Ｐｈ１ａ＿ＡＡＣＲ－ＮＣＩ－ＥＯＲＴＣ２０１３．ｐｄｆで入手可能なＤａｖｉｓ ｅｔ ａｌ．，“Ａ ｆｉｒｓｔ－ｉｎ－ｈｕｍａｎ ｐｈａｓｅ Ｉ ｓｔｕｄｙ ｏｆ ｔｈｅ ｎｏｖｅｌ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌ （ＣＳＣ） ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ ＯＭＰ－５２Ｍ５１ （ａｎｔｉ－Ｎｏｔｃｈ１） ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｅｄ ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓｌｙ ｔｏ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｃｅｒｔａｉｎ ａｄｖａｎｃｅｄ ｓｏｌｉｄ ｔｕｍｏｒｓ”を参照されたい。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国公開第２００９／０２５８０２６に記載される抗体Ａ、Ａ－１、Ａ－２、またはＡ－３のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国公開第２００９／０２５８０２６に記載される抗体Ａ－２のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国公開第２００９／０２５８０２６に記載される抗体Ａ、Ａ－１、Ａ－２、またはＡ－３である。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国公開第２００９／０２５８０２６に記載される抗体Ａ－２である。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，４０４，２３９号に記載される抗体Ｄ、Ｄ－１、Ｄ－２、またはＤ－３のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，４０４，２３９号に記載される抗体Ｄ－３のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，４０４，２３９号に記載される抗体Ｄ、Ｄ－１、Ｄ－２、またはＤ－３である。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，４０４，２３９号に記載される抗体Ｄ－３である。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，３２９，８６８号

に記載される抗体２５６Ａ－４または２５６Ａ－８のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，３２９，８６８号に記載される抗体２５６Ａ－４または２５６Ａ－８である。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，３２９，８６８号に記載される抗体２５６Ａ－４のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，３２９，８６８号に記載される抗体２５６Ａ－４である。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，５１３，３８８号に記載される抗体２５５Ａ－７１、２５５Ａ－７７、または２５６Ａ－１３のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国特許第８，５１３，３８８号に記載される抗体２５５Ａ－７１、２５５Ａ－７７、または２５６Ａ－１３である。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国公開第２０１２／００９３８１３号に記載される抗体Ｎ２４８ＡのＨＶＲのまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｎｏｔｃｈ抗体は、米国公開第２０１２／００９３８１３号に記載される抗体Ｎ２４８Ａである。

【０１１７】

２．抗Ｊａｇｇｅｄ抗体

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体が提供される。いくつかのそのような実施形態では、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、Ｊａｇｇｅｄ１及びＪａｇｇｅｄ２に結合する。

【０１１８】

本発明の方法において有用な抗Ｊａｇｇｅｄ抗体としては、米国公開第２０１４／００１０８１０号、同第２０１２／０３０１４８９号、同第２００８／０３１７７６０号、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号、及びＰＣＴ公開第２０１４／１１１７０４号に記載される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、上に列挙される特許及び出願に記載されている抗Ｊａｇｇｅｄ抗体のうちの任意のもののＨＶＲを含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１４／００１０８１０号に記載される抗体４Ｄ１１のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１４／００１０８１０号に記載される抗体４Ｄ１１または５３４２－１２０４－４Ｄ１１である。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ　抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体６４Ｒ７のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体６４Ｒ７である。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２００８／０３１７７６０号に記載され、寄託番号ＰＴＡ－１０４１６でＡＴＣＣに寄託されている、抗体６４Ｍ１４のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２００８／０３１７７６０号に記載される６４Ｍ１４である。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体１３３Ｒ０２０１のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体１３３Ｒ０２０１である。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体１３３Ｒ０２０３のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体１３３Ｒ０２０３である。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体１３３Ｒ０２０５のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体１３３Ｒ０２０５である。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体６４Ｍ５１のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体６４Ｍ５１である。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体６４Ｒ１ＢのＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１２／０３０１４８９号に記載される抗体６４Ｒ１Ｂである。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１４／１１１７０４号に記載される抗体Ｊ１－６５Ｄまたは抗体Ｊ１－１８３Ｄまたはそれらの抗体のうちの１つの変異型のＨＶＲまたは可変領域を含む（例えば、表５ならびに図２３及び２４を参照されたい）。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、米国公開第２０１４／１１１７０４号に記載される抗体Ｊ１－６５Ｄまたは抗体Ｊ１－１８３Ｄまたはそれらの抗体のうちの１つの変異型である。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ａ、Ａ－１、またはＡ－２のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ａ、Ａ－１、またはＡ－２である。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ａ－２のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ａ－２である。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ｂ、Ｂ－１、Ｂ－２、Ｂ－３、またはＢ－４のＨＶＲまたは可変領域を含む。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ｂ、Ｂ－１、Ｂ－２、Ｂ－３、またはＢ－４である。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ｂ－３のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ｂ－３である。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ｃ－１のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０２８４４６号に記載される抗体Ｃ－１である。

【０１３２】
３．抗ＤＬＬ抗体
いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、ＤＬＬ１及び／またはＤＬＬ４に結合する。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、ＤＬＬに結合する第１の抗原結合部位と異なる抗原に結合する第２の抗原結合部位とを含む、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、ＤＬＬに結合する第１の抗原結合部位とＶＥＧＦに結合する第２の抗原結合部位とを含む、二重特異性抗体である。
【０１３３】
本発明の方法において有用な抗ＤＬＬ抗体としては、米国特許第７，８０３，３７７号、米国公開第２０１０／０１９６３８５号、同第２０１４／００９３５２１号、同第２０１３／０３２３２４８号、及び同第２０１３／０１６４２９５号に記載される抗ＤＬＬ抗体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、上に列挙される特許及び出願に記載されている抗ＤＬＬ抗体のうちの任意のもののＨＶＲを含む。
【０１３４】
いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、米国特許第７，８０３，３７７号に記載される抗体ＹＷ２６．８２のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、米国特許第７，８０３，３７７号に記載される抗体ＹＷ２６．８２である。
【０１３５】
いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、米国公開第２０１３／０３２３２６５号に記載される抗体ＯＭＰ－２１Ｍ１８のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、米国公開第２０１３／０３２３２６５号に記載される抗体ＯＭＰ－２１Ｍ１８である。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－８４２５またはＰＴＡ－８４２７を有するプラスミドによってコードされる抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む。米国公開第２０１３／０３２３２６５号を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、デムシズマブ（ｄｅｍｃｉｚｕｍａｂ）である。
【０１３６】
いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、ＤＬＬ４及びＶＥＧＦに結合する二重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、米国特許第２０１３／０１６４２９５号に記載される抗ＤＬＬ４抗体または二重特異性抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、米国特許第２０１３／０１６４２９５号に記載される抗ＤＬＬ４抗体または二重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、米国公開第２０１３／０１６４２９５号に記載される抗ＶＥＧＦ／抗－ＤＬＬ４二重特異性抗体２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８または２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３のＨＶＲまたは可変領域を含む、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＤＬＬ抗体は、米国公開第２０１３／０１６４２９５号に記載される抗ＶＥＧＦ／抗ＤＬＬ４二重特異性抗体２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８または２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３である。
【０１３７】
４．ガンマセクレターゼ阻害剤
いくつかの実施形態において、ガンマセクレターゼ阻害剤が提供される。限定されない例示的なガンマセクレターゼ阻害剤としては、タレンフルルビル（Ｆｌｕｒｉｚａｎ）、セマガセスタット（ＬＹ４５０１３９）、アバガセスタット、ＭＫ－０７５２（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（４－クロロフェニルスルホニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）シクロヘキシル）プロパン酸）、Ｎ－［Ｎ－（３，５－ジフルオロフェナセチル）－Ｌ－アラニル］－Ｓ－フェニルグリシンｔ－ブチルエステル（ＤＡＰＴ）、（２Ｓ）－２－｛［（３，５－ジフルオロフェニル）アセチル］アミノ｝－Ｎ－［（３Ｓ）－１－メ

チル－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］プロパンアミド（化合物Ｅ）、及びＮ－［（１Ｓ）－２－［［（７Ｓ）－６，７－ジヒドロ－５－メチル－６－オキソ－５Ｈ－ジベンズ［ｂ，ｄ］アゼピン－７－イル］アミノ］－１－メチル－２－オキソエチル］－３，５－ジフルオロベンゼンアセトアミド（ＤＢＺ）が挙げられる。米国特許第６，７５６，５１１号、同第６，８９０，９５６号、同第６，９８４，６２６号、同第７，０４９，２９６号、同第７，１０１，８９５号、同第７，１３８，４００号、同第７，１４４，９１０号、同第７，１８３，３０３号、同第８，３７７，８８６号。

【０１３８】

Ｂ．Ｗｎｔ経路阻害剤

いくつかの実施形態において、本発明は、Ｗｎｔ経路阻害剤を提供する。Ｗｎｔ経路阻害剤としては、Ｗｎｔシグナル伝達に関与する１つ以上のタンパク質に結合する小分子、ポリペプチド、及び抗体が挙げられるがこれらに限定されない。Ｗｎｔシグナル伝達に関与する１つ以上のタンパク質に結合する、限定されない例示的な抗体としては、抗ＬＲＰ抗体、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体、抗ＲＳＰＯ抗体、及び抗Ｗｎｔ抗体が挙げられる。Ｗｎｔシグナル伝達に関与する１つ以上のタンパク質に結合する第１の抗原結合領域と、Ｗｎｔシグナル伝達に関与する１つ以上のタンパク質に結合する第２の抗原結合領域、またはＷｎｔには直接関与しない抗原に結合する第２の抗原結合領域とを含む、二重特異性抗体も提供される。可溶性Ｆｚｄ受容体を含むがこれらに限定されない、Ｗｎｔ経路の可溶性受容体阻害剤もまた、提供される。β－カテニンを阻害する小分子を含むがこれらに限定されない、Ｗｎｔ経路の小分子阻害剤もまた、提供される。

【０１３９】

１．抗ＬＲＰ抗体

いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、ＬＲＰ５及び／またはＬＲＰ６に結合する。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、ＬＲＰ（ＬＲＰ６等）に結合する第１の抗原結合部位と、ＬＲＰ（ＬＲＰ６等）に決都合する第２の抗原結合部位とを含む、二重特異性または二重パラトープ性（ｂｉｐａｒａｔｏｐｉｃ）抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、ＬＲＰ５及びＬＲＰ６の両方に結合する。

【０１４０】

本発明の方法において有用な抗ＬＲＰ抗体としては、米国公開第２０１３／０１８３３２０号、同第２０１１／０２５６１２７号、同第２０１１／０２４３９６３号、同第２０１３／００６４８２３号、及び同第２０１２／０２７６０８９号に記載される抗ＬＲＰ抗体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、上に列挙される特許及び出願に記載されている抗ＬＲＰ抗体のうちの任意のもののＨＶＲを含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、米国公開第２０１１／０２５６１２７号に記載される抗体ＹＷ２１１．３１．６２号及び／またはＹＷ２１０．０９号のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、米国公開第２０１１／０２５６１２７号に記載される抗体ＹＷ２１１．３１．６２またはＹＷ２１０．０９である。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、ＹＷ２１１．３１．６２のＨＶＲまたは可変領域を含む第１の抗原結合領域と、抗体ＹＷ２１０．０９のＨＶＲまたは可変領域を含む第２の抗原結合領域とを含む、二重特異性抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、二重特異性抗体ＹＷ２１１．３１．６２／ＹＷ２１０．０９である。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、米国公開第２０１３／００６４８２３号に記載される二重パラトープ性抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、米国公開第２０１３／００６４８２３号に記載される二重

パラトープ性抗体である。
【０１４３】
いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、米国公開第２０１３／０１８３３２０号に記載される抗体Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、米国公開第２０１３／０１８３３２０号に記載される抗体Ｐ６Ｃ．５１．６１である。
【０１４４】
いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、米国公開第２０１２／０２７６０８９号に記載される抗体７Ｅ５Ｃ８のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＬＲＰ抗体は、米国公開第２０１２／０２７６０８９号に記載される抗体７Ｅ５Ｃ８である。
【０１４５】
２．抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体
いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、Ｆｚｄ７に結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、１つを上回るＦｒｉｚｚｌｅｄに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７、及びＦｚｄ８から選択される１つ以上のＦｚｄに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、Ｆｚｄ５及び／またはＦｚｄ８に結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、Ｆｚｄ１０に結合する。
【０１４６】
本発明の方法において有用な抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体としては、米国特許第７，９８２，０１３号、同第８，５０７，４４２号、米国公開第２０１３／０２９５１０６号、同第２０１２／００２７７７８号、及び同第２０１３／００９５１０４号に記載される抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体は、上に列挙される特許及び出願に記載されている抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体のうちの任意のもののＨＶＲを含む。
【０１４７】
いくつかの実施形態において、抗Ｆｚｄ抗体は、米国特許第８，５０７，４４２号に記載される抗体１８Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗Ｆｚｄ抗体は、米国特許第８，５０７，４４２号に記載される抗体１８Ｒ５である。
【０１４８】
いくつかの実施形態において、抗Ｆｚｄ抗体は、米国公開第２０１３／００９５１０４号に記載される抗体Ｂ９Ｌ９．３のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｆｚｄ抗体は、米国公開第２０１３／００９５１０４号に記載されるヒト化抗体ｈｕＢ９Ｌ９．３である。
【０１４９】
３．抗Ｗｎｔ抗体
いくつかの実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体は、Ｗｎｔ１、Ｗｎｔ２、Ｗｎｔ２ｂ、Ｗｎｔ３、Ｗｎｔ３ａ、Ｗｎｔ７ａ、Ｗｎｔ７ｂ、Ｗｎｔ８ａ、Ｗｎｔ８ｂ、Ｗｎｔ１０ａ、及びＷｎｔ１０ｂから選択される少なくとも１つのＷｎｔに結合する。いくつかの実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体は、Ｗｎｔ１、Ｗｎｔ２、Ｗｎｔ２ｂ、Ｗｎｔ３、Ｗｎｔ３ａ、Ｗｎｔ７ａ、Ｗｎｔ７ｂ、Ｗｎｔ８ａ、Ｗｎｔ８ｂ、Ｗｎｔ１０ａ、及びＷｎｔ１０ｂから選択される２つ以上のＷｎｔに結合する。
【０１５０】
本発明の方法において有用な抗Ｗｎｔ抗体としては、米国公開第２０１３／００４５２０９号に記載される抗Ｗｎｔ抗体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗Ｗｎｔ抗体は、米国公開第２０１３／００４５２０９号に記載される項Ｗｎｔ抗体の内の任意のもののＨＶＲを含む（２５０Ｍ１、２５０Ｍ２、２５０Ｍ３、２

５０Ｍ６、２５０Ｍ８、２５０Ｍ１１、２５０Ｍ１３、２５０Ｍ１７、２５０Ｍ１９、２５０２４、及び２５０Ｍ２５から選択される抗体のＨＶＲを含む抗Ｗｎｔ抗体を含むがこれらに限定されない）。

【０１５１】

４．抗ＲＳＰＯ抗体

いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体が提供される　いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＲＳＰＯ１、ＲＳＰＯ２、及びＲＳＰＯ３から選択される少なくとも１つのＲＳＰＯに結合する。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＲＳＰＯ１に結合する。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＲＳＰＯ２に結合する。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＲＳＰＯ２及びＲＳＰＯ３に結合する。

【０１５２】

本発明の方法において有用な抗ＲＳＰＯ抗体としては、米国公開第２０１３／０２０９４７３号、ＰＣＴ公開第２０１４／０１２００７号、米国特許第８，８０２，０９７号に記載されるＲＳＰＯ抗体が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、上に列挙される特許及び出願に記載されている抗ＲＳＰＯ抗体のうちの任意のもののＨＶＲを含む。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０１２００７号に記載される抗体１３１Ｒ０１０のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、ＰＣＴ公開第２０１４／０１２００７号に記載される抗体１３１Ｒ０１０である。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、米国特許第８，８０２，０９７号に記載される抗体８９Ｍ５または１３０Ｍ２３のＨＶＲまたは可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗ＲＳＰＯ抗体は、米国特許第８，８０２，０９７号に記載される抗体８９Ｍ５または１３０Ｍ２３である。

【０１５５】

５．可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体

いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体が提供される。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体は、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ６、Ｆｚｄ７、Ｆｚｄ８、及びＦｚｄ１０から選択されるＦｒｉｚｚｌｅｄ受容体のＦｒｉドメインを含む。米国特許第７，７２３，４７７号及び同第７，９４７，２７７号を参照されたい。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体は、Ｆｚｄ８のＦｒｉドメインを含む。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体は、Ｆｚｄ４のＦｒｉドメインを含む。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体は、Ｆｚｄ５のＦｒｉドメインを含む。いくつかの実施形態において、可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体は、Ｆｃドメインに融合される。

【０１５６】

本発明の方法において有用な可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄとしては、米国特許第７，７２３，４７７号に記載される可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄが挙げられるがこれに限定されない。いくつかの実施形態においえ、可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄは、米国特許第７，７２３，４７７号に記載される５４Ｆ２８である。

【０１５７】

本発明の方法において有用な可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄとしては、米国特許第７，９４７，２７７号に記載される可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄが挙げられるがこれに限定されない。いくつかの実施形態においえ、可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄは、米国特許第７，９４７，２７７号に記載されるＦｚｄ８である。

【０１５８】

６．他のＷｎｔ経路阻害剤

いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路の小分子及びポリペプチド阻害剤が提供される。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、米国特許第８，５５１，７８９号に記載されるポリペプチドである。いくつかの実施形態において、Ｗｎｔ経路阻害剤は、米国公開第２０１３／０２７３０５８号に記載されるペプチドである。

【０１５９】

限定されない例示的なＷｎｔ経路の小分子阻害剤は、例えば、米国特許第８，４４５，４９１号、同第８，４５０，３４０号、米国公開第２０１３／０２９６３４４号、同第２０１３／０１９０２５８号、同第２０１３／０２６７４９５号、同第２０１３／０２２５５７６号、同第２０１４／００３１３７４号、同第２０１４／０００５１６４号、及びＬａｎｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ＆Ｔｈｅｒａｐｙ １５：Ｒ９３（ＰＫＦ１１５－５８４、ＰＫＦ１１８－３１０、及びＣＧＰ０４９０９０）、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．５：１００－７（ＩＷＰ－２）に記載されている。さらなるＷｎｔ経路の小分子阻害剤としては、ＣＣＴ０３６４７７（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、ＩＷＲ－１エンド及びエクソ（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、ＦＨ５３５（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、ＬＧＫ９７４（２－（２’，３－ジメチル－［２，４’－ビピリジン］－５－イル）－Ｎ－（５－（ピラジン－２－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド）、Ｗｎｔ－Ｃ５９（２－（４－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル）－Ｎ－（４－（ピリジン－３－イル）フェニル）アセトアミド）、ＡＶＮ３１６（Ａｖａｌｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ならびにＰＲＩ－７２４（Ｐｒｉｓｍ Ｐｈａｒｍａ Ｃｏ．）が挙げられるがこれらに限定されない。

【０１６０】

さらなる態様において、上述の実施形態のうちのいずれかによる抗体のいずれも、以下の節１－７に記載のように、それらの特徴のうちの任意のものを単一または組み合わせで組み込み得る。

【０１６１】

７．抗体親和性

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．１ｎＭ以下、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8} Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。

【０１６２】

一実施形態において、Ｋｄは、放射標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）によって測定される。一実施形態において、ＲＩＡは、目的の抗体のＦａｂバージョン及びその抗原を用いて行われる。例えば、抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性は、一連の未標識抗原滴定物の存在下で最低濃度の（^{125}Ｉ）標識抗原とともにＦａｂを平衡化した後、抗Ｆａｂ抗体でコーティングされたプレートに結合した抗原を捕捉することによって測定される（例えば、Ｃｈｅｎ Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照されたい）。アッセイの条件を確立するために、ＭＩＣＲＯＴＩＴＥＲ（登録商標）マルチウェルプレート（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、５０ｍＭの炭酸ナトリウム（ｐＨ９．６）中５μｇ／ｍｌの捕捉抗Ｆａｂ抗体（Ｃａｐｐｅｌ Ｌａｂｓ）で一晩コーティングした後、ＰＢＳ中の２％（ｗ／ｖ）ウシ血清アルブミンを用いて室温で２～５時間ブロッキングする（およそ２３℃）。非吸着性プレート（Ｎｕｎｃ ＃２６９６２０）において、１００ｐＭまたは２６ｐＭの［^{125}Ｉ］－抗原を、目的のＦａｂの連続希釈物と混合する（例えば、Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９（１９９７）における抗ＶＥＧＦ抗体であるＦａｂ－１２の評価と一致）。目的のＦａｂを、次いで、一晩インキュベートするが、確実に平衡に達するように、インキュベーションをより長い期間（例えば、約６５時間）継続してもよい。その後で、混合物を、室温での（例えば、１時間の）インキュベーションのために捕捉プレートに移す。次

いで、溶液を除去し、プレートを、ＰＢＳ中０．１％のポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（登録商標）で８回洗浄する。プレートが乾燥したら、１５０μｌ／ウェルのシンチレーション剤（ｓｃｉｎｔｉｌｌａｎｔ）（ＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ－２０（商標）、Ｐａｃｋａｒｄ）を添加し、プレートをＴＯＰＣＯＵＮＴ（商標）ガンマ計数器（Ｐａｃｋａｒｄ）で１０分間計数する。最大結合の２０％以下が得られた各Ｆａｂの濃度を、競合結合アッセイでの使用に選択する。

【０１６３】

別の実施形態によると、Ｋｄを、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）の表面プラズモン共鳴アッセイを用いて測定する。例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を用いるアッセイを、約１０反応単位（ＲＵ）で固定化抗体ＣＭ５チップで２５℃において行う。一実施形態において、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（ＣＭ５、ＢＩＡＣＯＲＥ，Ｉｎｃ．）を、供給業者の説明に従ってＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）で活性化させる。抗原を１０ｍＭの酢酸ナトリウム、ｐＨ４．８で５μｇ／ｍｌ（約０．２μＭ）に希釈した後、流速５μｌ／分で注入して、およそ１０反応単位（ＲＵ）の結合タンパク質を得る。抗原注入の後に、１Ｍのエタノールアミンを注入して、未反応基をブロッキングする。動態測定については、Ｆａｂの２倍連続希釈物（０．７８ｎＭから５００ｎＭ）を、およそ２５μｍ／分の流速で２５℃において０．０５％のポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（商標）界面活性剤を有するＰＢＳ（ＰＢＳＴ）に注入する。単純な一対一ラングミュア結合モデル（ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅバージョン３．２）を用いて、結合及び解離のセンサグラムを同時に当て嵌めることにより、結合速度（k_{on}）及び解離速度（k_{off}）を計算する。平衡解離定数（Ｋｄ）を、k_{off}/k_{on}の比として計算する。例えば、Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照されたい。ｏｎ速度が、上述の表面プラズモン共鳴アッセイにより$10^{6}M^{-1}s^{-1}$を超える場合、ｏｎ速度は、蛍光クエンチ技法を用いて判定することができ、これは、撹拌キュベットを有するストップ・フローを備える分光計（Ａｖｉｖ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）または８０００シリーズのＳＬＭ－ＡＭＩＮＣＯ（商標）分光計（ＴｈｅｒｍｏＳｐｅｃｔｒｏｎｉｃ）といった分光計において測定される漸増濃度の抗原の存在下において、２５℃で、ｐＨ７．２のＰＢＳ中の２０ｎＭ抗抗原抗体（Ｆａｂ形態）の蛍光発光強度の増減を測定する（励起＝２９５ｎｍ、放出＝３４０ｎｍ、バンドパス１６ｎｍ）。

【０１６４】

８．抗体フラグメント

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、抗体フラグメントである。抗体フラグメントとしては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、$F(ab')_2$、Ｆｖ、及びｓｃＦｖフラグメント、ならびに以下に記載される他のフラグメントが挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の抗体フラグメントの考察については、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｎａｔ．　Ｍｅｄ．　９：１２９－１３４　（２００３）を参照されたい。ｓｃＦｖフラグメントの考察については、例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，ｉｎ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ　ａｎｄ　Ｍｏｏｒｅ　ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ），ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照されたく、また国際公開第９３／１６１８５号、ならびに米国特許第５，５７１，８９４号及び同第５，５８７，４５８号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、増加したインビボ半減期を有する、Ｆａｂ及び$F(ab')_2$フラグメントについては、米国特許第５，８６９，０４６号を参照されたい。

【０１６５】

ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る、２つの抗原結合部位を有する抗体

フラグメントである。例えば、欧州特許第４０４，０９７号、国際公開第１９９３／０１１６１号、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）、及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照されたい。トリアボディ及びテトラボディはまた、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）に記載されている。

【０１６６】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部分または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部分を含む、抗体フラグメントである。ある特定の実施形態において、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ、例えば、米国特許第６，２４８，５１６ Ｂ１号を参照されたい）。

【０１６７】

抗体フラグメントは、本明細書に記載のように、インタクトな抗体のタンパク質分解ならびに組み換え宿主細胞（例えば、大腸菌またはファージ）による生成を含むがこれらに限定されない、様々な技法によって作製することができる。

【０１６８】

９．キメラ及びヒト化抗体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号、及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４））に記載されている。一実施例において、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサル等の非ヒト霊長類に由来する可変領域）と、ヒト定常領域とを含む。さらなる実施例において、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のものから変更されている、「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体には、その抗原結合フラグメントが含まれる。

【０１６９】

ある特定の実施形態において、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、親の非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫を低減させるために、ヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、ＨＶＲ、例えば、ＣＤＲ（またはその一部分）が、非ヒト抗体に由来し、ＦＲ（またはその一部分）がヒト抗体配列に由来する、１つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、場合によっては、ヒト定常領域の少なくとも一部分を含むであろう。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体の一部のＦＲ残基は、抗体の特異性または親和性を回復または改善させるために、非ヒト抗体（例えば、ＨＶＲ残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換される。

【０１７０】

ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、Ａｌｍａｇｒｏ ａｎｄ Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）で考察されており、例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）、Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：１００２９－１００３３（１９８９）、米国特許第５，８２１，３３７号、同第７，５２７，７９１号、同第６，９８２，３２１号、及び同第７，０８７，４０９号、Ｋａｓｈｍｉｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：２５－３４（２００５）（特異性決定領域（ＳＤＲ）のグラフトについて記載）、Ｐａｄｌａｎ，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：４８９－４９８（１９９１）（「再現」について記載）、Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：４３－６０（２００５）（「ＦＲシャッフル」について記載）、ならびにＯｓｂｏｕｒｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：６１－６８（２００５）及びＫｌｉｍｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，８３：２５２－２６０（２０００）（ＦＲシャッフルのための「選択の誘導」アプローチについて記載）においてさらに説明されている。

【０１７１】
ヒト化に使用することができるヒトフレームワーク領域としては、「最良適合」方法を用いて選択されたフレームワーク領域（例えば、Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６（１９９３）を参照されたい）、特定のサブグループの軽鎖または重鎖可変領域のヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５（１９９２）及びＰｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３（１９９３）を参照されたい）、ヒト成熟（体細胞変異）フレームワーク領域またはヒト生殖系フレームワーク領域（例えば、Ａｌｍａｇｒｏ ａｎｄ Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）を参照されたい）、ならびにＦＲライブラリをスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Ｂａｃａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－１０６８４（１９９７）及びＲｏｓｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２２６１１－２２６１８（１９９６）を参照されたい）が挙げられるがこれらに限定されない。

【０１７２】
１０．ヒト抗体
ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野で既知の様々な技法を用いて生成することができる。ヒト抗体は、概して、ｖａｎ Ｄｉｊｋ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：３６８－７４（２００１）及びＬｏｎｂｅｒｇ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０：４５０－４５９（２００８）において説明されている。

【０１７３】
ヒト抗体は、抗原投与に応答してインタクトなヒト抗体またはヒト可変領域を有するインタクトな抗体を生成するように改変されている、トランスジェニック動物に免疫原を投与することによって調製することができる。そのような動物は、典型的に、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部分を含んでおり、これらは、内在性免疫グロブリン遺伝子座を置き換えるか、染色体外に存在するかもしくは動物の染色体内に無作為に組み込まれる。そのようなトランスジェニックマウスにおいて、内在性免疫グロブリン遺伝子座は、通常、不活化されている。トランスジェニックマウスからヒト抗体を得る方法の考察については、Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２３：１１１７－１１２５（２００５）を参照されたい。さらに、例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術を説明している米国特許第６，０７５，１８１号及び同第６，１５０，５８４号、ＨｕＭａｂ（登録商標）技術を説明している米国特許第５，７７０，４２９号、Ｋ－Ｍ ＭＯＵＳＥ（登録商標）技術を説明している米国特許第７，０４１，８７０号、ならびにＶｅｌｏｃｉＭｏｕｓｅ（登録商標）技術を説明している米国特許出願第２００７／００６１９００号も参照されたい）。そのような動物によって生成されたインタクトな抗体に由来するヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることにより、さらに改変してもよい。

【０１７４】
ヒト抗体はまた、ハイブリドーマに基づく方法によって作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の生成のためのヒト骨髄腫及びマウス－ヒト異種骨髄腫細胞株について説明されている。（例えば、Ｋｏｚｂｏｒ Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）、Ｂｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７）、及びＢｏｅｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７：８６（１９９１）を参照されたい）。ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術により生成されたヒト抗体も、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１

０３：３５５７－３５６２（２００６）に記載されている。さらなる方法としては、例えば、米国特許第７，１８９，８２６号（ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトＩｇＭ抗体の生成について記載している）及びＮｉ，Ｘｉａｎｄａｉ Ｍｉａｎｙｉｘｕｅ，２６（４）：２６５－２６８（２００６）（ヒト－ヒトハイブリドーマについて記載している）に記載のものが挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術（トリオーマ技術）はまた、Ｖｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０（３）：９２７－９３７（２００５）及びＶｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｆｉｎｄｉｎｇｓ ｉｎ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２７（３）：１８５－９１（２００５）にも記載されている。

【０１７５】

ヒト抗体はまた、ヒト由来のファージディスプレイライブラリから選択されたＦｖクローン可変ドメイン配列を単離することによって生成することもできる。そのような可変ドメイン配列を、次いで、所望されるヒト定常ドメインと組み合わせてもよい。抗体ライブラリからヒト抗体を選択する技法は、以下に記載される。

【０１７６】

１１．ライブラリ由来の抗体

本発明の抗体は、所望される活性（複数可）を有する抗体に関して、コンビナトリアルライブラリをスクリーニングすることによって単離することができる。例えば、ファージディスプレイライブラリを生成し、所望される結合特性を有する抗体についてそのようなライブラリをスクリーニングするための様々な方法が、当該技術分野で既知である。そのような方法は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１）で考察されており、例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）、Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）、Ｍａｒｋｓ ａｎｄ Ｂｒａｄｂｕｒｙ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１６１－１７５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３）、Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）、Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）、及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）においてさらに説明されている。

【０１７７】

ある特定のファージディスプレイ方法では、ＶＨ及びＶＬ遺伝子のレパートリーを、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって別個にクローニングし、ファージライブラリで無作為に再結合させ、次いで、それを、Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１２： ４３３－４５５（１９９４）に記載のように抗原結合ファージに関してスクリーニングすることができる。ファージは、典型的に、抗体フラグメントを一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）フラグメントまたはＦａｂフラグメントのいずれかとして提示する。免疫源由来のライブラリは、ハイブリドーマの構築を要することなく、免疫原に対する高親和性抗体をもたらす。あるいは、Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ，１２：７２５－７３４（１９９３）によって記載のように、何らかの免疫付与を伴うことなく、無感作レパートリーを（例えば、ヒトから）クローニングして、広範な非自己抗原及びさらには自己抗原に対する単一の抗体源を得てもよい。最後に、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１－３８８（１９９２）に記載されるように、ナイーブライブラリはまた、幹細胞由来の再配列されて

いないＶ遺伝子のセグメントをクローニングすること、ならびに高可変性のＣＤＲ３領域をコードしかつインビトロでの再配列を達成するような無作為な配列を含むＰＣＲプライマーを使用することによって、合成で作製してもよい。ヒト抗体ファージライブラリについて説明している特許公開としては、例えば、米国特許第５，７５０，３７３号、ならびに米国特許公開第２００５／００７９５７４号、同第２００５／０１１９４５５号、同第２００５／０２６６０００号、同第２００７／０１１７１２６号、同第２００７／０１６０５９８号、同第２００７／０２３７７６４号、同第２００７／０２９２９３６号、及び同第２００９／０００２３６０号が挙げられる。

【０１７８】

ヒト抗体ライブラリから単離された抗体または抗体フラグメントは、本明細書においてヒト抗体またはヒト抗体フラグメントとみなされる。

【０１７９】

６．多重特異性抗体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる部位に対する結合特異性を有する、モノクローナル抗体である。ある特定の実施形態において、それらの結合特異性のうちの一方は、Ｎｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、Ｎｏｔｃｈ３、Ｎｏｔｃｈ４、Ｊａｇｇｅｄ１、及びＪａｇｇｅｄ２から選択される第１の抗原に対するものであり、他方は、同じリストから選択される第２の抗原に対するものである。ある特定の実施形態において、結合特異性のうちの一方は、Ｎｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、Ｎｏｔｃｈ３、Ｎｏｔｃｈ４、Ｊａｇｇｅｄ１、及びＪａｇｇｅｄ２から選択される第１の抗原に対するものであり、他方は、同じリストからは選択されない第２の抗原に対するものである。ある特定の実施形態において、二重特異性抗体は、同じ抗原の２つの異なるエピトープに結合してもよい。二重特異性抗体は、全長抗体または抗体フラグメントとして調製され得る。

【０１８０】

多重特異性抗体を作製するための技法としては、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖の対の組み換え同時発現（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７（１９８３））、国際公開第９３／０８８２９号、及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５（１９９１）を参照されたい）、「取っ手と穴（ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ）」操作（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号を参照されたい）が挙げられるがこれらに限定されない。多重特異性抗体はまた、抗体Ｆｃヘテロダイマー分子（国際公開第２００９／０８９００４Ａ１号）を作製するように静電的ステアリング効果を操作すること、２つ以上の抗体またはフラグメントを架橋すること（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号及びＢｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２９：８１（１９８５）を参照されたい）、ロイシンジッパーを使用して二重特異性抗体を生成すること（例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２）を参照されたい）、二重特異性抗体フラグメントの作製に「ダイアボディ」技術を使用すること（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ． Ｎａｔｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照されたい）、ならびに一本鎖（ｓＦｖ）ダイマーを使用すること（例えば、Ｇｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５２：５３６８ （１９９４）を参照されたい）、ならびにＴｕｔｔ ｅｔ ａｌ． Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ． １４７：６０（１９９１）に記載のように三重特異性抗体を調製することによって、作製することもできる。

【０１８１】

「オクトパス抗体（ｏｃｔｏｐｕｓ ａｎｔｉｂｏｄｙ）」を含む、３つ以上の機能的抗原結合部位を有して設計された抗体もまた、本明細書に含まれる（例えば、米国第２００６／００２５５７６Ａ１号を参照されたい）。

【０１８２】

本明細書における抗体またはフラグメントはまた、第１の抗原ならびに別の異なる抗原

に結合する抗原結合部位を有する「二重作用ＦＡｂ」または「ＤＡＦ」も含む（例えば、米国第２００８／００６９８２０号を参照されたい）。

【０１８３】

７．抗体変異型

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体のアミノ酸配列変異型が企図される。例えば、抗体の結合親和性及び／または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列変異型は、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入すること、またはペプチド合成によって、調製することができる。そのような修飾としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失、及び／またはそこへの挿入、及び／または置換が挙げられる。最終構築物に到達するのに欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせがなされてもよいが、ただし、最終構築物が所望される特性、例えば抗原結合を有することを条件とする。

【０１８４】

ａ）置換、挿入、及び欠失の変異型

ある特定の実施形態において、１つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異型が提供される。置換変異生成のための対象部位には、ＨＶＲ及びＦＲが含まれる。保存的置換は、表１の「好ましい置換」の見出しで示されている。より実質的な変更は、表１の「例示的な置換」の見出しで示されており、アミノ酸側鎖クラスに関して以下でさらに説明されている。アミノ酸置換は、目的の抗体、ならびに所望される活性、例えば、抗原結合の保持／改善、免疫原性の減少、またはＡＤＣＣもしくはＣＤＣの改善に関してスクリーニングした生成物に導入することができる。

表１

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ａｌａ（A）	Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ	Ｖａｌ
Ａｒｇ（R）	Ｌｙｓ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ	Ｌｙｓ
Ａｓｎ（N）	Ｇｌｎ、Ｈｉｓ、Ａｓｐ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ	Ｇｌｎ
Ａｓｐ（D）	Ｇｌｕ、Ａｓｎ	Ｇｌｕ
Ｃｙｓ（C）	Ｓｅｒ、Ａｌａ	Ｓｅｒ
Ｇｌｎ（Q）	Ａｓｎ、Ｇｌｕ	Ａｓｎ
Ｇｌｕ（E）	Ａｓｐ、Ｇｌｎ	Ａｓｐ
Ｇｌｙ（G）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｈｉｓ（H）	Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ	Ａｒｇ
Ｉｌｅ（I）	Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｐｈｅ、ノルロイシン	Ｌｅｕ
Ｌｅｕ（L）	ノルロイシン、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｐｈｅ	Ｉｌｅ
Ｌｙｓ（K）	Ａｒｇ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ	Ａｒｇ
Ｍｅｔ（M）	Ｌｅｕ、Ｐｈｅ、Ｉｌｅ	Ｌｅｕ
Ｐｈｅ（F）	Ｔｒｐ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｌａ、Ｔｙｒ	Ｔｙｒ
Ｐｒｏ（P）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｓｅｒ（S）	Ｔｈｒ	Ｔｈｒ
Ｔｈｒ（T）	Ｖａｌ、Ｓｅｒ	Ｓｅｒ
Ｔｒｐ（W）	Ｔｙｒ、Ｐｈｅ	Ｔｙｒ
Ｔｙｒ（Y）	Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ	Ｐｈｅ
Ｖａｌ（V）	Ｉｌｅ、Ｌｅｕ、Ｍｅｔ、Ｐｈｅ、Ａｌａ、ノルロイシン	Ｌｅｕ

【０１８５】

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って分類することができる。

（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、

（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、

（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ、

（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、
（５）鎖の配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ、
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【０１８６】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーを別のクラスのものと交換することを伴う。

【０１８７】

１つの種類の置換変異型は、親抗体（例えば、ヒト化またはヒト抗体）の１つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般に、結果として得られたさらなる研究に選択される変異型（複数可）は、親抗体と比較してある特定の生物学的特性に変更（例えば、改善）を有する（例えば、親和性の増加、免疫原性の低減）、かつ／または親抗体のある特定の生物学的特性を実質的に保持するであろう。例示的な置換変異型は、例えば、本明細書に記載されるものといったファージディスプレイに基づく親和性成熟技法を使用して、従来的に生成することができる親和性成熟抗体である。簡単に言うと、１つ以上のＨＶＲ残基を変異させ、変異型抗体がファージに提示され、特定の生物学的活性（例えば、結合親和性）に関してスクリーニングするものである。

【０１８８】

例えば、抗体親和性を改善するために、ＨＶＲに改変（例えば、置換）がなされ得る。そのような改変は、ＨＶＲの「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を受けるコドンによってコードされる残基（例えば、Ｃｈｏｗｄｈｕｒｙ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０７：１７９－１９６（２００８）を参照されたい）及び／または抗原と接触する残基になされてもよく、結果として得られる変異型ＶＨまたはＶＬに結合親和性に関する試験が行われる。二次ライブラリから構築及び再選択を行うことによる親和性変異は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，（２００１））に記載されている。親和性変異のいくつかの実施形態では、様々な方法（例えば、エラープローンＰＣＲ、鎖シャッフリング、またはオリゴヌクレオチド特異的変異生成）のいずれかによる変異に選択された可変遺伝子に、多様性が導入される。次いで、二次ライブラリが作成される。次いで、ライブラリをスクリーニングして、所望される親和性を有する任意の抗体変異型が特定される。多様性を導入する別の方法は、複数のＨＶＲ残基（例えば、一度に４～６個の残基）が無作為化される、ＨＶＲを対象としたアプローチを伴う。抗原結合に関与するＨＶＲ残基は、例えば、アラニンスキャニング変異生成またはモデル化を用いて、明確に特定され得る。特にＣＤＲ－Ｈ３及びＣＤＲ－Ｌ３が、標的となることが多い。

【０１８９】

ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、そのような改変により抗体が抗原に結合する能力が実質的に低減されない限り、１つ以上のＨＶＲ内で生じ得る。例えば、結合親和性を大幅に低減させることのない保存的改変（例えば、本明細書に提供される保存的置換）が、ＨＶＲにおいてなされてもよい。そのような改変は、例えば、ＨＶＲ内の抗原接触残基以外で起こり得る。上に提供される変異型ＶＨ及びＶＬ配列のある特定の実施形態において、各ＨＶＲは、改変されないか、または１つを超えない、２つを超えない、もしくは３つを超えないアミノ酸置換を有する。

【０１９０】

変異生成の標的となり得る抗体の残基または領域の特定に有用な方法は、Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５により記載される「アラニンスキャニング変異生成」と呼ばれる。この方法では、標的残基のうちの１つの残基または群（例えば、ａｒｇ、ａｓｐ、ｈｉｓ、ｌｙｓ、及びｇｌｕといった荷電残基）を特定し、それらを中性または負の電荷を有するアミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）と置き換えて、抗体と抗原との相互作用が影響を受ける

かどうかを決定する。さらなる置換は、最初の置換に対して機能的感受性を呈したアミノ酸位置に導入され得る。代替として、または追加として、抗原－抗体の複合体の結晶構造により、抗体と抗原との間の接触点を特定する。そのような接触残基及び隣接残基を、置換の候補として標的にするか、または排除してもよい。変異型が所望される特性を有するかを決定するために、それらをスクリーニングしてもよい。

【０１９１】

アミノ酸配列挿入には、１つの残基から１００個以上の残基を有するポリペプチドまでの範囲に及ぶアミノ末端及び／またはカルボキシ末端融合、ならびに１つまたは複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例としては、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体が含まれる。抗体の他の挿入変異型には、抗体のＮ末端またはＣ末端を、酵素（例えば、ＡＤＥＰＴに対するもの）またはポリペプチドに融合することが含まれ、これにより抗体の血清半減期が増加する。

【０１９２】

ｂ）グリコシル化変異型

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増減させるように改変される。抗体のグリコシル化部位の付加または欠失は、従来的には、１つ以上のグリコシル化部位が作製または除去されるように、アミノ酸配列を改変させることによって達成することができる。

【０１９３】

抗体がＦｃ領域を含む場合、そこに結合した炭水化物が改変され得る。哺乳動物細胞によって生成された天然の抗体は、通常Ｎ結合によってＦｃ領域のＣＨ２ドメインのＡｓｎ２９７に結合された枝分かれした二分岐のオリゴ糖を、典型的に含む。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．　ＴＩＢＴＥＣＨ　１５：２６－３２（１９９７）を参照されたい。オリゴ糖は、様々な炭水化物、例えば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトース、及びシアル酸、ならびに二分岐のオリゴ糖構造の「ステム」でＧｌｃＮＡｃに結合したフコースを含み得る。いくつかの実施形態において、ある特定の改善された特性を有する抗体変異型を作製するために、本発明の抗体におけるオリゴ糖の修飾が行われ得る。

【０１９４】

一実施形態において、Ｆｃ領域への（直接的または間接的な）フコースの結合がない炭水化物構造を有する抗体変異型が提供される。例えば、そのような抗体におけるフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、または２０％～４０％であり得る。フコースの量は、例えば、国際公開第２００８／０７７５４６号に記載される、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法によって測定される、Ａｓｎ２９７に結合した全ての糖構造（例えば、複雑なハイブリッドの高マンノース構造）の合計に対する、Ａｓｎ２９７における糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Ａｓｎ２９７は、Ｆｃ領域のおよそ２９７位に位置するアスパラギン残基（Ｆｃ領域残基のＥｕ番号付け）を指すが、Ａｓｎ２９７はまた、抗体におけるわずかな配列変異に起因して、２９７位からアミノ酸およそ±３個分上流または下流、すなわち２９４位～３００位に位置してもよい。そのようなフコシル化変異型は、改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。例えば、米国特許公開第　２００３／０１５７１０８号（Ｐｒｅｓｔａ，Ｌ．）、米国第２００４／００９３６２１号（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ　Ｋｏｇｙｏ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ）を参照されたい。いくつかの実施形態において、Ｎ２９７ＧまたはＮ２９７Ａ変異を含むＩｇＧ１定常領域は、エフェクター機能が実質的に欠けている。「脱フコシル化」または「フコース欠如」抗体変異型に関連する刊行物の例としては、米国第２００３／０１５７１０８号、国際公開第２０００／６１７３９号、同第２００１／２９２４６号、米国第２００３／０１１５６１４号、同第２００２／０１６４３２８号、同第２００４／００９３６２１号、同第２００４／０１３２１４０号、同第２００４／０１１０７０４号、同第２００４／０１１０２８２号、同第２００４／０１０９８６５号、国際公開第２００３／０８５１１９号、同第２００３／０８４５７０号、同第２００５／０３５５８６号、同第２００５／０３５７７

８号、同第２００５／０５３７４２号、同第２００２／０３１１４０、Ｏｋａｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３６：１２３９－１２４９（２００４）、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）が挙げられる。脱フコシル化抗体を生成することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が欠損したＬｅｃ１３ ＣＨＯ細胞（Ｒｉｐｋａ ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．２４９：５３３－５４５（１９８６）、米国特許出願第２００３／０１５７１０８ Ａ１号（Ｐｒｅｓｔａ，Ｌ）、及び国際公開第２００４／０５６３１２ Ａ１号（Ａｄａｍｓ ｅｔ ａｌ．、特に実施例１１））、ならびにアルファ－１，６－フコシルトランスフェラーゼ遺伝子のＦＵＴ８ノックアウトＣＨＯ細胞といった、ノックアウト細胞株（例えば、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）、Ｋａｎｄａ，Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．，９４（４）：６８０－６８８（２００６）、及び国際公開第２００３／０８５１０７号を参照されたい）が挙げられる。

【０１９５】

例えば、抗体のＦｃ領域に結合した二分岐オリゴ糖がＧｌｃＮＡｃによって二分割される、二分割オリゴ糖を有する抗体変異型が、さらに提供される。そのような抗体変異型は、低下したフコシル化及び／または改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。そのような抗体変異型の例は、例えば、国際公開台ＷＯ ２００３／０１１８７８号（Ｊｅａｎ－Ｍａｉｒｅｔ ｅｔ ａｌ．）、米国特許第６，６０２，６８４号（Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．）、及び米国第２００５／０１２３５４６号（Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．）に記載されている。Ｆｃ領域に結合したオリゴ糖に少なくとも１つのガラクトース残基を有する抗体もまた、提供される。そのような固体変異型は、改善されたＣＤＣ機能を有し得る。そのような抗体変異型は、国際公開第１９９７／３００８７号（Ｐａｔｅｌ ｅｔ ａｌ．）、同第１９９８／５８９６４（Ｒａｊｕ，Ｓ．）、及び同第１９９９／２２７６４号（Ｒａｊｕ，Ｓ．）に記載されている。

【０１９６】

ｃ）Ｆｃ領域変異型

ある特定の実施形態において、１つ以上のアミノ酸修飾が、本明細書に提供される抗体のＦｃ領域に導入され、それによって、Ｆｃ領域変異型が生成され得る。Ｆｃ領域変異型は、１つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾（例えば、置換）を有するヒトＦｃ領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４ Ｆｃ領域）を含み得る。

【０１９７】

ある特定の実施形態において、本発明により、全てではないがいくつかのエフェクター機能を有する抗体変異型が企図され、それにより、この抗体変異型は、インビボでの抗体半減期が重要であるが、ある特定のエフェクター機能（相補性及びＡＤＣＣ等）は不要または有害である用途のための望ましい候補となっている。インビトロ及び／またはインビボでの細胞毒性アッセイを行って、ＣＤＣ及び／またはＡＤＣＣ活性の低減／枯渇を確認することができる。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイを行って、この抗体にはＦｃγＲ結合が欠けている（したがって、ＡＤＣＣ活性を欠く可能性が高い）が、ＦｃＲｎ結合能力は保持していることを確実にすることができる。ＡＤＣＣを媒介する初代細胞であるＮＫ細胞は、Ｆｃ（ＲＩＩＩを発現するのみであるが、一方で、単球は、Ｆｃ（ＲＩ、Ｆｃ（ＲＩＩ、及びＦｃ（ＲＩＩＩを発現する。造血細胞におけるＦｃＲの発現は、Ｒａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－４９２（１９９１）の４６４ページの表３に要約されている。目的の分子のＡＤＣＣ活性を評価するためのインビトロアッセイの限定されない例は、米国特許第５，５００，３６２号（例えば、Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ．ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８３：７０５９－７０６３（１９８６）を参照されたい）、及びＨｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ

．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８２：１４９９－１５０２（１９８５）、第５，８２１，３３７号（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ，Ｍ．ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１（１９８７））に記載されている。あるいは、非放射性のアッセイ方法を用いてもよい（例えば、ＡＣＴＩ（商標）フローサイトメトリーのための非放射性細胞毒性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ及びＣｙｔｏＴｏｘ ９６（登録商標）非放射性細胞毒性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を参照されたい。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血短角細胞（ＰＢＭＣ）及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞が挙げられる。代替として、または追加として、目的の分子のＡＤＣＣ活性は、例えば、Ｃｌｙｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９５：６５２－６５６（１９９８）に開示されるような動物モデルにおいて、インビボで評価してもよい。抗体が、Ｃ１ｑに結合することができず、したがって、ＣＤＣ活性が欠如していることを確認するために、Ｃ１ｑ結合アッセイもまた、実行され得る。例えば、国際公開第２００６／０２９８７９号及び同第２００５／１００４０２号のＣ１ｑ及びＣ３ｃ結合ＥＬＩＳＡを参照されたい。補体活性を評価するために、ＣＤＣアッセイを行ってもよい（例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０２：１６３（１９９６）、Ｃｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １０１：１０４５－１０５２（２００３）、及びＣｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．ａｎｄ Ｍ．Ｊ．Ｇｌｅｎｎｉｅ，Ｂｌｏｏｄ １０３：２７３８－２７４３（２００４）を参照されたい）。ＦｃＲｎ結合及びインビボクリアランス／半減期の判定は、当該技術分野で既知の方法を用いて行うことができる（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ，Ｓ．Ｂ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ’ｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ． １８（１２）：１７５９－１７６９（２００６）を参照されたい）。

【０１９８】

エフェクター機能が低減された抗体としては、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７、及び３２９のうちの１つ以上の置換を有するものが挙げられる（米国特許第６，７３７，０５６号）。そのようなＦｃ変異体には、残基２６５及び２９７がアラニンに置換されたいわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ変異体を含む、アミノ酸位置２６５、２６９、２７０、２９７、及び３２７のうちの２つ以上に置換を有するＦｃ変異体が含まれる（米国特許第７，３３２，５８１号）。

【０１９９】

改善または減少されたＦｃＲへの結合を有するある特定の抗体変異型が記載されている。（例えば、米国特許第６，７３７，０５６号、国際公開第２００４／０５６３１２号、及びＳｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４（２００１）を参照されたい）。

【０２００】

ある特定の実施形態において、抗体変異型は、ＡＤＣＣを改善する１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２９８位、３３３位、及び／または３３４位（残基のＥＵ番号付け）における置換を有するＦｃ領域を含む。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、例えば、米国特許第６，１９４，５５１号、国際公開第９９／５１６４２号、及びＩｄｕｓｏｇｉｅ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４（２０００）に記載されるように、改変された（すなわち、改善または減少のいずれか）Ｃ１ｑ結合及び／または補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）をもたらす、改変がＦｃ領域になされる。

【０２０２】

半減期が増加し、成熟ＩｇＧを胎児に移すことを担う新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）への結合が改善された抗体（Ｇｕｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）及びＫｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））は、米国第２００５／００１４９３４Ａ１号（Ｈｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．

）に記載されている。それらの抗体は、ＦｃＲｎへのＦｃ領域の結合を改善する１つ以上の置換を中に有するＦｃ領域を含む。そのようなＦｃ変異型には、Ｆｃ領域残基２３８、２５６、２６５、２７２、２８６、３０３、３０５、３０７、３１１、３１２、３１７、３４０、３５６、３６０、３６２、３７６、３７８、３８０、３８２、４１３、４２４、または４３４のうちの１つ以上に置換を有するもの、例えば、Ｆｃ領域残基４３４の置換を有するものが含まれる（米国特許第７，３７１，８２６号）。

【０２０３】

Ｆｃ領域変異型の他の例については、Ｄｕｎｃａｎ＆Ｗｉｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ ３２２：７３８－４０（１９８８）、米国特許第５，６４８，２６０号、同第５，６２４，８２１号、国際公開第９４／２９３５１号も参照されたい。

【０２０４】

ｄ）システイン操作抗体変異型

ある特定の実施形態において、抗体の１つ以上の残基がシステイン残基で置換された、システイン操作抗体、例えば、ＴＨＩＯＭＡＢ抗体を作製することが望ましい場合がある。特定野地市形態において、置換残基は、抗体のアクセス可能な部位に生じる。これらの残基をシステインで置換することにより、本明細書にさらに記載されるように、反応性チオール基が、それによって抗体のアクセス可能な部位に配置され、またこれを用いて、薬物部分またはリンカー薬物部分といった他の部分と抗体の複合体形成を行って、免疫複合体を作製することができる。ある特定の実施形態において、以下の残基のうちのいずれか１つ以上がシステインで置換され得る：軽鎖のＶ２０５（Ｋａｂａｔ番号付け）、重鎖のＡ１１８（ＥＵ番号付け）、及び重鎖Ｆｃ領域のＳ４００（ＥＵ番号付け）。システイン操作抗体は、例えば、米国特許第７，５２１，５４１号に記載のように生成され得る。

【０２０５】

ｅ）抗体誘導体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、当該技術分野で既知であり、容易に入手可能な追加の非タンパク質性部分を含むようにさらに修飾することができる。抗体の誘導体化に好適な部分として、水溶性ポリマーが挙げられるがこれらに限定されない。水溶性ポリマーの限定されない例としては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／マレイン酸無水物コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストランまたはポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレン（ｐｒｏｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）グリコールホモポリマー、プロリプロピレン（ｐｒｏｌｙｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）オキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにこれらの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドが、水中でのその安定性のため、製造に有利であり得る。ポリマーは、任意の分子量のものであってよく、かつ分岐であっても非分岐であってもよい。抗体に結合するポリマーの数は、多様であり得、１つを上回るポリマーが結合する場合、それらは同じ分子であっても異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数及び／種類は、改善を受ける抗体の具体的な特性または機能、抗体誘導体が決まった条件下で治療法において使用されるかどうか等、を含むがこれらに限定されない検討事項に基づいて決定され得る。

【０２０６】

別の実施形態において、抗体と放射線照射により選択的に加熱され得る非タンパク質性部分との複合体が提供される。一実施形態において、非タンパク質性部分は、カーボンナノチューブである（Ｋａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０２：１１６００－１１６０５ （２００５））。放射線は、任意の波長のものであってよく、通常の細胞には害を及ぼさないが、抗体－非タンパク質性部分に近接する細胞は殺滅される温度まで非タンパク質性部分を加熱する波長が挙げられるがこ

れに限定されない。

【０２０７】

Ｃ．組み換え方法及び組成物

抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号に記載される組み換え方法及び組成物を用いて生成することができる。一実施形態において、本明細書に記載される抗体をコードする単離核酸が提供される。そのような核酸は、抗体のＶＬを含むアミノ酸配列及び／または抗体のＶＨを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の軽鎖及び／または重鎖）をコードし得る。さらなる実施形態において、そのような核酸を含む１つ以上のベクター（例えば、発現ベクター）が提供される。さらなる実施形態において、そのような核酸を含む宿主細胞が提供される。１つのそのような実施形態において、宿主細胞は、（１）抗体のＶＬを含むアミノ酸配列及び抗体のＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または（２）抗体のＶＬを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第１のベクター及び抗体のＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第２のベクターを含む（例えば、それらで形質転換されている）。一実施形態において、宿主細胞は、真核生物のもの、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞）である。一実施形態において、抗体の作製方法が提供されるが、ここで、この方法は、上述のように、抗体の発現に好適な条件の下で、抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を培養すること、及び任意で宿主細胞（または宿主細胞培養培地）からその抗体を回収することを含む。

【０２０８】

抗体の組み換え生成については、例えば、上述のような抗体をコードする核酸は、宿主細胞でのさらなるクローニング及び／または発現のために、単離され、１つ以上のベクターに挿入される。そのような核酸は、従来的な手順を用いて（例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離及び配列決定することができる。

【０２０９】

抗体をコードするベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞としては、本明細書に記載される原核細胞または真核細胞が挙げられる。例えば、抗体は、特にグリコシル化及びＦｃエフェクター機能が必要ない場合では、細菌において生成することができる。細菌における抗体フラグメント及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、同第５，７８９，１９９号、及び同第５，８４０，５２３号を参照されたい。（大腸菌における抗体フラグメントの発現について記載した、Ｃｈａｒｌｔｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３），ｐｐ．　２４５－２５４もまた参照されたい）。発現の後、抗体を可溶性部分の細菌細胞ペーストから単離してもよく、それをさらに精製してもよい。

【０２１０】

原核細胞に加えて、糸状菌または酵母といった真核微生物も抗体をコードするベクターの好適なクローニング宿主または発現宿主であり、これには、グリコシル化経路が「ヒト化」され、結果として抗体が部分的または完全にヒトグリコシル化パターンで生成される真菌株及び酵母株が含まれる。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，Ｎａｔ．　Ｂｉｏｔｅｃｈ．　２２：１４０９－１４１４（２００４）及びＬｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．　Ｂｉｏｔｅｃｈ．　２４：２１０－２１５（２００６）を参照されたい。

【０２１１】

グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）に由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物細胞及び昆虫細胞が挙げられる。特にスポドプテラ・フルギペルダ細胞のトランスフェクションに昆虫細胞と組み合わせて使用することができる多数のバキュロウイルス株が、特定されている。

【０２１２】

植物細胞培養物もまた、宿主として用いることができる。例えば、米国特許第５，９５

９，１７７号、同第６，０４０，４９８号、同第６，４２０，５４８号、同第７，１２５，９７８号、及び同第６，４１７，４２９（トランスジェニック植物における抗体生成のためのＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ（商標）技術について記載している）を参照されたい。

【０２１３】

脊椎動物細胞もまた、宿主として使用することができる。例えば、懸濁液中で成長するように適合された哺乳動物細胞株が有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、ＳＶ４０により形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７）、ヒト胎児腎臓細胞ヒト胎児腎臓株（例えば、Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．３６：５９（１９７７）に記載される２９３または２９３細胞）、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）、マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３：２４３－２５１（１９８０）に記載されるＴＭ４細胞）、サル腎臓細胞（ＣＶ１）、アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６）、ヒト子宮頚部癌腫細胞（ＨｅＬａ）、イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ、バッファローラット肝細胞（ＢＲＬ ３Ａ）、ヒト肺細胞（Ｗ１３８）、ヒト肝細胞（Ｈｅｐ Ｇ２）、マウス乳房腫瘍（ＭＭＴ ０６０５６２）、例えば、Ｍａｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８（１９８２）に記載されるＴＲＩ細胞、ＭＲＣ ５細胞、及びＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株としえは、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４２１６（１９８０））を含むチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ならびにＹ０、ＮＳ０、及びＳｐ２／０等の骨髄腫細胞株が挙げられる。抗体生成に好適なある特定の哺乳動物宿主細胞株に関する考察については、例えば、Ｙａｚａｋｉ ａｎｄ Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ），ｐｐ．２５５－２６８ （２００３）を参照されたい。

【０２１４】

Ｄ．アッセイ

本明細書に提供される抗体は、当該技術分野で既知の様々なアッセイによって、それらの物理的／化学的特性及び／または生物学的活性に関して、特定、スクリーニング、または特徴付けを行うことができる。

【０２１５】

１．結合アッセイ及び他のアッセイ

一態様において、本発明の抗体は、例えば、ＥＬＩＳＡ、ウェスタンブロット等といった既知の方法によって、その抗原結合活性に関して試験することができる。

【０２１６】

一態様において、競合アッセイを用いて、ヒト抗原への結合に関して、本明細書に記載される抗体のいずれかと競合する抗体を特定することができる。ある特定の実施形態では、そのような競合抗体は、本明細書に記載される抗体が結合するものと同じエピトープに結合する。

【０２１７】

抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示的方法は、Ｍｏｒｒｉｓ（１９９６）“Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ”ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｖｏｌ．６６（Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ）に提供されている。

【０２１８】

例示的な競合アッセイにおいて、固定化した抗原を、その抗原に結合する第１の標識抗体と、その抗原への結合に関して第１の抗体と競合する能力に関して試験される第２の非標識抗体を含む溶液中でインキュベートする。第２の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在し得る。対照として、固定化抗原を、第１の標識抗体を含むが第２の非標識抗体は含まない溶液中でインキュベートする。第１の抗体が抗原に結合することを許容する条件下においてインキュベートした後、過剰な未結合抗体を除去し、固定化抗原に結合した標識の

量を測定する。固定化抗原に結合した標識の量が、対照試料と比較して試験試料では大幅に低減されれば、それは、第２の抗体が抗原への結合に関して第１の抗体と競合していることを示す。Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ｃｈ．１４（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ）を参照されたい。

【０２１９】

２．活性アッセイ

一態様において、生物学的活性を有する抗体を特定するためのアッセイが提供される。生物学的活性には、例えば、Ｎｏｔｃｈ経路の阻害またはＷｎｔ経路の阻害が含まれ得る。ある特定の他の実施形態において、本発明の抗体を、Ｎｏｔｃｈ経路及び／またはＷｎｔ経路に応答性であるレポーター遺伝子の発現を阻害するその能力に関して試験する。限定されない例示的なアッセイは、実施例に提供される。ある特定の実施形態において、本発明の抗体を、そのような生物学的活性に関して試験する。インビボ及び／またはインビトロでそのような生物学的活性を有する抗体もまた、提供される。

【０２２０】

Ｅ．免疫複合体

本発明はまた、化学療法剤もしくは化学療法薬、成長阻害剤、毒素（例えば、タンパク毒素、細菌源、真菌源、植物源、もしくは動物源の酵素的に活性な毒素、またはこれらのフラグメント）、または放射性同位体といった、１つ以上の細胞毒性剤と複合体形成した本明細書の抗体を含む、免疫複合体を提供する。

【０２２１】

一実施形態において、免疫複合体は、抗体－薬物複合体（ＡＤＣ）であり、これは、抗体が、マイタンシノイド（米国特許第５，２０８，０２０号、同第５，４１６，０６４号、及び欧州特許第０　４２５　２３５　Ｂ１号を参照されたい）、モノメチルオーリスタチン薬物部分ＤＥ及びＤＦ（ＭＭＡＥ及びＭＭＡＦ）等のオーリスタチン（米国特許第５，６３５，４８３号及び同第５，７８０，５８８号及び同第７，４９８，２９８号を参照されたい）、ドラスタチン、カリケアマイシンまたはその誘導体（米国特許第５，７１２，３７４号、同第５，７１４，５８６号、同第５，７３９，１１６号、同第５，７６７，２８５号、同第５，７７０，７０１号、同第５，７７０，７１０号、同第５，７７３，００１号、及び同第５，８７７，２９６号、Ｈｉｎｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．　５３：３３３６－３３４２（１９９３）、ならびにＬｏｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．　５８：２９２５－２９２８（１９９８）を参照されたい）、ダウノマイシンまたはドキソルビシン等のアントラサイクリン（Ｋｒａｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　１３：４７７－５２３（２００６）、Ｊｅｆｆｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ&Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　Ｌｅｔｔｅｒｓ　１６：３５８－３６２（２００６）、Ｔｏｒｇｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．　Ｃｈｅｍ．　１６：７１７－７２１（２００５）、Ｎａｇｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　９７：８２９－８３４（２０００）、Ｄｕｂｏｗｃｈｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．　&Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　Ｌｅｔｔｅｒｓ　１２：１５２９－１５３２（２００２）、Ｋｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　４５：４３３６－４３４３（２００２）、及び米国特許第６，６３０，５７９号を参照されたい）、メトトレキサート、ビンデシン、ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、テセタキセル、及びオルタタキセルといったタキサン、トリコテセン、ならびにＣＣ１０６５を含むがこれらに限定されない１つ以上の薬物と複合体を形成したものである。

【０２２２】

別の実施形態において、免疫複合体は、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性フラグメント、外毒素Ａ鎖（シュードモナス・エルギノーザ由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデッシンＡ鎖、アルファ－サルシン、シナアブラギリタンパク質、ジアンチン

タンパク質、ヨウシュヤマゴボウタンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、ツルレイシ阻害剤、クルシン、クロチン、サポアオナリア・オフィシナリス阻害剤、ゲロニン、マイトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、及びトリコテセン（ｔｒｉｃｏｔｈｅｃｅｎｅ）を含むがこれらに限定されない酵素活性毒素またはそれらのフラグメントと複合体形成した、本明細書に記載の抗体を含む。

【０２２３】

別の実施形態において、免疫複合体は、本明細書に記載される抗体が放射性原子と複合体形成して、放射複合体が形成されたものを含む。様々な放射性同位体を、放射複合体の生成に用いることができる。例としては、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及びＬｕの放射性同位体が挙げられる。放射複合体を検出に用いる場合、それは、シンチグラフ研究のための放射性原子、例えば、ｔｃ９９ｍもしくはＩ１２３、または核磁気共鳴（ＮＭＲ）撮像法（磁気共鳴撮像法、ｍｒｉとしても知られる）のためのスピン標識、例えば、ここでもヨウ素－１２３、ヨウ素－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガン、もしくは鉄を含み得る。

【０２２４】

抗体と細胞毒性剤との複合体は、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）、イミノチオラン（ＩＴ）といった様々な二官能性タンパク質カップリング剤、イミドエステルの二官能性誘導体（アジプイミド酸ジメチルＨＣｌ等）、活性エステル（スベリン酸ジスクシンイミジル等）、アルデヒド（グルタルアルデヒド等）、ビス－アジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン等）、ビス－ジアゾニウム誘導体（ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミン等）、ジイソシアネート（トルエン２，６－ジイソシアネート）、及びビス－活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン等）を用いて作製することができる。例えば、リシン免疫毒素は、Ｖｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：１０９８（１９８７）に記載のように調製することができる。炭素－１４で標識した１－イソチオシアナートベンジル－３－メチルジエチレントリアミン五酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、抗体の放射性ヌクレオチドの複合体形成のための例示的なキレート剤である。国際公開第９４／１１０２６号を参照されたい。リンカーは、細胞内での細胞毒性薬の放出を促進する「切断型リンカー」であってもよい。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカー、またはジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ． ５２：１２７－１３１（１９９２）、米国特許第５，２０８，０２０号）が、使用され得る。

【０２２５】

本明細書の免疫複合体またはＡＤＣは、ＢＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、及びスルホ－ＳＭＰＢ、ならびにＳＶＳＢ（スクシンイミジル－（４－ビニルスルホン）ベンゾエート）を含むがこれらに限定されない、市販入手可能な（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ．，Ｕ．Ｓ．Ａから）架橋試薬を用いて調製された複合体を明示的に企図するが、これらに限定されない。

【０２２６】

Ｆ．診断及び検出のための方法及び組成物

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体のいずれも、生体試料におけるそのそれぞれの抗原の存在を検出するのに有用である。本明細書に使用される「検出」という用語は、定量的または定性的検出を包含する。ある特定の実施形態において、生体試料は、癌組織等、細胞または組織を含む。

【０２２７】

一実施形態において、診断方法または検出方法で使用するための抗体が提供される。さらなる態様において、生体試料中の抗原の存在を検出する方法が提供される。ある特定の実施形態において、この方法は、抗体がその抗原に結合することが許容される条件下において、生体試料を抗体と接触させること、ならびに抗体と抗原との間で複合体が形成されたかどうかを検出することを含む。そのような方法は、インビトロ法であってもインビボ法であってもよい。一実施形態において、例えば、抗原が患者の選択のバイオマーカーとして使用される場合など、抗抗体が、抗体での治療に適格な対象を選択するために使用される。

【０２２８】

本発明の抗体を用いて診断することができる例示的な障害としては、癌、例えば、乳癌、肺癌、脳癌、子宮頸癌、結腸癌、肝臓癌、胆管癌、膵臓癌、皮膚がん、Ｂ細胞悪性腫瘍、及びＴ細胞悪性腫瘍が挙げられる。

【０２２９】

ある特定の実施形態において、標識抗体が提供される。標識には、直接検出される標識または部分（蛍光標識、発色性標識、電子高密度標識、化学発光標識、及び放射性標識等）、ならびに酵素反応または分子相互作用を通じて間接的に検出される酵素またはリガンドといった部分が含まれるがこれらに限定されない。例示的な標識としては、放射性同位体^{32}Ｐ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、及び^{131}Ｉ、フルオロフォア、例えば希土類キレート物質、またはフルオレセイン及びその誘導体、ローダミン及びその誘導体、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェラーゼ、例えば、ホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼ（米国特許第４，７３７，４５６号）、ルシフェリン、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖類オキシダーゼ、例えば、グルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース－６－ホスフェートデヒドロゲナーゼ、複素環オキシダーゼ、例えば、ウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼ（過酸化水素を用いてＨＲＰ、ラクトペルオキシダーゼ、もしくはマイクロペルオキシダーゼ等の色素前駆体を酸化させる酵素に結合したもの）、ビオチン／アビジン、スピン標識、バクテリオファージ標識、安定なフリーラジカル等が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２３０】

Ｇ．薬学的製剤

本明細書に記載される抗体の薬学的製剤は、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で、所望される純度を有するそのような抗体を、１つ以上の任意選択の薬学的に許容される担体（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０））と混合することによって調製される。薬学的に許容される担体は、通常、用いられる投薬量及び濃度においてレシピエントに対して非毒性であり、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸等の緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；メチルもしくはプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジン等のアミノ酸；グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；ＥＤＴＡ等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトール等の糖類；ナトリウム等の塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；ならびに／またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）等の非イオン性界面活性剤が挙げられるがこれらに限定されない。本明細書における例示的な薬学的に許容される担体には、さらに、可溶性中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（ｓＨＡＳＥＧＰ）等の間質性（ｉｎｓｔｅｒｓｔｉｔｉａｌ）薬物分散剤、例えば、ｒＨｕＰＨ

２０（ＨＹＬＥＮＥＸ（登録商標）、Ｂａｘｔｅｒ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．）等のヒト可溶性ＰＨ－２０ヒアルロニダーゼ糖タンパク質が含まれる。ｒＨｕＰＨ２０を含む、ある特定の例示的なｓＨＡＳＥＧＰ及びその使用方法は、米国特許公開第２００５／０２６０１８６号及び同第２００６／０１０４９６８号に記載されている。一態様において、ｓＨＡＳＥＧＰは、コンドロイチナーゼ等の１つ以上の追加のグリコサミノグリカナーゼと組み合わされる。

【０２３１】

例示的な凍結乾燥抗体製剤は、米国特許第６，２６７，９５８号に記載されている。抗体の水溶性製剤としては、米国特許第６，１７１，５８６号及び国際公開第２００６／０４４９０８号に記載のものが含まれるが、後者の製剤は、ヒスチジン－酢酸緩衝液が含まれる。

【０２３２】

本明細書の製剤はまた、治療される具体的な適応症に必要な１つを上回る活性成分、好ましくは、互いに悪影響を及ぼすことのない補体活性を有するものも含有し得る。例えば、細胞毒性剤、例えば、化学療法剤をさらに提供することが望ましい場合がある。そのような活性成分は、好適には、意図される目的に有効な量で組み合わせで存在する。

【０２３３】

活性成分は、例えば、コアセルベーション技法または界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、及びナノカプセル）中、またはマクロエマルジョン中のヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチンのマイクロカプセル、及びポリ－（メチルメタシレート（ｍｅｔｈｙｌｍｅｔｈａｃｙｌａｔｅ））マイクロカプセルに、封入することができる。そのような技法は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）に開示されている。

【０２３４】

持続放出調製物を調製してもよい。持続放出調製物の好適な例としては、抗体を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリクスが含まれ、このマトリクスは、成形物品、例えば、膜またはマイクロポリマーの形態をしている。

【０２３５】

インビボ投与に使用される製剤は、一般に、無菌である。無菌性は、例えば、滅菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成することができる。

【０２３６】

Ｈ．治療方法及び組成物

Ｎｏｔｃｈ経路阻害と関連する毒性を緩和する方法が提供される。いくつかの実施形態において、この方法は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤での治療の前、最中、または後に、少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。

【０２３７】

一態様において、医薬品として使用するためのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤が提供される。さらなる態様において、異常なＮｏｔｃｈシグナル伝達と関連する疾患または障害、例えば、癌の治療に使用するためのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤が提供される。ある特定の実施形態において、治療方法で使用するためのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤が提供される。ある特定の実施形態において、Ｎｏｔｃｈ媒介性障害の治療方法で使用するためのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤が提供される。ある特定の実施形態において、本発明は、有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤及び有効量のＷｎｔ経路阻害剤を癌を有する個体に投与することを含む、該個体を治療する方法で使用するためのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、肺癌成長の阻害に使用するためのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤を提供する。ある特定の実施形態において、本発明は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤を単独で用いるよりも低い毒性で肺癌成長を低減させるため

の有効の少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及び有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を個体に投与することを含む、個体における肺癌成長を低減する方法で使用するための、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤を提供する。ある特定の実施形態において、本発明は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤を単独で用いるよりも低い毒性で乳癌成長を低減させるための有効の少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及び有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を個体に投与することを含む、個体における乳癌成長を低減する方法で使用するための、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤を提供する。上述の実施形態のいずれかによる「個体」は、好ましくはヒトである。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｎｏｔｃｈ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載される抗ＬＲＰ抗体を含むがこれに限定されない抗ＬＲＰ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｎｏｔｃｈ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載される抗Ｆｚｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｆｚｄ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｎｏｔｃｈ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載される抗Ｗｎｔ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｗｎｔ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｎｏｔｃｈ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載される抗ＲＳＰＯ抗体を含むがこれに限定されない抗ＲＳＰＯ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｎｏｔｃｈ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載される可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体を含むがこれに限定されない可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｎｏｔｃｈ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載される小分子Ｗｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない小分子Ｗｎｔ経路阻害剤とを投与することを含む。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、本明細書に記載される抗ＬＲＰ抗体を含むがこれに限定されない抗ＬＲＰ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、本明細書に記載される抗Ｆｚｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｆｚｄ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、本明細書に記載される抗Ｗｎｔ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｗｎｔ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、本明細書に記載される可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体を含むがこれに限定されない可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、本明細書に記載される小分子Ｗｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない小分子Ｗｎｔ経路阻害剤とを投与することを含む。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗ＤＬＬ抗体を含むがこれに限定されない抗ＤＬＬ抗体と、本明細書に記載される抗ＬＲＰ抗体を含むがこれに限定されない抗ＬＲＰ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗ＤＬＬ抗体を含むがこれに限定されない抗ＤＬＬ抗体と、本明細書に記載される抗Ｆｚｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｆｚｄ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗ＤＬＬ抗体を含むがこれに限定されない抗ＤＬＬ抗体と、本明細書に記載される抗Ｗｎｔ抗体を

含むがこれに限定されない抗Ｗｎｔ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗ＤＬＬ抗体を含むがこれに限定されない抗ＤＬＬ抗体と、本明細書に記載される可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体を含むがこれに限定されない可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載される抗ＤＬＬ抗体を含むがこれに限定されない抗ＤＬＬ抗体と、本明細書に記載される小分子Ｗｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない小分子Ｗｎｔ経路阻害剤とを投与することを含む。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるガンマセクレターゼ阻害剤を含むがこれに限定されないガンマセクレターゼ阻害剤と、本明細書に記載される抗ＬＲＰ抗体を含むがこれに限定されない抗ＬＲＰ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるガンマセクレターゼ阻害剤を含むがこれに限定されないガンマセクレターゼ阻害剤と、本明細書に記載される抗Ｆｚｄ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｆｚｄ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるガンマセクレターゼ阻害剤を含むがこれに限定されないガンマセクレターゼ阻害剤と、本明細書に記載される抗Ｗｎｔ抗体を含むがこれに限定されない抗Ｗｎｔ抗体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるガンマセクレターゼ阻害剤を含むがこれに限定されないガンマセクレターゼ阻害剤と、本明細書に記載される可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体を含むがこれに限定されない可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体とを投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるガンマセクレターゼ阻害剤を含むがこれに限定されないガンマセクレターゼ阻害剤と、本明細書に記載される小分子Ｗｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない小分子Ｗｎｔ経路阻害剤とを投与することを含む。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｄ－３、及び２５６Ａ－４から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｄ－３、及び２５６Ａ－４から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、ＹＷ２１１．３１．６２及び／またはＹＷ２１０．０９から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体または二重特異性抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｄ－３、及び２５６Ａ－４から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲもしくは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｄ－３、及び２５６Ａ－４から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、有効量のＦＺＤ８ＣＲＤ等の可溶性Ｆｚｄ８受容体とを個体に投与することを含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、本方法は、５９Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、５９Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、１８Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、５９Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、１３Ｒ１０、１３Ｒ１０２、１３Ｒ１０３、８９Ｍ５、及び１３０Ｍ２３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＲＳＰＯ抗体とを個体に投与することを含む。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本方法は、５９Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体５４Ｆ２８とを個体に投与することを含み

得る。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本方法は、５９Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、７Ｅ５Ｃ８のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体とを個体に投与することを含み得る。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、本方法は、５２Ｍ５１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、５２Ｍ５１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、１８Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、５２Ｍ５１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、１３Ｒ１０、１３Ｒ１０２、１３Ｒ１０３、８９Ｍ５、及び１３０Ｍ２３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＲＳＰＯ抗体とを個体に投与することを含む。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本方法は、５２Ｍ５１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体５４Ｆ２８とを個体に投与することを含み得る。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本方法は、５２Ｍ５１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、７Ｅ５Ｃ８のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体とを個体に投与することを含み得る。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、本方法は、Ｎ２４８ＡのＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｎｏｔｃｈ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｂ－３、及びＣ－１から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｂ－３、及びＣ－１から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、ＹＷ２１１．３１．６２及び／またはＹＷ２１０．０９から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体または二重特異性抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｂ－３、及びＣ－１から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲもしくは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｂ－３、及びＣ－１から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、有効量のＦＺＤ８ＣＲＤ等の可溶性Ｆｚｄ８受容体とを個体に投与することを含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、１８Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇ

ｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、１３Ｒ１０、１３Ｒ１０２、１３Ｒ１０３、８９Ｍ５、及び１３０Ｍ２３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＲＳＰＯ抗体とを個体に投与することを含む。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体５４Ｆ２８とを個体に投与することを含み得る。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、７Ｅ５Ｃ８のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体とを個体に投与することを含み得る。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、本方法は、４Ｄ１１または５３４２－１２０４－４Ｄ１１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｊａｇｇｅｄ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、本方法は、ＹＷ２６．８２のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ＹＷ２６．８２のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗体と、ＹＷ２１１．３１．６２及び／またはＹＷ２１０．０９から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体または二重特異性抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ＹＷ２６．８２のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗体と、Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ＹＷ２６．８２から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗体と、有効量のＦＺＤ８ＣＲＤ等の可溶性Ｆｚｄ８受容体とを個体に投与することを含む。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、または２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗体と、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、または２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗体と、１８Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、または２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗体と、１３Ｒ１０、１３Ｒ１０２、１３Ｒ１０３、８９Ｍ５、及び１３０Ｍ２３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＲＳＰＯ抗体とを個体に投与することを含む。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、または２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗

体と、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体５４Ｆ２８とを個体に投与することを含み得る。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、または２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＤＬＬ抗体と、７Ｅ５Ｃ８のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体とを個体に投与することを含み得る。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、ＹＷ２１１．３１．６２及び／またはＹＷ２１０．０９から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体または二重特異性抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、米国公開第２０１３／００６４８２３号に記載される有効量の二重パラトープ性抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体とを個体に投与することを含む。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、１８Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、Ｂ９Ｌ９．３のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体とを個体に投与することを含む。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、米国公開第２０１３／００４５２０９号に記載の抗Ｗｎｔ抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｗｎｔ抗体とを個体に投与することを含む。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ　５４Ｆ２８とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、有効量のＦＺＤ８ＣＲＤ等の可溶性Ｆｚｄ８受容体とを個体に投与することを含む。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＮｏｔｃｈ経路阻害剤と、ＬＧＫ９７４、ＡＶＮ３１６、及びＰＲＩ－７２４から選択される有効量のＷｎｔ経路阻害剤とを個体に投与することを含む。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、Ｎｏｔｃｈ経路阻害と関連する毒性を緩和する方法が提供される。そのような毒性の非限定的な例としては、分泌型異形成、下痢、胃腸出血、肝毒性（類洞拡張、小葉中心性肝細胞萎縮、細胆管増生、及びアラニンアミノトランスフェラーゼの上昇をふくむがこれらに限定されない）、肺毒性（壊死性病変を含むがこれに限定されない）、心臓毒性（壊死性病変を含むがこれに限定されない）、皮下腫瘍、ならびに胸腺萎縮が挙げられる。例えば、ｖａｎ　Ｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００５，Ｎａｔｕｒｅ　４３５：９５９－９６３、Ｙａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０，Ｎａｔｕｒｅ　４６３：　Ｅ６－７を参照されたい。いくつかの実施形態では、毒性は下痢である。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、この方法は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤の投与の前、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤の投与と同時、または少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤の投与の後に、投与され得る。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｄ－３、及び２５６Ａ－４から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｎｏｔｃｈ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｄ－３、及び２５６Ａ－４から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｎｏｔｃｈ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、ＹＷ２１１．３１．６２及び／またはＹＷ２１０．０９から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体または二重特異性抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｄ－３、及び２５６Ａ－４から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｎｏｔｃｈ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲもしくは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｄ－３、及び２５６Ａ－４から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｎｏｔｃｈ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量のＦＺＤ８ＣＲＤ等の可溶性Ｆｚｄ８受容体を投与することを含む。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５９Ｒ５を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５９Ｒ５を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体１８Ｒ５を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５９Ｒ５を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、１３Ｒ１０、１３Ｒ１０２、１３Ｒ１０３、８９Ｍ５、及び１３０Ｍ２３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＲＳＰＯ抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５９Ｒ５を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体５４Ｆ２８を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５９Ｒ５を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の抗ＬＲＰ抗体７Ｅ５Ｃ８を投与することを含む。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５２Ｍ５１を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５２Ｍ５１を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体１８Ｒ５を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５２Ｍ５１を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、１３Ｒ１０、１３Ｒ１０２、１３Ｒ１０３、８９Ｍ５、及び１３０Ｍ２３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＲＳＰＯ抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５２Ｍ５１を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体５４Ｆ２８を投与することを含む。いくつかの実施形態においてにおいて、本方法は、抗Ｎｏｔｃｈ抗体５２Ｍ５１を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の抗ＬＲＰ抗体７Ｅ５Ｃ８を投与することを含む。

【０２６１】
いくつかの実施形態において、本方法は、Ｎ２４８ＡのＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｎｏｔｃｈ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。
【０２６２】
いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｂ－３、及びＣ－１から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｂ－３、及びＣ－１から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、ＹＷ２１１．３１．６２及び／またはＹＷ２１０．０９から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体または二重特異性抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｂ－３、及びＣ－１から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲもしくは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、Ａ－２、Ｂ－３、及びＣ－１から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量のＦＺＤ８ＣＲＤ等の可溶性Ｆｚｄ８受容体を投与することを含む。
【０２６３】
いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体１８Ｒ５を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、１３Ｒ１０、１３Ｒ１０２、１３Ｒ１０３、８９Ｍ５、及び１３０Ｍ２３から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＲＳＰＯ抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体５４Ｆ２８を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ７、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ１４、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０１、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０３、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体１３３Ｒ０２０５、抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｍ５１、及び抗Ｊａｇｇｅｄ抗体６４Ｒ１Ｂから選択される抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の抗ＬＲＰ抗体７Ｅ５Ｃ８を投与することを含む。

【０２６４】
いくつかの実施形態において、本方法は、４Ｄ１１または５３４２－１２０４－４Ｄ１１のＨＶＲまたは可変領域を含む抗Ｊａｇｇｅｄ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。
【０２６５】
いくつかの実施形態において、本方法は、ＹＷ２６．８２のＨＶＲまたは可変領域を含む抗ＤＬＬ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ＹＷ２６．８２のＨＶＲまたは可変領域を含む抗ＤＬＬ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、ＹＷ２１１．３１．６２及び／またはＹＷ２１０．０９から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体または二重特異性抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ＹＷ２６．８２のＨＶＲまたは可変領域を含む抗ＤＬＬ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、ＹＷ２６．８２のＨＶＲまたは可変領域を含む抗ＤＬＬ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量のＦＺＤ８ＣＲＤ等の可溶性Ｆｚｄ８受容体を投与することを含む。
【０２６６】
いくつかの実施形態において、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、及び２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗ＤＬＬ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、本明細書に記載されるＷｎｔ経路阻害剤を含むがこれに限定されない有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、及び２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗ＤＬＬ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体１８Ｒ５を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、及び２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗ＤＬＬ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体５４Ｆ２８を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、２１Ｍ１８、３０５Ｂ８３、２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｍ１８、及び２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３から選択される抗ＤＬＬ抗体を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の抗ＬＲＰ抗体７Ｅ５Ｃ８を投与することを含む。
【０２６７】
いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、ＹＷ２１１．３１．６２及び／またはＹＷ２１０．０９から選択される抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体または二重特異性抗体とを個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、米国公開第２０１３／００６４８２３号に記載される有効量の二重パラトープ性抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、Ｐ６Ｃ．５１．６１のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗ＬＲＰ抗体を投与することを含む。
【０２６８】
いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤

を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、１８Ｒ５のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、Ｂ９Ｌ９．３のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｆｒｉｚｚｌｅｄ抗体を投与することを含む。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、米国公開第２０１３／００４５２０９号に記載の抗Ｗｎｔ抗体のＨＶＲまたは可変領域を含む有効量の抗Ｗｎｔ抗体を投与することを含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量の可溶性Ｆｒｉｚｚｌｅｄ　５４Ｆ２８を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、有効量のＦＺＤ８ＣＲＤ等の可溶性Ｆｚｄ８受容体を投与することを含む。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含むがこれに限定されないＮｏｔｃｈ経路阻害剤を受容した、受容している、またはこれから受容する個体に、ＬＧＫ９７４、ＡＶＮ３１６、及びＰＲＩ－７２４から選択される有効量のＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤の少なくとも１回の用量は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤の少なくとも１回の用量の投与前１時間未満、２時間未満、４時間未満、６時間未満、８時間未満、１２時間未満、２４時間未満、３６時間未満、または４８時間未満に投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤の少なくとも１回の用量は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤の少なくとも１回の用量の投与の４時間以内（すなわち、４時間前から４時間後までの任意の時間）、または３時間以内、または２時間以内、または１時間以内に投与される。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤の少なくとも１回の用量は、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤の少なくとも１回の用量の投与後１時間未満、２時間未満、４時間未満、６時間未満、８時間未満、１２時間未満、２４時間未満、３６時間未満、または４８時間未満に投与される。

【０２７３】

さらなる態様において、本発明は、医薬品の製造または調製におけるＮｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤の使用を提供する。一実施形態において、医薬品は、異常なＮｏｔｃｈシグナル伝達と関連する疾患または障害の治療用である。一実施形態において、医薬品は、癌の治療用である。さらなる実施形態において、医薬品は、癌を有する個体に有効量の医薬品を投与することを含む癌の治療方法で使用するためのものである。１つのそのような実施形態において、本方法は、例えば、以下に記載されるように、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することをさらに含む。上述の実施形態のいずれかによる「個体」は、ヒトであり得る。

【０２７４】

さらなる態様において、本発明は、異常なＮｏｔｃｈシグナル伝達と関連する障害または疾患の治療方法を提供する。一実施形態において、本方法は、そのような疾患または障害を有する個体に、有効量の少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及び有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。一実施形態において、本方法は、癌

を有する個体に、有効量の少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及び有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を投与することを含む。１つのそのような実施形態において、本方法は、以下に記載されるように、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することをさらに含む。上述の実施形態のいずれかによる「個体」は、ヒトであり得る。

【０２７５】

さらなる態様において、本発明は、個体における癌細胞成長の阻害方法を提供する。一実施形態において、本方法は、癌細胞成長を阻害するために、有効量の少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤及び有効量の少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤を個体に投与することを含む。一実施形態において、「個体」はヒトである。

【０２７６】

さらなる態様において、本発明は、例えば、上述の治療方法のいずれかで使用するための、本明細書に提供されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤のいずれか及び／またはＷｎｔ経路阻害剤のいずれかを含む、薬学的製剤を提供する。一実施形態において、薬学的製剤は、本明細書に提供されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤のいずれか及び／またはＷｎｔ経路阻害剤いずれかと、薬学的に許容される担体とを含む。別の実施形態において、薬学的製剤は、例えば、以下に記載されるように、本明細書に提供されるＮｏｔｃｈ経路阻害剤のいずれか及び／またはＷｎｔ経路阻害剤のいずれかと、少なくとも１つの追加の治療剤とを含む。

【０２７７】

本発明のＮｏｔｃｈ経路阻害剤及びＷｎｔ経路阻害剤は、ある治療法において、単独または他の薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、本発明の阻害剤は、少なくとも１つの追加の治療剤と同時投与してもよい。ある特定の実施形態において、追加の治療剤は、細胞毒性剤である。ある特定の実施形態において、追加の治療剤は、抗体である。

【０２７８】

上述のような組み合わせ療法は、組み合わせ投与（２つ以上の治療剤が同じまたは別個の製剤に含まれる）及び別個の投与が包含され、別個の投与の場合、本発明の阻害剤の投与は、追加の治療剤（複数可）の投与の前、同時、及び／または後に起こり得る。一実施形態において、少なくとも１つのＮｏｔｃｈ経路阻害剤の投与と少なくとも１つのＷｎｔ経路阻害剤の投与は、互いに、約１ヶ月以内、または約１週間以内、２週間以内、もしくは３週間以内、または約１日以内、２日以内、３日以内、４日以内、５日以内、もしくは６日以内に起こる。本発明の阻害剤はまた、放射線療法と組み合わせて使用してもよい。

【０２７９】

本発明の阻害剤（及び全ての追加の治療剤）は、非経口、肺内、及び経鼻、ならびに局所治療に所望される場合には病変内投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注射としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が挙げられる。投薬は、投与が短期のものであるか長期のものであるかに部分的に依存して、任意の好適な経路によるものであり得、例えば、静脈内注射または皮下注射といった注射によるものであり得る。単回投与または様々な期間にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注射を含むがこれらに限定されない様々な投与スケジュールが、本明細書において企図される。

【０２８０】

本発明の阻害剤は、優れた医療行為と一致する様式で製剤化、投薬、及び投与される。この文脈で検討する要因としては、治療されている具体的な障害、治療されている具体的な哺乳動物、個々の患者の臨床的状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与の方法、投与のスケジュール、及び医療従事者に既知の他の要因が挙げられる。阻害剤は、問題の障害の予防または治療に現在使用されている１つ以上の薬剤とともに製剤化する必要はないが、任意でそれらとともに製剤化される。そのような他の薬剤の有効量は、製剤中に存在する阻害剤の量、障害または治療の種類、及び上で考察した他の要因に依存する。これらは、通常、同じ投薬量かつ本明細書に記載される投与経路で用いられるか、または本明細書

に記載される投薬量の約１～９９％、または実験的／臨床的に適切であると判断された任意の投薬量及び任意の経路で用いられる。

【０２８１】

疾患の予防または治療については、本発明の阻害剤の適切な投薬量（単独または１つ以上の他の追加の治療剤と組み合わせて用いる場合）は、治療されることになる疾患の種類、阻害剤の種類、疾患の重症度及び経過、阻害剤が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、患者の臨床病歴及び阻害剤への応答、ならびに担当医の裁量に依存するであろう。阻害剤は、１回、または一連の治療で患者に好適に投与される。疾患の種類及び重症度に応じて、例えば、１回以上の別個の投与または連続注射によるものかにかかわらず、約１μｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ）の阻害剤が、患者に投与するための初回候補投薬量となり得る。１つの典型的な１日投薬量は、上述の要因に応じて、約１μｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ以上の範囲に及び得る。数日またはそれ以上にわたる反復投与については、条件に応じて、治療は、通常、所望される疾患症状の抑制が生じるまで継続される。１つの例示的な阻害剤投薬量は、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの範囲内であろう。したがって、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、または１０ｍｇ／ｋｇ（またはこれらの任意の組み合わせ）の１つ以上の用量が、患者に投与され得る。そのような用量は、間欠的、例えば、１週間に１回、または３週間に１回投与され得る（例えば、患者は、約２～２０回分、または例えば約６回分の用量の阻害剤を受容することになる）。初回の高負荷用量、及びそれに続く１回以上の低用量が投与されてもよい。他の例示的な投与レジメンは、初回負荷用量約４ｍｇ／ｋｇ、続いて週１回の維持用量約２ｍｇ／ｋｇで、阻害剤を投与することを含む。しかしながら、他の投薬レジメンが有用な場合がある。この治療法の進行は、従来的な技法及びアッセイによって監視される。

【０２８２】

上述の製剤または治療方法のいずれも、上述の抗体の代わりまたは追加として、免疫複合体を用いて実行してもよいことが理解される。

【０２８３】

Ｉ．製造物品

本発明の別の態様において、上述の障害の治療、予防、及び／または診断に有用な材料を含む製造物品が提供される。製造物品は、容器と、容器に付けられたかまたは関連するラベルまたはパッケージ挿入物を含む。好適な容器としては、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、ＩＶ溶液バッグ等が挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックといった様々な材料から形成され得る。容器は、組成物を、そのままか、または状態の治療、予防、及び／もしくは診断に効果的な別の組成物と組み合わせて保持するものであり、滅菌のクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針で穿刺することができるストッパーを有する静注バッグもしくはバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも１つの活性剤が、本発明の阻害剤である。ラベルまたはパッケージ挿入物は、組成物が選択された状態の治療に使用されることを示す。さらに、製造物品は、（ａ）組成物が中に含まれる第１の容器（組成物はＮｏｔｃｈ経路阻害剤を含む）、（ｂ）組成物が中に含まれる第２の容器（組成物はＷｎｔ経路阻害剤を含む）を含み得る。本発明のこの実施形態における製造物品は、組成物が特定の状態を治療するために使用され得ることを示すパッケージ挿入物をさらに含んでもよい。代替として、または追加として、製造物品は、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液といった、薬学的に許容される緩衝液を含む、第２の（または第３の）容器をさらに含んでもよい。それは、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業的観点及び使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含んでもよい。

【０２８４】

ＩＩＩ．実施例

以下は、本発明の方法及び組成物の実施例である。上述の一般的説明を踏まえて、様々な他の実施形態が実施されてもよいことが理解される。

【０２８５】
実施例１．　材料及び方法
マウス
　全ての手順は、ＵＣＳＦ規格及びガイドラインを守りながら行った。使用したマウス株：Ｃ５７Ｂｌ／６、Ｌｇｒ５ＧＦＰｉｒｅｓＣｒｅＥＲ（Ｊａｘ株ストック番号００８８７５）、Ｂｍｉ１ＣｒｅＥＲ（Ｊａｘ株ストック番号０１０５３１）、Ａｘｉｎ２ｌａｃＺ（Ｊａｘ株ストック番号００９１２０）、Ｍａｔｈ１ＧＦＰ（Ｊａｘ株ストック番号０１３５９３）、及びＲ２６ＲＦＰ（Ｊａｘ株ストック番号００７９０８）。低温ガラスプレートに心臓灌流を行った後、腸にフラッシュ処理を行い、４％ＰＦＡで引き伸ばした。交互に２ｃｍの切片を２つのカセットに収集した。一方のカセットを４％ＰＦＡで４時間固定した後、４℃で一晩３０％スクロースインキュベーションを行った。組織を凍結ＯＣＴに埋め込み、７μｍの切片を作製した。他方のカセットは４％ＰＦＡで一晩固定した後、パラフィン埋め込み処理を行い、２μｍの切片を作製した。系統追跡のために、Ｌｇｒ５$^{ＣｒｅＥＲ／＋}$；Ｒｏｓａ$^{ＲＦＰ／＋}$マウスに、図のパネルに示される時点において０．０８ｍｇ／ｇでトウモロコシ油中に溶解させたタモキシフェンで腹腔内処理を行った。遮断抗体処理については、α－Ｎｏｔｃｈ１及びα－Ｎｏｔｃｈ２遮断抗体を、それぞれ１ｍｇ／ｋｇで、図のパネルに示されるように腹腔内注射により投与した。α－ＬＲＰ６遮断抗体は、３０ｍｇ／ｋｇで腹腔内投与した。２４時間毎に１０ｍｇ／ｋのＦＺＤ８ＣＲＤを与えた。
【０２８６】
免疫組織化学及び免疫蛍光
　Ｄａｋｏ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ＋システム－ＨＲＰポリマー検出キットを用いて、免疫組織化学を行った。免疫蛍光染色については、試料を、Ｄａｋｏタンパク質不含ブロッキング溶液デブロッキングした。一次抗体及び二次抗体をＤａｋｏ抗体希釈液中に希釈したが、染色条件は、表Ｓ１に要約する。二次抗体は、Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙから入手した。

表Ｓ１．　この試験に使用した抗体

抗原	カタログ番号	希釈	処理	種	会社
Ｂ－ｇａｌ	５５９７６１	５０００	凍結	ウサギ	ＭＰ ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ
ＧＦＰ	ＴＰ４０１	５０００	パラフィン／凍結	ウサギ	Ｔｏｒｒｅｙ Ｐｉｎｅｓ
ＧＦＰ	ＮＢ１００－１６１４	３０００	パラフィン／凍結	ニワトリ	Ｎｏｖｕｓ
Ｄｌｌ４	ＡＦ１３８９	１００	凍結	ヤギ	Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ
ＮＩＣＤ	４１４７	１００	パラフィン	ウサギ	Ｃｅｌｌ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ
全長Ｎｏｔｃｈ	３６０８	１００	パラフィン	ウサギ	Ｃｅｌｌ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ
Ｄｌｌ１	Ａｂ１０５５４	２００	凍結	ウサギ	ａｂｃａｍ
Ｍａｔｈ１	ＳＣ－９８５２０	３００	パラフィン／凍結	ウサギ	Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ
ｃｋｉｔ	Ａｆ１３５６	３００	パラフィン／凍結	ヤギ	Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ
ｋｉ６７	ＴＥＣ３	３００	パラフィン	ラット	Ｄａｋｏ
ｋｉ６７	Ｒｍ－９１０６－ｓ	３００	パラフィン／凍結	ウサギ	Ｔｈｅｒｍｏ
ＥｄＵ	Ｃ１０３３７	５００	パラフィン／凍結		Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ
Ｓｏｘ９	Ａｂ５５３５	３００	パラフィン／凍結	ウサギ	Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ
ＥｐｈＢ３	ＡＦ４３２	１００	パラフィン／凍結	ヤギ	Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ
ＲＦＰ	６００－４０１－３７９	１０００	パラフィン／凍結	ウサギ	Ｒｏｃｋｌａｎｄ
ｂ－カテニン	Ｃ２２０６	６０００	パラフィン	ウサギ	Ｓｉｇｍａ
リゾチーム	Ａ００９９	１０００	パラフィン／凍結	ウサギ	Ｄａｋｏ

【０２８７】

ＬＲＰ６二重特異性抗体の構築

ヒト合成抗体ライブラリから２つのＬＲＰ６特異的抗体を特定し、最適化した（Ｇｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１０）。ＹＷ２１０．０９は、ＬＲＰ６のＥ１ドメインに結合し、ＹＷ２１１．３１．５７は、ＬＲＰ６のＥ３Ｅ４ドメインに結合する。取っ手と穴（ｋｎｏｂｓ－ｉｎｔｏ－ｈｏｌｅｓ）操作（Ｒｉｄｇｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．，１９９６）を用いて、ＹＷ２１１．３１．６２及びＹＷ２１０．０９重鎖ヘテロ二量体を有する二重特異性ＩｇＧハイブリッドを構築した（Ｇｏｎｇ，Ｂｏｕｒｈｉｓ ｅｔ ａｌ． ２０１０、米国公開第２０１１／０２５６１２７号）。抗体を大腸菌発現ベクターにクローニングし、それにより全長ＩｇＧを発現させた（Ｓｉｍｍｏｎｓ ｅｔ ａｌ．，２００２）。ＹＷ２１０．０９は取っ手（Ｋｎｏｂ）の変異でＩｇＧベクターにクローニングしたが、ＹＷ２１１．３１．５７は穴（Ｈｏｌｅ）の変異でＩｇＧベクターにクローニングした。インタクトな二重特異性免疫グロブリンを形成するように実質的に組み合わされる重鎖半抗体を発現させる方法を用いて、二重特異性抗体を開発した。半抗体発現、精製、及び組み立ての詳細なプロトコルが記載されている（Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ．，２０１３）。最終的な二重特異性抗体を、インタクト及び還元質量分析、ならびにサイズ排除クロマトグラフィーにより特徴付けた。

【０２８８】

ｑＲＴＰＣＲ及びマイクロアレイ分析のための陰窩の単離

４つの群のＣ５７Ｂｌ／６マウスに、１ｍｇ／ｋｇのＮｏｔｃｈ１及びＮｏｔｃｈ２遮断抗体、３０ｍｇ／ｋｇのＬｒｐ６遮断抗体、１ｍｇ／ｋｇのＮｏｔｃｈ１、Ｎｏｔｃｈ２、及び３０ｍｇ／ｋｇのＬｒｐ６遮断抗体、または３０ｍｇ／ｋｇの抗ブタクサ抗体を腹腔内注射した。２４時間後に、単離した小腸を長手方向に開き、低温ＰＢＳで洗浄した。次いで、組織を５ｍｍの小片に切断し、３０分間氷上において低温キレーション緩衝液（ＰＢＳ中２ｍＭのＥＤＴＡ、０．５ｍＭのＤＬ－ジチオスレイトール）中でインキュベートした。次いで、キレーション緩衝液を除去し、組織フラグメントを１０ｍＬのピペットを用いて低温ＰＢＳ中に激しく再懸濁させた。組織の塊から個々の陰窩が放出されるまでこのプロセスを繰り返した。陰窩懸濁液フラクションを貯蔵し、７０ミクロンのフィルタを通して濾した。陰窩をペレット化し、Ｑｉａｇｅｎ ＲＮｅａｓｙミニキットを用いてＲＮＡを抽出した。

【０２８９】

マイクロアレイ分析

コントロールチャネルにおいてＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ｍｏｕｓｅ ＲＮＡを用いて、ＲＮＡ試料をＡｇｉｌｅｎｔ Ｍｏｕｓｅ ＧＥ ４ｘ４４Ｋ ｖ２マイクロアレイにハイブリダイズさせた。Ｒ ３．０．０及びｌｉｍｍａ ３．６．７を使用するＥｘｐｒｅｓｓｉｏｎＰｌｏｔバージョン３．５標準Ａｇｉｌｅｎｔパイプラインでデータを処理した。簡単に言うと、（１）両方のチャンネルでバックグラウンド外れ値（５０超の強度）を中央値バックグラウンド強度にリセットし、（２）オフセット５０で「ｎｏｒｍｅｘｐ」法によりバックグラウンド補正機能を用いてバックグラウンド補正を行い、（３）「ｌｏｅｓｓ」法によりＷｉｔｈｉｎＡｒｒａｙｓ正規化機能を用いてアレイ内正規化を行い、（４）ｔｈｅａｖｅＲｅｐｓ機能を用いて複製プローブを平均化し、（５）「Ａｑｕａｎｔｉｌｅ」法により「ｎｏｒｍａｌｉｚｅＢｅｔｗｅｅｎＡｒｒａｙｓ」機能を用いてアレイ間正規化を行い、（６）対照プローブ（数字が続く「Ａ＿」で始まらないもの）を排除し、（７）プローブ発現レベルを発現比のｌｏｇ２として要約し、（８）遺伝子レベルを得るために、四分位間の範囲を最大化することにより１つの遺伝子に１つのプローブを選択し、（９）ｌｉｍｍａを差次的発現分析に使用した。完全なデータを表２に提供する。ＥｘｐｒｅｓｓｉｏｎＰｌｏｔ：ｇｅｎｏｍｅｂｉｏｌｏｇｙ．ｃｏｍ／２０１１／１２／７／Ｒ６９を使用して最終的な遺伝子のリストを得るためのさらなる分析を行った。

【０２９０】

実施例２． Ｗｎｔ及びＮｏｔｃｈシグナル伝達の腸陰窩内局在化

陰窩恒常性を維持することにおけるＮｏｔｃｈ経路及びＷｎｔ経路の役割を調査するた

めに、陰窩内のどの細胞がＮｏｔｃｈ及びＷｎｔのシグナル伝達を受容するかを判定した。Ｗｎｔシグナル伝達は、ＩＳＣの維持（Ｆｅｖｒ，Ｒｏｂｉｎｅ ｅｔ ａｌ．２００７、ｖａｎ Ｅｓ，Ｈａｅｇｅｂａｒｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１２）、及びＬｇｒ５^{ＧＦＰ}の発現に必要であり、ＷｎｔレポーターＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}が、ＣＢＣに検出された（図１Ａ、Ｂ）。Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}の発現はまた、増殖性ＴＡ細胞でも検出され（図１Ｂ）、これらの循環細胞でのＷｎｔシグナル伝達を反映した。分析した陰窩のおよそ７６％が、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現が幹細胞コンパートメントとＴＡ域との境界付近の細胞においてＷｎｔレポーターと重複していたことを示した（図１Ｃ、矢印、ｎ＝３、マウス１匹当たり１００個以上の陰窩を分析）。これらの発見は、Ｗｎｔシグナル伝達が、分泌細胞運命の前駆細胞を特定することに能動的役割を果たすという考えと一致する（Ｐｉｎｔｏ，Ｇｒｅｇｏｒｉｅｆｆ ｅｔ ａｌ．２００３）。

【０２９１】

Ｌｇｒ５は、Ｗｎｔ標的遺伝子であり、ＣＢＣの確立されたマーカーである。Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}によってマーカー付けされたＣＢＣもまた、Ｎｏｔｃｈ（ＮＩＣＤ）（図１Ｄ）の転写的活性形態に陽性を示し、Ｎｏｔｃｈ経路がＩＳＣにおいて活性であることが確認されたことがわかった。核ＮＩＣＤ染色もまた、陰窩底部と比較して、最も近接した増殖性ＴＡ細胞で検出された（図１Ｅ）。ＮＩＣＤ染色及び分泌系前駆細胞のマーカーであるＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}は、これらの細胞と重なることはなく（図１Ｆ、ｎ＝３、試料１つ当たり１００個以上の陰窩を分析）、主に吸収系に寄与するＮｏｔｃｈシグナル伝達の役割と一致した（Ｆｒｅ，Ｈｕｙｇｈｅ ｅｔ ａｌ．２００５、ｖａｎ Ｅｓ，ｖａｎ Ｇｉｊｎ ｅｔ ａｌ．２００５）。これらの結果は、両方の経路がＣＢＣにおいて活性であるという考えを支持する。しかしながら、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}及びＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}二重陽性の前駆体におけるＮＩＣＤの完全な欠如は、Ｎｏｔｃｈ及びＷｎｔのシグナル伝達経路が、細胞運命特定の際に多様な機能を有することを示す。

【０２９２】

実施例３：Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の遮断によりＩＳＣ機能が損なわれる。

Ｎｏｔｃｈ及びＷｎｔの両方のシグナル伝達経路がＩＳＣにおいて活性であるという観察に基づいて、薬剤を用いてシグナル伝達のレベルを低減させることによって、これらそれぞれの役割を試験した。Ｎｏｔｃｈ受容体１及び２の活性を遮断する、確立された抗体（Ｗｕ，Ｃａｉｎ－Ｈｏｍ ｅｔ ａｌ．２０１０）を使用し、同様に、Ｗｎｔ共受容体ＬＲＰ６の活性を阻害する二重特異性抗体も使用した（実施例１：材料及び方法）。Ｎｏｔｃｈ１及びＮｏｔｃｈ２を一緒に阻害することにより、ＩＳＣ及びＴＡ細胞におけるＮＩＣＤ蓄積の完全な消失に基づき、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達が効果的に遮断され、ＣＢＣ形態の消失を誘発した（図２Ａ、Ｂ）。また、Ｎｏｔｃｈ阻害により、ＴＡ域と関連する増殖が減少し（図２Ｃ、Ｄ）、パネート細胞マーカーリゾチームの発現が大幅に増加した（図２Ｅ、Ｆ）。これらの結果は、この投与スキームが、小腸におけるＮｏｔｃｈシグナル伝達を効果的に遮断したことを示した。

【０２９３】

ＩＳＣマーカーＬｇｒ５及びＯｌｆｍ４は、Ｎｏｔｃｈ抗体での処置の７時間後に下方制御され（図３Ａ～Ｄ及び図４Ａ、Ｂ）、幹細胞維持がＮｏｔｃｈ経路阻害により影響を受けることが示唆された。加えて、Ｌｇｒ５^{ＧＦＰ}及びＫｉ６７染色の発現によりマーカー付けされた増殖性ＣＢＣの数は、Ｎｏｔｃｈ遮断の２４時間後に大幅に低減された（図５Ｄ、Ｌ、及び図３Ｆ）。驚くべきことに、Ｌｇｒ５発現はＮｏｔｃｈ遮断開始７２時間後に回復し、Ｌｇｒ５は、陰窩基底部全体で異所的に発現し、通常はＴＡ細胞が占めている領域まで上方に広がった（図３Ｇ、Ｈ）。一方で、Ｎｏｔｃｈ標的遺伝子Ｏｌｆｍ４（ＶａｎＤｕｓｓｅｎ，Ｃａｒｕｌｌｉ ｅｔ ａｌ．２０１２）の発現は、全Ｎｏｔｃｈ遮断にわたり下方制御されたままであった（図４Ａ～Ｄ）。これら２つの幹細胞マーカーの発現に対するＮｏｔｃｈ阻害の異なった作用は、異なる経路要件を反映し得る。いずれにせよ、以下に記載される幹細胞活性の結果と合わせると、Ｏｌｆｍ４発現の消失は、Ｏｌｆｍ４の下方制御には幹細胞活性の消失との相関することを示唆する。後期の時点で

Ｌｇｒ５のレベルが上昇したことは、以下に記載されるように、Ｗｎｔシグナル伝達に対するＬｇｒ５の応答性に起因する可能性が高い。

【０２９４】

抗Ｌｒｐ６遮断抗体でのマウスの処置は、分泌細胞前駆体の著しい減少をもたらし（図２Ｇ、Ｈ）、これは、Ｗｎｔと分泌系の分化とを関連付けるこれまでの報告（Ｆａｒｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２、Ｐｉｎｔｏ，Ｇｒｅｇｏｒｉｅｆｆ　ｅｔ　ａｌ．　２００３）及びＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}がＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}の発現と重なるという観察と一致する。リゾチーム染色の存在により示されるパネート細胞を、抗ＬＲＰ６処置（データは示さない）の存在下に維持した。Ｗｎｔ経路の減弱化によっても、ＣＢＣにおけるＬｇｒ５^{ＧＦＰ}発現の消失がもたらされ、一方で腸における正常な陰窩増殖は維持された（図２Ｉ、Ｊ）。この結果は、Ｌｇｒ５レベルを維持するには、増殖を維持することと比べて、異なるＷｎｔシグナル伝達閾値が必要であるという可能性を高める。抗Ｌｒｐ６遮断抗体で処置したマウスではＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}レベルのほぼ完全な下方制御が観察された（図２Ｈ）とはいえ、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}レポーターが非常に低いレベルのＷｎｔシグナル伝達には応答しないこと、または他のシグナル伝達経路（複数可）からの入力（複数可）が抗Ｌｒｐ６遮断中にＴＡ細胞を維持する役割を担うことが可能である。

【０２９５】

正常なＣＢＣ幹細胞の多分化能にＮｏｔｃｈ及びＷｎｔシグナル伝達が必要であるかどうかをよりはっきりと決定するために、Ｌｇｒ５$^{ＣｒｅＥＲ／＋}$、Ｒｏｓａ$^{ＲＦＰ／＋}$マウスを用いて遺伝子系統追跡実験を行った。まず、マウスにＮｏｔｃｈ遮断抗体を与えた後、タモキシフェン（Ｔａｍ）で組み換えを誘導した。Ｎｏｔｃｈシグナル伝達をインタクトなまま残した対照マウスと比較して（図２Ｋ）、Ｎｏｔｃｈ遮断抗体で処置した後にＴａｍ誘導を行ったものは、Ｌｇｒ５発現細胞からの系統追跡が完全に妨げられた（図２Ｌ）。これらのマウス由来の試料において、ＲＦＰでマーカーを付した細胞が、陰窩基底部に存在しており（図２Ｌ、差し込み図）、分泌系マーカーリゾチームを発現し（図６Ｂ）、ＣＢＣが、Ｎｏｔｃｈ遮断中に直接パネート細胞に変換されたことを示す。加えて、Ｎｏｔｃｈ遮断抗体を、タモキシフェンに誘導される組み換えの後に注入した。これらの条件下では、陰窩基底部からの系統追跡はほぼ完全に存在せず、絨毛の頂部付近の細胞には断片的な系統追跡が残っていた（図２Ｍ）。また、ＲＦＰでマーカー付けされた細胞は、陰窩基底部で検出され（図２Ｍ）、リゾチームを発現し（図６Ｄ）、わずかなＣＢＣ集団が、Ｎｏｔｃｈ遮断中にパネート細胞を発生させたことを示す。合わせると、これらの結果は、ＣＢＣ幹細胞活性にはＮｏｔｃｈシグナル伝達が必要であることを示している。

【０２９６】

Ｌｒｐ６遮断抗体でマウスを処置した後にＴａｍで誘導することにより、Ｌｇｒ５系統追跡事象の完全な消失が引き起こされた（図２Ｎ）。幹細胞活性の消失とＷｎｔシグナル伝達の減弱化によるＬｇｒ５発現の抑制とを区別するために、ＣＢＣに組み換えを誘導した後に、Ｌｒｐ６遮断抗体処置を行った。これにより、対照マウスで観察されたものに類似の連続した系統追跡が得られ（図２Ｏ）、ＬＲＰ６シグナル伝達が減弱化された状態ではＣＢＣ幹細胞が正常に機能すること、及びＴａｍ処置前に確認された系統追跡の消失はＬｇｒ５発現の消失に起因する可能性が高かったことが示された。この観察は、抗Ｌｒｐ６処置動物における増殖性ＣＢＣの存在及びＯｌｆｍ４の発現によって裏付けられた（図２Ｊ、図４Ｅ）。

【０２９７】

実施例４：Ｎｏｔｃｈ遮断により、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御がもたらされ、これにより分泌細胞過形成が促進される。

Ｌｒｐ６遮断抗体の投与によるＭａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現の下方制御は、分泌細胞の運命決定の促進におけるＷｎｔシグナル伝達の役割と一致する。実際に、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現の下方制御が、抗Ｌｒｐ６の注入後２４時間ほどの早期に検出された（図５Ｏ）。結果として、Ｎｏｔｃｈ遮断中のＷｎｔシグナル伝達の読み出しを調べた。Ｎｏｔｃｈ遮断抗体の注入後７時間以内に、腸陰窩は、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現の目立った増加を伴わずに（図

５Ｃ、Ｇ）、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}発現の顕著な増加を示した（図５Ｂ、Ｆ）。Ｎｏｔｃｈシグナル伝達は、腸においてＭａｔｈ１の発現を抑制することが示されており（Ｆｒｅ，Ｈｕｙｇｈｅ ｅｔ ａｌ．２００５、ｖａｎ Ｅｓ，ｖａｎ Ｇｉｊｎ ｅｔ ａｌ．２００５）、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}発現の大幅増加が、処置後２４時間までに同様に検出された（図５Ａ、Ｋ）。興味深いことに、この時点では、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}－陽性細胞は、増加したＡｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}発現と重なっており（図５Ａ、Ｊ）、Ｎｏｔｃｈ分泌型過形成の表現型は、高レベルのＷｎｔシグナル伝達を活発に受けていた細胞と相関していたことを示す。

【０２９８】

これらの観察の結果として、Ｎｏｔｃｈ遮断抗体で２４時間処置したマウスから単離した腸陰窩における発現マイクロアレイを用いた遺伝子発現分析に続いてのｑＰＣＲでの検証を行った（図５Ａ及び表２～４）。差次的に発現した上位の遺伝子が、真のＮｏｔｃｈ標的であった（Ｏｌｆｍ４（ｌｏｇ２（倍変化）＝－４．０７））及びＮｅｕｒｏｇ３（ｌｏｇ２（倍変化）＝３．８３）（Ｆｒｅ，Ｈｕｙｇｈｅ ｅｔ ａｌ．２００５、ＶａｎＤｕｓｓｅｎ，Ｃａｒｕｌｌｉ ｅｔ ａｌ．２０１２）。加えて、いくつかの既知のＷｎｔ標的遺伝子の上方制御もまた検出された。リガンドＷｎｔ３は、強力に情報制御され、Ｗｎｔ標的遺伝子であるＫｉｔ、Ｃｃｌ９、Ｓｏｘ４、Ｒｎｆ４３、Ｔｎｆｓｒｆ２５も同様であった。Ｗｎｔ標的に加えて、Ａｔｏｈ１／Ｍａｔｈ１、Ｄｌｌ４、Ｄｌｌ１、Ｐａｘ４、Ｆｏｘａ２、及びＮｋｘ２－２、Ｒｆｘ６、ならびにＮｅｕｒｏｇ３等、分泌細胞分化の制御因子もいくつか上方制御された。抗Ｎｏｔｃｈ上方制御遺伝子のセット内で、抗ＬＲＰ６での同時処置に基づいて２つの群に分別した。１つの群は、抗Ｎｏｔｃｈ処置単独と比べて２倍を上回る発現減少を示し、Ｗｎｔ３及びＡｔｏｈ１／Ｍａｔｈ１が含まれたが（表４）、他方は、抗ＬＲＰ６処置に対して最小限の応答を示し、Ｐａｘ４が含まれた（２倍未満、表５）。応答性が最小限の遺伝子のいくつかは、Ｗｎｔ標的遺伝子のスクリーニングにおいて以前に特定されており（ｄｅ Ｌａｕ ｅｔ ａｌ．，２０１１）、抗ＬＲＰ６での処置が、不十分なＷｎｔシグナル伝達遮断を表すことを示唆する。Ｓｏｘ９及びＥｐｈＢ３といった、マイクロアレイ結果に基づく他のＷｎｔ標的の発現を監視し、それらも、早期Ｎｏｔｃｈ遮断中に増加したことがわかった（図５Ｅ、Ｉ、Ｍ）。したがって、免疫蛍光及びマイクロアレイ結果は、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達がＷｎｔシグナル伝達を減弱化させ、腸上皮における分泌系の分化を防止することを示した。

表２：抗Ｎｏｔｃｈ処置後に下方制御された遺伝子。

遺伝子記号	遺伝子名称	ｌｏｇ２（倍変化）
Ｏｌｆｍ４	オルファクトメジン４	－４．０７
Ｒｂｐ７	レチノール結合タンパク質７、細胞内	－３．１８
Ｃ３	補体成分３	－１．７５
Ｃｙｐ１ａ１	シトクロムＰ４５０、ファミリー１、サブファミリーａ、ポリペプチド１	－１．７４
Ｕｇｔ２ｂ５	ＵＤＰグルクロノシルトランスフェラーゼ２ファミリー、ポリペプチドＢ５	－１．７３
Ｃｔｓｅ	カテプシンＥ	－１．６８
Ｕｇｔ２ｂ３８	ＵＤＰグルクロノシルトランスフェラーゼ２ファミリー、ポリペプチドＢ３８	－１．５７
Ｃｎｎ３	カルポニン３、酸性	－１．５２
Ｕｇｔ２ｂ３６	ＵＤＰグルクロノシルトランスフェラーゼ２ファミリー、ポリペプチドＢ３６	－１．４６
Ａｋｐ３	アルカリホスファターゼ３、腸、非Ｍｎ要求	－１．４５
Ａｓｃｌ２	ａｃｈａｅｔｅ－ｓｃｕｔｅ複合ホモログ２（ショウジョウバエ）	－１．４５
Ｔｍｐｒｓｓ１５	膜貫通プロテアーゼ、セリン１５	－１．４４
Ａｄｃｋ３	ａａｒＦドメイン含有キナーゼ３	－１．４３
Ｃｂｒ３	カルボニル還元酵素３	－１．４３
Ａｑｐ８	アクアポリン８	－１．４３
Ｄｃｎ	デコリン	－１．３９
Ｓｅｍａ５ａ	セマドメイン、７回トロンボスポンジン反復（１型及び１型様）、膜貫通ドメイン（ＴＭ）及び短い細胞質ドメイン、（セマフォリン）５Ａ	－１．３９
Ｐｄｋ４	ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、イソ酵素４	－１．３３
Ｃｙｂｒｄ１	シトクロムｂ還元酵素１	－１．２９
Ａｃｓｍ３	アシル－ＣｏＡシンテターゼ中鎖ファミリーメンバー３	－１．２９
Ｒｓｐｏ１	Ｒ－スポンジンホモログ（アフリカツメガエル）	－１．２８
Ｌｕｍ	ルミカン	－１．２７
Ｓｌｃ４０ａ１	溶質輸送体ファミリー４０（鉄制御型輸送体）、メンバー１	－１．２７
Ｃｙｐ３９ａ１	シトクロムＰ４５０、ファミリー３９、サブファミリーａ、ポリペプチド１	－１．２３

Ｕｇｔ２ｂ３７	ＵＤＰグルクロノシルトランスフェラーゼ２ファミリー、ポリペプチドＢ３７	－１．２２
Ｓｌｃ１６ａ９	溶質輸送体ファミリー１６（モノカルボン酸輸送体)、メンバー９	－１．２２
Ｓｈｍｔ１	セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ１（可溶性）	－１．２
Ｍｓｌｎ	メソテリン	－１．１８
Ｎｋｘ６－３	ＮＫ６ホメオボックス３	－１．１６
Ａｄｄ３	アデュシン３（ガンマ）	－１．１５
Ｉｍｐａ２	イノシトール（ｍｙｏ）－１（または４）－モノホスファターゼ２	－１．１５
Ｒａｒｒｅｓ２	レチノイン酸受容体レスポンダー（タザロテン誘導型）２	－１．１４
Ｕｇｔ２ｂ３５	ＵＤＰグルクロノシルトランスフェラーゼ２ファミリー、ポリペプチドＢ３５	－１．１４
Ｗｔ１	ウィルムス腫瘍１ホモログ	－１．１４
Ｓｌｃ１４ａ１	溶質輸送体ファミリー１４（尿素輸送体)、メンバー１	－１．１３
Ｕｐｋ３ｂ	ウロプラキン３Ｂ	－１．１３
Ｐｂｋ	ＰＤＺ結合キナーゼ	－１．１１
Ａｋｒ１ｃ１２	アルドーケト還元酵素ファミリー１、メンバーＣ１２	－１．１１
１１１００２０Ｇ０９Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１１１００２０Ｇ０９遺伝子	－１．１
Ｃｌｕ	クラステリン	－１．１
Ｃｔｈ	シスタチオナーゼ（シスタチオニンガンマーリアーゼ）	－１．０９
Ａｋｒ１ｃ１４	アルドーケト還元酵素ファミリー１、メンバーＣ１４	－１．０９
Ｃ１ｒａ	補体成分１、ｒ副成分Ａ	－１．０７
Ｃｅｎｐｐ	セントロメアタンパク質Ｐ	－１．０７
Ａｎｇｐｔ２	アンジオポエチン２	－１．０６
Ｒｇｎ	レギュカルシン	－１．０６
Ｐｔｇｉｓ	プロスタグランジンＩ２（プロスタサイクリン）シンターゼ	－１．０５
Ａｄａｍｔｓ２	ディスインテグリン様及びメタロペプチダーゼ（ａｄｉｓｉｎｔｅｇｒｉｎ－ｌｉｋｅ　ａｎｄ　ｍｅｔａｌｌｏｐｅｐｔｉｄａｓｅ)(レプロリシン型)、	－１．０５

	トロンボスポンジン１型モチーフ２	
Ｆａｂｐ４	脂肪酸結合タンパク質４、脂肪細胞	－１．０３
Ｓｃｎ２ｂ	ナトリウムチャネル、電位開口型、ＩＩ型、ベータ	－１．０３
Ｓｎｘ７	ソーティングネキシン７	－１．０３
Ｋｃｎｑ１	カリウム電位開口型チャネル、サブファミリーＱ、メンバー１	－１．０３
Ｌｍｃｄ１	ＬＩＭ及びシステインリッチドメイン１	－１．０３
Ａｌｄｈ１ａ３	アルデヒドデヒドロゲナーゼファミリー１、サブファミリーＡ３	－１．０２
Ｓｌｐｉ	分泌型白血球ペプチダーゼ阻害剤	－１．０２
Ｓｔｍｎ１	スタスミン１	－１．０２
Ｈｐｄｌ	４－ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ様	－１．０１
Ａｑｐ４	アクアポリン４	－１

表３：抗Ｎｏｔｃｈ処置後に上方制御された遺伝子。

遺伝子記号	遺伝子名称	ｌｏｇ２（倍変化）
Ｎｅｕｒｏｇ３	ニューロゲニン３	３．８３
Ｃｂｆａ２ｔ３	コア結合因子、ｒｕｎｔドメイン、アルファサブユニット２、転位型３（ヒト）	２．５２
Ｇｆｒａ３	グリア細胞株由来神経栄養因子ファミリー受容体アルファ３	２．４４
Ｋｉｔ	ｋｉｔ癌遺伝子	２．４２
Ｒｃｏｒ２	ＲＥＳＴコリプレッサー２	２．４
Ｃａｃｎａ１ａ	カルシウムチャネル、電位依存性、Ｐ／Ｑ型、アルファ１Ａサブユニット	２．２４
Ｃｃｌ９	ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド９	２．２１
Ｒｆｘ６	制御因子Ｘ、６	２．２１
Ｋｃｎｈ３	カリウム電位開口型チャネル、サブファミリーＨ（ｅａｇ関連)、メンバー３	２．１５
Ｃ２ｃｄ４ｂ	Ｃ２カルシウム依存性ドメイン含有４Ｂ	２．１５
Ｃｅｌｆ３	ＣＵＧＢＰ、Ｅｌａｖ様ファミリーメンバー３	２．１４
Ｆｃｇｂｐ	ＩｇＧ結合タンパク質のＦｃフラグメント	２．０９
Ｓｅｌｍ	セレン含有タンパク質Ｍ	２．０４
Ｒａｓａ４	ＲＡＳ　ｐ２１タンパク質活性化因子４	２．０１
Ｖｌｄｌｒ	超低密度リポタンパク質受容体	１．９８
Ｐａｘ４	対合ボックス遺伝子４	１．９７
Ａｔｏｈ１	ａｔｏｎａｌホモログ１（ショウジョウバエ）	１．９６
Ｇｍ５５９５	予測遺伝子５５９５	１．９６
Ａｉｒｎ	アンチセンスＩｇｆ２ｒ　ＲＮＡ	１．９３
Ｑｓｏｘ１	ｑｕｉｅｓｃｉｎ　Ｑ６スルフヒドリルオキシダーゼ１	１．９１
Ｗｎｔ３	ｗｉｎｇｌｅｓｓ関連ＭＭＴＶ統合部位３	１．９１
Ｒａｐｇｅｆ３	Ｒａｐグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）３	１．９１
Ｓｐｄｅｆ	ＳＡＭポイント型ドメイン含有ｅｔｓ転写因子	１．９
Ｆｕｔ２	フコシルトランスフェラーゼ２	１．８８
Ｐｈｆ２１ｂ	ＰＨＤフィンガータンパク質２１Ｂ	１．８５
Ｉｔｇａ６	インテグリンアルファ６	１．８２
Ｒｅｔｎｌｂ	レジスチン様ベータ	１．８２

Ｄｌｌ１	ｄｅｌｔａ様１（ショウジョウバエ）	１．８２
Ｅｒｎ２	小胞体（ＥＲ）から核へのシグナル伝達２	１．８１
Ｆｕｔ１	フコシルトランスフェラーゼ１	１．８
Ｓｅｒｐｉｎａ９	セリン（またはシステイン）ペプチダーゼ阻害剤、クレードＡ（アルファ－１抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー９	１．７９
Ｈｒｈ３	ヒスタミン受容体Ｈ３	１．７８
Ｓｌｃ１７ａ９	溶質輸送体ファミリー１７、メンバー９	１．７５
Ｉｎｓｍ１	膵島細胞腺腫関連１	１．７５
Ｒａｐ１ｇａｐ	Ｒａｐ１　ＧＴＰａｓｅ活性化タンパク質	１．７
Ｆｆａｒ２	遊離脂肪酸受容体２	１．６９
Ｐｌａ２ｇ２ａ	ホスホリパーゼＡ２、群ＩＩＡ（血小板、滑液）	１．６６
Ｒｅｐ１５	ＲＡＢ１５エフェクタータンパク質	１．６５
Ｃｒｅｂ３ｌ４	ｃＡＭＰ応答性要素結合タンパク質３様４	１．６５
Ｃｈｒｍ１	コリン作動性受容体、ムスカリン性１、ＣＮＳ	１．６５
Ｇｐｒ２０	Ｇタンパク質結合型受容体２０	１．６４
Ｓｌｃ１５ａ２	溶質輸送体１５ファミリー（Ｈ＋／ペプチド輸送体)、メンバー２	１．６４
Ｇａｄｄ４５ｇ	成長停止及びＤＮＡ損傷誘導性４５ガンマ	１．６２
Ｓｙｔｌ２	シナプトタグミン様２	１．６１
Ｃｒｅｂ３ｌ１	ｃＡＭＰ応答性要素結合タンパク質３様１	１．６１
Ｇｓｄｍａ２	ガスデルミンＡ２	１．６
Ｔｍｅｍ４４	膜貫通タンパク質４４	１．６
Ｐｈｌｄａ１	プレクストリン相同性様ドメイン、ファミリーＡ、メンバー１	１．５８
Ｒａｓｓｆ６	Ｒａｓ関連（ＲａｌＧＤＳ／ＡＦ－６）ドメインファミリーメンバー６	１．５８
Ａｔｐ２ａ３	ＡＴＰａｓｅ、Ｃａ＋＋輸送、遍在性	１．５７
Ｓｙｔ１３	シナプトタグミンＸＩＩＩ	１．５５
Ｗｔｉｐ	ＷＴ１相互作用タンパク質	１．５５
Ｓｏｘ４	ＳＲＹボックス含有遺伝子４	１．５３
Ｄｍｐｋ	筋強直性ジストロフィータンパク質キナーゼ	１．５１

Ｔｅｃｐｒ１	テクトニンベータプロペラ反復含有１	１．５
Ｐｄｉａ５	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ関連５	１．５
Ｂｈｌｈａ１５	ベーシックヘリックス－ループ－ヘリックスファミリー、メンバーａ１５	１．４９
Ｍｙｏ５ｃ	ミオシンＶＣ	１．４９
Ｕｔｒｎ	ユートロフィン	１．４８
Ｔｎｆｒｓｆ２５	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー２５	１．４７
Ｈｅｐａｃａｍ２	ＨＥＰＡＣＡＭファミリーメンバー２	１．４６
Ｃｅｌｓｒ３	カドヘリン、ＥＧＦ　ＬＡＧ　７回通過Ｇ型受容体３（フラミンゴホモログ、ショウジョウバエ）	１．４５
Ｈｐｄ	４－ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ	１．４４
Ｌａｍａ５	ラミニン、アルファ５	１．４３
Ｇａｌｎｔ１２	ＵＤＰ－Ｎ－アセチル－アルファ－Ｄ－ガラクトサミン：ポリペプチドＮ－アセチルガラクトサミントランスフェラーゼ１２	１．４３
Ｇｍ１４２０７	予測遺伝子１４２０７	１．４２
Ｇｃｎｔ３	グルコサミニル（Ｎ－アセチル）トランスフェラーゼ３、ムチン型	１．４２
Ｅｙａ２	アイズアブセント（ｅｙｅｓ　ａｂｓｅｎｔ）２ホモログ（ショウジョウバエ）	１．４１
Ｅｆｃａｂ４ａ	ＥＦ－ハンドカルシウム結合ドメイン４Ａ	１．４１
Ｐｄｅ２ａ	ホスホジエステラーゼ２Ａ、ｃＧＭＰ刺激型	１．４１
Ｕｎｃ５ａ	ｕｎｃ－５ホモログＡ（線虫）	１．４１
Ｄｌｌ４	ｄｅｌｔａ様４（ショウジョウバエ）	１．３９
Ｔｕｂｂ２ｂ	チューブリン、ベータ２ＢクラスＩＩＢ	１．３８
Ｆｏｘａ２	フォークヘッドボックスＡ２	１．３５
Ｃｄ９７	ＣＤ９７抗原	１．３４
Ｔｈｂｓ１	トロンボスポンジン１	１．３３
Ｐｎｍａ２	腫瘍随伴性抗原ＭＡ２	１．３３
Ｋｃｎｋ６	カリウム内向き整流性チャネル、サブファミリーＫ、メンバー６	１．３３
Ｄｏｋ７	ドッキングタンパク質７	１．３１
Ｔｘｎｄｃ５	チオレドキシンドメイン含有５	１．２９

Ｈｇｆａｃ	肝細胞成長因子活性化因子	１．２９
Ｏｌｆｍ１	オルファクトメジン１	１．２７
Ｓｃｎｎ１ａ	ナトリウムチャネル、非電位海溝型１アルファ	１．２６
Ｇｍ１１９３７	予測遺伝子１１９３７	１．２６
Ｆｘｙｄ３	ＦＸＹＤドメイン含有鉄輸送制御因子３	１．２６
Ｆａｍ１７４ｂ	配列類似性を有するファミリー１７４、メンバーＢ	１．２５
Ｓｌｃ３４ａ１	溶質輸送体ファミリー３４（リン酸ナトリウム）、メンバー１	１．２４
Ｓｌｃ２ａ１０	溶質輸送体ファミリー２（促進型グルコース輸送体）メンバー１０	１．２３
Ｎｋｘ２－２	ＮＫ２転写因子関連、遺伝子座２（ショウジョウバエ）	１．２３
Ｃｆｉ	補体成分因子ｉ	１．２３
Ｌ１ｔｄ１	ＬＩＮＥ－１型トランスポサーゼドメイン含有１	１．２３
Ａｇｒ２	前方勾配２（アフリカツメガエル）	１．２３
Ｉｃａ１	膵島細胞自己抗原１	１．２３
Ｔｔｃ３９ａ	テトラトリコペプチド反復ドメイン３９Ａ	１．２２
Ｈｐｃａ	ヒポカルシン	１．２１
Ｄｎａｊｃ１０	ＤｎａＪ（Ｈｓｐ４０）ホモログ、サブファミリーＣ、メンバー１０	１．２１
Ｆｓｄ１ｌ	フィブロネクチンＩＩＩ型及びＳＰＲＹドメイン含有１様	１．２１
Ｒｕｎｄｃ３ａ	ＲＵＮドメイン含有３Ａ	１．２
Ｂ３ｇａｌｔ５	ＵＤＰ－Ｇａｌ：ベータＧｌｃＮＡｃ　ベータ１，３－ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド５	１．２
Ｓｌｃ２７ａ３	溶質輸送体ファミリー２７（脂肪酸輸送体）、メンバー３	１．２
Ｘｌｒ３ｂ	Ｘ結合型リンパ球制御３Ｂ	１．２
Ｆｏｘａ３	フォークヘッドボックスＡ３	１．２
Ｓｌｃ４３ａ１	溶質輸送体ファミリー４３、メンバー１	１．１８
Ｓｉｄｔ１	ＳＩＤ１膜貫通ファミリー、メンバー１	１．１８
Ｃｄ２００	ＣＤ２００抗原	１．１６
Ｐｌａ２ｇ１	ホスホリパーゼＡ２、Ｘ群	１．１６

０		
Ｃｈｓｔ４	炭水化物（コンドロイチン６／ケラタン）スルホトランスフェラーゼ４	１．１３
４９３０４０４Ｎ１１Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４９３０４０４Ｎ１１遺伝子	１．１３
Ｇａｌｎｔ７	ＵＤＰ－Ｎ－アセチル－アルファ－Ｄ－ガラクトサミン：ポリペプチドＮ－アセチルガラクトサミントランスフェラーゼ７	１．１３
Ｇｍ５７９６	予測遺伝子５７９６	１．１３
Ｃ６３０００４Ｈ０２Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｃ６３０００４Ｈ０２遺伝子	１．１２
Ｓｔ６ｇａｌｎａｃ６	ＳＴ６（アルファ－Ｎ－アセチル－ノイラミニル－２，３－ベーター－ガラクトシル－１，３）－Ｎ－アセチルガラクトサミニドアルファ－２，６－シアリルトランスフェラーゼ６	１．１２
Ｃａｐｎ８	カルパイン８	１．１１
Ｍａｎｓｃ１	ＭＡＮＳＣドメイン含有１	１．１１
Ｒｎｆ１５０	リングフィンガータンパク質１５０	１．１１
ＢＣ０５７０２２	ｃＤＮＡ配列ＢＣ０５７０２２	１．１
Ｗａｒｓ	トリプトファニル－ｔＲＮＡシンテターゼ	１．１
Ｃａｓｚ１	ｃａｓｔｏｒホモログ１、亜鉛フィンガー（ショウジョウバエ）	１．０９
Ｈｋ２	ヘキソキナーゼ２	１．０９
Ｔｂｃ１ｄ２	ＴＢＣ１ドメインファミリー、メンバー２	１．０９
Ｄ１０Ｂｗｇ１３７９ｅ	ＤＮＡセグメント、Ｃｈｒ　１０、Ｂｒｉｇｈａｍ＆Ｗｏｍｅｎ＇ｓ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　１３７９発現型	１．０９
Ｌｒｒｃ２７	ロイシンリッチ反復含有２７	１．０８
Ｎｅｕｒｏｄ２	神経原性分化２	１．０８
Ｇｍ２０５５８	予測遺伝子、２０５５８	１．０８
Ｐｅｃｒ	ペルオキシソームトランス－２－エノイル－ＣｏＡ還元酵素	１．０８
Ｃ２ｃｄ４ａ	Ｃ２カルシウム依存性ドメイン含有４Ａ	１．０８

Ｍｃｆ２ｌ	ｍｃｆ．２形質転換配列様	１．０８
Ｇｍ１３０２３	予測遺伝子１３０２３	１．０７
Ｓｇｓｍ１	小Ｇタンパク質シグナル伝達調整因子１	１．０７
Ｉｇｄｃｃ４	免疫グロブリンスーパーファミリー、ＤＣＣサブクラス、メンバー４	１．０７
Ｒｎ４．５ｓ	４．５Ｓ　ＲＮＡ	１．０７
Ｓｌｃ２３ａ３	溶質輸送体ファミリー２３（核酸塩基輸送体）、メンバー３	１．０６
Ｆｒｙｌ	ｆｕｒｒｙホモログ様（ショウジョウバエ）	１．０６
Ｖｗａ５ｂ２	フォン・ヴィレブランド因子Ａドメイン含有５Ｂ２	１．０６
Ｆｋｂｐ１１	ＦＫ５０６結合タンパク質１１	１．０５
Ｎｓｆ	Ｎ－エチルマレイミド感受性融合タンパク質	１．０４
Ｋｒｔ７	ケラチン７	１．０４
Ｐｔｐｒｏ	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、Ｏ	１．０３
Ｃｍｔｍ７	ＣＫＬＦ様ＭＡＲＶＥＬ膜貫通ドメイン含有７	１．０３
Ｉｎｆ２	逆フォルミン（ｉｎｖｅｒｔｅｄ　ｆｏｒｍｉｎ）、ＦＨ２及びＷＨ２ドメイン含有	１．０３
Ｔａｔ	チロシンアミノトランスフェラーゼ	１．０３
Ｓｅｒｐｉｎａ１０	セリン（またはシステイン）ペプチダーゼ阻害剤、クレードＡ（アルファ－１抗プロテイナーゼ、抗トリプシン）、メンバー１０	１．０３
Ｋｒｔａｐ１０－１０	ケラチン関連タンパク質１０－１０	１．０３
Ｓｌｃ７ａ４	溶質輸送体ファミリー７（カチオン性アミノ酸輸送体、ｙ＋系）、メンバー４	１．０３
Ｔｍｅｍ１３２ａ	膜貫通タンパク質１３２Ａ	１．０３
Ｎａｉｐ１	ＮＬＲファミリー、アポトーシス阻害性タンパク質１	１．０２
Ｈｓｐ９０ｂ１	熱ショックタンパク質９０、ベータ（Ｇｒｐ９４）、メンバー１	１．０２
Ｐｑｌｃ１	ＰＱループ反復含有１	１．０２
Ｐｄｉａ４	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ関連４	１．０２
Ｚｃ３ｈ７ａ	亜鉛フィンガーＣＣＣＨ型含有７Ａ	１．０２
Ｍａｐ３ｋ１５	マイトジェン活性化型タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ１５	１．０１
Ｍｅｘ３ａ	ｍｅｘ３ホモログＡ（線虫）	１．０１

Ｓｇｓｍ３	小Ｇタンパク質シグナル伝達調整因子３	１．０１
Ｒｍｒｐ	ミトコンドリアＲＮＡａｓｅ　ＰのＲＮＡ成分	１．０１

表４：抗Ｎｏｔｃｈ及び抗Ｌｒｐ６処置後に下方制御された遺伝子。

遺伝子記号	遺伝子名称	Ｎｏｔｃｈ遮断に起因するｌｏｇ２（倍変化）	ｌｏｇ２（倍変化）Ｎｏｔｃｈと比較したＮｏｔｃｈ＿Ｌｒｐ６
Ｃｂｆａ２ｔ３	コア結合因子、ｒｕｎｔドメイン、アルファサブユニット２、転位型３（ヒト）	２．５２	－１．４３
Ｋｉｔ	ｋｉｔ癌遺伝子	２．４２	－１．２８
Ｒｃｏｒ２	ＲＥＳＴコリプレッサー２	２．４	－０．９５８
Ｃａｃｎａ１ａ	カルシウムチャネル、電位依存性、Ｐ／Ｑ型、アルファ１Ａサブユニット	２．２４	－１．１３
Ｒｆｘ６	制御因子Ｘ、６	２．２１	－１．３４
Ｋｃｎｈ３	カリウム電位開口型チャネル、サブファミリーＨ（ｅａｇ関連）、メンバー３	２．１５	－１．２３
Ｃ２ｃｄ４ｂ	Ｃ２カルシウム依存性ドメイン含有４Ｂ	２．１５	－１．４７
Ｃｅｌｆ３	ＣＵＧＢＰ、Ｅｌａｖ様ファミリーメンバー３	２．１４	－１．３５
Ｆｃｇｂｐ	ＩｇＧ結合タンパク質のＦｃフラグメント	２．０９	－１．２２
Ｒａｓａ４	ＲＡＳ　ｐ２１タンパク質活性化因子４	２．０１	－１．０７
Ｖｌｄｌｒ	超低密度リポタンパク質受容体	１．９８	－１．３８
Ｇｍ５５９５	予測遺伝子５５９５	１．９６	－１．１８
Ａｔｏｈ１	ａｔｏｎａｌホモログ１（ショウジョウバエ）	１．９６	－０．９２８
Ａｉｒｎ	アンチセンスＩｇｆ２ｒ　ＲＮＡ	１．９３	－１．７４
Ｗｎｔ３	ｗｉｎｇｌｅｓｓ関連ＭＭＴＶ統合部位３	１．９１	－１．２２
Ｒａｐｇｅｆ３	Ｒａｐグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）３	１．９１	－１．３８
Ｑｓｏｘ１	ｑｕｉｅｓｃｉｎ　Ｑ６スルフヒドリルオキシダーゼ１	１．９１	－１．２７
Ｓｐｄｅｆ	ＳＡＭポイント型ドメイン含有ｅｔｓ	１．９	－０．９５

	転写因子		５
Ｆｕｔ２	フコシルトランスフェラーゼ２	１．８８	－１．７３
Ｐｈｆ２１ｂ	ＰＨＤフィンガータンパク質２１Ｂ	１．８５	－１．４２
Ｄｌｌ１	ｄｅｌｔａ様１（ショウジョウバエ）	１．８２	－１．０５
Ｉｔｇａ６	インテグリンアルファ６	１．８２	－１．１３
Ｒｅｔｎｌｂ	レジスチン様ベータ	１．８２	－１．２９
Ｅｒｎ２	小胞体（ＥＲ）から核へのシグナル伝達２	１．８１	－１．２７
Ｆｕｔ１	フコシルトランスフェラーゼ１	１．８	－１．１８
１４５８１	成長因子非依存性１	１．７７	－１．２６
Ｓｌｃ１７ａ９	溶質輸送体ファミリー１７、メンバー９	１．７５	－１．５５
Ｒａｐ１ｇａｐ	Ｒａｐ１　ＧＴＰａｓｅ活性化タンパク質	１．７	－０．９８２
Ｆｆａｒ２	遊離脂肪酸受容体２	１．６９	－１．２７
Ｐｌａ２ｇ２ａ	ホスホリパーゼＡ２、群ＩＩＡ（血小板、滑液）	１．６６	－１．２１
Ｃｈｒｍ１	コリン作動性受容体、ムスカリン性１、ＣＮＳ	１．６５	－１．３８
Ｓｌｃ１５ａ２	溶質輸送体１５ファミリー（Ｈ＋／ペプチド輸送体）、メンバー２	１．６４	－１．６１
Ｇｐｒ２０	Ｇタンパク質結合型受容体２０	１．６４	－１．２１
Ｇａｄｄ４５ｇ	成長停止及びＤＮＡ損傷誘導性４５ガンマ	１．６２	－１．０６
Ｓｙｔｌ２	シナプトタグミン様２	１．６１	－１．２５
Ｇｓｄｍａ２	ガスデルミンＡ２	１．６	－１．４１
Ｒａｓｓｆ６	Ｒａｓ関連（ＲａｌＧＤＳ／ＡＦ－６）ドメインファミリーメンバー６	１．５８	－１．１４
Ａｔｐ２ａ３	ＡＴＰａｓｅ、Ｃａ＋＋輸送、遍在性	１．５７	－１．０４
Ｗｔｉｐ	ＷＴ１相互作用タンパク質	１．５５	－１．４８
Ｄｍｐｋ	筋強直性ジストロフィータンパク質キナーゼ	１．５１	－１．０５
Ｐｄｉａ５	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ関連５	１．５	－０．９４６
Ｔｅｃｐｒ１	テクトニンベータプロペラ反復含有１	１．５	－１．０６
Ｍｙｏ５ｃ	ミオシンＶＣ	１．４９	－１．１１
Ｕｔｒｎ	ユートロフィン	１．４８	－１．３９
Ｔｎｆｒｓｆ	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリ	１．４７	－１．４７

２５	ー、メンバー２５		
Ｃｅｌｓｒ３	カドヘリン、ＥＧＦ　ＬＡＧ　７回通過Ｇ型受容体３（フラミンゴホモログ、ショウジョウバエ）	１．４５	－１．２
Ｇａｌｎｔ１２	ＵＤＰ－Ｎ－アセチル－アルファ－Ｄ－ガラクトサミン：ポリペプチドＮ－アセチルガラクトサミントランスフェラーゼ１２	１．４３	－０．９２４
Ｌａｍａ５	ラミニン、アルファ５	１．４３	－１．３９
Ｇｃｎｔ３	グルコサミニル（Ｎ－アセチル）トランスフェラーゼ３、ムチン型	１．４２	－０．９０３
Ｐｄｅ２ａ	ホスホジエステラーゼ２Ａ、ｃＧＭＰ刺激型	１．４１	－０．９５１
Ｅｙａ２	アイズアブセント（ｅｙｅｓ　ａｂｓｅｎｔ）２ホモログ（ショウジョウバエ）	１．４１	－０．９１
Ｄｌｌ４	ｄｅｌｔａ様４（ショウジョウバエ）	１．３９	－０．９５６
１３００００２Ｋ０９Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１３００００２Ｋ０９遺伝子	１．３６	－０．９６
１８１００１９Ｄ２１Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１８１００１９Ｄ２１遺伝子	１．３５	－１．２
Ｃｄ９７	ＣＤ９７抗原	１．３４	－１．０６
Ｔｈｂｓ１	トロンボスポンジン１	１．３３	－１．０９
Ｋｃｎｋ６	カリウム内向き整流性チャネル、サブファミリーＫ、メンバー６	１．３３	－１．０８
Ｌ１ｔｄ１	ＬＩＮＥ－１型トランスポサーゼドメイン含有１	１．２３	－１．０２
Ｓｌｃ２ａ１０	溶質輸送体ファミリー２（促進型グルコース輸送体）メンバー１０	１．２３	－０．９５
Ｃｆｉ	補体成分因子ｉ	１．２３	－１．１２
Ｓｌｃ２７ａ３	溶質輸送体ファミリー２７（脂肪酸輸送体）、メンバー３	１．２	－１．１３
Ｂ３ｇａｌｔ５	ＵＤＰ－Ｇａｌ：ベータＧｌｃＮＡｃベータ１，３－ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド５	１．２	－１．４４

Ｃｄ２００	ＣＤ２００抗原	１．１６	－１．４１
Ｃｈｓｔ４	炭水化物（コンドロイチン６／ケラタン）スルホトランスフェラーゼ４	１．１３	－０．９４９
Ｓｔ６ｇａｌｎａｃ６	ＳＴ６（アルファ－Ｎ－アセチル－ノイラミニル－２，３－ベーター－ガラクトシル－１，３）－Ｎ－アセチルガラクトサミニドアルファ－２，６－シアリルトランスフェラーゼ６	１．１２	－１．０１
Ｃａｐｎ８	カルパイン８	１．１１	－０．９６６
Ｈｋ２	ヘキソキナーゼ２	１．０９	－０．９０３
Ｒｎ４．５ｓ	４．５Ｓ　ＲＮＡ	１．０７	－１．２３
Ｎｓｆ	Ｎ－エチルマレイミド感受性融合タンパク質	１．０４	－１．２７
Ｓｅｒｐｉｎａ１０	セリン（またはシステイン）ペプチダーゼ阻害剤、クレードＡ（アルファ－１抗プロテイナーゼ、抗トリプシン）、メンバー１０	１．０３	－０．９３３
Ｈｓｐ９０ｂ１	熱ショックタンパク質９０、ベータ（Ｇｒｐ９４）、メンバー１	１．０２	－１．２６
Ｚｃ３ｈ７ａ	亜鉛フィンガーＣＣＣＨ型含有７Ａ	１．０２	－１．１１
Ｐｄｉａ４	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ関連４	１．０２	－１．１１
Ｃｈｐｆ２	コンドロイチン重合因子２	１	－１．３５

表５：抗Ｎｏｔｃｈ及び組み合わせ抗Ｎｏｔｃｈ／抗Ｌｒｐ６の処置後の遺伝子発現の変化。

遺伝子記号	遺伝子名称	ｌｏｇ２（倍変化）Ｎｏｔｃｈ処置	ｌｏｇ２（倍変化）Ｎｏｔｃｈと比較したＮｏｔｃｈ＿ＬＲＰ６
Ｎｅｕｒｏｇ３	ニューロゲニン３	３．８３	－０．５４８
Ｇｆｒａ３	グリア細胞株由来神経栄養因子ファミリー受容体アルファ３	２．４４	－０．４６３
Ｒｃｏｒ２	ＲＥＳＴコリプレッサー２	２．４１	－０．９６５
Ｃｃｌ９	ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド９	２．２１	－０．７１３
Ｓｅｌｍ	セレン含有タンパク質Ｍ	２．０５	－０．６３２
Ｐａｘ４	対合ボックス遺伝子４	１．９７	－０．８２４
Ａｔｏｈ１	ａｔｏｎａｌホモログ１（ショウジョウバエ）	１．９６	－０．９２７
Ｓｐｄｅｆ	ＳＡＭポイント型ドメイン含有ｅｔｓ転写因子	１．９１	－０．９６
Ｓｅｒｐｉｎａ９	セリン（またはシステイン）ペプチダーゼ阻害剤、クレードＡ（アルファ－１抗プロテイナーゼ、抗トリプシン）、メンバー９	１．７９	－０．５６５
Ｈｒｈ３	ヒスタミン受容体Ｈ３	１．７８	－０．６９４
Ｉｎｓｍ１	膵島細胞腺腫関連１	１．７５	－０．０５８９
Ｒａｐ１ｇａｐ	Ｒａｐ１　ＧＴＰａｓｅ活性化タンパク質	１．７１	－０．９８９
Ｒｅｐ１５	ＲＡＢ１５エフェクタータンパク質	１．６５	－０．８６４
Ｃｒｅｂ３ｌ４	ｃＡＭＰ応答性要素結合タンパク質３様４	１．６５	－０．６９７
Ｃｒｅｂ３ｌ１	ｃＡＭＰ応答性要素結合タンパク質３様１	１．６２	－０．８８７
Ｐｈｌｄａ１	プレクストリン相同性様ドメイン、ファミリーＡ、メンバー１	１．６	－０．６７９
Ｔｍｅｍ４４	膜貫通タンパク質４４	１．６	－０．７１５
Ｓｙｔ１３	シナプトタグミンＸＩＩＩ	１．５６	－０．７０２
Ｓｏｘ４	ＳＲＹボックス含有遺伝子４	１．５３	－０．３３３
Ｐｄｉａ５	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ	１．５	－０．９４９

	関連５		
Ｂｈｌｈａ１５	ベーシックヘリックスーループーヘリックスファミリー、メンバーａ１５	１．４９	－０．８
Ｈｅｐａｃａｍ２	ＨＥＰＡＣＡＭファミリーメンバー２	１．４６	－０．８２４
Ｇａｌｎｔ１２	ＵＤＰ－Ｎ－アセチル－アルファ－Ｄ－ガラクトサミン：ポリペプチドＮ－アセチルガラクトサミントランスフェラーゼ１２	１．４５	－０．９３８
Ｈｐｄ	４－ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ	１．４４	－０．６８５
５３３０４１７Ｃ２２Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　５３３０４１７Ｃ２２遺伝子	１．４４	－０．８０５
Ｐｄｅ２ａ	ホスホジエステラーゼ２Ａ、ｃＧＭＰ刺激型	１．４２	－０．９５８
Ｇｍ１４２０７	予測遺伝子１４２０７	１．４２	－０．３６９
Ｅｆｃａｂ４ａ	ＥＦ－ハンドカルシウム結合ドメイン４Ａ	１．４１	－０．８２３
Ｇｃｎｔ３	グルコサミニル（Ｎ－アセチル）トランスフェラーゼ３、ムチン型	１．４１	－０．９０３
Ｕｎｃ５ａ	ｕｎｃ－５ホモログＡ（線虫）	１．４１	－０．８２９
Ｅｙａ２	アイズアブセント（ｅｙｅｓ　ａｂｓｅｎｔ）２ホモログ（ショウジョウバエ）	１．４	－０．９０９
Ｄｌｌ４	ｄｅｌｔａ様４（ショウジョウバエ）	１．３９	－０．９５６
Ｔｕｂｂ２ｂ	チューブリン、ベータ２ＢクラスＩＩＢ	１．３８	－０．２３
Ｆｏｘａ２	フォークヘッドボックスＡ２	１．３５	－０．３５５
１３０００２Ｋ０９Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１３０００２Ｋ０９遺伝子	１．３５	－０．９５９
Ｐｎｍａ２	腫瘍随伴性抗原ＭＡ２	１．３３	－０．４１９
Ｄｏｋ７	ドッキングタンパク質７	１．３１	－０．８０１
Ｔｘｎｄｃ５	チオレドキシンドメイン含有５	１．３１	－０．８６５
Ｈｇｆａｃ	肝細胞成長因子活性化因子	１．２９	－０．８６３
Ｇｍ１１９３７	予測遺伝子１１９３７	１．２７	０．０１２２
Ｏｌｆｍ１	オルファクトメジン１	１．２７	－０．３６９
Ａｇｒ２	前方勾配２（アフリカツメガエル）	１．２７	－０．７６１
Ｆｘｙｄ３	ＦＸＹＤドメイン含有鉄輸送制御因子３	１．２６	－０．２４８

Ｓｃｎｎ１ａ	ナトリウムチャネル、非電位海溝型１アルファ	１．２６	－０．７１８
Ｆａｍ１７４ｂ	配列類似性を有するファミリー１７４、メンバーＢ	１．２５	－０．６２６
Ｓｌｃ３４ａ１	溶質輸送体ファミリー３４（リン酸ナトリウム)、メンバー１	１．２４	－０．７７５
Ｄｎａｊｃ１０	ＤｎａＪ（Ｈｓｐ４０）ホモログ、サブファミリーＣ、メンバー１０	１．２４	－０．６４５
Ｉｃａ１	膵島細胞自己抗原１	１．２３	－０．７３５
Ｓｌｃ２ａ１０	溶質輸送体ファミリー２（促進型グルコース輸送体）メンバー１０	１．２３	－０．９５
Ｎｋｘ２－２	ＮＫ２転写因子関連、遺伝子座２（ショウジョウバエ）	１．２３	－０．６６
Ｔｔｃ３９ａ	テトラトリコペプチド反復ドメイン３９Ａ	１．２２	－０．７６８
Ｈｐｃａ	ヒポカルシン	１．２１	－０．７８７
Ｆｓｄ１ｌ	フィブロネクチンＩＩＩ型及びＳＰＲＹドメイン含有１様	１．２１	－０．８２２
Ｒｕｎｄｃ３ａ	ＲＵＮドメイン含有３Ａ	１．２	－０．６１９
２２１００２０Ｍ０１Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　２２１００２０Ｍ０１遺伝子	１．２	－０．８１７
Ｆｏｘａ３	フォークヘッドボックスＡ３	１．２	－０．４８８
Ｘｌｒ３ｂ	Ｘ結合型リンパ球制御３Ｂ	１．２	－０．６
Ｓｉｄｔ１	ＳＩＤ１膜貫通ファミリー、メンバー１	１．１９	－０．８９４
Ｓｌｃ４３ａ１	溶質輸送体ファミリー４３、メンバー１	１．１８	－０．７５８
Ｐｌａ２ｇ１０	ホスホリパーゼＡ２、Ｘ群	１．１６	－０．６７９
Ｗａｒｓ	トリプトファニル－ｔＲＮＡシンテターゼ	１．１４	－０．４３３
Ｃ６３０００４Ｈ０２Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｃ６３０００４Ｈ０２遺伝子	１．１３	
Ｇａｌｎｔ７	ＵＤＰ－Ｎ－アセチル－アルファ－Ｄ－ガラクトサミン：ポリペプチドＮ－アセチルガラクトサミントランスフェラーゼ７	１．１３	
Ｃｈｓｔ４	炭水化物（コンドロイチン６／ケラタン）スルホトランスフェラーゼ４	１．１３	

４９３０４０４Ｎ１１Ｒｉｋ	ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４９３０４０４Ｎ１１遺伝子	１．１３	
Ｇｍ５７９６	予測遺伝子５７９６	１．１２	
Ｈｋ２	ヘキソキナーゼ２	１．１１	
Ｒｎｆ１５０	リングフィンガータンパク質１５０	１．１１	
Ｃａｐｎ８	カルパイン８	１．１１	
Ｍａｎｓｃ１	ＭＡＮＳＣドメイン含有１	１．１１	
Ｔｂｃ１ｄ２	ＴＢＣ１ドメインファミリー、メンバー２	１．１	
ＢＣ０５７０２２	ｃＤＮＡ配列ＢＣ０５７０２２	１．１	
Ｄ１０Ｂｗｇ１３７９ｅ	ＤＮＡセグメント、Ｃｈｒ　１０、Ｂｒｉｇｈａｍ&Ｗｏｍｅｎ＇ｓ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　１３７９発現型	１．０９	
Ｍｃｆ２ｌ	ｍｃｆ．２形質転換配列様	１．０９	
Ｃａｓｚ１	ｃａｓｔｏｒホモログ１、亜鉛フィンガー（ショウジョウバエ）	１．０９	
Ｐｅｃｒ	ペルオキシソームトランス－２－エノイル－ＣｏＡ還元酵素	１．０８	
Ｃ２ｃｄ４ａ	Ｃ２カルシウム依存性ドメイン含有４Ａ	１．０８	
Ｌｒｒｃ２７	ロイシンリッチ反復含有２７	１．０８	
Ｎｅｕｒｏｄ２	神経原性分化２	１．０８	
Ｇｍ２０５５８	予測遺伝子、２０５５８	１．０８	
Ｇｍ１３０２３	予測遺伝子１３０２３	１．０７	
Ｉｇｄｃｃ４	免疫グロブリンスーパーファミリー、ＤＣＣサブクラス、メンバー４	１．０７	
Ｓｇｓｍ１	小Ｇタンパク質シグナル伝達調整因子１	１．０６	
Ｓｌｃ２３ａ３	溶質輸送体ファミリー２３（核酸塩基輸送体)、メンバー３	１．０６	
Ｉｎｆ２	逆フォルミン（ｉｎｖｅｒｔｅｄ　ｆｏｒｍｉｎ)、ＦＨ２及びＷＨ２ドメイン含有	１．０６	
Ｆｒｙｌ	ｆｕｒｒｙホモログ様（ショウジョウバエ)	１．０６	
Ｖｗａ５ｂ２	フォン・ヴィレブランド因子Ａドメイン含有５Ｂ２	１．０６	
Ｆｋｂｐ１１	ＦＫ５０６結合タンパク質１１	１．０５	

Ｋｒｔ７	ケラチン７	１．０４	
Ｔｍｅｍ１３２ａ	膜貫通タンパク質１３２Ａ	１．０４	
Ｋｒｔａｐ１０－１０	ケラチン関連タンパク質１０－１０	１．０４	
Ｃｍｔｍ７	ＣＫＬＦ様ＭＡＲＶＥＬ膜貫通ドメイン含有７	１．０３	
Ｓｌｃ７ａ４	溶質輸送体ファミリー７（カチオン性アミノ酸輸送体、ｙ＋系）、メンバー４	１．０３	
Ｐｔｐｒｏ	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、Ｏ	１．０２	
Ｎａｉｐ１	ＮＬＲファミリー、アポトーシス阻害性タンパク質１	１．０２	
Ｐｑｌｃ１	ＰＱループ反復含有１	１．０２	
Ｔａｔ	チロシンアミノトランスフェラーゼ	１．０２	
Ｓｅｒｐｉｎａ１０	セリン（またはシステイン）ペプチダーゼ阻害剤、クレードＡ（アルファ－１抗プロテイナーゼ、抗トリプシン）、メンバー１０	１．０２	
Ｒｍｒｐ	ミトコンドリアＲＮＡａｓｅ　ＰのＲＮＡ成分	１．０１	
Ｍａｐ３ｋ１５	マイトジェン活性化型タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ１５	１．０１	
Ｓｇｓｍ３	小Ｇタンパク質シグナル伝達調整因子３	１．０１	
Ｍｅｘ３ａ	ｍｅｘ３ホモログＡ（線虫）	１．０１	

【０２９９】

実施例５：Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御は、パネート細胞過形成とは独立して生じる。

パネート細胞は小腸におけるＷｎｔ３の主要な供給源であり、このことが、パネート細胞の過形成が、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御がＮｏｔｃｈ遮断時に達成される唯一の機序を表すかどうかという疑問をもたらした。パネート細胞のマーカーであるＤｅｆａ１（マイクロアレイのデータは示されない）及び小腸におけるリゾチーム染色のレベル（図９Ａ、Ｂ）は、２４時間の時点では有意に増加していなかった。パネート細胞がＷｎｔ応答に必要とされるかどうかを試験するために、パネート細胞を含め、分泌前駆細胞ならびに分化した分泌細胞の両方が欠損したＶｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスにおいてＮｏｔｃｈシグナル伝達を遮断した。Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$マウスは、Ｎｏｔｃｈ遮断では変化がなかったＤｅｆａ１のレベルを有意に低減させた（図９Ｃ）。これらのマウスは、対照同腹仔と同様に、Ｎｏｔｃｈ遮断後にＫｉ６７及びＳＯＸ９染色が増加したと見られ（図９Ｄ～Ｊ）、これにより、Ｗｎｔシグナル伝達が、パネート細胞の完全な不在下ですら上方制御されたことが示唆された。この考えを試験するために、Ｖｉｌｌｉｎ　Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１$^{ｆｌ／ｆｌ}$処置マウスの腸におけるＷｎｔ標的遺伝子、Ｗｎｔアイソフォーム、及びＲスポンジン１－４のレベルを調べた。Ｗｎ

ｔ３がパネート細胞により生成されるという考えと一致して、Ｗｎｔ３は、パネート細胞欠損マウスでは上方制御されなかったが（図９Ｋ）、いくつかのＷｎｔ標的遺伝子（図５Ｚ）、ならびに間葉由来のＷｎｔ５ａ及び上皮由来のＷｎｔ９ｂ（図５Ｚ－１）の一貫した上方制御が観察された。注目すべきことに、Ｗｎｔ９ｂは、オルガノイド成長アッセイにおいてＷｎｔ３の消失を補うことが以前に示されており（Ｆａｒｉｎ ｅｔ ａｌ．，２０１２）、Ｗｎｔ５ａも、小腸における増殖を強化することが示されている（Ｃｅｒｖａｎｔｅｓ ｅｔ ａｌ．，２００９）。加えて、Ｗｎｔシグナル伝達アゴニストであるＲスポンジン－４（Ｒｓｐｏ４）は、野生型及びＶｉｌｌｉｎ Ｃｒｅ；Ｍａｔｈ１^{ｆｌ}／^{ｆｌ}処置マウスの両方において顕著に増加した（図９M及び図５Ｚ－１）。

【０３００】

これらの結果から、パネート細胞は、対照マウスにおいてＮｏｔｃｈシグナル伝達を遮断した際にＷｎｔタンパク質の重要な供給源である可能性が高いが、小腸細胞は、パネート細胞の不在下において依然としてＷｎｔ応答を増加させることができると結論付ける。さらに、対照マウスにおけるＮｏｔｃｈシグナル伝達の消失に起因するＷｎｔ経路の活性化は、少なくとも部分的に、標準リガンドＷｎｔ９ｂ及びＷｎｔシグナル伝達アゴニストＲｓｐｏ４の上方制御を通じたＷｎｔシグナル伝達の初期増幅からもたらされる可能性が高い。進行しているパネート細胞過形成から派生する後続のＷｎｔ３生成は、そのため、分泌細胞の運命決定に固定され得る。

【０３０１】

実施例６：Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＷｎｔ遮断抗体での共処置は、分泌細胞異形成を救済する。

Ｗｎｔシグナル伝達の上昇がＮｏｔｃｈ表現型に関与するかを機能的に決定するために、Ｎｏｔｃｈ遮断抗体及びＬｒｐ６遮断抗体で共処置について試験した。さらなるマイクロアレイ分析を行い、Ｎｏｔｃｈ遮断下で上方制御された遺伝子が、Ｌｒｐ６遮断抗体での共処置によって部分的または完全に抑制され得ることが示され、興味深いことに、そのような遺伝子には、Ｗｎｔ３、ならびに分泌促進性運命の遺伝子Ｍａｔｈ１、Ｄｌｌ１、Ｄｌｌ４、Ｐａｘ４、及びＮｇｎ３が含まれていた（図５Ａ）。いずれの特定の理論に束縛されることを意図するものではないが、これは、上方制御されたＷｎｔシグナル伝達が、Ｎｏｔｃｈ遮断の際には分泌促進性遺伝子の誤制御を引き起こしたことを示唆した。

【０３０２】

Ｗｎｔ減弱化により、Ｎｏｔｃｈ阻害によって誘導される分泌細胞異形成を防止することができるかどうかを機能的に試験するために、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の遮断及びＷｎｔシグナル伝達の減弱化を同時に行いながら、分泌細胞分化及び幹細胞活性を分析した。Ｌｒｐ６遮断抗体単独では、対照と比較して、絨毛当たりの杯細胞の平均数の減少が起きた（絨毛当たり杯細胞１０．５個と比べて６．５個、ｎ＝３、試料１つ当たり４９個以上の絨毛を分析）。Ｎｏｔｃｈ抗体処置動物において見られた杯細胞含量の増加及び陰窩増殖の減少が、Ｌｒｐ６遮断抗体で共処置したマウスでは正常な分布に回復したことが観察された（図７Ａ～Ｄ）。したがって、ＷｎｔとＮｏｔｃｈシグナル伝達の同時遮断は、分泌型異形成を防止し、腸の恒常性を回復させる。ＣＢＣ幹細胞活性の断定試験として、Ｌｇｒ５^{ＣｒｅＥＲ}；Ｒｏｓａ^{ＲＦＰ}マウスを、Ｔａｍでの組み換え誘導後にＮｏｔｃｈ及びＬｒｐ６の両方の遮断抗体で処置した。Ｎｏｔｃｈ抗体及びＬｒｐ６抗体での共処置により、ＣＢＣ増殖（図６Ｔ）及び幹細胞活性（図７Ｆ）が劇的に救済された。ＣＢＣは、この文脈では、もはや幹細胞マーカーＬｇｒ５（膵島、図７Ｆ）及びＯｌｆｍ４（図４Ｆ）を発現せず、これらのマーカーが幹細胞活性に必須でないことを示している。合わせると、これらのデータにより、Ｗｎｔシグナル伝達の上方制御が、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達のレベルが減少したときの分泌型異形成の根底にある機序であることを示唆する。

【０３０３】

抗ＬＲＰ６抗体を用いて上述の実験を補足するために、デコイＷｎｔ受容体であるＦｒｉｚｚｌｅｄ ８ ＣＲＤ（Ｆ８ＣＲＤ）（ＤｅＡｌｍｅｉｄａ ｅｔ ａｌ．，２００７）が、同様にＮｏｔｃｈ抗体遮断の効果を救済させ得るかどうか試験した。単一剤の抗

ＬＲＰ６処置と同様に、Ｆ８ＣＲＤ処置は、Ａｘｉｎ２^{ＬａｃＺ}によって評価されるＷｎｔシグナル伝達の下方制御と、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}によって評価される分泌系分化とをもたらした（図８）。Ｎｏｔｃｈ抗体とＦ８ＣＲＤとの組み合わせ処置により、分泌型異形成表現型の完全な救済がもたらされ（図７Ｇ、Ｈ）、Ｎｏｔｃｈ遮断が、大部分において、Ｗｎｔリガンド発現の上方制御を介してＷｎｔシグナル伝達の増加が行われることを通じて分泌系の変換をもたらすという考えを裏付ける。

【０３０４】

実施例７：考察

Ｎｏｔｃｈシグナル伝達は、幹細胞活性を維持するようにＷｎｔシグナル伝達を弱める。

以前の研究では、Ｎｏｔｃｈ活性が、分泌系分化を防止しながら、ＣＢＣ及びＴＡ細胞の増殖における主要な役割を担うことが見出されている（ｖａｎ Ｅｓ，ｖａｎ Ｇｉｊｎ ｅｔ ａｌ． ２００５、ＶａｎＤｕｓｓｅｎ， Ｃａｒｕｌｌｉ ｅｔ ａｌ． ２０１２）。データは、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達が、ＣＢＣ及びＴＡ細胞では活性であり、全ての分泌系前駆体及びそれらの分化した子孫には存在しないことを示している。Ｎｏｔｃｈ受容体に対する機能遮断抗体を用いて、Ｎｏｔｃｈ遮断直後のＷｎｔシグナル伝達の上方制御が観察されており、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達が、腸上皮においてＷｎｔシグナル伝達を弱めることが示されている。この発見は、Ｗｎｔシグナル伝達が、通常、ＣＢＣ幹細胞の維持及び活性をどのように制御するかについて驚くべき意味合いを有する。まず、Ｗｎｔシグナル伝達がＮｏｔｃｈ遮断に起因して上昇すると、陰窩内のＣＢＣ活性及び増殖は著しく低下する。これらの表現型は、Ｗｎｔシグナル伝達経路の他の下流成分ではなく、Ｗｎｔリガンド、特にＷｎｔ３の発現の増加に媒介される可能性が高いが、これは、ＣＢＣ活性及びＴＡ細胞増殖が、抗ＬＲＰ６またはＦ８ＣＲＤのいずれかによりこのリガンドにおけるＷｎｔシグナル伝達及び受容体レベルを減弱化させることによって救済され得るためである。次に、抗ＬＲＰ６またはＦ８ＣＲＤによる正常なＷｎｔシグナル伝達レベルの減弱化は幹細胞活性には影響を及ぼさず、結果、レベルが低下したＷｎｔシグナル伝達は、幹細胞が正常に機能するのに十分なものであった。合わせると、これらの結果は、ＩＳＣの維持及び活性ならびに陰窩増殖を同時に可能にする、陰窩における適正なレベルのＷｎｔシグナル伝達の維持には、Ｎｏｔｃｈ活性が必要であることを示す。

【０３０５】

抗ＬＲＰ６またはＦ８ＣＲＤ処置単独では、ＣＢＣ活性及びＴＡ増殖を低減させることができなかったという発見は、これらの試薬がＷｎｔ標的遺伝子を抑制する能力を考慮すると、予想外である。これらの試薬がＷｎｔシグナル伝達を完全に排除しない理由についての可能性のある説明としては、Ｆ８ＣＲＤが全てのＷＮＴ３リガンドを完全に滴定できないこと、または抗ＬＲＰ６抗体によるＷｎｔシグナル伝達の部分的な遮断、あるいは、Ｗｎｔ経路成分を補うことにより開始されるシグナル伝達事象が関与し得ることといった、技術的な原因が挙げられる。これらの考えは、ＬＲＰ６ ＥＣＤが、ＷＮＴのサブセットに高い親和性で選択的に結合することを示す、インビトロ研究によって支持される（Ｂｏｕｒｈｉｓ ｅｔ ａｌ．，２０１０）。例えば、ＬＲＰ６遮断抗体は、ＷＮＴ３及びＷＮＴ３ａを特異的に阻害するが、他のＷＮＴアイソフォームは増強させることが、シグナル伝達アッセイにおいて示されている（Ｇｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１０）。Ｆ８ＣＲＤは、親和性は大きくことなるものの、４つの異なるＷＮＴアイソフォームに結合することができる（Ｂｏｕｒｈｉｓ ｅｔ ａｌ．，２０１０）。Ｗｎｔ３とは別に、追加のＷｎｔ及びＬｒｐ５共受容体もまた、陰窩上皮に発現し（Ｇｒｅｇｏｒｉｅｆｆ ｅｔ ａｌ．，２００５）、これらは、Ｆ８ＣＲＤまたは抗ＬＲＰ６によって完全に遮断されない代替的なシグナル伝達機序を示す可能性がある。

【０３０６】

抗ＬＲＰ６抗体を用いた発明者の実験は、ＩＳＣの自己複製及び分泌系の分化における差別的なＷｎｔシグナル伝達要件を示す。これは、ＬＲＰ６受容体とＬＲＰ５受容体との間の機能的相違を反映し得るが、最近の報告では、これらの分子が機能的に重複していることが示されている（Ｚｈｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１２）。発明者らの研究ではＷｎ

ｔシグナル伝達の減弱化は、分泌系分化の下方制御がもたらされたが、ＣＢＣ幹細胞の活性はインタクトなままであった。これは、幹細胞の維持には低いレベルのＷｎｔシグナル伝達を要し分泌細胞の分化には高いレベルを要するモデルを示しており、毛包幹細胞の維持及び分化において見られるＷｎｔ活性の勾配と類似している（Ｂｌａｎｐａｉｎ ａｎｄ Ｆｕｃｈｓ，２００６）。しかしながら、ＩＳＣは、ＷＮＴリッチな環境に組み込まれており（Ｇｒｅｇｏｒｉｅｆｆ ｅｔ ａｌ．，２００５）、ＣＢＣに、最も高いレベルのＷｎｔシグナル伝達が導入されることが期待される。本発明者らによるＡｘｉｎ２^{ｌａｃＺ}レポーターによって評価されるＷｎｔ活性の分析は、幹細胞コンパートメントの境界付近の細胞が、ＣＢＣと同程度に強力に、またはそれよりも高く、Ａｘｉｎ２^{ｌａｃＺ}を発現することを示す（図１ＡＣ）。これらの観察に基づいて、また最も高い強度の核ＮＩＣＤがＣＢＣで生じること及びＮｏｔｃｈ標的遺伝子Ｏｌｆｍ４の高い発現もＣＢＣにおいて生じるという本発明者らの発見と合わせて、本発明者らは、ＩＳＣ活性に必要とされる低いレベルのＷｎｔシグナル伝達が、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達のアンタゴニスト活性を通じて達成されることを提案する。この仮説と一致して、Ｎｏｔｃｈ遮断は、陰窩全体でＡｘｉｎ２^{ｌａｃＺ}発現の増加をもたらし、特に、陰窩基底部において検出された強度の増加が見られ（図５Ｆ、Ｊ）、異常な分泌細胞分化及びＩＳＣ活性の完全な消失を伴っていた。ＩＳＣの維持におけるＮｏｔｃｈシグナル伝達とＷｎｔシグナル伝達との連動の根底にある正確な機序は依然としてわかっていないが、本発明者らの回復実験は、Ｗｎｔシグナル伝達の出力がほぼ正常レベルである限り、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達がＩＳＣ活性に不可欠ではないことを示唆する（図７Ｆ）。この考えは、腸恒常性及び推定上はＩＳＣ活性が、Ｎｏｔｃｈ活性を除去した場合にＭａｔｈ１変異体でインタクトなままであることを示す刊行物によって裏付けられる。逆に、ＮＩＣＤに誘導される前駆細胞の増殖は、インタクトなＷｎｔシグナル伝達に依存する（Ｍｕｎｏｚ－Ｄｅｓｃａｌｚｏ ｅｔ ａｌ．，２０１１）。

【０３０７】

Ｎｏｔｃｈシグナル伝達とＷｎｔシグナル伝達との相互作用が細胞分化を制御する。

Ｎｏｔｃｈシグナル伝達によって負の制御を受けるＭａｔｈ１／Ａｔｏｈ１は、Ｎｏｔｃｈの機能性消失後の分泌型異形成の主要な媒介因子である（Ｋａｚａｎｊｉａｎ，Ｎｏａｈ ｅｔ ａｌ． ２０１０）。Ｍａｔｈ１の欠失は、Ｎｏｔｃｈ阻害剤で処置した動物において分泌細胞異形成を完全に防ぐことが示されている（Ｋａｚａｎｊｉａｎ，Ｎｏａｈ ｅｔ ａｌ． ２０１０）。分泌細胞の異形成を救済することに加えて、Ｍａｔｈ１の欠失はまた、Ｎｏｔｃｈ遮断後の増殖を回復させ、Ｍａｔｈ１媒介型の細胞周期離脱が、陰窩恒常性維持の要因であることを示唆する。抗ＬＲＰ６での処置によるＷｎｔ経路の減弱化により、Ｍａｔｈ１発現細胞の正常な分布が回復し、この処置により、増殖の回復を含め、Ｎｏｔｃｈ表現型が回復したことがわかった。重要なことに、増加したＷｎｔシグナル伝達が、Ｍａｔｈ１の上方制御を通じてＮｏｔｃｈ表現型を媒介するという考えは、Ｌｒｐ６遮断が単独でＭａｔｈ１発現を抑制するという観察、及びＷｎｔ／β－カテニンのシグナル伝達が他の文脈でＭａｔｈ１の発現を制御するという観察によって、裏付けられる（Ｓｈｉ，Ｃｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ． ２０１０）。発明者は、Ａｘｉｎ２^{ｌａｃＺ}及び他のＷｎｔ標的遺伝子の上方制御が、Ｍａｔｈ１の活性化及び分泌細胞の異形成に先立つことも発見した。Ｎｏｔｃｈ遮断時には、小腸は、Ｍａｔｈ１及び分泌細胞系統の不在下において、ＷｎｔならびにＲｓｐｏ４の生成を増加させる。これは、Ｎｏｔｃｈ欠損マウスにおける分泌細胞異形成のトリガが、Ｗｎｔ経路の直接的な活性化過剰であることを強く示唆する。本発明者らのデータは、以前の研究と合わせると、陰窩におけるＷｎｔシグナル伝達の適切なバランスの維持にはＮｏｔｃｈ活性が必要であり、それによってＩＳＣ、増殖、及び分化を同時に維持することが可能となることを示す。興味深いことに、周産期マウスとは異なり（Ｆｒｅ，Ｈｕｙｇｈｅ ｅｔ ａｌ． ２００５）、成体腸上皮におけるＮＩＣＤの過剰発現は、増殖の利点をもたらさず、成体腸上皮におけるＮｏｔｃｈの主要な役割が、Ｗｎｔシグナル伝達を弱め、それによって、後続のＭａｔｈ１の抑制を通じて分泌系分化を防止することであるという仮説を支持する。

【０３０８】
Ｎｏｔｃｈシグナル伝達及びＷｎｔシグナル伝達はまた、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達の出力を細かく調整するために、Ｄｌｌ４発現に集中している可能性がある。本明細書において、Ｍａｔｈ１発現がＤｌｌ４発現と相関しており（図８Ｉ）、ＤＬＬ４タンパク質が、Ｎｏｔｃｈ遮断時にＭａｔｈ１を発現する分泌細胞に急速に蓄積されることを発見した（図８Ｏ）。Ｄｌｌ４が真のＷｎｔ標的であるかは不確かなままであるが、Ｄｌｌ４発現とＡｘｉｎ２^{ｌａｃＺ}が重複するドメインが検出された（図８Ｊ）。Ｄｌｌ４レベルの上昇は、シス阻害を通じてシグナルを送っている細胞でＮｏｔｃｈ活性を下方制御し得、その結果、Ｗｎｔシグナル伝達は、分泌系統におけるＭａｔｈ１／Ｄｌｌ４の発現を促進することによって、間接的にＮｏｔｃｈシグナル伝達を減弱化させ得る。Ｗｎｔシグナル伝達は、分泌細胞の分化の際に、特にパネート細胞の場合に、複数の役割を果たす（Ｂａｓｔｉｄｅ，Ｄａｒｉｄｏ ｅｔ ａｌ． ２００７；Ｆｅｖｒ，Ｒｏｂｉｎｅ ｅｔ ａｌ． ２００７）。この考えと一致して、Ｎｏｔｃｈ遮断に起因する複数の重要な分泌系遺伝子の上方制御が、Ｍａｔｈ１、Ｈｅｓ１、Ｐａｘ４、Ｄｌｌ１、Ｄｌｌ４、及びＮｇｎ３を含む、ＬＲＰ６遮断抗体により部分的に救済された。

【０３０９】
ＮｏｔｃｈシグナルによるＷｎｔシグナル伝達の出力の制御
抗ＬＲＰ６抗体を用いた本明細書に記載される実験により、ＩＳＣの自己複製及び分泌系分化における差別的なＷｎｔシグナル伝達要件を示す。これは、ＬＲＰ６受容体とＬＲＰ５受容体との間の機能的相違を反映し得るが、最近の報告では、これらの分子の活性が補完的であることがわかっている（Ｚｈｏｎｇ，Ｂａｋｅｒ ｅｔ ａｌ． ２０１２）。これらの研究ではＷｎｔシグナル伝達の減弱化は、分泌系分化の下方制御がもたらされたが、ＣＢＣ幹細胞の活性はインタクトなままであった。これは、幹細胞の維持には低いレベルのＷｎｔシグナル伝達を要し、分泌細胞の分化には高いレベルを要することを示唆する。このシナリオは、毛包幹細胞の維持及び分化において見られるＷｎｔ活性の勾配と類似している（Ｂｌａｎｐａｉｎ ａｎｄ Ｆｕｃｈｓ ２００６）。しかしながら、ＩＳＣは、Ｗｎｔリッチな環境に組み込まれており（Ｇｒｅｇｏｒｉｅｆｆ，Ｐｉｎｔｏ ｅｔ ａｌ． ２００５）、結果として、Ａｘｉｎ２^{ｌａｃＺ}レポーターによって評価されるＷｎｔ活性は、陰窩基底部で最も強力であり、絨毛に向かって弱くなる（図１Ａ～Ｃ）。したがって、これらの観察、ならびに最も高い強度の核ＮＩＣＤがＣＢＣで生じること及びＮｏｔｃｈ標的遺伝子Ｏｌｆｍ４の高い発現もＣＢＣにおいて生じるという発見と合わせて、ＩＳＣ活性に必要とされる低いレベルのＷｎｔシグナル伝達が、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達のアンタゴニスト活性を通じて達成されることが提案された。この仮説と一致して、Ｎｏｔｃｈ遮断は、陰窩全体でＡｘｉｎ２$^{Ｌａｃ Ｚ}$発現の増加をもたらし、特に、陰窩基底部において強度の増加が見られ（図５Ｆ、Ｊ）、異常な分泌細胞分化及びＩＳＣ活性の完全な消失を伴っていた。ＩＳＣの維持におけるＮｏｔｃｈシグナル伝達とＷｎｔシグナル伝達との連動の根底にある正確な機序は依然としてわかっていないが、救済実験は、Ｗｎｔシグナル伝達の出力がほぼ正常レベルである限り、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達がＩＳＣ活性に不可欠ではないことを示唆する（図７Ｆ）。この考えは、腸恒常性及び推定上はＩＳＣ活性が、Ｎｏｔｃｈ活性を除去した場合にＭａｔｈ１変異体でインタクトなままであることを示す刊行物によって裏付けられる。逆に、ＮＩＣＤに誘導される前駆細胞の増殖は、インタクトなＷｎｔシグナル伝達に依存する（Ｍｕｎｏｚ－Ｄｅｓｃａｌｚｏ，Ｔｋｏｃｚ ｅｔ ａｌ． ２０１１）。

【０３１０】
他の文脈におけるＮｏｔｃｈ／Ｗｎｔ相互作用
本明細書におけるＷｎｔシグナル伝達とＮｏｔｃｈシグナル伝達との相互作用は、幹細胞生物学では一般的なテーマでありえる。例えば、マウス皮膚におけるＮｏｔｃｈ１受容体の欠失は、上皮におけるＷｎｔ／β－カテニンシグナル伝達の不適切な活性化及び初代ケラチノサイトにおける分化障害、ならびに眼上皮におけるβ－アクチン過剰を引き起こし、Ｗｎｔ依存性の過剰増殖をもたらす（Ｎｉｃｏｌａｓ， Ｗｏｌｆｅｒ ｅｔ ａｌ

．　２００３）。心筋前駆細胞では、Ｎｏｔｃｈの消失は、機能獲得性β－カテニン表現型を模倣し、マウス胚性幹細胞においては、Ｗｎｔシグナル伝達に対するＮｏｔｃｈのアンタゴニスト作用は、非標準的なＮｏｔｃｈ受容体媒介性β－カテニン分解に起因して生じた（Ｋｗｏｎ，Ｑｉａｎ　ｅｔ　ａｌ．　２００９、Ｋｗｏｎ，Ｃｈｅｎｇ　ｅｔ　ａｌ．　２０１１）。この研究は、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達が、通常、Ｗｎｔ経路に対する天然の抑制作用として機能すること、及びＮｏｔｃｈシグナル伝達の減弱化が、この抑制を解放し、高レベルのＷｎｔシグナル伝達を可能にすることを示している。したがって、ある特定の文脈では、Ｗｎｔに媒介される障害回復及び幹細胞により促進される再生を補助するためには、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達を減弱化することが有益であり得る。

【０３１１】

最後に、ＩＳＣにおけるＷｎｔシグナル伝達とＮｏｔｃｈシグナル伝達との相互作用は、Ｎｏｔｃｈ経路阻害剤の使用に重要な意味を有する。ＮＯＴＣＨ経路の変異によって引き起こされるアルツハイマー病または癌の治療に有望なγ－セクレターゼ阻害剤等、Ｎｏｔｃｈシグナル伝達を遮断する治療法の開発において、腸杯細胞異形成は、主な課題である。腸異形成は、栄養の吸収をかく乱させ、動物は、長期のＮｏｔｃｈ遮断下では重度の体重減少により死亡する。Ｗｎｔシグナル伝達の調整により、Ｎｏｔｃｈ遮断に関連する腸異形成毒性及び致死性が克服された。これらの結果は、γ－セクレターゼ阻害剤に伴って生じるＷｎｔシグナル伝達またはＮｏｔｃｈシグナル伝達を遮断する他の経路の減弱化が、そのような治療に関連する超毒性を克服する可能性を有し、そのような治療法に伴う長期投薬を可能にし得ることを示唆する。

【０３１２】

抗ＬＲＰ６抗体を用いた上述の実験に加えて、デコイＷｎｔ受容体であるＦｒｉｚｚｌｅｄ　８　ＣＲＤ（ＦＺＤ８ＣＲＤ）（ＤｅＡｌｍｅｉｄａ，Ｍｉａｏ　ｅｔ　ａｌ．　２００７）も、Ｎｏｔｃｈ抗体遮断の作用を同様に救済し得るかどうかを判定するために、試験した。抗Ｌｒｐ６処置単独と同様に、ＦＺＤ８ＣＲＤ処置単独でも、Ａｘｉｎ２$^{Ｌａｃ Ｚ}$によって評価されるＷｎｔシグナル伝達の下方制御と、Ｍａｔｈ１^{ＧＦＰ}によって評価される分泌系分化がもたらされた（図８）。Ｎｏｔｃｈ抗体とＦＺＤ８ＣＲＤとの組み合わせ処置により、分泌型異形成表現型の完全な救済がもたらされ（図７Ｇ～Ｉ）、重要なことに、この処置の組み合わせにより、Ｎｏｔｃｈ遮断抗体によって誘導される体重減少及び致死性も救済した（図７Ｉ）。Ｎｏｔｃｈシグナル伝達は、器官恒常性において多様な役割を果たし、Ｎｏｔｃｈ／Ｗｎｔの相互作用は他の系においても広く認められ得るため、体重減少及び致死性救済が、分泌細胞異形成の抑制のみの結果であると結論付けることはできない。Ｎｏｔｃｈ抗体と組み合わせた抗Ｌｒｐ６処置は、分泌細胞異形成抑制に関しては類似の結果をもたらしたが、これらのマウスは、抗Ｎｏｔｃｈ単独での処置と比較して、同様の速度で体重減少が継続された。いずれの特定の理論に束縛されることを意図するものではないが、ＦＺＤ８ＣＲＤが、ＬＲＰ６遮断よりも作用の範囲が狭く、したがって、この試薬が、動物に他の問題を引き起こすことなく腸での作用を救済することができる。

【０３１３】

前述の発明は、明確な理解の目的で、例証及び例を用いてある程度詳細に記載されているが、説明及び実施例は、本発明の範囲を制限すると見なされるべきではない。本明細書に引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

参考文献一覧

Ａｎｄｒｅｕ，Ｐ．，Ｓ．Ｃｏｌｎｏｔ，ｅｔ　ａｌ．（２００５）．“Ｃｒｙｐｔ－ｒｅｓｔｒｉｃｔｅｄ　ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｃｏｍｍｉｔｍｅｎｔ　ｔｏ　ｔｈｅ　Ｐａｎｅｔｈ　ｃｅｌｌ　ｌｉｎｅａｇｅ　ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ　Ａｐｃ　ｌｏｓｓ　ｉｎ　ｔｈｅ　ｍｏｕｓｅ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ．”　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　１３２（６）：１４４３－１４５１．

Ａｎｄｒｅｕ，Ｐ．，Ｇ．Ｐｅｉｇｎｏｎ，ｅｔ　ａｌ．（２００８）．

"A genetic study of the role of the Wnt/beta-catenin signalling in Paneth cell differentiation." Dev Biol 324(2): 288-296.

Barker, N., J. H. van Es, et al. (2007). "Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5." Nature 449(7165): 1003-1007.

Bastide, P., C. Darido, et al. (2007). "Sox9 regulates cell proliferation and is required for Paneth cell differentiation in the intestinal epithelium." J Cell Biol 178(4): 635-648.

Blanpain, C. and E. Fuchs (2006). "Epidermal stem cells of the skin." Annu Rev Cell Dev Biol 22: 339-373.

Bourhis, E., Tam, C., Franke, Y., Bazan, J.F., Ernst, J., Hwang, J., Costa, M., Cochran, A.G., and Hannoush, R.N. (2010). Reconstitution of a frizzled8.Wnt3a.LRP6 signaling complex reveals multiple Wnt and Dkk1 binding sites on LRP6. The Journal of biological chemistry 285, 9172-9179.

Cervantes, S., Yamaguchi, T.P., and Hebrok, M. (2009). Wnt5a is essential for intestinal elongation in mice. Developmental biology 326, 285-294.

de Lau, W., N. Barker, et al. (2011). "Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling." Nature 476(7360): 293-297.

DeAlmeida, V. I., L. Miao, et al. (2007). "The soluble wnt receptor Frizzled8CRD-hFc inhibits the growth of teratocarcinomas in vivo." Cancer Res 67(11): 5371-5379.

Farin, H.F., Van Es, J.H., and Clevers, H. (2012). Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of Paneth cells. Gastroenterology 143, 1518-1529 e1517.

Fevr, T., S. Robine, et al. (2007). "Wnt/beta-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells." Mol Cell Biol 27(21): 7551-7559.

Fre, S., M. Huyghe, et al. (2005). "Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine." Natu

re 435(7044): 964-968.
Gong, Y., E. Bourhis, et al. (2010). "Wnt isoform-specific interactions with co receptor specify inhibition or potentiation of signaling by LRP6 antibodies." PLoS One 5(9): e12682.
Gregorieff, A., D. Pinto, et al. (2005). "Expression pattern of Wnt signaling components in the adult intestine." Gastroenterology 129(2): 626-638.
Kazanjian, A., T. Noah, et al. (2010). "Atonal homolog 1 is required for growth and differentiation effects of notch/gamma-secretase inhibitors on normal and cancerous intestinal epithelial cells." Gastroenterology 139(3): 918-928, 928 e911-916.
Kim, K.A., Zhao, J., Andarmani, S., Kakitani, M., Oshima, T., Binnerts, M.E., Abo, A., Tomizuka, K., and Funk, W.D. (2006). R-Spondin proteins: a novel link to beta-catenin activation. Cell Cycle 5, 23-26.
Kim, T. H. and R. A. Shivdasani (2011). "Genetic evidence that intestinal Notch functions vary regionally and operate through a common mechanism of Math1 repression." J Biol Chem 286(13): 11427-11433.
Korinek, V., N. Barker, et al. (1998). "Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4." Nat Genet 19(4): 379-383.
Kwon, C., P. Cheng, et al. (2011). "Notch post-translationally regulates beta-catenin protein in stem and progenitor cells." Nat Cell Biol 13(10): 1244-1251.
Kwon, C., L. Qian, et al. (2009). "A regulatory pathway involving Notch1/beta-catenin/Isl1 determines cardiac progenitor cell fate." Nat Cell Biol 11(8): 951-957.
Munoz-Descalzo, S., K. Tkocz, et al. (2011). "Modulation of the ligand-independent traffic of Notch by Axin and Apc contributes to the activation of Armadillo in Drosophila." Development 138(8): 1501-1506.
Nicolas, M., A. Wolfer, et al. (2003). "Notch1 functions as a tumor suppressor

in mouse skin." Nat Genet 33(3): 416-421.
Pinto, D., A. Gregorieff, et al. (2003). "Canonical Wnt signals are essential for homeostasis of the intestinal epithelium." Genes Dev 17(14): 1709-1713.
Ridgway, J. B., Presta, L. G., and Carter, P. (1996). 'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. Protein engineering 9, 617-621.
Sato, T., J. H. van Es, et al. (2011). "Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts." Nature 469(7330): 415-418.
Shi, F., Y. F. Cheng, et al. (2010). "Beta-catenin up-regulates Atoh1 expression in neural progenitor cells by interaction with an Atoh1 3' enhancer." J Biol Chem 285(1): 392-400.
Simmons, L. C., Reilly, D., Klimowski, L., Raju, T. S., Meng, G., Sims, P., Hong, K., Shields, R. L., Damico, L. A., Rancatore, P., et al. (2002). Expression of full-length immunoglobulins in Escherichia coli: rapid and efficient production of aglycosylated antibodies. Journal of immunological methods 263, 133-147.
Spiess, C., Bevers, J., 3rd, Jackman, J., Chiang, N., Nakamura, G., Dillon, M., Liu, H., Molina, P., Elliott, J. M., Shatz, W., et al. (2013). Development of a human IgG4 bispecific antibody for dual targeting of interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13) cytokines. The Journal of biological chemistry 288, 26583-26593.
Stanger, B. Z., R. Datar, et al. (2005). "Direct regulation of intestinal fate by Notch." Proc Natl Acad Sci U S A 102(35): 12443-12448.
van Es, J. H., A. Haegebarth, et al. (2012). "A critical role for the Wnt effector Tcf4 in adult intestinal homeostatic self-renewal." Mol Cell Biol 32(10): 1918-1927.
van Es, J. H., P. Jay, et al. (2005). "Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts." Nat Cell Biol 7(4): 381-386.

van Es, J. H., M. E. van Gijn, et al. (2005). “Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells.” Nature 435(7044): 959-963.

VanDussen, K. L., A. J. Carulli, et al. (2012). “Notch signaling modulates proliferation and differentiation of intestinal crypt base columnar stem cells.” Development 139(3): 488-497.

Wu, Y., C. Cain-Hom, et al. (2010). “Therapeutic antibody targeting of individual Notch receptors.” Nature 464(7291): 1052-1057.

Yan, K. S., L. A. Chia, et al. (2012). “The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations.” Proc Natl Acad Sci U S A 109(2): 466-471.

Yang, Q., N. A. Bermingham, et al. (2001). “Requirement of Math1 for secretory cell lineage commitment in the mouse intestine.” Science 294(5549): 2155-2158.

Zhong, Z., J. J. Baker, et al. (2012). “Lrp5 and Lrp6 play compensatory roles in mouse intestinal development.” J Cell Biochem 113(1): 31-38.

Zhou, W. J., Z. H. Geng, et al. (2013). “Induction of intestinal stem cells by R-spondin 1 and Slit2 augments chemoradioprotection.” Nature 501(7465): 107-111.

配列表

配列番号	説明	配列
1	ヒトＪａｇ１前駆体アミノ酸１～３３：シグナル アミノ酸３４～１２１８：成熟 アミノ酸３４～１０６７：細胞外ドメイン	ＭＲＳＰＲＴＲＧＲＳ ＧＲＰＬＳＬＬＬＡＬ ＬＣＡＬ ＲＡＫＶＣＧ ＡＳＧＱＦＥＬＥＩＬ ＳＭＱＮＶＮＧＥ ＬＱ ＮＧＮＣＣＧＧＡＲＮ ＰＧＤＲＫＣＴＲＤＥ Ｃ ＤＴＹＦＫＶＣＬＫ ＥＹＱＳＲＶＴＡＧＧ ＰＣＳＦＧ ＳＧＳＴＰ ＶＩＧＧＮＴＦＮＬＫ ＡＳＲＧＮＤＲＮＲ Ｉ ＶＬＰＦＳＦＡＷＰＲ ＳＹＴＬＬＶＥＡＷＤ ＳＳ ＮＤＴＶＱＰＤＳ ＩＩＥＫＡＳＨＳＧＭ ＩＮＰＳＲＱ ＷＱＴＬ ＫＱＮＴＧＶＡＨＦＥ ＹＱＩＲＶＴＣＤＤＹ ＹＹＧＦＧＣＮＫＦＣ ＲＰＲＤＤＦＦＧＨＹ ＡＣＤＱ ＮＧＮＫＴＣ ＭＥＧＷＭＧＰＥＣＮ ＲＡＩＣＲＱＧＣ ＳＰ ＫＨＧＳＣＫＬＰＧＤ ＣＲＣＱＹＧＷＱＧＬ Ｙ ＣＤＫＣＩＰＨＰＧ ＣＶＨＧＩＣＮＥＰＷ ＱＣＬＣＥ ＴＮＷＧＧ ＱＬＣＤＫＤＬＮＹＣ ＧＴＨＱＰＣＬＮＧ Ｇ ＴＣＳＮＴＧＰＤＫＹ ＱＣＳＣＰＥＧＹＳＧ ＰＮ ＣＥＩＡＥＨＡＣ ＬＳＤＰＣＨＮＲＧＳ ＣＫＥＴＳＬ ＧＦＥＣ ＥＣＳＰＧＷＴＧＰＴ ＣＳＴＮＩＤＤＣＳＰ ＮＮＣＳＨＧＧＴＣＱ ＤＬＶＮＧＦＫＣＶＣ ＰＰＱＷ ＴＧＫＴＣＱ ＬＤＡＮＥＣＥＡＫＰ ＣＶＮＡＫＳＣＫ ＮＬ ＩＡＳＹＹＣＤＣＬＰ ＧＷＭＧＱＮＣＤＩＮ Ｉ ＮＤＣＬＧＱＣＱＮ ＤＡＳＣＲＤＬＶＮＧ ＹＲＣＩＣ ＰＰＧＹＡ ＧＤＨＣＥＲＤＩＤＥ ＣＡＳＮＰＣＬＮＧ Ｇ ＨＣＱＮＥＩＮＲＦＱ ＣＬＣＰＴＧＦＳＧＮ ＬＣ ＱＬＤＩＤＹＣＥ ＰＮＰＣＱＮＧＡＱＣ ＹＮＲＡＳＤ ＹＦＣＫ ＣＰＥＤＹＥＧＫＮＣ ＳＨＬＫＤＨＣＲＴＴ ＰＣＥＶＩＤＳＣＴＶ ＡＭＡＳＮＤＴＰＥＧ ＶＲＹＩ ＳＳＮＶＣＧ ＰＨＧＫＣＫＳＱＳＧ ＧＫＦＴＣＤＣＮ ＫＧ ＦＴＧＴＹＣＨＥＮＩ ＮＤＣＥＳＮＰＣＲＮ Ｇ ＧＴＣＩＤＧＶＮＳ ＹＫＣＩＣＳＤＧＷＥ ＧＡＹＣＥ ＴＮＩＮＤ ＣＳＱＮＰＣＨＮＧＧ ＴＣＲＤＬＶＮＤＦ Ｙ ＣＤＣＫＮＧＷＫＧＫ ＴＣＨＳＲＤＳＱＣＤ ＥＡ ＴＣＮＮＧＧＴＣ ＹＤＥＧＤＡＦＫＣＭ ＣＰＧＧＷＥ ＧＴＴＣ ＮＩＡＲＮＳＳＣＬＰ ＮＰＣＨＮＧＧＴＣＶ ＶＮＧＥＳＦＴＣＶＣ ＫＥＧＷＥＧＰＩＣＡ ＱＮＴＮ ＤＣＳＰＨＰ ＣＹＮＳＧＴＣＶＤＧ ＤＮＷＹＲＣＥＣ ＡＰ ＧＦＡＧＰＤＣＲＩＮ ＩＮＥＣＱＳＳＰＣＡ Ｆ

		GATCVDEIN GYRCVCPPGH SGAKC QEVSG RPCITMGSVI PDGAKWDDD C NTCQCLNGRI ACSKVWCGPR PC LLHKGHSE CPSGQSCIPI LDDQCF VHPC TGVGECRSSS LQPVKTKCTS DSYYQDNCAN ITFTFNKEMM SPGL TTEHIC SELRNLNILK NVSAEYSI YI ACEPSPSANN EIHVAISAED I RDDGNPIKE ITDKIIDLVS KRDGN SSLIA AVAEVRVQRR PLKNRTDFL V PLLSSVLTVA WICCLVTAFY WC LRKRRKPG SHTHSASEDN TTNNVR EQLN QIKNPIEKHG ANTVPIKDYE NKNSKMSKIR THNSEVEEDD MDKH QQKARF AKQPAYTLVD REEKPPNG TP TKHPNWTNKQ DNRDLESAQS L NRMEYIV
2	マウスJag1	MRSPRTRGRP GRPLSLLLAL LCAL RAKVCG ASGQFELEIL SMQNVNGE LQ NGNCCGGVRN PGDRKCTRDE C DTYFKVCLK EYQSRVTAGG PCSFG SGSTP VIGGNTFNLK ASRGNDRNR I VLPFSFAWPR SYTLLVEAWD SS NDTIQPDS IIEKASHSGM INPSRQ WQTL KQNTGIAHFE YQIRVTCDDH YYGFGCNKFC RPRDDFFGHY ACDQ NGNKTC MEGWMGPDCN KAICRQGC SP KHGSCKLPGD CRCQYGWQGL Y CDKCIPHPG CVHGTCNEPW QCLCE TNWGG QLCDKDLNYC GTHQPCLNR G TCSNTGPDKY QCSCPEGYSG PN CEIAEHAC LSDPCHNRGS CKETSS GFEC ECSPGWTGPT CSTNIDDCSP NNCSHGGTCQ DLVNGFKCVC PPQW TGKTCQ LDANECEAKP CVNARSCK NL IASYYCDCLP GWMGQNCDIN I NDCLGQCQN DASCRDLVNG YRCIC PPGYA GDHCERDIDE CASNPCLNG

		G HCQNEINRFQ CLCPTGFSGN LC QLDIDYCE PNPCQNGAQC YNRASD YFCK CPEDYEGKNC SHLKDHCRTT TCEVIDSCTV AMASNDTPEG VRYI SSNVCG PHGKCKSQSG GKFTCDCN KG FTGTYCHENI NDCESNPCKN G GTCIDGVNS YKCICSDGWE GAHCE NNIND CSQNPCHYGG TCRDLVNDF Y CDCKNGWKGK TCHSRDSQCD EA TCNNGGTC YDEVDTFKCM CPGGWE GTTC NIARNSSCLP NPCHNGGTCV VNGDSFTCVC KEGWEGPICT QNTN DCSPHP CYNSGTCVDG DNWYRCEC AP GFAGPDCRIN INECQSSPCA F GATCVDEIN GYQCICPPGH SGAKC HEVSG RSCITMGRVI LDGAKWDDD C NTCQCLNGRV ACSKVWCGPR PC RLHKSHNE CPSGQSCIPV LDDQCF VRPC TGVGECRSSS LQPVKTKCTS DSYYQDNCAN ITFTFNKEMM SPGL TTEHIC SELRNLNILK NVSAEYSI YI ACEPSLSANN EIHVAISAED I RDDGNPVKE ITDKIIDLVS KRDGN SSLIA AVAEVRVQRR PLKNRTDFL V PLLSSVLTVA WVCCLVTAFY WC VRKRRKPS SHTHSAPEDN TTNNVR EQLN QIKNPIEKHG ANTVPIKDYE NKNSKMSKIR THNSEVEEDD MDKH QQKVRF AKQPVYTLVD REEKAPSG TP TKHPNWTNKQ DNRDLESAQS L NRMEYIV
3	ヒトＪａｇ２前駆体アミノ酸１～２３：シグナル アミノ酸２４～１２３	MRAQGRGRLP RRLLLLLALW VQAA RPMGYF ELQLSALRNV NGELLSGA CC DGDGRTTRAG GCGHDECDTY V RVCLKEYQA KVTPTGPCSY GHGAT PVLGG NSFYLPPAGA AGDRARARA R AGGDQDPGLV VIPFQFAWPR SF TLIVEAWD WDNDTTPNEE LLIERV

	８：成熟アミノ酸２４～１０８０：細胞外ドメイン	SHAG MINPEDRWKS LHFSGHVAHL ELQIRVRCDE NYYSATCNKF CRPR NDFFGH YTCDQYGNKA CMDGWMGK EC KEAVCKQGCN LLHGGCTVPG E CRCSYGWQG RFCDECVPYP GCVHG SCVEP WQCNCETNWG GLLCDKDLN Y CGSHHPCTNG GTCINAEPDQ YR CTCPDGYS GRNCEKAEHA CTSNPC ANGG SCHEVPSGFE CHCPSGWSGP TCALDIDECA SNPCAAGGTC VDQV DGFECI CPEQWVGATC QLDANECE GK PCLNAFSCKN LIGGYYCDCI P GWKGINCHI NVNDCRGQCQ HGGTC KDLVN GYQCVCPRGF GGRHCELER D ECASSPCHSG GLCEDLADGF HC HCPQGFSG PLCEVDVDLC EPSPCR NGAR CYNLEGDYYC ACPDDFGGKN CSVPREPCPG GACRVIDGCG SDAG PGMPGT AASGVCGPHG RCVSQPGG NF SCICDSGFTG TYCHENIDDC L GQPCRNGGT CIDEVDAFRC FCPSG WEGEL CDTNPNDCLP DPCHSRGRC Y DLVNDFYCAC DDGWKGKTCH SR EFQCDAYT CSNGGTCYDS GDTFRC ACPP GWKGSTCAVA KNSSCLPNPC VNGGTCVGSG ASFSCICRDG WEGR TCTHNT NDCNPLPCYN GGICVDGV NW FRCECAPGFA GPDCRINIDE C QSSPCAYGA TCVDEINGYR CSCPP GRAGP RCQEVIGFGR SCWSRGTPF P HGSSWVEDCN SCRCLDGRRD CS KVWCGWKP CLLAGQPEAL SAQCPL GQRC LEKAPGQCLR PPCEAWGECG AEEPPSTPCL PRSGHLDNNC ARLT LHFNRD HVPQGTTVGA ICSGIRSL PA TRAVARDRLL VLLCDRASSG A SAVEVAVSF SPARDLPDSS LIQGA AHAIV AAITQRGNSS LLLAVTEVK

10 20 30 40

		V ETVVTGGSST GLLVPVLCGA FS VLWLACVV LCVWWTRKRR KERERS RLPR EESANNQWAP LNPIRNPIER PGGHKDVLYQ CKNFTPPPRR ADEA LPGPAG HAAVREDEED EDLGRGEE DS LEAEKFLSHK FTKDPGRSPG R PAHWASGPK VDNRAVRSIN EARYA GKE
4	マウスJag2	MRARGWGRLP RRLLLLLLVLC VQAT RPMGYF ELQLSALRNV NGELLSGA CC DGDGRTTRAG GCGRDECDTY V RVCLKEYQA KVTPTGPCSY GYGAT PVLGG NSFYLPPAGA AGDRARARS R TGGHQDPGLV VIPFQFAWPR SF TLIVEAWD WDNDTTPDEE LLIERV SHAG MINPEDRWKS LHFSGHVAHL ELQIRVRCDE NYYSATCNKF CRPR NDFFGH YTCDQYGNKA CMDGWMGK EC KEAVCKQGCN LLHGGCTVPG E CRCSYGWQG KFCDECVPYP GCVHG SCVEP WHCDCETNWG GLLCDKDLN Y CGSHHPCVNG GTCINAEPDQ YL CACPDGYL GKNCERAEHA CASNPC ANGG SCHEVPSGFE CHCPSGWSGP TCALDIDECA SNPCAAGGTC VDQV DGFECI CPEQWVGATC QLDANECE GK PCLNAFSCKN LIGGYYCDCL P GWKGINCQI NINDCHGQCQ HGGTC KDLVN GYQCVCPRGF GGRHCELEY D KCASSPCRRG GICEDLVDGF RC HCPRGLSG LHCEVDMDLC EPSPCL NGAR CYNLEGDYYC ACPEDFGGKN CSVPRDTCPG GACRVIDGCG FEAG SRARGV APSGICGPHG HCVSLPGG NF SCICDSGFTG TYCHENIDDC M GQPCRNGGT CIDEVDSFRC FCPSG WEGEL CDINPNDCLP DPCHSRGRC Y DLVNDFYCAC DDGWKGKTCH SR

		EFQCDAYT CSNGGTCYDS GDTFRC ACPP GWKGSTCTIA KNSSCVPNPC VNGGTCVGSG DSFSCICRDG WEGR TCTHNT NDCNPLPCYN GGICVDGV NW FRCECAPGFA GPDCRINIDE C QSSPCAYGA TCVDEINGYR CSCPP GRSGP RCQEVVIFTR PCWSRGMSF P HGSSWMEDCN SCRCLDGHRD CS KVWCGWKP CLLSGQPSDP SAQCPP GQQC QEKAVGQCLQ PPCENWGECT AEEPLPPSTP CQPRSSHLDN NCAR LTLRFN RDQVPQGTTV GAICSGIR AL PATRAAAHDR LLLLLCDRAS S GASAVEVAM SFSPARDLPD SSLIQ STAHA IVAAITQRGN SSLLLAVTE V KVETVVMGGS STGLLVPVLC SV FSVLWLAC VVICVWWTRK RRKERE RSRL PRDESTNNQW APLNPIRNPI ERPGGSGLGT GGHKDILYQC KNFT PPPRRA GEALPGPAGH GAGGEDEE DE ELSRGDGDSP EAEKFISHKF T KDPSCSLGR PACWAPGPKV DNRAV RSTKD VRRAGRE
5	マウスJag1－DSL－EGF1－4（マウスJag1抗原）	ADLGSQFELE ILSMQNVNGE LQNG NCCGGV RNPGDRKCTR DECDTYFK VC LKEYQSRVTA GGPCSFGSGS T PVIGGNTFN LKASRGNDRN RIVLP FSFAW PRSYTLLVEA WDSSNDTIQ P DSIIEKASHS GMINPSRQWQ TL KQNTGIAH FEYQIRVTCD DHYYGF GCNK FCRPRDDFFG HYACDQNGNK TCMEGWMGPD CNKAICRQGC SPKH GSCKLP GDCRCQYGWQ GLYCDKCI PH PGCVHGTCNE PWQCLCETNW G GQLCDKDLN YCGTHQPCLN RGTCS NTGPD KYQCSCPEGY SGPNCEIAE H ACLSDPCHNR GSCKETSSGF ECECSPGWTG PTCS

		TNIDDE FGLVPRGSGH HHHHH
6	ヒトJag1－DSL－EGF1－4（ヒトJag1抗原）	QFELEILSMQ NVNGELQNGN CCGG ARNPGD RKCTRDECDT YFKVCLKE YQ SRVTAGGPCS FGSGSTPVIG G NTFNLKASR GNDRNRIVLP FSFAW PRSYT LLVEAWDSSN DTVQPDSII E KASHSGMINP SRQWQTLKQN TG VAHFEYQI RVTCDDYYYG FGCNKF CRPR DDFFGHYACD QNGNKTCMEG WMGPECNRAI CRQGCSPKHG SCKL GDCRCQ YGWQGLYCDK CIPHPGCV HG ICNEPWQCLC ETNWGGQLCD K DLNYCGTHQ PCLNGGTCSN TGPDK YQCSC PEGYSGPNCE IAEHACLSD P CHNRGSCKET SLGFECECSP GW TGPTCSTN IDD
7	マウスJag2－DSL－EGF1－4（マウスJag2抗原）	ADLGSMGYFE LQLSALRNVN GELL SGACCD GDGRTTRAGG CGRDECDT YV RVCLKEYQAK VTPTGPCSYG Y GATPVLGGN SFYLPPAGAA GDRAR ARSRT GGHQDPGLVV IPFQFAWPR S FTLIVEAWDW DNDTTPDEEL LI ERVSHAGM INPEDRWKSL HFSGHV AHLE LQIRVRCDEN YYSATCNKFC RPRNDFFGHY TCDQYGNKAC MDGW MGKECK EAVCKQGCNL LHGGCTVP GE CRCSYGWQGK FCDECVPYPG C VHGSCVEPW HCDCETNWGG LLCDK DLNYC GSHHPCVNGG TCINAEPDQ Y LCACPDGYLG KNCERAEHAC AS NPCANGGS CHEVPSGFEC HCPSGW NGPT CALDIDEEFG LVPRGSGHHH HHH
8	ヒトJag2－DSL－EGF1－4（ヒトJag2抗原）	ARPMGYFELQ LSALRNVNGE LLSG ACCDGD GRTTRAGGCG HDECDTYV RV CLKEYQAKVT PTGPCSYGHG A TPVLGGNSF YLPPAGAAGD RARAR ARAGG DQDPGLVVIP FQFAWPRSF

		T LIVEAWDWDN DTTPNEELLI ER VSHAGMIN PEDRWKSLHF SGHVAH LELQ IRVRCDENYY SATCNKFCRP RNDFFGHYTC DQYGNKACMD GWMG KECKEA VCKQGCNLLH GGCTVPGE CR CSYGWQGRFC DECVPYPGCV H GSCVEPWQC NCETNWGGLL CDKDL NYCGS HHPCTNGGTC INAEPDQYR C TCPDGYSGRN CEKAEHACTS NP CANGGSCH EVPSGFECHC PSGWSG PTCA LDIDEEFGLV PRGSGHHHHH H
9	ヒトNotch1前駆体（UniProtKB／Swiss－Prot：P46531．4） アミノ酸1～18：シグナル アミノ酸19～2555：成熟 アミノ酸20～1426：EGF様反復ドメイン アミノ酸約1307～1732：負の制御性領域（NRR）	MPPLLAPLLC LALLPALAAR GPRC SQPGET CLNGGKCEAA NGTEACVC GG AFVGPRCQDP NPCLSTPCKN A GTCHVVDRR GVADYACSCA LGFSG PLCLT PLDNACLTNP CRNGGTCDL L TLTEYKCRCP PGWSGKSCQQ AD PCASNPCA NGGQCLPFEA SYICHC PPSF HGPTCRQDVN ECGQKPGLCR HGGTCHNEVG SYRCVCRATH TGPN CERPYV PCSPSPCQNG GTCRPTGD VT HECACLPGFT GQNCEENIDD C PGNNCKNGG ACVDGVNTYN CRCPP EWTGQ YCTEDVDECQ LMPNACQNG G TCHNTHGGYN CVCVNGWTGE DC SENIDDCA SAACFHGATC HDRVAS FYCE CPHGRTGLLC HLNDACISNP CNEGSNCDTN PVNGKAICTC PSGY TGPACS QDVDECSLGA NPCEHAGK CI NTLGSFECQC LQGYTGPRCE I DVNECVSNP CQNDATCLDQ IGEFQ CICMP GYEGVHCEVN TDECASSPC L HNGRCLDKIN EFQCECPTGF TG HLCQYDVD ECASTPCKNG AKCLDG PNTY TCVCTEGYTG THCEVDIDEC DPDPCHYGSC KDGVATFTCL CRPG YTGHHC ETNINECSSQ PCRHGGTC

		QD RDNAYLCFCL KGTTGPNCEI N LDDCASSPC DSGTCLDKID GYECA CEPGY TGSMCNINID ECAGNPCHN G GTCEDGINGF TCRCPEGYHD PT CLSEVNEC NSNPCVHGAC RDSLNG YKCD CDPGWSGTNC DINNNECESN PCVNGGTCKD MTSGYVCTCR EGFS GPNCQT NINECASNPC LNQGTCID DV AGYKCNCLLP YTGATCEVVL A PCAPSPCRN GGECRQSEDY ESFSC VCPTG WQGQTCEVDI NECVLSPCR H GASCQNTHGG YRCHCQAGYS GR NCETDIDD CRPNPCHNGG SCTDGI NTAF CDCLPGFRGT FCEEDINECA SDPCRNGANC TDCVDSYTCT CPAG FSGIHC ENNTPDCTES SCFNGGTC VD GINSFTCLCP PGFTGSYCQH D VNECDSQPC LHGGTCQDGC GSYRC TCPQG YTGPNCQNLV HWCDSSPCK N GGKCWQTHTQ YRCECPSGWT GL YCDVPSVS CEVAAQRQGV DVARLC QHGG LCVDAGNTHH CRCQAGYTGS YCEDLVDECS PSPCQNGATC TDYL GGYSCK CVAGYHGVNC SEEIDECL SH PCQNGGTCLD LPNTYKCSCP R GTQGVHCEI NVDDCNPPVD PVSRS PKCFN NGTCVDQVGG YSCTCPPGF V GERCEGDVNE CLSNPCDARG TQ NCVQRVND FHCECRAGHT GRRCES VING CKGKPCKNGG TCAVASNTAR GFICKCPAGF EGATCENDAR TCGS LRCLNG GTCISGPRSP TCLCLGPF TG PECQFPASSP CLGGNPCYNQ G TCEPTSESP FYRCLCPAKF NGLLC HILDY SFGGGAGRDI PPPLIEEAC E LPECQEDAGN KVCSLQCNNH AC GWDGGDCS LNFNDPWKNC TQSLQC WKYF SDGHCDSQCN SAGCLFDGFD

10 20 30 40

		CQRAEGQCNP LYDQYCKDHF SDGH CDQGCN SAECEWDGLD CAEHVPER LA AGTLVVVVLM PPEQLRNSSF H FLRELSRVL HTNVVFKRDA HGQQM IFPYY GREEELRKHP IKRAAEGWA A PDALLGQVKA SLLPGGSEGG RR RRELDPMD VRGSIVYLEI DNRQCV QASS QCFQSATDVA AFLGALASLG SLNIPYKIEA VQSETVEPPP PAQL HFMYVA AAAFVLLFFV GCGVLLSR KR RRQHGQLWFP EGFKVSEASK K KRREPLGED SVGLKPLKNA SDGAL MDDNQ NEWGDEDLET KKFRFEEPV V LPDLDDQTDH RQWTQQHLDA AD LRMSAMAP TPPQGEVDAD CMDVNV RGPD GFTPLMIASC SGGGLETGNS EEEEDAPAVI SDFIYQGASL HNQT DRTGET ALHLAARYSR SDAAKRLL EA SADANIQDNM GRTPLHAAVS A DAQGVFQIL IRNRATDLDA RMHDG TTPLI LAARLAVEGM LEDLINSHA D VNAVDDLGKS ALHWAAAVNN VD AAVVLLKN GANKDMQNNR EETPLF LAAR EGSYETAKVL LDHFANRDIT DHMDRLPRDI AQERMHHDIV RLLD EYNLVR SPQLHGAPLG GTPTLSPP LC SPNGYLGSLK PGVQGKKVRK P SSKGLACGS KEAKDLKARR KKSQD GKGCL LDSSGMLSPV DSLESPHGY L SDVASPPLLP SPFQQSPSVP LN HLPGMPDT HLGIGHLNVA AKPEMA ALGG GGRLAFETGP PRLSHLPVAS GTSTVLGSSS GGALNFTVGG STSL NGQCEW LSRLQSGMVP NQYNPLRG SV APGPLSTQAP SLQHGMVGPL H SSLAASALS QMMSYQGLPS TRLAT QPHLV QTQQVQPQNL QMQQQNLQP A NIQQQQSLQP PPPPPQPHLG VS

10 20 30 40

		SAASGHLG RSFLSGEPSQ ADVQPL GPSS LAVHTILPQE SPALPTSLPS SLVPPVTAAQ FLTPPSQHSY SSPV DNTPSH QLQVPEHPFL TPSPESPD QW SSSSPHSNVS DWSEGVSSPP T SMQSQIARI PEAFK
10	ヒトNotch2前駆体（UniProtKB／Swiss－Prot：Q04721．3）；アミノ酸1～25：シグナル アミノ酸26～2471：成熟 アミノ酸26～1412：EGF様反復ドメイン アミノ酸約1422～1677：負の制御性領域（NRR）	MPALRPALLW ALLALWLCCA APAH ALQCRD GYEPCVNEGM CVTYHNGT GY CKCPEGFLGE YCQHRDPCEK N RCQNGGTCV AQAMLGKATC RCASG FTGED CQYSTSHPCF VSRPCLNGG T CHMLSRDTYE CTCQVGFTGK EC QWTDACLS HPCANGSTCT TVANQF SCKC LTGFTGQKCE TDVNECDIPG HCQHGGTCLN LPGSYQCQCP QGFT GQYCDS LYVPCAPSPC VNGGTCRQ TG DFTFECNCLP GFEGSTCERN I DDCPNHRCQ NGGVCVDGVN TYNCR CPPQW TGQFCTEDVD ECLLQPNAC Q NGGTCANRNG GYGCVCVNGW SG DDCSENID DCAFASCTPG STCIDR VASF SCMCPEGKAG LLCHLDDACI SNPCHKGALC DTNPLNGQYI CTCP QGYKGA DCTEDVDECA MANSNPCE HA GKCVNTDGAF HCECLKGYAG P RCEMDINEC HSDPCQNDAT CLDKI GGFTC LCMPGFKGVH CELEINECQ S NPCVNNGQCV DKVNRFQCLC PP GFTGPVCQ IDIDDCSSTP CLNGAK CIDH PNGYECQCAT GFTGVLCEEN IDNCDPDPCH HGQCQDGIDS YTCI CNPGYM GAICSDQIDE CYSSPCLN DG RCIDLVNGYQ CNCQPGTSGV N CEINFDDCA SNPCIHGICM DGINR YSCVC SPGFTGQRCN IDIDECASN P CRKGATCING VNGFRCICPE GP HHPSCYSQ VNECLSNPCI HGNCTG GLSG YKCLCDAGWV GINCEVDKNE

		CLSNPCQNGG TCDNLVNGYR CTCK KGFKGY NCQVNIDECA SNPCLNQG TC FDDISGYTCH CVLPYTGKNC Q TVLAPCSPN PCENAAVCKE SPNFE SYTCL CAPGWQGQRC TIDIDECIS K PCMNHGLCHN TQGSYMCECP PG FSGMDCEE DIDDCLANPC QNGGSC MDGV NTFSCLCLPG FTGDKCQTDM NECLSEPCKN GGTCSDYVNS YTCK CQAGFD GVHCENNINE CTESSCFN GG TCVDGINSFS CLCPVGFTGS F CLHEINECS SHPCLNEGTC VDGLG TYRCS CPLGYTGKNC QTLVNLCSR S PCKNKGTCVQ KKAESQCLCP SG WAGAYCDV PNVSCDIAAS RRGVLV EHLC QHSGVCINAG NTHYCQCPLG YTGSYCEEQL DECASNPCQH GATC SDFIGG YRCECVPGYQ GVNCEYEV DE CQNQPCQNGG TCIDLVNHFK C SCPPGTRGL LCEENIDDCA RGPHC LNGGQ CMDRIGGYSC RCLPGFAGE R CEGDINECLS NPCSSEGSLD CI QLTNDYLC VCRSAFTGRH CETFVD VCPQ MPCLNGGTCA VASNMPDGFI CRCPPGFSGA RCQSSCGQVK CRKG EQCVHT ASGPRCFCPS PRDCESGC AS SPCQHGGSCH PQRQPPYYSC Q CAPPFSGSR CELYTAPPST PPATC LSQYC ADKARDGVCD EACNSHACQ W DGGDCSLTME NPWANCSSPL PC WDYINNQC DELCNTVECL FDNFEC QGNS KTCKYDKYCA DHFKDNHCDQ GCNSEECGWD GLDCAADQPE NLAE GTLVIV VLMPPEQLLQ DARSFLRA LG TLLHTNLRIK RDSQGELMVY P YYGEKSAAM KKQRMTRRSL PGEQE QEVAG SKVFLEIDNR QCVQDSDHC F KNTDAAAALL ASHAIQGTLS YP

		LVSVVSES LTPERTQLLY LLAVAV VIIL FIILLGVIMA KRKRKHGSLW LPEGFTLRRD ASNHKRREPV GQDA VGLKNL SVQVSEANLI GTGTSEHW VD DEGPQPKKVK AEDEALLSEE D DPIDRRPWT QQHLEAADIR RTPSL ALTPP QAEQEVDVLD VNVRGPDGC T PLMLASLRGG SSDLSDEDED AE DSSANIIT DLVYQGASLQ AQTDRT GEMA LHLAARYSRA DAAKRLLDAG ADANAQDNMG RCPLHAAVAA DAQG VFQILI RNRVTDLDAR MNDGTTPL IL AARLAVEGMV AELINCQADV N AVDDHGKSA LHWAAAVNNV EATLL LLKNG ANRDMQDNKE ETPLFLAAR E GSYEAAKILL DHFANRDITD HM DRLPRDVA RDRMHHDIVR LLDEYN VTPS PPGTVLTSAL SPVICGPNRS FLSLKHTPMG KKSRRPSAKS TMPT SLPNLA KEAKDAKGSR RKKSLSEK VQ LSESSVTLSP VDSLESPHTY V SDTTSSPMI TSPGILQASP NPMLA TAAPP APVHAQHALS FSNLHEMQP L AHGASTVLPS VSQLLSHHHI VS PGSGSAGS LSRLHPVPVP ADWMNR MEVN ETQYNEMFGM VLAPAEGTHP GIAPQSRPPE GKHITTPREP LPPI VTFQLI PKGSIAQPAG APQPQSTC PP AVAGPLPTMY QIPEMARLPS V AFPTAMMPQ QDGQVAQTIL PAYHP FPASV GKYPTPPSQH SYASSNAAE R TPSHSGHLQG EHPYLTPSPE SP DQWSSSSP HSASDWSDVT TSPTPG GAGG GQRGPGTHMS EPPHNNMQVY A
１１	ヒトＮｏｔｃｈ３前駆体（ＵｎｉＰ	MGPGARGRRR RRRPMSPPPP PPPV RALPLL LLLAGPGAAA PPCLDGSP CA NGGRCTQLPS REAACLCPPG W

	ｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｑ９ＵＭ４７．２）アミノ酸１～３９：シグナル アミノ酸４０～２３２１：成熟 アミノ酸４０～１３７３：ＥＧＦ様反復ドメイン アミノ酸約１３７８～１６４０：負の制御性領域（ＮＲＲ）	ＶＧＥＲＣＱＬＥＤ ＰＣＨＳＧＰＣＡＧＲ ＧＶＣＱＳ ＳＶＶＡＧ ＴＡＲＦＳＣＲＣＰＲ ＧＦＲＧＰＤＣＳＬ Ｐ ＤＰＣＬＳＳＰＣＡＨ ＧＡＲＣＳＶＧＰＤＧ ＲＦ ＬＣＳＣＰＰＧＹ ＱＧＲＳＣＲＳＤＶＤ ＥＣＲＶＧＥ ＰＣＲＨ ＧＧＴＣＬＮＴＰＧＳ ＦＲＣＱＣＰＡＧＹＴ ＧＰＬＣＥＮＰＡＶＰ ＣＡＰＳＰＣＲＮＧＧ ＴＣＲＱ ＳＧＤＬＴＹ ＤＣＡＣＬＰＧＦＥＧ ＱＮＣＥＶＮＶＤ ＤＣ ＰＧＨＲＣＬＮＧＧＴ ＣＶＤＧＶＮＴＹＮＣ Ｑ ＣＰＰＥＷＴＧＱＦ ＣＴＥＤＶＤＥＣＱＬ ＱＰＮＡＣ ＨＮＧＧＴ ＣＦＮＴＬＧＧＨＳＣ ＶＣＶＮＧＷＴＧＥ Ｓ ＣＳＱＮＩＤＤＣＡＴ ＡＶＣＦＨＧＡＴＣＨ ＤＲ ＶＡＳＦＹＣＡＣ ＰＭＧＫＴＧＬＬＣＨ ＬＤＤＡＣＶ ＳＮＰＣ ＨＥＤＡＩＣＤＴＮＰ ＶＮＧＲＡＩＣＴＣＰ ＰＧＦＴＧＧＡＣＤＱ ＤＶＤＥＣＳＩＧＡＮ ＰＣＥＨ ＬＧＲＣＶＮ ＴＱＧＳＦＬＣＱＣＧ ＲＧＹＴＧＰＲＣ ＥＴ ＤＶＮＥＣＬＳＧＰＣ ＲＮＱＡＴＣＬＤＲＩ Ｇ ＱＦＴＣＩＣＭＡＧ ＦＴＧＴＹＣＥＶＤＩ ＤＥＣＱＳ ＳＰＣＶＮ ＧＧＶＣＫＤＲＶＮＧ ＦＳＣＴＣＰＳＧＦ Ｓ ＧＳＴＣＱＬＤＶＤＥ ＣＡＳＴＰＣＲＮＧＡ ＫＣ ＶＤＱＰＤＧＹＥ ＣＲＣＡＥＧＦＥＧＴ ＬＣＤＲＮＶ ＤＤＣＳ ＰＤＰＣＨＨＧＲＣＶ ＤＧＩＡＳＦＳＣＡＣ ＡＰＧＹＴＧＴＲＣＥ ＳＱＶＤＥＣＲＳＱＰ ＣＲＨＧ ＧＫＣＬＤＬ ＶＤＫＹＬＣＲＣＰＳ ＧＴＴＧＶＮＣＥ ＶＮ ＩＤＤＣＡＳＮＰＣＴ ＦＧＶＣＲＤＧＩＮＲ Ｙ ＤＣＶＣＱＰＧＦＴ ＧＰＬＣＮＶＥＩＮＥ ＣＡＳＳＰ ＣＧＥＧＧ ＳＣＶＤＧＥＮＧＦＲ ＣＬＣＰＰＧＳＬＰ Ｐ ＬＣＬＰＰＳＨＰＣＡ ＨＥＰＣＳＨＧＩＣＹ ＤＡ ＰＧＧＦＲＣＶＣ ＥＰＧＷＳＧＰＲＣＳ ＱＳＬＡＲＤ ＡＣＥＳ ＱＰＣＲＡＧＧＴＣＳ ＳＤＧＭＧＦＨＣＴＣ ＰＰＧＶＱＱＧＲＱＣＥ ＬＬＳＰＣＴＰＮＰＣ ＥＨＧＧ ＲＣＥＳＡＰ ＧＱＬＰＶＣＳＣＰＱ ＧＷＱＧＰＲＣＱ ＱＤ ＶＤＥＣＡＧＰＡＰＣ ＧＰＨＧＩＣＴＮＬＡ Ｇ ＳＦＳＣＴＣＨＧＧ ＹＴＧＰＳＣＤＱＤＩ ＮＤＣＤＰ ＮＰＣＬＮ ＧＧＳＣＱＤＧＶＧＳ ＦＳＣＳＣＬＰＧＦ Ａ ＧＰＲＣＡＲＤＶＤＥ ＣＬＳＮＰＣＧＰＧＴ ＣＴ ＤＨＶＡＳＦＴＣ ＴＣＰＰＧＹＧＧＦＨ ＣＥＱＤＬＰ ＤＣＳＰ ＳＳＣＦＮＧＧＴＣＶ ＤＧＶＮＳＦＳＣＬＣ ＲＰＧＹＴＧＡＨＣＱ ＨＥＡＤＰＣＬＳＲＰ ＣＬＨＧ

		GVCSAA HPGFRCTCLE SFTGPQCQ TL VDWCSRQPCQ NGGRCVQTGA Y CLCPPGWSG RLCDIRSLPC REAAA QIGVR LEQLCQAGGQ CVDEDSSHY C VCPEGRTGSH CEQEVDPCLA QP CQHGGTCR GYMGGYMCEC LPGYNG DNCE DDVDECASQP CQHGGSCIDL VARYLCSCPP GTLGVLCEIN EDDC GPGPPL DSGPRCLHNG TCVDLVGG FR CTCPPGYTGL RCEADINECR S GACHAAHTR DCLQDPGGGF RCLCH AGFSG PRCQTVLSPC ESQPCQHGG Q CRPSPGPGGG LTFTCHCAQP FW GPRCERVA RSCRELQCPV GVPCQQ TPRG PRCACPPGLS GPSCRSFPGS PPGASNASCA AAPCLHGGSC RPAP LAPFFR CACAQGWTGP RCEAPAAA PE VSEEPRCPRA ACQAKRGDQR C DRECNSPGC GWDGGDCSLS VGDPW RQCEA LQCWRLFNNS RCDPACSSP A CLYDNFDCHA GGRERTCNPV YE KYCADHFA DGRCDQGCNT EECGWD GLDC ASEVPALLAR GVLVLTVLLP PEELLRSSAD FLQRLSAILR TSLR FRLDAH GQAMVFPYHR PSPGSEPR AR RELAPEVIGS VVMLEIDNRL C LQSPENDHC FPDAQSAADY LGALS AVERL DFPYPLRDVR GEPLEPPEP S VPLLPLLVAG AVLLLVILVL GV MVARRKRE HSTLWFPEGF SLHKDV ASGH KGRREPVGQD ALGMKNMAKG ESLMGEVATD WMDTECPEAK RLKV EEPGMG AEEAVDCRQW TQHHLVAA DI RVAPAMALTP PQGDADADGM D VNVRGPDGF TPLMLASFCG GALEP MPTEE DEADDTSASI ISDLICQGA Q LGARTDRTGE TALHLAARYA RA DAAKRLLD AGADTNAQDH SGRTPL

		HTAV TADAQGVFQI LIRNRSTDLD ARMADGSTAL ILAARLAVEG MVEE LIASHA DVNAVDELGK SALHWAAA VN NVEATLALLK NGANKDMQDS K EETPLFLAA REGSYEAAKL LLDHF ANREI TDHLDRLPRD VAQERLHQD I VRLLDQPSGP RSPPGPHGLG PL LCPPGAFL PGLKAAQSGS KKSRRP PGKA GLGPQGPRGR GKKLTLACPG PLADSSVTLS PVDSLDSPRP FGGP PASPGG FPLEGPYAAA TATAVSLA QL GGPGRAGLGR QPPGGCVLSL G LLNPVAVPL DWARLPPPAP PGPSF LLPLA PGPQLLNPGT PVSPQERPP P YLAVPGHGEE YPAAGAHSSP PK ARFLRVPS EHPYLTPSPE SPEHWA SPSP PSLSDWSEST PSPATATGAM ATTTGALPAQ PLPLSVPSSL AQAQ TQLGPQ PEVTPKRQVL A
12	ヒトNotch4前駆体（UniProtKB／Swiss－Prot：Q99466．2） アミノ酸1～23：シグナル アミノ酸24～2003：成熟 アミノ酸24～1171：EGF様反復ドメイン	MQPPSLLLLL LLLLLLCVSV VRPR GLLCGS FPEPCANGGT CLSLSLGQ GT CQCAPGFLGE TCQFPDPCQN A QLCQNGGSC QALLPAPLGL PSSPS PLTPS FLCTCLPGFT GERCQAKLE D PCPPSFCSKR GRCHIQASGR PQ CSCMPGWT GEQCQLRDFC SANPCV NGGV CLATYPQIQC HCPPGFEGHA CERDVNECFQ DPGPCPKGTS CHNT LGSFQC LCPVGQEGPR CELRAGPC PP RGCSNGGTCQ LMPEKDSTFH L CLCPPGFIG PDCEVNPDNC VSHQC QNGGT CQDGLDTYTC LCPETWTGW D CSEDVDECET QGPPHCRNGG TC QNSAGSFH CVCVSGWGGT SCEENL DDCI AATCAPGSTC IDRVGSFSCL CPPGRTGLLC HLEDMCLSQP CHGD AQCSTN PLTGSTLCLC QPGYSGPT CH QDLDECLMAQ QGPSPCEHGG S

		CLNTPGSFN CLCPPGYTGS RCEAD HNECL SQPCHPGSTC LDLLATFHC L CPPGLEGQLC EVETNECASA PC LNHADCHD LLNGFQCICL PGFSGT RCEE DIDECRSSPC ANGGQCQDQP GAFHCKCLPG FEGPRCQTEV DECL SDPCPV GASCLDLPGA FFCLCPSG FT GQLCEVPLCA PNLCQPKQIC K DQKDKANCL CPDGSPGCAP PEDNC TCHHG HCQRSSCVCD VGWTGPECE A ELGGCISAPC AHGGTCYPQP SG YNCTCPTG YTGPTCSEEM TACHSG PCLN GGSCNPSPGG YYCTCPPSHT GPQCQTSTDY CVSAPCFNGG TCVN RPGTFS CLCAMGFQGP RCEGKLRP SC ADSPCRNRAT CQDSPQGPRC L CPTGYTGGS CQTLMDLCAQ KPCPR NSHCL QTGPSFHCLC LQGWTGPLC N LPLSSCQKAA LSQGIDVSSL CH NGGLCVDS GPSYFCHCPP GFQGSL CQDH VNPCESRPCQ NGATCMAQPS GYLCQCAPGY DGQNCSKELD ACQS QPCHNH GTCTPKPGGF HCACPPGF VG LRCEGDVDEC LDQPCHPTGT A ACHSLANAF YCQCLPGHTG QWCEV EIDPC HSQPCFHGGT CEATAGSPL G FICHCPKGFE GPTCSHRAPS CG FHHCHHGG LCLPSPKPGF PPRCAC LSGY GGPDCLTPPA PKGCGPPSPC LYNGSCSETT GLGGPGFRCS CPHS SPGPRC QKPGAKGCEG RSGDGACD AG CSGPGGNWDG GDCSLGVPDP W KGCPSHSRC WLLFRDGQCH PQCDS EECLF DGYDCETPPA CTPAYDQYC H DHFHNGHCEK GCNTAECGWD GG DCRPEDGD PEWGPSLALL VVLSPP ALDQ QLFALARVLS LTLRVGLWVR KDRDGRDMVY PYPGARAEEK LGGT

10 20 30 40

		RDPTYQ ERAAPQTQPL GKETDSLS AG FVVVMGVDLS RCGPDHPASR C PWDPGLLLR FLAAMAAVGA LEPLL PGPLL AVHPHAGTAP PANQLPWPV L CSPVAGVILL ALGALLVLQL IR RRRREHGA LWLPPGFTRR PRTQSA PHRR RPPLGEDSIG LKALKPKAEV DEDGVVMCSG PEEGEEVGQA EETG PPSTCQ LWSLSGGCGA LPQAAMLT PP QESEMEAPDL DTRGPDGVTP L MSAVCCGEV QSGTFQGAWL GCPEP WEPLL DGGACPQAHT VGTGETPLH L AARFSRPTAA RRLLEAGANP NQ PDRAGRTP LHAAVAADAR EVCQLL LRSR QTAVDARTED GTTPLMLAAR LAVEDLVEEL IAAQADVGAR DKWG KTALHW AAAVNNARAA RSLLQAGA DK DAQDNREQTP LFLAAREGAV E VAQLLLGLG AARELRDQAG LAPAD VAHQR NHWDLLTLLE GAGPPEARH K ATPGREAGPF PRARTVSVSV PP HGGGALPR CRTLSAGAGP RGGGAC LQAR TWSVDLAARG GGAYSHCRSL SGVGAGGGPT PRGRRFSAGM RGPR PNPAIM RGRYGVAAGR GGRVSTDD WP CDWVALGACG SASNIPIPPP C LTPSPERGS PQLDCGPPAL QEMPI NQGGE GKK
13	ヒトNotch1－NRR（大文字）をGp67分泌シグナル、N末端Flagタグ、トロンビン部位、C末端Flag	mllvnqshqg fnkehtskmv saiv lyvlla aaahsafaad lgsdykdd dd kgsgVINGCK GKPCKNGGTC A VASNTARGF ICKCPAGFEG ATCEN DARTC GSLRCLNGGT CISGPRSPT C LCLGPFTGPE CQFPASSPCL GG NPCYNQGT CEPTSESPFY RCLCPA KFNG LLCHILDYSF GGGAGRDIPP PLIEEACELP ECQEDAGNKV CSLQ CNNHAC GWDGGDCSLN FNDPWKNC

	タグ（小文字）と合わせて示す	TQ SLQCWKYFSD GHCDSQCNSA G CLFDGFDCQ RAEGQCNPLY DQYCK DHFSD GHCDQGCNSA ECEWDGLDC A EHVPERLAAG TLVVVVLMPP EQ LRNSSFHF LRELSRVLHT NVVFKR DAHG QQMIFPYYGR EEELRKHPIK RAAEGWAAPD ALLGQVKASL LPGG SEGGRR RRELDPMDVR GSIVYLEI DN RQCVQASSQC FQSATDVAAF L GALASLGSL NIPYKIEAVQ SETVE PPPPA Qefglvprgs ghhhhhh
14	FLAG－マウスNotch1NRR－6His	MGGTAARLGA VILFVVIVGL HGVR GKDYKD DDDKLEVINGCRGKPCKNG G VCAVASNTAR GFICRCPAGF EG ATCENDARTCGSLRCLNG GTCISGP RSP TCLCLGSFTG PECQFPASSPC VGSNPCYNQ GTCEPTSENP FYRCL CPAKF NGLLCHILDYSFTGGAGRDI PPPQIEEACE LPECQVDAGN KVCN LQCNNHACGWDGGDCS LNFNDPWKN C TQSLQCWKYF SDGHCDSQCNSAG CLFDGFD CQLTEGQCNP LYDQYCK DHF SDGHCDQGCNSAECEWDGLD C AEHVPERLA AGTLVLVVLL PPDQL RNNSFHFLRELSHVL HTNVVFKRDA QGQQMIFPYY GHEEELRKHPIKRST VGWAT SSLLPGTSGG RQRRELDPM D IRGSIVYLEIDNRQCVQSSS QCF QSATDVA AFLGALASLG SLNIPYK IEAVKSEPVEPPL PSQGSGHHHH H H
15	FLAG－ヒト－Notch2－NRR－6xHis	KDDDDKGSGD VCPQMPCLNG GTCA VASNMP DGFICRCPPG FSGARCQS SC GQVKCRKGEQ CVHTASGPRC F CPSPRDCES GCASSPCQHG GSCHP QRQPP YYSCQCAPPF SGSRCELYT A PPSTPPATCL SQYCADKARD GV CDEACNSH ACQWDGGDCS LTMENP

		WANC SSPLPCWDYI NNQCDELCNT VECLFDNFEC QGNSKTCKYD KYCA DHFKDN HCNQGCNSEE CGWDGLDC AA DQPENLAEGT LVIVVLMPPE Q LLQDARSFL RALGTLLHTN LRIKR DSQGE LMVYPYYGEK SAAMKKQRM T RRSLPGEQEQ EVAGSKVFLE ID NRQCVQDS DHCFKNTDAA AALLAS HAIQ GTLSYPLVSV VSESLTPERT EFGLVPRGSG HHHHHH
16	マウスNotch2－NRR－FLAG	ADVCPQKPCL NGGTCAVASN MPDG FICRCP PGFSGARCQS SCGQVKCR RG EQCIHTDSGP RCFCLNPKDC E SGCASNPCQ HGGTCYPQRQ PPHYS CRCPP SFGGSHCELY TAPTSTPPA T CQSQYCADKA RDGICDEACN SH ACQWDGGD CSLTMEDPWA NCTSTL RCWE YINNQCDEQC NTAECLFDNF ECQRNSKTCK YDKYCADHFK DNHC DQGCNS EECGWDGLDC ASDQPENL AE GTLIIVVLLP PEQLLQDSRS F LRALGTLLH TNLRIKQDSQ GALMV YPYFG EKSAAMKKQK MTRRSLPEE Q EQEQEVIGSK IFLEIDNRQC VQ DSDQCFKN TDAAAALLAS HAIQGT LSYP LVSVFSELES PRNARRAGSG DYKDDDDKEN LYFQ
17	ヒトDLL1、前駆体 UniProtKB／Swiss－Prot：O00548．2	MGSRCALALA VLSALLCQVW SSGV FELKLQ EFVNKKGLLG NRNCCRGG AG PPPCACRTFF RVCLKHYQAS V SPEPPCTYG SAVTPVLGVD SFSLP DGGGA DSAFSNPIRF PFGFTWPGT F SLIIEALHTD SPDDLATENP ER LISRLATQ RHLTVGEEWS QDLHSS GRTD LKYSYRFVCD EHYYGEGCSV FCRPRDDAFG HFTCGERGEK VCNP GWKGPY CTEPICLPGC DEQHGFCD KP GECKCRVGWQ GRYCDECIRY P

		GCLHGTCQQ PWQCNCQEGW GGLFC NQDLN YCTHHKPCKN GATCTNTGQ G SYTCSCRPGY TGATCELGID EC DPSPCKNG GSCTDLENSY SCTCPP GFYG KICELSAMTC ADGPCFNGGR CSDSPDGGYS CRCPVGYSGF NCEK KIDYCS SSPCSNGAKC VDLGDAYL CR CQAGFSGRHC DDNVDDCASS P CANGGTCRD GVNDFSCTCP PGYTG RNCSA PVSRCEHAPC HNGATCHER G HRYVCECARG YGGPNCQFLL PE LPPGPAVV DLTEKLEGQG GPFPWV AVCA GVILVLMLLL GCAAVVVCVR LRLQKHRPPA DPCRGETETM NNLA NCQREK DISVSIIGAT QIKNTNKK AD FHGDHSADKN GFKARYPAVD Y NLVQDLKGD DTAVRDAHSK RDTKC QPQGS SGEEKGTPTT LRGGEASER K RPDSGCSTSK DTKYQSVYVI SE EKDECVIA TEV
18H	ヒトDLL4前駆体 UniProtKB／Swiss－Prot：Q9NR61.1	MAAASRSASG WALLLLVALW QQRA AGSGVF QLQLQEFINE RGVLASGR PC EPGCRTFFRV CLKHFQAVVS P GPCTFGTVS TPVLGTNSFA VRDDS SGGGR NPLQLPFNFT WPGTFSLII E AWHAPGDDLR PEALPPDALI SK IAIQGSLA VGQNWLLDEQ TSTLTR LRYS YRVICSDNYY GDNCSRLCKK RNDHFGHYVC QPDGNLSCLP GWTG EYCQQP ICLSGCHEQN GYCSKPAE CL CRPGWQGRLC NECIPHNGCR H GTCSTPWQC TCDEGWGGLF CDQDL NYCTH HSPCKNGATC SNSGQRSYT C TCRPGYTGVD CELELSECDS NP CRNGGSCK DQEDGYHCLC PPGYYG LHCE HSTLSCADSP CFNGGSCRER NQGANYACEC PPNFTGSNCE KKVD RCTSNP CANGGQCLNR GPSRMCRC

		RP GFTGTYCELH VSDCARNPCA H GGTCHDLEN GLMCTCPAGF SGRRC EVRTS IDACASSPCF NRATCYTDL S TDTFVCNCPY GFVGSRCEFP VG LPPSFPWV AVSLGVGLAV LLVLLG MVAV AVRQLRLRRP DDGSREAMNN LSDFQKDNLI PAAQLKNTNQ KKEL EVDCGL DKSNCGKQQN HTLDYNLA PG PLGRGTMPGK FPHSDKSLGE K APLRLHSEK PECRISAICS PRDSM YQSVC LISEERNECV IATEV
19	ヒトFrizzled7（Fzd7）、前駆体UniProtKB／Swiss－Prot：O75084.2	MRDPGAAAPL SSLGLCALVL ALLG ALSAGA GAQPYHGEKG ISVPDHGF CQ PISIPLCTDI AYNQTILPNL L GHTNQEDAG LEVHQFYPLV KVQCS PELRF FLCSMYAPVC TVLDQAIPP C RSLCERARQG CEALMNKFGF QW PERLRCEN FPVHGAGEIC VGQNTS DGSG GPGGGPTAYP TAPYLPDLPF TALPPGASDG RGRPAFPFSC PRQL KVPPYL GYRFLGERDC GAPCEPGR AN GLMYFKEEER RFARLWVGVW S VLCCASTLF TVLTYLVDMR RFSYP ERPII FLSGCYFMVA VAHVAGFLL E DRAVCVERFS DDGYRTVAQG TK KEGCTILF MVLYFFGMAS SIWWVI LSLT WFLAAGMKWG HEAIEANSQY FHLAAWAVPA VKTITILAMG QVDG DLLSGV CYVGLSSVDA LRGFVLAP LF VYLFIGTSFL LAGFVSLFRI R TIMKHDGTK TEKLEKLMVR IGVFS VLYTV PATIVLACYF YEQAFREHW E RTWLLQTCKS YAVPCPPGHF PP MSPDFTVF MIKYLMTMIV GITTGF WIWS GKTLQSWRRF YHRLSHSSKG ETAV
20	ヒトFrizzled	MEWGYLLEVT SLLAALALLQ RSSG AAAASA KELACQEITV PLCKGIGY

	８（Ｆｚｄ８）、前駆体ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｑ９Ｈ４６１．１	ＮＹ ＴＹＭＰＮＱＦＮＨＤ ＴＱＤＥＡＧＬＥＶＨ Ｑ ＦＷＰＬＶＥＩＱＣ ＳＰＤＬＫＦＦＬＣＳ ＭＹＴＰＩ ＣＬＥＤＹ ＫＫＰＬＰＰＣＲＳＶ ＣＥＲＡＫＡＧＣＡ Ｐ ＬＭＲＱＹＧＦＡＷＰ ＤＲＭＲＣＤＲＬＰＥ ＱＧ ＮＰＤＴＬＣＭＤ ＹＮＲＴＤＬＴＴＡＡ ＰＳＰＰＲＲ ＬＰＰＰ ＰＰＧＥＱＰＰＳＧＳ ＧＨＧＲＰＰＧＡＲＰ ＰＨＲＧＧＧＲＧＧＧ ＧＧＤＡＡＡＰＰＡＲ ＧＧＧＧ ＧＧＫＡＲＰ ＰＧＧＧＡＡＰＣＥＰ ＧＣＱＣＲＡＰＭ ＶＳ ＶＳＳＥＲＨＰＬＹＮ ＲＶＫＴＧＱＩＡＮＣ Ａ ＬＰＣＨＮＰＦＦＳ ＱＤＥＲＡＦＴＶＦＷ ＩＧＬＷＳ ＶＬＣＦＶ ＳＴＦＡＴＶＳＴＦＬ ＩＤＭＥＲＦＫＹＰ Ｅ ＲＰＩＩＦＬＳＡＣＹ ＬＦＶＳＶＧＹＬＶＲ ＬＶ ＡＧＨＥＫＶＡＣ ＳＧＧＡＰＧＡＧＧＡ ＧＧＡＧＧＡ ＡＡＧＡ ＧＡＡＧＡＧＡＧＧＰ ＧＧＲＧＥＹＥＥＬＧ ＡＶＥＱＨＶＲＹＥＴ ＴＧＰＡＬＣＴＶＶＦ ＬＬＶＹ ＦＦＧＭＡＳ ＳＩＷＷＶＩＬＳＬＴ ＷＦＬＡＡＧＭＫ ＷＧ ＮＥＡＩＡＧＹＳＱＹ ＦＨＬＡＡＷＬＶＰＳ Ｖ ＫＳＩＡＶＬＡＬＳ ＳＶＤＧＤＰＶＡＧＩ ＣＹＶＧＮ ＱＳＬＤＮ ＬＲＧＦＶＬＡＰＬＶ ＩＹＬＦＩＧＴＭＦ Ｌ ＬＡＧＦＶＳＬＦＲＩ ＲＳＶＩＫＱＱＤＧＰ ＴＫ ＴＨＫＬＥＫＬＭ ＩＲＬＧＬＦＴＶＬＹ ＴＶＰＡＡＶ ＶＶＡＣ ＬＦＹＥＱＨＮＲＰＲ ＷＥＡＴＨＮＣＰＣＬ ＲＤＬＱＰＤＱＡＲＲ ＰＤＹＡＶＦＭＬＫＹ ＦＭＣＬ ＶＶＧＩＴＳ ＧＶＷＶＷＳＧＫＴＬ ＥＳＷＲＳＬＣＴ ＲＣ ＣＷＡＳＫＧＡＡＶＧ ＧＧＡＧＡＴＡＡＧＧ Ｇ ＧＧＰＧＧＧＧＧＧ ＧＰＧＧＧＧＧＰＧＧ ＧＧＧＳＬ ＹＳＤＶＳ ＴＧＬＴＷＲＳＧＴＡ ＳＳＶＳＹＰＫＱＭ Ｐ ＬＳＱＶ
２１	ヒトＬＲＰ５、前駆体ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｏ７５１９７．２	ＭＥＡＡＰＰＧＰＰＷ ＰＬＬＬＬＬＬＬＬＬ ＡＬＣＧ ＣＰＡＰＡＡ ＡＳＰＬＬＬＦＡＮＲ ＲＤＶＲＬＶＤＡ ＧＧ ＶＫＬＥＳＴＩＶＶＳ ＧＬＥＤＡＡＡＶＤＦ Ｑ ＦＳＫＧＡＶＹＷＴ ＤＶＳＥＥＡＩＫＱＴ ＹＬＮＱＴ ＧＡＡＶＱ ＮＶＶＩＳＧＬＶＳＰ ＤＧＬＡＣＤＷＶＧ Ｋ ＫＬＹＷＴＤＳＥＴＮ ＲＩＥＶＡＮＬＮＧＴ ＳＲ ＫＶＬＦＷＱＤＬ ＤＱＰＲＡＩＡＬＤＰ ＡＨＧＹＭＹ ＷＴＤＷ ＧＥＴＰＲＩＥＲＡＧ ＭＤＧＳＴＲＫＩＩＶ ＤＳＤＩＹＷＰＮＧＬ ＴＩＤＬＥＥＱＫＬＹ ＷＡＤＡ ＫＬＳＦＩＨ ＲＡＮＬＤＧＳＦＲＱ ＫＶＶＥＧＳＬＴ

		HP FALTLSGDTL YWTDWQTRSI H ACNKRTGGK RKEILSALYS PMDIQ VLSQE RQPFFHTRCE EDNGGCSHL C LLSPSEPFYT CACPTGVQLQ DN GRTCKAGA EEVLLLARRT DLRRIS LDTP DFTDIVLQVD DIRHAIAIDY DPLEGYVYWT DDEVRAIRRA YLDG SGAQTL VNTEINDPDG IAVDWVAR NL YWTDTGTDRI EVTRLNGTSR K ILVSEDLDE PRAIALHPVM GLMYW TDWGE NPKIECANLD GQERRVLVN A SLGWPNGLAL DLQEGKLYWG DA KTDKIEVI NVDGTKRRTL LEDKLP HIFG FTLLGDFIYW TDWQRRSIER VHKVKASRDV IIDQLPDLMG LKAV NVAKVV GTNPCADRNG GCSHLCFF TP HATRCGCPIG LELLSDMKTC I VPEAFLVFT SRAAIHRISL ETNNN DVAIP LTGVKEASAL DFDVSNNHI Y WTDVSLKTIS RAFMNGSSVE HV VEFGLDYP EGMAVDWMGK NLYWAD TGTN RIEVARLDGQ FRQVLVWRDL DNPRSLALDP TKGYIYWTEW GGKP RIVRAF MDGTNCMTLV DKVGRAND LT IDYADQRLYW TDLDTNMIES S NMLGQERVV IADDLPHPFG LTQYS DYIYW TDWNLHSIER ADKTSGRNR T LIQGHLDFVM DILVFHSSRQ DG LNDCMHNN GQCGQLCLAI PGGHRC GCAS HYTLDPSSRN CSPPTTFLLF SQKSAISRMI PDDQHSPDLI LPLH GLRNVK AIDYDPLDKF IYWVDGRQ NI KRAKDDGTQP FVLTSLSQGQ N PDRQPHDLS IDIYSRTLFW TCEAT NTINV HRLSGEAMGV VLRGDRDKP R AIVVNAERGY LYFTNMQDRA AK IERAALDG TEREVLFTTG LIRPVA LVVD NTLGKLFWVD ADLKRIESCD

		LSGANRLTLE DANIVQPLGL TILG KHLYWI DRQQQMIERV EKTTGDKR TR IQGRVAHLTG IHAVEEVSLE E FSAHPCARD NGGCSHICIA KGDGT PRCSC PVHLVLLQNL LTCGEPPTC S PDQFACATGE IDCIPGAWRC DG FPECDDQS DEEGCPVCSA AQFPCA RGQC VDLRLRCDGE ADCQDRSDEA DCDAICLPNQ FRCASGQCVL IKQQ CDSFPD CIDGSDELMC EITKPPSD DS PAHSSAIGPV IGIILSLFVM G GVYFVCQRV VCQRYAGANG PFPHE YVSGT PHVPLNFIAP GGSQHGPFT G IACGKSMMSS VSLMGGRGGV PL YDRNHVTG ASSSSSSSTK ATLYPP ILNP PPSPATDPSL YNMDMFYSSN IPATARPYRP YIIRGMAPPT TPCS TDVCDS DYSASRWKAS KYYLDLNS DS DPYPPPPTPH SQYLSAEDSC P PSPATERSY FHLFPPPPSP CTDSS
22	ヒトLRP6、前駆体 UniProtKB／Swiss－Prot：O75581．2	MGAVLRSLLA CSFCVLLRAA PLLL YANRRD LRLVDATNGK ENATIVVG GL EDAAAVDFVF SHGLIYWSDV S EEAIKRTEF NKTESVQNVV VSGLL SPDGL ACDWLGEKLY WTDSETNRI E VSNLDGSLRK VLFWQELDQP RA IALDPSSG FMYWTDWGEV PKIERA GMDG SSRFIIINSE IYWPNGLTLD YEEQKLYWAD AKLNFIHKSN LDGT NRQAVV KGSLPHPFAL TLFEDILY WT DWSTHSILAC NKYTGEGLRE I HSDIFSPMD IHAFSQQRQP NATNP CGIDN GGCSHLCLMS PVKPFYQCA C PTGVKLLENG KTCKDGATEL LL LARRTDLR RISLDTPDFT DIVLQL EDIR HAIAIDYDPV EGYIYWTDDE VRAIRRSFID GSGSQFVVTA QIAH PDGIAV DWVARNLYWT DTGTDRIE

		VT RLNGTMRKIL ISEDLEEPRA I VLDPMVGYM YWTDWGEIPK IERAA LDGSD RVVLVNTSLG WPNGLALDY D EGKIYWGDAK TDKIEVMNTD GT GRRVLVED KIPHIFGFTL LGDYVY WTDW QRRSIERVHK RSAEREVIID QLPDLMGLKA TNVHRVIGSN PCAE ENGGCS HLCLYRPQGL RCACPIGF EL ISDMKTCIVP EAFLLFSRRA D IRRISLETN NNNVAIPLTG VKEAS ALDFD VTDNRIYWTD ISLKTISRA F MNGSALEHVV EFGLDYPEGM AV DWLGKNLY WADTGTNRIE VSKLDG QHRQ VLVWKDLDSP RALALDPAEG FMYWTEWGGK PKIDRAAMDG SERT TLVPNV GRANGLTIDY AKRRLYWT DL DTNLIESSNM LGLNREVIAD D LPHPFGLTQ YQDYIYWTDW SRRSI ERANK TSGQNRTIIQ GHLDYVMDI L VFHSSRQSGW NECASSNGHC SH LCLAVPVG GFVCGCPAHY SLNADN RTCS APTTFLLFSQ KSAINRMVID EQQSPDIILP IHSLRNVRAI DYDP LDKQLY WIDSRQNMIR KAQEDGSQ GF TVVVSSVPSQ NLEIQPYDLS I DIYSRYIYW TCEATNVINV TRLDG RSVGV VLKGEQDRPR AVVVNPEKG Y MYFTNLQERS PKIERAALDG TE REVLFFSG LSKPIALALD SRLGKL FWAD SDLRRIESSD LSGANRIVLE DSNILQPVGL TVFENWLYWI DKQQ QMIEKI DMTGREGRTK VQARIAQL SD IHAVKELNLQ EYRQHPCAQD N GGCSHICLV KGDGTTRCSC PMHLV LLQDE LSCGEPPTCS PQQFTCFTG E IDCIPVAWRC DGFTECEDHS DE LNCPVCSE SQFQCASGQC IDGALR CNGD ANCQDKSDEK NCEVLCLIDQ

10 20 30 40

		FRCANGQCIG KHKKCDHNVD CSDK SDELDC YPTEEPAPQA TNTVGSVI GV IVTIFVSGTV YFICQRMLCP R MKGDGETMT NDYVVHGPAS VPLGY VPHPS SLSGSLPGMS RGKSMISSL S IMGGSSGPPY DRAHVTGASS SS SSSTKGTY FPAILNPPPS PATERS HYTM EFGYSSNSPS THRSYSYRPY SYRHFAPPTT PCSTDVCDSD YAPS RRMTSV ATAKGYTSDL NYDSEPVP PP PTPRSQYLSA EENYESCPPS P YTERSYSHH LYPPPPSPCT DSS
23	抗Ｎｏｔｃｈ１抗体５２Ｍ５１重鎖可変領域	QVQLQQSGAE LMKPGASVKI SCKA AGYTMR GYWIEWIKQR PGHGLEWI GQ ILPGTGRTNY NEKFKGKATF T ADTSSNTAN MQLSSLTSED SAVYY CARFD GNYGYYAMDY WGQGSSVTV S SA
24	５２Ｍ５１軽鎖可変領域	QAVVTQESAL TTSPGETVTL TCRS STGAVT TSNYANWVQE KPDHLFTG LI GGTNNRAPGV PARFSGSLIG D KAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYS NHWVF GGGTKLTVLG
25	５２Ｍ５１Ｈ４Ｌ３重鎖可変領域	QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SCKV SGYTLR GYWIEWVRQA PGKGLEWI GQ ILPGTGRTNY NEKFKGRVTM T ADTSTDTAY MELSSLRSED TAVYY CARFD GNYGYYAMDY WGQGTTVTV S SA
26	５２Ｍ５１Ｈ４Ｌ３軽鎖可変領域	SGVDSQAVVT QEPSLTVSPG GTVT LTCRSS TGAVTTSNYA NWFQQKPG QA PRTLIGGTNN RAPGVPARFS G SLLGGKAAL TLSGAQPEDE AEYYC ALWYS NHWVFGGGTK LTVLG
27	５２Ｍ５１ＨＶＲ－Ｈ１	RGYWIE
28	５２Ｍ５１	QILPGTGRTNYNEKFKG

	ＨＶＲ－Ｈ２	
２９	５２Ｍ５１ＨＶＲ－Ｈ３	ＦＤＧＮＹＧＹＹＡＭＤＹ
３０	５２Ｍ５１ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ
３１	５２Ｍ５１ＨＶＲ－Ｌ２	ＧＴＮＮＲＡＰ
３２	５２Ｍ５１ＨＶＲ－Ｌ３	ＡＬＷＹＳＮＨＷＶＦＧＧＧＴＫＬ
３３	抗Ｎｏｔｃｈ２／３抗体５９Ｒ５重鎖可変領域	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ ＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ ＳＳＧＭＳＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶ ＩＡＳＳＧＳＮＴＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ ＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＳＩ ＦＹＴＴＷＧＱＧＴＬ ＶＴＶＳＳ
３４	５９Ｒ５軽鎖可変領域	ＤＩＶＬＴＱＳＰＡＴ ＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴ ＬＳＣＲＡＳＱＳＶＲ ＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫ ＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ ＧＡＳＳＲＡＴＧＶＰ ＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴ ＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥ ＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱ ＱＹＳＮＦＰＩＴＦＧ ＱＧＴＫＶＥＩＫＲ
３５	５９Ｒ５ＨＶＲ－Ｈ１	ＳＳＳＧＭＳ
３６	５９Ｒ５ＨＶＲ－Ｈ２	ＶＩＡＳＳＧＳＮＴＹＹＡＤＳＶＫ
３７	５９Ｒ５ＨＶＲ－Ｈ３	ＳＩＦＹＴＴ
３８	５９Ｒ５ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＳＶＲＳＮＹＬ
３９	５９Ｒ５ＨＶＲ－Ｌ	ＧＡＳＳＲＡ

	2	
40	59R5 HVR－L3	QQYSNFPI
41	抗Notch1 A－2抗体重鎖可変領域	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAA SGFTFS SYWIHWVRQA PGKGLEWV AR INPPNRSNQY ADSVKGRFTI S ADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYY CARGS GFRWVMDYWG QGTLVTVSS
42	A－2軽鎖可変領域	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCR ASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLI YS ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD F TLTISSLQP EDFATYYCQQ FYTTP STFGQ GTKVEIKR
43	A、A－1、A－2、A－3 HVR－H1	GFTFSSYWIH
44	A HVR－H2	ARINPSNGSTNYADSVKG
45	A－1 HVR－H2	ARINPSNGSAHYADSVKG
46	A－2 HVR－H2	ARINPSNRSNQYADSVKG
47	A－3 HVR－H2	ARINPSNGSTRYADSVKG
48	A、A－1、A－2、A－3 HVR－H3	RGSGFRWVMDY
49	A、A－1、A－2、A－3 HVR－L1	RASQDVSTAVA
50	A、A－	SASFLYS

	１、Ａ－２、Ａ－３ＨＶＲ－Ｌ２	
５１	Ａ　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＴＴＰＰＴ
５２	Ａ－１　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＴＴＰＡＴ
５３	Ａ－２　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＦＹＴＴＰＳＴ
５４	Ａ－３　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＦＳＴＰＡＴ
５５	抗Ｎｏｔｃｈ２　Ｄ－３抗体重鎖可変領域	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ　ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ　ＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳ　ＳＹＧＭＳＷＶＲＱＡ　ＰＧＫＧＬＥＷＶＳＹ　ＩＹＰＹＳＧＡＴＹＹ　ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ　ＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹ　ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ　ＴＡＶＹＹＣＡＲＨＳ　ＧＹＹＲＩＳＳＡＭＤ　ＶＷＧＱＧＴＬＶＴＶ　ＳＡ
５６	Ｄ－３軽鎖可変領域	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳ　ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ　ＩＴＣＲＡＳＱＮＩＫ　ＲＦＬＡＷＹＱＱＫＰ　ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＧ　ＡＳＴＲＥＳＧＶＰＳ　ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤ　ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ　ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ　ＹＹＲＳＰＨＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ
５７	Ｄ　ＨＶＲ－Ｈ１	ＧＹＳＦＴＳＹＧＭＳ
５８	Ｄ－１、Ｄ－２、Ｄ－３　ＨＶＲ－Ｈ１	ＧＹＴＦＳＳＹＧＭＳ
５９	Ｄ、Ｄ－１、Ｄ－２、Ｄ－３ＨＶＲ－Ｈ２	ＳＹＩＹＰＹＳＧＡＴＹＹＡＤＳＶＫＧ
６０	Ｄ、Ｄ－１、Ｄ－２、Ｄ－３ＨＶＲ－Ｈ	ＨＳＧＹＹＲＩＳＳＡＭＤＶ

	３	
６１	Ｄ　ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＡ
６２	Ｄ－１　ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＳＮＲＲＦＬＡ
６３	Ｄ－２　ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＳＶＲＳＦＬＡ
６４	Ｄ－３　ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＮＩＫＲＦＬＡ
６５	Ｄ、Ｄ－１ＨＶＲ－Ｌ２	ＧＡＳＳＲＡＳ
６６	Ｄ－２　ＨＶＲ－Ｌ２	ＲＡＳＩＲＡＳ
６７	Ｄ－３　ＨＶＲ－Ｌ２	ＧＡＳＴＲＥＳ
６８	Ｄ　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＹＹＳＳＰＬＴ
６９	Ｄ－１　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＹＹＩＳＰＬＴ
７０	Ｄ－２　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＹＹＩＳＰＷＴ
７１	Ｄ－３　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＹＹＲＳＰＨＴ
７２	抗Ｎｏｔｃｈ３　ＮＲＲ　２５６－Ａ４抗体重鎖可変領域	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ　ＬＶＱＰＧＧＳＬＫＬ　ＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ　ＨＹＹＭＳＷＶＲＱＴ　ＰＥＫＲＬＥＷＶＡＹ　ＩＳＮＧＧＧＲＴＤＹ　ＰＤＳＶＫＧＲＦＴＩ　ＳＲＤＮＡＫＮＴＬＨ　ＬＱＭＳＳＬＫＳＥＤ　ＴＡＭＹＹＣＴＲＬＤ　ＹＦＧＧＳＰＹＦＤＹ　ＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ　ＳＡ
７３	２５６－Ａ４軽鎖可変領域	ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＩ　ＴＡＡＳＬＧＱＫＶＴ　ＩＴＣＳＡＳＳＳＶＳ　ＹＭＨＷＹＱＱＫＳＧ　ＴＳＰＫＰＷＩＹＥＩ　ＳＫＬＡＳＧＶＰＰＲ　ＦＳＧＳＧＳＧＴＳＹ　ＳＬＴＩＳＳＭＥＡＥ　ＤＡＡＩＹＹＣＱＱＷ　ＮＹＰＬＩＴＦＧＳＧ　ＴＫＬＥＩＫＲＡＤＡ　ＡＰＴＶ
７４	２５６－Ａ４、２５６－Ａ８　Ｈ	ＧＦＴＦＳＨＹＹＭＳ

	ＶＲ－Ｈ１	
７５	２５６－Ａ４　ＨＶＲ－Ｈ２	ＩＳＮＧＧＧＲＴＤ
７６	２５６－Ａ８　ＨＶＲ－Ｈ２	ＹＩＮＳＧＧＧＲＴＤ
７７	２５６－Ａ４　ＨＶＲ－Ｈ３	ＲＬＤＹＦＧＧＳＰＹＦＤＹ
７８	２５６－Ａ８　ＨＶＲ－Ｈ３	ＬＤＹＹＧＧＳＰＹＦＤＹ
７９	２５６－Ａ４、２５６－Ａ８　ＨＶＲ－Ｌ１	ＳＡＳＳＳＶＳＹＭＨ
８０	２５６－Ａ４、２５６－Ａ８　ＨＶＲ－Ｌ２	ＥＩＳＫＬＡＳ
８１	２５６－Ａ４、２５６－Ａ８　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＷＮＹＰＬＩＴ
８２	抗Ｎｏｔｃｈ３　２５５Ａ－７１抗体重鎖可変領域	ＳＤＶＱＬＱＥＳＧＰ　ＧＬＶＫＰＳＱＳＬＳ　ＬＴＣＳＶＴＧＹＳＩ　ＴＳＧＹＹＷＮＷＩＲ　ＱＦＰＧＮＫＬＥＷＭ　ＧＦＩＳＹＤＧＳＮＮ　ＹＮＰＳＬＫＮＲＩＳ　ＩＴＲＤＴＳＫＮＱＦ　ＦＬＫＬＮＳＶＴＴＥ　ＤＴＡＴＦＹＣＡＴＬ　ＹＹＤＹＤＧＮＹＦＤ　ＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶ　ＳＳＡ
８３	２５５Ａ－７１軽鎖可変領域	ＣＤＩＱＭＴＱＴＴＳ　ＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶ　ＴＩＳＣＲＴＳＱＤＩ　ＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫ　ＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹ　ＹＴＳＲＬＨＳＧＶＰ　ＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴ　ＤＹＳＬＴＩＳＮＬＥ　ＱＥＤＩＡＴＹＦＣＱ　ＱＧＮＡＬＰＬＴＦＧ　ＰＧＴＫＬＥＬＫＲＡ　ＤＡＡＰＴＶ
８４	２５５Ａ－７１　ＨＶ	ＧＹＳＩＴＳＧＹＹＷＮＷ

	R－H１	
８５	２５５Ａ－７１ ＨＶＲ－Ｈ２	ＩＳＹＤＧＳＮＮＹＮ
８６	２５５Ａ－７１ ＨＶＲ－Ｈ３	ＬＹＹＤＹＤＧＮＹＦＤＹ
８７	２５５Ａ－７１ ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＴＳＱＤＩＳＮＹＬＮ
８８	２５５Ａ－７１ ＨＶＲ－Ｌ２	ＹＴＳＲＬＨＳ
８９	２５５Ａ－７１ ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＧＮＡＬＰＴ
９０	抗Ｎｏｔｃｈ３ ２５５Ａ－７７抗体重鎖可変領域	ＣＱＶＱＬＱＱＳＧＤ ＤＬＶＫＰＧＡＳＶＫ ＬＳＣＫＡＳＧＹＴＦ ＴＳＹＷＩＮＷＩＫＱ ＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧ ＨＩＧＰＧＳＧＳＴＹ ＹＮＥＩＦＫＧＫＡＴ ＬＴＶＤＴＳＳＳＴＡ ＹＩＱＬＳＳＬＳＳＥ ＤＳＡＶＹＦＣＶＬＴ ＲＹＦＹＡＭＤＹＷＧ ＱＧＴＳＶＴＶＳＳＡ
９１	２５５Ａ－７７軽鎖可変領域	ＤＩＶＭＴＱＳＰＳＳ ＬＡＶＴＡＧＥＫＶＴ ＭＲＣＫＳＳＱＳＬＬ ＷＳＶＮＱＮＮＹＬＳ ＷＹＱＱＫＱＧＱＰＰ ＫＬＬＩＹＧＡＳＩＲ ＥＳＷＶＰＤＲＦＴＧ ＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴ ＩＳＮＶＨＶＥＤＬＡ ＶＹＹＣＱＨＮＨＧＳ ＦＬＰＬＴＦＧＡＧＴ ＫＬＥＬＫＲＡＤＡＡ ＰＴＶ
９２	２５５Ａ－７７ ＨＶＲ－Ｈ１	ＧＹＴＦＴＳＹＷＩＮ
９３	２５５Ａ－７７ ＨＶＲ－Ｈ２	ＨＩＧＰＧＳＧＳＴＹＹＮ
９４	２５５Ａ－７７ ＨＶＲ－Ｈ３	ＴＲＹＦＹＡＭＤＹ
９５	２５５Ａ－	ＫＳＳＱＳＬＬＷＳＶＮＱＮＮＹＬ

	７７　ＨＶＲ－Ｌ１	
９６	２５５Ａ－７７　ＨＶＲ－Ｌ２	ＧＡＳＩＲＥＳ
９７	２５５Ａ－７７　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＨＮＨＧＳＦＬＰＬＴ
９８	抗Ｎｏｔｃｈ３　２５６－Ａ１３抗体重鎖可変領域	ＳＱＶＱＬＱＱＳＧＡ　ＥＬＡＫＰＧＴＳＶＫ　ＭＡＣＫＡＳＧＹＴＦ　ＴＴＨＷＭＮＷＶＫＱ　ＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧ　ＴＩＮＰＳＮＤＦＴＤ　ＣＮＱＫＦＫＤＫＡＩ　ＬＴＡＤＫＳＳＳＴＡ　ＹＭＱＬＳＳＬＴＳＥ　ＤＳＡＩＹＹＣＡＳＧ　ＬＴＡＲＡＷＦＡＹＷ　ＧＱＧＴＬＶＴＶＳＡ　Ａ
９９	２５６－Ａ１３軽鎖可変領域	ＲＡＴＩＳＣＲＡＳＱ　ＳＶＴＴＳＮＹＳＹＭ　ＨＷＦＱＱＫＰＧＱＰ　ＰＫＬＬＩＫＹＡＳＮ　ＬＤＳＧＶＰＡＲＦＳ　ＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬ　ＮＩＨＰＶＥＥＥＤＴ　ＡＴＦＹＣＱＨＳＷＥ　ＩＰＹＴＦＧＧＧＴＮ　ＬＥＩＫＲＡＤＡＡＰ　ＴＶ
１００	２５６－Ａ１３　ＨＶＲ－Ｈ１	ＧＹＴＦＴＴＨＷＭＮＷ
１０１	２５６－Ａ１３　ＨＶＲ－Ｈ２	ＩＮＰＳＮＤＦＴＤＣＮ
１０２	２５６－Ａ１３　ＨＶＲ－Ｈ３	ＴＡＲＡＷＦＡＹ
１０３	２５６－Ａ１３　ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＳＶＴＴＳＮＹＳＹＭＨ
１０４	２５６－Ａ１３　ＨＶＲ－Ｌ２	ＹＡＳＮＬＤＳＧ
１０５	２５６－Ａ１３　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＨＳＷＥＩＰＹＴ
１０	抗Ｊａｇｇ	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ　ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ　ＳＣＡＡ

6	ｅｄ　Ａ－２抗体重鎖可変領域	ＳＧＦＴＦＳ　ＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ　ＰＧＫＧＬＥＷＶ　ＧＷ　ＩＴＧＮＧＧＹＳＤＹ　ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ　Ｓ　ＡＤＴＳＫＮＴＡＹ　ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ　ＴＡＶＹＹ　ＣＡＲＡＧ　ＳＷＦＡＹＷＧＱＧＴ　ＬＶＴＶＳＳ
１０７	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ａ－２抗体軽鎖可変領域	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳ　ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ　ＩＴＣＲ　ＡＳＱＤＶＳ　ＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰ　ＧＫＡＰＫＬＬＩ　ＹＳ　ＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳ　ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤ　Ｆ　ＴＬＴＩＳＳＬＱＰ　ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ　ＳＹＴＴＰ　ＰＴＦＧＱ　ＧＴＫＶＥＩＫ
１０８	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ａ－２　ＨＶＲ－Ｈ１	ＧＦＴＦＳＮＹＧＩＨ
１０９	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ａ－２　ＨＶＲ－Ｈ２	ＷＩＴＧＮＧＧＹＳＤＹＡＤＳＶＫＧ
１１０	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ａ－２　ＨＶＲ－Ｈ３	ＡＧＳＷＦＡＹ
１１１	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ａ－２　ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ
１１２	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ａ－２　ＨＶＲ－Ｌ２	ＳＡＳＦＬＹＳ
１１３	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ａ－２　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＴＴＰＰＴ
１１４	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ｂ－３抗体重鎖可変領域	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ　ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ　ＳＣＡＡ　ＳＧＦＴＦＴ　ＳＹＤＩＨＷＶＲＱＡ　ＰＧＫＧＬＥＷＶ　ＧＧ　ＩＳＰＡＤＧＤＴＤＹ　ＡＮＳＶＫＧＲＦＴＩ　Ｓ　ＡＤＴＳＫＮＴＡＹ　ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ　ＴＡＶＹＹ　ＣＡＲＮＤ　ＹＤＶＲＦＶＧＳＧＭ　ＤＹＷＧＱＧＴＬＶ

		T VSS
115	抗Jagged B－3抗体軽鎖可変領域	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCR ASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLI YS ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD F TLTISSLQP EDFATYYCQQ SFTAP PTFGQ GTKVEIK
116	抗Jagged B－3 HVR－H1	GFTFTSYDIH
117	抗Jagged B－3 HVR－H2	GISPADGDTDYANSVKG
118	抗Jagged B－3 HVR－H3	NDYDVRFVGSGMDY
119	抗Jagged B－3 HVR－L1	RASQDVSTAVA
120	抗Jagged B－3 HVR－L2	SASFLYS
121	抗Jagged B－3 HVR－L3	QQSFTAPPT
122	抗Jagged C1抗体重鎖可変領域	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAA SGFTFT NSDIHWVRQA PGKGLEWV GG ITPADGYTDY ADSVKGRFTI S ADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYY CARSY WSSSPGSAFD YWGQGTLVT V SS
123	抗Jagged C1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCR ASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLI

	抗体軽鎖可変領域	ＹＳ　ＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳ　ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤ　ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ　ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ　ＳＹＩＳＰＳＴＦＧＱ　ＧＴＫＶＥＩＫ
１２４	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ｃ１ＨＶＲ－Ｈ１	ＧＦＴＦＴＮＳＤＩＨ
１２５	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ｃ１ＨＶＲ－Ｈ２	ＧＩＴＰＡＤＧＹＴＤＹＡＤＳＶＫＧ
１２６	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ｃ１ＨＶＲ－Ｈ３	ＳＹＷＳＳＳＰＧＳＡＦＤＹ
１２７	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ｃ１ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ
１２８	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ｃ１ＨＶＲ－Ｌ２	ＳＡＳＦＬＹＳ
１２９	抗Ｊａｇｇｅｄ　Ｃ１ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＩＳＰＳＴ
１３０	抗Ｊａｇｇｅｄ　４Ｄ１１抗体重鎖可変領域	ＥＶＱＬＬＥＳＧＧＧ　ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ　ＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ　ＳＹＡＭＳＷＶＲＱＡ　ＰＧＫＧＬＥＷＶＳＳ　ＩＤＰＥＧＲＱＴＹＹ　ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ　ＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ　ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ　ＴＡＶＹＹＣＡＫＤＩ　ＧＧＲＳＡＦＤＹＷＧ　ＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
１３１	４Ｄ１１軽鎖可変領域	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳ　ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ　ＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳ　ＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰ　ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡ　ＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳ　ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤ　ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ　ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ　ＴＶＶＡＰＰＬＦＧＱ　ＧＴＫＶＥＩＫＲ
１３	抗Ｊａｇｇ	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧ　ＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬ　ＳＣＡＡ

2	ｅｄ６４Ｒ７抗体重鎖可変領域	ＳＧＦＴＦＳ ＳＹＡＭＨＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶ ＩＳＹＤＧＳＮＫＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ ＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＤＫ ＹＤＩＰＤＡＦＤＩＷ ＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
１３３	６４Ｒ７抗体軽鎖可変領域	ＤＩＲＭＴＱＳＰＳＳ ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳ ＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰ ＧＫＶＰＲＬＬＩＹＡ ＴＳＴＬＱＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＡＴＤ ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱ ＳＹＮＡＰＩＴＦＧＱ ＧＴＲＬＥＩＫ
１３４	６４Ｒ７ＨＶＲ－Ｈ１	ＳＹＡＭＨ
１３５	６４Ｒ７ＨＶＲ－Ｈ２	ＶＩＳＹＤＧＳＮＫＹＹＡＤＳＶＫＧ
１３６	６４Ｒ７ＨＶＲ－Ｈ３	ＤＫＹＤＩＰＤＡＦＤＩ
１３７	６４Ｒ７ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＧＩＳＮＤＬＡ
１３８	６４Ｒ７ＨＶＲ－Ｌ２	ＡＴＳＴＬＱＳ
１３９	６４Ｒ７ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＮＡＰＩ
１４０	抗Ｊａｇｇｅｄ１３３Ｒ０２０１抗体重鎖可変領域	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧ ＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬ ＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ ＳＹＡＭＨＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＡ ＩＹＰＤＳＳＮＫＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ ＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＤＫ ＹＤＩＰＤＡＦＤＩＷ ＧＱＧＴＬＶＴＶＳ
１４１	抗Ｊａｇｇｅｄ１３３Ｒ０２０１抗体軽鎖可変領域	ＤＩＲＭＴＱＳＰＳＳ ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳ ＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰ ＧＫＶＰＲＬＬＩＹＡ ＴＳＴＬＱＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＡＴＤ ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱ ＳＹＮＡＰＩＴＦＧＱ ＧＴＲＬＥＩＫ

１４２	１３３Ｒ０２０１ＨＶＲ－Ｈ１	ＳＹＡＭＨ
１４３	１３３Ｒ０２０１ＨＶＲ－Ｈ２	ＡＩＹＰＤＳＳＮＫＹＹＡＤＳＶＫＧ
１４４	１３３Ｒ０２０１ＨＶＲ－Ｈ３	ＤＫＹＤＩＰＤＡＦＤＩ
１４５	１３３Ｒ０２０１ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＧＩＳＮＤＬＡ
１４６	１３３Ｒ０２０１ＨＶＲ－Ｌ２	ＡＴＳＴＬＱＳ
１４７	１３３Ｒ０２０１ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＮＡＰＩ
１４８	抗Ｊａｇｇｅｄ１３３Ｒ０２０３抗体重鎖可変領域	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧ ＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬ ＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ ＳＹＡＭＨＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶＡＡ ＩＳＰＥＡＳＮＫＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ ＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＤＫ ＹＤＩＰＤＡＦＤＩＷ ＧＱＧＴＬＶＴＶＳ
１４９	抗Ｊａｇｇｅｄ１３３Ｒ０２０３抗体軽鎖可変領域	ＤＩＲＭＴＱＳＰＳＳ ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳ ＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰ ＧＫＶＰＲＬＬＩＹＡ ＴＳＴＬＱＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＡＴＤ ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱ ＳＹＮＡＰＩＴＦＧＱ ＧＴＲＬＥＩＫ
１５０	１３３Ｒ０２０３ＨＶＲ－Ｈ１	ＳＹＡＭＨ
１５１	１３３Ｒ０２０３ＨＶＲ－Ｈ２	ＡＩＳＰＥＡＳＮＫＹＹＡＤＳＶＫＧ
１５２	１３３Ｒ０２０３ＨＶＲ－Ｈ３	ＤＫＹＤＩＰＤＡＦＤＩ
１５	１３３Ｒ０	ＲＡＳＱＧＩＳＮＤＬＡ

3	２０３ＨＶＲ－Ｌ１	
１５４	１３３Ｒ０２０３ＨＶＲ－Ｌ２	ＡＴＳＴＬＱＳ
１５５	１３３Ｒ０２０３ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＮＡＰＩ
１５６	抗Ｊａｇｇｅｄ１３３Ｒ０２０５抗体重鎖可変領域	ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧ ＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬ ＳＣＡＡ ＳＧＦＴＦＳ ＳＹＡＭＨＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶ ＡＡ ＩＹＰＡＳＳＮＫＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ Ｓ ＲＤＮＳＫＮＴＬＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹ ＣＡＲＤＫ ＹＤＩＰＤＡＦＤＩＷ ＧＱＧＴＬＶＴＶＳ
１５７	抗Ｊａｇｇｅｄ１３３Ｒ０２０５抗体軽鎖可変領域	ＤＩＲＭＴＱＳＰＳＳ ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＲ ＡＳＱＧＩＳ ＮＤＬＡＷＹＱＱＫＰ ＧＫＶＰＲＬＬＩ ＹＡ ＴＳＴＬＱＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＡＴＤ Ｆ ＴＬＴＩＳＳＬＱＰ ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱ ＳＹＮＡＰ ＩＴＦＧＱ ＧＴＲＬＥＩＫ
１５８	１３３Ｒ０２０５ＨＶＲ－Ｈ１	ＳＹＡＭＨ
１５９	１３３Ｒ０２０５ＨＶＲ－Ｈ２	ＡＩＹＰＡＳＳＮＫＹＹＡＤＳＶＫＧ
１６０	１３３Ｒ０２０５ＨＶＲ－Ｈ３	ＤＫＹＤＩＰＤＡＦＤＩ
１６１	１３３Ｒ０２０５ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＧＩＳＮＤＬＡ
１６２	１３３Ｒ０２０５ＨＶＲ－Ｌ２	ＡＴＳＴＬＱＳ
１６３	１３３Ｒ０２０５ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＮＡＰＩ
１６４	抗Ｊａｇｇｅｄ６４	ＱＶＱＬＫＱＳＧＡＥ ＬＶＲＰＧＴＳＶＫＬ ＳＣＫＴ ＳＧＹＩＦＴ ＳＹＷＩＨＷＶＫＱＲ ＳＧＱＧＬＥＷＩ

	M51抗体重鎖可変領域	ARIYPGIGSTYYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLKSEDSAVYFCAKNGGFFDYWGQGTTLTVSS
165	抗Jagged64M51抗体軽鎖可変領域	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIK
166	64M51HVR-H1	SYWIH
167	64M51HVR-H2	RIYPGIGSTYYNEKFKD
168	64M51HVR-H3	NGGFFDY
169	64M51HVR-L1	RASESVDSYGNSFMH
170	64M51HVR-L2	RASNLES
171	64M51HVR-L3	QQSNDPWT
172	抗Jagged64R1B抗体重鎖可変領域	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGDSISSSNWWSWVRQPPGQGLEWIGEIFHGENTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQISLNLTSATAADTAVYYCARNPGIGAAKFDSWGQGTLVTVSS
173	抗Jagged64R1B抗体軽鎖可変領域	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHIDFPFTFGQGTKLEIK
17	64R1B	SSNWWS

4	ＨＶＲ－Ｈ１	
１７５	６４Ｒ１ＢＨＶＲ－Ｈ２	ＥＩＦＨＧＥＮＴＮＹＮＰＳＬＫＳ
１７６	６４Ｒ１ＢＨＶＲ－Ｈ３	ＮＰＧＩＧＡＡＫＦＤＳ
１７７	６４Ｒ１ＢＨＶＲ－Ｌ１	ＫＳＳＱＳＬＬＨＳＤＧＫＴＹＬＹ
１７８	６４Ｍ５１ＨＶＲ－Ｌ２	ＥＶＳＮＲＦＳ
１７９	６４Ｍ５１ＨＶＲ－Ｌ３	ＭＱＨＩＤＦＰ
１８０	抗ＤＬＬ４抗体ＹＷ２６．８２重鎖可変領域	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ ＳＣＡＡＳＧＦＴＦＴ ＤＮＷＩＳＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶＧＹ ＩＳＰＮＳＧＦＴＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ ＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＤＮ ＦＧＧＹＦＤＹＷＧＱ ＧＴＬＶ
１８１	ＹＷ２６．８２軽鎖可変領域	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳ ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳ ＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰ ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳ ＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤ ＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ ＳＹＴＧＴＶＴＦＧＱ ＧＴＫＶＥＩＫＲ
１８２	ＹＷ２６．８２ ＨＶＲ－Ｈ１	ＧＦＴＦＴＤＮＷＩＳ
１８３	ＹＷ２６．８２ ＨＶＲ－Ｈ２	ＧＹＩＳＰＮＳＧＦＴＹＹＡＤＳＶＫＧ
１８４	ＹＷ２６．８２ ＨＶＲ－Ｈ３	ＶＹＹＣＡＲＤＮＦＧＧＹＦＤＹ
１８５	ＹＷ２６．８２ ＨＶ	ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ

	Ｒ－Ｌ１	
１８６	ＹＷ２６．８２　ＨＶＲ－Ｌ２	ＳＡＳＦＬＹＳ
１８７	ＹＷ２６．８２　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＴＧＴＶＴ
１８８	抗ＤＬＬ４抗体デムシズマブ（ＯＭＰ－２１Ｍ１８）重鎖可変領域	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥ　ＶＫＫＰＧＡＳＶＫＩ　ＳＣＫＡＳＧＹＳＦＴ　ＡＹＹＩＨＷＶＫＱＡ　ＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹ　ＩＳＳＹＮＧＡＴＮＹ　ＮＱＫＦＫＧＲＶＴＦ　ＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹ　ＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤ　ＴＡＶＹＹＣＡＲＤＹ　ＤＹＤＶＧＭＤＹＷＧ　ＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
１８９	デムシズマブ軽鎖可変領域	ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳ　ＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴ　ＩＳＣＲＡＳＥＳＶＤ　ＮＹＧＩＳＦＭＫＷＦ　ＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬ　ＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳ　ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧ　ＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ　ＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹ　ＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷ　ＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩ　Ｋ
１９０	デムシズマブＨＶＲ－Ｈ１	ＴＡＹＹＩＨ
１９１	デムシズマブＨＶＲ－Ｈ２	ＹＩＳＳＹＮＧＡＴＮＹＮＱＫＦＫＧ
１９２	デムシズマブＨＶＲ－Ｈ３	ＲＤＹＤＹＤＶＧＭＤＹ
１９３	デムシズマブＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＫ
１９４	デムシズマブＨＶＲ－Ｌ２	ＡＡＳＮＱＧＳ
１９５	デムシズマブＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＧ
１９６	αＬＲＰ６ＹＷ２１	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ　ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ　ＳＣＡＡＳＧＦＴＦＧ　ＹＹＹＩＳＷＶＲＱＡ　ＰＧＫＧＬＥＷＶ

	１．３１．６２抗体重鎖可変領域	ＡＥ ＩＳＰＹＳＧＳＴＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ Ｓ ＡＤＴＳＫＮＴＡＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹ ＣＡＬＲＡ ＲＰＰＩＲＬＨＰＲＧ ＳＶＭＤＹＷＧＱ
１９７	αＬＲＰ６ＹＷ２１１．３１．６２軽鎖可変領域	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳ ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＲ ＡＳＱＤＶＳ ＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰ ＧＫＡＰＫＬＬＩ ＹＳ ＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤ Ｆ ＴＬＴＩＳＳＬＱＰ ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ ＳＹＴＴＰ ＰＴＦＧＱ ＧＴＫＶＥＩＫＲ
１９８	αＬＲＰ６ＹＷ２１１．３１．６２ ＨＶＲ－Ｈ１	ＹＹＹＩＳ
１９９	αＬＲＰ６ＹＷ２１１．３１．６２ ＨＶＲ－Ｈ２	ＥＩＳＰＹＳＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ
２００	αＬＲＰ６ＹＷ２１１．３１．６２ ＨＶＲ－Ｈ３	ＲＡＲＰＰＩＲＬＨＰＲＧＳＶ
２０１	αＬＲＰ６ＹＷ２１１．３１．６２ ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ
２０２	αＬＲＰ６ＹＷ２１１．３１．６２ ＨＶＲ－Ｌ２	ＳＡＳＦＬＹＳ
２０３	αＬＲＰ６ＹＷ２１１．３１．６２ ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＹＴＴＰＰＴ

204	αLRP6YW210.09抗体重鎖可変領域	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT NSYIHWVRQA PGKGLEWVGW ITPYGGYTNY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARGS GHVNAVKNYG YVMDYWGQ
205	αLRP6YW210.09軽鎖可変領域	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYTTPPTFGQ GTKVEIKR
206	αLRP6YW210.09HVR－H1	NSYI
207	αLRP6YW210.09HVR－H2	WITPYGGYTNYADSVK
208	αLRP6YW210.09HVR－H3	GSGHVNAVKNYGYV
209	αLRP6YW210.09HVR－L1	RASQDVSTAVA
210	αLRP6YW210.09HVR－L2	SASFLYS
211	αLRP6YW210.09	QQSYTTPPT

	ＨＶＲ－Ｌ３	
２１２	αＬＲＰ５Ｐ６Ｃ．５１．６１抗体重鎖可変領域	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ ＳＣＡＡ ＳＧＦＴＦＳ ＳＹＡＭＨＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶ ＳＲ ＩＳＳＮＧＧＳＴＹＹ ＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩ Ｓ ＲＤＮＳＫＮＴＬＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹ ＣＡＲＷＩ ＰＱＳＹＰＦＡＳＹＫ ＳＧＦＤＹＷＧＱ
２１３	αＬＲＰ５Ｐ６Ｃ．５１．６１軽鎖可変領域	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳ ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＲ ＡＳＱＶＭＧ ＹＹＬＡＷＹＱＱＫＰ ＧＫＡＰＫＬＬＩ ＹＤ ＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳ ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤ Ｆ ＴＬＴＩＳＳＬＱＰ ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱ ＹＹＳＹＰ ＦＴＦＧＱ ＧＴＫＶＥＩＫＲ
２１４	αＬＲＰ５Ｐ６Ｃ．５１．６１ＨＶＲ－Ｈ１	ＧＦＴＦＳＳＹＡＭＨ
２１５	αＬＲＰ５Ｐ６Ｃ．５１．６１ＨＶＲ－Ｈ２	ＳＲ ＩＳＳＮＧＧＳＴＹＹ ＡＤＳＶＫＧ
２１６	αＬＲＰ５Ｐ６Ｃ．５１．６１ＨＶＲ－Ｈ３	ＷＩＰＱＳＹＰＦＡＳＹＫ ＳＧＦＤＹ
２１７	αＬＲＰ５Ｐ６Ｃ．５１．６１ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＶＭＧ ＹＹＬＡ
２１８	αＬＲＰ５Ｐ６Ｃ．５１．６１ＨＶＲ－Ｌ２	ＤＡＳＳＬＥＳ
２１	αＬＲＰ５	ＱＱ ＹＹＳＹＰＦＴ

9	P6C.51.61 HVR-L3	
220	αLRP7E5C8抗体重鎖可変領域	QVQLKESGPG LVASSQSLSI TCTV SGFSLS RYSVHWVRQP PGKGLEWL GM IWGGGSTDYN SALKSRLGIS K DNSKSQVFL KMNSLQTDDT AMYYC AGTGS WFAYWGQGTL VTVSA
221	αLRP抗体7E5C8軽鎖可変領域	DIQMTQSPAS LSASVGETVT ITCR ASGNIH NYLAWYQQKQ GKSPQLLV YN AKTLADGVPS RFSGSGSGTQ Y SLKINSLQP EDFGSYYCQH FWSTP WTFGG GTKLEIK
222	抗Fzd抗体バンチクツマブ（18R5）重鎖可変領域	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAA SGFTFS HYTLSWVRQA PGKGLEWV SV ISGDGSYTYY ADSVKGRFTI S SDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYY CARNF IKYVFANWGQ GTLVTVSS
223	バンチクツマブ軽鎖可変領域	DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSG DNIGSF YVHWYQQKPG QAPVLVIY DK SNRPSGIPER FSGSNSGNTA T LTISGTQAE DEADYYCQSY ANTLS LVFGG GTKLTVLG
224	バンチクツマブHVR-H1	GFTFSHYTLS
225	バンチクツマブHVR-H2	VISGDGSYTYYADSVKG
226	バンチクツマブHVR-H3	NFIKYVFAN
227	バンチクツマブHVR-L1	SGDNIGSFYVH
228	バンチクツマブHVR	DKSNRPSG

	－Ｌ２	
２２９	バンチクツマブＨＶＲ－Ｌ３	ＱＳＹＡＮＴＬＳＬ
２３０	抗Ｆｚｄ抗体Ｂ９Ｌ９．３重鎖可変領域	ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧ ＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬ ＳＣＡＡ ＳＧＦＴＦＳ ＳＦＮＭＦＷＶＲＱＡ ＰＧＫＧＬＥＷＶ ＡＧ ＩＤＤＤＧＳＹＰＮＹ ＧＳＡＶＫＧＲＡＴＩ Ｓ ＲＤＮＳＫＮＴＬＹ ＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤ ＴＡＶＹＹ ＣＡＫＳＧ ＹＧＧＳＷＧＧＹＩＡ ＤＤＩＤＡＷＧＱＧ Ｔ ＬＶＴＶＳＳ
２３１	Ｂ９Ｌ９．３軽鎖可変領域	ＥＬＴＱＰＰＳＶＳＶ ＳＰＧＱＴＡＲＩＴＣ ＳＧＤＧ ＳＹＡＧＳＹ ＹＹＧＷＹＱＱＫＰＧ ＱＡＰＶＴＬＩＹ ＹＮ ＮＫＲＰＳＧＩＰＥＲ ＦＳＧＳＬＳＧＳＴＮ Ｔ ＬＴＩＳＧＶＱＡＥ ＤＥＡＤＹＹＣＧＳＡ ＤＮＳＧＡ ＡＦＧＧＧ ＴＫＬＴＶＬ
２３２	Ｂ９Ｌ９．３ ＨＶＲ－Ｈ１	ＳＦＮＭＦ
２３３	Ｂ９Ｌ９．３ ＨＶＲ－Ｈ２	ＧＩＤＤＤＧＳＹＰＮＹＧＳＡＶＫＧ
２３４	Ｂ９Ｌ９．３ ＨＶＲ－Ｈ３	ＳＧＹＧＧＳＷＧＧＹＩＡＤＤＩＤＡ
２３５	Ｂ９Ｌ９．３ ＨＶＲ－Ｌ１	ＳＧＤＧＳＹＡＧＳＹＹＹＧ
２３６	Ｂ９Ｌ９．３ ＨＶＲ－Ｌ２	ＹＮＮＫＲＰＳ
２３７	Ｂ９Ｌ９．３ ＨＶＲ－Ｌ３	ＧＳＡＤＮＳＧＡＡ
２３８	Ｆｚｄ７ＥＣＤ	ＣＱＰＩＳＩＰＬＣＴ ＤＩＡＹＮＱＴＩＬＰ ＮＬＬＧ ＨＴＮＱＥＤ ＡＧＬＥＶＨＱＦＹＰ ＬＶＫＶＱＣＳＰ ＥＬ ＲＦＦＬＣＳＭＹＡＰ ＶＣＴＶＬＤＱＡＩＰ Ｐ ＣＲＳＬＣＥＲＡＲ ＱＧＣＥＡＬＭＮＫＦ ＧＦＱＷＰ ＥＲＬＲＣ ＥＮＦＰＶＨＧＡＧＥ ＩＣ

239	Fzd8ECD	CQEITVPLCK GIGYNYTYMP NQFN HDTQDE AGLEVHQFWP LVEIQCSP DL KFFLCSMYTP ICLEDYKKPL P PCRSVCERA KAGCAPLMRQ YGFAW PDRMR CDRLPEQGNP DT
240	54F28Fzd8－Fc	ASAKELACQE ITVPLCKGIG YNYT YMPNQF NHDTQDEAGL EVHQFWPL VE IQCSPDLKFF LCSMYTPICL E DYKKPLPPC RSVCERAKAG CAPLM RQYGF AWPDRMRCDR LPEQGNPDT L CMDYNRTDLT TEPKSSDKTH TC PPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDT LMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNS TYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCK VS NKALPAPIEK TISKAKGQPR E PQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLV KGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKT T PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SR WQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKS LSLS PGK
241	抗Notch N248A抗体重鎖可変領域	QVQLQQSGAE LMKPGASVKI SCKA TGYTFS NYWMEWVKQR PGHGLEWI GE ILPGRGRTNY NENFKGKATF T ADTSSNTVY MQLNSLTSED SAVYY CARFH SSAYYYTMDY WGQRTSVTV S S
242	N248A抗体軽鎖可変領域	QAVVTQESAL TTSPGETVTL TCRS STGAVT TSNYANWVQE KPDHLFTG LI GGTNNRAPGI PARFSGSLIG D KAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYS NHWVF GGGTKLTVL
243	N248AHVR－H1	NYWME
244	N248AHVR－H2	EILPGRGRTNYNENFK

２４５	Ｎ２４８ＡＨＶＲ－Ｈ３	ＦＨＳＳＡＹＹＹＴＭＤＹ
２４６	Ｎ２４８ＡＨＶＲ－Ｌ１	ＲＳＳＴＧＡＶＴＴＳＮＹＡＮ
２４７	Ｎ２４８ＡＨＶＲ－Ｌ２	ＧＴＮＮＲＡＰ
２４８	Ｎ２４８ＡＨＶＲ－Ｌ３	ＡＬＷＹＳＮＨＷＶ
２４９	抗ＤＬＬ／ＶＥＧＦ２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３重鎖可変領域（抗ＤＬＬアーム）	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥ ＶＫＫＰＧＡＳＶＫＩ ＳＣＫＡＳＧＹＳＦＴ ＡＹＹＩＨＷＶＫＱＡ ＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹ ＩＳＮＹＮＲＡＴＮＹ ＮＱＫＦＫＧＲＶＴＦ ＴＴＤＴＳＴＳＴＡＹ ＭＥＬＲＳＬＲＳＤＤ ＴＡＶＹＹＣＡＲＤＹ ＤＹＤＶＧＭＤＹＷＧ ＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
２５０	２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３軽鎖可変領域（抗ＤＬＬアーム）	ＤＩＶＭＴＱＳＰＤＳ ＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴ ＩＳＣＲＡＳＥＳＶＤ ＮＹＧＩＳＦＭＫＷＦ ＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬ ＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳ ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧ ＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ ＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹ ＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷ ＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩ Ｋ
２５１	２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３ＨＶＲ－Ｈ１	ＴＡＹＹＩＨ
２５２	２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３ＨＶＲ－Ｈ２	ＹＩＳＮＹＮＲＡＴＮＹＮＱＫＦＫ
２５３	２１９Ｒ４５－ＭＢ－	ＲＤＹＤＹＤＶＧＭＤＹ

	２１Ｒ８３ＨＶＲ－Ｈ３	
２５４	２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＫ
２５５	２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３ＨＶＲ－Ｌ２	ＡＡＳＮＱＧＳ
２５６	２１９Ｒ４５－ＭＢ－２１Ｒ８３ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＧ
２５７	デコイＷｎｔ受容体、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ８ＣＲＤ（ＦＺＤ８ＣＲＤ）	ＭＥＷＧＹＬＬＥＶＴ ＳＬＬＡＡＬＡＶＬＱ ＲＳＳＧ ＡＡＡＡＳＡ ＫＥＬＡＣＱＥＩＴＶ ＰＬＣＫＧＩＧＹ ＮＹ ＴＹＭＰＮＱＦＮＨＤ ＴＱＤＥＡＧＬＥＶＨ Ｑ ＦＷＰＬＶＥＩＱＣ ＳＰＤＬＫＦＦＬＣＳ ＭＹＴＰＩ ＣＬＥＤＹ ＫＫＰＬＰＰＣＲＳＶ ＣＥＲＡＫＡＧＣＡ Ｐ ＬＭＲＱＹＧＦＡＷＰ ＤＲＭＲＣＤＲＬＰＥ ＱＧ ＮＰＤＴＬＣＭＤ ＹＮＲＴＤＬＥＳＧＧ ＧＧＶＴＤＫ ＴＨＴＣ ＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫ ＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴ ＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶ ＳＨＥＤ ＰＥＶＫＦＮ ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮ ＡＫＴＫＰＲＥＥ ＱＹ ＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬ ＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ Ｋ ＥＹＫＣＫＶＳＮＫ ＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩ ＳＫＡＫＧ ＱＰＲＥＰ ＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ ＥＭＴＫＮＱＶＳＬ Ｔ ＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤ ＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱ ＰＥ ＮＮＹＫＴＴＰＰ ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ ＹＳＫＬＴＶ ＤＫＳＲ ＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳ ＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ Ｋ
２５８	Ｊ１－１８３Ｄ ＨＶＲ－Ｈ１配	ＤＹＡＩＨ

	列	
２５９	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＨ及びＶＨ＿１　ＨＶＲ－Ｈ２配列	ＮＴＹＹＧＤＳＫＹＮＱＫＦＫＤ
２６０	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＨ＿２、ＶＨ＿３、及びＶＨ＿４　ＨＶＲ－Ｈ２配列	ＮＴＹＹＧＤＳＫＹＡＱＫＦＱＧ
２６１	Ｊ１－１８３Ｄ　ＨＶＲ－Ｈ３配列	ＧＹＤＧＦＡＹ
２６２	Ｊ１－１８３Ｄ　ＨＶＲ－Ｌ１配列	ＲＴＳＥＮＩＹＳＹＬＴ
２６３	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＬ及び＿ＶＬ＿１　ＨＶＲ－Ｌ２配列	ＮＡＫＩＬＡＡＧＶ
２６４	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＬ＿２　ＨＶＲ－Ｌ２配列	ＮＡＫＴＬＡＳＧＶ
２６５	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＬ＿３　ＨＶＲ－Ｌ２配列	ＮＡＫＩＬＤＳＧＶ
２６	Ｊ１－１８	ＨＡＫＩＬＤＳＧＶ

6	３Ｄ＿ＶＬ＿４　ＨＶＲ－Ｌ２配列	
２６７	Ｊ１－１８３Ｄ　ＨＶＲ－Ｌ３配列	ＱＨＨＹＤＩＰＷＴ
２６８	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＬ軽鎖配列	ＭＳＶＰＴＱＶＬＧＬＬＬＬＷＬＴＤＡＲＣＤＩＱＬＴＱ ＳＰＡＳＬＳＡＳＶＧＥＴＶＴＦＴＣＲＴＳＥＮＩＹＳＹ ＬＴＷＹＱＱＫＱＧＫＳＰＱＬＬＶＹＮＡＫＩＬＡＡＧＶ ＰＳＲＦＳＧＹＧＳＧＴＱＦＳＬＫＩＮＳＬＱＰＥＤＦＧ ＴＹＹＣＱＨＨＹＤＩＰＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴ
２６９	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＬ＿１軽鎖配列	ＭＳＶＰＴＱＶＬＧＬＬＬＬＷＬＴＤＡＲＣＤＩＱＭＴＱ ＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＴＳＥＮＩＹＳＹ ＬＴＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＶＹＮＡＫＩＬＡＡＧＶ ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡ ＴＹＹＣＱＨＨＹＤＩＰＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴ
２７０	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＬ＿２軽鎖配列	ＭＳＶＰＴＱＶＬＧＬＬＬＬＷＬＴＤＡＲＣＤＩＱＭＴＱ ＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＴＳＥＮＩＹＳＹ ＬＴＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＮＡＫＴＬＡＳＧＶ ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬ　ＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦ ＡＴＹＹＣＱＨＨＹＤＩＰＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴ
２７１	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＬ＿　３軽鎖配列	ＭＳＶＰＴＱＶＬＧＬＬＬＬＷＬＴＤＡＲＣＤＩＱＭＴＱ ＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＴＳＥＮＩＹＳＹ ＬＴＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＮＡＫＩＬＤＳＧＶ ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡ ＴＹＹＣＱＨＨＹＤＩＰＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴ
２７２	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＬ＿４軽鎖配列	ＭＳＶＰＴＱＶＬＧＬＬＬＬＷＬＴＤＡＲＣＤＩＱＭＴＱ ＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＴＳＥＮＩＹＳＹ ＬＴＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＨＡＫＩＬＤＳＧＶ ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡ ＴＹＹＣＱＨＨＹＤＩＰＷＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴ
２７３	Ｊ１－１８３Ｄ＿ＶＨ重鎖配列	ＭＥＷＳＷＶＦＬＦＦＬＳＶＴＴＧＶＨＳＱＶＱＬＱＱＰ ＧＴＥＬＶＲＰＧＶＳＶＫＩＳＣＫＶＳＧＹＡＦＴＤＹＡ ＩＨＷＩＭＱＳＨＡＫＳＬＥＷＩＧＩＩＮＴＹＹＧＤＳＫ ＹＮＱＫＦＫＤＫＡＴＭＴＶＤＫＳＳＮＴＡＹＭＥＬＡＲ ＬＴＳＥＤＳＡＩＹＹＣＡＲＧＹＤＧＦＡＹＷＧＱＧＴＬ

		VTVSSASTKGP
274	J1－183D＿VH＿1重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKVSGYAFTDYAIHWIRQAPGQGLEWMGIINTYYGDSKYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDGFAYWGQGTLVTVSSASTKGP
275	J1－183D＿VH＿2重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKVSGYAFTDYAIHWIRQAPGQGLEWMGIINTYYGDSKYAQKFQGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDGFAYWGQGTLVTVSSASTKGP
276	J1－183D＿VH＿3重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKVSGYAFTDYAIHWVRQAPGQGLEWMGIINTYYGDSKYAQKFQGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDGFAYWGQGTLVTVSSASTKGP
277	J1－183D＿VH＿4重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAIHWVRQAPGQGLEWMGIINTYYGDSKYAQKFQGRVTMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDGFAYWGQGTLVTVSSASTKGP
278	J1－65D HVR－H1	DYEMH
279	J1－65D＿VH及びVH＿1 HVR－H2	QPGGGGTAYNQKFKG
280	J1－65D＿VH＿2 HVR－H2	QPGGGGTAYAQKFKG
28	J1－65	QPGGGGTAYAQKFQG

1	Ｄ＿ＶＨ＿３及びＶＨ＿４　ＨＶＲ－Ｈ２	
２８２	Ｊ１－６５Ｄ　ＨＶＲ－Ｈ３	ＲＧＹＤＤＹＰＦＡＹ
２８３	Ｊ１－６５Ｄ＿ＶＬ、ＶＬ＿１、ＶＬ＿２、及びＶＬ＿３　ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＧＮＩＨＮＹＬＡ
２８４	Ｊ１－６５Ｄ＿ＶＬ＿４　ＨＶＲ－Ｌ１	ＲＡＳＱＧＩＨＮＹＬＡ
２８５	Ｊ１－６５Ｄ＿ＶＬＨＶＲ－Ｌ２	ＮＡＫＴＬＡＤＤＩ
２８６	Ｊ１－６５Ｄ＿ＶＬ＿１　ＨＶＲ－Ｌ２	ＮＡＫＴＬＡＤＤＶ
２８７	Ｊ１－６５Ｄ＿ＶＬ＿２、ＶＬ＿３、及びＶＬ＿４　ＨＶＲ－Ｌ２	ＮＡＫＴＬＡＤＡＶ
２８８	Ｊ１－６５Ｄ＿ＶＬ、ＶＬ＿１、ＶＬ＿２、及びＶＬ＿３　ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＨＦＷＳＡＰＷＴ
２８	Ｊ１－６５	ＱＱＦＷＳＡＰＷＴ

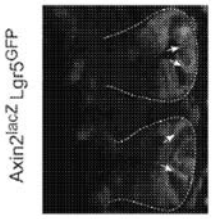
9	D＿VL＿4 HVR－L3	
290	J1－65 D＿VL 軽鎖配列	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQLQS PASLSASVGETVTITCRASGNIHNYL AWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLADDIP SRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGS YYCQHFWSAPWTFGGGTKLEIKRT
291	J1－65 D＿VL＿1軽鎖配列	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNY LAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLADDV PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWSAPWTFGGGTKLEIKRT
292	J1－65 D＿VL＿2軽鎖配列	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNY LAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLADAV PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWSAPWTFGGGTKLEIKRT
293	J1－65 D＿VL＿3軽鎖配列	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNY LAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLADAV PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWSAPWTFGQGTKLEIKRT
294	J1－65 D＿VL＿4軽鎖配列	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQGIHNY LAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLADAV PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCQQFWSAPWTFGQGTKLEIKRT
295	J1－65 D＿VH重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLQQP GAELVRPGASVKLSCKALGYTFTDYE MHWVKETPVHGLEWIGAIQPGGGGTA YNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELSS LTSEDSAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQ GTLVTVSSASTKGP
296	J1－65 D＿VH＿1重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQS GAELKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYE MHWVRQAPGQGLEWMGAIQPGGGGTA YNQKFKGRVTLTADKSTSTAYMELSS

		LRSEDTAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQ GTLVTVSSASTKGP
297	J1－65 D__VH__ 2重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQS GAELKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYE MHWVRQAPGQGLEWMGAIQPGGGGTA YAQKFKGRVTLTADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQ GTLVTVSSASTKGP
298	J1－65 D__VH__ 3重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYE MHWVRQAPGQGLEWMGAIQPGGGGTA YAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQ GTLVTVSSASTKGP
299	J1－65 D__VH__ 4重鎖配列	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYE MHWVRQAPGQGLEWMGAIQPGGGGTA YAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQ GTLVTVSSASTKGP
300	131R01 0 HV R H1	KASGYTFT DYS
301	131R01 0 HV R H2	IYPSNGDS
302	131R01 0 HV R H3	ATYF ANNFDY
303	131R01 0 HV R L1	QSVD YDGDSYM
304	131R01 0 HV R L2	AASNLES
305	131R01 0 HV R L3	QQSNEDPLT

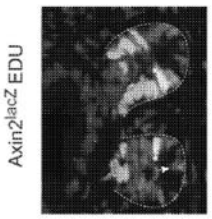
３０６	１３１Ｒ０１０重鎖可変領域	ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥ ＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶ ＳＣＫＡ ＳＧＹＴＦＴ ＤＹＳＩＨＷＶＲＱＡ ＰＧＱＧＬＥＷＩ ＧＹ ＩＹＰＳＮＧＤＳＧＹ ＮＱＫＦＫＮＲＶＴＭ Ｔ ＲＤＴＳＴＳＴＡＹ ＭＥＬＳＲＬＲＳＥＤ ＴＡＶＹＹ ＣＡＴＹＦ ＡＮＮＦＤＹＷＧＱＧ ＴＴＬＴＶＳＳ
３０７	１３１Ｒ０１０軽鎖可変領域	ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳ ＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ ＩＴＣＫ ＡＳＱＳＶＤ ＹＤＧＤＳＹＭＮＷＹ ＱＱＫＰＧＫＡＰ ＫＬ ＬＩＹＡＡＳＮＬＥＳ ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧ Ｓ ＧＴＤＦＴＬＴＩＳ ＰＶＱＡＥＤＦＡＴＹ ＹＣＱＱＳ ＮＥＤＰＬ ＴＦＧＡＧＴＫＬＥＬ ＫＲＴ
３０８	８９Ｍ５ＨＶＲ－Ｈ１	ＴＧＹＴＭＨ
３０９	８９Ｍ５ＨＶＲ－Ｈ２	ＧＩＮＰＮＮＧＧＴＴＹＮＱＮＦＫＧ
３１０	８９Ｍ５ＨＶＲ－Ｈ３	ＫＥＦＳＤＧＹＹＦＦＡＹ
３１１	８９Ｍ５ＨＶＲ－Ｌ１	ＫＡＳＱＤＶＩＦＡＶＡ
３１２	８９Ｍ５ＨＶＲ－Ｌ２	ＷＡＳＴＲＨＴ
３１３	８９Ｍ５ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＱＨＹＳＴＰＷ
３１４	８９Ｍ５重鎖可変領域	ＥＶＱＬＱＱＳＧＰＥ ＬＶＫＰＧＡＳＶＫＩ ＳＣＫＴ ＳＧＹＴＦＴ ＧＹＴＭＨＷＶＲＱＳ ＨＧＫＴＬＥＷＩ ＧＧ ＩＮＰＮＮＧＧＴＴＹ ＮＱＮＦＫＧＫＡＴＬ Ｔ ＶＥＫＳＳＴＴＡＹ ＬＥＬＲＳＬＴＳＥＤ ＳＡＬＹＹ ＣＡＲＫＥ ＦＳＤＧＹＹＦＦＡＹ ＷＧＱＧＴＬＶＴＶ Ｓ Ａ
３１５	８９Ｍ５軽鎖可変領域	ＤＩＶＭＴＱＳＨＫＦ ＭＳＴＳＶＧＤＲＶＮ ＩＴＣＫ ＡＳＱＤＶＩ ＦＡＶＡＷＹＱＱＫＰ ＧＱＳＰＫＬＬＩ ＹＷ ＡＳＴＲＨＴＧＶＰＤ ＲＦＴＧＳＶＳＧＴＤ Ｙ ＴＬＴＩＳＳＶＱＡ ＥＤＬＡＬＹＹＣＱＱ ＨＹＳＴＰ

		WTFGG GTKLEIK
316	130M23 HVR-H1	SSYAMS
317	130M23 HVR-H2	SISSGGSTYYPDSVKG
318	130M23 HVR-H3	RGGDPGVYNGDYEDAMDY
319	130M23 HVR-L1	KASQDVSSAVA
320	130M23 HVR-L2	WASTRHT
321	130M23 HVR-L3	QQHYSTP
322	130M23重鎖可変領域	EVKLVESGGG LVKPGGSLKF SCAA SGFSFS SYAMSWVRQT PEKRLEWV AS ISSGGSTYYP DSVKGRFTIS R DNVRNILYL QMSSLASEDT AMYFC ARGGD PGVYNGDYED AMDYWGQGT S VTVSS
323	130M23軽鎖可変領域	DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCK ASQDVS SAVAWYQQKP GQSPKLLI YW ASTRHTGVPD RFTNSGSGTD Y TLTISSVQA EDLALYYCQQ HYSTP WTFGG GTKLEIK

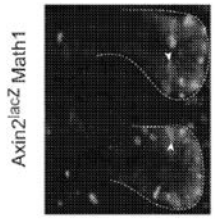
【図１Ａ】



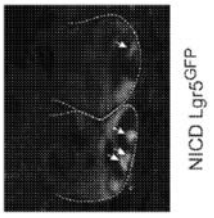
【図１Ｂ】



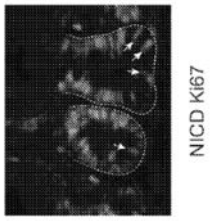
【図１Ｃ】



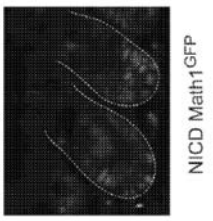
【図１Ｄ】



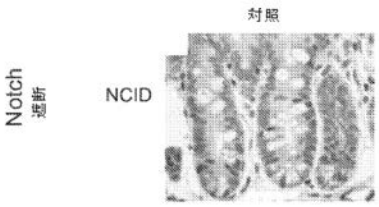
【図１Ｅ】



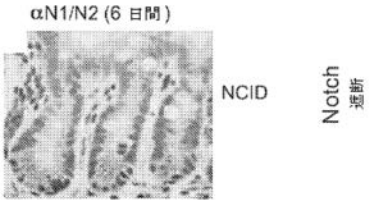
【図１Ｆ】



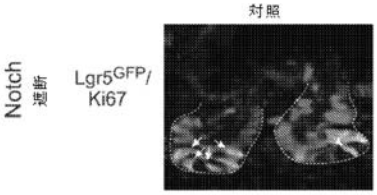
【図２Ａ】



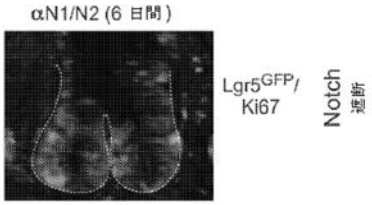
【図２Ｂ】



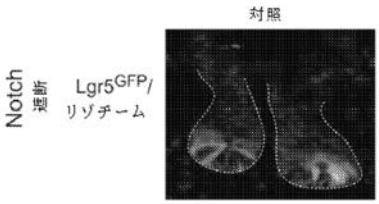
【図２Ｃ】



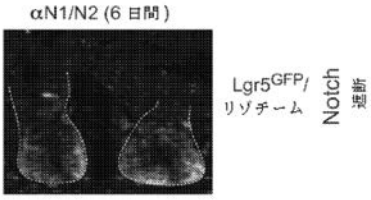
【図２Ｄ】



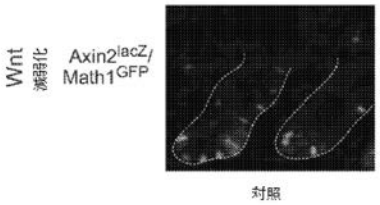
【図２Ｅ】



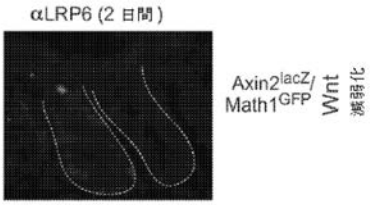
【図２Ｆ】



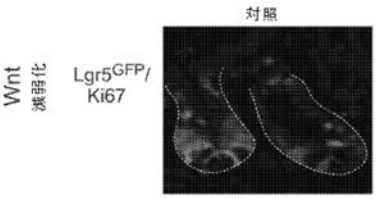
【図２Ｇ】



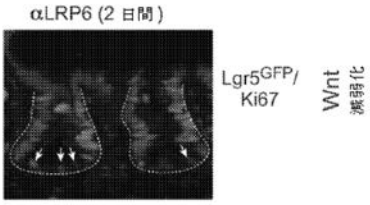
【図２Ｈ】



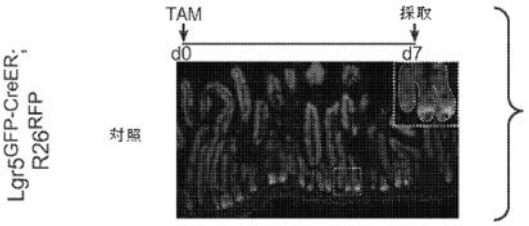
【図２Ｉ】



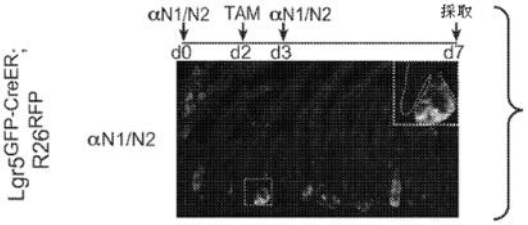
【図２Ｊ】



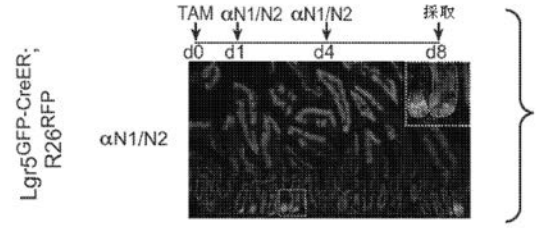
【図２Ｋ】



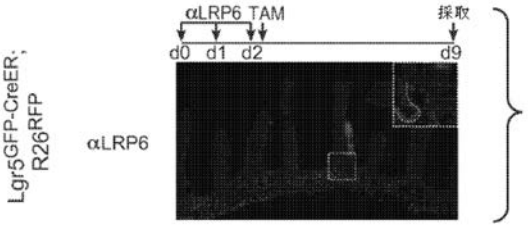
【図２Ｌ】



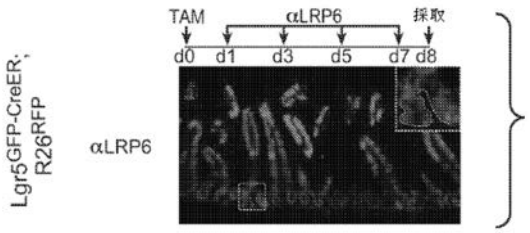
【図２Ｍ】



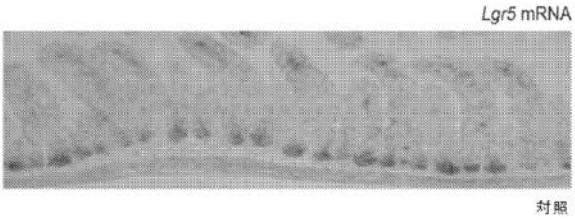
【図２Ｎ】



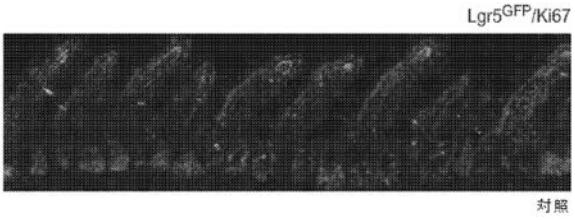
【図２Ｏ】



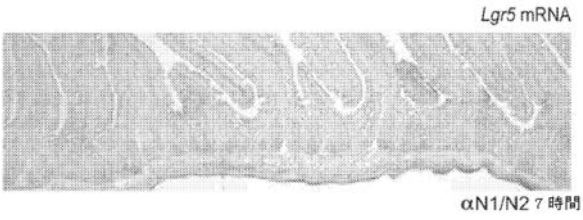
【図３Ａ】



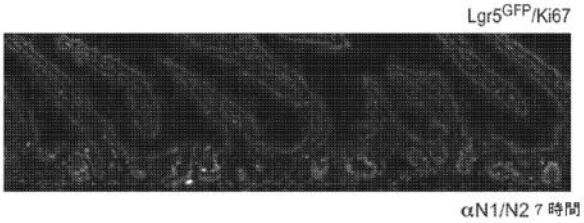
【図３Ｂ】



【図３Ｃ】

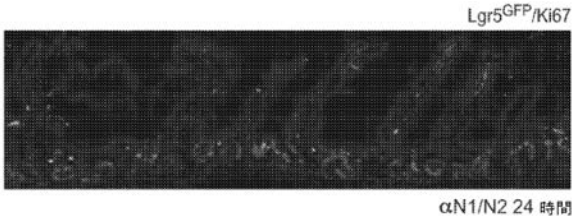


【図３Ｄ】

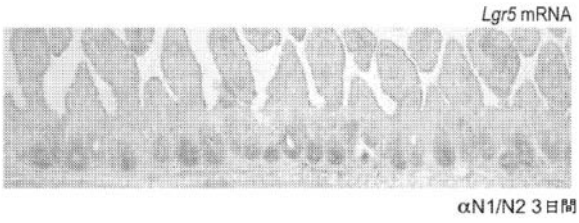


【図３Ｅ】

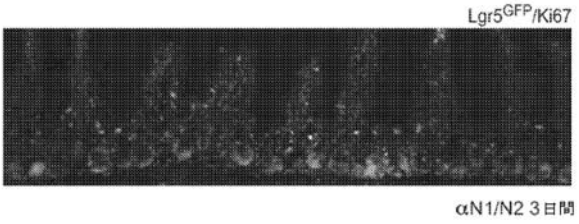
【図３Ｆ】



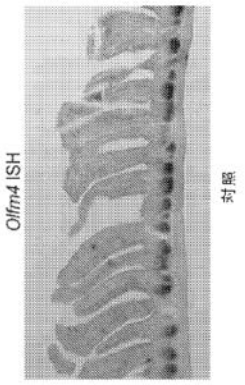
【図３Ｇ】



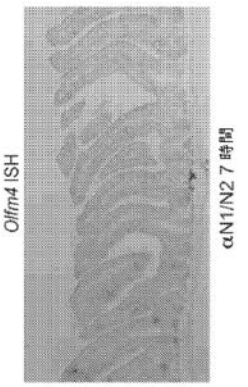
【図３Ｈ】



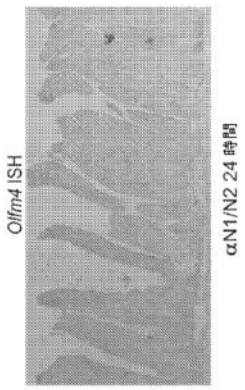
【図４Ａ】



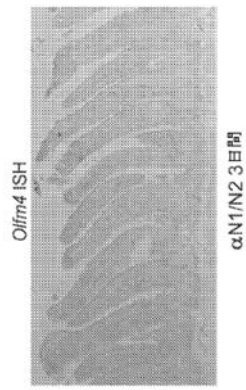
【図４Ｂ】



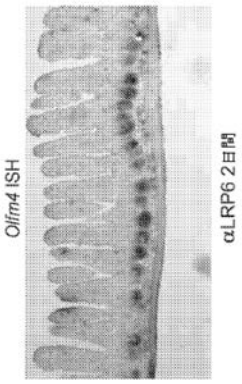
【図４Ｃ】



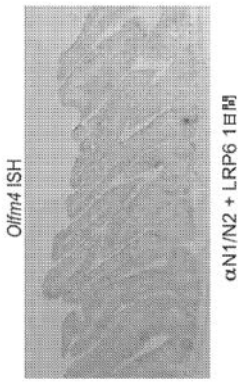
【図４Ｄ】



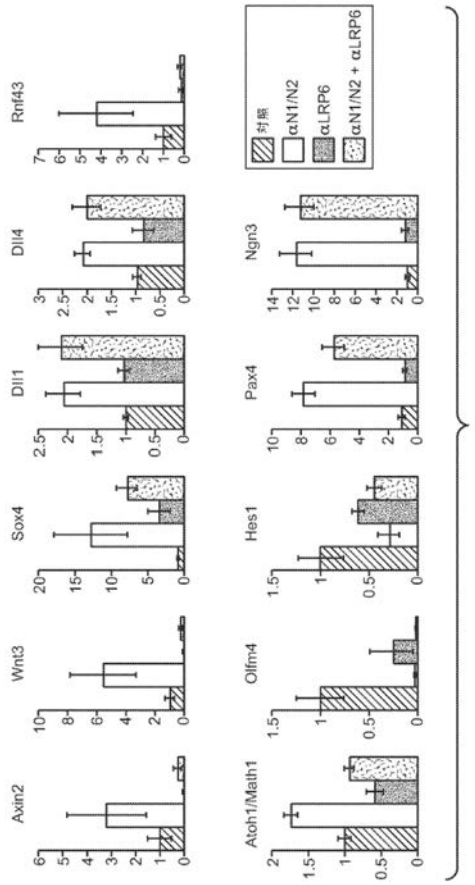
【図４Ｅ】



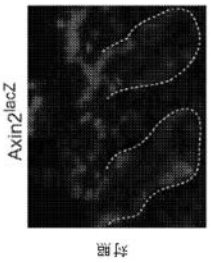
【図４Ｆ】



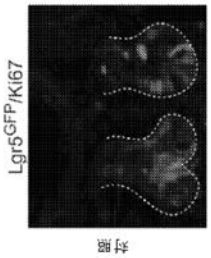
【図５Ａ】



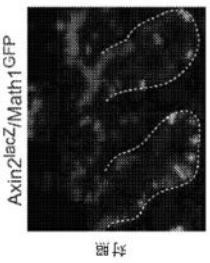
【図５Ｂ】



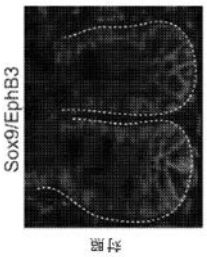
【図５Ｄ】



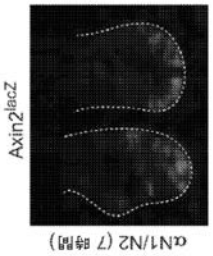
【図５Ｃ】



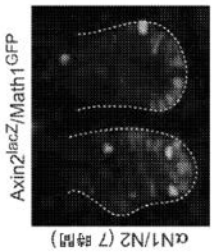
【図５Ｅ】



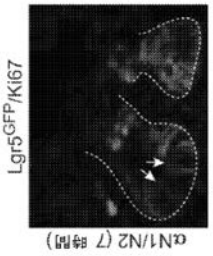
【図５Ｆ】



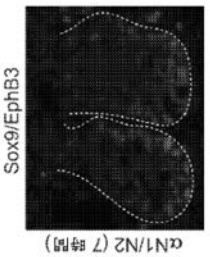
【図５Ｇ】



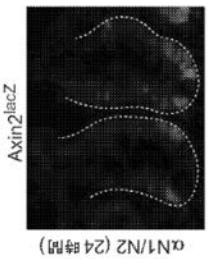
【図５Ｈ】



【図５Ｉ】

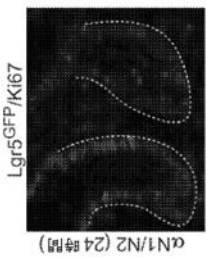


【図５Ｊ】

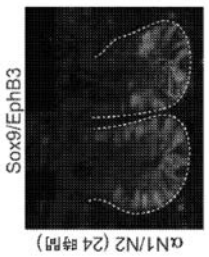


【図５Ｋ】

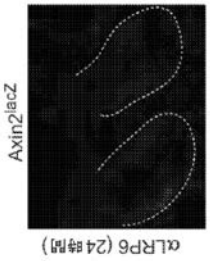
【図５Ｌ】



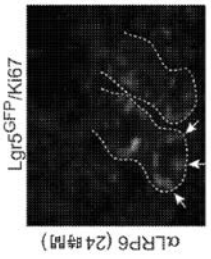
【図５Ｍ】



【図５Ｎ】

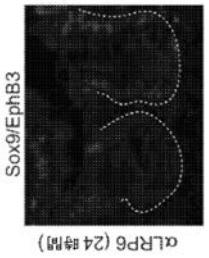


【図５Ｐ】

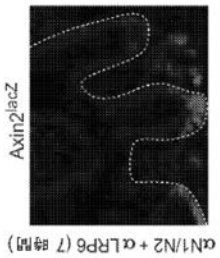


【図５Ｏ】

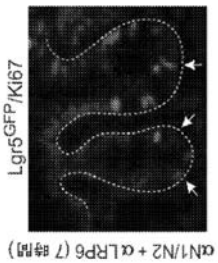
【図５Ｑ】



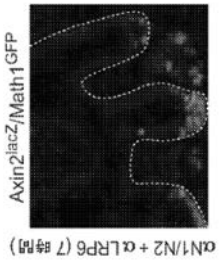
【図５Ｒ】



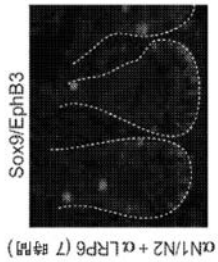
【図５Ｔ】



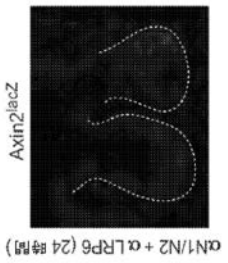
【図５Ｓ】



【図５Ｕ】

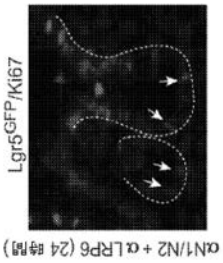


【図５Ｖ】

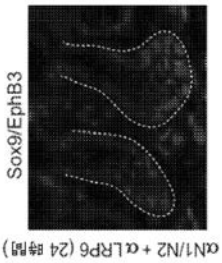


【図５Ｗ】

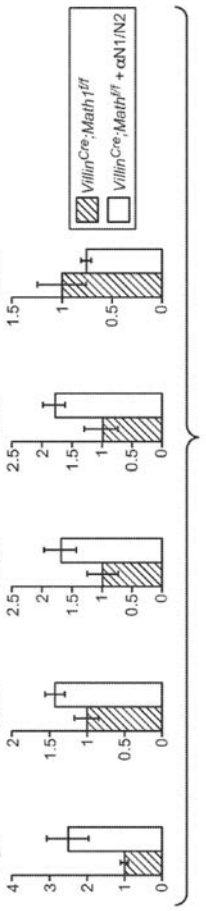
【図５Ｘ】



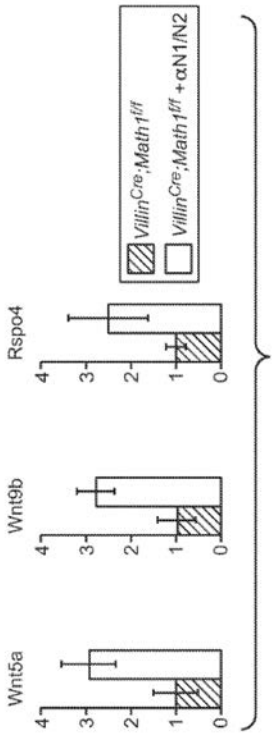
【図５Ｙ】



【図５Ｚ】

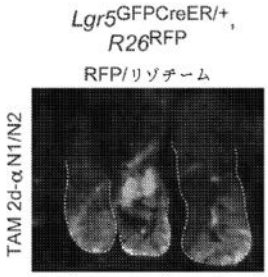


【図５Ｚ－１】

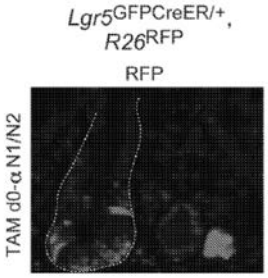


【図６Ａ】

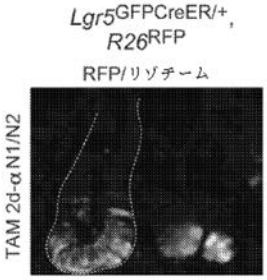
【図６Ｂ】



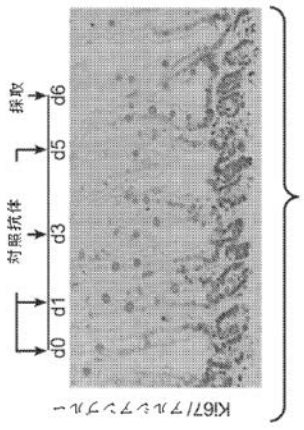
【図６Ｃ】



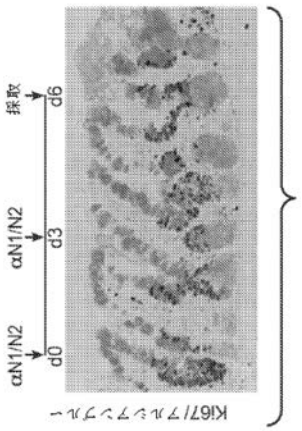
【図６Ｄ】



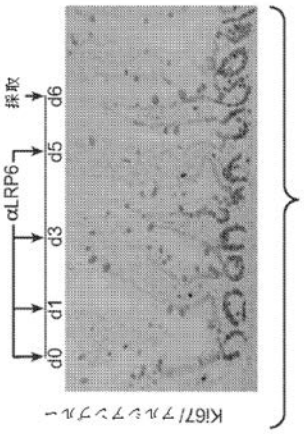
【図７Ａ】



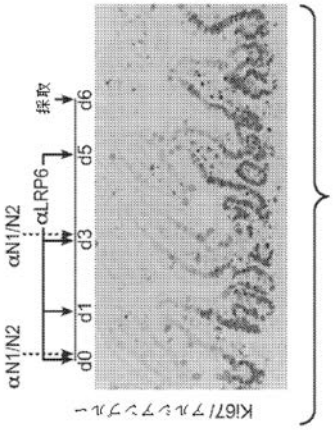
【図７Ｂ】



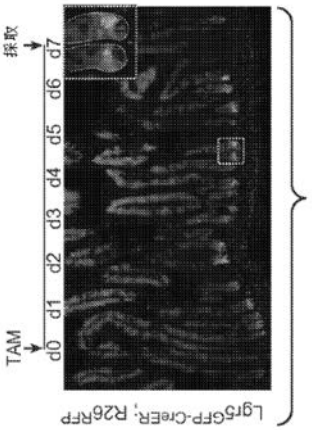
【図７Ｃ】



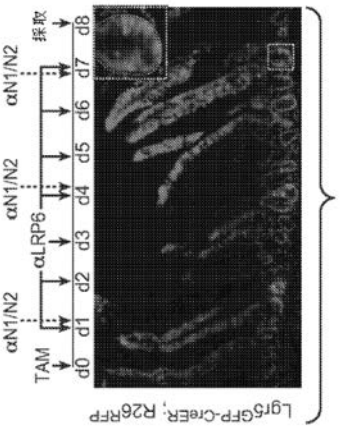
【図７Ｄ】



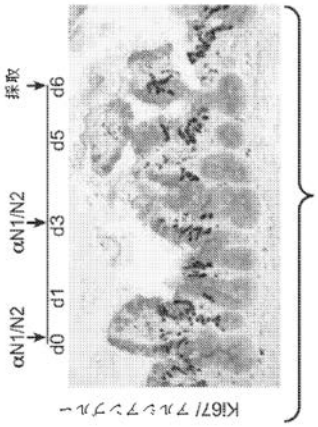
【図７Ｅ】



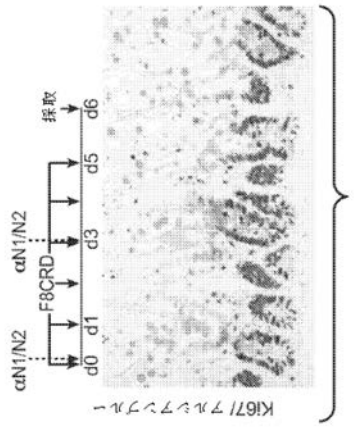
【図７Ｆ】



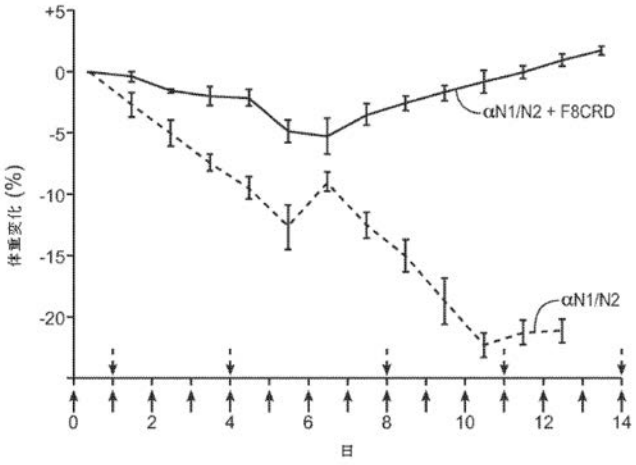
【図７Ｇ】



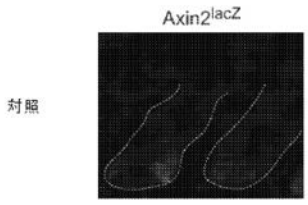
【図７Ｈ】



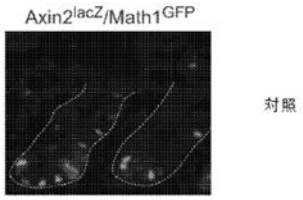
【図７Ｉ】



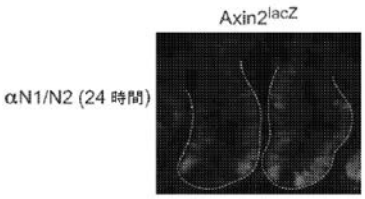
【図８Ａ】



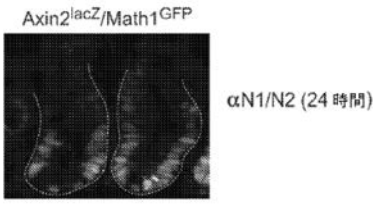
【図８Ｂ】



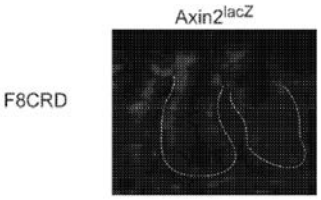
【図８Ｃ】



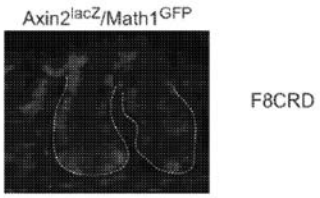
【図８Ｄ】



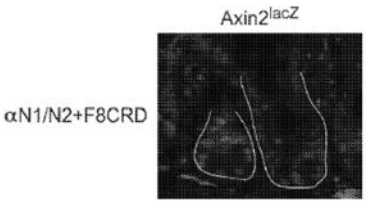
【図８Ｅ】



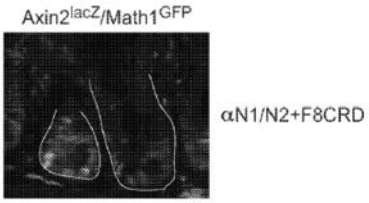
【図８Ｆ】



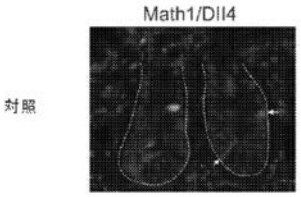
【図８Ｇ】



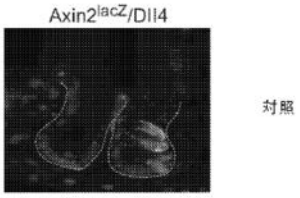
【図８Ｈ】



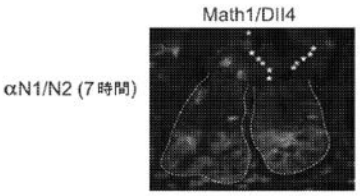
【図８Ｉ】



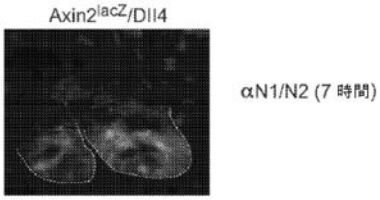
【図８Ｊ】



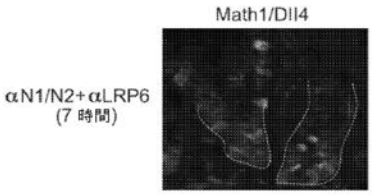
【図８Ｋ】



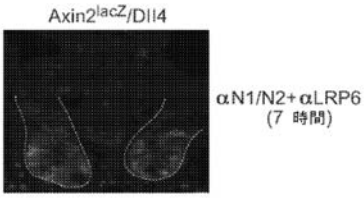
【図８Ｌ】



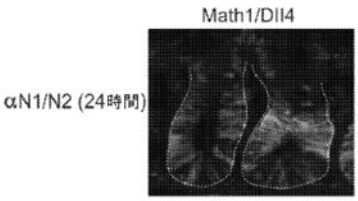
【図８Ｍ】



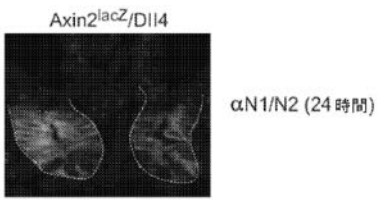
【図８Ｎ】



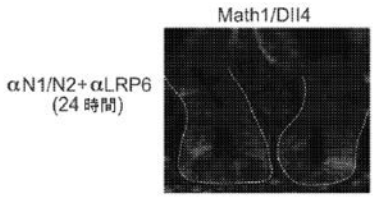
【図８Ｏ】



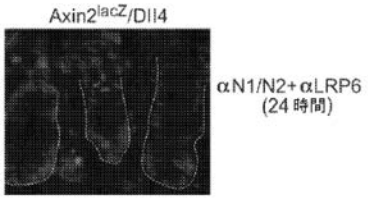
【図８Ｐ】



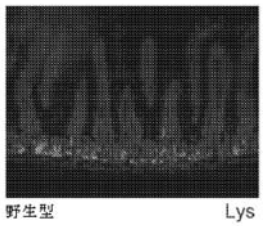
【図８Ｑ】



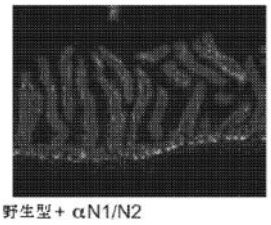
【図８Ｒ】



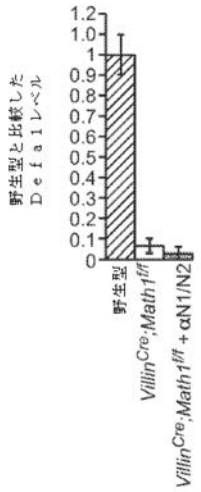
【図９Ａ】



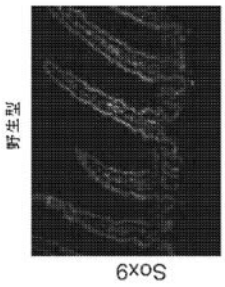
【図９Ｂ】



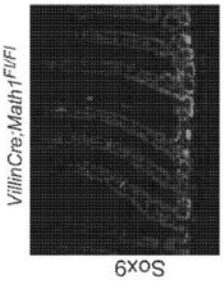
【図９Ｃ】



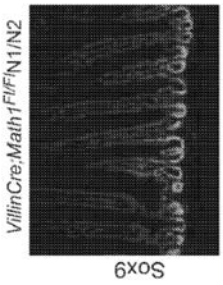
【図９Ｄ】



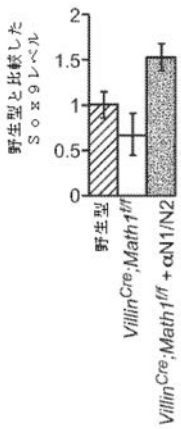
【図９Ｅ】



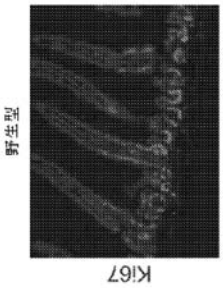
【図９Ｆ】



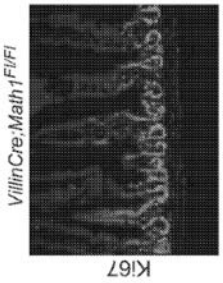
【図９Ｇ】



【図９Ｈ】

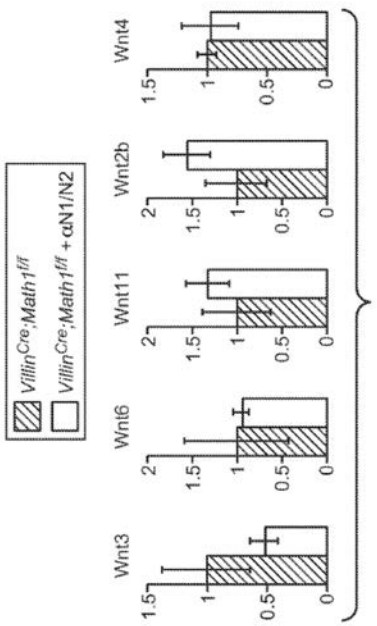


【図９Ｉ】

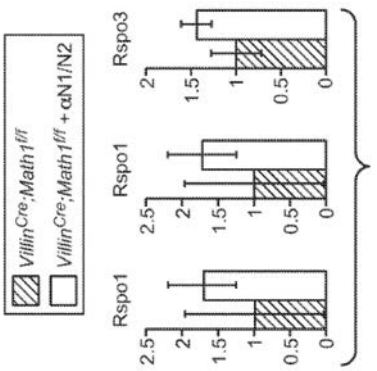


【図９Ｊ】

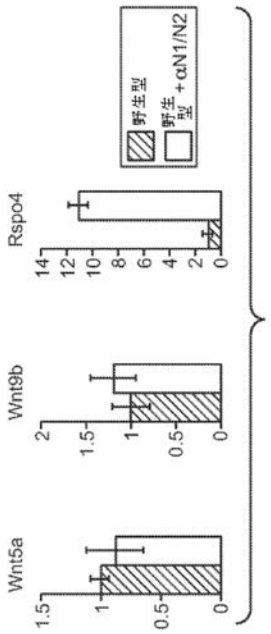
【図９Ｋ】



【図９Ｌ】



【図９Ｍ】



【配列表】
2017526641000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/039790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/17 A61K39/02
ADD.

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)
A61K

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/037041 A2 (ONCOMED PHARM INC [US]; GURNEY AUSTIN L [US]; SATO AARON KEN [US]; AXE) 1 April 2010 (2010-04-01)	10-64
A	claims 63, 72, 83,84	1-9
X	WO 2011/088123 A2 (ONCOMED PHARM INC [US]; SATYAL SANJEEV H [US]; MITRA SATYAJIT SUJIT KU) 21 July 2011 (2011-07-21)	10-64
A	[00211]	1-9
X	WO 2006/052128 A1 (HUBRECHT LAB [NL]; CLEVERS JOHANNES CAROLUS [NL]; VAN GIJN MARIA ELISA) 18 May 2006 (2006-05-18)	10-64
A	page 21, paragraph 3 - page 22, paragraph 1; claims 1-22	1-9

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 September 2015	29/09/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Klee, Barbara

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/039790

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WU YAN ET AL: "Therapeutic antibody targeting of individual Notch receptors", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP, UNITED KINGDOM, vol. 464, no. 7291, 15 April 2010 (2010-04-15), pages 1052-1058, XP009137924, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/NATURE08878 abstract page 1055, column 1, paragraph 5 - page 156, column 2, paragraph 1; figure 4 -----	1-64

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/039790

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010037041 A2	01-04-2010	AU 2009296246 A1	01-04-2010
		CA 2738485 A1	01-04-2010
		CN 103002911 A	27-03-2013
		EP 2331136 A2	15-06-2011
		JP 2012503990 A	16-02-2012
		KR 20110066189 A	16-06-2011
		NZ 592338 A	30-11-2012
		SG 190568 A1	28-06-2013
		TW 201023881 A	01-07-2010
		US 2010104574 A1	29-04-2010
		US 2011318341 A1	29-12-2011
		US 2013252326 A1	26-09-2013
		US 2013295105 A1	07-11-2013
		US 2015232554 A1	20-08-2015
		WO 2010037041 A2	01-04-2010
WO 2011088123 A2	21-07-2011	AR 079889 A1	29-02-2012
		AU 2011205405 A1	26-07-2012
		CA 2786699 A1	21-07-2011
		CN 102917721 A	06-02-2013
		EP 2523678 A2	21-11-2012
		JP 2013518561 A	23-05-2013
		KR 20120125493 A	15-11-2012
		NZ 601065 A	31-10-2014
		RU 2012130364 A	20-02-2014
		SG 182436 A1	30-08-2012
		US 2011305695 A1	15-12-2011
		WO 2011088123 A2	21-07-2011
WO 2006052128 A1	18-05-2006	AU 2005302846 A1	18-05-2006
		BR PI0517564 A	14-10-2008
		CA 2586781 A1	18-05-2006
		EP 1824503 A1	29-08-2007
		JP 2008519829 A	12-06-2008
		NZ 555216 A	28-05-2010
		RU 2007121737 A	20-12-2008
		US 2007265246 A1	15-11-2007
		US 2010292165 A1	18-11-2010
		WO 2006052128 A1	18-05-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	***39/395***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｐ	***35/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｋ	***31/497***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｋ	***31/519***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497		
Ｃ０７Ｋ	*16/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
Ｃ０７Ｋ	*16/46*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28		
			Ｃ０７Ｋ	16/18		
			Ｃ０７Ｋ	16/46		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ドゥ ソヴァージュ, フレッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １
(72)発明者 シーベル, クリスチャン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １
(72)発明者 ビーズ, ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １
(72)発明者 ティアン, フア
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １
(72)発明者 クライン, オフィール
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４６０７, オークランド, フランクリン ストリート １１１１ トゥエルフス フロア

Ｆターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA19 AA20 NA05 NA06 NA07 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC202 ZC751
4C085 AA13 AA14 AA16 CC03 CC23 DD62 EE03
4C086 AA01 AA02 BC48 CB09 GA07 GA08 MA02 MA04 NA05 NA06 NA07 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA50 DA75 DA76 EA20 EA50 FA10 FA74