

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成23年12月15日(2011.12.15)

【公表番号】特表2009-518050(P2009-518050A)

【公表日】平成21年5月7日(2009.5.7)

【年通号数】公開・登録公報2009-018

【出願番号】特願2008-544669(P2008-544669)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	A
C 0 7 K	16/30	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	16/46	

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月27日(2011.10.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 8】

好みしい本開示の核酸分子は、5B1、5B1a、7D4、7E4、13B8、または3C4モノクローナル抗体のVHおよびVL配列をコードする核酸分子である。5B1、5B1a、7D4、7E4、13B8、および18D5のVH配列をコードするDNA配列をそれぞれ、配列番号：49、50、51、52、53および54に示す。5B1、5B1a、7D4、7E4、13B8、および3C4のVL配列をコードするDNA配列をそれぞれ、配列番号：55、56、57、58、59および60に示す。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 4 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 4 7】

3C4の重鎖可変領域のヌクレオチドおよびアミノ酸配列を、図6Aならびに配列番号：54および63にそれぞれ示す。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 4 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 4 8】

3C4の軽鎖可変領域のヌクレオチドおよびアミノ酸配列を、図6Bならびに配列番号：60および64にそれぞれ示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 4 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 4 9】

18D5重鎖免疫グロブリン配列の、公知のヒト生殖細胞系列免疫グロブリン重鎖配列との比較により、18D5重鎖が、ヒト生殖細胞系列VH 3-48由来のVHセグメント、ヒト生殖細胞系列1-1由来のDセグメント、およびヒト生殖細胞系列JH 6b由来のJHセグメントを利用していることが実証された。18D5 VH配列の生殖細胞系列VH 3-48配列に対するアラインメントを図7に示す。カバットシステムを用いて18D5 VH配列をさらに分析することによってCDR領域を決定し、図7、ならびに配列番号：18、24および30それぞれに、重鎖CDR1、CDR2、およびCD3領域を図示した。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 0】

18D5軽鎖免疫グロブリン配列の、公知のヒト生殖細胞系列免疫グロブリン重鎖配列との比較により、18D5軽鎖がヒト生殖細胞系列VK L15由来のVLセグメントおよびヒト生殖細胞系列JK 4由来のJKセグメントを利用していることが実証された。18D5 VL配列の生殖細胞系列VK L15配列に対するアラインメントを図8に示す。カバットシステムを用いて18D5 VL配列をさらに分析することによってCDR領域を決定し、図8、ならびに配列番号：36、42および48それぞれに、軽鎖CDR1、CDR2、およびCD3領域を図示した。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 7 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 7 1】

配列リスト

配列番号 :	配列	配列番号 :	配列
1	5B1 VH アミノ酸	32	5B1a VK CDR1アミノ酸
2	5B1a VH アミノ酸	33	7D4 VK CDR1アミノ酸
3	7D4 VH アミノ酸	34	7E4 VK CDR1アミノ酸
4	7E4 VH アミノ酸	35	13B8 VK CDR1アミノ酸
5	13B8 VH アミノ酸	36	18D5 VK CDR1アミノ酸
6	18D5 VH アミノ酸	37	5B1 VK CDR2アミノ酸
7	5B1 VK アミノ酸	38	5B1a VK CDR2アミノ酸
8	5B1a VK アミノ酸	39	7D4 VK CDR2アミノ酸
9	7D4 VK アミノ酸	40	7E4 VK CDR2アミノ酸
10	7E4 VK アミノ酸	41	13B8 VK CDR2アミノ酸
11	13B8 VK アミノ酸	42	18D5 VK CDR2アミノ酸
12	18D5 VK アミノ酸	43	5B1 VK CDR3アミノ酸
13	5B1 VH CDR1アミノ酸	44	5B1a VK CDR3アミノ酸
14	5B1a VH CDR1アミノ酸	45	7D4 VK CDR3アミノ酸
15	7D4 VH CDR1アミノ酸	46	7E4 VK CDR3アミノ酸
16	7E4 VH CDR1アミノ酸	47	13B8 VK CDR3アミノ酸
17	13B8 VH CDR1アミノ酸	48	18D5 VK CDR3アミノ酸
18	18D5 VH CDR1アミノ酸	49	5B1 VH ヌクレオチド
19	5B1 VH CDR2アミノ酸	50	5B1a VH ヌクレオチド
20	5B1a VH CDR2アミノ酸	51	7D4 VH ヌクレオチド
21	7D4 VH CDR2アミノ酸	52	7E4 VH ヌクレオチド
22	7E4 VH CDR2アミノ酸	53	13B8 VH ヌクレオチド
23	13B8 VH CDR2アミノ酸	54	<u>3C4</u> VH ヌクレオチド
24	18D5 VH CDR2アミノ酸	55	5B1 VK ヌクレオチド
25	5B1 VH CDR3アミノ酸	56	5B1a VK ヌクレオチド
26	5B1a VH CDR3アミノ酸	57	7D4 VK ヌクレオチド
27	7D4 VH CDR3アミノ酸	58	7E4 VK ヌクレオチド
28	7E4 VH CDR3アミノ酸	59	13B8 VK ヌクレオチド
29	13B8 VH CDR3アミノ酸	60	<u>3C4</u> VK ヌクレオチド
30	18D5 VH CDR3アミノ酸	61	VH 3-48生殖細胞系列アミノ酸
31	5B1 VK CDR1アミノ酸	62	VK L15生殖細胞系列アミノ酸

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 7 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 7 2】

【図1A】5B1ヒトモノクローナル抗体の重鎖可変領域の、ヌクレオチド配列(配列番号:49)およびアミノ酸配列(配列番号:1)を示す。CDR1(配列番号:13)、CDR2(配列番号:19)およびCDR3(配列番号:25)領域に線を引き、またV、D、およびJ生殖細胞系列由来領域

を示す。

【図1B】5B1ヒトモノクローナル抗体の軽鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:55)およびアミノ酸配列(配列番号:7)を示す。CDR1(配列番号:31)、CDR2(配列番号:37)およびCDR3(配列番号:43)領域に線を引き、またVおよびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図2A】5B1aヒトモノクローナル抗体の重鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:50)およびアミノ酸配列(配列番号:2)を示す。CDR1(配列番号:14)、CDR2(配列番号:20)およびCDR3(配列番号:26)領域に線を引き、またV、D、およびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図2B】5B1aヒトモノクローナル抗体の軽鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:56)およびアミノ酸配列(配列番号:8)を示す。CDR1(配列番号:32)、CDR2(配列番号:38)およびCDR3(配列番号:44)領域に線を引き、またVおよびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図3A】7D4ヒトモノクローナル抗体の重鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:51)およびアミノ酸配列(配列番号:3)を示す。CDR1(配列番号:15)、CDR2(配列番号:21)およびCDR3(配列番号:27)領域に線を引き、またV、D、およびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図3B】7D4ヒトモノクローナル抗体の軽鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:57)およびアミノ酸配列(配列番号:9)を示す。CDR1(配列番号:33)、CDR2(配列番号:39)およびCDR3(配列番号:45)領域に線を引き、またVおよびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図4A】7E4ヒトモノクローナル抗体の重鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:52)およびアミノ酸配列(配列番号:4)を示す。CDR1(配列番号:16)、CDR2(配列番号:22)およびCDR3(配列番号:28)領域に線を引き、またV、D、およびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図4B】7E4ヒトモノクローナル抗体の軽鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:58)およびアミノ酸配列(配列番号:10)を示す。CDR1(配列番号:34)、CDR2(配列番号:40)およびCDR3(配列番号:46)領域に線を引き、またVおよびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図5A】13B8ヒトモノクローナル抗体の重鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:53)およびアミノ酸配列(配列番号:5)を示す。CDR1(配列番号:17)、CDR2(配列番号:23)およびCDR3(配列番号:29)領域に線を引き、またV、D、およびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図5B】13B8ヒトモノクローナル抗体の軽鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:59)およびアミノ酸配列(配列番号:11)を示す。CDR1(配列番号:35)、CDR2(配列番号:41)およびCDR3(配列番号:47)領域に線を引き、またVおよびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図6A】3C4ヒトモノクローナル抗体の重鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:54)およびアミノ酸配列(配列番号:63)を示す。CDR1(配列番号:65)、CDR2(配列番号:66)およびCDR3(配列番号:67)領域に線を引き、またV、D、およびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図6B】3C4ヒトモノクローナル抗体の軽鎖可変領域のヌクレオチド配列(配列番号:60)およびアミノ酸配列(配列番号:64)を示す。CDR1(配列番号:68)、CDR2(配列番号:69)およびCDR3(配列番号:70)領域に線を引き、またVおよびJ生殖細胞系列由来領域を示す。

【図7】5B1、5B1a、7D4、7E4、13B8、および18D5の重鎖可変領域のアミノ酸配列の、ヒト生殖細胞系列V<sub>H</sub>3-48アミノ酸配列(配列番号:61)とのアラインメントを示す。

【図8】5B1、5B1a、7D4、7E4、13B8、および18D5の軽鎖可変領域のアミノ酸配列の、ヒトの生殖細胞系列V<sub>K</sub> L15のアミノ酸配列(配列番号:62)とのアラインメントを示す。

【図9】図9A～Cは、フコシルGM1に対するヒトモノクローナル抗体が、フコシルGM1に特

異的に結合することを実証するELISA実験の結果を示す。

【図10】図10A～Cは、フコシルGM1に対するヒトモノクローナル抗体が、フコシルGM1を発現する細胞へ特異的に結合することを実証する全細胞ELISA実験の結果を示す。

【図11】図11A～Cは、フローサイトメトリー実験の結果を示し、(AおよびB)は、フコシルGM1に対するヒトモノクローナル抗体が、フコシルGM1を発現している細胞株DMS79およびH-4-II-Eの細胞表面に結合すること、および(C)は、DMS79細胞が、インビボで(すなわちマウス中への移植後に)フコシルGM1を発現し続けると判明したことを示す。

【図12】図12AおよびBは、フコシルGM1に対するヒトモノクローナル抗体が、フコシルGM1<sup>+</sup>細胞中に内在化することができることを示すHum-Zap内在化実験の結果を示す。

【図13】図13AおよびBは、ヒトモロクローナル抗フコシルGM1抗体が、フコシルGM1を発現する細胞株(A) DMS79および(B) H-4-II-Eを死滅させることを実証する、補体依存性細胞障害性(CDC)細胞増殖分析の結果を示す。

【図14】図14AおよびBは、ヒトモロクローナル抗フコシルGM1抗体が、CD16ブロックの非存在下で、フコシルGM1を発現している細胞株を死滅させることを実証する、抗体依存性細胞障害(ADCC)細胞増殖分析の結果を示す。

【図15】図15A～Cは、DMS79小細胞肺癌腫瘍細胞(フコシルGM1<sup>+</sup>)を移植された個々のSDマウス中の腫瘍容積を経時的に示す。腫瘍が定着した後に、マウスを次の療法の1つで5回処理した：(A) PBS(媒体対照)；(B) マウス当たり30mg/kgでのヒトIgG1(アイソタイプ対照)；(C) マウス当たり10mg/kgでの抗フコシルGM1モノクローナル抗体5B1；(D) マウス当たり30mg/kgでの抗フコシルGM1モノクローナル抗体5B1；(E) マウス当たり10mg/kgでの抗フコシルGM1モノクローナル抗体7E4；または(F) マウス当たり30mg/kgでの抗フコシルGM1モノクローナル抗体7E4。処置初日の腫瘍容積は、約200mm<sup>3</sup>であった。

【図16】図16AおよびBは、図15に示したマウスの腫瘍容積の平均値および中央値をそれぞれ示す。

【図17】図15に示したマウスの群平均体重を示す。

【手続補正8】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【図1A】

抗フコシル GM1 5B1 VH

Vセグメント: VH 3-48  
Dセグメント: D1-1  
Jセグメント: JH6b

```

1   E V Q L V B S G G G L V Q P G E S L
   GAG GTC CAC CTC CTG GAG TCT CGG CGA CGC TTG GTG CAG CCT CGG GAG TCC CTC
   CDR 1
55  R L S C V A S G F T F S R Y K M N W
   AGA CTC TCC TGT GTA GCC TCT GGA TTT ACT TTC AGT AGA TAT AAC ATG AGC TGG
   CDR 2
109 V R Q A P G N G L E W V S Y I S R S
   GTT CCC CAG CCT CCA CGG AGG CGA CTC GAA TCG GTT TCA TAC ACC AGT CCT AGC
   CDR 3
163 G R D I Y Y A D S V K G R F T I S R
   GCC CGT GAC ACT TAC TAC GCA GAC TCT CTG AGG CGG CGA TTC ACC ATC TCC AGA
   CDR 3
217 D K A K N S L Y L Q X N S L R D E S
   GAT ATT GCC AAG ANC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CGT AGA GAC GAG GNC
   CDR 3
271 T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y F C
   ACC GCT GTA TAT TAC TGT CGG CGA ACT GTC AGC ACC TAC TAC TAC TTC GCT
   ↓ D1-1 → JH6b
   CDR 3
325 M D V W G H G T T V T V S S
   ATG GAC GTC TGG GGC CGC CGG ACC AGG GTC ACC GTC TCC TCA

```

## 【図1B】

抗フコシル GM1 5B1 VK

Vセグメント: L15  
Jセグメント: JK4

```

1   D I Q M T Q S F S S L S A S V G D R
   GAC ATC CAG ATG ACC CGG TCT CGA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GCA CGG AGC AGA
   CDR 1
55  V T I T C R A S Q C I S S W L A W Y
   GTC ACC ACC ACT TGT CGG CGG AGT CGG GGT ATC AGC AGC TGG TCA GCC TGG TAC
   CDR 2
109 Q Q K P E K A F K S L I Y A A S S L
   GAG CGG AAA CCA GAG AAA CGC CCT AGG TCC CTG ATC TAT GCT GCA TCC AGT CGT ACT
   CDR 2
163 Q S G V P S R F S G S G S G T D F T
   CAA AGT GGG GTC CGA TCA AGG TTC AGC CGC AGT GGA TCT GGG AGA GAT GTC ACT
   CDR 3
217 I T I S S L Q P F D F A T Y Y C G C
   CTC ACC ACC AGC AGC CGG CAG CCT GAA GAT TGT GCA ACT TAT TAC TCC CAA CAG
   CDR 3
271 Y N S Y P P T F G G G T K V B I K
   TAT ATT AGT TAC CCT CGG ACT TTC CGG CGG AGC AAG GTC GAG ATC AAA
   ↓ JK4

```

## 【図2A】

抗フコシル GM 5B1a VH

Vセグメント: VH 3-48  
Dセグメント: D1-1  
Jセグメント: JH6b

```

1   E V Q L V B S G G G L V Q P G E S L
   GAG GTC CAC CTC CTG GAG TCT CGG CGA CGC TTG GTG CAG CCT CGG GAG TCC CTC
   CDR 1
55  R L S C V A S G F T F S R Y K M N W
   AGA CTC TCC TGT GTA GCC TCT GGA TTT ACT TTC AGT AGA TAT AAC ATG AGC TGG
   CDR 2
109 V R Q A P G N G L E W V S Y I S R S
   GTT CCC CAG CCT CCA CGG AGG CGA CTC GAA TCG GTT TCA TAC ACC AGT CCT AGC
   CDR 3
163 G R D I Y Y A D S V K G R F T I S R
   GCC CGT GAC ACT TAC TAC GCA GAC TCT CTG AGG CGG CGA TTC ACC ATC TCC AGA
   CDR 3
217 D K A K N S L Y L Q X N S L R D E S
   GAT ATT GCC AAG ANC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CGT AGA GAC GAG GNC
   CDR 3
271 T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y F C
   ACC GCT GTA TAT TAC TGT CGG CGA ACT GTC AGC ACC TAC TAC TAC TTC GCT
   ↓ D1-1 → JH6b
   CDR 3
325 D V W S H G T T V T V S S
   GAC GTC TGG GGC CGC CGG ACC AGG GTC ACC GTC TCC TCA

```

## 【図2B】

抗フコシル GM1 5B1a VK

Vセグメント: L15  
Jセグメント: JK4

```

1   D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R
   GAC ATC CAG ATG ACC CGG TCT CGA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GCA CGG AGC
   CDR 1
55  V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y
   GTC ACC ACC ACT TGT CGG CGG AGT CGG GGT ATC AGC AGC TGG TCA GCC TGG TAC
   CDR 2
109 Q Q K P E K A P K S L I Y A A S S L
   GAG CGG AAA CCA GAG AAA CGC CCT AGG TCC CTG ATC TAT GCT GCA TCC AGT CGT
   CDR 2
164 Q S G V P S R F S G S G S G T D F T
   CAA AGT GGG GTC CGA TCA AGG TTC AGC CGC AGT GGA TCT GGG AGA GAT GTC ACT
   CDR 3
218 I T I S S L Q P F D F A T Y Y C G C
   CTC ACC ACC AGC AGC CGG CCT GAG CCT GAA GAT TGT GCA ACT TAT TAC TCC CAA CAG
   CDR 3
272 Y N S Y P P T F G G G T K V B I K
   TAT ATT AGT TAC CCT CGG ACT TTC CGG CGG AGC AAG GTC GAG ATC AAA
   ↓ JK4

```

## 【図3A】

抗フコシル GM1 7D4 VH

Vセグメント: VH3-48  
Dセグメント: D1-1  
Jセグメント: JH6b

E V Q L V E S G G G L V Q P G E S L  
1 GAG GTG CGG CTG GTG GAG TGT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GAG TCC CTG  
CDR1  
R L S C V V S G F T F S R Y K M N W  
55 AGA CTC TCC TGT GIA GTC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGG TAT ATG AAC TAC CCG  
CDR2  
V R Q A P G K G L F W I S Y I S R S  
109 GTC CGG CAG GCT CCA GGG AAG GGA CTG GAA TGG ATT TCA TAC ATT AGT CGT AGT  
CDR3  
G R D I Y Y A C S V K G R F T I S R  
163 GGT CGT GAC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AGG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA  
D N A K N S L Y L Q M S S L R D E D  
217 GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTC CAA ATG AGC AGC CTG AGA GAC GAG GAC  
CDR3  
T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y F G  
271 AGC GCT GTG TAT TAC TGT GCG GGA ACT GTC ACG ACA TAT TAT TAT TAC TTC GGT  
JH6b  
M D V W G L G T T V T V S S  
325 ATG GAC GTC TGG GGC CTA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC CCA

## 【図3B】

抗フコシル GM1 7D4 VK

Vセグメント: VK 1.15  
Jセグメント: JK4

B I C M T Q S P S S L S A S V G D R  
1 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GFA GGA GAC AGA  
CDR1  
V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y  
55 GTC ACC ATC ACT TGT CGG CGG AGT CAG GGT ATC AGC ACC TGG TTA GGC TGG TAT  
CDR2  
Q Q K P E K A P K S L I Y A A S S L  
109 CAG CAG AAA CCA GAG AAA GGC CCT AAG TCC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGT TCG  
CDR3  
S S G Y F S R F S G S G S G T D F T  
163 CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG AGA GCA GAT TTC ACT  
CDR3  
L T I S C D Q P E D F A T Y X C Q Q  
217 CTC ACC ATC AGC TGC CTC CAG CCT GAA GAT TTT GCG ACT TAT TAC TCC CAA TAG  
JK4  
Y N S Y P P T F G S G T K V E I K  
271 TAC ATG AGT TAC CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG AGC AAG GTG GAG ATC AAA

## 【図4A】

抗フコシル GM1 7E4 VH

Vセグメント: VH3-48  
Dセグメント: D1-1  
Jセグメント: JH6b

E V Q L V E S G G G S V Q P G E S L  
1 GAA GTG CGG CTG GTG GAG TGT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GAG TCC CTG  
CDR1  
R L S C V A S G F T F S R Y K M N W  
55 AGA CTC TCC TGT GIA GUC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGG TAC AAC ATG AAC TGG  
CDR2  
V R Q A P G K G L E W V S Y I S R S  
109 GTC CGG CAG GCT CCA GGG AAG GGA CTG GAA TGG GTI TCA TAC ACT AGT CGT AGC  
CDR3  
G R D I Y Y A D S V R G R F T I S R  
163 GGT CGT GAC ATA TAC GCA GAC TCT GTG AGG GGC GGA TTC ACC ATC TCC AGA  
D N A K N S L Y L Q M N S L R D E D  
217 GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTC CAA ATG AAC ACC CTC AGC AGA GAC GAG GAC  
CDR3  
T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y D F G  
271 AGC GCT GTG TAT TAC TGT GCG GGA ACT GTC ACG ACA TAC TAC TAC GAC TTC GGT  
JH6b  
M D V W G L G T T V T V S S  
325 ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

## 【図4B】

抗フコシル GM1 7E4 VK

Vセグメント: 1.15  
Jセグメント: JK4

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R  
3 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GFA GGA GAC AGA  
CDR1  
V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y  
57 GTC ACC ATC ACT TGT CGG CGG AGT CAG GGT ATC AGC ACC TGG TTA GGC TGG TAT  
CDR2  
Q Q K P E K A P K S L I Y A A S S L  
111 CAG CAG AAA CCA GAG AAA GGC CCT AAG TCC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGT TCG  
CDR3  
Q S G Y F S R F S G S G T D F T  
165 CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG AGA GAT TTC ACT  
CDR3  
I T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q  
219 CTC ACC ATC AGC ACC CTG CGG CCT GAA GAT TCT GCA ACT TAT TAC TCC CAA CAG  
CDR3  
Y N S Y P P T F G S G T K V E I K  
273 TAT ATG AGT TAC CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG AGC AAG GTG GAG ATC AAA  
JK4

## 【図5A】

抗フコシル GM1 13B8 VH

Vセグメント : VH3-48  
Dセグメント : D1-1  
Jセグメント : JH6b

```

E V Q L V E S G G G L V Q P G E S L
1 GAG CTC CAG CTC CTC GAG TCT CGG CGA CGC CTC GTC GCA CAG CCT CGG GAG TCC TCG
CDR1
R L S C V A S G F T L S R Y K H N W
55 AGA CTC TCG TGT GTC GCC TCT CGG ACC TCC CTC ACT AGG TAT AAC ATG AAC TGG
CDR2
V R Q A P G K G L E W I S Y I S R S
109 GTC CGG CAG GCT CCA CGG AAG GGA CTG GAA TGG ATT TCA TAC AAC ATC AGT CGT AGT
CDR2
G R D I Y Y A D S V K G R F C I S R
163 GGT CGT GAC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC GGA TCC ACC ATC TCC AGA
CDR3
D K A K H S L Y L Q M N S L R D R Z
217 GAC AAT GGC AAG AAC TCA CTG TAT CTG GAA ATG AAC AGC CTC CGA GAC GAG GAC
CDR3
S A V Y Y C A G T V T T Y Y Y F G
271 TCG GCT GCG TAT TAC TGT CGG CGA ACT GTC ACG ACA TAC TAC TAC TAC TTC GCT
D1-1 JK6b
CDR3
K D V W G C G T T V T V S S
325 ATG GAC GTC TGG CGC CAA CGG ACC AGC GTC ACC GTC TGG TCG TCA

```

## 【図5B】

抗フコシル GM1 13B8 VK

Vセグメント : L15  
Jセグメント : JK4

```

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R
1 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GIA GAC AGA
CDR1
V T I T C R A S G G I S S W L A W Y
55 GTC ACC ATC ACT TGT CGG CGG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GGC TGG TAT
CDR2
Q Q K P E K A P K S L I Y A A S S L
109 CAG CAG AAA CGA GAG AAA CGC CCT AAC TCC CGT ATC TAT GCT GCA TCC AGT TTG
CDR2
Q S G V P S R F S G S G T D F T
163 CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT TGG ACA GAT TTC ACT
CDR3
L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q
217 CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGC CGA CGA
CDR3
Y N S Y P P T F G G G T K V F I K
271 TAT ATC AGT TAC CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG TGG GAG ATC AAA
JK4

```

## 【図6A】

抗フコシル GM1 3C4 VH

Vセグメント : VH3-48  
Dセグメント : D1-1  
Jセグメント : JH6b

```

E V Q L V E S G G G L V Q P G E S L
1 GAG CTC CAG CTC CTC GAG TCT CGG CGA CGC CTC GTC GCA CAG CCT CGG GAG TCC TCG
CDR1
R L S C V A S G F T L S R Y K H N W
55 AGA CTC TCG TGT GTC GCC TCT CGG ACC TCC CTC ACT AGG TAT AAC ATG AAC TGG
CDR2
V R Q A P G K G L E W I S Y I S R S
109 GTC CGG CAG GCT CCA CGG AAG GGA CTG GAA TGG ATT TCA TAC AAC ATC AGT CGT AGT
CDR2
G R D I Y Y A D S V K G R F C I S R
163 GGT CGT GAC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC GGA TCC ACC ATC TCC AGA
CDR3
D K A K H S L Y L Q M N S L R D R Z
217 GAC AAT GGC AAG AAC TCA CTG TAT CTG GAA ATG AAC AGC CTC CGA GAC GAG GAC
CDR3
T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y F G
271 ACG GCT GCG TAT TAC TGT CGG CGA ACT GTC ACG ACA TAT TAT TAC TAC TTC GCT
D1-1 JK6b
CDR3
K D V W G C G T T V T V S S
325 ATG GAC GTC TGG CGC CTA CGG ACC AGC GTC ACC GTC TGG TCG TCA

```

## 【図6B】

抗フコシル GM1 3C4 VK

Vセグメント : L15  
Jセグメント : JK4

```

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R
1 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GIA TGG GAC AGA
CDR1
V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y
55 GTC ACC ATC ACT TGT CGG CGG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GGC TGG TAT
CDR2
Q Q K P E X A P K S L I Y A A S S L
109 CAG CAG AAA CGA GAG AAA CGC CCT AAC TCC CGT ATC TAT GCT GCA TCC AGT TTG
CDR2
Q S G V P S R F S G S G T D F T
163 CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC ACC GGC AGT GGA TCT TGG ACA GAT TTC ACT
CDR3
L T I S C L Q P E D F A T Y Y C Q Q
217 CTC ACC ATC AGC AGC TGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT CGG ACT TAT TAC TGC CGA CGA
CDR3
Y N S Y P P T F G G G T K V F I K
271 TAT ATC AGT TAC CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG TGG GAG ATC AAA
JK4

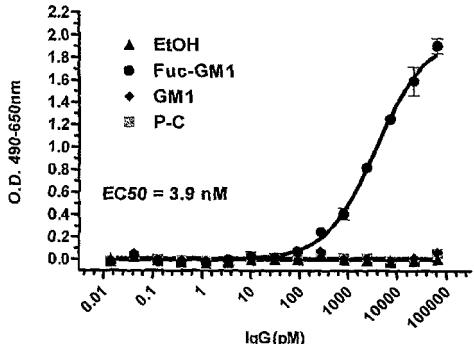
```

【図7】

【 四 8 】

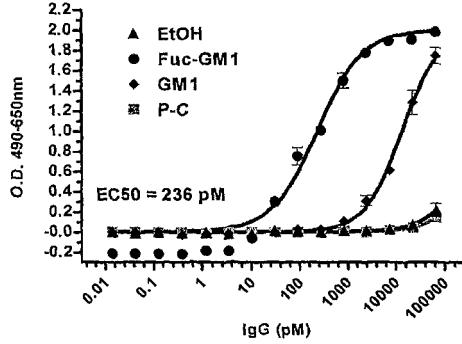
【図9A】

## マウスモノクローナル抗フコシルGM1

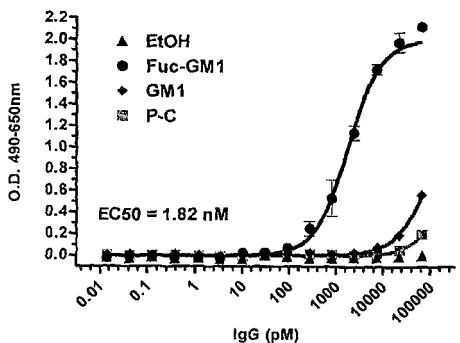


【 図 9 B 】

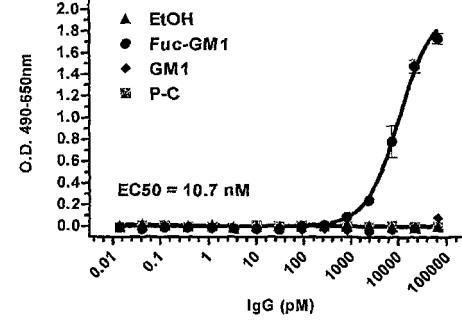
7D4



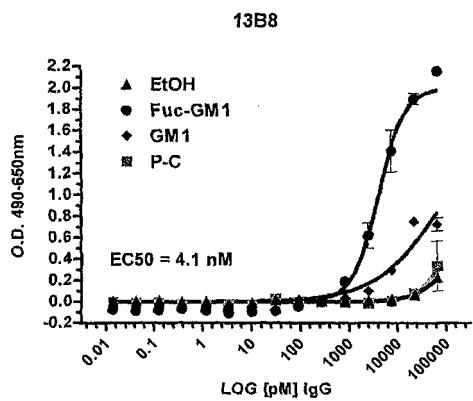
5B1



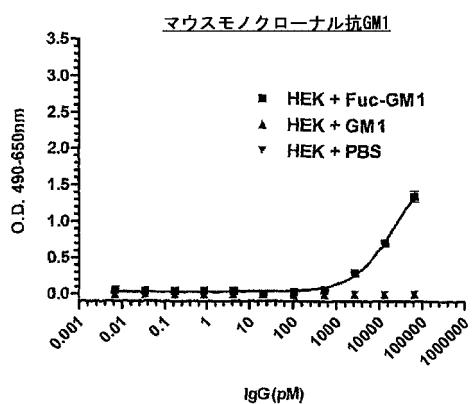
2.2



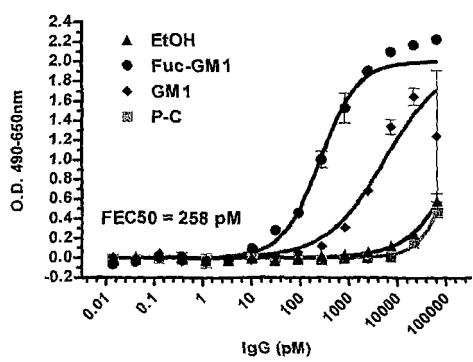
【図 9 C】



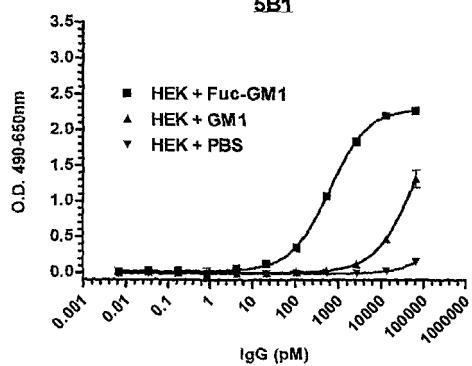
【図 10 A】



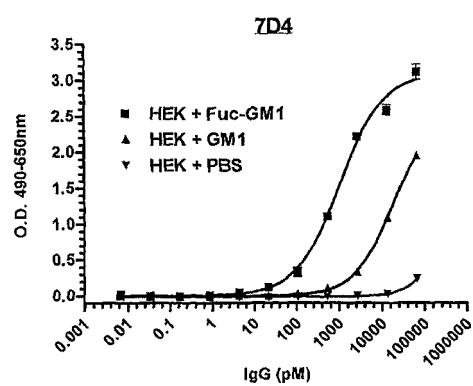
18D5



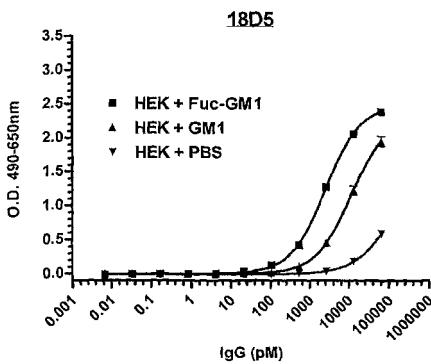
5B1



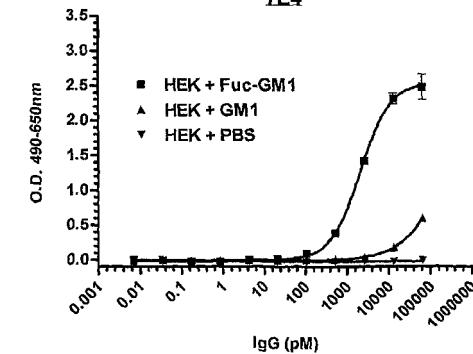
【図 10 B】



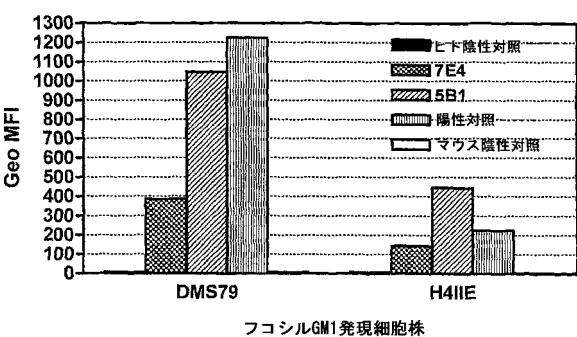
【図 10 C】



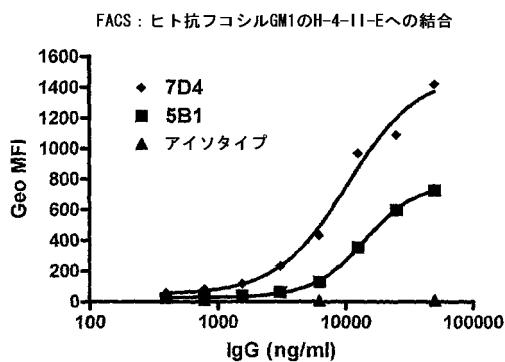
7E4



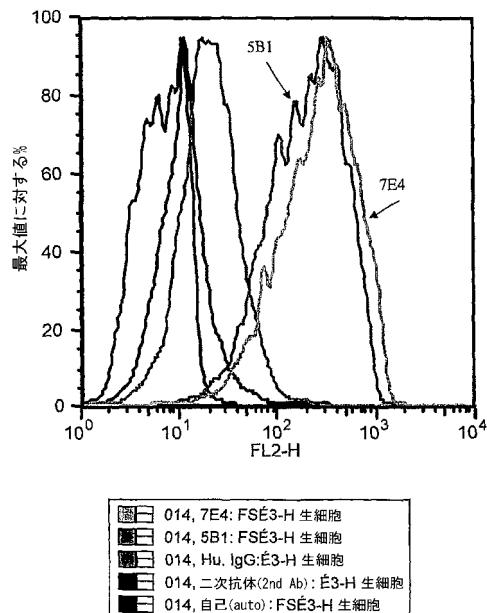
【図 11 A】



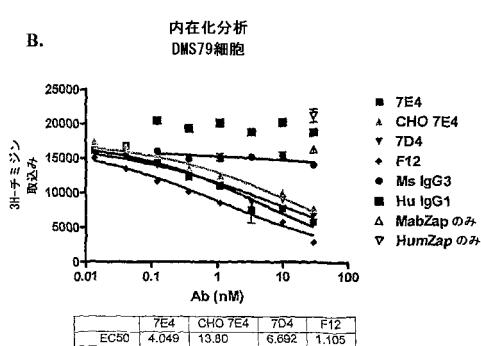
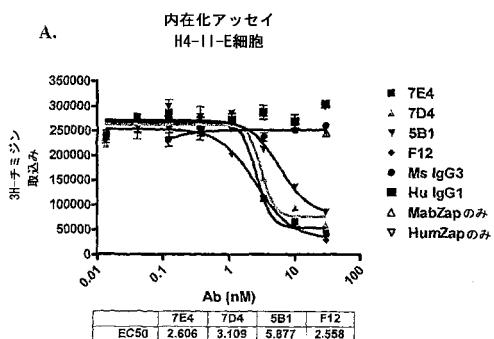
【図 1 1 B】



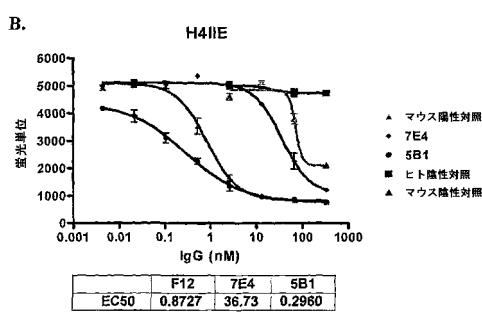
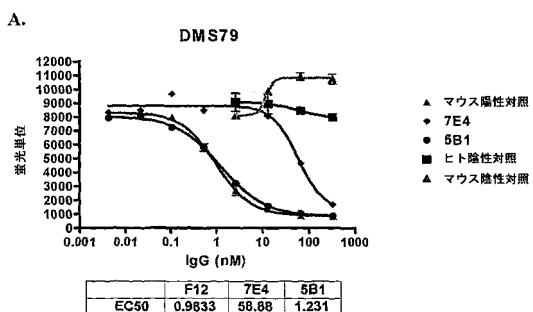
【図 1 1 C】



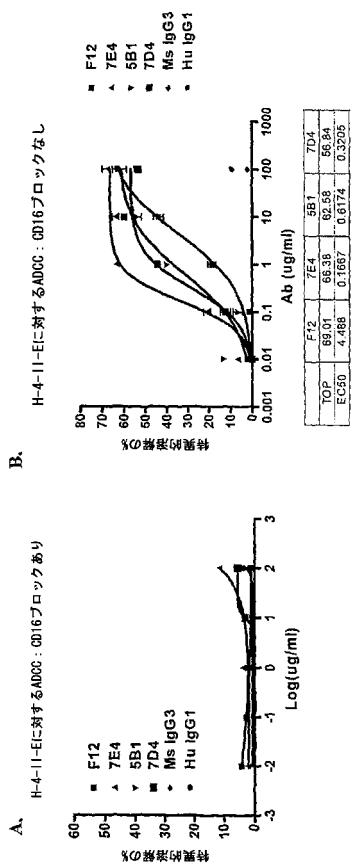
【図 1 2】



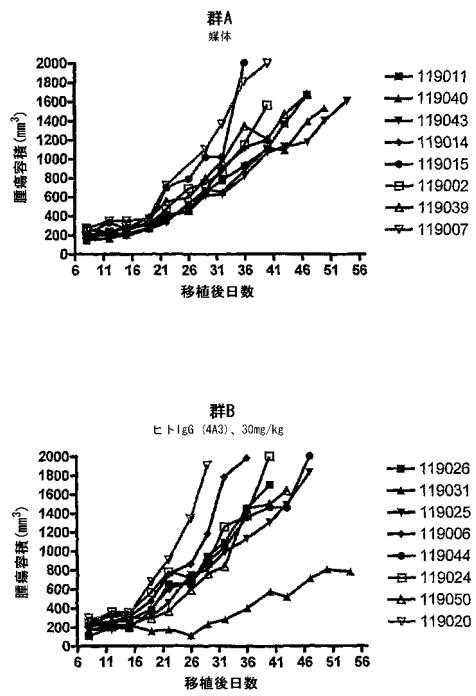
【図 1 3】



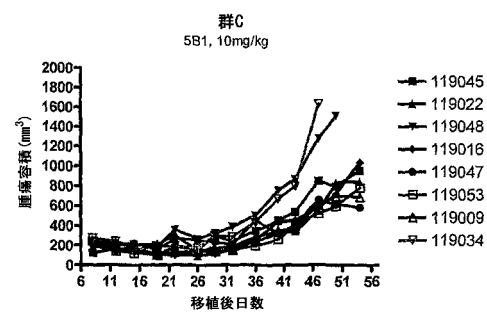
【図 14】



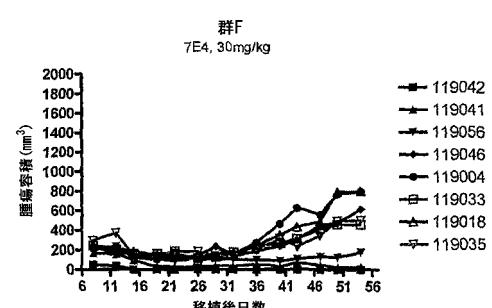
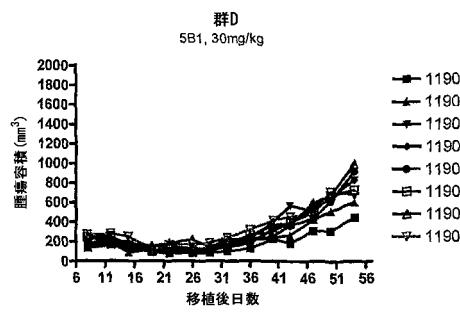
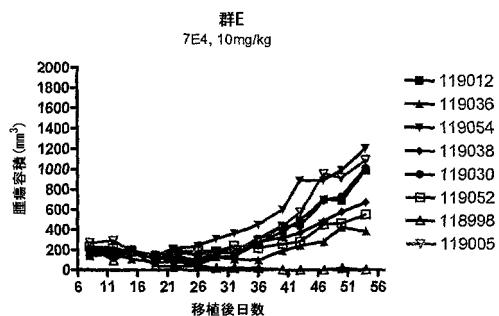
【図 15 A】



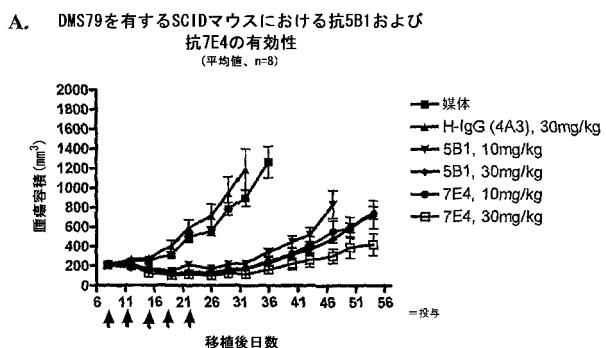
【図 15 B】



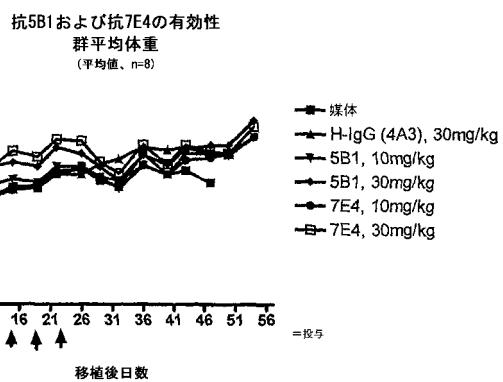
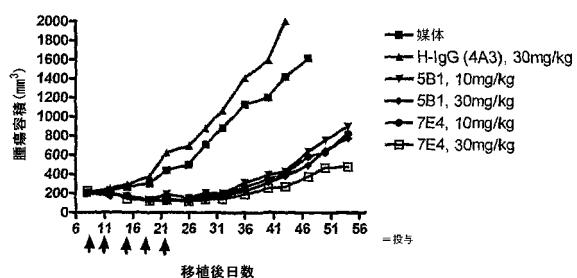
【図 15 C】



【図16】



【図17】

B. DMS79を有するSCIDマウスにおける抗5B1および抗7E4の有効性  
(中央値、n=8)

## 【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2009518050000001.app