

【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】

好ま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】0272

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0272】

【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 1 B】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 2 A】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 2 B】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 3 A】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 3 B】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 4 A】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 4 B】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 5 A】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 5 B】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 6 A】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 6 B】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_H3-48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_K 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 1 0】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 1 1】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 1 2】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⁺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 1 3】図13AおよびBは、ヒトモノ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 1 4】図14AおよびBは、ヒトモノ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 1 5】図15A～Cは、DMS79小細胞肺癌腫瘍細胞(フコシルGM1⁺)を移植された個々のSCID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200mm³であった。

【図 1 6】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 1 7】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 1 A】

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 E S G G G L V Q P G E S L  
      GAG GTC CAG CTG CTG CAG TCT GGG GGA GCC TTG GTG CAG COT GGG GAG TCC CTG  
  
                                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 AAG ATG AAC TGG  
  
                                CDR 2  
                                -----  
109     V R Q A P G X G L E W V S Y I S R S  
      GTT CGC CAG COT CCA GCG AAG CGA CTG GAA TCG GTT TCA TAC ATC AGT COT AGT  
  
                                CDR 2  
                                -----  
163     G R D I Y Y A D S Y K G R F T I S R  
      GGC COT CAG ACT TAC TAC GCA GAC TCT CTG AAG GCG CGA TTC ACC ATC TCC AGA  
  
                                CDR 3  
                                -----  
217     D K A F H S L Y L Q M N S L R D E C  
      GAT AAT GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GAC GAG GAC  
  
                                CDR 3  
                                -----  
271     T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y Y F C  
      ACC GGT GTA TAT TAC TGT GCG GGA ACT GTA ACG ACA TAC TAC TAC TAC TTC GGT  
                                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 CAG GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

【図 1 B】

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 P S S L S A S V G C R  
      GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA  
  
                                CDR 1  
                                -----  
55      V T I T C R A S Q C I S S W L A W Y  
      GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCG TGG TAC  
  
                                CDR 2  
                                -----  
109     Q Q K P E X A F R S L I Y A A S S L  
      CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA TCC AGT TTG  
  
                                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 CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAT TTC ACT  
  
                                CDR 3  
                                -----  
217     L T I S S L Q P E D P A T Y Y C Q Q  
      CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG COT GAA GAT TTC GCA ACT TAT TAC TGC CAA CAG  
  
                                CDR 3  
                                -----  
271     Y K S Y P D T F G G G T K V E I R  
      TAT AAT AGT TAC COT CCG ACT TTC GGC GGA GGS ACC AAG GTG GAG ATC AAA  
                                JK4
```

【図 2 A】

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 E S G G G L V Q P G E S L  
      GAG GTC CAG CTG CTG CAG TCT GGG GGA GCC TTG GTG CAG COT GGG GAG TCC CTG  
  
                                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 AAG ATG AAC TGG  
  
                                CDR 2  
                                -----  
109     V R Q A P G X G L E W V S Y I S R S  
      GTT CGC CAG COT CCA GCG AAG CGA CTG GAA TCG GTT TCA TAC ATC AGT COT AGT  
  
                                CDR 2  
                                -----  
163     G R D I Y Y A D S Y K G R F T I S R  
      GGC COT CAG ACT TAC TAC GCA GAC TCT CTG AAG GCG CGA TTC ACC ATC TCC AGA  
  
                                CDR 3  
                                -----  
217     D K A F H S L Y L Q M N S L R D E C  
      GAT AAT GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GAC GAG GAC  
  
                                CDR 3  
                                -----  
271     T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y Y F C H  
      ACC GGT GTA TAT TAC TGT GCG GGA ACT GTA ACG ACA TAC TAC TAC TTC GGT ATG  
                                D1-1  
                                |  
                                JH6b  
  
                                CDR 3  
                                -----  
325     D V W G H G T T V T V S S  
      GAC GTC TGG GGC CAG GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

【図 2 B】

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 C R  
      GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA  
  
                                CDR 1  
                                -----  
56      V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y  
      GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCG TGG TAC  
  
                                CDR 2  
                                -----  
110     Q Q K P E X A F R S L I Y A A S S L  
      CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA TCC AGT TTG  
  
                                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 CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAT TTC ACT  
  
                                CDR 3  
                                -----  
218     L T I S S L Q P E D P A T Y Y C Q Q  
      CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG COT GAA GAT TTC GCA ACT TAT TAC TGC CAA CAG  
  
                                CDR 3  
                                -----  
272     Y E S Y P D T F G G G T K V E I R  
      TAT AAT AGT TAC COT CCG ACT TTC GGC GGA GGS ACC AAG GTG GAG ATC AAA  
                                JK4
```

【図 3 A】

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

```
1   E V Q L V E S G G G L V Q P G E S L
    GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC ITG CTA CAG CCT GGG GAG TCC CTG

                                CDR1
55  R L S C V V S G F T F S R Y K M N W
    AGA CTC TCC TGT GGA GTC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGG CAT AAG ATG AAC TGG

                                CDR2
109 V R Q A P G K G I F W T S Y I S R S
    GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGA CTG GAA TGG ATT TCA TAC ATT AGT CST AGT

                                CDR2
163 G R D I Y Y A D S V K G R F T I S R
    GGT CGT GAC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

217 D N A K N S L Y L Q M S S L R D E D
    GAC AAT GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AGC AGC CTG AGA GAC GAG GAC

                                CDR3
271 T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y Y F G
    ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG GGA ACT GTA ACG ACA TAT TAT TAT TAC TTC GGT

                                CDR3
                                D1-1
325 M D V W G L G T T V T V S S
    ATG GAC GTC TGG GGC CTA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

【図 3 B】

抗フコシル GM1 7D4 VK

Vセグメント: VK1.15

Jセグメント: JK4

```
1   P I Q M T Q S P S S L S A S V G D R
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA

                                CDR1
55  V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y
    GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC TGG TAT

                                CDR2
109 Q Q K P E K A P K S L I Y A A S S L
    CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GGT GCA TCC AGT TCG

                                CDR2
163 C S G V F S R F S G S G S G T D F T
    CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAT TTC ACT

                                CDR3
217 L T I S C L Q P E D F A T Y Y C Q Q
    CTC ACC ATC AGC TGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCG ACT TAT TAC TGC CAA CAG

                                CDR3
271 Y H S Y P P T F G S G T K V E C K
    TAT AAT AGT TAC CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA

                                CDR3
                                JK4
```

【図 4 A】

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

```
1   E V Q L V E S G G G S V Q P G E S L
    GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TCG GTA CAG CCT GGG GAG TCC CTG

                                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 GGA GCC TCT GGA TTC ACC CTC AGT AGG TAC AAG ATG AAG TGG

                                CDR 2
109 V R Q A P G K G L E W V S Y I S R S
    GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGA CTG GAA TGG GTT TCA TAC ACT AGT CGT AGT

                                CDR 2
163 G R D I Y Y A D S V K G R F T I S R
    GGT CGT GAC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

217 D K A K N S L Y L Q M N S L R D E D
    GAC AAT GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GAC GAG GAC

                                CDR 3
271 T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y D F G
    ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG GGA ACT GTA ACG ACA TAC TAC TAC GAC TTC GGT

                                CDR 3
                                D1-1
325 M D V W G C G T T V T V S S
    ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

【図 4 B】

抗フコシル GM1 7E4 VK

Vセグメント: 1.15

Jセグメント: JK4

```
3   D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT CCA TCT GTA GGA GAC AGA

                                CDR 1
57  V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y
    GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC TGG TAT

                                CDR 2
111 Q Q K P E K A P K S L I Y A A S S L
    CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GGT GCA TCC AGT CTG

                                CDR 2
163 Q S G V F S R F S G S G S G T D F T
    CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAT TTC ACT

                                CDR 3
219 L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q
    CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGC CAA CAG

                                CDR 3
273 Y F S Y P P T F G G G T K V E I K
    TAT AAT AGT TAC CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA

                                CDR 3
                                JK4
```

【図 5 A】

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

```
1   E V Q L V E S G G G L V Q P S E S L
    GAG GTG CAG CTG CTC GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GAG TCC CTG

                                CDR1
55   R L S C V A S G F T L S E V K N N W
    AGA CTC TCG TGT GTA GGC TCT GGA TTC ACC CTC AGT AGG TAT AAG ATG AAC CGG

                                CDR2
109  V R Q A P G K G L E W I S Y I S R S
    GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGA CTG GAA TGG ATT TCA TAC ATC AGT CGT AGT

                                CDR2
163  G R D I Y Y A D S V K G R F T I S R
    GGT GGT GAC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC GGA TTC ACC ATC TCC AGA

                                CDR3
217  D K A K H S L Y L Q M H S S L R D R D
    GAC AAT GGC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG CGA GAC GAG GAC

                                CDR3
271  S A V Y Y C A G T V T T Y Y Y Y F G
    TCG GCT CTG TAT TAC TGT GGG GGA ACT GTA ACG ACA TAC TAC TAC TAC TTC GGT

                                CDR3
325  K D V W G Q G T T V T V S S
    ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

D1-1 → JH6b

【図 5 B】

抗フコシル GM1 13B8 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 CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA

                                CDR1
55   V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y
    GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GGC TGG TAT

                                CDR2
109  Q Q K P E K A P K S L I Y A A S S L
    CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA TCC AGT TTG

                                CDR2
163  Q S G V P S R F S G S G S G T D F T
    CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAT TTC ACT

                                CDR3
217  L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q
    CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGC CAA CAG

                                CDR3
271  Y N S Y P P T F G G G T K V E I K
    TAT AAT AGT TAC CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA

                                CDR3
                                JK4
```

【図 6 A】

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

```
1   E V Q L V E S G G G L V Q P S E S L
    GAG GTG CAG CTG CTC GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GAG TCC CTG

                                CDR1
55   R L S C V A S G F T F S R Y K M N W
    AGA CTC TCC TGT GTA GGC TCT GGA TTC ACC CTC AGT AGG TAT AAG ATG AAC TGG

                                CDR2
109  V R Q A P G K G L E W I S Y I S R S
    GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGA CTG GAA TGG ATT TCA TAC ACT AGT CGT AGT

                                CDR2
163  G R D I Y Y A D S V K G R F T I S R
    GGT GGT GAC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC GGA TTC ACC ATC TCC AGA

                                CDR3
217  D K A K N S L Y L Q M H S S L R D E D
    GAC AAT GGC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AGC AGC CTG AGA GAC GAG GAC

                                CDR3
271  T A V Y Y C A G T V T T Y Y Y Y F G
    ACG GCT CTG TAT TAC TGT GGG GGA ACT GTA ACG ACA TAT TAT TAT TAC TTC GGT

                                CDR3
325  K D V W G L G T T V T V S S
    ATG GAC GTC TGG GGC CTA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

D1-1 → JH6b

【図 6 B】

抗フコシル GM1 3C4 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 CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA

                                CDR1
55   V T I T C R A S Q G I S S W L A W Y
    GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GGC TGG TAT

                                CDR2
109  Q Q K P E S A P E S L I Y A A S S L
    CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA TCC AGT CTG

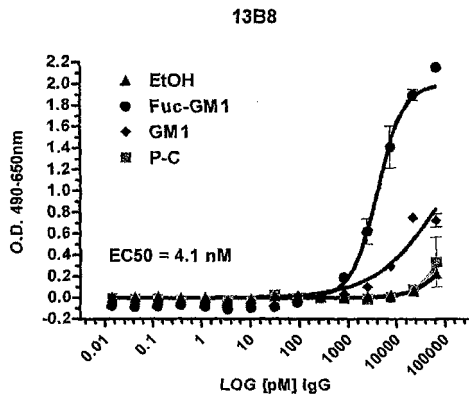
                                CDR2
163  Q S G V P S R F S G S G S G T D F T
    CAA AGT GGC GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGC ACA GAT TTC ACT

                                CDR3
217  L T I S C L Q P E D F A T Y Y C Q Q
    CTC ACC ATC AGC TGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCG ACT TAT TAC TGC CAA CAG

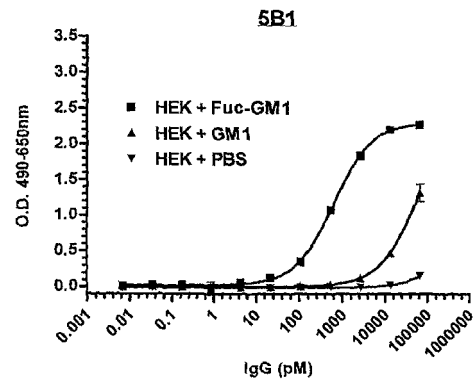
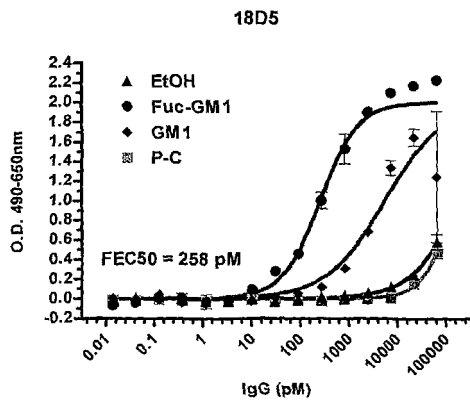
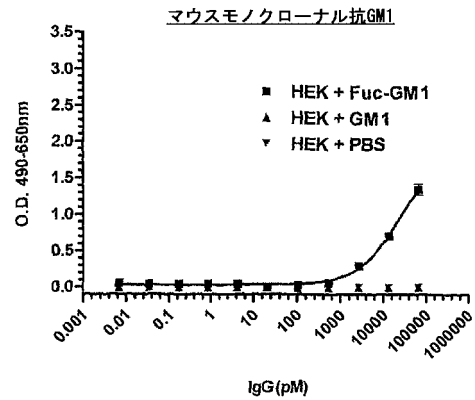
                                CDR3
271  Y K S Y P P T F G G G T K V E I K
    TAT AAT AGT TAC CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA

                                CDR3
                                JK4
```

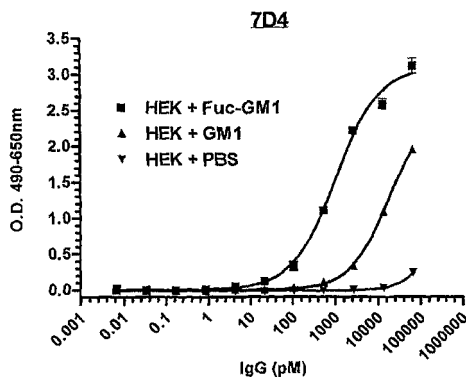

【図 9 C】



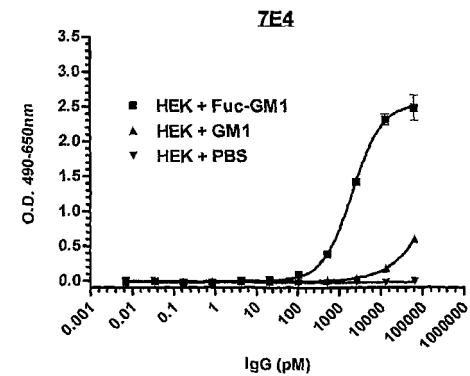
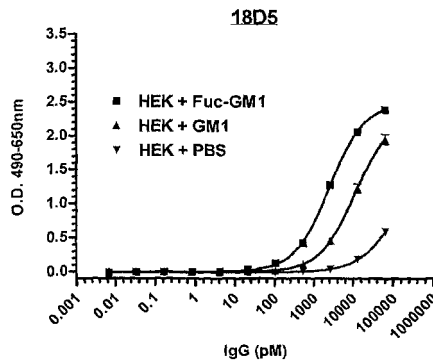
【図 10 A】



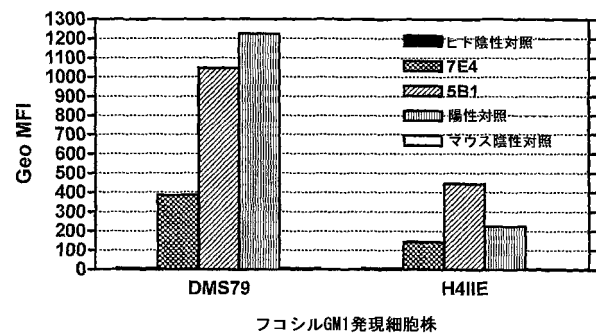
【図 10 B】



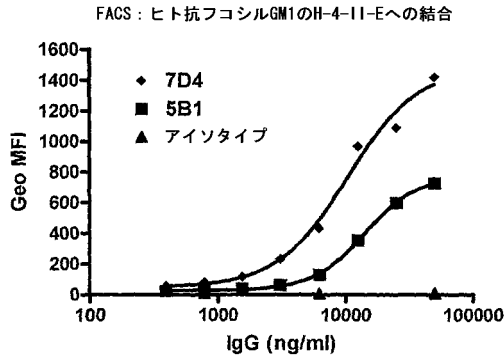
【図 10 C】



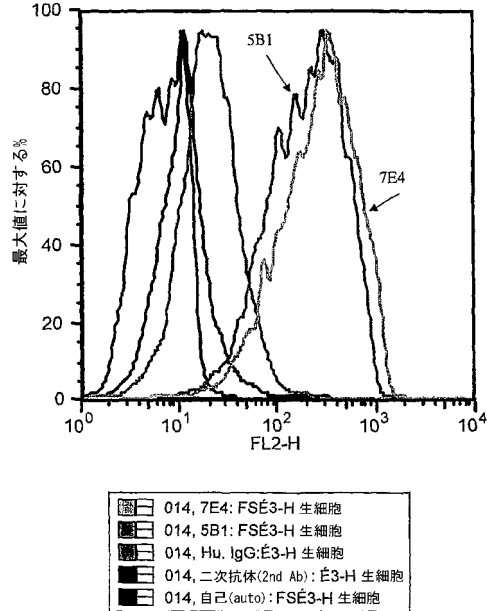
【図 11 A】



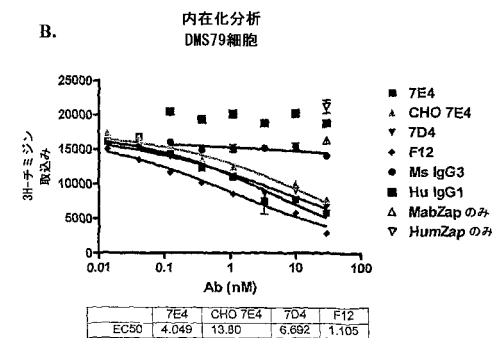
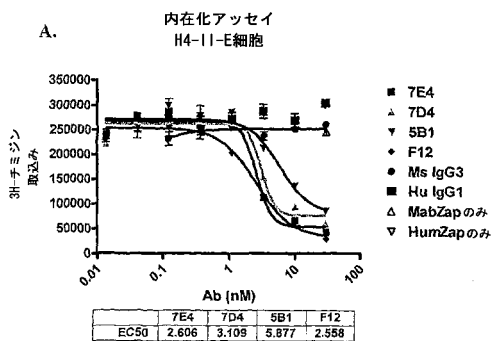
【図 1 1 B】



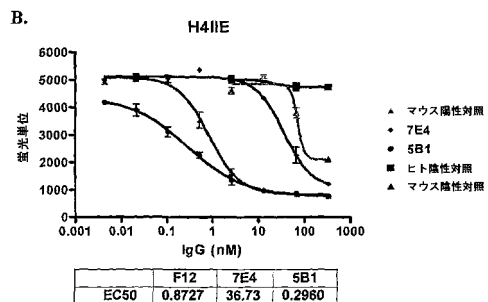
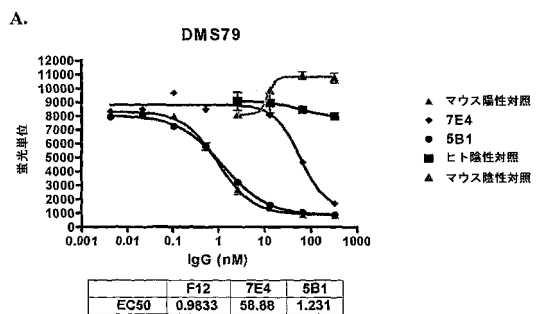
【図 1 1 C】



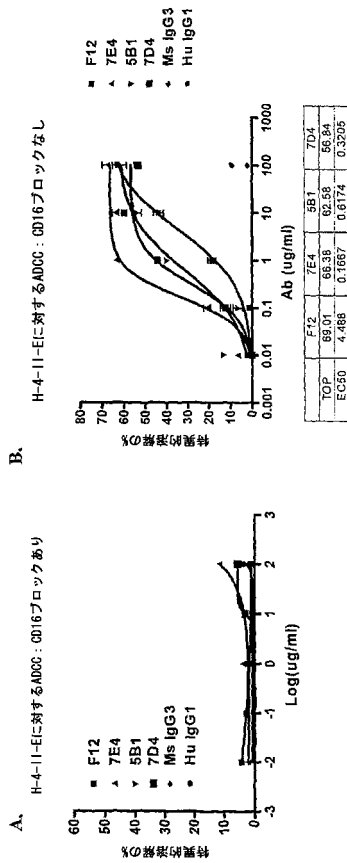
【図 1 2】



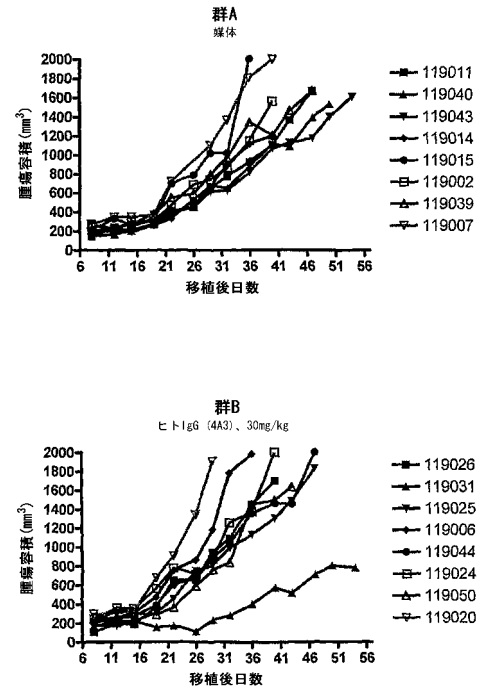
【図 1 3】



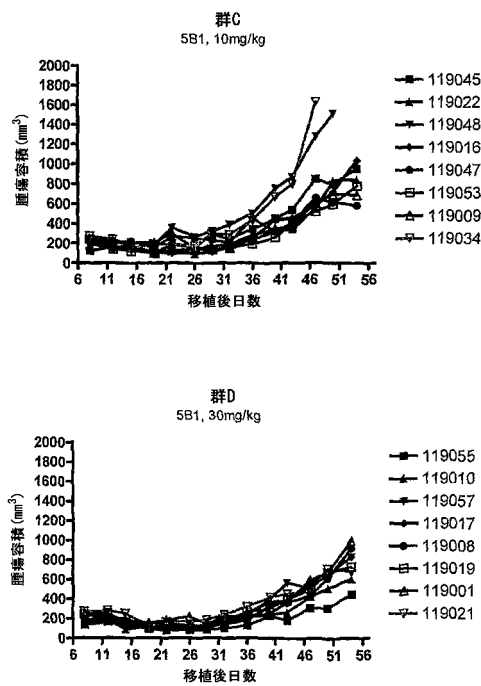
【図 1 4】



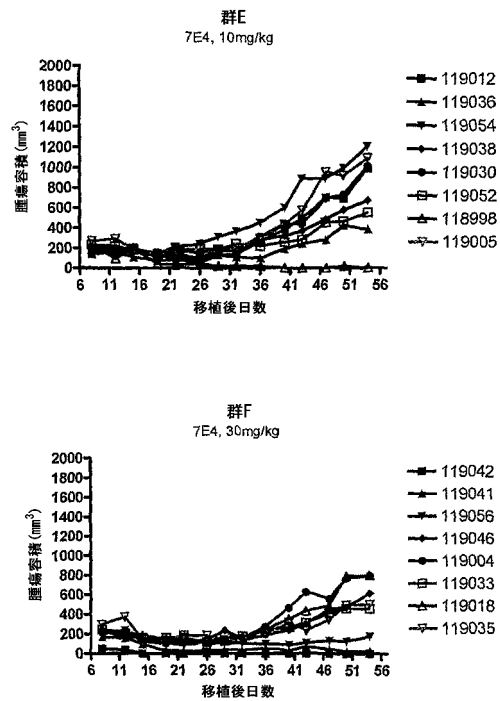
【図 1 5 A】



【図 1 5 B】

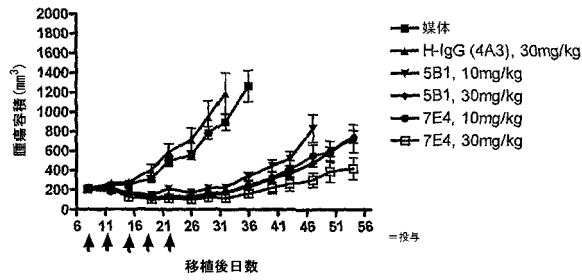


【図 1 5 C】



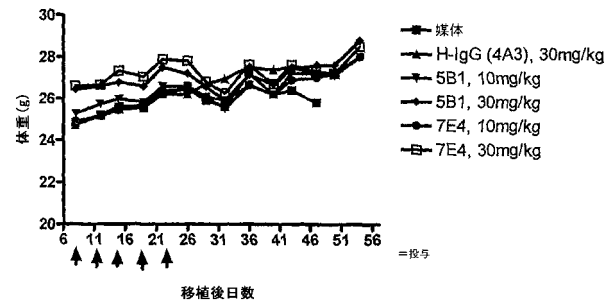
【図 16】

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

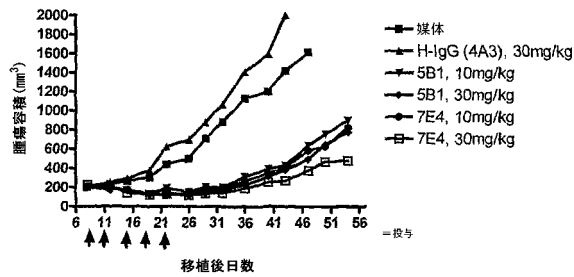


【図 17】

抗5B1および抗7E4の有効性
群平均体重
(平均値、n=8)



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