(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-504923
(P2024-504923A)
(43)公表日　令和6年2月2日(2024.2.2)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/62	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	4B065
C07K 16/28	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA	4C084
C07K 16/46	*(2006.01)*	C07K	16/46		4C085
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13		4H045
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全273頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-541711(P2023-541711)
(86)(22)出願日　令和4年1月11日(2022.1.11)
(85)翻訳文提出日　令和5年8月29日(2023.8.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/012049
(87)国際公開番号　WO2022/150788
(87)国際公開日　令和4年7月14日(2022.7.14)
(31)優先権主張番号　63/135,884
(32)優先日　令和3年1月11日(2021.1.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/136,098
(32)優先日　令和3年1月11日(2021.1.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　PCT/US2021/044858
最終頁に続く

(71)出願人　522232064
シンセカイン インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ９４０２５ カリフォルニア州 メンロ パーク オブライエン ドライブ １５０５ スイート ディー
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　受容体ペア形成に関する組成物および方法

(57)【要約】
IL10Rα およびIL2Rγ に結合し、抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質が、本明細書において提供される。

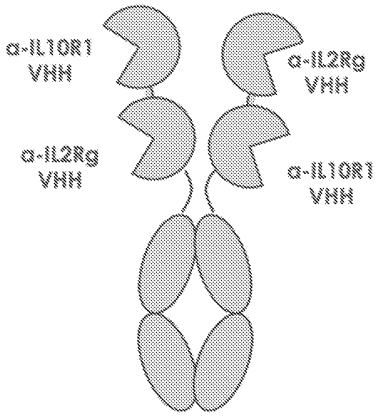
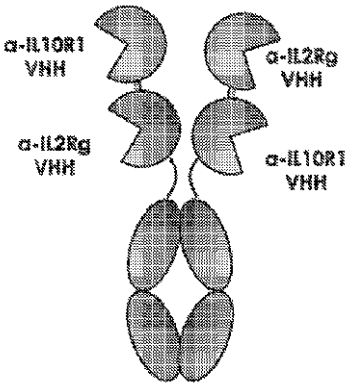


FIG. 1A



【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質であって、
（A）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:1またはSEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（B）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:5またはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（C）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:9またはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、

およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（D）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（E）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:268のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID

NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（F）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:21またはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む、
前記IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項２】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、
（1）SEQ ID NO:1、5、9、13、1、および21のいずれか1つの配列を有する相補性決定領域1（CDR1）；
（2）SEQ ID NO:2、6、10、14、18、および22のいずれか1つの配列を有するCDR2；ならびに
（3）SEQ ID NO:3、7、11、15、19、および23のいずれか1つの配列を有するCDR3
を含む、請求項1記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項３】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR235、DR236、DR237、DR239、DR240、およびDR241からなる群より選択される抗IL10Rα V_HH抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、請求項1または2記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

【請求項４】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR235（SEQ ID NO:4）、DR236（SEQ ID NO:8）、DR237（SEQ ID NO:12）、DR239（SEQ ID NO:16）、DR240（SEQ ID NO:20）、およびDR241（SEQ ID NO:24）のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％の同一性を有する配列を含む、請求項1～3のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項５】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、
（1）SEQ ID NO:25、29、33、37、41、および45のいずれか1つの配列を有する相補性決定領域1（CDR1）；
（2）SEQ ID NO:26、30、34、38、42、および46のいずれか1つの配列を有するCDR2；ならびに
（3）SEQ ID NO:27、31、35、39、43、および47のいずれか1つの配列を有するCDR3
を含む、請求項1～4のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項６】
前記抗IL2Rγ V_HH抗体が、DR229、DR230、DR231、DR232、DR233、およびDR234からなる群より選択される抗IL2Rγ V_HH抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、請求項1～5のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項７】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR229（SEQ ID NO:28）、DR230（SEQ ID NO:32）、DR231（SEQ ID NO:36）、DR232（SEQ ID NO:40）、DR233（SEQ ID NO:44）、およびDR234（SEQ ID NO:48）のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％の同一性を有する配列を含む、請求項1～6のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項８】
前記抗IL10Rα V_HH抗体がN末端にあり、かつ前記抗IL2Rγ V_HH抗体がC末端にある、請求項1～7のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項９】
SEQ ID NO:49～59のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％の同一性を有する配列を含む、請求項8記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１０】
前記抗IL2Rγ V_HH抗体がN末端にあり、かつ前記抗IL10Rα V_HH抗体がC末端にある、請求項1～7のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１１】
SEQ ID NO:60および61のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％の同一性を含む、請求項10記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１２】
前記抗IL10Rα V_HH抗体と前記抗IL2Rγ V_HH抗体とが、ペプチドリンカーによってつなぎ合わされている、請求項1～11のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１３】
前記ペプチドリンカーが、1～50アミノ酸を含む、請求項12記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１４】
SEQ ID NO:49～61または96～179のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を有する配列を含み、任意でHHHHHH配列を含まない、請求項1記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１５】

Fcポリペプチドまたは Fcドメインにコンジュゲートされている、請求項1～14のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

【請求項１６】

前記Fcポリペプチドまたは Fcドメインが、IgG1、IgG2、IgG3、または IgG4由来である、請求項15記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

【請求項１７】

SEQ ID NO:556または SEQ ID NO:558を含む、請求項16記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

【請求項１８】

PEG化されている、請求項1～15のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

【請求項１９】

抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質であって、IgG1、IgG2、IgG3、または IgG4由来のFcポリペプチドまたは Fcドメインに連結されている、前記IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

【請求項２０】

式#1の第1のポリペプチド：

抗IL10Rα V_HH抗体-$L1_a$-UH1-Fc1　[1]

および式#2の第2のポリペプチド：

抗IL2Rγ V_HH抗体-$L2_b$-UH2-Fc2　[2]

を含む、ヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアであって、式中、

・L1および L2が、GSAリンカーであり、かつaおよびbが、0（不在）または1（存在）から独立して選択され；

・UH1および UH2が各々、任意でアミノ酸置換C220S（EUナンバリング）を含む、IgG1、IgG2、IgG3、および IgG4上部ヒンジからなる群より独立して選択されるヒト免疫グロブリンの上部ヒンジドメインであり；

・Fc1が、IgG1、IgG2、IgG3、および IgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、および CH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc2とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、かつ

・FC2が、IgG1、IgG2、IgG3、および IgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、および CH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc1とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、ならびに

式1のポリペプチドと式2のポリペプチドとが、少なくとも1つの鎖間ジスルフィド結合によって連結され、ならびに

（A）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:1または SEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、および SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体が、

i）SEQ ID NO:25もしくは SEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、および SEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくは SEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、および SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくは SEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、および SEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（B）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:5またはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（C）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:9またはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（D）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体が、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（E）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:268のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体が、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（F）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:21またはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（G）該抗IL10Rα V_HH抗体が、
表10の一列における任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；
表10の一列における任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および
表10に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3
を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
表11または表12に列記される任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；
表11または表12に列記される任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および
表11または表12に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3
を含む、
前記ヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア。
【請求項２１】
請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項

20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアをコードする、単離された核酸。

【請求項２２】

請求項21記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項２３】

請求項22記載のベクターを含む、単離された宿主細胞。

【請求項２４】

請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項２５】

その必要がある対象において新生物疾患を処置する方法であって、請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア、または請求項24記載の薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法。

【請求項２６】

前記対象に対する補助因子の投与をさらに含む、請求項25記載の方法。

【請求項２７】

前記補助因子が、化学療法剤、抗体、免疫チェックポイント調節因子、TIL、CAR-T細胞、および物理的方法からなる群より選択される、請求項26記載の方法。

【請求項２８】

前記新生物疾患が、腺腫、線維腫、血管腫、過形成、異型、化生、異形成、癌腫、白血病、乳がん、肉腫、白血病、リンパ腫、泌尿生殖器がん、卵巣がん、尿道がん、膀胱がん、前立腺がん、消化器がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肺がん；骨髄腫；膵臓がん；肝臓がん；腎臓がん；内分泌がん；皮膚がん；神経膠腫、神経芽腫、星細胞腫、骨髄異形成障害；子宮頸部上皮内癌；腸ポリープ症；口腔白板症；組織球症、ケロイド瘢痕を含む過剰増殖性瘢痕、呼吸器系癌、消化器系癌、泌尿生殖器系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系癌、黒色腫、腺癌、骨髄増殖性新生物、好酸球増加を伴う骨髄性およびリンパ性障害、骨髄増殖性/骨髄異形成新生物、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病および関連する前駆新生物、ならびに系統が不明瞭な急性白血病、前骨髄性白血病（APML）、急性骨髄性白血病（AML）および慢性骨髄性白血病（CML）、前駆リンパ性新生物、成熟B細胞新生物、成熟T細胞新生物、ホジキンリンパ腫、ならびに免疫不全関連リンパ増殖性障害、 B系統リンパ芽球性白血病（ALL）およびT系統ALLを含むリンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、ヘアリー細胞白血病（HLL）、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびそのバリアント、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、大型顆粒リンパ球性白血病（LGF）、ホジキン病、ならびにリード-ステンベルグ（Reed-Stemberg）病を含むが、それらに限定されない）からなる群より選択される、請求項25～27のいずれか一項記載の方法。

【請求項２９】

その必要がある対象において自己免疫性または炎症性の疾患、障害、または状態を処置する方法であって、請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア、または請求項24記載の薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法。

【請求項３０】

コルチコステロイド、ヤヌスキナーゼ阻害剤、カルシニューリン阻害剤、mTor阻害剤、IMDH阻害剤、生物製剤、ワクチン、および治療用抗体からなる群より選択される1つまたは複数の補助因子を投与する工程をさらに含む、請求項29記載の方法。

【請求項３１】
前記治療用抗体が、BLyS、CD11a、CD20、CD25、CD3、CD52、IgEIL12/IL23、IL17a、IL1β、IL4Rα、IL5、IL6R、インテグリン-α4β7、RANKL、TNFα、VEGF-A、およびVLA-4からなる群より選択されるタンパク質に結合する抗体である、請求項30記載の方法。
【請求項３２】
前記疾患、障害、または状態が、ウイルス感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染症、HTLV、臓器拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性甲状腺疾患、多発性硬化症、アレルギー、喘息、アルツハイマー病を含む神経変性疾患、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、糖尿病、軟骨炎症、関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性ライター症候群、SEA症候群、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、小関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身型関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、ライター症候群、SEA症候群、乾癬、乾癬性関節炎、皮膚炎（湿疹）、剥離性皮膚炎またはアトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、ばら色粃糠疹、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚症、角皮症、皮膚疾患、円形脱毛症、壊疽性膿皮症、白斑、類天疱瘡、蕁麻疹、汗孔角化症、関節リウマチ；脂漏性皮膚炎、日光皮膚炎；脂漏性角化症、老人性角化症、光線性角化症、光線誘発性角化症、毛包性角化症；尋常性ざ瘡；ケロイド；母斑；いぼ、コンジローマ、または尖圭コンジローマを含む疣贅、およびヒト乳頭腫ウイルス（HPV）感染症から選択される、請求項29～31のいずれか一項記載の方法。
【請求項３３】
貧血を引き起こさない、請求項25～32のいずれか一項記載の方法。
【請求項３４】
第1の細胞型の1つまたは複数において、第2の細胞型の1つまたは複数を上回って活性を選択的に誘導する方法であって、第1の細胞型および第2の細胞型の両方を含む細胞の集団を、請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアと接触させ、それによって、第1の細胞型の1つまたは複数において、第2の細胞型の1つまたは複数を上回って活性を選択的に誘導する工程を含む、前記方法。
【請求項３５】
前記第1の細胞型が、$CD4^+$ T細胞である、請求項34記載の方法。
【請求項３６】
前記第1の細胞型が、$CD8^+$ T細胞である、請求項34または35記載の方法。
【請求項３７】
前記第2の細胞型が、NK細胞である、請求項34～36のいずれか一項記載の方法。
【請求項３８】
前記第2の細胞型が、B細胞である、請求項34～37のいずれか一項記載の方法。
【請求項３９】
前記第2の細胞型が、単球である、請求項34～38のいずれか一項記載の方法。
【請求項４０】
前記第1の細胞型が、$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、B細胞、および/またはNK細胞である、請求項34記載の方法。
【請求項４１】
前記第2の細胞型が、単球である、請求項34または39記載の方法。
【請求項４２】
前記第1の細胞型の活性が、前記第2の細胞型の活性よりも少なくとも1.2倍大きい、請求項34～41のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連特許出願の相互参照
本特許出願は、２０２１年1月11日に出願された米国特許仮出願第63/136,098号；２０２１年1月11日に出願された米国特許仮出願第63/135,884号、および２０２１年8月6日に出願されたPCT特許出願第PCT/US2021/044858号の優先権の恩典を主張し、その各々は、参照により組み入れられる。
【背景技術】
【０００２】
開示の背景
IL10のIL10受容体（IL10R）に対する結合は、様々な細胞型に対して免疫抑制効果および免疫刺激効果の両方を誘発することができる。IL10は、他の要因の中でも、様々な細胞型上のIL10Rの存在に起因する多様な機構によって、多数の有害なかつ望ましくない効果を引き起こすことができる。
【０００３】
抗炎症性サイトカインであるインターロイキン-10（IL-10）は、ヒトサイトカイン合成阻害因子（CSIF）としても知られ、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24（Mda-7）、およびIL-26、インターフェロン（IFN-α、-β、-γ、-δ、-ε、-κ、-Ω、および-τ）、ならびにインターフェロン様分子（リミチン、IL-28A、IL-28B、およびIL-29）を含むサイトカインのセットである、タイプ（クラス）-2サイトカインとして分類される。ヒトIL-10は、37 kDaの分子量を有するホモ二量体であり、各々の18.5 kDa単量体は、178個のアミノ酸を含み、その最初の18個は、シグナルペプチドを含み、2つの分子内ジスルフィド結合を形成する2個のシステイン残基を含む。II型サイトカイン受容体であるIL-10受容体は、α（IL10Ra）およびβ（IL10Rb）サブユニットからなり、それらはまた、それぞれR1およびR2とも呼ばれる。受容体の活性化には、αおよびβの両方に対する結合が必要である。IL-10ポリペプチドの一方のホモ二量体が、αに結合し、同じIL-10ポリペプチドのもう一方のホモ二量体が、βに結合する。
【０００４】
IL-10は、T細胞、B細胞、マクロファージ、および抗原提示細胞（APC）に対する作用を通して、免疫制御および炎症において多面的な効果を示す。IL-10は、肥満細胞によって産生され、これらの細胞がアレルギー反応の部位で有する炎症効果を打ち消す。IL-10は、主にマクロファージにおいて発現されるが、発現はまた、活性化T細胞、B細胞、肥満細胞、および単球においても検出されている。IL-10は、活性化単球および活性化マクロファージにおけるIL-1α、IL-1β、IL-6、IL8、TNFα、GM-CSF、およびG-CSFの発現を阻害することによって免疫応答を抑制することができ、またNK細胞によるIFN-γ産生も抑制する。IL10は、NF-κB活性を遮断することができ、JAK-STATシグナル伝達経路の制御に関与する。
【０００５】
IL2は、抗原活性化T細胞によって産生される多能性サイトカインである。IL2は、免疫系に対して広範囲の効果を発揮し、免疫の活性化、抑制、および恒常性の両方の制御において重要な役割を果たす。IL2は、活性化Tリンパ球の増殖および拡大を促進し、ナイーブT細胞の増殖および活性化を誘導し、B細胞の増殖を強化し、ならびにNK細胞の増殖および拡大を促進する。ヒトインターロイキン2（IL2）は、133アミノ酸の4αヘリックスバンドルのサイトカインである。IL2は、IL2、IL-4、IL-7、IL9、IL-15、およびIL21を含むサイトカインのIL2ファミリーのメンバーである。
【０００６】
IL2は、以下の3つの異なる細胞表面タンパク質との相互作用を通して、哺乳動物免疫細胞に対してその効果を発揮する：（1）CD25（IL2受容体アルファ、IL2Rα、p55とも呼ばれる）、CD122（インターロイキン-2受容体ベータ、IL2Rβ、IL15Rβ、およ

びp70-75とも呼ばれる）、ならびにCD132（インターロイキン2受容体ガンマ、IL2Rγ；またはIL2受容体ファミリーにおける他の多量体受容体の構成要素であるため、共通ガンマ鎖とも呼ばれる）。「低親和性」CD25 IL2受容体に加えて、以下の2つの追加のIL2受容体複合体が特徴決定されている：（a）CD122およびCD132を含む「中間親和性」二量体IL2受容体（「IL2Rβγ」とも呼ばれる）、ならびに（b）CD25、CD122、およびCD132タンパク質を含む「高親和性」三量体IL2受容体複合体（「IL2Rαβγ」とも呼ばれる）。hIL2は、中間親和性CD122/CD132（IL2βγ）受容体複合体に対しておよそ10^{-9}MのKdを有する。hIL2は、高IL2親和性受容体複合体に対しておよそ10^{-11}MのKdを有する。

【０００７】

CD132は、高親和性IL2受容体のサブユニットを形成することに加えて、1型サイトカイン受容体であり、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、およびIL21に対する受容体複合体によって共有され、したがって、文献において「共通」ガンマ鎖と呼ばれている。ヒトCD132（hCD132）は、22アミノ酸のN末端シグナル配列を含む、369アミノ酸のプレタンパク質として発現される。アミノ酸23～262（成熟タンパク質のアミノ酸1～240）は、細胞外ドメインに対応し、アミノ酸263～283（成熟タンパク質のアミノ酸241～262）は、21アミノ酸の膜貫通ドメインに対応し、およびアミノ酸284～369（成熟タンパク質のアミノ酸262～347）は、細胞内ドメインに対応する。hCD132は、UniProtKBデータベースでエントリーP31785として参照される。ヒトCD132の核酸配列およびタンパク質配列は、それぞれ、Genbankアクセッション番号：NM_000206およびNP_000197として見出され得る。

【発明の概要】

【０００８】

開示の概要

1つの局面において、抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質が、本明細書において提供される。

【０００９】

いくつかの態様において、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、抗IL10Rα VHH抗体および抗IL2Rγ VHH抗体を含み、ここで、

（A）該抗IL10Rα VHH抗体は、SEQ ID NO:1またはSEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ VHH抗体は、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（B）該抗IL10Rα VHH抗体は、SEQ ID NO:5またはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ VHH抗体は、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（C）該抗IL10Rα VHH抗体は、SEQ ID NO:9またはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ VHH抗体は、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（D）該抗IL10Rα VHH抗体は、SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ VHH抗体は、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（E）該抗IL10Rα VHH抗体は、SEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:268のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ VHH抗体は、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（F）該抗IL10Rα VHH抗体は、SEQ ID NO:21またはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ VHH抗体は、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR

3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む。

【００１０】

いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体は、（1）SEQ ID NO:1、5、9、13、1、および21のいずれか1つの配列を有する相補性決定領域1（CDR1）；（2）SEQ ID NO:2、6、10、14、18、および22のいずれか1つの配列を有するCDR2；ならびに（3）SEQ ID NO:3、7、11、15、19、および23のいずれか1つの配列を有するCDR3、を含む。

【００１１】

いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体は、DR235、DR236、DR237、DR239、DR240、およびDR241からなる群より選択される抗IL10Rα V_HH抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む。いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体は、DR235（SEQ ID NO:4）、DR236（SEQ ID NO:8）、DR237（SEQ ID NO:12）、DR239（SEQ ID NO:16）、DR240（SEQ ID NO:20）、およびDR241（SEQ ID NO:24）のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を有する配列を含む。

【００１２】

いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体は、（1）SEQ ID NO:25、29、33、37、41、および45のいずれか1つの配列を有する相補性決定領域1（CDR1）；（2）SEQ ID NO:26、30、34、38、42、および46のいずれか1つの配列を有するCDR2；ならびに（3）SEQ ID NO:27、31、35、39、43、および47のいずれか1つの配列を有するCDR3、を含む。

【００１３】

いくつかの態様において、抗IL2Rγ V_HH抗体は、DR229、DR230、DR231、DR232、DR233、およびDR234からなる群より選択される抗IL2Rγ V_HH抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む。いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体は、DR229（SEQ ID NO:28）、DR230（SEQ ID NO:32）、DR231（SEQ ID NO:36）、DR232（SEQ ID NO:40）、DR233（SEQ ID NO:44）、およびDR234（SEQ ID NO:48）のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を有する配列を含む。

【００１４】

本局面のいくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体はN末端にあり、かつ抗IL2Rγ V_HH抗体はC末端にある。ある特定の態様において、結合タンパク質は、SEQ ID NO:49～59のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を有する配列を含む。

【００１５】

他の態様において、抗IL2Rγ V_HH抗体はN末端にあり、かつ抗IL10Rα V_HH抗体はC末端にある。いくつかの態様において、結合タンパク質は、SEQ ID NO:60および61のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有する配列を含む。

【００１６】

いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体と抗IL2Rγ V_HH抗体とは、ペプチドリンカーによってつなぎ合わされている。ある特定の態様において、ペプチドリンカーは、1～50アミノ酸を含む。

【００１７】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、SEQ ID NO:49～61または96～179のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有する配列を含み、任意でHHHHHH配列を含まない。

【００１８】

本局面のいくつかの態様において、結合タンパク質は、Fcポリペプチドまたは Fcドメインにコンジュゲートされている。いくつかの態様において、Fcポリペプチドまた はFcドメインは、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来である。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、SEQ ID NO:556またはSEQ ID NO:558を含む。他の態様において、結合タンパク質は、PEG化されている。

【００１９】

また、抗IL10Rα VHH抗体および抗IL2Rγ VHH抗体を含む、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質が提供され、該IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来のFcポリペプチドまたはFcドメインに連結されている。

【００２０】

また、式#1の第1のポリペプチド：

抗IL10Rα V_HH抗体-$L1_a$-UH1-Fc1　[1]

および式#2の第2のポリペプチド：

抗IL2Rγ V_HH抗体-$L2_b$-UH2-Fc2　[2]

を含む、ヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアも提供され、式中、

・L1およびL2は、GSAリンカーであり、かつaおよびbは、0（不在）または1（存在）から独立して選択され；

・UH1およびUH2は各々、任意でアミノ酸置換C220S（EUナンバリング）を含む、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4上部ヒンジからなる群より独立して選択されるヒト免疫グロブリンの上部ヒンジドメインであり；

・Fc1は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc2とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、かつ

・FC2は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc1とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、ならびに

式1のポリペプチドと式2のポリペプチドとは、少なくとも1つの鎖間ジスルフィド結合によって連結され、ならびに

（A）該抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:1またはSEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体は、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（B）該抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:5またはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体は、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（C）該抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:9またはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体は、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（D）該抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体は、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（E）該抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:268のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体は、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（F）該抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:21またはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体は、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（G）該抗IL10Rα V_HH抗体は、

表10の一列における任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；

表10の一列における任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および

表10に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3

を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体は、

表11または表12に列記される任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；

表11または表12に列記される任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ

酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および
表11または表12に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3
を含む。

【００２１】

別の局面において、本開示は、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質またはヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアをコードする、単離された核酸を提供する。

【００２２】

別の局面において、本開示は、本明細書に記載される核酸を含む、発現ベクターを提供する。

【００２３】

別の局面において、本開示は、本明細書に記載される核酸を含むベクターを含む、単離された宿主細胞を提供する。

【００２４】

別の局面において、本開示は、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質またはヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

【００２５】

別の局面において、本開示は、その必要がある対象において新生物疾患を処置する方法であって、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質もしくはヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア、または本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質もしくはヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法を提供する。

【００２６】

いくつかの態様において、方法は、対象に対する補助因子の投与をさらに含む。いくつかの態様において、補助因子は、化学療法剤、抗体、免疫チェックポイント調節因子、TIL、CAR-T細胞、および物理的方法からなる群より選択される。

【００２７】

本局面のいくつかの態様において、新生物疾患は、腺腫、線維腫、血管腫、過形成、異型、化生、異形成、癌腫、白血病、乳がん、肉腫、白血病、リンパ腫、泌尿生殖器がん、卵巣がん、尿道がん、膀胱がん、前立腺がん、消化器がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肺がん；骨髄腫；膵臓がん；肝臓がん；腎臓がん；内分泌がん；皮膚がん；神経膠腫、神経芽腫、星細胞腫、骨髄異形成障害；子宮頸部上皮内癌；腸ポリープ症；口腔白板症；組織球症、ケロイド瘢痕を含む過剰増殖性瘢痕、呼吸器系癌、消化器系癌、泌尿生殖器系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系癌、黒色腫、腺癌、骨髄増殖性新生物、好酸球増加を伴う骨髄性およびリンパ性障害、骨髄増殖性/骨髄異形成新生物、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病および関連する前駆新生物、ならびに系統が不明瞭な急性白血病、前骨髄性白血病（APML）、急性骨髄性白血病（AML）および慢性骨髄性白血病（CML）、前駆リンパ性新生物、成熟B細胞新生物、成熟T細胞新生物、ホジキンリンパ腫、および免疫不全関連リンパ増殖性障害、 B系統リンパ芽球性白血病（ALL）およびT系統ALLを含むリンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、ヘアリー細胞白血病（HLL）、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびそのバリアント、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、大型顆粒リンパ球性白血病（LGF）、ホジキン病、ならびにリード-ステンベルグ（Reed-Stemberg）病を含むが、それらに限定さ

れない）からなる群より選択される。

【００２８】

別の局面において、本開示は、その必要がある対象において自己免疫性または炎症性の疾患、障害、または状態を処置する方法であって、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法を提供する。

【００２９】

本局面のいくつかの態様において、方法は、コルチコステロイド、ヤヌスキナーゼ阻害剤、カルシニューリン阻害剤、mTor阻害剤、IMDH阻害剤、生物製剤、ワクチン、および治療用抗体からなる群より選択される1つまたは複数の補助因子を投与する工程をさらに含む。ある特定の態様において、治療用抗体は、BLyS、CD11a、CD20、CD25、CD3、CD52、IgEIL12/IL23、IL17a、IL1β、IL4Rα、IL5、IL6R、インテグリン-α4β7、RANKL、TNFα、VEGF-A、およびVLA-4からなる群より選択されるタンパク質に結合する抗体である。

【００３０】

本局面のいくつかの態様において、疾患、障害、または状態は、ウイルス感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染症、HTLV、臓器拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性甲状腺疾患、多発性硬化症、アレルギー、喘息、アルツハイマー病を含む神経変性疾患、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、糖尿病、軟骨炎症、関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性ライター症候群、SEA症候群、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、小関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身型関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、ライター症候群、SEA症候群、乾癬、乾癬性関節炎、皮膚炎（湿疹）、剥離性皮膚炎またはアトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、ばら色粃糠疹、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚症、角皮症、皮膚疾患、円形脱毛症、壊疽性膿皮症、白斑、類天疱瘡、蕁麻疹、汗孔角化症、関節リウマチ；脂漏性皮膚炎、日光皮膚炎；脂漏性角化症、老人性角化症、光線性角化症、光線誘発性角化症、毛包性角化症；尋常性ざ瘡；ケロイド；母斑；いぼ、コンジローマ、または尖圭コンジローマを含む疣贅、およびヒト乳頭腫ウイルス（HPV）感染症から選択される。

【００３１】

ある特定の態様において、本明細書に記載される方法は、貧血を引き起こさない。

【００３２】

別の局面において、本開示は、第1の細胞型の1つまたは複数において、第2の細胞型の1つまたは複数を上回って活性（例えば、リン酸化）を選択的に誘導する方法であって、第1の細胞型および第2の細胞型の両方を含む細胞の集団を、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質またはヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアと接触させ、それによって、第1の細胞型の1つまたは複数において、第2の細胞型の1つまたは複数を上回って活性を選択的に誘導する工程を含む、前記方法を提供する。

【００３３】

いくつかの態様において、第1の細胞型は、$CD4^+$ T細胞である。いくつかの態様において、第1の細胞型は、$CD8^+$ T細胞である。いくつかの態様において、第2の細胞型は、NK細胞である。いくつかの態様において、第2の細胞型は、B細胞である。いくつかの態様において、第2の細胞型は、単球である。いくつかの態様において、第1の細胞型は、$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、B細胞、および/またはNK細胞である。ある特定の態様において、第2の細胞型は、単球である。

【００３４】

本局面の他の態様において、第1の細胞型の活性は、第2の細胞型の活性よりも少なくとも1.2（例えば、少なくとも1.4、1.6、1.8、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、6、8、10、12、14、16、18、または20）倍大きい。

【図面の簡単な説明】

【００３５】

【図１Ａ】図1A～1Dは、Fcドメインにコンジュゲートされた1つまたは2つのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質の様々な構成を示す。

【図１Ｂ】図1Aの説明を参照のこと。

【図１Ｃ】図1Aの説明を参照のこと。

【図１Ｄ】図1Aの説明を参照のこと。

【図２－１】図2A～2Eは、様々な細胞型におけるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質によるpSTAT3活性の誘導についてのスクリーニングデータのドットプロットを示す。

【図２－２】図2-1の説明を参照のこと。

【図２－３】図2-1の説明を参照のこと。

【図３－１】図3A～3Eは、様々な細胞型におけるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質の用量依存的誘導を示す。

【図３－２】図3-1の説明を参照のこと。

【図３－３】図3-1の説明を参照のこと。

【図４】添付図面の図4は、第1の単一ドメイン抗体（1）および第2の単一ドメイン抗体（3）およびリンカー（2）を含む、本開示の二価結合分子の1つの態様の概略図を提供し、これは、二価結合分子と相互作用する、細胞外ドメイン（4）、および膜貫通ドメイン（5）、および細胞内ドメイン（6）を含む第1の受容体サブユニットと、細胞外ドメイン（7）、および膜貫通ドメイン（8）、および細胞内ドメイン（9）を含む第2の第1の受容体サブユニットとを含む、細胞膜（10）結合ヘテロ二量体受容体と相互作用するように描かれ、ここで、二価結合分子上の第1の受容体の細胞内ドメイン（6）と第2の受容体の細胞内ドメイン（9）とは、近位距離（11）内にある。

【図５】添付図面の図5は、本開示の二価結合分子の2つの例証となる構成の概略図を提供する。パネルAは、アミノからカルボキシへ、第1の単一ドメイン抗体（1）および第2の単一ドメイン抗体（3）およびリンカー（2）を含む、例証となる単一ポリペプチド鎖二価結合分子の概略図を提供する。パネルBは、第1の単一ドメイン抗体（1）および第2の単一ドメイン抗体（3）およびリンカー（2）、ならびにFcノブ（13）である第1のサブユニットおよびFcホール（14）である第2のサブユニットを含むノブイントゥホールFcドメインを含む、二価結合分子の概略図を提供し、ここで、単一ドメイン抗体は、IgGヒンジ配列（12）を介してFcドメインと安定に会合している。

【図６】添付図面の図6は、本開示の二価結合分子の2つの例証となる構成の概略図を提供する。パネルAは、第1の単一ドメイン抗体（1）および第2の単一ドメイン抗体（3）およびリンカー（2）を含む、例証となる二価結合分子の概略図を提供する。パネルBは、（アミノからカルボキシへ）第1の単一ドメイン抗体（1）、リンカー配列、第2の単一ドメイン抗体（3）、IgGヒンジ配列（12）、およびFcノブドメイン（13）を含む第1のポリペプチド鎖と、Fcホール（14）を含む第2のポリペプチドの、2つのポリペプチド鎖を含む二価結合分子の概略図を提供し、ここで、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとは、ノブイントゥホールFcドメインの相互作用を介して安定に会合している。

【図７】パネルAは、本開示の二価結合分子の構成の代替的な概略図を提供し、ここで、1つの単一ドメイン抗体は、アミノからカルボキシへ、第1の単一ドメイン抗体（1）、IgGヒンジ配列（12）、およびFcノブサブユニット（13）を含む第1のポリペプチドと、アミノからカルボキシへ、第2の単一ドメイン抗体（3）、IgGヒンジ配列（12）、およびFcホールサブユニット（13）を含む第2のポリペプチドの、2つのポリペプチドを含むノブイントゥホールFcドメインの各サブユニットに付加しており、ここで、第1の単一ドメイン抗体と第2の単一ドメイン抗体とは、ノブイントゥホールFcドメインの相互作用を介して安定に会合している。パネルBは、結合ドメインが遷移金属配位共有結合複合体

を介して会合した単一ドメイン抗体である、二価結合分子の概略図を提供する。示されるように、二価結合分子は、2つのポリペプチドサブユニットを含む：第1の単一ドメイン抗体（1）を含む第1のサブユニットは、第1のリンカー（15）を介して第1のキレート化ペプチド（17）に付加し、第2の単一ドメイン抗体（3）を含む第2のサブユニットは、第2のリンカー（16）を介して第2のキレート化ペプチド（18）に付加しており、ここで、第1のキレート化ペプチド（17）および第2のキレート化ペプチド（18）は、単一の遷移金属イオン（「M」）と配位共有結合複合体を形成する。遷移金属イオンは、動力学的に不安定なまたは動力学的に不活性な酸化状態にあってもよい。

【図８－１】図8A～8Eは、実施例においてより完全に記載されるような、CD8 T細胞（図8A）、単球（図8B）、CD4 T細胞（図8C）、B細胞（図8D）、およびNK細胞（図8E）について試験した場合の、示されるIL10Rα/IL2Rγ結合分子試験物での様々な細胞型におけるSTAT3応答用量反応データを提供する。

【図８－２】図8-1の説明を参照のこと。

【図９－１】図9A～9Eは、実施例においてより完全に記載されるような、CD8 T細胞（図9A）、単球（図9B）、CD4 T細胞（図9C）、B細胞（図9D）、およびNK細胞（図9E）について試験した場合の、A2およびH1 IL10Rα/IL2Rγ結合分子ならびにそのFcコンジュゲート対応物（H1 Fc＝DR992、SEQ ID NO:556およびA2 Fc＝DR995、SEQ ID NO:558）での様々な細胞型におけるSTAT3応答用量反応データを提供する。

【図９－２】図9-1の説明を参照のこと。

【図１０－１】図10A～10Dは、実施例においてより完全に記載されるような、A2およびH1 IL10Rα/IL2Rγ結合分子ならびにそのFcコンジュゲート対応物（H1 Fc＝DR992、SEQ ID NO:556およびA2 Fc＝DR995、SEQ ID NO:558）の様々な用量に応答した、IL1b発現（図10A）、IL6（図10B）、IL8（図10C）、およびTNFα（図10D）のレベルを示す、単球機能アッセイの結果を提供する。

【図１０－２】図10-1の説明を参照のこと。

【図１１】図11A～11Bは、実施例においてより完全に記載されるような、A2およびH1 IL10Rα/IL2Rγ結合分子ならびにそのFcコンジュゲート対応物（H1 Fc＝DR992、SEQ ID NO:556およびA2 Fc＝DR995、SEQ ID NO:558）の様々な用量に応答した、グランザイムA発現（図11A）およびグランザイムB発現（図11B）のレベルを示す、CD8 T細胞芽球機能アッセイの結果を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００３６】

開示の詳細な説明

I. 導入

本開示は、疾患の処置において有用な望ましい効果を生み出すための、細胞受容体のペア形成において有用な組成物を提供する。概して、IL10Rα（IL10R1とも呼ばれる）およびIL2Rγを発現する細胞と接触すると、結合タンパク質がIL10RαおよびIL2Rγの機能的会合を引き起こし、それによって受容体の機能的二量体化および下流シグナル伝達をもたらすような、IL10Rαに結合する第1のドメインおよびIL2Rγに結合する第2のドメインを含む、結合タンパク質が提供される。

【００３７】

いくつかの利点が、本明細書に記載される結合タンパク質から生じる。様々な細胞型に対して免疫抑制効果および免疫刺激効果の両方を誘発することができる、IL10Rの天然リガンドであるIL10とは異なり、本明細書に記載される結合タンパク質は、免疫抑制効果と免疫刺激効果とを切り離し、所望の細胞型に対して所望の効果のみを選択的に提供することができる。IL10が、哺乳動物、特にヒトの対象において治療薬として用いられる場合、それはまた、様々な細胞型上のIL10Rの存在を含む多様な機構によって、多数の有害なかつ望ましくない効果を誘発する可能性があり、様々な細胞型上のIL10Rに対する結合は、IL10受容体を発現する細胞に対して望ましくない効果および/または望まれないシグナル伝達を結果としてもたらす可能性がある。本開示は、望まれない活性および

/または細胞内シグナル伝達をまた最小限に抑えながら、特に所望の細胞または組織サブタイプにおいて、所望の治療的シグナル伝達が起こるように、IL10R結合の複数の効果を調節する方法および組成物を対象とする。

【００３８】

例えば、IL10は、マクロファージ（例えば、単球）ならびにT細胞（例えば、$CD4^+$ T細胞および$CD8^+$ T細胞）に対して活性を有することが公知である。マクロファージは、IL10Rα受容体およびIL10Rβ受容体の両方を発現する細胞型であるが、有意に活性化されると、老化した赤血球の貪食をもたらし、IL10療法を受けている患者において貧血などの副作用をもたらし得る。いくつかの態様において、本明細書に提供される方法は、マクロファージの活性化と比べてT細胞の選択的活性化をもたらす、IL10RαおよびIL2Rγに結合する本開示の結合タンパク質を使用する。マクロファージと比べたT細胞の選択的活性化は、IL10活性化マクロファージおよびその関連する貧血の副作用が回避され得るため、有益である。マクロファージの最小限の活性化を提供しながら、T細胞の選択的な実質的活性化を提供する、本明細書に記載されるような結合タンパク質は、天然のIL10リガンドの有益な特性を保持するが、天然のIL10リガンドと比べて減った、望ましくない副作用をもたらす分子を、結果としてもたらす。

【００３９】

いくつかの態様において、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合する結合分子は、IL10のE_{max}と比較して低減したE_{max}を有する。E_{max}は、リガンド（例えば、本明細書に記載される結合タンパク質または天然のサイトカイン（例えば、IL10））によって得ることができる細胞型における最大応答レベルを反映する。いくつかの態様において、本明細書に記載されるIL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合する結合タンパク質は、IL10によってもたらされるE_{max}の少なくとも1%（例えば、1%～100%、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～100%、90%～100%、1%～90%、1%～80%、1%～70%、1%～60%、1%～50%、1%～40%、1%～30%、1%～20%、または1%～10%）を有する。いくつかの態様において、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合する結合タンパク質のリンカー長を変えることによって、結合タンパク質のE_{max}を変化させることができる。結合タンパク質は、最も望ましい細胞型、例えば、$CD8^+$ T細胞において、E_{max}をもたらすことができる。いくつかの態様において、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合する結合タンパク質によってもたらされる$CD8^+$ T細胞におけるE_{max}は、結合タンパク質によってもたらされる他のT細胞におけるE_{max}の1%～100%（例えば、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～100%、90%～100%、1%～90%、1%～80%、1%～70%、1%～60%、1%～50%、1%～40%、1%～30%、1%～20%、または1%～10%）である。他の態様において、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合する結合タンパク質のE_{max}は、天然リガンドのE_{max}よりも大きい（例えば、少なくとも1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%大きい）。

【００４０】

結合タンパク質によって引き起こされる下流シグナル伝達のレベルもまた、測定することができる。

【００４１】

いくつかの態様において、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合分子は、部分アゴニストである。いくつかの態様において、本明細書に記載される結合分子は、結合分子が完全アゴニストであるように設計される。いくつかの態様において、本明細書に記載される結合分子は、結合分子がスーパーアゴニストであるように設計される。

【００４２】

本開示は、

・IL10Rα/IL2RγのIL10Rαの細胞外ドメインに特異的に結合する、第1の単一ドメイン抗体（sdAb）（「抗IL10Rα sdAb」）、および

・IL10Rα/IL2Rγの細胞外ドメインIL2Rγに特異的に結合する、第2の単一ドメイン抗体（「抗IL2Rγ sdAb」）
を含む、二価IL10Rα/IL2Rγを提供し、
ここで、該抗IL10Rα sdAbと抗IL2Rγ sdAbとは、安定に会合しており、かつ、IL10RαおよびIL2Rγを発現する細胞を有効量の二価結合分子と接触させることは、IL10RαとIL2Rγとの二量体化を結果としてもたらし、細胞内シグナル伝達を結果としてもたらす。いくつかの態様において、sdAbの一方または両方は、scFvである。いくつかの態様において、sdAbの一方または両方は、VHHである。

【００４３】

いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ二価結合分子の一方のsdAbは、scFvであり、もう一方のsdAbは、VHHである。

【００４４】

いくつかの態様において、第1および第2のsdAbは、化学結合を介して共有結合している。

【００４５】

いくつかの態様において、第1および第2のsdAbは、単一の連続するポリペプチドとして提供される。

【００４６】

いくつかの態様において、第1および第2のsdAbは、第1および第2のsdAbのアミノ酸配列の間に介在ポリペプチドリンカーを任意で含む、単一の連続するポリペプチドとして提供される。

【００４７】

いくつかの態様において、リンカーを任意で含む二価結合分子は、任意で、追加のアミノ酸配列を有する融合タンパク質として発現される。いくつかの態様において、追加のアミノ酸配列は、キレート化ペプチドなどの精製ハンドル、またはFc分子のサブユニットなどの追加のタンパク質である。

【００４８】

本開示はまた、1つまたは複数の発現調節配列に機能的に連結された二重特異性結合分子をコードする核酸を含む、発現ベクターを提供する。本開示はまた、宿主細胞において機能的な1つまたは複数の発現調節配列に機能的に連結された二重特異性結合分子をコードする核酸を含む発現ベクターを含む、単離された宿主細胞を提供する。

【００４９】

別の局面において、本開示は、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合分子と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

【００５０】

別の局面において、本開示は、その必要がある対象において自己免疫性もしくは炎症性の疾患、障害、もしくは状態、またはウイルス感染症を処置する方法であって、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合分子、または本明細書に記載される薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法を提供する。

【００５１】

いくつかの態様において、本明細書に記載される結合タンパク質は、結合タンパク質が、他の望ましくない細胞型においては有意に少ないIL10シグナル伝達を提供しながら、望ましい細胞型上のIL10RαおよびIL2Rγに対する結合から最大の望ましいIL10細胞内シグナル伝達を提供するように、設計される。これは、例えば、IL10Rに対するIL10の親和性と比較して、IL10RαおよびIL2Rγに対して異なる親和性を有するか、または異なるE_{max}をもたらす結合タンパク質の選択によって、達成することができる。異なる細胞型は、異なる感受性でその同族受容体に対するリガンドの結合に応答するため、野生型IL10結合と比べてIL10受容体に対する二量体リガンド（またはその個々の結合部分）の親和性を調節することによって、非標的細胞上の望ましくない活性を低減させながら、望ましい活性の刺激を促進する。下流シグナル伝達活性を測定するために、多数の方法

が利用可能である。例えば、いくつかの態様において、リン酸化受容体および/またはリン酸化STATの存在によって、JAK/STATシグナル伝達を測定することができる。他の態様において、結合タンパク質によって引き起こされる下流シグナル伝達のレベルによってその発現レベルが影響され得る、1つまたは複数の下流遺伝子の発現もまた、測定することができる。

【００５２】

II. 定義

本明細書で用いられる場合、「抗体」という用語は、集合的に、（a）標的分子に特異的に結合するグリコシル化および非グリコシル化免疫グロブリン（哺乳動物免疫グロブリンクラスIgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を含むが、それらに限定されない）、ならびに（b）標的分子に対する結合についてそれが由来した免疫グロブリンと競合する、IgG(1-4)デルタC_H2、$F(ab')_2$、Fab、ScFv、V_H、V_L、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、dsFv、$F(ab')_3$、scFv-Fc、および$(scFv)_2$を含むがそれらに限定されない、免疫グロブリン誘導体、を指す。抗体という用語は、任意の特定の哺乳動物種に由来する免疫グロブリンに限定されず、マウス、ヒト、ウマ、およびラクダ科動物の抗体（例えば、ヒト抗体）を含む。

【００５３】

抗体という用語はまた、本明細書においてさらに定義される、いわゆる「単一ドメイン抗体」または「sdAbs」、および「重鎖抗体」または「V_HH」を含む。V_HHは、ラクダ科動物（ラクダ、ラマ、およびアルパカを含む）の免疫化から（例えば、Hamers-Casterman, et al. (1993) Nature 363:446-448を参照されたい）、またはV_HHフレームワークで構築されたライブラリ（例えば、ファージライブラリ）のスクリーニングによって、得ることができる。所与の特異性を有する抗体はまた、サメを含むがそれに限定されない、軟骨魚類の免疫化から得られるV_HHのように、非哺乳動物源に由来してもよい。「抗体」という用語は、天然起源から、または抗原での免疫化後の動物から単離可能な抗体、および、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、三重特異性、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、CDR移植、ベニヤ化（veneered）、または脱免疫化（deimmunized）（例えば、T細胞エピトープを除去するための）抗体を含む、操作された抗体を包含する。「ヒト抗体」という用語は、ヒトから得られる抗体、および、抗原での刺激時に、トランスジェニック動物が、ヒトによって産生される抗体のアミノ酸配列特性を含む抗体を産生するような、ヒト免疫グロブリン遺伝子を含むトランスジェニック哺乳動物から得られる抗体を含む。

【００５４】

抗体という用語は、親抗体およびその誘導体、例えば、親和性成熟、ベニア化、CDR移植、ヒト化、ラクダ化（V_HHの場合）、または非免疫グロブリンスキャフォールド中に抗体の結合ドメイン（例えば、CDR）を含む結合分子の両方を含む。

【００５５】

「抗体」という用語は、任意の特定の合成手段に限定されると解釈されるべきではなく、天然起源から単離可能な天然に存在する抗体、および、ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニックであるトランスジェニック動物またはそれから調製されたハイブリドーマから単離された抗体、抗体の発現をもたらす核酸構築物で形質転換された宿主細胞から単離された抗体、ファージディスプレイライブラリを含むコンビナトリアル抗体ライブラリから単離された抗体を含む、「組換え」手段によって調製される、操作された抗体分子を含む。1つの態様において、「抗体」は、哺乳動物免疫グロブリンである。いくつかの態様において、抗体は、結合機能およびエフェクター機能を提供する可変ドメインおよび定常ドメインを含む、「全長抗体」である。

【００５６】

抗体という用語は、融合タンパク質またはポリマーへのコンジュゲーション（例えば、PEG化）などの、作用の持続時間を延長するための改変を含む抗体コンジュゲートを含む。

【００５７】
本明細書で用いられる場合、「結合タンパク質」という用語は、1つまたは複数の細胞表面受容体またはそのドメインもしくはサブユニットに結合することができるタンパク質を指す。いくつかの態様において、結合タンパク質は、2つの異なる受容体（またはそのドメインもしくはサブユニット）に特異的に結合し、その結果、受容体（またはドメインもしくはサブユニット）は、そのドメイン（例えば、細胞内ドメイン）を含む受容体（またはドメインもしくはサブユニット）が、互いに相互作用して、下流シグナル伝達を結果としてもたらすように、互いに近接して維持される。
【００５８】
本明細書で用いられる場合、「CDR」または「相補性決定領域」という用語は、重鎖免疫グロブリンポリペプチドおよび軽鎖免疫グロブリンポリペプチドの両方の可変領域内に見出される非連続抗原結合部位（combining site）を意味するように意図される。CDRは、Kabat et al., J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977)；Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991)（本明細書においてKabat 1991とも呼ばれる）によって；Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)（本明細書においてChothia 1987とも呼ばれる）；およびMacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)によって記載されており、ここで、定義は、互いに比較した場合にアミノ酸残基の重複またはサブセットを含む。それにもかかわらず、抗体もしくは移植抗体またはそれらのバリアントのCDRを指すいずれかの定義の適用は、本明細書において定義および使用されるような用語の範囲内であるように意図される。本開示の文脈において、CDR位置のナンバリングは、Kabatナンバリング規則に従って提供される。本明細書で用いられるような「Chothiaナンバリング」という用語は、当技術分野において認識されており、構造ループ領域の場所に基づいてアミノ酸残基をナンバリングするシステムを指す（Chothia et al. 1986, Science 233:755-758；Chothia & Lesk 1987, JMB 196:901-917；Chothia et al. 1992, JMB 227:799-817）。本開示の目的で、特に具体的に特定されない限り、抗体の可変領域におけるCDR2およびCDR3の位置付けは、Kabatナンバリングまたは単に「Kabat」に従う。抗体の可変領域におけるCDR1の位置付けは、KabatおよびChothiaナンバリングスキームのハイブリッドによって決定されるように示されない限り、Kabatナンバリングに従うことができる。
【００５９】
本明細書で用いられる場合、「保存的アミノ酸置換」という用語は、所与のアミノ酸を、類似した生化学的特性（例えば、電荷、疎水性、およびサイズ）を有する異なるアミノ酸に変化させる、アミノ酸の置き換えを指す。例えば、以下の群の各々におけるアミノ酸は、互いの保存的アミノ酸とみなすことができる：（1）疎水性アミノ酸：アラニン、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、フェニルアラニン、バリン、プロリン、およびグリシン；（2）極性アミノ酸：グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、チロシン、メチオニン、およびシステイン；（3）塩基性アミノ酸：リジンおよびアルギニン；ならびに（4）酸性アミノ酸：アスパラギン酸およびグルタミン酸。
【００６０】
本明細書で用いられる場合、「下流シグナル伝達」という用語は、互いに近接される2つ以上の細胞表面受容体の相互作用によって引き起こされる、細胞シグナル伝達プロセスを指す。
【００６１】
本明細書で用いられる場合、「リンカー」という用語は、2つの要素、例えば、タンパク質ドメインの間の連結部を指す。リンカーは、共有結合またはペプチドリンカーであることができる。「結合」という用語は、化学結合、例えば、アミド結合もしくはジスルフィド結合、または化学反応から作り出される任意の種類の結合、例えば、化学的コンジュゲーションを指す。「ペプチドリンカー」という用語は、2つのタンパク質ドメインの間に空間および/または可動性を提供するように2つのタンパク質ドメインを連結するため

に使用され得る、アミノ酸またはポリペプチドを指す。

【００６２】

本明細書で用いられる場合、「多量体化」という用語は、受容体、またはそのドメインもしくはサブユニットが、互いに相互作用して、下流シグナル伝達を引き起こすことができるように、2つ以上の細胞表面受容体、またはそのドメインもしくはサブユニットが、互いに近接されることを指す。

【００６３】

本明細書で用いられる場合、「N末端」（または「アミノ末端」）および「C末端」（または「カルボキシル末端」）という用語は、それぞれ、ポリペプチドのアミノ最末端およびカルボキシル最末端を指すのに対して、「N末端の」および「C末端の」という用語は、それぞれ、N末端およびC末端に向かうポリペプチドのアミノ酸配列における相対位置を指し、それぞれ、N末端およびC末端の残基を含むことができる。「すぐN末端の」または「すぐC末端の」とは、第1のアミノ酸残基および第2のアミノ酸残基が、共有結合して連続するアミノ酸配列を提供する場合の、第2のアミノ酸残基と比べた第1のアミノ酸残基の位置を指す。

【００６４】

本明細書で用いられる場合、「新生物疾患」という用語は、細胞の過剰増殖または制御されない（もしくは制御不全の）細胞複製から生じる、対象における障害または状態を指す。新生物疾患という用語は、対象における新生物の存在から生じる障害を指す。新生物は、（1）良性、（2）前悪性（または「前がん性」）、および（3）悪性（または「がん性」）として分類され得る。「新生物疾患」という用語は、新生物疾患に直接的または間接的に関連する状態を指す、新生物関連疾患、障害、および状態を含み、例えば、血管新生、および異形成などの前がん状態を含む。

【００６５】

本明細書で用いられる場合、「核酸」、「核酸分子」、「ポリヌクレオチド」などの用語は、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはそれらの類似体のいずれかである、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指すように、本明細書において互換的に用いられる。ポリヌクレオチドの非限定的な例には、線状または環状核酸、メッセンジャーRNA（mRNA）、相補的DNA（cDNA）、組換えポリヌクレオチド、ベクター、プローブ、プライマーなどが含まれる。

【００６６】

本明細書で用いられる場合、核酸またはポリペプチドの文脈において用いられる「配列同一性パーセント（%）」という用語は、参照配列と少なくとも50%の配列同一性を有する配列を指す。あるいは、配列同一性パーセントは、50%から100%までの任意の整数であることができる。いくつかの態様において、配列は、下記のように、標準的なパラメータを用いてBLASTで決定された場合に、参照配列に対して少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する。

【００６７】

配列比較について、典型的には、1つの配列が、参照配列としての役割を果たし、それに対して試験配列を比較する。配列比較アルゴリズムを用いる場合、試験配列および参照配列をコンピュータに入力し、必要に応じて部分配列の座標を指定し、配列アルゴリズムのプログラムパラメータを指定する。デフォルトのプログラムパラメータを用いることができ、または代替のパラメータを指定することができる。次いで、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列の配列同一性パーセントを計算する。

【００６８】

比較ウィンドウは、多数の連続する位置のいずれか1つのセグメント、例えば、少なくとも10残基のセグメントに対する参照を含む。いくつかの態様において、比較ウィンドウは、10～600残基、例えば、約10～約30残基、約10～約20残基、約50～約200残

基、または約100～約150残基を有し、その中で、2つの配列が最適にアライメントされた後に、配列が、同じ数の連続する位置の参照配列と比較され得る。

【００６９】

配列同一性および配列類似性のパーセントを決定するのに適しているアルゴリズムは、それぞれ、Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410およびAltschul et al. (1977) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402に記載されている、BLASTおよびBLAST 2.0アルゴリズムである。BLAST解析を行うためのソフトウェアは、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）のウェブサイトを通して公的に入手可能である。アルゴリズムは、データベース配列中の同じ長さのワードとアライメントした場合にマッチするかまたはある正の値の閾値スコアTを満たすかいずれかの、クエリ配列中の長さWの短いワードを特定することによって、最初に高スコア配列ペア（HSP）を特定することを伴う。Tは、隣接ワードスコア閾値と呼ばれる（Altschulら、上記）。これらの最初の隣接ワードヒットは、それらを含有するより長いHSPを見出す検索を開始するためのシードとして働く。次いで、ワードヒットは、累積アライメントスコアが増大され得る限り、各配列に沿って両方向に延長される。累積スコアは、ヌクレオチド配列については、パラメータM（マッチする残基のペアについての報酬スコア（reward score）；常に＞0）およびN（ミスマッチする残基についてのペナルティスコア；常に＜0）を用いて計算される。アミノ酸配列については、スコアリングマトリックスが、累積スコアを計算するために用いられる。各方向におけるワードヒットの延長は、累積アライメントスコアが、その最大達成値から量Xだけ低下する；1つもしくは複数の負のスコアリング残基アライメントの蓄積のために、累積スコアがゼロ以下になる；またはいずれかの配列の末端に達する場合に停止される。BLASTアルゴリズムパラメータであるW、T、およびXは、アライメントの感度および速度を決定する。BLASTNプログラム（ヌクレオチド配列用）は、デフォルトとして、28のワードサイズ（W）、10の期待値（E）、M＝1、N＝-2、および両鎖の比較を用いる。アミノ酸配列について、BLASTPプログラムは、デフォルトとして、3のワードサイズ（W）、10の期待値（E）、およびBLOSUM62スコアリングマトリックスを用いる（Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 (1989)を参照されたい）。

【００７０】

BLASTアルゴリズムはまた、2つの配列の間の類似性の統計解析も行う（例えば、Karlin & Altschul, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 90:5873-5787 (1993)を参照されたい）。BLASTアルゴリズムによって提供される類似性の1つの尺度は、最小和確率（P(N)）であり、これは、2つのヌクレオチド配列またはアミノ酸配列の間のマッチが偶然に起こる確率の指標を提供する。例えば、アミノ酸配列は、参照アミノ酸配列に対する試験アミノ酸配列の比較における最小和確率が、約0.01未満、より好ましくは約10^{-5}未満、および最も好ましくは約10^{-20}未満である場合には、参照配列に類似しているとみなされる。

【００７１】

本明細書で用いられる場合、本明細書において互換的に用いられる「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、遺伝的にコードされるアミノ酸および遺伝的にコードされないアミノ酸、化学的または生化学的に改変または誘導体化されたアミノ酸、ならびに改変されたポリペプチド主鎖を有するポリペプチドを含むことができる、任意の長さのアミノ酸のポリマー形態を指す。用語は、異種アミノ酸配列を有する融合タンパク質；異種および同種のリーダー配列を有する融合タンパク質；N末端メチオニン残基を有するかまたは有しない融合タンパク質；免疫学的にタグ付けされたタンパク質との融合タンパク質；免疫学的に活性を有するタンパク質（例えば、抗原性ジフテリアまたは破傷風毒素断片）の融合タンパク質などを含むがそれらに限定されない、融合タンパク質を含む。

【００７２】

本明細書で用いられる場合、「予防する」、「予防すること」、「予防」などの用語は

、一般的に、遺伝的、経験的、または環境的な要因のために、特定の疾患、障害、または状態を有する素因のある対象に関連して、対象が疾患、障害、状態など（例えば、臨床症状の不在によって決定されるようなもの）を発生するリスクを、一時的もしくは永続的のいずれかで予防する、抑制する、阻害する、もしくは低減させる、またはそれらの発生を遅延させるように、疾患、障害、状態、またはそれらの症状の発生前に、対象に関して開始される行動方針を指す。ある特定の例では、「予防する」、「予防すること」、「予防」という用語はまた、疾患、障害、または状態の現在の状態からより有害な状態への進行を遅らせることを指すために用いられる。

【００７３】

本明細書で用いられる場合、「単一ドメイン抗体」または「sdAb」という用語は、単一の単量体可変抗体ドメインを有する抗体を指す。sdAbは、特定の抗原に選択的に結合することができる。以下でさらに定義されるV_HH抗体は、sdAbの一例である。

【００７４】

本明細書で用いられる場合、「特異的に結合する」という用語は、1つの分子が別の分子に結合する選択性または親和性の程度を指す。結合ペア（例えば、本明細書に記載される結合分子/受容体、リガンド/受容体、抗体/抗原、抗体/リガンド、抗体/受容体結合ペア）の文脈において、結合ペアの第1の分子が、試料中に存在する他の成分に有意な量で結合しない場合に、結合ペアの第1の分子は、結合ペアの第2の分子に特異的に結合すると言われる。第2の分子に対する第1の分子の親和性が、試料中に存在する他の成分に対する第1の分子の親和性よりも少なくとも2倍大きい、代替的に少なくとも5倍大きい、代替的に少なくとも10倍大きい、代替的に少なくとも20倍大きい、または代替的に少なくとも100倍大きい場合に、結合ペアの第1の分子は、結合ペアの第2の分子に特異的に結合すると言われる。

【００７５】

特定の態様において、本明細書に記載される二重特異性V_HH^2結合タンパク質中のV_HHは、V_HHと受容体との間の平衡解離定数が、例えば、スキャッチャード解析（Munsen, et al. 1980 Analyt. Biochem. 107:220-239）によって決定された場合に、約10^6 Mよりも大きい、代替的に約10^8 Mよりも大きい、代替的に約10^{10} Mよりも大きい、代替的に約10^{11} Mよりも大きい、代替的に約10^{10} Mよりも大きい、約10^{12} Mよりも大きい場合には、受容体（例えば、天然または非天然受容体ペアの第1の受容体または第2の受容体）に結合する。特異的結合は、競合ELISA、BIACORE（登録商標）アッセイ、および/またはKINEXA（登録商標）アッセイを含むがそれらに限定されない、当技術分野において公知の技法を用いて評価され得る。

【００７６】

本明細書で用いられる場合、「対象」、「レシピエント」、「個体」、または「患者」という用語は、診断、処置、または治療が所望される任意の哺乳動物対象、特にヒトを指す。これらの用語はまた、本明細書において互換的に用いることができる。処置の目的での「哺乳動物」は、ヒト、家庭内および農場の動物、ならびに動物園、スポーツ、またはペットの動物、例えば、イヌ、ウマ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどを含む、哺乳動物として分類される任意の動物を指す。いくつかの態様において、哺乳動物は、ヒトである。

【００７７】

本明細書で用いられる場合、「T-細胞」または「T細胞」という用語は、胸腺において分化し、特異的な細胞表面抗原レセプターを有し、かつ、細胞媒介性免疫および体液性免疫の開始または抑制を制御するもの、ならびに抗原保有細胞を溶解する他のものを含む、リンパ球を指すように、その慣例的な意味で用いられる。いくつかの態様において、T細胞は、非限定的に、ナイーブ$CD8^+$ T細胞、細胞傷害性$CD8^+$ T細胞、ナイーブ$CD4^+$ T細胞、ヘルパーT細胞、例えば、T_H1、T_H2、T_H9、T_H11、T_H22、T_{FH}；制御性T細胞、例えば、T_R1、Treg、誘導性Treg；メモリーT細胞、例えば、セントラルメモリーT細胞、エフェクターメモリーT細胞、NKT細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、ならびに

、ＣＡＲ-Ｔ細胞、組換え改変ＴＩＬ、およびＴＣＲ操作細胞を含むがそれらに限定されない、そのようなＴ細胞の操作されたバリアントを含む。

【００７８】

本明細書で用いられる場合、「治療的有効量」という用語は、対象に投与された場合に疾患、障害、または状態の任意の症状、局面、または特徴に対して任意の検出可能な正の効果を有することができる量の単一用量での、または一連の用量の一部としての、単独または薬学的組成物もしくは処置レジメンの一部としてのいずれかでの、対象に対する剤の投与に関して、本明細書において用いられる。治療的有効量は、関連する生理学的効果を測定することによって確認することができ、それは、投薬レジメンに関連して、および対象の状態などの診断的解析に応じて調整され得る。剤の治療的有効量を決定する評価のためのパラメータは、年齢、体重、性別、全体的な健康、ＥＣＯＧスコア、観察可能な生理学的パラメータ、血中レベル、血圧、心電図、コンピュータ断層撮影、Ｘ線などのような徴候を含むがそれらに限定されない、当技術分野において容認されている診断基準を用いて、医師によって決定される。代替的に、または加えて、臨床の状況で一般的に評価される他のパラメータが、剤の治療的有効量が対象に投与されているかどうかを判定するためにモニタリングされてもよく、例えば、剤の投与に応答した対象の状態の改善を評価するために、当技術分野の臨床医によって頼りにされている、体温、心拍、血液化学の正常化、血圧の正常化、コレステロールレベルの正常化、または疾患、障害、もしくは状態の任意の症状、局面、もしくは特徴、バイオマーカー（例えば、炎症性サイトカイン、ＩＦＮ-γ、グランザイムなど）、血清腫瘍マーカーの低減、固形腫瘍の治療効果判定基準（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ Ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ）（ＲＥＣＩＳＴ）の改善、免疫関連応答基準（Ｉｍｍｕｎｅ-Ｒｅｌａｔｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ）（ｉｒＲＣ）の改善、生存期間の増大、無増悪生存期間の延長、進行までの時間の延長、処置失敗までの時間の増大、無イベント生存期間の延長、次の処置までの時間の延長、客観的奏効率の改善、奏効期間の改善、腫瘍負荷量の低減、完全奏効、部分奏効、疾患安定（ｓｔａｂｌｅ ｄｉｓｅａｓｅ）などである。本明細書で用いられる場合、標的病変に関する「完全奏効（ＣＲ）」、「部分奏効（ＰＲ）」、「疾患安定（ＳＤ）」、および「疾患進行（ＰＤ）」という用語、ならびに非標的病変に関する「完全奏効（ＣＲ）」、「不完全奏効/疾患安定（ＳＤ）」、および「疾患進行（ＰＤ）」という用語は、ＲＥＣＩＳＴ基準において定義される通りであると理解される。本明細書で用いられる場合、「免疫関連完全奏効（ｉｒＣＲ）」、「免疫関連部分奏効（ｉｒＰＲ）」、「免疫関連疾患進行（ｉｒＰＤ）」、および「免疫関連疾患安定（ｉｒＳＤ）」という用語は、免疫関連応答基準（ｉｒＲＣ）に従って定義される通りである。本明細書で用いられる場合、「免疫関連応答基準（ｉｒＲＣ）」という用語は、Ｗｏｌｃｈｏｋ, ｅｔ ａｌ. (２００９) Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ: Ｉｍｍｕｎｅ-Ｒｅｌａｔｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ, Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １５(２３): ７４１２-７４２０に記載されているような、免疫療法に対する応答を評価するためのシステムを指す。治療的有効量は、投薬レジメン、ならびに/または対象の状態および前述の要因における変動の評価に関連して、対象の処置の経過にわたって調整され得る。１つの態様において、治療的有効量とは、単独でまたは別の剤と組み合わせて使用した場合に、哺乳動物対象に対する投与の経過において非可逆的な重篤な有害事象をもたらさない、剤の量である。

【００７９】

「処置する」、「処置すること」、「処置」などの用語は、疾患、障害、もしくは状態、またはそれらの症状が対象において診断された、観察されたなどである後に、対象を苦しめているそのような疾患、障害、もしくは状態の根底にある原因の少なくとも１つ、またはそのような疾患、障害、もしくは状態に関連する症状の少なくとも１つを、一時的または永続的のいずれかで除去する、低減させる、抑制する、緩和する、または回復させるために、対象に関して開始される行動方針（例えば、本明細書に記載される結合分子、またはそれを含む薬学的組成物を投与すること）を指す。処置は、疾患を患っている対象に関して採られる行動方針を含み、該行動方針は、対象における疾患の阻害を結果としてもたらす（例えば、疾患、障害、もしくは状態の進展を停止させるか、またはそれに関連す

る1つもしくは複数の症状を回復させる）。

【００８０】

本明細書で用いられる場合、「V_HH」という用語は、単一の単量体重鎖可変抗体ドメインを有するsdAbのタイプである。そのような抗体は、天然で軽鎖が欠けているラクダ科の哺乳動物（例えば、ラクダ、ラマ）において見出され得るか、またはそれらから産生され得る。

【００８１】

本明細書で用いられる場合、「V_HH^2」という用語は、リンカー（例えば、共有結合またはペプチドリンカー）によって互いにつなぎ合わされている、2つのV_HHを指す。「二重特異性V_HH^2」とは、第1の受容体、またはそのドメインもしくはサブユニットに結合する第1のV_HH、および第2の受容体、またはそのドメインもしくはサブユニットに結合する第2のV_HHを有する、V_HH^2を指す。

【００８２】

III. 組成物および方法

本開示は、IL10RαおよびIL2Rγまたはそれらのドメインに結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質を記載する。様々な結合タンパク質を、IL10RαおよびIL2Rγまたはそれらのドメインに対する結合について、ならびに治療的に関連した細胞型におけるシグナル伝達について、スクリーニングすることができる。

【００８３】

本明細書に記載される結合タンパク質は、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合することができ、抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含むことができる。本明細書に記載される結合タンパク質はまた、抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2とも呼ばれる。結合タンパク質は、IL10RαおよびIL2Rγの多量体化、ならびに下流シグナル伝達を引き起こすことができる。

【００８４】

抗IL10Rα V_HH抗体

いくつかの態様において、本開示は、本明細書に記載される抗IL10Rα V_HH抗体のいずれかを含むポリペプチド、例えば、以下の表1から選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含む抗IL10Rα V_HHを含むポリペプチドを提供する。ある特定の態様において、本開示は、以下の表1の一列から選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3のセット（例えば、同じ列に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3）を含むポリペプチドを提供する。ある特定の態様において、本開示は、以下の表1から選択される抗IL10Rα V_HH抗体の配列に対して少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を有する配列を含むポリペプチドを提供する。いくつかの態様において、本開示によって提供されるポリペプチドは、表1に記載されるような抗IL10Rα V_HH抗体の2つ以上の二量体または多量体を含むことができ、ここで、抗IL10Rα V_HH抗体は、同一であるかまたは異なることができる。

【００８５】

いくつかの態様において、本開示は、以下の表1に列記されるようなCDR1、CD2、CDR3、またはV_HHアミノ酸配列のうちの1つまたは複数を含む、本明細書に記載されるような多価結合タンパク質中に組み込まれ得る、抗IL10Rα V_HH抗体を提供する。いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体は、（1）SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、もしくは264～269のいずれか1つの配列を有するCDR1、またはSEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、もしくは264～269のいずれか1つの配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアント；（2）SEQ ID NO:2、6、10、14、18、および22のいずれか1つの配列を有するCDR2、またはSEQ ID NO:2、6、10、14、18、および22のいずれか1つの配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアント；（3）SEQ ID NO:3、7、11、15、19、および23のいずれか1つの配列を有するCDR3、またはSEQ ID NO:3、7、11、15、19、および23のいずれか1つの配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を

有する配列を有するそのバリアント、を含むことができる。いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体は、単独または本明細書に記載されるような多価結合タンパク質の状況のいずれかで、半減期の延長のために改変され得る（例えば、Fcコンジュゲーション、PEG化）。いくつかの態様において、半減期延長を提供する部分（例えば、PEG、Fcポリペプチド、またはFcドメイン）は、任意でリンカーを介して、抗体のN末端、抗体のC末端、または内部アミノ酸残基にコンジュゲートされる（特に、リジンまたはシステイン残基の側鎖へのコンジュゲーションを介する）。いくつかの態様において、Fcポリペプチドまたは Fcドメインは、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来である。

【００８６】

いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体は、以下の表1の一列から選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3のセット（例えば、同じ列に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3）を含むことができる。CDR1、CDR2、およびCDR3の各セットにおいて、（1）CDR1は、セット中の示された配列、または示された配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアントを有することができる；（2）CDR2は、セット中の示された配列、または示された配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアントを有することができる；（3）CDR3は、セット中の示された配列、または示された配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアントを有することができる。

【００８７】

さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:1～3の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:5～7の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:9～11の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:13～15の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:17～19の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、SEQ ID NO:21～23の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。

【００８８】

さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:1～3の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:4の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:5～7の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:8の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:9～11の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:12の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:13～15の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:16の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:17～19の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:20の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL10Rα V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:21～23の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:24の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。

【００８９】

（表１）抗IL10Rα V_HH抗体の配列

V_HH Ab	CDR1 (Kabat)	CDR1 (Chothia /Kabat)	CDR2	CDR3	V_HH
DR235	IDYMA (SEQ ID NO:1)	YLYSIDYMA (SEQ ID NO:264)	VIYTASGATFYPDSVKG (SEQ ID NO:2)	VRKTDSYLFDAQSFTY (SEQ ID NO:3)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:4)
DR236	SYCMG (SEQ ID NO:5)	FTYSSYCMG (SEQ ID NO:265)	SIDSDGSTSYTDSVKG (SEQ ID NO:6)	DLMSTVVPGFCGFLLSAGMDY (SEQ ID NO:7)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSS (SEQ ID NO:8)
DR237	MYCMG (SEQ ID NO:9)	YTYSMYCMG(SEQ ID NO:266)	QINSDGSTSYADSVKG (SEQ ID NO:10)	DSRVYGGSWYERLCGPYTYEYNY (SEQ ID NO:11)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKEREGVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWYERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:12)
DR239	SNCMG (SEQ ID NO:13)	YTYSSNCMG(SEQ ID NO:267)	TIYTGGGNTYYADSVKG (SEQ ID NO:14)	EPLSRVYGGSCPTPTFDY (SEQ ID NO:15)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:16)
DR240	SYCMG (SEQ ID NO:17)	YTYSSYCMG(SEQ ID NO:268)	VIDSDGSTSYADSVKG (SEQ ID NO:18)	DLGHYRPPCGVLYLGMDY (SEQ ID NO:19)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVTVSS (SEQ ID NO:20)
DR241	SYDMT (SEQ ID NO:21)	YSNCSYDMT(SEQ ID NO:269)	AIHSDGSTRYADSVKG (SEQ ID NO:22)	DPLHCRAHGGSWYSVRANY (SEQ ID NO:23)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGKEREFVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSWYSVRANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:24)

【００９０】

抗IL2Rγ V_HH抗体

いくつかの態様において、本開示は、本明細書に記載される抗IL2Rγ V_HH抗体のいずれかを含むポリペプチド、例えば、以下の表2から選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3を含む抗IL2Rγ V_HHを含むポリペプチドを提供する。ある特定の態様において、本開示は、以下の表2の一列から選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3のセット（例えば、同じ列に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3）を含むポリペプチドを提供

する。ある特定の態様において、本開示は、以下の表2から選択される抗IL2Rγ V_HH抗体の配列に対して少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を有する配列を含むポリペプチドを提供する。いくつかの態様において、本開示によって提供されるポリペプチドは、表2に記載されるような抗IL2Rγ V_HH抗体の2つ以上の二量体または多量体を含むことができ、ここで、抗IL2Rγ V_HH抗体は、同一であるかまたは異なることができる。

【００９１】

いくつかの態様において、本開示は、以下の表1に列記されるようなCDR1、CD2、CDR3、またはVHHアミノ酸配列のうちの1つまたは複数を含む、本明細書に記載されるような多価結合タンパク質中に組み込まれ得る、抗IL10Rα V_HH抗体を提供する。いくつかの態様において、本開示は、以下の表2に列記されるようなCDR1、CD2、CDR3、またはVHHアミノ酸配列のうちの1つまたは複数を含む、本明細書に記載されるような多価結合タンパク質中に組み込まれ得る、抗IL2Rγ V_HH抗体を提供する。いくつかの態様において、抗IL2Rγ V_HH抗体は、（1）SEQ ID NO:25、29、33、37、41、45、もしくは270～275のいずれか1つの配列を有するCDR1、またはSEQ ID NO:25、29、33、37、41、45、もしくは270～275のいずれか1つの配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアント；（2）SEQ ID NO:26、30、34、38、42、および46のいずれか1つの配列を有するCDR2、またはSEQ ID NO:26、30、34、38、42、および46のいずれか1つの配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアント；（3）SEQ ID NO:27、31、35、39、43、および47のいずれか1つの配列を有するCDR3、またはSEQ ID NO:27、31、35、39、43、および47のいずれか1つの配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアント、を含むことができる。いくつかの態様において、抗IL2Rγ V_HHは、単独または本明細書に記載されるような多価結合タンパク質の状況のいずれかで、半減期の延長のために改変され得る（例えば、Fcコンジュゲーション、PEG化）。いくつかの態様において、半減期延長を提供する部分（例えば、PEG、Fcポリペプチド、またはFcドメイン）は、任意でリンカーを介して、抗体のN末端、抗体のC末端、または内部アミノ酸残基にコンジュゲートされる（特に、リジンまたはシステイン残基の側鎖へのコンジュゲーションを介する）。いくつかの態様において、FcポリペプチドまたはFcドメインは、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来である。

【００９２】

いくつかの態様において、抗IL2Rγ V_HH抗体は、以下の表2の一列から選択されるCDR1、CDR2、およびCDR3のセット（例えば、同じ列に記載されるCDR1、CDR2、およびCDR3）を含むことができる。CDR1、CDR2、およびCDR3の各セットにおいて、（1）CDR1は、セット中の示された配列、または示された配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアントを有することができる；（2）CDR2は、セット中の示された配列、または示された配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアントを有することができる；（3）CDR3は、セット中の示された配列、または示された配列と比べて1、2、もしくは3個のアミノ酸置換を有する配列を有するそのバリアントを有することができる。

【００９３】

さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、SEQ ID NO:25～27の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、SEQ ID NO:29～31の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、SEQ ID NO:33～35の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、SEQ ID NO:37～39の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、SEQ ID NO:41～43の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、SEQ ID NO:45～47の配列を有するCDR1、CDR2

、およびCDR3を含むことができる。

【００９４】

さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:25～27の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:28の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:29～31の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:32の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:33～35の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:36の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:37～39の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:40の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:41～43の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:44の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。さらに、抗IL2Rγ V_HH抗体は、それぞれ、SEQ ID NO:45～47の配列を有するCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにSEQ ID NO:48の配列に対する少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を含むことができる。

【００９５】

（表２）抗IL2Rγ V_HH抗体の配列

V_HH Ab.	CDR1 (Kabat)	CDR1 (Chothia/ Kabat)	CDR2	CDR3	V_HH
DR229	SYPMT (SEQ ID NO:25)	FSFSSYPMT(SEQ ID NO:270)	TIASDGGSTAYAASVEG (SEQ ID NO:26)	GYGDGTPA (SEQ ID NO:27)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:28)
DR230	SAHMS (SEQ ID NO:29)	FTFSSAHMS(SEQ ID NO:271)	SIYSGGGTFYADSVKG (SEQ ID NO:30)	NRLHYYSDDDSL (SEQ ID NO:31)	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:32)
DR231	DREMN (SEQ ID NO:33)	FTFDDREMN(SEQ ID NO:272)	TISSDGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:34)	DFMIAIQAPGAGC (SEQ ID NO:35)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:36)
DR232	CMG (SEQ ID NO:37)	YTSCMG (SEQ ID NO:273)	TIYTRGRSIYYADSVKG (SEQ ID NO:38)	GGYSWSAGCEFNY (SEQ ID NO:39)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:40)
DR233	DSDMG (SEQ ID NO:41)	FTFDDSDMG(SEQ ID NO:274)	TISSDGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:42)	EPRGYYSNYGGRRECNY (SEQ ID NO:43)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:44)
DR234	SYCMG (SEQ ID NO:45)	YTFSSYCMG(SEQ ID NO:275)	ALGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:46)	AWVACLEFGGSWYDLARYKH (SEQ ID NO:47)	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:48)

【００９６】

抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2

本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、表1から選択される抗IL10Rα V_HH抗体および表2から選択される抗IL2Rγ V_HH抗体を含むことができる。いくつかの態様において、IL2R結合分子のN末端V_HHは、抗IL10Rα V_HH抗体であり、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質のC末端V_HHは、抗IL2Rγ V_HH抗体であり、任意で、2つのV_HH抗体の間にリンカーを用いることができる。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質のN末端V_HHは、抗IL2Rγ V_HH抗体であり、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質のC末端V_HHは、抗IL10Rα V_HH抗体であり、任意で、2つのV_HH

抗体の間にリンカーを用いることができる。抗IL10Rα V_HH抗体と抗IL2Rγ V_HH抗体とを融合させるために用いることができるリンカーの例（例えば、GGGS（SEQ ID NO:62））を、本明細書においてさらに詳細に記載する。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、金属キレート化ペプチドに機能的に連結され得る。キレート化ペプチドには、キレート化ペプチド固定化金属アフィニティークロマトグラフィー（米国特許第4,569,794号に記載されているような「CP-IMAC」）による結合タンパク質の精製を容易にするための、Ala-Ser-His-His-His-His-His-His（「ASH6」、SEQ ID NO:81）またはHis-His-His-His-His-His（「H6」、SEQ ID NO:82）精製ハンドルが含まれるが、それらに限定されない。

【００９７】

以下の表3は、N末端に抗IL10Rα V_HH抗体、およびC末端に抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質の例をさらに示す。

【００９８】

いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR235のV_HH配列、DR233のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:49の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR235のV_HH配列、DR234のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:50の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR236のV_HH配列、DR231のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:51の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR236のV_HH配列、DR232のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:52の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR236のV_HH配列、DR234のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:53の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR237のV_HH配列、DR233のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:54の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR240のV_HH配列、DR231のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:55の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR240のV_HH配列、DR232のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:56の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR240のV_HH配列、DR234のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:57の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR241のV_HH配列、DR231のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:58の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。

いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR241のVHH配列、DR234のVHH配列を含み、かつSEQ ID NO:59の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHHを含まない。

【００９９】

（表３）抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2（抗IL10Rα V_HH-リンカー-抗IL2Rγ V_HH）

抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2	N末端の V_HH	C末端の V_HH	抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2
DR437	DR235	DR233	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH (SEQ ID NO:49)
DR438	DR235	DR234	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSSASHHHHHH (SEQ ID NO:50)

抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2	N末端の V_HH	C末端の V_HH	抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2
DR441	DR236	DR231	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGW FRQAPGKEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNA KNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGF LLSAGMDYWGKGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQ AGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVST ISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKP EDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSAS HHHHHH (SEQ ID NO:51)
DR442	DR236	DR232	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGW FRQAPGKEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNA KNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGF LLSAGMDYWGKGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQ AGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYT RGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDI AMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHH HHHH (SEQ ID NO:52)
DR444	DR236	DR234	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGW FRQAPGKEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNA KNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGF LLSAGMDYWGKGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQ AGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVA ALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKP EDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQG TQVTVSSASHHHHHH (SEQ ID NO:53)
DR449	DR237	DR233	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMG WFRQAPGKEREGVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKD NAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWY ERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSSGGGSQVQLQESG GGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNE CELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQG TQVTVSSASHHHHHH (SEQ ID NO:54)
DR465	DR240	DR231	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGW FRQVPGKEREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNG KNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLY LGMDYWGKGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAG GSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISS DGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDT AVYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASHHH HHH (SEQ ID NO:55)

抗 IL10Rα/ IL2Rγ V_HH^2	N 末端の V_HH	C 末端の V_HH	抗 IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2
DR466	DR240	DR232	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGW FRQVPGKEREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNG KNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLY LGMDYWGKGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAG GSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRG RSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIA MYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHHH HHH (SEQ ID NO:56)
DR468	DR240	DR234	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGW FRQVPGKEREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNG KNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLY LGMDYWGKGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAG GSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAAL GGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPED TAMYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQ VTVSSASHHHHHH (SEQ ID NO:57)
DR471	DR241	DR231	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTW YRQAPGKEREFVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNA KNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSW YSVRANYWGQGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQA GGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTI SSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPE DTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASH HHHHH (SEQ ID NO:58)
DR474	DR241	DR234	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTW YRQAPGKEREFVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNA KNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSW YSVRANYWGQGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQA GGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAA LGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPE DTAMYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGT QVTVSSASHHHHHH (SEQ ID NO:59)

【０１００】

以下の表４は、Ｎ末端に抗ＩＬ２Ｒγ V_HH抗体、およびＣ末端に抗ＩＬ１０Ｒα V_HH抗体を含む、本明細書に記載されるＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質の例証となる例を提供する。

【０１０１】

いくつかの態様において、ＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質は、ＤＲ２２９の V_HH配列、ＤＲ２３６の V_HH配列、および少なくとも、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:６０の配列に対する少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を含み、任意で末端のＨＨＨＨＨＨを含まない。いくつかの態様において、ＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質は、ＤＲ２２９の V_HH配列、ＤＲ２３９の V_HH配列、および少なくとも、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:６１の配列に対する少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を含み、任意で末端のＨＨＨＨＨＨを含まない。

【０１０２】

（表４）抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2（抗IL2Rγ V_HH-リンカー-抗IL10Rα V_HH）

抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2	N末端の V_HH	C末端の V_HH	抗 IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2
DR392	DR229	DR236	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH (SEQ ID NO:60)
DR395	DR229	DR239	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSSASHHHHHH (SEQ ID NO:61)

【０１０３】

表3および表4のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質の例証となる例に示されるように、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質配列は、リンカーとしてGGGS（SEQ ID NO:62）を含有する。いくつかの態様において、GGGS（SEQ ID NO:62）は、本明細書にさらに記載されるような他のリンカーによって置き換えることができる。さらに、表3および表4に示されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質配列は、金属アフィニティークロマトグラフィーを介した精製を容易にするために用いられ得る、「ASH6」（SEQ ID NO:81）金属キレート化ペプチドなどのキレート化ペプチドに機能的に連結され得る。いくつかの態様において、この精製ハンドルは、除去するか、または他の精製ハンドル（例えば、H_6（SEQ ID NO:82））によって置き換えることができる。

【０１０４】

さらに、以下のSEQ ID NO:96～179の各々において、配列の各名称は、「抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2（N末端のV_HH抗体-C末端のV_HH抗体）」という式に従う。例えば、「DR391(DR229-DR235)」は、N末端にDR229 V_HHおよびC末端にDR235 V_HH抗体を有する抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2結合タンパク質を指す。以下のSEQ ID NO:96～179の各々において、リンカーは太字であり、N末端V_HH抗体のCDR1、CDR2、CDR3およびC末端V_HH抗体のCDR1、CDR2、CDR3の各々には、それぞれ、下線が引かれている。本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、N末端V_HH抗体のV_HH配列、C末端V_HH抗体のV_HH配列、および少なくとも、SEQ ID NO:96～179のいずれか1つの配列に対する少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を含むことができる。さらに、以下のSEQ ID NO:96～179の各々におけるGGGS（SEQ ID NO:62）は、本明細書にさらに記載されるような他のリンカーによって置き換えることができる。SEQ ID NO:96～179の各々の末端の精製ハンドル「ASH_6」（SEQ ID NO:81）は、除去するか、または他の精製ハンドル（例えば、H_6（SEQ ID NO:82））によって置き換えることができる。

> SEQ ID NO:96; DR391(DR229-DR235)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGG
STAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQ
VTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREP
VAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKT
DSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:97; DR392(DR229-DR236)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGG
STAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQ
VTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKERE
GVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMST
VVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:98; DR393(DR229-DR237)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGG
STAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQ
VTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKERE
GVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVY
GGSWYERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:99; DR394(DR229-DR238)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGG
STAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQ
VTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGKERE
GVAAIDSGGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVPPPP
DGGSCLFLGPEIKVSKADFRYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:100; DR395(DR229-DR239)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGG
STAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQ
VTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKERE
GVATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPL
SRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:101; DR396(DR229-DR240)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGG
STAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQ
VTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKERE
GVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHY
RPPCGVLYLGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:102; DR397(DR229-DR241)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGG
STAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQ
VTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGKERE
FVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHC
RAHGGSWYSVRANYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:103; DR398(DR230-DR235)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGG
TFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKE
REPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVR
KTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:104; DR399(DR230-DR236)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGG
TFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGK
EREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDL
MSTVVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:105; DR400(DR230-DR237)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGG
TFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPG
KEREGVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAD
SRVYGGSWYERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:106; DR401(DR230-DR238)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGG
TFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGK
EREGVAAIDSGGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVP
PPPDGGSCLFLGPEIKVSKADFRYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:107; DR402(DR230-DR239)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGG
TFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGK
EREGVATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAA
EPLSRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:108; DR403(DR230-DR240)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGG
TFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGK
EREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADL
GHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:109; DR404(DR230-DR241)
QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGG
TFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGK
EREFVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPL
HCRAHGGSWYSVRANYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:110; DR405(DR231-DR235)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWG
QGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPG
KEREPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAA
VRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:111; DR406(DR231-DR236)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWG
QGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPG
KEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALD
LMSTVVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:112; DR407(DR231-DR237)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWG
QGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAP
GKEREGVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAA
DSRVYGGSWYERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:113; DR408(DR231-DR238)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWG
QGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPG
KEREGVAAIDSGGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAV
PPPPDGGSCLFLGPEIKVSKADFRYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:114; DR409(DR231-DR239)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWG
QGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPG
KEREGVATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCA
AEPLSRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:115; DR410(DR231-DR240)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWG
QGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPG
KEREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAD
LGHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:116; DR411(DR231-DR241)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWG
QGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPG
KEREFVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTD
PLHCRAHGGSWYSVRANYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:117; DR412(DR232-DR235)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIY
YADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKE
REPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVR
KTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:118; DR413(DR232-DR236)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIY
YADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGK
EREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDL
MSTVVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:119; DR414(DR232-DR237)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIY
YADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPG
KEREGVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAD
SRVYGGSWYERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:120; DR415(DR232-DR238)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIY
YADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGK
EREGVAAIDSGGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVP
PPPDGGSCLFLGPEIKVSKADFRYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:121; DR416(DR232-DR239)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIY
YADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGK
EREGVATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAA
EPLSRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:122; DR417(DR232-DR240)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIY
YADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGK
EREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADL
GHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:123; DR418(DR232-DR241)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIY
YADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQ
GTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGK
EREFVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPL
HCRAHGGSWYSVRANYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:124; DR419(DR233-DR235)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRREC
NYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFR
QSPGKEREPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMY
YCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:125; DR420(DR233-DR236)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRREC
NYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFR
QAPGKEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYY
CALDLMSTVVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:126; DR421(DR233-DR237)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRREC
NYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWF
RQAPGKEREGVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMY
YCAADSRVYGGSWYERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:127; DR422(DR233-DR238)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRREC
NYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWF
RQAPGKEREGVAAIDSGGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMY
YCAAVPPPPDGGSCLFLGPEIKVSKADFRYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:128; DR423(DR233-DR239)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRREC
NYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFR
QAPGKEREGVATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAM
YYCAAEPLSRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:129; DR424(DR233-DR240)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRREC
NYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWF
RQVPGKEREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMY
YCAADLGHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:130; DR425(DR233-DR241)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGST
YYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRREC
NYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWY
RQAPGKEREFVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMY
YCKTDPLHCRAHGGSWYSVRANYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:131; DR426(DR234-DR235)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGS
TYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWY
DLARYKHWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDY
MAWFRQSPGKEREPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSE
DTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:132; DR427(DR234-DR236)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGS
TYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWY
DLARYKHWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYC
MGWFRQAPGKEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPED
TAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:133; DR428(DR234-DR237)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGS
TYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWY
DLARYKHWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMY
CMGWFRQAPGKEREGVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPE
DTAMYYCAADSRVYGGSWYERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:134; DR429(DR234-DR238)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGS
TYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWY
DLARYKHWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYC
MGWFRQAPGKEREGVAAIDSGGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPED
TAMYYCAAVPPPPDGGSCLFLGPEIKVSKADFRYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:135; DR430(DR234-DR239)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGS
TYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWY
DLARYKHWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNC
MGWFRQAPGKEREGVATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKP
EDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:136; DR431(DR234-DR240)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGS
TYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWY
DLARYKHWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYC
MGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPED
TAMYYCAADLGHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:137; DR432(DR234-DR241)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGS
TYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWY
DLARYKHWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYD
MTWYRQAPGKEREFVSAIHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPED
TAMYYCKTDPLHCRAHGGSWYSVRANYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:138; DR433(DR235-DR229)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASG
ATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSF
TYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWAR
QAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMY
YCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:139; DR434(DR235-DR230)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASG
ATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSF
TYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSWVR
QAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYY
CATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:140; DR435(DR235-DR231)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASG
ATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSF
TYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNWYR
QAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYY
CAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:141; DR436(DR235-DR232)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASG
ATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSF
TYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQAP
GKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAA
GGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:142; DR437(DR235-DR233)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASG
ATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSF
TYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGWYR
QAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC
AAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:143; DR438(DR235-DR234)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASG
ATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSF
TYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGWFR
QAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYY
CAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:144; DR439(DR236-DR229)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGS
TSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLL
SAGMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMT
WARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDT
AMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:145; DR440(DR236-DR230)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGS
TSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLL
SAGMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHM
SWVRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDT
AMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:146; DR441(DR236-DR231)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGS
TSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLL
SAGMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREM
NWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDT
AVYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:147; DR442(DR236-DR232)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGS
TSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLL
SAGMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGW
FRQAPGKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAM
YSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:148; DR443(DR236-DR233)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGS
TSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLL
SAGMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDM
GWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDT
AVYYCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:149; DR444(DR236-DR234)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGS
TSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLL
SAGMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCM
GWFRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDT
AMYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:150; DR445(DR237-DR229)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKEREGVAQINSDG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWYERL
CGPYTYEYNYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSS
YPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLK
TEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:151; DR446(DR237-DR230)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKEREGVAQINSDG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWYERL
CGPYTYEYNYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
AHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKA
EDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:152; DR447(DR237-DR231)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKEREGVAQINSDG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWYERL
CGPYTYEYNYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFD
DREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVK
PEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:153; DR448(DR237-DR232)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKEREGVAQINSDG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWYERL
CGPYTYEYNYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSC
MGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPE
DIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:154; DR449(DR237-DR233)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKEREGVAQINSDG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWYERL
CGPYTYEYNYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFD
DSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLK
PEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:155; DR450(DR237-DR234)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKEREGVAQINSDG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWYERL
CGPYTYEYNYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFS
SYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLK
PEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:156; DR451(DR238-DR229)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGKEREGVAAIDSGG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVPPPPDGGSCLFLGP
EIKVSKADFRYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSS
YPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLK
TEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:157; DR452(DR238-DR230)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGKEREGVAAIDSGG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVPPPPDGGSCLFLGP
EIKVSKADFRYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS
SAHMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLK
AEDTAMYYCATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:158; DR453(DR238-DR231)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGKEREGVAAIDSGG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVPPPPDGGSCLFLGP
EIKVSKADFRYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFD
DREMNWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVK
PEDTAVYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:159; DR454(DR238-DR232)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGKEREGVAAIDSGG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVPPPPDGGSCLFLGP
EIKVSKADFRYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSC
MGWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPE
DIAMYSCAAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:160; DR455(DR238-DR233)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGKEREGVAAIDSGG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVPPPPDGGSCLFLGP
EIKVSKADFRYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFD
DSDMGWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLK
PEDTAVYYCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:161; DR456(DR238-DR234)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGKEREGVAAIDSGG
STSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVPPPPDGGSCLFLGP
EIKVSKADFRYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFS
SYCMGWFRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLK
PEDTAMYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:162; DR457(DR239-DR229)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGGG
NTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTP
TFDYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWA
RQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMY
YCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:163; DR458(DR239-DR230)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGGG
NTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTP
TFDYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSW
VRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAM
YYCATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:164; DR459(DR239-DR231)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGGG
NTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTP
TFDYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMNW
YRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAV
YYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:165; DR460(DR239-DR232)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGGG
NTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTP
TFDYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFRQ
APGKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSC
AAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:166; DR461(DR239-DR233)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGGG
NTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTP
TFDYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMGW
YRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVY
YCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:167; DR462(DR239-DR234)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGGG
NTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTP
TFDYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMGW
FRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAM
YYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:168; DR463(DR240-DR229)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGS
TSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLYL
GMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTW
ARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAM
YYCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:169; DR464(DR240-DR230)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGS
TSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLYL
GMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMSW
VRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAM
YYCATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:170; DR465(DR240-DR231)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGS
TSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLYL
GMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMN
WYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTA
VYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:171; DR466(DR240-DR232)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGS
TSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLYL
GMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWFR
QAPGKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYS
CAAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:172; DR467(DR240-DR233)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGS
TSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLYL
GMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMG
WYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:173; DR468(DR240-DR234)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGS
TSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLYL
GMDYWGKGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMG
WFRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTA
MYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:174; DR469(DR241-DR229)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGKEREFVSAIHSDGS
TRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSWYS
VRANYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMT
WARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDT
AMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:175; DR470(DR241-DR230)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGKEREFVSAIHSDGS
TRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSWYS
VRANYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAHMS
WVRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTA
MYYCATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:176; DR471(DR241-DR231)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGKEREFVSAIHSDGS
TRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSWYS
VRANYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMN
WYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTA
VYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:177; DR472(DR241-DR232)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGKEREFVSAIHSDGS
TRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSWYS
VRANYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCMGWF
RQAPGKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMY
SCAAGGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:178; DR473(DR241-DR233)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGKEREFVSAIHSDGS
TRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSWYS
VRANYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDSDMG
WYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSSASHHHHHH

> SEQ ID NO:179; DR474(DR241-DR234)
QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYSNCSYDMTWYRQAPGKEREFVSAIHSDGS
TRYADSVKGRFFISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLHCRAHGGSWYS
VRANYWGQGTQVTVSS**GGGS**QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSYCMG
WFRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTA
MYYCAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQVTVSSASHHHHHH

【０１０５】

いくつかの態様において、本明細書に記載される結合タンパク質は、１つまたは複数の抗ＩＬ１０Ｒα V_HH抗体を含むことができる。２つ以上の抗ＩＬ１０Ｒα V_HH抗体が存在する場合、隣接する抗体は、リンカーによって互いにコンジュゲートさせることができる。いくつかの態様において、本明細書に記載される結合タンパク質は、１つまたは複数の抗ＩＬ２Ｒγ V_HH抗体を含むことができる。２つ以上の抗ＩＬ２Ｒγ V_HH抗体が存在する場合、隣接する抗体は、リンカーによって互いにコンジュゲートさせることができる。

【０１０６】

いくつかの態様において、本明細書に記載される結合タンパク質は、１つまたは複数の抗ＩＬ１０Ｒα V_HH抗体および１つまたは複数の抗ＩＬ２Ｒγ V_HH抗体を含むことができる。隣接する抗体は、リンカーによって互いにコンジュゲートさせることができる。いくつかの態様において、結合タンパク質中の抗ＩＬ１０Ｒα V_HH抗体の数および抗ＩＬ２Ｒγ V_HH抗体の数は、同じである。他の態様において、結合タンパク質中の抗ＩＬ１０Ｒα V_HH抗体の数および抗ＩＬ２Ｒγ V_HH抗体の数は、異なる。

【０１０７】

いくつかの態様において、本明細書に記載される結合タンパク質は、以下の式：

$$H_2N\text{-}[\,[V_HH\#1]_a\text{-}L_b\text{-}[\,[V_HH\#2]_c\,]\,]_x\text{—}COOH$$

によって表すことができ、式中、Ｌは、リンカーであり、ａ、ｂ、ｃは、０または１から独立して選択され、およびｘは、１～１０の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）である。いくつかの態様において、V_HH#１およびV_HH#２は、同じ受容体またはそのサブユニットを標的とする。いくつかの態様において、V_HH#１およびV_HH#２は、異なる受容体またはそのサブユニットを標的とする。いくつかの態様において、V_HH#１およびV_HH#２は、同じ配列を有することができる。他の態様において、V_HH#１およびV_HH#２は、異なる配列を有することができる。

【０１０８】

いくつかの態様において、ＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質は、Ｆｃポリペプチドまたは Ｆｃドメインに連結される。いくつかの態様において、Ｆｃポリペプチド（例えば、Ｆｃドメインのサブユニット）またはＦｃドメインは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４由来である。いくつかの態様において、ＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質は、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：４９～６１または９６～１７９のいずれか１つと少なくとも９０（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、任意でその中のＨＨＨＨＨＨ配列を含まない。

【０１０９】

Ａ．「順方向」

いくつかの態様において、二価ＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合分子は、構造：

H_2N-[抗IL10Rα sdAb]-[L]$_x$-[抗IL2Rγ sdAb]-[TAG]$_y$-COOH
のポリペプチドを含み、式中、Lは、1～50アミノ酸のポリペプチドリンカーであり、かつx＝0または1であり、およびTAGは、キレート化ペプチドまたはFcドメインのサブユニットであり、かつy＝0または1である。

【０１１０】

いくつかの態様において、前述の構造の二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子は、アミノ末端からカルボキシ末端へ、以下のポリペプチドを含む：

（a）以下を含む、抗IL10Rα sdAb：

○表10の一列における任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；

○表10の一列における任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および

○表10に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3；あるいは

○（A）SEQ ID NO:1もしくはSEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3；または

○（B）SEQ ID NO:5もしくはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3；または

○（C）SEQ ID NO:9もしくはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3；または

○（D）SEQ ID NO:13もしくはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3；または

○（E）SEQ ID NO:17もしくはSEQ ID NO:268のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3；または

（F）SEQ ID NO:21もしくはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3；ならびに

（b）任意で、1～50アミノ酸、代替的に1～40アミノ酸、代替的に1～30アミノ酸、代替的に1～20アミノ酸、代替的に1～15アミノ酸、代替的に1～10アミノ酸、代替的に1～8アミノ酸、代替的に1～6アミノ酸、代替的に1～4アミノ酸のポリペプチドリンカー；ならびに

（c）以下を含む、抗IL2Rγ sdAb：

○表11または表12に列記される任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；

○表11または表12に列記される任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ

酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および
○表11または表12に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3；あるいは
○（A）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
○（B）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
○（C）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
○（D）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
○（E）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
○（F）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3。

【０１１１】

いくつかの態様において、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子は、表10の一列に列記されるようなCDR1、CDR2、およびCDR3を含む抗IL10Rα sdAb、ならびに表11または表12の一列に列記されるようなCDR1、CDR2、およびCDR3を含む抗IL2Rγ sdAbを含む。

【０１１２】

いくつかの態様において、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子の抗IL10Rα sdAbは、表13に提供される抗IL10Rα sdAbのいずれか1つの配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の配列同一性を有する配列を含む。いくつかの態様において、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子の抗IL2Rγ sdAbは、表14または表15に提供される抗IL2Rγ sdAbのいずれか1つの配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の配列同一性を有する配列を含む。

【０１１３】

いくつかの態様において、Fcドメインのサブユニットは、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来である。いくつかの態様において、Fcドメインのサブユニットは、エフェクター機能を低減させるために1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、例えば、Fcドメインのサブユニットは、以下からなる群より選択されるアミノ酸置換のセットを含む：（a）L234A/L235A/P329A（「LALAPA」）；L234A/L235A/P329G（「LALAPG」）；L234A/L235E/G237A/A330S/P331S（「AEASS」）；E233P/L234V/L235A/ΔG237（PVAdelG）；およびL234F/L235E/P331S（「FES」）。いくつかの態様において、Fcドメインのサブユニットは、多量体化のために改変される。いくつかの態様において、Fcドメインのサブユニットは、スルフヒドリル側鎖を削除するために、上部ヒンジドメインの位置C220（EUナンバリング）にアミノ酸置換を含む。いくつかの態様において、位置C220での置換は、C220S（EUナンバリング）置換である。いくつかの態様において、Fcドメインのサブユニットは、位置M428および/またはN434（EUナンバリング）にFcドメインにおけるアミノ酸置換を含む。いくつかの態様におい

て、位置M428および/またはN434でのアミノ酸置換は、M428Lおよび/またはN434Sである。いくつかの態様において、Fcドメインのサブユニットは、位置G446および/またはK447（EUナンバリング）にFcドメインにおけるアミノ酸欠失を含む。

【０１１４】

B.「逆方向」

いくつかの態様において、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子は、構造：

H_2N-[抗IL2Rγ sdAb]-$[L]_x$-[抗IL10Rα sdAb]-$[TAG]_y$-COOH

のポリペプチドを含み、式中、Lは、1～50アミノ酸のポリペプチドリンカーであり、かつx＝0または1であり、およびTAGは、キレート化ペプチドまたはFcドメインのサブユニットであり、かつy＝0または1である。

【０１１５】

いくつかの態様において、前述の構造の二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子は、アミノ末端からカルボキシ末端へ、以下のポリペプチドを含む：

（a）以下を含む、抗IL2Rγ sdAb：

○表11または表12に列記される任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；

○表11または表12に列記される任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および

○表11または表12に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3；あるいは

○（A）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

○（B）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

○（C）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

○（D）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

○（E）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

○（F）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3；ならびに

（b）任意で、1～50アミノ酸、代替的に1～40アミノ酸、代替的に1～30アミノ酸、代替的に1～20アミノ酸、代替的に1～15アミノ酸、代替的に1～10アミノ酸、代替的に1～8アミノ酸、代替的に1～6アミノ酸、代替的に1～4アミノ酸のポリペプチドリンカー；ならびに

（c）以下を含む、抗IL10Rα sdAb：

a.表10の一列における任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91

％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、０、１、２、もしくは３個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、ＣＤＲ１；

ｂ．表１０の一列における任意のＣＤＲ２の配列に対して、少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、０、１、２、もしくは３個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、ＣＤＲ２；および

ｃ．表１０に列記される任意のＣＤＲ３の配列に対して、少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、０、１、２、もしくは３個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、ＣＤＲ３；あるいは

ｄ．（Ａ）ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１もしくはＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２６４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３；または

ｅ．（Ｂ）ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:５もしくはＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２６５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３；または

ｆ．（Ｃ）ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:９もしくはＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２６６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３；または

ｇ．（Ｄ）ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１３もしくはＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２６７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３；または

ｈ．（Ｅ）ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１７もしくはＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２６８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３；または

ｉ．（Ｆ）ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２１もしくはＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２６９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２、およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３。

【０１１６】

いくつかの態様において、抗ＩＬ２Ｒγ ｓｄＡｂは、表１４または表１５の一列に列記される配列に対して、少なくとも９０％（例えば、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の配列同一性を有する配列を含む。ある特定の態様において、抗ＩＬ１０Ｒα ｓｄＡｂは、表１３の一列に列記されるいずれか１つの配列に対して、少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む。

【０１１７】

いくつかの態様において、Ｆｃドメインのサブユニットは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４由来である。いくつかの態様において、Ｆｃドメインのサブユニットは、エフェクター機能を低減させるために１つまたは複数のアミノ酸置換を含み、例えば、Ｆｃドメインのサブユニットは、以下からなる群より選択されるアミノ酸置換のセットを含む：（ａ）Ｌ２３４Ａ/Ｌ２３５Ａ/Ｐ３２９Ａ（「ＬＡＬＡＰＡ」）；Ｌ２３４Ａ/Ｌ２３５Ａ/Ｐ３２９Ｇ（「ＬＡＬＡＰＧ」）；Ｌ２３４Ａ/Ｌ２３５Ｅ/Ｇ２３７Ａ/Ａ３３０Ｓ/Ｐ３３１Ｓ（「ＡＥＡＳＳ」）；Ｅ２３３Ｐ/Ｌ２３４Ｖ/Ｌ２３５Ａ/ΔＧ２３７（ＰＶＡｄｅｌＧ）；およびＬ２３４Ｆ/Ｌ２３５Ｅ/Ｐ３３１Ｓ（「ＦＥＳ」）。いくつかの態様において、Ｆｃドメインのサブユニットは、多量体化のために改変される。いくつかの態様において、Ｆｃドメインのサブユニットは、スルフヒドリル側鎖を削除するために、上部ヒンジドメインの位置Ｃ２２０（ＥＵナンバリング）にアミノ酸置換を含む。いくつかの態様において、位置Ｃ２２０での置換は、Ｃ２２０Ｓ（ＥＵナンバリング）置換である。いくつかの態様において、Ｆｃドメインのサブユニットは、位置Ｍ４２８および/またはＮ４３４（ＥＵナンバリング）にＦｃドメインにおけるアミノ酸置換を含む。いくつかの態様において、位置Ｍ４２８および/またはＮ４３４でのアミノ酸置換は、Ｍ４２８Ｌおよび/またはＮ４３４

Sである。いくつかの態様において、Fcドメインのサブユニットは、位置G446および/またはK447（EUナンバリング）にFcドメインにおけるアミノ酸欠失を含む。

【０１１８】

IV．単一ドメイン抗体およびV_HH

単一ドメイン抗体（sdAb）とは、単一の単量体可変抗体ドメインを含有する抗体である。全長抗体と同様に、それは、特定の抗原に選択的に結合することができる。sdAbの相補性決定領域（CDR）は、単一ドメインポリペプチド内にある。単一ドメイン抗体は、V_HHと呼ばれる、ラクダ科動物において見出される重鎖抗体から操作することができる。軟骨魚類もまた、重鎖抗体（IgNAR、「免疫グロブリン新抗原受容体」）を有し、それからV_{NAR}と呼ばれる単一ドメイン抗体を得ることができる。ヒトまたはマウスの一般的な免疫グロブリンG（IgG）由来の二量体可変ドメインを、単量体に分割して、sdAbを作ることもできる。sdAbについてのほとんどの研究は、現在、重鎖可変ドメインに基づいているが、軽鎖に由来するsdAbもまた、標的に特異的に結合することが示されており、例えば、Moller et al., J Biol Chem. 285(49):38348-38361, 2010を参照されたい。いくつかの態様において、sdAbは、単一の単量体軽鎖可変抗体ドメインから構成される。

【０１１９】

sdAbは、重鎖抗体（V_HH）であることができる。V_HHは、単一の単量体重鎖可変抗体ドメインを有する、sdAbのタイプである。伝統的な抗体と同様に、V_HHは、特定の抗原に選択的に結合することができる。本明細書に記載される結合タンパク質は、リンカー（例えば、ペプチドリンカー）によって互いにつなぎ合わされた、2つのV_HH（例えば、V_HH_2）を含むことができる。結合タンパク質は、第1の受容体またはそのドメインもしくはサブユニットに結合する第1のV_HH、および第2の受容体またはそのドメインもしくはサブユニットに結合する第2のV_HHを含む、二重特異性V_HH_2であることができ、ここで、2つのV_HHは、リンカーによってつなぎ合わされる。

【０１２０】

例示的なV_HHは、2本の重鎖および2本の軽鎖から構成される伝統的な哺乳動物抗体（150～160 kDa）よりもはるかに小さい、およそ12～15 kDaの分子量を有する。V_HHは、天然で軽鎖が欠けているラクダ科（Camillidae）の哺乳動物（例えば、ラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカ、およびグアナコ）において見出され得るか、またはそれらから産生され得る。sdAbおよびV_HHSの説明は、例えば、De Greve et al., Curr Opin Biotechnol. 61:96-101, 2019；Ciccarese, et al., Front Genet. 10:997, 2019；Chanier and Chames, Antibodies (Basel) 8(1), 2019；およびDe Vlieger et al., Antibodies (Basel) 8(1), 2018において見出すことができる。

【０１２１】

二重特異性V_HH_2である結合タンパク質を調製するために、いくつかの態様において、2つのV_HHを、別々に合成し、次いでリンカーによって互いにつなぎ合わせることができる。あるいは、二重特異性V_HH_2を、融合タンパク質として合成することができる。異なる結合活性および受容体標的を有するV_HHを、ペアにして、二重特異性V_HH_2を作ることができる。結合タンパク質を、一方または両方の関連受容体を保有する細胞上でシグナル伝達についてスクリーニングすることができる。

【０１２２】

V．リンカー

以前に記載したように、本開示の二量体結合タンパク質の結合ドメインは、連続的に（例えば、結合タンパク質中の第1のV_HHのC末端アミノ酸を結合タンパク質中の第2のV_HHのN末端アミノ酸に）つなぎ合わされてもよく、または結合タンパク質の結合ドメインは、任意で、リンカーを介してつなぎ合わされてもよい。リンカーは、2つの要素、例えば、タンパク質ドメインの間の連結部である。本明細書に記載される二重特異性V_HH_2結合タンパク質において、リンカーは、結合タンパク質中の2つのV_HHの間の連結部である。リンカーは、共有結合またはペプチドリンカーであることができる。いくつかの態様に

おいて、結合タンパク質中の2つのV_HHは、直接的に（すなわち、共有結合を介して）つなぎ合わされる。結合タンパク質中の2つのV_HHの間のリンカーの長さは、結合タンパク質の2つのV_HHの近接性を調節するために用いることができる。リンカーの長さを変えることによって、結合タンパク質の全体的なサイズおよび長さを、特定の細胞受容体またはそのドメインもしくはサブユニットに結合するようにあつらえることができる。例えば、結合タンパク質が、同じ細胞上で互いに近くに位置する2つの受容体またはそのドメインもしくはサブユニットに結合するように設計される場合には、短いリンカーを用いることができる。別の例において、結合タンパク質が、2つの異なる細胞上に位置する2つの受容体またはそのドメインもしくはサブユニットに結合するように設計される場合には、長いリンカーを用いることができる。

【０１２３】

いくつかの態様において、リンカーは、ペプチドリンカーである。ペプチドリンカーは、1～50アミノ酸（例えば、2～50、5～50、10～50、15～50、20～50、25～50、30～50、35～50、40～50、45～50、2～45、2～40、2～35、2～30、2～25、2～20、2～15、2～10、2～5アミノ酸）を含むことができる。リンカーはまた、合成ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）ポリマーなどの化学リンカーであることができる。

【０１２４】

いくつかの態様において、リンカーは、結合タンパク質中の第1のV_HHのC末端を、結合タンパク質中の第2のV_HHのN末端につなぎ合わせる。他の態様において、リンカーは、結合タンパク質中の第2のV_HHのC末端を、結合タンパク質中の第1のV_HHのN末端につなぎ合わせる。

【０１２５】

適しているペプチドリンカーは、当技術分野において公知であり、例えば、グリシンおよびセリンなどの、可動性のアミノ酸残基を含有するペプチドリンカーを含む。ある特定の態様において、ペプチドリンカーは、
GS, GGS, GGGS (SEQ

ID NO:62), GGGGS (SEQ ID NO:63), GGGGGS (SEQ ID NO:64), GGSG (SEQ ID NO:65),

または SGGG (SEQ ID NO:66)

のモチーフ、例えば、複数または反復するモチーフを含有することができる。ある特定の態様において、ペプチドリンカーは、GSのモチーフを含む2～12アミノ酸、例えば、
GS, GSGS (SEQ ID NO:67), GSGSGS (SEQ ID NO:68),

GSGSGSGS (SEQ ID NO:69), GSGSGSGSGS (SEQ ID NO:70), または GSGSGSGSGSGS (SEQ

ID NO:71)

を含有することができる。ある特定の他の態様において、ペプチドリンカーは、GGSのモチーフを含む3～12アミノ酸、例えば、
GGS, GGSGGS (SEQ ID NO:72), GGSGGSGGS (SEQ ID

NO:73), および GGSGGSGGSGGS (SEQ ID NO:74)

を含有することができる。さらに他の態様において、ペプチドリンカーは、GGSG（SEQ ID NO:65）のモチーフを含む4～20アミノ酸、例えば、
GGSGGGSG

(SEQ ID NO:75), GGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:76), GGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID

NO:77), または GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:78)

を含有することができる。他の態様において、ペプチドリンカーは、GGGGS（SEQ ID NO:63）のモチーフ、例えば、
GGGGSGGGGS (SEQ

ID NO:79) またはGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:80)

を含有することができる。
【０１２６】
受容体結合分子の活性の調節
いくつかの態様において、例えば、部分アゴニズムまたは特定の細胞型の選択的活性化を達成するために、本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合分子の設計は、受容体結合分子の設計における構造的変動によって調節され得る。活性におけるこの変動は、IL10Rα/IL2Rγ結合分子の活性を最適化して、部分アゴニズム、選択的細胞型活性化を達成するため、またはそのそれぞれの受容体サブユニットに対するIL10Rα sdAbおよびIL2Rγ sdAbの各々について、同族リガンドと比べて増大もしくは減少した結合を有する分子を提供するために、IL10Rα/IL2Rγ結合分子の結合および活性を調節するように使用され得る。本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合分子の活性を調節する能力は、複数の治療適用において実質的な有益性を提供する。本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合分子は、異なる細胞型において異なるレベルの下流シグナル伝達を誘発することができる。例えば、IL10Rα/IL2Rγ結合分子中のIL10Ra sdAb抗体とIL2Rg sdAb抗体との間のリンカーの長さを変えることによって、IL10Rα/IL2Rγ結合分子は、望ましくない細胞型と比較して、望ましい細胞型においてより高いレベルの下流シグナル伝達を提供する。他の態様において、異なる結合親和性を有する異なるIL10Rα sdAb抗体および異なる結合親和性を有する異なるIL IL2Rγ sdAb抗体を、IL10R結合分子の活性を調整するために用いることができる。さらに、IL10Rα/I IL2Rγ結合分子が、単一のポリペプチドとして提供される場合、ポリペプチド中の2つの抗体の配向をまた変化させて、分子の特性を変化させることができる。
【０１２７】
いくつかの態様において、本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合分子は、単球におけるシグナル伝達のEmaxよりも少なくとも5倍大きい、代替的に10倍大きい、代替的に100倍大きい、代替的に少なくとも1000倍大きい、T細胞に対するE_{max}を有するT細胞（例えば、$CD8^+$ T細胞）における下流シグナル伝達のレベルを、結果としてもたらす。
【０１２８】
1つの態様において、本開示は、単球と比べて、T細胞、特にCD8+ T細胞を優先的に活性化する、IL10Rα/IL2Rγ結合分子を提供する。いくつかの態様において、本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合分子は、単球におけるシグナル伝達のEmaxよりも少なくとも5倍大きい、代替的に10倍大きい、代替的に100倍大きい、代替的に少なくとも1000倍大きい、T細胞に対するE_{max}を有するT細胞（例えば、$CD8^+$ T細胞）における下流シグナル伝達のレベルを、結果としてもたらす。
【０１２９】
いくつかの態様において、所与の細胞型に関して、IL10受容体の同族リガンドであるIL10（すなわち、IL10部分アゴニストであるIL10R結合分子）によってもたらされるE_{max}と比較して低減したE_{max}を有するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質を提供することが望ましい。いくつかの態様において、本明細書に記載されるIL10Ra/IL2Rg結合タンパク質は、野生型hIL10に関連するE_{max}の少なくとも1%（例えば、1%～100%、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～100%、90%～100%、1%～90%、1%～80%、1%～70%、1%～60%、1%～50%、1%～40%、1%～30%、1%～20%、または1%～10%）を有する。
【０１３０】

リンカー長の調節による活性の調節

いくつかの態様において、例えば、結合分子の結合ドメイン間のリンカー長を変えることを、所与の細胞型におけるおよび細胞型の間の特定の活性の両方に関して、二量体結合タンパク質の活性を調節するために使用することができる。いくつかの態様において、例えば、リンカー長を変えることによって、IL10Rα/IL2Rγ結合分子は、単球における下流シグナル伝達のレベルと比較して、T細胞（例えば、$CD8^+$ T細胞）においてより高いレベルの下流シグナル伝達を引き起こすことができる。IL10Rα/IL2Rγ結合分子の活性を調節する能力は、単球における下流シグナル伝達のレベルと比較して、T細胞（例えば、$CD8^+$ T細胞）においてより高いレベルの下流シグナル伝達を有する分子を提供する。

【０１３１】

二量体結合分子の活性を調節する能力は、別の細胞型（例えば、単球）における下流のレベルと比較して、1つの特定の細胞型（例えば、$CD8^+$ T細胞）においてより高いレベルの下流シグナル伝達を有する分子を提供する。一連の代表的なIL10Ra/IL2Rg二量体結合分子を構築して、T細胞および単球において調節される様々な生物学的活性に関するリンカー長の効果を評価し、実証した。これらの研究の結果を、以下の表20～29に示し、特定の結合タンパク質試験物成分、リンカーアミノ酸配列および長さ、評価した試験物の濃度、用いた細胞型、ならびに結果として生じた測定された生物学的応答に関する詳細を提供する。これらの分子の各々は、本明細書に提供される実施例に実質的に従って、組換え生産し、精製した。評価したパラメータには、CD8+ T細胞におけるpSTAT3誘導（表20）、CD4 T細胞に対するpSTAT3誘導（表21）、単球におけるpSTAT3誘導（表22）、CD8+ T細胞におけるIFNγ分泌（表23）、CD8+ T細胞におけるグランザイムA分泌（表24）、 CD8+ T細胞におけるグランザイムB分泌（表25）、CD8+ T細胞におけるIL9分泌（表26）、LPS処理単球におけるIL-1β分泌（表27）、LPS処理単球におけるIL6分泌（表28）、およびLPS処理単球におけるTNF-α分泌（表29）が含まれる。これらのデータは、結合ドメイン間のリンカーの変動による、所与の細胞型内のIL10Ra/IL2Rg二量体結合分子の機能を調節するか、または1つの細胞型もしくはその他に関して機能を偏らせる能力を実証する。

【０１３２】

<u>sdAbの結合親和性の調節による活性調節：</u>

いくつかの態様において、本開示の二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子の活性および/または特異性は、そのそれぞれの受容体サブユニットに対するsdAbのそれぞれの結合親和性によって調節され得る。二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子の第1のsdAbの細胞表面上の第1の受容体サブユニットECDに対する結合は、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子の第2のsdAbと第2の受容体サブユニットのECDとの間の結合相互作用の確率を高めることが、当業者によって理解されるであろう。この協調的結合効果は、受容体に対する非常に高い親和性および受容体からの非常に遅い「オフ速度」を有する二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子を、結果としてもたらし得る。典型的なVHH単一ドメイン抗体は、約10^{-5}M～約10^{-10}Mの、その標的に対する親和性を有する。それらの例においては、そのような遅いオフ速度動態が、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子において望ましく、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子中への組み込みのために高い親和性（約10^{-7}M～約10^{-10}M）を有するsdAbsの選択が、好ましい。

【０１３３】

天然に存在するサイトカインリガンドは、典型的には、ヘテロ二量体受容体の各サブユニットに対して類似した親和性を示さない。したがって、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子を設計する際に、それぞれの受容体サブユニットに対して同族リガンドに類似した親和性を有する（例えば、それよりも約10倍、代替的に約20倍、または代替的に約50倍高いかまたは低い親和性を有する）、第1および第2のIL10Rα/IL2Rγ受容体サブユニットに対するsdAbの選択が、用いられ得る。

【０１３４】

いくつかの態様において、本開示の二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子は、IL10Rα/IL2Rγ受容体の部分アゴニストである。したがって、二価結合分子の活性は、IL10Rα/IL2Rγ受容体サブユニットのいずれか一方または両方に対してより大きいかまたはより小さい親和性を有するsdAbを選択することによって、調節され得る。いくつかのヘテロ二量体サイトカイン受容体は、「独自サブユニット」（すなわち、天然で別の多量体レセプターのサブユニットではないサブユニット）、および複数のサイトカイン受容体の共有成分である第2の「共通」サブユニット（CD132など）から構成されるため、そのような受容体の形成についての選択性は、独自受容体サブユニットに対してより高い親和性を有する第1のsdAb、および共通受容体サブユニットに対してより低い親和性を示す第2のsdABを使用することによって、増強され得る。追加的に、共通受容体サブユニットは、独自受容体サブユニットよりも多種多様な細胞型上で発現され得る。受容体が、独自サブユニットおよび共通サブユニットを含むヘテロ二量体受容体であるいくつかの態様において、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子の第1のsdAbは、独自受容体に対して、共通受容体サブユニットに対する二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子の第2のsdAbよりも有意に大きい（10倍を超えて大きい、あるいは100倍を超えて大きい、あるいは1000倍を超えて大きい）親和性を示す。1つの態様において、本開示は、抗IL10Rα sdAbの親和性が、抗IL2Rγ sdAbの共通受容体サブユニットへの親和性の10倍を超えて大きい、あるいは100倍を超えて大きい、あるいは1000倍を超えて大きい親和性を有する、二価IL10Rα/IL2Rγ結合分子を提供する。

【０１３５】

1つの態様において、本開示は、IL10Rα sdAbの親和性が、IL2Rγの細胞外ドメインに対するIL2Rg sdAbの親和性よりも高いIL10Rαの細胞外ドメインに対する親和性を有する、IL10Rα/IL2Rγ結合分子を提供する。いくつかの態様において、本開示は、IL10Rα sdAbの親和性が、約10^{-8}～約10^{-10} M、代替的に約10^{-9}～約10^{-10} M、または代替的に約10^{-10} Mの、IL10Rαの細胞外ドメインに対する親和性を有し、かつIL2Rγ sdAbが、約10^{-6}～約10^{-9} M、代替的に約10^{-7}～約10^{-9} M、代替的に約10^{-7}～約10^{-8} M、代替的に約10^{-9} M、代替的に約10^{-8} Mの、IL2Rγの細胞外ドメインに対する親和性を有する、IL10Rα分子を提供する。いくつかの態様において、本開示は、IL10Rα sdAbの親和性が、約10^{-8}～約10^{-10} M、代替的に約10^{-9}～約10^{-10} M、または代替的に約10^{-10} Mの、IL10Rαの細胞外ドメインに対する親和性を有し、かつIL2Rg sdAbが、約10^{-6}～約10^{-9} M、代替的に約10^{-7}～約10^{-9} M、代替的に約10^{-7}～約10^{-8} M、代替的に約10^{-9} M、代替的に約10^{-8} Mの、IL2Rγの細胞外ドメインに対する親和性を有し、かつIL10RaのECDに対するIL10Ra sdAbの親和性が、IL2RγのECDに対するIL2Rγ sdAbの親和性よりも、2倍超高い、代替的に5倍超高い、代替的に10倍超高い、代替的に20倍超高い、代替的に40倍超高い、代替的に50倍超高い、代替的に60倍超高い、代替的に70倍超高い、代替的に80倍超高い、代替的に90倍超高い、代替的に100倍超高い、代替的に150倍超高い、代替的に200倍超高い、または代替的に500倍超高い、IL10Rα/IL2Rγ結合分子を提供する。

【０１３６】

VI. インビボでの作用の持続時間を延長するための改変

本明細書に記載される結合タンパク質は、インビボでの寿命の延長および/または対象における作用の持続時間の延長を提供するように改変することができる。いくつかの態様において、結合タンパク質は、半減期の延長などの望ましい薬理学的特性を提供するために、担体分子にコンジュゲートさせることができる。いくつかの態様において、結合タンパク質は、その半減期を延長するために、例えば、当技術分野において公知のようなペグ化、グリコシル化などによって、IgGのFcドメイン、アルブミン、または他の分子に共有結合させることができる。

【０１３７】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、任意で介在リンカーを含み、Fcポリペプチドまたは Fcドメイン（2つのFcポリペプチドの二量体）にコンジュゲートされる。F

c融合コンジュゲートは、生物製剤の全身半減期を増大させることが示されており、したがって、生物製剤製品は、より頻度の少ない投与を必要とすることができる。Fcは、血管を裏打ちする内皮細胞中の新生児Fc受容体（FcRn）に結合し、結合時に、Fc融合分子は、分解から保護され、循環中に再放出され、循環において分子をより長く保つ。このFc結合は、内因性IgGが、その長い血漿半減期を保持する機構であると考えられる。最近のFc-融合技術は、単一コピーの生物製剤を抗体のFc領域に連結して、伝統的なFc-融合コンジュゲートと比較して生物製剤の薬物動態特性および薬力学特性を最適化する。Fc融合体の調製において有用なFcポリペプチドまたはFcドメインは、パパインでのIgGの消化によって産生されるIgG C末端ドメインと相同である、天然に存在するかまたは合成のポリペプチドであることができる。IgG Fcは、およそ50 kDaの分子量を有する。本明細書に記載される結合タンパク質は、Fcポリペプチドもしくはドメイン全体、またはそれが一部であるキメラポリペプチドの循環半減期を延長する能力を保持する、より小さな一部分に、コンジュゲートさせることができる。加えて、全長のまたは断片化されたFcポリペプチドは、野生型分子のバリアントであることができる。典型的な提示において、Fcドメイン中の各Fcポリペプチドは、異種ポリペプチドを保有することができ；Fcドメイン中の2つの異種ポリペプチドは、同じかまたは異なる（例えば、一方は抗IL10Rα V_HH抗体に融合し、もう一方は抗IL2Rγ V_HH抗体に融合するか、または一方もしくは両方の異種ポリペプチドが、抗IL10Rα V_HH抗体/抗IL2Rγ V_HH抗体二量体ポリペプチドに連結される）。示されるように、Fcサブユニットに対するIL10Rα/IL2Rγ二価結合分子の連結は、二価sdAbとFcサブユニットとの間に下記のようなリンカー分子を組み込み得る。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ二価結合分子は、IgG抗体のヒンジ領域のアミノ酸配列を組み込むFcドメインとの融合タンパク質として発現される。前述に従って操作されるFcドメインは、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4哺乳動物IgG種に由来し得る。いくつかの態様において、Fcドメインは、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4 IgG種に由来し得る。いくつかの態様において、ヒンジ領域は、IgG1のヒンジ領域である。1つの特定の態様において、IL10Rα/IL2Rγ二価結合は、ヒトIgG1ヒンジドメインを用いてFcドメインに連結される。

【０１３８】

いくつかの態様において、本開示の二価結合分子は、（図1Cおよび1Dに示されるように）Fcの一方の（図1Cおよび1Dに示されるような）または両方のドメインにコンジュゲートされ得る。1つの態様において、Fcドメインは、ヒトIgG4のIgG4重鎖定常領域（UniProt Reference P01861）に由来するFcドメインである。Fcの供給源としてのhIgG4の使用は、非常に低いFcγR結合などの利点を提供し、それによって変異の必要性、免疫原性、またはエフェクター機能を低減させる。いくつかの態様において、hIgG4が、Fcドメインの供給源として使用される場合、hIgG4 Fcは、Fc二量体を安定化するのに有用であるアミノ酸置換S228P（EUナンバリング）を含み得る。追加的に、または代替的に、hIgG4 Fcは、FcγR結合を低減させるアミノ酸置換N297G（EUナンバリング）を含み得る。追加的に、または代替的に、hIgG4 Fcは、FcγR結合を低減させるC末端リジン残基の欠失（K447del）（EUナンバリング）を含み得る。

【０１３９】

1つの態様において、本開示は、アミノ酸置換S228PおよびN297Gならびに K447の欠失を含有するhIgG4 Fcのドメイン（hIgG4ヒンジ、CH2、およびCH3ドメインを含む）にASリンカーを介して各々付加された、同じIL10Ra/IL2Rg二量体結合分子（H1、DR240-G3S-DR231）の2つから構成され、以下のアミノ酸配列：

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGASGYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVAVIDSDGS
TSYADSVKGRFTISKDNGKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADLGHYRPPCGVLYL
GMDYWGKGTQVTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDREMN
WYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTA
VYYCAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSSASRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFG
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 556)

を有し、本明細書においてDR992と呼ばれる、ホモ二量体結合タンパク質を提供する。

DR992をコードする核酸配列は、以下のDNA配列

CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGC
CGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGG
GAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACA
ATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACT
ATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAG
CCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAG
CCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAG
CAGAGTGGAATCTAAGTACGGGCCCCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTT
CTCGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAAGATCC
CGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGAC
CAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCGGCTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGAC
AGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA
CAAGGGCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCC
TAGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAA
CCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTG
GAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGAGCA
GATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA
ATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGA (SEQ ID NO:557)

を有する。

【０１４０】

別の態様において、本開示は、S228Pアミノ酸置換を含有するIgG4 Fcのドメインに各々付加された、同じIL10Ra/IL2Rg二量体結合分子（A2、DR229-G3S-DR239）の2つから構成され、以下のアミノ酸配列：

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYPMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGG
STAYAASVEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKGYGDGTPAPGQGTQ
VTVSSGGGSQVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVSGYTYSSNCMGWFRQAPGKEREG
VATIYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEPLS
RVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTVSSASRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFGSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID No 558)

を有し、本明細書においてDR995と呼ばれる、ホモ二量体結合タンパク質を提供する。

DR995をコードする核酸配列は、以下のDNA配列

CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTACA
GTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCG
GCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGCGGCGGCAACACATACT
ACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACA
CAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACT
GTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGCCCAACTCCTACATT
CGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCAGAGTGGA
ATCTAAGTACGGGCCCCCTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAGTTTCTCGGCGGA
CCCTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGA
CCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAAGATCCCGAGGTGC
AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTA
GAGAGGAACAGTTCGGCTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGC
ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCC
TGCCTTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAAC
CCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGT
CCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGA
GAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTC
CGACGGCTCCTTCTTTCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAA
GAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGA (SEQ ID NO: 559)

を有する。

あるいは、以下のアミノ酸配列：

RVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 560)

を有する野生型ヒトIgG4 Fc（hIgG4ヒンジ-CH2-CH3）が、使用されてもよい。

【０１４１】

いくつかの態様において、本開示は、少なくとも1つの抗IL10Rα V_HH抗体および少

なくとも1つの抗IL2Rγ V_HH抗体を含むヘテロ二量体Fcを提供し、ここで、ヘテロ二量体Fcの抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドおよび抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドは、1つのジスルフィド結合、任意で2つのジスルフィド結合、任意で3つのジスルフィド結合、または任意で4つのジスルフィド結合を介して共有結合している。いくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体/FC融合ポリペプチドおよび抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドは、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合体の下部ヒンジドメインのアミノ酸C226のスルフヒドリル基と抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合体の下部ヒンジドメインのアミノ酸C226のスルフヒドリル基との間のジスルフィド結合を介して共有結合している。いくつかの態様において、2つの融合体は、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合体の下部ヒンジドメインのアミノ酸C229のスルフヒドリル基と抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合体の下部ヒンジドメインのアミノ酸C229のスルフヒドリル基との間のジスルフィド結合を介して共有結合している。いくつかの態様において、第1のFcドメインは、アミノ酸置換S354Cを含み、第2のFcドメインは、アミノ酸置換Y349Cを含む。いくつかの態様において、ヘテロ二量体Fcは、アミノ酸置換S354Cを含む第1のFcドメイン、およびアミノ酸置換Y349Cを含む第2のFcドメインを含み、融合体は、第1のFcドメインのS354Cと第2のFcドメインのY349Cとの間のジスルフィド結合を介して連結される。いくつかの態様において、ヘテロ二量体Fcの2つのポリペプチドは、以下のシステインペアの群の側鎖間の1つまたは複数、任意で2つ以上、任意で3つ以上のジスルフィド結合、任意で4つ以上のジスルフィド結合を介して共有結合している：（a）第1のFc融合体のC96と第2のFc融合体のC199；（b）第1のFc融合体のC226と第2のFc融合体のC226との間；（c）第1のFc融合体のC229と第2のFc融合体のC229との間；および（d）S354Cアミノ酸置換を含む第1のFc融合体のS354CとY349Cアミノ酸置換を含む第2のFc融合体のY349Cとの間。

【０１４２】

いくつかの態様において、本開示は、ヘテロ二量体Fcの融合サブユニットのいずれかまたは両方が、エフェクター機能を低減させるために1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、ヘテロ二量体Fcを提供する。いくつかの態様において、融合ポリペプチドは、以下からなる群より選択されるアミノ酸置換のセットを含む：（a）L234A/L235A/P329A（「LALAPA」）；L234A/L235A/P329G（「LALAPG」）；L234A/L235E/G237A/A330S/P331S（「AEASS」）；E233P/L234V/L235A/ΔG237（PVAdelG）；およびL234F/L235E/P331S（「FES」）。

【０１４３】

いくつかの態様において、本開示は、ヘテロ二量体Fcの融合サブユニットのいずれかまたは両方が、スルフヒドリル側鎖を削除するために上部ヒンジドメインの位置C220（EUナンバリング）でのアミノ酸置換を含む、ヘテロ二量体Fcを提供する。いくつかの態様において、位置C220での置換は、C220S（EUナンバリング）置換である。

【０１４４】

いくつかの態様において、本開示は、ヘテロ二量体Fcの融合サブユニットのいずれかまたは両方が、位置M428および/またはN434（EUナンバリング）にFcドメインにおけるアミノ酸置換を含む、ヘテロ二量体Fcを提供する。いくつかの態様において、位置M428および/またはN434でのアミノ酸置換は、M428Lおよび/またはN434Sである。

【０１４５】

いくつかの態様において、本開示は、ヘテロ二量体Fcの融合サブユニットのいずれかまたは両方が、位置G446および/またはK447（EUナンバリング）にFcドメインにおけるアミノ酸欠失を含む、ヘテロ二量体Fcを提供する。

【０１４６】

本開示の結合分子に有用なFc形式の例証となる例は、添付図面の図4～7に概略的に提供される。

【０１４７】

いくつかの態様において、本開示は、ヘテロ二量体Fcの融合サブユニットのいずれか

または両方がPEG化されている、ヘテロ二量体Fcを提供する。いくつかの態様において、融合サブユニットのいずれかまたは両方は、上部ヒンジのアミノ酸C220のスルフヒドリル側鎖を介してPEG化されている。

【０１４８】

いくつかの態様において、本開示は、1つまたは複数の異種核酸配列に機能的に連結された、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドおよび抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む、ヘテロ二量体Fcをコードする発現カセットを提供し、ここで、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドおよび抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列は、（a）単一のプロモーターの制御下にあり、かつ（b）共発現を容易にする介在配列を介して連結される。抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドおよび抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列が、共発現を容易にする介在配列を介して連結されるいくつかの態様において、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列は、抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列に対して5'である。抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドおよび抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列が、共発現を容易にする介在配列を介して連結されるいくつかの態様において、抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列は、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列に対して5'である。いくつかの態様において、共発現を容易にするための介在配列は、IRESエレメントまたはT2A配列である。

【０１４９】

いくつかの態様において、本開示は、1つまたは複数の異種核酸配列に機能的に連結された、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドおよび抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む、ヘテロ二量体Fcをコードする発現カセットを提供し、ここで、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドおよび抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列は、（a）単一のプロモーターの制御下にあり、かつ（b）哺乳動物細胞において共発現を容易にする介在配列を介して連結される。

【０１５０】

本開示はさらに、ヘテロ二量体Fcをコードする組換えベクターを提供し、該ベクターは、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする第1の発現カセット、および抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む第2の発現カセットを含む。いくつかの態様において、ベクターはウイルスベクターである。いくつかの態様において、ベクターは非ウイルスベクターである。

【０１５１】

さらに、本開示の核酸分子またはベクターを含む、組換え改変細胞が提供される。いくつかの態様において、細胞は、細菌細胞などの原核細胞である。いくつかの態様において、細胞は、哺乳動物細胞などの真核細胞である。また、少なくとも1つの本開示の組換え改変細胞、および培養培地を含む、細胞培養物も提供される。

【０１５２】

いくつかの態様において、組換え改変細胞は、ヘテロ二量体Fcをコードする組換えベクターで形質転換され、該ベクターは、抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする第1の発現カセット、および抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む第2の発現カセットを含む。いくつかの態様において、組換え改変細胞は、ヘテロ二量体Fcをコードする組換えベクターで形質転換され、該ベクターは、抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする第1の発現カセット、および抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む第2の発現カセットを含む。

【０１５３】

いくつかの態様において、組換え改変細胞は、1つまたは複数の発現制御配列に機能的に連結された抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む第1のベクター、および1つまたは複数の発現制御配列に機能的に連結された抗IL10Rα V_H

H抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む発現カセットを含む第2のベクターで形質転換される。いくつかの態様において、組換え改変細胞は、1つまたは複数の発現制御配列に機能的に連結された抗IL10Rα V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む第1のベクター、および1つまたは複数の発現制御配列に機能的に連結された抗IL2Rγ V_HH抗体/Fc融合ポリペプチドをコードする核酸配列を含む発現カセットを含む第2のベクターで形質転換される。いくつかの態様において、細胞は、細菌細胞などの原核細胞である。いくつかの態様において、細胞は、哺乳動物細胞などの真核細胞である。また、少なくとも1つの本開示の組換え改変細胞、および培養培地を含む、細胞培養物も提供される。

【０１５４】

本開示は、さらに、ヘテロ二量体Fcの組換え生産、単離、精製、および特徴決定のための方法を提供する。したがって、本開示のヘテロ二量体Fcを作製するための方法が、本明細書において提供される。いくつかの態様において、方法は、a）本明細書に開示されるようなヘテロ二量体Fcをコードする核酸配列を含む核酸分子またはベクターを含む、1つまたは複数の組換え改変細胞を提供すること；およびb）細胞が、核酸配列によってコードされるヘテロ二量体Fcを産生するように、1つまたは複数の細胞を培養培地中で培養すること、を含む。

【０１５５】

また、本開示のヘテロ二量体Fcを含む、薬学的組成物も提供される。いくつかの態様において、薬学的組成物は、本開示のヘテロ二量体Fcと、薬学的に許容される担体とを含む。いくつかの態様において、薬学的組成物は、本開示の核酸分子またはベクターを含む。いくつかの態様において、薬学的組成物は、本開示の組換え改変細胞を含む。いくつかの態様において、組換え改変細胞は、哺乳動物細胞である。

【０１５６】

本開示は、式#1の第1のポリペプチド：

抗IL10Rα V_HH抗体-$L1_a$-UH1-Fc1　［1］

および式#2の第2のポリペプチド：

抗IL2Rγ V_HH抗体-$L2_b$-UH2-Fc2　［2］

を含む、ヘテロ二量体Fcを提供し、

式中、

・L1およびL2は、GSAリンカーであり、かつaおよびbは、0（不在）または1（存在）から独立して選択され；

・UH1およびUH2は各々、任意でアミノ酸置換C220S（EUナンバリング）を含む、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4上部ヒンジからなる群より独立して選択されるヒト免疫グロブリンの上部ヒンジドメインであり；

・Fc1は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc2とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、かつ

・FC2は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc1とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、ならびに

式1のポリペプチドと式2のポリペプチドとは、少なくとも1つの鎖間ジスルフィド結合によって連結される。

【０１５７】

上部ヒンジ：

本開示のヘテロ二量体Fcは、ヒト免疫グロブリン分子の上部ヒンジ領域を各々が組み込む、式［1］および［2］のポリペプチドを含むヘテロ二量体である。「上部ヒンジ」または「UH」という用語は、ヒト免疫グロブリン分子のアミノ酸残基216～220（EUナンバリング）に対応するアミノ酸配列を指す。いくつかの態様において、上部ヒンジ領

域は、ヒトIgG1、ヒトIgG2、ヒトIgG3、およびヒトIgG4上部ヒンジドメインのLH領域から選択される、ヒト免疫グロブリンの天然に存在する上部ヒンジ領域である。いくつかの態様において、上部ヒンジ領域は、ヒトIgG1免疫グロブリンの上部ヒンジ領域である。いくつかの態様において、上部ヒンジ領域は、五量体アミノ酸配列：EPKSC（SEQ ID NO：11）を含む、ヒトIgG1免疫グロブリンの上部ヒンジ領域である。

【０１５８】

いくつかの態様において、上部ヒンジ領域は、220位（EUナンバリング）にペアになっていないシステイン残基を含有し、これは、典型的には、完全な免疫グロブリン分子において、軽鎖上のシステインに結合する。ヒンジドメインを含むFcドメインのみが用いられる場合、ヒンジドメインにおけるペアになっていないシステインは、不適切なジスルフィド結合の形成の可能性を作り出す。したがって、いくつかの態様において、220位のシステイン（C220、EUナンバリングに従って番号が付けられる）は、ジスルフィド結合を促進しないアミノ酸で置換される。いくつかの態様において、Fcドメインは、アミノ酸配列EPKSSを有するC220S変異を含む。

【０１５９】

Fc1およびFc2：

本開示のヘテロ二量体Fcは、式［1］および［2］のポリペプチドを含むヘテロ二量体であり、これらの各々は、ヘテロ二量体化を促進するように改変された、ヒト免疫グロブリン分子のFc領域（Fc1およびFc2）を含む。

【０１６０】

本明細書で用いられる場合、「Fc」および「Fc単量体」という用語は、Fc二量体の単量体ポリペプチドサブユニットを指定するように、本明細書において互換的に用いられる。Fcは、（アミノ末端からカルボキシ末端へ）ヒト免疫グロブリン分子の下部ヒンジドメインならびにCH2およびCH3ドメインを含む、アミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、Fc単量体は、ヒトIgG1、ヒトIgG2、ヒトIgG3、およびヒトIgG4ヒンジドメインの、ヒト免疫グロブリン分子ドメインの下部ヒンジドメインならびにCH2およびCH3ドメインを含む、ポリペプチドである。hIgG1のCH2ドメインは、アミノ酸残基231～340（EUナンバリング）に対応し、SEQ ID NO:14として提供される。hIgG1のCH3ドメインは、アミノ酸残基341～447（EUナンバリング）に対応する。

式［1］および［2］のポリペプチドは各々、ヒト免疫グロブリンの下部ヒンジ領域を組み込む。本明細書で用いられる場合、「下部ヒンジ」または「LH」という用語は、ヒト免疫グロブリン分子のアミノ酸残基221～229（EUナンバリング）に対応するアミノ酸配列を指す。いくつかの態様において、下部ヒンジ領域は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4下部ヒンジドメインのLH領域から選択される、ヒト免疫グロブリンの天然に存在する下部ヒンジ領域である。いくつかの態様において、下部ヒンジ領域は、ヒトIgG1免疫グロブリンの下部ヒンジ領域である。いくつかの態様において、下部ヒンジ領域は、十量体アミノ酸配列：DKTHTCPPCPを含む、ヒトIgG1免疫グロブリンの下部ヒンジ領域である。

【０１６１】

いくつかの態様において、Fc1およびFc2は、以下のアミノ酸配列（EUナンバリングが示されている）：

230 240 250 260 270
DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED

280. 290. 300 310 320
PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK

330 340 350 360 370
CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK

380 390 400 410 420
GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG

430 440 447
NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

を有する、ヒトIgG1免疫グロブリンのアミノ酸221～447（EUナンバリング）に対応するポリペプチドに由来する。

【0162】

上記配列に示されるように、IgG1 Fcドメインの野生型形態のC末端残基は、リジンであり、EUナンバリングに従ってK447と呼ばれる。K447は、組換え生産中に産生細胞によって一貫性なく除去される。結果として、組換えFc単量体の集団は、組換え生産されたFc単量体のいくらかの画分はK447を含有し、他は含有しないという点で、不均一である可能性がある。産生細胞によるそのような一貫しないタンパク質分解性プロセシングは、そのため、Fcの不均一な集団を結果としてもたらし得る。典型的には、特にヒト薬剤の状況において、薬学的活性成分のそのような不均一性は、回避されるべきである。したがって、ヘテロ二量体化を促進するFc単量体配列に対する改変に加えて、本開示は、C末端K447の欠失またはG446およびK447の欠失をさらに含むFc単量体、ならびに（a）447位のリジン残基の欠失（K447、EUナンバリング、ΔK447またはdes-K447と省略）、または（b）456位のグリシン（G446、EUナンバリング、des-G446と省略）およびK447の両方の欠失（このG446およびK447の二重欠失は、本明細書においてdes-G446/des-K447またはΔG446/ΔK447と呼ばれる）、を含むFc単量体をコードする核酸配列を提供する。

【0163】

ヘテロ二量体化を促進するためのFcサブユニットの改変

上記の式［1］および［2］に提供されるように、二量体FcのFc1単量体およびFc2単量体は、Fc1とFc2との間のヘテロ二量体化を促進するアミノ酸置換を含有する。多様な技法が、Fcドメインのヘテロ二量化の促進のために確立されている。例えば、Gilliesらの米国特許、2021年8月3日に発行されたKimらの米国特許第11087249号を参照されたい。いくつかの態様において、Fc1単量体とFc2単量体とのヘテロ二量化を促進するための改変は、Moore, et al (2011) mAbs 3(6):546-557に記載されているようなHF-TA変異およびHA-TF変異である。HF-TA法は、一方のFc単量体に対してS364H/T394F置換を、および相補的なFc単量体に対してY349T/F405A置換を使用する。（HA-TF）法は、一方のFc単量体に対してS364H/F405A置換を、および相補的なFc単量体に対してY349T/T394F置換を使用する。あるいは、Fc1単量体およびFc2単量体は、一方のFc単量体に対してT350V/L351Y/F405A/Y407V置換を、および相補的なFc単量体に対してT350V/T366L/K392L/T394W置換を使用する、ZW1ヘテロ二量体化法によってヘテロ二量体化を促進するように改変される。Von Kreudenstein, et al (2013) mAbs, 5(5):646-654。あるいは、Fc1単量体およびFc2単量体は、一方のFc単量体に対してK360E/K409W置換を、および相補的なFc単量体に対してQ347R/D399V/F405T置換を使用する、EW-RVTヘテロ二量体化法によってヘテロ二量化を促進するように改変される。Choi, et al (2015) Molecular Immunology 65(2):37

7-83。

【０１６４】

１つの態様において、Fc1およびFc2は、本明細書において例示されるような「ノブイントゥホール」（KiHと省略）改変の使用によって、ヘテロ二量体化を促進するように改変される。KiH改変は、第1のFc上に嵩高い「ノブ」ドメインを作り出す第1のFc単量体（例えば、Fc1）における1つまたは複数のアミノ酸置換、および第1のFc単量体の「ノブ」を受けるための相補的なポケットまたは「ホール」を作り出す第2のFc単量体（例えば、Fc2）に対する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む。

【０１６５】

ノブイントゥホール形式は、「ノブ」改変を有する第1のFc単量体上の第1のポリペプチド、および「ホール」改変を有する第2のFc単量体上の第2のポリペプチドの発現を容易にして、ヘテロ二量体ポリペプチドコンジュゲートの発現を容易にするために用いられる。いくつかの態様において、図6に示されるような、Fcの単一サブユニットに共有結合したIL10Rα/IL2Rγ二価結合分子であるIL10Rα/IL2Rγ二価結合分子は、図7Aに示されるように、Fcのサブユニットの各々について提供される。

【０１６６】

相補的なノブおよびホールFc単量体の作出のために、多様なアミノ酸置換が確立されている。例えば、Ridgway, et al (1996) Protein Engineering 9(7):617-921；Atwell, et al (1997) J. Mol. Biol. 270:26-35；1998年9月15日に発行されたCarterらの米国特許第5,807,706号；2010年4月13日に発行されたCarterらの第7,695,936号；Zhao et al. "A new approach to produce IgG4-like bispecific antibodies," Scientific Reports 11: 18630 (2021)；Cao et al. "Characterization and Monitoring of a Novel Light-heavy-light Chain Mispair in a Therapeutic Bispecific Antibody"、およびLiu et al. "Fc Engineering for Developing Therapeutic Bispecific Antibodies and Novel Scaffolds". Frontiers in Immunology. 8: 38. doi:10.3389/fimmu.2017.00038 (2017)を参照されたい。

【０１６７】

いくつかの態様において、Fcドメインは、（EUナンバリング）366位のスレオニンが嵩高い残基で改変されている（例えば、T366W）第1のFc単量体のCH3ドメインが、「ノブ」および置換を作り出し、第2のFc単量体のCH3ドメインの相補的残基における1つまたは複数の置換を含む第2のFc単量体が、例えば、T366S、L368A、および/またはY407Vなどのアミノ酸置換によって、嵩高い残基を受けるためのポケットまたは「ホール」を作り出す、2つのFc単量体を含む。

【０１６８】

1つの態様において、式1のFc1単量体は、アミノ酸置換T366Wを含む「ノブ」改変Fc単量体であり、式2のFc2単量体は、アミノ酸置換T366S/L368A/Y407Vのセットを含む「ホール」改変Fcである。

【０１６９】

あるいは、式1のFc1単量体は、アミノ酸置換T366S/L368A/Y407Vのセットを含む「ホール」改変Fc単量体であり、式2のFc2単量体は、アミノ酸置換T366Wを含む「ノブ」改変Fc単量体である。

【０１７０】

相補的なKiH改変を含む操作されたFcヘテロ二量体ペアの例を、以下の表に提供する。

【０１７１】

（表）相補的なIgG1 KiHヘテロ二量体ペアのアミノ酸置換のセット

Fc 二量体 番号	Fc単量体	アミノ酸置換のセット (EUナンバリング)
1	ノブ	T366W
	ホール	T366S/L368A/Y407V

【０１７２】

述べられるように、本開示のヘテロ二量体Fcは、式［1］および［2］のポリペプチドの相補的なヘテロ二量体ペアとして提供され、ここで、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとは、少なくとも1つのジスルフィド結合によって連結される。いくつかの態様において、式［1］および［2］のポリペプチドの間のジスルフィド結合の組み込みは、Fc1ドメインおよびfc2ドメイン内の特定の点でのシステイン置換によって達成され得る。1つの態様において、式［1］のポリペプチドのFc1ドメインは、アミノ酸置換S354C（EUナンバリング）を含むhIgG1のFcドメインに由来し、式［2］のポリペプチドのFc2ドメインは、アミノ酸置換Y349C（EUナンバリング）を含むhIgG1のFcドメインに由来して、Fc1のS354CとFc2のY349Cとの間にジスルフィド結合を提供する。あるいは、式［1］のポリペプチドのFc1ドメインは、アミノ酸置換Y349C（EUナンバリング）を含むhIgG1のFcドメインに由来し、式［2］のポリペプチドのFc2ドメインは、アミノ酸置換S354C（EUナンバリング）を含むhIgG1のFcドメインに由来して、Fc1のS354CとFc2のY349Cとの間にジスルフィド結合を提供する。

【０１７３】

本開示の実践において用いられ得る相補的なKiH操作されたヘテロ二量体Fcペアのさらなる例を、以下の表に提供する。

【０１７４】

（表）ノブイントゥホールFc二量体ペア

Fc 二量体 ペア	単量体 タイプ	単量体 SEQ ID	UH 配列	UH SEQ ID	Fcアミノ酸置換 (EUナンバリング)	Fc Seq ID
2	ノブ	19	wt	11	T366W	17
	ホール	20	wt	11	T366S/L368A/Y407V	18
3	ノブ	21	C220S	12	T366W	17
	ホール	22	C220S	12	T366S/L368A/Y407V	18
4	ノブ	23	wt	11	T366W	17
	ホール	24	wt	11	T366S/L368A/Y407V	18
5	ノブ	25	C220S	12	S354C/T366W	17
	ホール	26	C220S	12	Y349C/T366S/L368A/ Y407V	18

【０１７５】

追加のFc改変

Fc1ドメインおよびfc2ドメインの、ヘテロ二量体化を促進するための改変に加えて、Fc1およびFc2は、任意で、エフェクター機能を和らげるか、またはN297のグリコシル化部位を削除する追加のアミノ酸改変、例えばN297Qを提供し得る。

【０１７６】

エフェクター機能を低減させるための改変

いくつかの態様において、ヘテロ二量体化を促進するように改変されたFc1単量体および/またはFc2単量体のアミノ酸配列は、エフェクター機能を低減させるようにさらに改

変され得る。いくつかの態様において、Fcドメインは、Fc受容体（FcγRおよびFcR）に対する結合を実質的に低減させるように改変されてもよく、これは、抗体指向性細胞傷害（ADCC）エフェクター機能を低減させるかまたは無効にする。エフェクター機能を低減させるためのFcドメインの改変は、当技術分野において周知である。例えば、Wang, et al. (2018) IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions, Protein Cell 9(1):63-73を参照されたい。例えば、235位（EUナンバリング）のリジン残基のロイシン（L）からグルタミン酸（E）への変異は、FcgRおよびC1qの結合を低減させることによって、エフェクター機能を低減させることが公知である。Alegre, et al. (1992) J. Immunology 148:3461-3468。

【０１７７】

追加的に、IgG1ヒンジ領域中の234位および235位（EUナンバリング）の2つのロイシン（L）残基のアラニン（A）での置換、すなわち、L234AおよびL235Aは、補体依存性細胞傷害（CDC）および抗体依存性細胞性細胞傷害（ADCC）の減少を結果としてもたらす。Hezereh et al., (2001) J. Virol 75(24):12161-68。さらに、329位（EUナンバリング）のプロリンのアラニン（P329A）またはグリシン（P329G）への変異は、エフェクター機能を和らげ、L234AおよびL235A置換と組み合わされてもよい。いくつかの態様において、本発明の組成物のFcドメイン（Fc1およびFc2）は、「LALAPA」置換と呼ばれるアミノ酸置換L234A/L235A/P329A（EUナンバリング）または「LALAPG」置換と呼ばれるL234A/L235A/P329G（EUナンバリング）を含み得る。いくつかの態様において、本開示の組成物のFcドメイン（Fc1およびFc2）は、アミノ酸置換E233P/L234V/L235A/ΔG237（科学文献においてPVAdelG変異と呼ばれる）を含み得る。

【０１７８】

いくつかの態様において、本開示の組成物のFcドメイン（Fc1およびFc2）は、hIgG4由来である。ヘテロ二量体FcのFcドメインがhIgG4に由来するそのような例において、エフェクター機能の減衰は、S228Pおよび/またはL235E変異（EUナンバリング）の導入によって達成され得る。

【０１７９】

本開示のFc中に組み込まれ得るペアのKiH Fc二量体構築物の例を、以下の表に提供する。

【０１８０】

（表）エフェクター機能を低減させるための変異を含む相補的なIgG1 KiH UH/Fcヘテロ二量体ペアのアミノ酸置換のセット

Fc 二量体 番号	UH Fc 単量体	アミノ酸置換のセット (EUナンバリング)
6	ノブ	L234A/L235A/P329A/T366W/ΔK447
	ホール	L234A/L235A/P329A/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
7	ノブ	C220S/L234A/L235A/P329A/T366W/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235A/P329A/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
8	ノブ	L234A/L235A/P329A/S354C/T366W/ΔK447
	ホール	L234A/L235A/P329A/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
9	ノブ	C220S/L234A/L235A/P329A/S354C/T366W/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235A/P329A/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
10	ノブ	L234A/L235A/P329G/T366W/ΔK447
	ホール	L234A/L235A/P329G/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
11	ノブ	C220S/L234A/L235G/P329A/T366W/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235G/P329A/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
12	ノブ	L234A/L235A/P329G/S354C/T366W/ΔK447
	ホール	L234A/L235A/P329G/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
13	ノブ	C220S/L234A/L235A/P329G/S354C/T366W/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235A/P329G/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
14	ノブ	L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/T366W/ΔK447
	ホール	L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
15	ノブ	C220S L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/T366W/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
16	ノブ	L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/S354C/T366W/ΔK447
	ホール	L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
17	ノブ	C220S/L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/S354C/T366W/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
18	ノブ	L234F/L235E/P331S/T366W/ΔK447
	ホール	L234F/L235E/P331S/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
19	ノブ	C220S/L234F/L235E/P331S/T366W/ΔK447
	ホール	C220S/L234F/L235E/P331S//L368A/Y407V/ΔK447
20	ノブ	L234F/L235E/P331S/S354C/T366W/ΔK447
	ホール	L234F/L235E/P331S/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ΔK447
21	ノブ	C220S/S/L234F/L235E/P331S/354C/T366W/ΔK447
	ホール	C220S/L234F/L235E/P331S/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ΔK447

【０１８１】

作用の持続時間を延長するための配列改変：

いくつかの態様において、ヘテロ二量体化を促進するように改変されたＦｃ１単量体および/またはＦｃ２単量体のアミノ酸配列は、分子の作用の持続時間を延長し、かつクリアランスを阻止するアミノ酸置換を組み込むように、さらに改変され得る。いくつかの態様において、Ｆｃ単量体に対するそのような改変は、「ＬＳ」改変と呼ばれるアミノ酸置換Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ（ＥＵナンバリング）を含む。ＬＳ改変は、任意で、エフェクター機能を低減させ、かつＦｃ１とＦｃ２との間のジスルフィド結合を提供するためのアミノ酸置換と組み合わされてもよい。以下の表は、式［１］および［２］のＦｃ１ポリペプチドおよびＦｃ２ポリペプチドの設計において使用され得る、ヘテロ二量体化を促進するための相補的な配列改変を有する例示的なＦｃ１およびＦｃ１ヘテロ二量体ペアを提供する。

【０１８２】

以下の表は、本開示のヘテロ二量体FcのFc1ポリペプチドおよびFc2ポリペプチドの調製において用いられ得る、例示的なFcヘテロ二量体ペアを提供する。

【０１８３】

（表）エフェクター機能の低減およびLS半減期延長のための変異を含む相補的なIgG1 KiH UH/Fcヘテロ二量体ペアのアミノ酸置換のセット

Fc二量体番号	UH Fc単量体	アミノ酸置換のセット(EUナンバリング)
22	ノブ	L234A/L235A/P329A/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	L234A/L235A/P329A/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
23	ノブ	C220S/L234A/L235A/P329A/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235A/P329A/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
24	ノブ	L234A/L235A/P329A/S354C/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	L234A/L235A/P329A/Y349C/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
25	ノブ	C220S/L234A/L235A/P329A/S354C/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235A/P329A/Y349C/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
26	ノブ	L234A/L235A/P329G/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	L234A/L235A/P329G/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
27	ノブ	C220S/L234A/L235G/P329A/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235G/P329A/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
28	ノブ	L234A/L235A/P329G/S354C/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	L234A/L235A/P329G/Y349C/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
29	ノブ	C220S/L234A/L235A/P329G/S354C/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235A/P329G/Y349C/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
30	ノブ	L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
31	ノブ	C220S L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/T366S/L368A/Y407V/M428L/ N434S/ΔK447
32	ノブ	L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/S354C/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/Y349C/T366S/L368A/Y407V/M428L/ N434S/ΔK447
33	ノブ	C220S/L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/S354C/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	C220S/L234A/L235E/G237A/A330S/P331S/Y349C/T366S/L368A/Y407V/ M428L/N434S/ΔK447
34	ノブ	L234F/L235E/P331S/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	L234F/L235E/P331S/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
35	ノブ	C220S/L234F/L235E/P331S/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	C220S/L234F/L235E/P331S//L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
36	ノブ	L234F/L235E/P331S/S354C/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	Y L234F/L235E/P331S/349C/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447
37	ノブ	C220S/S/L234F/L235E/P331S/354C/T366W/M428L/N434S/ΔK447
	ホール	C220S/L234F/L235E/P331S/Y349C/T366S/L368A/Y407V/M428L/N434S/ΔK447

【０１８４】

いくつかの態様において、本開示の組成物のFcドメイン（Fc1およびFc2）は、hIgG4由来である。ヘテロ二量体FcのFcドメインがhIgG4に由来するそのような例において、Fc1ドメインと Fc2ドメインとのヘテロ二量体化は、ヘテロ二量体Fcドメインを含む相補的Fc配列における変異K370E、K409W、およびE357N、D399V、F405T（EUナンバリング）の導入による。

【０１８５】

グリコシル化部位を削除するための改変

いくつかの態様において、ヘテロ二量体化を促進するように改変されたFc1単量体および/またはFc2単量体のアミノ酸配列は、N結合型またはO結合型グリコシル化部位を削除するようにさらに改変され得る。特にIgG1サブクラスのFcドメインのアグリコシル化バリアントは、エフェクター機能の不十分なメディエーターであることが公知である。Jefferies et al. 1998, Immol. Rev., vol. 163, 50-76。297位（EUナンバリング）のグリコシル化が、エフェクター機能に寄与することが示されている。Edelman, et al (1969) PNAS (USA) 63:78-85。いくつかの態様において、本開示の組成物のFcドメインは、N結合型またはO結合型グリコシル化部位を削除するための1つまたは複数の改変を含む。Fcドメイン中のグリコシル化部位を削除するためのN297での改変の例には、アミノ酸置換N297QおよびN297Gが含まれる。

【０１８６】

いくつかの態様において、本明細書に記載される結合タンパク質が、Fcドメイン融合体の形式で投与されることになる場合、特に、Fcドメイン二量体の各Fcポリペプチドにコンジュゲートされるポリペプチドが異なる状況において、Fcドメインは、「ノブイントゥホール改変」を有するように操作され得る。ノブイントゥホール改変は、Ridgway, et al. (1996) Protein Engineering 9(7):617-621および1998年3月24日に発行された米国特許第5,731,168号に、より完全に記載されている。ノブイントゥホール改変は、CH3ドメインにおける2つの免疫グロブリン重鎖の間の界面での改変を指し、ここで：i）第1の重鎖のCH3ドメインにおいて、アミノ酸残基は、より大きな側鎖を有するアミノ酸残基（例えば、チロシンまたはトリプトファン）で置き換えられ、表面から突出部（「ノブ」）を作り出し、かつii）第2の重鎖のCH3ドメインにおいて、アミノ酸残基は、より小さな側鎖を有するアミノ酸残基（例えば、アラニンまたはスレオニン）で置き換えられ、それによって、第2のCH3ドメインにおける界面に空洞（「ホール」）を生成し、その中で、第1のCH3ドメインの突出している側鎖（「ノブ」）を、第2のCH3ドメイン中の空洞が受ける。1つの態様において、「ノブイントゥホール改変」は、抗体重鎖の一方に、アミノ酸置換T366Wおよび任意でアミノ酸置換S354Cを含み、ならびに抗体重鎖のもう一方に、アミノ酸置換T366S、L368A、Y407V、および任意でY349Cを含む。さらに、Fcドメインは、位置S354およびY349でのシステイン残基の導入によって改変されてもよく、これは、Fc領域において2つの抗体重鎖の間に安定化ジスルフィド架橋を結果としてもたらす（Carter, et al. (2001) Immunol Methods 248, 7-15）。ノブイントゥホール形式は、「ノブ」改変を有する第1のFcポリペプチド上の第1のポリペプチド（例えば、本明細書に記載される結合タンパク質中の第1のV_HH）、および「ホール」改変を有する第2のFcポリペプチド上の第2のポリペプチド（例えば、本明細書に記載される結合タンパク質中の第2のV_HH）の発現を容易にして、ヘテロ二量体ポリペプチドコンジュゲートの発現を容易にするために用いられる。

【０１８７】

いくつかの態様において、本明細書に記載される結合タンパク質は、図1A～1Dに示されるような形式を有することができる。一例において、N末端に抗IL10Rα V_HH抗体、およびC末端に抗IL2Rγ V_HH抗体を含む第1の結合タンパク質（例えば、N末端-抗IL10Rα V_HH抗体-リンカー-抗IL2Rγ V_HH抗体-C末端）を、第1のFcポリペプチドに融合させることができ、ならびに、N末端に抗IL2Rγ V_HH抗体、およびC末端に抗IL10Rα V_HH抗体を含む第2の結合タンパク質（例えば、N末端-抗IL2Rγ V_HH抗体-リンカー-抗IL10Rα V_HH抗体-C末端）を、第2のFcポリペプチドに融合させることができ（図1A）、ここで、第1のFcポリペプチドおよび第2のFcポリペプチドは、Fcドメインを形成する。この例において、Fcヘテロ二量体形成を促進するために、一方のFcポリペプチドは、ノブ変異としてT366Wを含むことができ、もう一方のFcポリペプチドは、ホール変異としてT366S、L368A、Y407Vを含むことができる。

【０１８８】

別の例において、2つの同一の結合タンパク質を各々、Fcポリペプチドにコンジュゲー

トさせることができる。次いで、2つの同一の結合タンパク質-Fcポリペプチドコンジュゲートは、二量体化して、ホモ二量体を形成することができる（図1B）。いくつかの態様において、両方の結合タンパク質は、N末端に抗IL10Rα V_HH抗体、およびC末端に抗IL2Rγ V_HH抗体を有することができる（例えば、N末端-抗IL10Rα V_HH抗体-リンカー-抗IL2Rγ V_HH抗体-C末端）。他の態様において、両方の結合タンパク質は、N末端に抗IL2Rγ V_HH抗体、およびC末端に抗IL10Rα V_HH抗体を有することができる（例えば、N末端-抗IL2Rγ V_HH抗体-リンカー-抗IL10Rα V_HH抗体-C末端）。

【０１８９】

さらに別の例において、結合タンパク質を、Fcドメインにおいて2つのFcポリペプチドのうちの1つにコンジュゲートさせることができる（図1Cおよび1D）。この場合に、ヘテロ二量体形成を促進するために、一方のFcポリペプチドは、ノブ変異としてT366Wを含むことができ、もう一方のFcポリペプチドは、ホール変異としてT366S、L368A、Y407Vを含むことができる。結合タンパク質は、N末端に抗IL10Rα V_HH抗体、およびC末端に抗IL2Rγ V_HH抗体を有することができる（例えば、N末端-抗IL10Rα V_HH抗体-リンカー-抗IL2Rγ V_HH抗体-C末端）。他の態様において、結合タンパク質は、N末端に抗IL2Rγ V_HH抗体、およびC末端に抗IL10Rα V_HH抗体を有することができる（例えば、N末端-抗IL2Rγ V_HH抗体-リンカー-抗IL10Rα V_HH抗体-C末端）。

【０１９０】

いくつかの態様において、結合タンパク質を、任意で介在リンカーを含んで、1つまたは複数の水溶性ポリマーにコンジュゲートさせることができる。本開示の実践において有用な水溶性ポリマーの例には、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリ-プロピレングリコール（PPG）、多糖類（ポリビニルピロリドン、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー、ポリ(オキシエチル化ポリオール)、ポリオレフィンアルコール）、多糖類）、ポリ-アルファ-ヒドロキシ酸）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリホスファゼン、ポリオキサゾリン（POZ）、ポリ(N-アクリロイルモルホリン)、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【０１９１】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、1つまたは複数のポリエチレングリコール分子にコンジュゲートされるか、または「PEG化」されることができる。結合タンパク質に対するPEG付加の方法または部位は、変動し得るが、ある特定の態様において、PEG化は、結合タンパク質の活性を変更しないか、または最小限にのみ変更する。Dozier, J.K. and Distefano, M. D. (2015) "Site Specific Pegylation of Therapeutic Proteins" International Journal of Molecular Science 16(10):25832-25864に概説されているように、多様な技術が、PEG部分の部位特異的な組み込みのために利用可能である。

【０１９２】

いくつかの態様において、例えば、選択的PEGコンジュゲーションを容易にする側鎖を有する非天然アミノ酸の組み込みによる、結合タンパク質の選択的PEG化が、使用され得る。特異的なPEG化部位は、結合タンパク質のPEG化が標的受容体に対するその結合に影響を及ぼさないように、選択することができる。

【０１９３】

ある特定の態様において、半減期の増大は、いかなる生物学的活性の減少よりも大きい。ポリペプチド配列に対するコンジュゲーションに適しているPEGは、一般的に、室温で水溶性であり、かつ一般式$R(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_nO\text{-}R$を有し、式中、Rは、水素またはアルキル基もしくはアルカノール基などの保護基であり、nは、1～1000の整数である。Rが保護基である場合、それは、一般的に1～8個の炭素を有する。ポリペプチド配列にコンジュゲートされるPEGは、直鎖または分岐であることができる。分岐PEG誘導体、「スターPEG」、およびマルチアーム型PEGが、本開示によって企図される。

【０１９４】

本開示において用いられるPEGの分子量は、任意の特定の範囲に制限されない。結合

タンパク質のPEG成分は、約5 kDaよりも大きい、約10 kDaよりも大きい、約15 kDaよりも大きい、約20 kDaよりも大きい、約30 kDaよりも大きい、約40 kDaよりも大きい、または約50 kDaよりも大きい分子質量を有することができる。いくつかの態様において、分子質量は、約5 kDa～約10 kDa、約5 kDa～約15 kDa、約5 kDa～約20 kDa、約10 kDa～約15 kDa、約10 kDa～約20 kDa、約10 kDa～約25 kDa、または約10 kDa～約30 kDaである。直鎖または分岐PEG分子は、約2,000～約80,000ダルトン、代替的に約2,000～約70,000ダルトン、代替的に約5,000～約50,000ダルトン、代替的に約10,000～約50,000ダルトン、代替的に約20,000～約50,000ダルトン、代替的に約30,000～約50,000ダルトン、代替的に約20,000～約40,000ダルトン、または代替的に約30,000～約40,000ダルトンの分子量を有する。本開示の1つの態様において、PEGは、2つの20 kDアームを含む40 kDの分岐PEGである。

【０１９５】

本開示はまた、PEGが異なるn値を有し、したがって、様々な異なるPEGが特定の比で存在する、コンジュゲートの組成物を企図する。例えば、いくつかの組成物は、n＝1、2、3、および4であるコンジュゲートの混合物を含む。いくつかの組成物において、n＝1であるコンジュゲートのパーセンテージは、18～25％であり、n＝2であるコンジュゲートのパーセンテージは、50～66％であり、n＝3であるコンジュゲートのパーセンテージは、12～16％であり、およびn＝4であるコンジュゲートのパーセンテージは、最大で5％である。そのような組成物は、当技術分野において公知の反応条件および精製方法によって作製することができる。コンジュゲートの画分を分離するために、クロマトグラフィーが用いられてもよく、次いで、例えば、所望の数のPEGが付加されたコンジュゲートを含有する画分が、特定され、未改変タンパク質配列および他の数のPEGが付加されたコンジュゲートがないように精製される。

【０１９６】

ポリペプチド配列に対するコンジュゲーションに適しているPEGは、一般的に、室温で水溶性であり、かつ一般式$R(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_nO\text{-}R$を有し、式中、Rは、水素またはアルキル基もしくはアルカノール基などの保護基であり、nは、1～1000の整数である。Rが保護基である場合、それは、一般的に1～8個の炭素を有する。

【０１９７】

2つの広く用いられている第1世代活性化モノメトキシPEG（mPEG）は、スクシンイミジルカルボネートPEG（SC-PEG；例えば、Zalipsky, et al. (1992) Biotehnol. Appl. Biochem 15:100-114を参照されたい）およびベンゾトリアゾールカルボネートPEG（BTC-PEG；例えば、Dolenceらの米国特許第5,650,234号を参照されたい）であり、これらは、リシン残基と優先的に反応してカルバメート結合を形成するが、ヒスチジン残基およびチロシン残基と反応することもまた公知である。PEG-アルデヒドリンカーの使用は、還元的アミノ化を通してポリペプチドのN末端の単一部位を標的とする。

【０１９８】

PEG化は、最も頻繁に、ポリペプチドのN末端のα-アミノ基、リシン残基の側鎖上のεアミノ基、およびヒスチジン残基の側鎖上のイミダゾール基で起こる。ほとんどの組換えポリペプチドは、単一のαアミノ基ならびに多数のεアミノ基およびイミダゾール基を保有するため、数多くの位置異性体が、リンカーの化学的性質に応じて生成されることができる。当技術分野において公知の一般的なPEG化戦略を、本明細書において適用することができる。

【０１９９】

PEGは、ポリペプチド配列の1つまたは複数の遊離アミノ基またはカルボキシル基と、ポリエチレングリコールとの間の結合を媒介する末端反応基（「スペーサー」）を介して、本開示の結合タンパク質に結合させることができる。遊離アミノ基に結合させることができるスペーサーを有するPEGは、ポリエチレングリコールのコハク酸エステルをN-ヒドロキシスクシニルイミドで活性化することによって調製することができる、N-ヒドロキシスクシニルイミドポリエチレングリコールを含む。

【０２００】
いくつかの態様において、結合タンパク質のPEG化は、部位特異的PEG化を容易にするための独特な側鎖を担持する非天然アミノ酸の組み込みによって、容易になる。機能的部分を提供してそのようなポリペプチドの部位特異的PEG化を達成するための、ポリペプチド中への非天然アミノ酸の組み込みは、当技術分野において公知である。例えば、2018年8月3日に出願され、2019年2月7日に国際公開公報番号WO 2019/028419Alとして公開された、PtacinらのPCT国際出願番号PCT/US2018/045257を参照されたい。

【０２０１】
ポリペプチド配列にコンジュゲートされたPEGは、直鎖または分岐であることができる。分岐PEG誘導体、「スターPEG」、およびマルチアーム型PEGが、本開示によって企図される。本開示の実践において有用な具体的態様のPEGには、10 kDa直鎖PEG-アルデヒド（例えば、Sunbright（登録商標）ME-100AL, NOF America Corporation, One North Broadway, White Plains, NY 10601 USA）、10 kDa直鎖PEG-NHSエステル（例えば、Sunbright（登録商標）ME-100CS、Sunbright（登録商標）ME-100AS、Sunbright（登録商標）ME-100GS、Sunbright（登録商標）ME-100HS、NOF）、20 kDa直鎖PEG-アルデヒド（例えば、Sunbright（登録商標）ME-200AL、NOF）、20 kDa直鎖PEG-NHSエステル（例えば、Sunbright（登録商標）ME-200CS、Sunbright（登録商標）ME-200AS、Sunbright（登録商標）ME-200GS、Sunbright（登録商標）ME-200HS、NOF)、2つの10 kDA直鎖PEG分子を含む20 kDA PEG-アルデヒドである20 kDa 2アーム型分岐PEG-アルデヒド（例えば、Sunbright（登録商標）GL2-200AL3、NOF）、2つの10 kDA 直鎖PEG分子を含む20 kDA PEG-NHSエステルである20 kDa 2アーム型分岐PEG-NHSエステル（例えば、Sunbright（登録商標）GL2-200TS、Sunbright（登録商標）GL200GS2、NOF）、2つの20 kDA直鎖PEG分子を含む40 kDA PEG-アルデヒドである40 kDa 2アーム型分岐PEG-アルデヒド（例えば、Sunbright（登録商標）GL2-400AL3）、2つの20 kDA直鎖PEG分子を含む40 kDA PEG-NHSエステルである40 kDa 2アーム型分岐PEG-NHSエステル（例えば、Sunbright（登録商標）GL2-400AL3、Sunbright（登録商標）GL2-400GS2、NOF）、直鎖30 kDa PEG-アルデヒド（例えば、Sunbright（登録商標）ME-300AL）、および直鎖30 kDa PEG-NHSエステルが含まれる。

【０２０２】
いくつかの態様において、リンカーを、結合タンパク質およびPEG分子をつなぎ合わせるために用いることができる。適しているリンカーには、一般的に、改変ポリペプチド配列と、連結される成分および分子との間のいくらかの動きを可能にするのに十分な長さである、「可動性リンカー」が含まれる。リンカー分子は、一般的に約6～50原子長である。リンカー分子はまた、例えば、アリールアセチレン、2～10個の単量体ユニットを含有するエチレングリコールオリゴマー、ジアミン、二酸、アミノ酸、またはそれらの組み合わせであってもよい。適しているリンカーは、容易に選択することができ、任意の適している長さ、例えば、1アミノ酸（例えば、Gly）、2、3、4、5、6、7、8、9、10、10～20、20～30、30～50、または50超のアミノ酸であることができる。

【０２０３】
可動性リンカーの例には、グリシンポリマー(G)n、グリシン-アラニンポリマー、アラニン-セリンポリマー、グリシン-セリンポリマー（例えば、(GmSo)n、(GSGGS)n、(GmSoGm)n、(GmSoGmSoGm)n、(GSGGSm)n、(GSGSmG)n、および(GGGSm)n、ならびにそれらの組み合わせであり、ここで、m、n、およびoは、各々独立して、少なくとも1～20、例えば、1～18、216、3～14、4～12、5～10、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の整数から選択される）、および他の可動性リンカーが含まれる。グリシンポリマーおよびグリシン-セリンポリマーは、比較的構造化されておらず、そのため、成分間の中立のテザーとして働き得る。可動性リンカーの例は、セクションVにおいて提供される。

【０２０４】
可動性リンカーの追加の例には、グリシンポリマー(G)n、またはグリシン-セリンポリマー（例えば、(GS)n、(GSGGS)n、(GGGS)n、および(GGGGS)n、ここで、n＝1～50、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、10～20、20～30、30～50）が含まれる。これらのリンカー配列の多量体（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、10～20、20～30、または30～50）を、一緒に連結して、2分子をコンジュゲートするために用いられ得る可動性リンカーを提供してもよい。ポリペプチドリンカーに代えて、リンカーは、化学リンカー、例えば、PEG-アルデヒドリンカーであることができる。いくつかの態様において、結合タンパク質は、N-末端アセチルトランスフェラーゼ、および例えば、アセチルCoAとの酵素反応によって、N-末端でアセチル化される。代替的に、またはN末端アセチル化に加えて、結合タンパク質は、例えば、リジンアセチルトランスフェラーゼでの酵素反応によって、1つまたは複数のリジン残基でアセチル化されることができる。例えば、Choudhary et al. (2009) Science 325 (5942):834-840を参照されたい。
【０２０５】
他の態様において、結合タンパク質は、FLAG配列などの、抗原性タグとして機能する追加のポリペプチド配列を含むように改変することができる。FLAG配列は、本明細書に記載されるように、ビオチン化高特異性抗FLAG抗体によって認識される（例えば、Blanar et al. (1992) Science 256:1014およびLeClair, et al. (1992) PNAS-USA 89:8145を参照されたい）。いくつかの態様において、結合タンパク質は、C末端c-mycエピトープタグをさらに含む。
【０２０６】
いくつかの態様において、結合タンパク質は、インビボで曝露の延長を容易にするために、当技術分野において公知であるアルブミン分子（例えば、ヒト血清アルブミン）との融合タンパク質として発現される。
【０２０７】
いくつかの態様において、本開示の結合タンパク質（結合タンパク質の融合タンパク質を含む）は、1つまたは複数の遷移金属キレート化ポリペプチド配列を有する融合タンパク質として発現される。そのような遷移金属キレート化ドメインの組み込みは、1986年2月11日に発行されたSmithらの米国特許第4,569,794号に記載されているように、精製固定化金属アフィニティークロマトグラフィー（IMAC）を容易にする。本開示の実践において有用な遷移金属キレート化ポリペプチドの例は、前記のSmithら、および1995年5月10日に発行されたDobeliらの米国特許第5,320,663号に記載されており、これらの全教示は、参照により本明細書に組み入れられる。本開示の実践において有用な特定の遷移金属キレート化ポリペプチドは、3～6個の連続するヒスチジン残基を含むペプチド、例えば6-ヒスチジンペプチド$(His)_6$であり、当技術分野において「Hisタグ」と頻繁に呼ばれる。
【０２０８】
前述の融合タンパク質は、結合タンパク質をコードする核酸配列を、インフレームでリンカーまたはスペーサーポリペプチドをコードする核酸配列を任意でさらに含む、結合タンパク質のN末端またはC末端のいずれかの融合パートナーをコードする核酸配列とインフレームで含む、核酸配列を含む組換えベクターを構築することによって、当技術分野において公知の技法による組換えDNA法により容易に作製され得る。
【０２０９】
VII. 薬学的組成物
本開示の結合タンパク質は、薬学的に許容される剤形で対象に投与され得る。好ましい製剤は、意図される投与の様式および治療適用に依存する。本明細書に記載される結合タンパク質の薬学的剤形は、本質的に非毒性かつ非治療性である生理学的に許容される担体を含む。そのような担体の例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、

グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩類、または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、およびPEGが含まれる。ポリペプチドの局所用またはゲルベースの形態の担体には、多糖類、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムまたはメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、PEG、ポリマーアミノ酸、アミノ酸コポリマー、および脂質凝集物（油滴またはリポソームなど）が含まれる。

【０２１０】

薬学的組成物はまた、薬学的に許容される、非毒性の担体、賦形剤、安定剤、または希釈剤を含んでもよく、これらは、動物またはヒトへの投与用の薬学的組成物を製剤化するために一般的に用いられるビヒクルとして定義される。希釈剤は、組み合わせの生物学的活性に影響を及ぼさないように選択される。許容される担体、賦形剤、または安定剤は、使用される投与量および濃度でレシピエントに対して非毒性であり、緩衝剤、例えばリン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化物質；保存料（例えばオクタデシジメチルベンジルアンモニウムクロリド（octadecyidimethylbenzyl ammonium chloride）；ヘキサメトニウムクロリド；ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチルもしくはプロピルパラベン；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；およびm-クレゾール）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、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；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の糖質；キレート剤、例えばEDTA；糖、例えばスクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；ならびに/または非イオン性界面活性剤、例えばTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）、もしくはポリエチレングリコール（PEG）を含む。

【０２１１】

インビボ投与に用いられる製剤は、典型的には無菌である。本開示の組成物の滅菌は、滅菌濾過膜を通した濾過によって、容易に達成され得る。

【０２１２】

典型的には、組成物は、液体溶液または懸濁液のいずれかとしての、注射剤として調製される；注射前の液体ビヒクル中の溶液または懸濁液に適している固体形態もまた、調製することができる。調製物はまた、上記で議論されたように、アジュバント効果の増強のためにリポソームまたは微粒子、例えばポリラクチド、ポリグリコリド、もしくはコポリマーにおいて乳化またはカプセル化することができる（Langer, Science 249: 1527, 1990およびHanes, Advanced Drug Delivery Reviews 28: 97-119, 1997）。本開示の剤は、活性成分の持続放出またはパルス放出を可能にするような様式で製剤化することができる、蓄積注射またはインプラント調製物の形態で投与することができる。薬学的組成物は、一般的に、無菌、実質的に等張であり、米国食品医薬品局のすべての適正製造基準（GMP）規制を完全に遵守して製剤化される。

【０２１３】

本明細書に記載される結合タンパク質の投与は、局所、血管内注射（静脈内または動脈内注入を含む）、皮内注射、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射、頭蓋内注射、腫瘍内注射、結節内注射、経皮、経粘膜、イオン導入送達、リンパ内注射（Senti and Kundig (2009) Current Opinions in Allergy and Clinical Immunology 9(6):537-543）、胃内注入、前立腺内注射、嚢内注入（例えば、膀胱）、ネブライザーを含む呼吸器系吸入器、眼内注射、腹内注射、病巣内注射、卵巣内注射、脳内注入または注射、脳室内注射（ICVI）などを含むがそれらに限定されない、多様な当技術分野で認められてい

る方法のいずれかを通して達成され得る。いくつかの態様において、投与は、結合タンパク質自体の投与（例えば、非経口）、および対象において結合タンパク質のインサイチュー発現を引き起こすための組換えベクター（例えば、ウイルスまたは非ウイルスベクター）の投与を含む。あるいは、対象から単離された細胞などの細胞をまた、本開示の結合タンパク質を発現するように組換え改変することもできる。

【０２１４】

薬学的組成物の投与量は、投与の経路、処置される疾患、および対象の身体的特徴、例えば、年齢、体重、全体的な健康を含む要因に依存する。典型的には、単一用量内に含有される結合タンパク質の量は、有意な毒性を誘導することなく、疾患を効果的に予防する、遅延させる、または処置する量であり得る。本開示の薬学的組成物は、0.01～500 mg/kg（例えば、0.01～450 mg、0.01～400 mg、0.01～350 mg、0.01～300 mg、0.01～250 mg、0.01～200 mg、0.01～150 mg、0.01～100 mg、0.01～50 mg、0.01～10 mg、0.01～1 mg、0.1～500 mg/kg、1～500 mg/kg、5～500 mg/kg、10～500 mg/kg、50～500 mg/kg、100～500 mg/kg、150～500 mg/kg、200～500 mg/kg、250～500 mg/kg、300～500 mg/kg、350～500 mg/kg、400～500 mg/kg、または450～500 mg/kg）、およびより具体的な態様において、約1～約100 mg/kg（例えば、約1～約90 mg/kg、約1～約80 mg/kg、約1～約70 mg/kg、約1～約60 mg/kg、約1～約50 mg/kg、約1～約40 mg/kg、約1～約30 mg/kg、約1～約20 mg/kg、約1～約10 mg/kg、約10～約100 mg/kg、約20～約100 mg/kg、約30～約100 mg/kg、約40～約100 mg/kg、約50～約100 mg/kg、約60～約100 mg/kg、約70～約100 mg/kg、約80～約100 mg/kg、または約90～約100 mg/kg）の範囲の、本明細書に記載される結合タンパク質の投与量を含み得る。いくつかの態様において、本開示の薬学的組成物は、0.01～20 mg/kg（例えば、0.01～15 mg/kg、0.01～10 mg/kg、0.01～8 mg/kg、0.01～6 mg/kg、0.01～4 mg/kg、0.01～2 mg/kg、0.01～1 mg/kg、0.01～0.1 mg/kg、0.01～0.05 mg/kg、0.05～20 mg/kg、0.1～20 mg/kg、1～20 mg/kg、2～20 mg/kg、4～20 mg/kg、6～20 mg/kg、8～20 mg/kg、10～20 mg/kg、15～20 mg/kg)の範囲の、本明細書に記載される結合タンパク質の投与量を含み得る。投与量は、疾患の程度および対象の様々なパラメータなどの従来の要因に従って、医師によって適合され得る。

【０２１５】

本明細書に記載される結合タンパク質を含有する薬学的組成物は、その必要がある対象に、例えば、1回もしくは複数回（例えば、1～10回もしくはそれ以上）毎日、毎週、毎月、年2回、毎年、または医学的必要に応じて、投与することができる。投与量は、単一または複数の投薬レジメンのいずれかで提供され得る。投与間のタイミングは、医学的状態が改善するにつれて減少してもよく、または患者の健康が低下するにつれて増加してもよい。治療のコースは、単一用量であってもよく、またはある期間にわたる複数用量であってもよい。いくつかの態様において、単一用量が用いられる。いくつかの態様において、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、28、30、60、90、120、または180日の期間にわたって投与される2つ以上の分割用量が用いられる。そのような分割投与プロトコルで投与される各用量は、各投与において同じであってもよく、または異なってもよい。期間にわたる複数日投与プロトコルは、上記で議論されたように、処置の有害効果およびその調節を含めて処置に対する対象の応答を考慮して、投与をモニタリングする当業者（例えば、医師）によって提供され得る。いくつかの態様において、結合分子の血清トラフ濃度は、少なくとも24時間、代替的に48時間、代替的に72時間、代替的に1週間、代替的に1ヶ月の期間の少なくとも80％、代替的に少なくとも85％、代替的に少なくとも90％、代替的に少なくとも95％にわたって、約0.1 pg/ml、代替的に0.1 ng/ml、代替的に約0.5 ng/ml、代替的に1 ng/ml、代替的に2 ng/mlに対応する閾値レベルよりも上に維持される。例えば、2016年7月7日に公開されたMummらの米国特許出願公開US2016/0193300A1を参照されたい。

【０２１６】
VIII. 使用の方法
新生物疾患
本開示は、IL10RαおよびIL2Rγに結合する結合タンパク質の、本明細書に記載されるような結合タンパク質（または結合タンパク質をコードする組換えベクターを含む、結合タンパク質をコードする核酸）の治療的有効量の投与による、新生物疾患、障害、または状態を患っている対象の処置における使用の方法を提供する。IL10アゴニストは、Oft, M. (2014) Cancer Immunology Research 2(3):194-199；Naing, et al. (2108) Cancer Cell 34(5):775-791；およびMumm, J. and Oft, M (2013) Bioessays 35(7):623-631に記載されているように、新生物疾患の処置において有用と特定されている。
【０２１７】
本開示の組成物および方法は、良性および悪性の新生物、ならびに新生物疾患を含む、新生物の存在によって特徴決定される新生物疾患を患っている対象の処置において有用である。ある特定の態様において、方法は、貧血を引き起こさない。
【０２１８】
本開示の組成物および方法を使用する処置に適する良性新生物の例には、腺腫、線維腫、血管腫、および脂肪腫が含まれるが、それらに限定されない。本開示の組成物および方法を使用する処置に適する前悪性新生物の例には、過形成、異型、化生、および異形成が含まれるが、それらに限定されない。本開示の組成物および方法を使用する処置に適する悪性新生物の例には、癌腫（皮膚などの上皮組織または内臓を裏打ちする組織から生じるがん）、白血病、リンパ腫、および典型的には骨脂、筋肉、血管、または結合組織に由来する肉腫が含まれるが、それらに限定されない。また、新生物という用語には、疣贅などのウイルス誘導性新生物およびEBV誘導性疾患（すなわち、伝染性単核症）、瘢痕形成、過剰増殖性血管疾患（内膜平滑筋細胞過形成、再狭窄、および血管閉塞を含む）なども含まれる。
【０２１９】
「新生物疾患」という用語には、乳がん、肉腫（骨肉腫および血管肉腫および線維肉腫を含むが、それらに限定されない）、白血病、リンパ腫、泌尿生殖器がん（卵巣、尿道、膀胱、および前立腺がんを含むが、それらに限定されない）、消化器がん（結腸、食道、および胃がんを含むが、それらに限定されない）、肺がん、骨髄腫、膵臓がん、肝臓がん、腎臓がん、内分泌がん、皮膚がん、ならびに神経膠腫および神経芽腫、星細胞腫、骨髄異形成障害を含む、悪性または良性の脳または中枢神経系（CNS）および末梢神経系腫瘍、子宮頸部上皮内癌、腸ポリープ症、口腔白板症、組織球症、ケロイド瘢痕を含む過剰増殖性瘢痕、血管腫、過剰増殖性動脈狭窄、乾癬、炎症性関節炎、過角化症、および関節炎を含む丘疹鱗屑性発疹を含むがそれらに限定されない、固形腫瘍および非固形腫瘍によって特徴決定されるがんが含まれる。
【０２２０】
「新生物疾患」という用語には、癌腫が含まれる。「癌腫」という用語は、呼吸器系癌、消化器系癌、泌尿生殖器系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系癌、および黒色腫を含む、上皮組織または内分泌組織の悪性腫瘍を指す。新生物疾患という用語には、腺癌が含まれる。「腺癌」とは、腺組織に由来するか、または腫瘍細胞が認識可能な腺構造を形成する癌腫を指す。
【０２２１】
本明細書で用いられる場合、「造血新生物障害」という用語は、例えば、骨髄、リンパ、もしくは赤血球系列、またはそれらの前駆細胞から生じる、造血起源の過形成/新生物細胞を伴う新生物疾患を指す。
【０２２２】
骨髄性新生物には、骨髄増殖性新生物、好酸球増加を伴う骨髄性およびリンパ性障害、骨髄増殖性/骨髄異形成新生物、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病および関連する前

駆新生物、ならびに系統が不明瞭な急性白血病が含まれるが、それらに限定されない。本開示による処置に適する例示的な骨髄性障害には、急性前骨髄性白血病（APML）、急性骨髄性白血病（AML）、および慢性骨髄性白血病（CML）が含まれるが、それらに限定されない。

【０２２３】

リンパ性新生物には、前駆リンパ性新生物、成熟B細胞新生物、成熟T細胞新生物、ホジキンリンパ腫、および免疫不全関連リンパ増殖性障害が含まれるが、それらに限定されない。本開示による処置に適する例示的なリンパ障害には、B系統急性リンパ芽球性白血病（ALL）およびT系統ALLを含む急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、ヘアリー細胞白血病（HLL）、ならびにワルデンストレームマイクログロブリン血症（WM）が含まれるが、それらに限定されない。

【０２２４】

場合によっては、造血新生物障害は、低分化急性白血病（例えば、赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病）から生じる。本明細書で用いられる場合、「造血新生物障害」という用語は、非ホジキンリンパ腫およびそのバリアント、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、大型顆粒リンパ球性白血病（LGF）、ホジキン病、ならびにリード-ステンベルグ病を含むがそれらに限定されない、悪性リンパ腫を指す。

【０２２５】

対象が「新生物疾患を患っている」かどうかの判定は、対象が処置を必要とするかまたは処置から恩恵を受けるであろう、X線、CTスキャン、従来の検査室診断テスト（例えば、血球算定など）、ゲノムデータ、タンパク質発現データ、免疫組織化学を含むがそれらに限定されない、疾患、障害、または状態の特定のための当分野で受け入れられている入手可能な情報に基づいて、対象に関して医師によって行われる判定を指す。

【０２２６】

抗新生物有効性の評価

がんの処置における本開示の方法の有効性の判定は、一般的に、病変の低減、特に転移性病変の低減、転移の低減、腫瘍体積の低減、ECOGスコアの改善などのような、1つまたは複数の当技術分野で認められているパラメータの達成に関連する。処置に対する応答の判定は、結合タンパク質療法の任意の局面において有用な、そのような治療法に対する対象の応答の存在および程度、ならびにそのような治療法によって引き起こされる不適当な効果の存在および程度を含む、再現性のある情報を提供することができるバイオマーカーの測定を通して評価することができる。限定としてではなく例として、バイオマーカーは、IFNγの増強、ならびにグランザイムA、グランザイムB、およびパーフォリンの上方制御；$CD8^+$ T細胞の数および機能の増大；IFNγの増強、$CD8^+$ T細胞上のICOS発現の増大、IL-10発現T_{Reg}細胞の増強を含む。処置に対する応答は、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、疾患安定（SD）などの使用され得る臨床有効性の従来の尺度における改善によって特徴決定されてもよく、標的病変に関して、RECISTによって定義されるような完全奏効（CR）、不完全奏効/疾患安定（SD）、ならびに免疫関連応答基準（irRC）によって定義されるような免疫関連完全奏効（irCR）、免疫関連部分奏効（irPR）、および免疫関連疾患安定（irSD）は、哺乳動物（例えば、ヒト）対象での新生物疾患の処置における有効性を証明すると、当業者によってみなされる。

【０２２７】

さらなる態様は、組み合わせでの剤の最適量を決定するための方法またはモデルを含む。最適量は、例えば、対象もしくは対象集団において最適な効果を達成する量、または剤の1つもしくは複数に関連する有害効果を最小限に抑えるかもしくは削除しながら、治療効果を達成する量であることができる。いくつかの態様において、方法は、本明細書に記載される結合タンパク質と、対象（例えば、ヒト）または対象集団において本明細書に記載される疾患、障害、または状態（例えば、がん性状態）を処置または予防するのに有効

であることが公知であるか、または有効であることが決定されている補助因子との組み合わせを含み、一方の剤の量は、もう一方の剤の量を一定に保持しながら滴定する。このように剤の量を操作することによって、臨床医は、例えば、特定の疾患、障害、もしくは状態を処置するか、または有害効果を排除するか、もしくは状況下で許容されるように有害効果を低減させるために、最も有効な剤の比率を決定することができる。

【０２２８】

結合タンパク質と補助的治療剤との組み合わせ

本開示は、1つまたは複数の追加の活性剤（「補助因子」）と組み合わせた、本開示の結合タンパク質の使用を提供する。そのようなさらなる組み合わせは、互換的に「補助的組み合わせ」または「補助的併用療法」と呼ばれ、本開示の結合タンパク質と組み合わせて用いられるそれらの治療剤は、「補助因子」と呼ばれる。本明細書で用いられる場合、「補助因子」という用語には、例えば、別々の投与のために別々に製剤化された（例えば、キット中に提供され得る）、別々に投与もしくは導入することができる剤、および/または結合タンパク質と組み合わせて投与もしくは導入することができる治療法が含まれる。

【０２２９】

本明細書で用いられる場合、対象に対する複数の剤の投与に関して用いられる時の「と組み合わせて」という用語は、対象に対する第1の剤、少なくとも1つの追加の（すなわち、第2、第3、第4、第5などの）剤の投与を指す。本発明の目的で、第1の剤および第2の剤の治療効果が重複するように、第1の剤の投与から結果として生じた生物学的効果が、第2の剤の投与時に対象において持続する場合には、1つの剤（例えば、本明細書に記載される結合タンパク質）は、第2の剤（例えば、免疫チェックポイント経路の調節因子）と組み合わせて投与されるとみなされる。例えば、PD1免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ニボルマブまたはペムブロリズマブ）は、典型的には、2週間ごとまたは3週間ごとにIV注入によって投与され、一方、本開示の結合タンパク質は、典型的には、より頻繁に、例えば、毎日、BID、または毎週投与される。しかし、第1の剤（例えば、ペムブロリズマブ）の投与は、長時間にわたって治療効果を提供し、第2の剤（例えば、本明細書に記載される結合タンパク質）の投与は、第1の剤の治療効果が続いたままである間にその治療効果を提供し、したがって、第1の剤が第2の剤の投与時間から有意に離れた時点（例えば、数日または数週間）に投与されたとしても、第2の剤は、第1の剤と組み合わせて投与されるとみなされる。1つの態様において、第1の剤および第2の剤が、並行して（互いに30分以内に）、同時に、または逐次的に投与される場合には、1つの剤は、第2の剤と組み合わせて投与されるとみなされる。いくつかの態様において、第1の剤および第2の剤が、互いに約24時間以内に、好ましくは互いに約12時間以内に、好ましくは互いに約6時間以内に、好ましくは互いに約2時間以内に、または好ましくは互いに約30分以内に投与される場合には、第1の剤は、第2の剤と「同時に」投与されると考えられる。「と組み合わせて」という用語はまた、第1の剤および第2の剤が、単一の薬学的に許容される製剤において共製剤化（co-formulated）され、共製剤が対象に投与される状況に適用されると理解される。ある特定の態様において、結合タンパク質および補助因子は、逐次的に投与または適用され、例えば、1つの剤が、1つまたは複数の他の剤の前に投与される。他の態様において、結合タンパク質および補助因子は、並行して投与され、例えば、2つ以上の剤が、同じ時にまたはほぼ同じ時に投与され；2つ以上の剤は、2つ以上の別々の製剤中に存在してもよく、または単一の製剤（すなわち、共製剤）中に組み合わされてもよい。剤が、逐次的に投与されるか、または並行して投与されるかにかかわらず、それらは、本開示の目的で組み合わせて投与されるとみなされる。

【０２３０】

化学療法剤

いくつかの態様において、補助因子は、化学療法剤である。いくつかの態様において、補助因子は、複数の化学療法剤の「カクテル」である。化学療法剤と組み合わせたIL-10剤の使用は、2017年12月5日に発行されたOftらの米国特許第9,833,514B2号に記載

されており、その教示は、参照により本明細書に組み入れられる。いくつかの態様において、化学療法剤またはカクテルは、1つまたは複数の物理的方法（例えば、放射線療法）と組み合わせて投与される。「化学療法剤」という用語には、アルキル化剤、例えばチオテパおよびシクロホスファミド、アルキルスルホネート、例えばブスルファン、インプロスルファン、およびピポスルファン、アジリジン、例えばベンゾドパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドパ（meturedopa）、およびウレドパ（uredopa）、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、およびトリメチロールメラミンを含むエチレンイミンおよびメチラメラミン（methylamelamine）、ナイトロジェンマスタード、例えばキオラムブシル（chiorambucil）、クロルナファジン、コロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビキン（novembichin）、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、抗生物質、例えばアクラシノマイシン（aclacinomysin）、アクチノマイシン、アウスラマイシン（authramycin）、アザセリン、ブレオマイシンA_2などのブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアミシン、カラビシン（carabicin）、カミノマイシン（caminomycin）、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシンおよび誘導体、例えばデメトキシ-ダウノマイシン、11-デオキシダウノルビシン、13-デオキシダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンC、N-メチルマイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（potfiromycin）、ピューロマイシン、クエラマイシン（quelamycin）、ロドルビシン（rodorubicin）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン、代謝拮抗物質、例えばメトトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）、葉酸類似体、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート、ジデアザテトラヒドロ葉酸、およびフォリン酸、プリン類似体、例えばフルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FU、アンドロゲン、例えばカルステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン、抗副腎薬（anti-adrenal）、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、葉酸補充物、例えばフロリン酸、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、アムサクリン、ベストラブシル、ビサントレン、エダトラキサート（edatraxate）、デフォファミン（defofamine）、デメコルシン、ジアジクオン、エルホルミチン（elformithine）、酢酸エリプチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダミン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダモール、ニトラクリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ポドフィリン酸、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ラゾキサン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジクオン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、ガシトシン（gacytosine）、アラビノシド（Ara-C）、シクロホスファミド、チオテパ、タキソイド、例えば、パクリタキセル、nab-パクリタキセル、およびドキセタキセル、クロラムブシル、ゲムシタビン、6-チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサート、白金および白金配位化合物、例えばシスプラチン、オキサプラチン（oxaplatin）、およびカルボプラチン、ビンブラスチン、エトポシド（VP-16）、イホスファミド、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ナベルビン、novantrone、テニポシド、ダウノマイシン、アミノプテリン、xeloda、イバンドロネート、CPT11、トポイソメラーゼ阻害剤、ジフルオロメチルオルニチン（DMF

O）、レチノイン酸、エスペラミシン、カペシタビン、タキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、カルミノマイシン、アドリアマイシン、例えば4'-エピアドリアマイシン、4-アドリアマイシン-14-ベンゾエート、アドリアマイシン-14-オクタノエート、アドリアマイシン-14-ナフタレンアセテート、コルヒチン、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が含まれるが、それらに限定されない。

【０２３１】

「化学療法剤」という用語はまた、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害性4(5)-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、オナプリストン、およびトレミフェンを含む抗エストロゲン薬；ならびに抗アンドロゲン薬、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体などの、腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤を含む。

【０２３２】

いくつかの態様において、補助因子は、TAC、FOLFOX、TPC、FEC、ADE、FOLFOX-6、EPOCH、CHOP、CMF、CVP、BEP、OFF、FLOX、CVD、TC、FOLFIRI、PCV、FOLFOXIRI、ICE-V、XELOX、および当技術分野における熟練した臨床医によって容易に認識されるその他を含むがそれらに限定されない、公知の化学療法処置レジメンにおいて実践されるような、サイトカインまたはサイトカインアンタゴニスト、例えばIL12、INFα、または抗上皮増殖因子受容体、イリノテカン；テトラヒドロ葉酸代謝拮抗物質、例えばペメトレキセド；腫瘍抗原に対する抗体、モノクローナル抗体と毒素との複合体、T細胞アジュバント、骨髄移植、または抗原提示細胞（例えば、樹状細胞療法）、抗腫瘍ワクチン、複製可能なウイルス、腫瘍成長の相加的または相乗的抑制を達成するためのシグナル伝達阻害剤（例えば、Gleevec（登録商標）もしくはHerceptin（登録商標））または免疫調節因子、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤、ステロイド、TNFアンタゴニスト（例えば、Remicade（登録商標）およびEnbrel（登録商標））、インターフェロン-β1a（Avonex（登録商標））、およびインターフェロン-β1b（Betaseron（登録商標））、ならびに前述の1つまたは複数の組み合わせを含むがそれらに限定されない、新生物疾患の処置において有用であると当技術分野で特定された1つまたは複数の化学的または生物学的な作用物質である。

【０２３３】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、BRAF/MEK阻害剤、キナーゼ阻害剤、例えばスニチニブ、PARP阻害剤、例えばオラパリブ、EGFR阻害剤、例えばオシメルチニブ（Ahn, et al. (2016) J Thorac Oncol 11:S115）、IDO阻害剤、例えばエパカドスタット、および腫瘍溶解性ウイルス、例えばタリモジンラヘルパレプベク（T-VEC）と組み合わせて投与される。

【０２３４】

治療用抗体との組み合わせ

いくつかの態様において、「補助因子」は、治療用抗体である（二重特異性T細胞エンゲージャー（BITE）、二重親和性リターゲティング（DART）構築物、および三重特異性キラーエンゲージャー（TriKE）構築物を含むがそれらに限定されない、1つまたは複数の腫瘍関連抗原に結合する二重特異性および三重特異性抗体を含む）。新生物疾患の処置における治療用抗体と組み合わせたIL10剤の使用は、2020年4月14日に発行されたMummらの米国特許第10,618,970B2号に記載されている。

【０２３５】

いくつかの態様において、治療用抗体は、HER2（例えば、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ado-トラスツズマブエムタンシン）、ネクチン-4（例えば、エンホルツマブ）、CD79（例えば、ポラツズマブベドチン）、CTLA4（例えば、イピルムマブ（ipilumu

mab））、CD22（例えば、モキセツモマブパスドトクス）、CCR4（例えば、マガムイズマブ（magamuizumab））、IL23p19（例えば、チルドラキズマブ）、PDL1（例えば、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ）、IL17a（例えば、イキセキズマブ）、CD38（例えば、ダラツムマブ）、SLAMF7（例えば、エロツズマブ）、CD20（例えば、リツキシマブ、トシツモマブ、イブリツモマブ、およびオファツムマブ）、CD30（例えば、ブレンツキシマブベドチン）、CD33（例えば、ゲムツズマブオゾガマイシン）、CD52（例えば、アレムツズマブ）、EpCam、CEA、fpA33、TAG-72、CAIX、PSMA、PSA、葉酸結合タンパク質、GD2（例えば、ジヌンツキシマブ（dinuntuximab））、GD3、IL6（例えば、シルツマブ（silutxumab））、GM2、Le^y、VEGF（例えば、ベバシズマブ）、VEGFR、VEGFR2（例えば、ラムシルマブ）、PDGFRα（例えば、オラルツムマブ（olartumumab））、EGFR（例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、およびネシツムマブ）、ERBB2（例えば、トラスツズマブ）、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAIL R1、TRAIL R2、RANKL RAP、テネイシン、インテグリンαVβ3、およびインテグリンα4β1からなる群より選択される少なくとも1つの腫瘍抗原に結合する抗体である。

【０２３６】

FDAにより承認され、新生物疾患適応症の処置における使用のための補助因子として用いられ得る抗体治療薬の例には、以下の表5に提供されるものが含まれる。

【０２３７】

（表５）FDAの抗新生物疾患抗体および適応症

名称	商品名	標的；形式	適応症
[fam]-トラスツズマブデルクステカン	Enhertu	HER2; ヒト化 IgG1 ADC	$HER2^+$ 乳がん
エンフォルツマブベドチン	Padcev	Nectin-4; ヒト IgG1 ADC	尿路上皮がん
ポラツズマブベドチン	Polivy	CD79b; ヒト化 IgG1 ADC	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
セミプリマブ	Libtayo	PD-1; ヒト mAb	皮膚扁平上皮癌
モキセツモマブパスドトクス	Lumoxiti	CD22; マウス IgG1 dsFv 免疫毒素	ヘアリー細胞白血病
モガムイズマブ	Poteligeo	CCR4; ヒト化 IgG1	皮膚T細胞リンパ腫
チルドラキズマブ	Ilumya	IL23p19; ヒト化 IgG1	尋常性乾癬
イバリズマブ	Trogarzo	CD4; ヒト化 IgG4	HIV 感染症
デュルバルマブ	IMFINZI	PD-L1; ヒト IgG1	膀胱がん
イノツズマブオゾガマイシン	BESPONSA	CD22; ヒト化 IgG4, ADC	血液悪性腫瘍
アベルマブ	Bavencio	PD-L1; ヒト IgG1	メルケル細胞癌
アテゾリズマブ	Tecentriq	PD-L1; ヒト化 IgG1	膀胱がん
オララツマブ	Lartruvo	PDGRFα; ヒト IgG1	軟部組織肉腫
イキセキズマブ	Taltz	IL17a; ヒト化 IgG4	乾癬
ダラツムマブ	Darzalex	CD38; ヒト IgG1	多発性骨髄腫
エロツズマブ	Empliciti	SLAMF7; ヒト化 IgG1	多発性骨髄腫
ネシツムマブ	Portrazza	EGFR; ヒト IgG1	非小細胞肺がん
ジヌツキシマブ	Unituxin	GD2; キメラ IgG1	神経芽腫
ニボルマブ	Opdivo	PD1; ヒト IgG4	黒色腫、非小細胞肺がん
ブリナツモマブ	Blincyto	CD19, CD3; マウス二重特異性タンデム scFv	急性リンパ芽球性白血病
ペムブロリズマブ	Keytruda	PD1; ヒト化 IgG4	黒色腫
ラムシルマブ	Cyramza	VEGFR2; ヒト IgG1	胃がん

名称	商品名	標的；形式	適応症
シルツキシマブ	Sylvant	IL6;キメラ IgG1	キャッスルマン病
オビヌツズマブ	Gazyva	CD20;ヒト化 IgG1; 糖鎖改変型	慢性リンパ球性白血病
ado-トラスツズマブ エムタンシン	Kadcyla	HER2;ヒト化 IgG1, ADC	乳がん
ペルツズマブ	Perjeta	HER2;ヒト化 IgG1	乳がん
ブレンツキシマブ ベドチン	Adcetris	CD30;キメラ IgG1, ADC	ホジキンリンパ腫、 全身未分化大細胞型 リンパ腫
イピリムマブ	Yervoy	CTLA-4;ヒト IgG1	転移性黒色腫
オファツムマブ	Arzerra	CD20;ヒト IgG1	慢性リンパ球性白血病
セルトリズマブ ペゴール	Cimzia	TNF;ヒト化 Fab, peg化	クローン病
カツマキソマブ	Removab	EPCAM/CD3;ラット/マウス 二重特異性mAb	悪性腹水
パニツムマブ	Vectibix	EGFR;ヒト IgG2	結腸直腸がん
ベバシズマブ	Avastin	VEGF;ヒト化 IgG1	結腸直腸がん
セツキシマブ	Erbitux	EGFR;キメラ IgG1	結腸直腸がん
トシツモマブ- I131	Bexxar	CD20;マウス IgG2a	非ホジキンリンパ腫
イブリツモマブ チウキセタン	Zevalin	CD20;マウス IgG1	非ホジキンリンパ腫
ゲムツズマブ オゾガマイシン	Mylotarg	CD33;ヒト化 IgG4, ADC	急性骨髄性白血病
トラスツズマブ	Herceptin	HER2;ヒト化 IgG1	乳がん
インフリキシマブ	Remicade	TNF;キメラ IgG1	クローン病
リツキシマブ	MabThera, Rituxan	CD20;キメラ IgG1	非ホジキンリンパ腫
エドレコロマブ	Panorex	EpCAM;マウス IgG2a	結腸直腸がん

【０２３８】

いくつかの態様において、抗体は、ＨＥＲ２およびＨＥＲ３などの第１の腫瘍抗原および第２の腫瘍抗原を標的とする（ＨＥＲ２×ＨＥＲ３と省略される）二重特異性抗体、ＦＡＰ×ＤＲ-５二重特異性抗体、ＣＥＡ×ＣＤ３二重特異性抗体、ＣＤ２０×ＣＤ３二重特異性抗体、ＥＧＦＲ-ＥＤＶ-ｍｉＲ１６三重特異性抗体、ｇｐ１００×ＣＤ３二重特異性抗体、Ｎｙ-ｅｓｏ×ＣＤ３二重特異性抗体、ＥＧＦＲ×ｃＭｅｔ二重特異性抗体、ＢＣＭＡ×ＣＤ３二重特異性抗体、ＥＧＦＲ-ＥＤＶ二重特異性抗体、ＣＬＥＣ１２Ａ×ＣＤ３二重特異性抗体、ＨＥＲ２×ＨＥＲ３二重特異性抗体、Ｌｇｒ５×ＥＧＦＲ二重特異性抗体、ＰＤ１×ＣＴＬＡ-４二重特異性抗体、ＣＤ１２３×ＣＤ３二重特異性抗体、ｇｐＡ３３×ＣＤ３二重特異性抗体、Ｂ７-Ｈ３×ＣＤ３二重特異性抗体、ＬＡＧ-３×ＰＤ１二重

特異性抗体、DLL4×VEGF二重特異性抗体、カドヘリン-P×CD3二重特異性抗体、BCMA×CD3二重特異性抗体、DLL4×VEGF二重特異性抗体、CD20×CD3二重特異性抗体、Ang-2×VEGF-A二重特異性抗体、CD20×CD3二重特異性抗体、CD123×CD3二重特異性抗体、SSTR2×CD3二重特異性抗体、PD1×CTLA-4二重特異性抗体、HER2×HER2二重特異性抗体、GPC3×CD3二重特異性抗体、PSMA×CD3二重特異性抗体、LAG-3×PD-L1二重特異性抗体、CD38×CD3二重特異性抗体、HER2×CD3二重特異性抗体、GD2×CD3二重特異性抗体、およびCD33×CD3二重特異性抗体である。

【０２３９】

そのような治療用抗体は、直接的にまたはリンカー、特に酸、塩基、もしくは酵素的に不安定なリンカーを通して、1つまたは複数の化学療法剤にさらにコンジュゲートされてもよい（例えば、抗体薬物コンジュゲートまたはADC）。

【０２４０】

物理的方法との組み合わせ

いくつかの態様において、補助因子は、1つまたは複数の非薬理学的様式（例えば、局所的放射線療法もしくは全身放射線療法または外科手術）である。例として、本開示は、放射線段階が、結合タンパク質および1つまたは複数の補助因子を含む処置レジメンでの処置よりも先行するかまたはそれに続く、処置レジメンを企図する。いくつかの態様において、本開示は、外科手術（例えば、腫瘍切除）と組み合わせた結合タンパク質の使用をさらに企図する。いくつかの態様において、本開示は、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、または他のタイプの移植療法と組み合わせた結合タンパク質の使用をさらに企図する。

【０２４１】

免疫チェックポイント調節因子との組み合わせ:

いくつかの態様において、「補助因子」は、対象における新生物疾患、ならびに新生物疾患に関連する疾患、障害、または状態の処置および/または予防のための免疫チェックポイント調節因子である。新生物疾患の処置における免疫チェックポイント調節因子と組み合わせたIL10剤の使用は、2020年11月12日に公開されたOftの米国特許公開US20/0353050に記載されている。「免疫チェックポイント経路」という用語は、免疫応答の刺激（例えば、T細胞活性の上方制御）または阻害（例えば、T細胞活性の下方制御）のいずれかを通して免疫応答を調節する、抗原提示細胞（APC）上に発現される第1の分子（例えば、PD1などのタンパク質）の、免疫細胞（例えば、T細胞）上に発現される第2の分子（例えば、PDL1などのタンパク質）に対する結合によって誘発される生物学的応答を指す。免疫応答を調節する結合ペアの形成に関与する分子は、一般に「免疫チェックポイント」と呼ばれる。そのような免疫チェックポイント経路によって調節される生物学的応答は、細胞活性化、サイトカイン産生、細胞遊走、細胞傷害性因子の分泌、および抗体産生などの下流の免疫エフェクター経路につながる細胞内シグナル伝達経路によって媒介される。免疫チェックポイント経路は、一般に、第1の細胞表面発現分子の、免疫チェックポイント経路に関連する第2の細胞表面分子に対する結合（例えば、PD1のPDL1に対する結合、CTLA4のCD28に対する結合など）によって誘発される。免疫チェックポイント経路の活性化は、免疫応答の刺激または阻害をもたらすことができる。

【０２４２】

その活性化が免疫応答の阻害または下方制御を結果としてもたらす免疫チェックポイントは、本明細書において「負の免疫チェックポイント経路調節因子」と呼ばれる。負の免疫チェックポイント調節因子の活性化に起因する免疫応答の阻害は、腫瘍関連抗原などの外来抗原を認識する宿主免疫系の能力を減らす。負の免疫チェックポイント経路という用語には、PD1のPDL1に対する、PD1のPDL2に対する、およびCTLA4のCDCD80/86に対する結合によって調節される生物学的経路が含まれるが、それらに限定されない。そのような負の免疫チェックポイントアンタゴニストの例には、PD1（CD279とも呼ばれる）、TIM3（T細胞膜タンパク質3；HAVcr2としても知られる）、BTLA（BおよびTリンパ球アテニュエータ；CD272としても知られる）、VISTA（B7-H5）受容体、LAG3（リンパ球活性化遺伝子3；CD233としても知られる）、およびCTLA4（細胞傷害

性Tリンパ球関連抗原４；CD152としても知られる）を含むがそれらに限定されないT細胞抑制性受容体に結合するアンタゴニスト（例えば、アンタゴニスト抗体）が含まれるが、それらに限定されない。

【０２４３】

1つの態様において、その活性化が免疫応答の刺激を結果としてもたらす免疫チェックポイント経路は、本明細書において「正の免疫チェックポイント経路調節因子」と呼ばれる。正の免疫チェックポイント経路調節因子という用語には、ICOSLのICOS（CD278）に対する、B7-H6のNKp30に対する、CD155のCD96に対する、OX40LのOX40に対する、CD70のCD27に対する、CD40のCD40Lに対する、およびGITRLのGITRに対する結合によって調節される生物学的経路が含まれるが、それらに限定されない。正の免疫チェックポイントをアゴナイズする分子（免疫応答を刺激する結合ペアの成分に対する天然リガンドまたは合成リガンドなど）は、免疫応答を上方制御するのに有用である。そのような正の免疫チェックポイントアゴニストの例には、ICOS（JTX-2011、Jounce Therapeuticsなど）、OX40（MEDI6383、Medimmuneなど）、CD27（バルリルマブ（varlilumab）、Celldex Therapeuticsなど）、CD40（ダセツズムマブ（dacetuzmumab）CP-870,893、Roche、Chi Lob 7/4など）、HVEM、CD28、CD137 4-1BB、CD226、およびGITR（MEDI1873、Medimmune；INCAGN1876、Agenusなど）などのT細胞活性化受容体に結合するアゴニスト抗体が含まれるが、それらに限定されない。

【０２４４】

本明細書で用いられる場合、「免疫チェックポイント経路調節因子」という用語は、免疫適格な哺乳動物を含む生物学的システムにおいて免疫チェックポイント経路の活性を阻害または刺激する分子を指す。免疫チェックポイント経路調節因子は、免疫チェックポイントタンパク質（がん細胞などの抗原提示細胞（APC）および/もしくは免疫Tエフェクター細胞の表面上に発現される免疫チェックポイントタンパク質など）に対する結合によってその効果を発揮する可能性があり、または免疫チェックポイント経路における上流および/もしくは下流の反応に対してその効果を発揮する可能性がある。例えば、免疫チェックポイント経路調節因子は、PD-1およびCTLA-4シグナル伝達に関与するチロシンホスファターゼであるSHP2の活性を調節し得る。「免疫チェックポイント経路調節因子」という用語は、抑制性免疫チェックポイントの機能を少なくとも部分的に下方制御することができる免疫チェックポイント経路調節因子（本明細書において「免疫チェックポイント経路阻害剤」または「免疫チェックポイント経路アンタゴニスト」と呼ばれる）、および刺激性免疫チェックポイントの機能を少なくとも部分的に上方制御することができる免疫チェックポイント経路調節因子（本明細書において「免疫チェックポイント経路エフェクター」または「免疫チェックポイント経路アゴニスト」と呼ばれる）の両方を包含する。

【０２４５】

免疫チェックポイント経路によって媒介される免疫応答は、T細胞媒介性免疫応答に限定されない。例えば、NK細胞のKIR受容体は、NK細胞によって媒介される腫瘍細胞に対する免疫応答を調節する。腫瘍細胞は、HLA-Cと呼ばれる分子を発現し、これは、NK細胞のKIR受容体を阻害して、抗腫瘍免疫応答の減退をもたらす。抗KIR3 mab（例えば、リリルマブ、BMS）などの、HLA-CのKIR受容体に対する結合をアンタゴナイズする剤の投与は、NK細胞抑制性受容体（KIR）に結合するHLA-Cの能力を阻害し、それによって、がん細胞を検出して攻撃するNK細胞の能力を回復させる。したがって、HLA-CのKIR受容体に対する結合によって媒介される免疫応答は、その阻害が非T細胞媒介性免疫応答の活性化を結果としてもたらす、負の免疫チェックポイント経路の一例である。

【０２４６】

1つの態様において、免疫チェックポイント経路調節因子は、負の免疫チェックポイント経路阻害剤/アンタゴニストである。別の態様において、結合タンパク質と組み合わせて使用される免疫チェックポイント経路調節因子は、正の免疫チェックポイント経路アゴ

ニストである。別の態様において、結合タンパク質と組み合わせて使用される免疫チェックポイント経路調節因子は、免疫チェックポイント経路アンタゴニストである。

【０２４７】

「負の免疫チェックポイント経路阻害剤」という用語は、免疫応答の上方制御または増強を結果としてもたらす、負の免疫チェックポイント経路の活性化を干渉する免疫チェックポイント経路調節因子を指す。例示的な負の免疫チェックポイント経路阻害剤には、プログラム死-1（ＰＤ1）経路阻害剤、プログラム死リガンド-1（ＰＤＬ1）経路阻害剤、ＴＩＭ3経路阻害剤、および抗細胞傷害性Tリンパ球抗原4（ＣＴＬＡ4）経路阻害剤が含まれるが、それらに限定されない。

【０２４８】

1つの態様において、免疫チェックポイント経路調節因子は、ＰＤ1のＰＤＬ1および/またはＰＤＬ2に対する結合を阻害する、負の免疫チェックポイント経路のアンタゴニスト（「ＰＤ1経路阻害剤」）である。ＰＤ1経路阻害剤は、T細胞消耗の逆転、サイトカイン産生の回復、および抗原依存性T細胞の拡大増殖などの、様々な好ましい免疫応答の刺激を結果としてもたらす。ＰＤ1経路阻害剤は、多様ながんに有効であると認識されており、黒色腫、肺がん、腎臓がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、膀胱がん、および尿路上皮がんを含む様々ながんの処置についてＵＳＦＤＡから承認を受けている。

【０２４９】

ＰＤ1経路阻害剤という用語には、ＰＤ1のＰＤＬ1および/またはＰＤＬ2に対する結合を干渉するモノクローナル抗体が含まれる。抗体ＰＤ1経路阻害剤は、当技術分野において周知である。ＰＤ1のＰＤＬ1および/またはＰＤＬ2に対する結合を干渉するモノクローナル抗体である市販のＰＤ1経路阻害剤の例には、ニボルマブ（Opdivo（登録商標）、ＢＭＳ-936558、ＭＤＸ1106、BristolMyers Squibb、Princeton NJから市販）、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標）ＭＫ-3475、ランブロリズマブ、Merck and Company、Kenilworth NJから市販）、およびアテゾリズマブ（Tecentriq（登録商標）、Genentech/Roche、South San Francisco CA）が含まれるが。デュルバルマブ（ＭＥＤＩ4736、Medimmune/AstraZeneca）、ピディリズマブ（ＣＴ-011、CureTech）、ＰＤＲ001（Novartis）、ＢＭＳ-936559（ＭＤＸ1105、BristolMyers Squibb）、ならびにアベルマブ（ＭＳＢ0010718Ｃ、Merck Serono/Pfizer）およびＳＨＲ-1210（Incyte）を含むがそれらに限定されない追加のＰＤ1経路阻害剤抗体が、臨床開発中である。追加の抗体ＰＤ1経路阻害剤は、2012年7月10日に発行された米国特許第8,217,149号（Genentech, Inc）；2012年5月1日に発行された米国特許第8,168,757号（Merck SharpおよびDohme Corp.）、2011年8月30日に発行された米国特許第8,008,449号（Medarex）、2011年5月17日に発行された米国特許第7,943,743号（Medarex, Inc）に記載されている。

【０２５０】

ＰＤ1経路阻害剤という用語は、アンタゴニスト抗体に限定されない。抗体ではない生物学的ＰＤ1経路阻害剤もまた、ＰＤ-Ｌ2 IgG2a融合タンパク質ＡＭＰ-224、およびＰＤＬ2融合タンパク質ＡＭＰ-514を含めて臨床開発下にあり、AmplimmuneおよびGlaxo SmithKlineによって臨床開発されている。ＰＤ1経路阻害剤として有用なアプタマー化合物もまた、文献に記載されている（Wang, et al. (2018) 145:125-130）。

【０２５１】

ＰＤ1経路阻害剤という用語には、2016年8月23日に発行されたSasikumarらの米国特許第9,422,339号および2014年12月9日に発行されたSasilkumarらの米国特許第8,907,053号に記載されているものなどの、ペプチジルＰＤ1経路阻害剤が含まれる。ＣＡ-170（ＡＵＰＭ-170、Aurigene/Curis）は、報告によると、免疫チェックポイントＰＤＬ1およびＶＩＳＴＡを標的とする、経口で生物学的に利用可能な小分子である。Pottayil Sasikumar, et al. Oral immune checkpoint antagonists targeting PD-L1/VISTA or PD-L1/Tim3 for cancer therapy. Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr

16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACRにおける［抄録］；Cancer Res 2016;76(14 Suppl): 抄録番号4861。CA-327（AUPM-327、Aurigene/Curis）は、報告によると、免疫チェックポイントであるプログラム死リガンド-1（PDL1）、ならびにT細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有タンパク質-3（TIM3）を阻害する、経口で利用可能な小分子である。

【０２５２】

PD1経路阻害剤という用語には、小分子PD1経路阻害剤が含まれる。本発明の実践において有用な小分子PD1経路阻害剤の例は、Sasikumar, et al., 1,2,4-oxadiazole and thiadiazole compounds as immunomodulators（2016年3月7日に出願され、2016年9月15日にWO2016142833A1として公開されたPCT/IB2016/051266）およびSasikumar, et al. 3-substituted-1,2,4-oxadiazole and thiadiazole（2016年3月9日に出願され、WO2016142886A2として公開されたPCT/IB2016/051343）、BMS-1166、およびChupak LS and Zheng X. Compounds useful as immunomodulators. Bristol-Myers Squibb Co. (2015) WO 2015/034820 A1、2017年8月9日に認められたEP3041822 B1；WO2015034820 A1；ならびにChupak, et al. Compounds useful as immunomodulators. Bristol-Myers Squibb Co. (2015) WO 2015/160641 A2. WO 2015/160641 A2, Chupak, et al. Compounds useful as immunomodulators. Bristol-Myers Squibb Co. Sharpe, et al. Modulators of immunoinhibitory receptor PD-1, and methods of use thereof、2011年7月7日に公開されたWO 2011082400 A2；2009年2月10日に発行された米国特許第7,488,802号（Wyeth）を含み、当技術分野において記載されている。

【０２５３】

いくつかの態様において、本明細書に記載される結合タンパク質と、1つまたは複数のPD1免疫チェックポイント調節因子との組み合わせは、黒色腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、頭頸部がん、腎細胞がん、膀胱がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、子宮肉腫、胃がん、食道がん、DNAミスマッチ修復欠損結腸がん、DNAミスマッチ修復欠損子宮内膜がん、肝細胞癌、乳がん、メルケル細胞癌、甲状腺がん、ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、菌状息肉症、末梢T細胞リンパ腫を含むがそれらに限定されない、疾患の処置についてのFDA承認または臨床試験における臨床有効性の実証のいずれかを通してPD1経路阻害剤がヒトにおいて臨床効果を実証した、新生物状態の処置において有用である。いくつかの態様において、結合タンパク質とPD1免疫チェックポイント調節因子との組み合わせは、高レベルのPDL1の発現を特徴とする腫瘍の処置において有用であり、ここで、腫瘍は、腫瘍変異負荷を有し、腫瘍中に高レベルの$CD8^+$ T細胞が存在し、IFNγに関連する免疫活性化シグネチャーが存在し、転移性疾患、特に肝転移が欠如している。

【０２５４】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、CTLA4のCD28に対する結合を阻害する負の免疫チェックポイント経路のアンタゴニスト（「CTLA4経路阻害剤」）と組み合わせて投与される。CTLA4経路阻害剤の例は、当技術分野において周知である（例えば、2004年1月27日に発行された米国特許第6,682,736号（Abgenix）；2007年5月29日に発行された米国特許第6,984,720号（Medarex, Inc.）；2009年10月20日に発行された米国特許第7,605,238号（Medarex, Inc.）を参照されたい）。

【０２５５】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、BTLAのHVEMに対する結合を阻害する負の免疫チェックポイント経路のアンタゴニスト（「BTLA経路阻害剤」）と組み合わせて投与される。抗BTLA抗体およびアンタゴニスティックHVEM-Igを用いてBTLA/HVEM経路を標的とする多数のアプローチが評価されており、そのようなアプローチは、移植、感染症、腫瘍、および自己免疫疾患を含む多数の疾患、障害、および状態において有望な有用性を示唆している（例えば、Wu, et al., (2012) Int. J. Biol. Sci. 8:1420-

30を参照されたい）。

【０２５６】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、TIM3のTIM3活性化リガンドに結合する能力を阻害する負の免疫チェックポイント経路のアンタゴニスト（「TIM3経路阻害剤」）と組み合わせて投与される。TIM3経路阻害剤の例は、当技術分野において公知であり、代表的な非限定的な例は、2016年9月15日に公開された米国特許出願公開番号PCT/US2016/021005；2016年9月8日に公開されたLifkeらの米国特許出願公開番号US20160257749 A1（F. Hoffman-LaRoche）、2017年4月27日に発行されたKarunskyの米国特許第9,631,026号；2014年9月23日に発行されたKarunsky、Sabatos-Peytonらの米国特許第8,841,418号；米国特許第9,605,070号；2013年10月8日に発行されたTakayanagiらの米国特許第8552156号に記載されている。

【０２５７】

いくつかの態様において、LAG3およびPD1の遮断が、腫瘍特異的$CD8^+$ T細胞および慢性感染症の状況におけるウイルス特異的$CD8^+$ T細胞の間のアネルギーを相乗的に逆転させることが示唆されているため、結合タンパク質は、LAG3およびPD1の両方の阻害剤と組み合わせて投与される。IMP321（ImmuFact）は、黒色腫、乳がん、および腎細胞癌において評価されている。一般的に、Woo et al., (2012) Cancer Res 72:917-27；Goldberg et al., (2011) Curr. Top. Microbiol. Immunol. 344:269-78；Pardoll (2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64；Grosso et al., (2007) J. Clin. Invest. 117:3383-392を参照されたい。

【０２５８】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、A2aR阻害剤と組み合わせて投与される。A2aRは、$CD4^+$ T細胞をT_{Reg}細胞に発達する方向に刺激することによって、T細胞応答を阻害する。腫瘍においては細胞のターンオーバー由来の細胞死の比率が高く、瀕死の細胞は、A2aRに対するリガンドであるアデノシンを放出するため、A2aRは、腫瘍免疫において特に重要である。加えて、A2aRの欠失は、感染に対する増強された、時には病的な炎症応答に関連している。A2aRの阻害は、アデノシン結合を遮断する抗体などの分子の投与によって、またはアデノシン類似体によって起こすことができる。そのような剤は、がんおよびパーキンソン病などの処置障害における使用のために、結合タンパク質と組み合わせて用いられ得る。

【０２５９】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、IDO（インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ）の阻害剤と組み合わせて投与される。IDOは、トリプトファンの酸化を通して媒介される免疫応答を下方制御し、T細胞活性化の阻害およびT細胞アポトーシスの誘導を結果としてもたらし、腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球が、機能的に不活性化されるか、またはもはや対象のがん細胞を攻撃できない環境を作り出す。インドキシモド（NewLink Genetics）は、転移性乳がんにおいて評価されているIDO阻害剤である。

【０２６０】

以前に記載されたように、本発明は、2つ、3つ、またはそれ以上の免疫チェックポイント経路を調節する免疫チェックポイント経路調節因子を含む、少なくとも1つの免疫チェックポイント経路を調節する作用物質と組み合わせた結合タンパク質の投与による、哺乳動物対象における新生物疾患（例えば、がん）の処置の方法を提供する。

【０２６１】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、複数の免疫チェックポイント経路を調節することができる免疫チェックポイント調節因子と組み合わせて投与される。複数の免疫チェックポイント経路は、複数の免疫チェックポイント経路の調節因子として作用することができる多機能分子の投与によって調節され得る。そのような複数の免疫チェックポイント経路調節因子の例には、二重特異性抗体または多特異性抗体が含まれるが、それらに限定されない。複数の免疫チェックポイント経路の調節因子として作用することができる多特異性抗体の例は、当技術分野において公知である。例えば、米国特許出願公開番号2

013/0156774は、PD1およびTIM3を共発現する細胞を標的とするための、二重特異性および多重特異性の作用物質（例えば、抗体）、ならびにそれらの使用の方法を記載している。さらに、BTLAおよびPD1の二重遮断は、抗腫瘍免疫を増強することが示されている（Pardoll, (April 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64）。本開示は、PD1およびLAG3の両方に結合する二重特異性抗体を含むがそれに限定されない、複数の免疫チェックポイント経路を標的とする免疫チェックポイント経路調節因子と組み合わせた、結合タンパク質の使用を企図する。したがって、抗腫瘍免疫を、複数のレベルで増強することができ、様々な機構的考察を考慮して、組み合わせ戦略を生成することができる。

【０２６２】

いくつかの態様において、結合タンパク質は、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上のチェックポイント経路調節因子と組み合わせて投与され得る。そのような組み合わせは、免疫チェックポイント経路が、別個の作用機構を有する可能性があり、これが、根底にある疾患、障害、または状態を複数の別個の治療角度から攻撃する機会を提供する点で、有利であり得る。

【０２６３】

免疫チェックポイント経路阻害剤に対する治療応答は、多くの場合、チロシンキナーゼ阻害剤などの伝統的な化学療法に対する応答よりもずっと後に出現することに、留意するべきである。場合によっては、免疫チェックポイント経路阻害剤での処置開始の後、治療応答の客観的徴候が観察される前に6ヶ月以上かかることがある。そのため、本開示の結合タンパク質と組み合わせた免疫チェックポイント経路阻害剤での処置についての判定は、従来の化学療法よりもしばしば長い無増悪期間にわたって行わなければならない。所望の応答は、状況下で好ましいと考えられる任意の結果であることができる。いくつかの態様において、所望の応答は、疾患、障害、または状態の進行の予防であるのに対し、他の態様において、所望の応答は、疾患、障害、または状態の1つまたは複数の特徴の退縮または安定化（例えば、腫瘍サイズの低減）である。さらに他の態様において、所望の応答は、組み合わせの1つまたは複数の剤に関連する1つまたは複数の有害効果の低減または除去である。

【０２６４】

補助因子としての細胞療法剤および方法

いくつかの態様において、本開示の方法は、新生物疾患、自己免疫疾患、または炎症性疾患の処置のための細胞療法の形態での、結合タンパク質と補助因子との投与の組み合わせを含み得る。本開示の方法と組み合わせた使用に適する細胞療法の例には、1つまたは複数の活性化CAR-T細胞、操作されたTCR細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、操作されたTreg細胞を含む、操作されたT細胞産物が含まれるが、それらに限定されない。操作されたT細胞産物は、一般に、対象に対するその投与前にエクスビボで活性化され、したがって、上方制御されたレベルのCD25を提供するため、そのような活性化された操作されたT細胞型を含む細胞産物は、本明細書に記載されるようなCD25バイアス型結合タンパク質の投与を介したさらなる支援に適する。

【０２６５】

CAR-T細胞

本開示の方法のいくつかの態様において、補助因子は、キメラ抗原受容体を発現するように組換え改変されているT細胞を指すように互換的に用いられる、「キメラ抗原受容体T細胞」および「CAR-T細胞」である。新生物疾患の処置のためのCAR-T細胞と組み合わせたIL10剤の使用は、2019年2月5日に発行されたMummらの米国特許第10,195,274号に記載されている。本明細書で用いられる場合、「キメラ抗原受容体」および「CAR」という用語は、配列においてアミノ末端からカルボキシ末端に配置された複数の機能ドメイン：（a）抗原結合ドメイン（ABD）、（b）膜貫通ドメイン（TD）；および（c）1つまたは複数の細胞質シグナル伝達ドメイン（CSD）を含むキメラポリペプチドを指すように互換的に用いられ、ここで、前述のドメインは、任意で、1つまたは複数のスペ

ーサードメインによって連結され得る。CARはまた、CARをコードする核酸配列を含む発現ベクターで形質転換された細胞の細胞表面上でのCARの翻訳後プロセシングおよび提示の間に慣例的に除去される、シグナルペプチド配列をさらに含み得る。本発明の実践において有用なCARは、当技術分野において周知の原理に従って調製される。例えば、2010年6月22日に発行されたEshhaarらの米国特許第7,741,465 B1号；Sadelain, et al (2013) Cancer Discovery 3(4):388-398；Jensen and Riddell (2015) Current Opinions in Immunology 33:9-15；Gross, et al. (1989) PNAS(USA) 86(24):10024-10028；Curran, et al. (2012) J Gene Med 14(6):405-15を参照されたい。本発明の直交受容体を組み込むように改変され得る市販のCAR-T細胞産物の例には、アキシカブタゲン シロルユーセル（Gilead PharmaceuticalsからYescarta（登録商標）として市販）およびチサゲンレクルユーセル（NovartisからKymriah（登録商標）として市販）が含まれる。

【０２６６】

本明細書で用いられる場合、抗原結合ドメイン（ABD）という用語は、標的細胞の表面上に発現される抗原に特異的に結合するポリペプチドを指す。ABDは、標的細胞の表面上に発現される1つまたは複数の細胞表面分子（例えば、腫瘍抗原）に特異的に結合する、任意のポリペプチドであり得る。いくつかの態様において、ABDは、GD2、BCMA、CD19、CD33、CD38、CD70、GD2、IL3Rα2、CD19、メソテリン、Her2、EpCam、Muc1、ROR1、CD133、CEA、EGRFRVIII、PSCA、GPC3、Pan-ErbB、およびFAPからなる群より選択される、腫瘍細胞に関連する細胞表面分子に特異的に結合するポリペプチドである。いくつかの態様において、ABDは、腫瘍細胞に関連する少なくとも1つの細胞表面分子（すなわち、少なくとも1つの腫瘍抗原）に特異的に結合する、（1つまたは複数のVHH、scFvなどのような分子を含むように本明細書の上記で定義される）抗体であり、ここで、腫瘍細胞に関連する細胞表面分子は、GD2、BCMA、CD19、CD33、CD38、CD70、GD2、IL3Rα2、CD19、メソテリン、Her2、EpCam、Muc1、ROR1、CD133、CEA、EGRFRVIII、PSCA、GPC3、Pan-ErbB、およびFAPからなる群より選択される。本開示の方法の実践において補助因子として有用なCAR-T細胞の例には、以下のうちの少なくとも1つをさらに含むABDを含むCARを発現するCAR-T細胞が含まれるが、それらに限定されない：抗GD2抗体、抗BCMA抗体、抗CD19抗体、抗CD33抗体、抗CD38抗体、抗CD70抗体、抗GD2抗体およびIL3Rα2抗体、抗CD19抗体、抗メソテリン抗体、抗Her2抗体、抗EpCam抗体、抗Muc1抗体、抗ROR1抗体、抗CD133抗体、抗CEA抗体、抗PSMA抗体、抗EGRFRVIII抗体、抗PSCA抗体、抗GPC3抗体、抗Pan-ErbB抗体、抗FAP抗体。

【０２６７】

本開示の方法の実践において有用なCAR-T細胞のCARは、ABD（または使用される場合には、リンカー、以下のリンカーの議論を参照されたい）をCARの細胞内細胞質ドメインにつなぎ合わせる膜貫通ドメインをさらに含む。膜貫通ドメインは、真核生物の細胞膜において熱力学的に安定である、任意のポリペプチド配列から構成される。膜貫通ドメインは、天然に存在する膜貫通タンパク質の膜貫通ドメインに由来してもよく、または合成であってもよい。合成膜貫通ドメインの設計においては、α-らせん構造に好都合なアミノ酸が好ましい。CARの構築において有用な膜貫通ドメインは、α-らせん二次構造を有する形成に好都合な、およそ10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、22、23、または24個のアミノ酸から構成される。α-らせんコンフォメーションに好都合なアミノ酸は、当技術分野において周知である。例えば、Pace, et al. (1998) Biophysical Journal 75: 422-427を参照されたい。αらせんコンフォメーションにおいて特に好都合であるアミノ酸には、メチオニン、アラニン、ロイシン、グルタミン酸、およびリジンが含まれる。いくつかの態様において、CAR膜貫通ドメインは、CD3ζ、CD4、CD8、CD28などのような、I型膜貫通タンパク質由来の膜貫通ドメインに由来し得る。

【０２６８】

CARポリペプチドの細胞質ドメインは、1つまたは複数の細胞内シグナルドメインを含む。1つの態様において、細胞内シグナルドメインは、抗原受容体結合後にシグナル伝達を開始するT細胞受容体（TCR）および共受容体の細胞質配列、ならびにその機能的誘導体および亜断片（subfragment）を含む。T細胞受容体ζ鎖に由来するものなどの細胞質シグナル伝達ドメインは、キメラ受容体と標的抗原との結合後にTリンパ球増殖およびエフェクター機能についての刺激シグナルを産生するために、CARの一部として使用される。細胞質シグナル伝達ドメインの例には、CD27の細胞質ドメイン、CD28の細胞質ドメインS、CD137（4-1BBおよびTNFRSF9とも呼ばれる）の細胞質ドメイン、CD278（ICOSとも呼ばれる）の細胞質ドメイン、PI3キナーゼのp110α、β、またはδ触媒サブユニット、ヒトCD3ζ鎖、CD134（OX40およびTNFRSF4とも呼ばれる）の細胞質ドメイン、FcεR1γおよびβ鎖、MB1（Igα）鎖、B29（Igβ）鎖など、CD3ポリペプチド（δ、Δ、およびε）、sykファミリーチロシンキナーゼ（Syk、ZAP 70など）、srcファミリーチロシンキナーゼ（Lck、Fyn、Lynなど）、ならびにT細胞伝達に関与する他の分子、例えばCD2、CD5、およびCD28が含まれるが、それらに限定されない。

【０２６９】

いくつかの態様において、CARはまた、共刺激ドメインを提供し得る。「共刺激ドメイン」（「CSD」）という用語は、一次特異的刺激がそれを通して伝播される二次非特異的活性化機構を提供する、CARの刺激ドメイン、典型的にはエンドドメインを指す。共刺激ドメインとは、メモリー細胞の増殖、生存、または発達を増強するCARの一部分を指す。共刺激の例には、T細胞受容体を通した抗原特異的シグナル伝達後の抗原非特異的T細胞共刺激、およびB細胞受容体を通したシグナル伝達後の抗原非特異的B細胞共刺激が含まれる。共刺激、例えば、T細胞共刺激、および関与する因子は、Chen & Flies (2013) Nat Rev Immunol 13(4):227-42に記載されている。本開示のいくつかの態様において、CSDは、TNFRスーパーファミリーのメンバー、CD28、CD137（4-1BB）、CD134（OX40）、Dap10、CD27、CD2、CD5、ICAM-1、LFA-1（CD11a/CD18）、Lck、TNFR-I、TNFR-II、Fas、CD30、CD40、またはそれらの組み合わせのうちの1つまたは複数を含む。

【０２７０】

本開示の方法の実践において有用なCARは、任意で、CARのドメインを連結する1つまたは複数のポリペプチドスペーサー、特にABDとCARの膜貫通ドメインとの間の連結部を含み得る。CAR構造の必須要素ではないが、スペーサードメインを含むことは、一般的に、ARDによる抗原認識を容易にするために望ましいと考えられる。本明細書に記載されるCAR-T細胞技術と共に用いられる場合、「リンカー」、「リンカードメイン」、および「リンカー領域」という用語は、約1～100アミノ酸長のポリペプチドを指す。リンカーは、典型的には、CARの隣接ドメインに、互いに対する動きのより大きな自由が提供されるように、ポリペプチドの可動性を可能にするアミノ酸残基（例えば、グリシンおよびセリン）で構成される。スペーサーがその機能を達成するために必要である、特に定義されたアミノ酸の長さまたは配列はないが、スペーサーの典型的な特性は、ABDの動きの自由を可能にして標的抗原認識を容易にする可動性である。同様に、CARの機能を保持しながら、スペーサーの長さには実質的な寛大さがあることが見出されている。Jensen and Riddell (2014) Immunol. Review 257(1) 127-144。本発明の実践において有用なCARの構築におけるスペーサーとして有用な配列には、IgG1のヒンジ領域、免疫グロブリン1 CH2-CH3領域、IgG4ヒンジ-CH2-CH3、IgG4ヒンジ-CH3、およびIgG4ヒンジが含まれるが、それらに限定されない。ヒンジおよび膜貫通ドメインは、CD8-αのヒンジおよび膜貫通ドメインなどの同じ分子に由来し得る。Imai, et al. (2004) Leukemia 18(4):676-684。

【０２７１】

CARは、多くの場合、第1、第2、第3、または第4世代と呼ばれる。第1世代のCARという用語は、細胞質ドメインが、抗原結合からのシグナルを、単一のシグナル伝達ドメイ

ン、例えば、IgEの高親和性受容体FcεR1γまたはCD3ζ鎖に由来するシグナル伝達ドメインのみを通して伝達する、CARを指す。ドメインは、抗原依存性T細胞活性化のための1つまたは3つの免疫受容体チロシン活性化モチーフ［ITAM］を含有する。ITAMベースの活性化シグナルは、抗原結合に応答して標的腫瘍細胞を溶解し、サイトカインを分泌する能力をT細胞に付与する。第2世代のCARは、CD3ζシグナルに加えて共刺激シグナルを含む。共刺激シグナルの同時送達は、CAR形質導入T細胞によって誘導されるサイトカイン分泌および抗腫瘍活性を増強する。共刺激ドメインは、通常、CD3ζドメインに対して膜近位にある。第3世代のCARは、例えば、CD28、CD3ζ、OX40、または4-1BBシグナル伝達領域を含む、三者シグナル伝達ドメインを含む。第4世代、または「装甲車」CAR T細胞は、IL12、IL18、IL7、および/またはIL10；4-1BBリガンド、CD-40リガンドの発現などの、免疫活性を増強する分子および/または受容体を発現または遮断するようにさらに改変される。本発明のCAR中に組み込まれ得る細胞内シグナル伝達ドメインの例には、以下が含まれる（アミノからカルボキシ）：CD3ζ；CD28-41BB-CD3ζ；CD28-OX40-CD3ζ；CD28-41BB-CD3ζ；41BB-CD-28--CD3ζおよび41BB-CD3ζ。

【０２７２】

CARという用語には、スプリットCAR、ONスイッチCAR、二重特異性またはタンデムCAR、抑制性CAR（iCAR）、および人工多能性幹（iPS）CAR-T細胞を含むがそれらに限定されない、CARバリアントが含まれる。「スプリットCAR」という用語は、CARの細胞外部分、ABD、および細胞質シグナル伝達ドメインが、2つの別々の分子上に存在するCARを指す。CARバリアントにはまた、例えば、スプリットCARの2つの一部分の条件付きヘテロ二量体化が薬理学的に制御されるスプリットCARを含む、条件付きで活性化可能なCARであるONスイッチCARも含まれる。CAR分子およびその誘導体（すなわち、CARバリアント）は、例えば、PCT出願番号US2014/016527、US1996/017060、US2013/063083；Fedorov et al. Sci Transl Med (2013) ;5(215):215ra172；Glienke et al. Front Pharmacol (2015) 6:21；Kakarla & Gottschalk 52 Cancer J (2014) 20(2):151-5；Riddell et al. Cancer J (2014) 20(2):141-4；Pegram et al. Cancer J (2014) 20(2):127-33；Cheadle et al. Immunol Rev (2014) 257(1):91-106；Barrett et al. Annu Rev Med (2014) 65:333-47；Sadelain et al. Cancer Discov (2013) 3(4):388-98；Cartellieri et al., J Biomed Biotechnol (2010) 956304に記載されており；これらの開示は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。「二重特異性またはタンデムCAR」という用語は、一次CARの活性を増幅するかまたは阻害するかのいずれかができる二次CAR結合ドメインを含むCARを指す。「抑制性キメラ抗原受容体」または「iCAR」という用語は、結合iCARが、二次CAR結合ドメインの抑制性シグナル伝達ドメインを備えた第2の抑制性受容体の結合を通して活性CARの活性化を停止するために二重抗原ターゲティングを用い、一次CAR活性化の阻害を結果としてもたらすCARを指すように、本明細書において互換的に用いられる。抑制性CAR（iCAR）は、抑制性受容体のシグナル伝達モジュールの活性化を通してCAR-T細胞の活性を制御するように設計される。このアプローチは、2つのCARの活性を組み合わせ、そのうちの1つは、活性化受容体によって活性化されたCAR-T細胞の応答を制限するドミナントネガティブシグナルを生成する。iCARは、正常組織によってのみ発現される特定の抗原に結合すると、相殺する活性化因子CARの応答をオフにすることができる。このようにして、iCAR-T細胞は、がん細胞を健常細胞から区別し、抗原選択的様式で形質導入されたT細胞の機能を可逆的に遮断することができる。iCAR中のCTLA-4またはPD-1細胞内ドメインは、Tリンパ球上で抑制シグナルを誘発し、より少ないサイトカイン産生、より効率が低い標的細胞溶解、および変化したリンパ球の運動性をもたらす。「タンデムCAR」または「TanCAR」という用語は、2つの異なる腫瘍関連抗原の独立した結合に応答して刺激シグナルまたは共刺激シグナルを送達するように設計された2つのキメラ受容体の結合を通して、T細胞の二重特異的活性化を媒介するCARを指す。

【０２７３】
典型的には、キメラ抗原受容体T細胞（CAR-T細胞）は、上記の教示に実質的に従って、CARをコードする発現ベクターでの形質導入によって組換え改変されたT細胞である。
【０２７４】
いくつかの態様において、操作されたT細胞は、処置される個体に関して同種異系である。Graham et al. (2018) Cell 7(10) E155。いくつかの態様において、同種異系の操作されたT細胞は、完全にHLAが適合している。しかし、すべての患者が完全に適合したドナーを有するわけではなく、HLA型とは無関係にすべての患者に適している細胞産物が、代替を提供する。
【０２７５】
細胞産物は、対象自身のT細胞からなり得るため、対象に投与されることになる細胞の集団は必然的に可変である。したがって、CAR-T細胞の最適な濃度を特定することは、処置される対象の必要に従って介護者によって最適化され、従来の検査室テストによってモニタリングされる。追加的に、CAR-T細胞剤は可変であるため、そのような剤に対する応答は、変動する可能性があり、したがって、CAR-T細胞処置の投与前に薬理学的免疫抑制またはB細胞枯渇のコースで管理される、治療関連毒性の継続的なモニタリングおよび管理を伴う。通常、少なくとも1×10^{6}細胞/kgが投与され、少なくとも1×10^{7}細胞/kg、少なくとも1×10^{8}細胞/kg、少なくとも1×10^{9}細胞/kg、少なくとも1×10^{10}細胞/kg、またはそれ以上は、通常、収集中に得られるT細胞の数によって制限される。操作された細胞は、任意の生理学的に許容される培地において、任意の便利な投与の経路によって、通常は静脈内に、対象に注入され得るが、それらはまた、細胞が増殖に適切な部位を見出し得る他の経路によって導入されてもよい。
【０２７６】
本発明の実践において用いられるT細胞が、同種異系T細胞である場合には、そのような細胞は、移植片対宿主病を低減させるために改変され得る。例えば、本発明の操作された細胞は、遺伝子編集技法によって達成されるTCRαβ受容体ノックアウトであってもよい。TCRαβはヘテロ二量体であり、α鎖およびβ鎖の両方が、それが発現されるために存在することが必要である。単一の遺伝子が、α鎖をコードする（TRAC）のに対して、β鎖をコードする遺伝子は2つあり、そのため、TRAC遺伝子座KOは、この目的で欠失している。多数の異なるアプローチ、例えば、CRISPR/Cas9；メガヌクレアーゼ；操作されたI-CreIホーミングエンドヌクレアーゼなどが、この欠失を達成するために用いられている。例えば、TRACコード配列がCARコード配列によって置き換えられている、Eyquem et al. (2017) Nature 543:113-117；および、CARをTRAC遺伝子座中に直接組み込むことなく、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（clustered regularly interspaced short palindromic repeats）（CRISPR）/Cas9によるTRAC破壊とCAR発現を連結した、Georgiadis et al. (2018) Mol. Ther. 26:1215-1227を参照されたい。GVHDを予防する代替戦略は、例えば、TCR阻害分子としてCD3ζの切断型を用いて、TCRαβシグナル伝達の阻害剤を発現するようにT細胞を改変する。
【０２７７】
補助因子としてのケモカイン剤およびサイトカイン剤
いくつかの態様において、結合タンパク質は、IL2、IL7、IL12、IL15（2019年9月13日に発行された米国特許第10,398,761号を参照されたい）およびIL18を、その各々の類似体およびバリアントを含めて含むがそれらに限定されない、追加のサイトカインと組み合わせて投与される。
【０２７８】
活性化誘導性細胞死阻害剤
いくつかの態様において、結合タンパク質は、活性化誘導性細胞死（AICD）を阻害する1つまたは複数の補助因子と組み合わせて投与される。AICDは、Fas受容体（例えば、Fas、CD95）とFasリガンド（例えば、FasL、CD95リガンド）との相互作用から生

じるプログラム細胞死の形態であり、末梢免疫寛容を維持する手助けをする。AICDエフェクター細胞は、FasLを発現し、Fas受容体を発現する細胞において、アポトーシスが誘導される。活性化誘導性細胞死は、活性化Tリンパ球の、そのT細胞受容体の繰り返し刺激から生じる負の制御因子である。本明細書に記載される結合タンパク質と組み合わせて用いられ得るAICDを阻害する剤の例には、シクロスポリンA（Shih, et al., (1989) Nature 339:625-626）、IL16およびアナログ（rhIL16を含む、Idziorek, et al., (1998) Clinical and Experimental Immunology 112:84-91）、TGFb1（Genesteir, et al., (1999) J Exp Med189(2): 231-239）、およびビタミンE（Li-Weber, et al., (2002) J Clin Investigation 110(5):681-690）が含まれるが、それらに限定されない。

【０２７９】

物理的方法

いくつかの態様において、補助因子は、放射線療法、寒冷療法、温熱療法、外科手術、レーザーアブレーション、および陽子線治療を含むがそれらに限定されない、抗新生物物理的方法である。

【０２８０】

免疫疾患

本開示は、さらに、本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質（またはIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質をコードする組換えウイルスを含む、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質をコードする核酸）の治療的有効量の投与によって、疾患、障害、または状態を患っている対象を処置する方法を提供する。本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質（IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、および/またはそのようなIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質をコードする組換えウイルスを含むそれらをコードする核酸分子を含む、薬学的に許容される製剤を含む）での処置に適する障害には、ウイルス感染症（例えば、AIDS、インフルエンザ、慢性HCV、慢性ウイルス性肝炎B、C、またはD）、ヘリコバクター・ピロリ感染症、HTLV、臓器拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性甲状腺疾患、多発性硬化症、アレルギー、喘息、アルツハイマー病を含む神経変性疾患、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、1型または2型糖尿病を含む糖尿病、炎症、自己免疫疾患、アトピー性疾患、腫瘍随伴性自己免疫疾患、軟骨炎症、関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性ライター症候群、SEA症候群（血清陰性腱付着部症関節症症候群（Seronegativity Enthesopathy Arthropathy Syndrome））、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、小関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身型関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、ライター症候群、SEA症候群（血清陰性、腱付着部症、関節症症候群）を含むがそれらに限定されない、炎症性疾患または自己免疫疾患が含まれる。ある特定の態様において、方法は、貧血を引き起こさない。

【０２８１】

本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質（IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、および/またはそのようなIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質をコードする組換えウイルスを含むそれらをコードする核酸分子を含む、薬学的に許容される製剤を含む）での処置に適する増殖性および/または分化性障害の他の例には、皮膚障害が含まれるが、それに限定されない。皮膚障害は、真皮層、表皮層、もしくは下皮層における細胞もしくは細胞群もしくは層の異常な活性、または真皮-表皮接合部における異常を伴い得る。例えば、皮膚障害は、ケラチノサイト（例えば、過増殖性基底ケラチノサイトおよび基底直上（immediately suprabasal）ケラチノサイト）、メラノサイト、ランゲルハンス細胞、メルケル細胞、免疫細胞、ならびに表皮層、例えば、基底層（胚芽層（stratum germinativum））、有棘層、顆粒層、透明層、または角質層のうちの1つまたは複数において見出される他の細胞の異常な活性を伴い得る。他の態様において、障害は、真皮層、例えば、

乳頭層または網状層において見出される真皮細胞、例えば、真皮内皮、線維芽細胞、免疫細胞（例えば、肥満細胞またはマクロファージ）の異常な活性を伴い得る。

【０２８２】

皮膚障害の例には、乾癬、乾癬性関節炎、皮膚炎（湿疹）、例えば、剥離性皮膚炎またはアトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、ばら色粃糠疹、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚症、角皮症、皮膚疾患、円形脱毛症、壊疽性膿皮症、白斑、類天疱瘡（例えば、眼部瘢痕性類天疱瘡または水疱性類天疱瘡）、蕁麻疹、汗孔角化症、関節包を裏打ちする上皮関連細胞の過剰増殖および炎症を伴う関節リウマチ；脂漏性皮膚炎および日光皮膚炎などの皮膚炎；脂漏性角化症、老人性角化症、光線性角化症、光線誘発性角化症、および毛包性角化症などの角化症；尋常性ざ瘡；ケロイドおよびケロイド形成に対する予防；母斑；いぼ、コンジローマ、または尖圭コンジローマを含む疣贅、および性器疣贅などのヒト乳頭腫ウイルス（ＨＰＶ）感染症；白板症；扁平苔癬；ならびに角膜炎が含まれる。皮膚障害は、皮膚炎、例えば、アトピー性皮膚炎もしくはアレルギー性皮膚炎、または乾癬であることができる。

【０２８３】

本開示の組成物（ＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質、および/またはそのようなＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質をコードする組換えウイルスを含むそれらをコードする核酸分子を含む、薬学的に許容される製剤を含む）はまた、乾癬または乾癬性障害を患っている（または患う可能性がある）患者に投与することができる。「乾癬」という用語は、その医学的な意味を有するように意図され、すなわち、主に皮膚を侵して、隆起した、肥厚した、鱗屑のある、非瘢痕性の病変を生じる疾患である。病変は、通常、重なり合った光沢のある鱗屑で覆われた、境界が鮮明な紅斑性丘疹である。鱗屑は、典型的には、銀色またはわずかに不透明である。爪の関与が頻繁に起こり、孔食、爪の剥離、肥厚、および変色を結果としてもたらす。乾癬は、時には関節炎を伴い、身体を不自由にさせる可能性がある。ケラチノサイトの過剰増殖が、表皮の炎症およびケラチノサイトの分化の低減と共に、乾癬性表皮過形成の主要な特徴である。乾癬を特徴付けるケラチノサイト過剰増殖を説明するために、複数の機構が引き合いに出されてきた。細胞性免疫の障害もまた、乾癬の病因に結び付けられている。乾癬性障害の例には、慢性定常性乾癬、尋常性乾癬（ｐｌａｑｕｅ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ）、中度から重度の尋常性乾癬、尋常性乾癬（ｐｓｏｒｉａｓｉｓ ｖｕｌｇａｒｉｓ）、発疹性乾癬、乾癬性紅皮症、汎発性膿疱性乾癬、環状膿疱性乾癬、または限局性膿疱性乾癬が含まれる。

【０２８４】

自己免疫疾患のためのＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質と追加の治療剤との組み合わせ：

本開示は、自己免疫疾患の処置における、１つまたは複数の追加の活性剤（「補助因子」）と組み合わせた本開示のＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質の使用を提供する。本明細書で用いられる場合、「補助因子」という用語には、例えば、別々の投与のために別々に製剤化された（例えば、キット中に提供され得る）、別々に投与もしくは導入することができる剤、および/またはＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質と組み合わせて投与もしくは導入することができる治療法が含まれる。

【０２８５】

本明細書で用いられる場合、対象に対する複数の剤の投与に関して用いられる時の「と組み合わせて」という用語は、対象に対する第１の剤、少なくとも１つの追加の（すなわち、第２、第３、第４、第５などの）剤の投与を指す。本発明の目的で、第１の剤および第２の剤の治療効果が重複するように、第１の剤の投与から結果として生じた生物学的効果が、第２の剤の投与時に対象において持続する場合には、１つの剤（例えば、ＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質）は、第２の剤（例えば、Ｈｕｍｉｒａ（登録商標）などの治療用自己免疫抗体）と組み合わせて投与されるとみなされる。例えば、治療用抗体は、時には、２週間ごとにＩＶ注入によって投与され（例えば、クローン病の処置におけるアダリムマブ）、一方、本開示のＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質は、より頻繁に、例えば、毎日、ＢＩＤ、または毎週投与され得る。しかし、第１の剤（例えば、エタネルセプト）の投与は、

長時間にわたって治療効果を提供し、第2の剤（例えば、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質）の投与は、第1の剤の治療効果が続いたままである間にその治療効果を提供し、したがって、第1の剤が第2の剤の投与時間から有意に離れた時点（例えば、数日または数週間）に投与されたとしても、第2の剤は、第1の剤と組み合わせて投与されるとみなされる。1つの態様において、第1の剤および第2の剤が、並行して（互いに30分以内に）、同時に、または逐次的に投与される場合には、1つの剤は、第2の剤と組み合わせて投与されるとみなされる。いくつかの態様において、第1の剤および第2の剤が、互いに約24時間以内に、好ましくは互いに約12時間以内に、好ましくは互いに約6時間以内に、好ましくは互いに約2時間以内に、または好ましくは互いに約30分以内に投与される場合には、第1の剤は、第2の剤と「同時に」投与されると考えられる。「と組み合わせて」という用語はまた、第1の剤および第2の剤が、単一の薬学的に許容される製剤において共製剤化され、共製剤が対象に投与される状況に適用されると理解される。ある特定の態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質および補助因子は、逐次的に投与または適用され、例えば、1つの剤が、1つまたは複数の他の剤の前に投与される。他の態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質および補助因子は、並行して投与され、例えば、2つ以上の剤が、同じ時にまたはほぼ同じ時に投与され；2つ以上の剤は、2つ以上の別々の製剤中に存在してもよく、または単一の製剤（すなわち、共製剤）中に組み合わされてもよい。剤が、逐次的に投与されるか、または並行して投与されるかにかかわらず、それらは、本開示の目的で組み合わせて投与されるとみなされる。

【０２８６】

いくつかの態様において、補助因子は、コルチコステロイド（プレドニゾン、ブデソニド、プレドニリゾン（prednilisone）を含むが、それらに限定されない）、ヤヌスキナーゼ阻害剤（トファシチニブ（Xeljanz（登録商標））を含むが、それに限定されない）、カルシニューリン阻害剤（シクロスポリンおよびタクロリムスを含むが、それらに限定されない）、mTor阻害剤（シロリムスおよびエベロリムスを含むが、それらに限定されない）、IMDH阻害剤（アザチオプリン、レフルノミド、およびミコフェノラートを含むが、それらに限定されない）、アバタセプト（Orencia（登録商標））またはエタネルセプト（Enbrel（登録商標））などの生物製剤、ならびに治療用抗体からなる群より選択される、1つまたは複数の剤である。自己免疫疾患の処置において本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質と組み合わせて補助因子として投与され得る治療用抗体の例には、抗CD25抗体（例えば、ダクリズマブおよびバシリキシマブ）、抗VLA-4抗体（例えば、ナタリズマブ）、抗CD52抗体（例えば、アレムツズマブ）、抗CD20抗体（例えば、リツキシマブ、オクレリズマブ）、抗TNF抗体（例えば、インフリキシマブおよびアダリムマブ）、抗IL6R抗体（例えば、トシリズマブ）、抗TNFα抗体（例えば、アダリムマブ（Humira（登録商標））、ゴリムマブ、およびインフリキシマブ）、抗インテグリン-α４β７抗体（例えば、ベドリズマブ）、抗IL17a抗体（例えば、ブロダルマブまたはセクキヌマブ）、抗IL4Rα抗体（例えば、デュピルマブ）、抗RANKL抗体、IL6R抗体、抗IL1β抗体（例えば、カナキヌマブ）、抗CD11a抗体（例えば、エファリズマブ）、抗CD3抗体（例えば、ムラモナブ（muramonab））、抗IL5抗体（例えば、メポリズマブ、レスリズマブ）、抗BLyS抗体（例えば、ベリムマブ）；ならびに抗IL12/IL23抗体（例えば、ウステキヌマブ）が含まれるが、それらに限定されない。

【０２８７】

多くの治療用抗体が、自己免疫疾患に対する臨床使用について承認されている。示される自己免疫疾患の処置のために本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質（および任意で追加の補助因子）と組み合わせて補助因子として投与され得る、自己免疫疾患を患っている対象における自己免疫疾患の処置における使用について米国食品医薬品局（FDA）によって承認された抗体の例を、表6に提供する。

【０２８８】

（表６）

名称	標的	適応症
ベリムマブ	BLyS	全身性エリテマトーデス
エファリズマブ	CD11a	乾癬
オクレリズマブ	CD20	多発性硬化症
リツキシマブ	CD20	多発性硬化症
バシリキシマブ	CD25	移植拒絶反応
ダクリズマブ	CD25	移植拒絶反応
ムロモナブ	CD3	移植拒絶反応
アレムツズマブ	CD52	多発性硬化症
オマリズマブ	IgE	喘息
ウステキヌマブ	IL12/IL23	尋常性乾癬
ブロダルマブ	IL17a	乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎
セクキヌマブ	IL17a	乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎
イキセキズマブ	IL17a	乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎
カナキヌマブ	IL1ß	クリオピリン関連周期性症候群、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、高免疫グロブリンD症候群、メバロン酸キナーゼ欠損症、家族性地中海熱、関節リウマチ
デュピルマブ	IL4Rα	喘息、皮膚炎
メポリズマブ	IL5	喘息
レスリズマブ	IL5	喘息
トシリズマブ	IL6R	関節リウマチ
ベドリズマブ	インテグリン-α4β7	潰瘍性大腸炎、クローン病
デノスマブ	RANKL	骨粗鬆症
セルトリズマブ	TNFa	クローン病、関節リウマチ
ゴリムマブ	TNFa	関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎
アダリムマブ	TNFα	関節リウマチ、若年性突発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、尋常性乾癬
インフリキシマブ	TNFα	クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬
ラニビズマブ	VEGF-A	新生血管加齢黄斑変性症、黄斑浮腫
ナタリズマブ	VLA-4	多発性硬化症、再発性多発性硬化症、クローン病

【０２８９】

本開示の方法の実践において補助因子として有用な前述の抗体は、単独で、または抗体、リンカー、および1つもしくは複数の薬物（例えば、1、2、3、4、5、6、7、もしくは8つの薬物）を含む任意の抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）の形態で、または修飾された（例えば、ＰＥＧ化された）形態で投与され得る。

【０２９０】

いくつかの態様において、補助因子はワクチンである。本発明のＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質は、１９９８年９月１日に発行されたＤｏｙｌｅらの米国特許第５,８００,８１９号の教示に従って、ワクチンに対する免疫応答を増強するためのアジュバントとして、ワクチン

と組み合わせて対象に投与され得る。本発明のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質と組み合わされ得るワクチンの例には、HSVワクチン、百日咳菌（Bordetella pertussis）、大腸菌（Escherichia coli）ワクチン、Prevnar（登録商標）13などの多価肺炎球菌ワクチンを含む肺炎球菌ワクチン、ジフテリア、破傷風、および百日咳ワクチン（Pediatrix（登録商標）およびPentacel（登録商標）などの混合ワクチンを含む）、水痘ワクチン、インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae）B型ワクチン、Gardasil（登録商標）などのヒト乳頭腫ウイルスワクチン、ポリオワクチン、レプトスピラ症ワクチン、呼吸器混合ワクチン、モラクセラ（Moraxella）ワクチン、ならびにウシ呼吸器疾患ワクチン（RSV）などの弱毒生ワクチン製品または死滅ウイルスワクチン製品、Fluzone（登録商標）およびQuadravlent Fluzone（登録商標）などの多価ヒトインフルエンザワクチン、ネコ白血病ワクチン、伝染性胃腸炎ワクチン、COVID-19ワクチン、ならびに狂犬病ワクチンが含まれる。

【０２９１】

選択的活性化

IL10は、マクロファージ（例えば、単球）ならびにT細胞（例えば、$CD4^+$ T細胞および$CD8^+$ T細胞）に対して活性を有することが公知である。いくつかの態様において、本明細書に提供される方法は、マクロファージの活性化と比べたT細胞の選択的活性化を結果としてもたらす、IL10RαおよびIL2Rγに結合する本開示の結合タンパク質を使用する。マクロファージは、IL10Rα受容体およびIL10Rβ受容体の両方を発現する細胞型であるが、強力に活性化されすぎると、貧血などの副作用を引き起こし得る。L10活性化マクロファージは、老化した赤血球を貪食することができ、これは、IL10を受けている患者において貧血として現れるため、マクロファージと比べたT細胞の選択的活性化は、有益である。マクロファージの最小限の活性化を提供しながらT細胞の選択的な実質的活性化を提供する、本明細書に記載されるような結合タンパク質は、天然のIL10リガンドと比べてより低い、貧血などの副作用を生じる分子を、結果としてもたらすことができる。IL10活性化に関連する他の問題および毒性は、例えば、Fioranelli and Grazia, J Integr Cardiol 1(1):2-6, 2014に記載されている。そのような問題は、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合する本開示の結合タンパク質を使用することによって、回避することができる。

【０２９２】

いくつかの態様において、第1の細胞型および第2の細胞型の両方を含む細胞の集団を、本明細書に記載されるIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質と接触させることによって、第1の細胞型の1つまたは複数において第2の細胞型の1つまたは複数を上回る活性を選択的に誘導する方法が、本明細書において提供される。特定の態様において、第1の細胞型は、$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、B細胞、および/またはNK細胞であり、第2の細胞型は、単球である。他の態様において、第1の細胞型は、$CD4^+$ T細胞および/または$CD8^+$ T細胞であり、第2の細胞型は、NK細胞、B細胞、および/または単球である。ある特定の態様において、IL10Rα/IL2Rγによって誘導される第1の細胞型の活性は、第2の細胞型の活性よりも少なくとも1.2倍大きい。

【０２９３】

投与量

そのような結合タンパク質または核酸化合物の投与量、毒性、および治療有効性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトにおける使用のための投与量の範囲の処方において用いることができる。そのような化合物の投与量は、好ましくは、最小限の許容できる毒性を有するED50を含む循環濃度の範囲内にある。投与量は、使用される剤形および利用される投与の経路に依存して、この範囲内で変動し得る。本発明の方法において用いられる任意の化合物について、治療的有効用量を、最初に細胞培養アッセイから推定することができる。用量は、細胞培養において決定されたようなIC50を含む循環血漿濃度範囲を達成するように、動物モデルにおいて処方され得る。そのような情報

を用いて、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

【０２９４】

本明細書において定義されるように、対象結合タンパク質の治療的有効量（すなわち、有効投与量）は、選択されるポリペプチドに依存する。例えば、１ｋｇの患者体重あたりおよそ0.001～0.1 mgの範囲の単一用量の量を、投与することができ；いくつかの態様において、約0.005、0.01、0.05 mg/kgが投与され得る。

【０２９５】

いくつかの態様において、本開示の結合タンパク質の薬学的に許容される形態は、その全教示が参照により本明細書に組み入れられる、Klatzmanらの米国特許第9,669,071号および第10,293,028B2号に記載されるような「低用量」処置プロトコルに従って、対象に投与される。追加の低用量プロトコルは、Smith, K.A. (1993) Blood 81(6): 1414-1423、He, et al., (2016) Nature Medicine 22(9)：991-993に記載されている。

【０２９６】

本開示のいくつかの態様において、本開示の結合タンパク質の治療的有効量の対象に対する投与による、対象における新生物疾患、障害、または状態の処置および/または予防のための方法および組成物が提供され、ここで、血清濃度は、期間（例えば、少なくとも24時間、代替的に少なくとも48時間、代替的に少なくとも72時間、代替的に少なくとも96時間、代替的に少なくとも120時間、代替的に少なくとも144時間、代替的に少なくとも7日、代替的に少なくとも10日、代替的に少なくとも12日、代替的に少なくとも14日、代替的に少なくとも28日、代替的に少なくとも45日、代替的に少なくとも60日、またはそれよりも長い）の大部分（すなわち、期間の約50％超、代替的に約60％超、代替的に約70％超、代替的に約80％超、代替的に約90％超）にわたって、そのような結合タンパク質に関する、CD3活性化初代ヒトT細胞の増殖を促進するのに十分な結合タンパク質の有効濃度以上の血清濃度（例えば、EC_{10}^{PRO}以上、代替的にEC_{20}^{PRO}以上、代替的にEC_{30}^{PRO}以上、代替的にEC_{40}^{PRO}以上、EC_{50}^{PRO}以上、代替的にEC_{60}^{PRO}以上）であるが、そのような結合タンパク質に関する、T細胞の活性化を誘導するのに十分なそのような結合タンパク質の血清濃度での有効濃度以下の血清濃度（例えば、EC_{100}^{PRO}以下、代替的にEC_{90}^{PRO}以下、代替的にEC_{80}^{PRO}以下、代替的にEC_{70}^{PRO}以下、EC_{60}^{PRO}以下、代替的にEC_{50}^{PRO}以下）で維持される。

【０２９７】

本開示のいくつかの態様において、少なくとも24時間、代替的に少なくとも96時間、代替的に少なくとも120時間、代替的に少なくとも144時間、代替的に少なくとも7日、代替的に少なくとも10日、代替的に少なくとも12日、代替的に少なくとも14日、代替的に少なくとも28日、代替的に少なくとも45日、代替的に少なくとも60日、またはそれよりも長い期間の、約50％よりも多く、代替的に約60％超、代替的に約70％超、代替的に約80％超、代替的に約90％超にわたって、結合タンパク質の血清濃度を維持するのに十分な、本明細書に記載される結合タンパク質の治療的有効量の対象に対する投与による、対象における新生物疾患、障害、または状態の処置および/または予防のための方法および組成物が提供される。

【０２９８】

本開示のいくつかの態様において、少なくとも24時間、代替的に少なくとも96時間、代替的に少なくとも120時間、代替的に少なくとも144時間、代替的に少なくとも7日、代替的に少なくとも10日、代替的に少なくとも12日、代替的に少なくとも14日、代替的に少なくとも28日、代替的に少なくとも45日、代替的に少なくとも60日、またはそれよりも長い期間の、約50％よりも多く、代替的に約60％超、代替的に約70％超、代替的に約80％超、代替的に約90％超にわたって、有効濃度以上の結合タンパク質の血清濃度を維持するのに十分な、結合タンパク質の治療的有効量の対象に対する投与による、対象における新生物疾患、障害、または状態の処置および/または予防のための方法およ

び組成物が提供される。

【０２９９】

別の局面に従って、本開示の結合タンパク質を投与することによって、動物の免疫系を刺激するための方法が提供される。方法は、宿主免疫応答が欠損している疾患状態を処置するのに有用である。対象の処置において、化合物（すなわち、活性成分）の治療的有効用量が投与される。治療的有効用量とは、対象の症状の回復または生存期間の延長を生じる、有効成分の量を指す。有効用量は、投与される結合タンパク質の特徴、処置される対象の身体的特徴、疾患または状態の性質などと共に変動する。単一の投与は、約50,000 IU/kg～約1,000,000 IU/kgまたはそれ以上、より典型的には約600,000 IU/kgの範囲であることができる。これは、数日間（例えば、連続約3～5日間）にわたって1日に数回（例えば、1日あたり2～3回）繰り返されてもよく、次いで、休息の期間（例えば、約7～14日）の後に1回または複数回繰り返されてもよい。したがって、有効用量は、単一の投与のみ、またはある期間にわたる多くの投与（例えば、約10～20日の期間にわたって与えられる、各々約600,000 IU/kgの約20～30回の個々の投与）を含んでもよい。

【０３００】

組成物は、1日おきに1回を含み、1日あたり1回または複数回から1週間あたり1回または複数回、投与することができる。当業者は、疾患または障害の重症度、以前の処置、対象の全体的な健康および/または年齢、ならびに存在する他の疾患を含むがそれらに限定されない、ある特定の要因が、対象を効果的に処置するために必要とされる投与量およびタイミングに影響を及ぼし得ることを、認識するであろう。さらに、結合タンパク質の治療的有効量での対象の処置は、単一の処置を含むことができ、または一連の処置を含むことができる。1つの態様において、組成物は、5日間にわたって8時間ごとに投与され、その後、2～14日、例えば、9日の休息期間が続き、その後、追加の5日の8時間ごとの投与が続く。別の態様において、組成物は、少なくとも6日、任意で少なくとも10日、任意で少なくとも14日、任意で少なくとも30日、任意で少なくとも60日の期間にわたって1日おきに投与される。

【０３０１】

薬学的組成物は、投与のための説明書と共に、容器、パック、またはディスペンサーに含めることができる。

【０３０２】

毒性副作用を示す化合物が用いられ得るが、非感染細胞に対する潜在的な損傷を最小限に抑え、それによって副作用を低減させるために、そのような化合物を罹患組織の部位にターゲティングする送達系を設計するように注意を払うべきである。結合タンパク質の毒性および治療有効性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。細胞培養アッセイおよび動物試験を用いて、LD_{50}（集団の50%が致死の用量）およびED_{50}（集団の50%において治療的に有効な用量）を決定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比が、治療指数であり、これは、LC_{50}/EC_{50}の比として表すことができる。大きな治療指数を示す結合タンパク質が、好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトにおける使用に適している投与量の範囲の処方において用いることができる。そのような変異体の投与量は、好ましくは、毒性がほとんどまたは全くない、ED_{50}を含む循環濃度の範囲内にある。投与量は、多様な要因、例えば、使用される剤形、利用される投与の経路、対象の状態などに依存して、この範囲内で変動し得る。

【０３０３】

治療的有効用量は、最初に細胞培養アッセイからEC_{50}を決定することによって、推定することができる。次いで、用量を、細胞培養において決定されたようなEC_{50}を含む循環血漿濃度範囲を達成するように、動物モデルにおいて処方することができる。そのような情報を用いて、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、HPLCによって測定され得る。正確な製剤、投与の経路、および投与

量は、患者の状態を考慮して、個々の医師が選択することができる。

【０３０４】

本開示の結合タンパク質で処置される患者の主治医は、毒性、臓器機能不全などのために、投与をどのようにおよびいつ、終了、中断、または調整するかを知っているであろう。逆に、主治医はまた、臨床応答が妥当でなかった場合には（毒性を除く）、処置をより高いレベルに調整することも知っているであろう。関心対象の障害の管理において投与される用量の大きさは、処置される状態の重症度、投与の経路などと共に変動する。状態の重症度は、例えば、標準的な予後評価法によって、部分的に評価され得る。さらに、用量および恐らく投与頻度はまた、個々の患者の年齢、体重、および応答に従って変動する。

【実施例】

【０３０５】

実施例１－pSTAT3フローサイトメトリーアッセイ

PBMCを、ヒトMiltenyi MACSprep PBMC単離キットを用いて、Leukoreduction system chamberにおいて収集した健常非喫煙ドナー血液から精製した。精製されたPBMC（1ウェルあたり500,000細胞）を、非刺激のままにしたか、または100 nM濃度のWT IL10もしくは84種類の抗IL10R1/IL2Rγ V_HH^2のうちの1つで20分間、37℃で刺激した。細胞を、Fix Buffer I（BD Biosciences, San Jose CAからカタログ番号557870として市販）で15分間、37℃で固定した。次いで、細胞を、洗浄して、冷却したPerm Buffer III（BD Biosciencesから市販、カタログ番号558050）で一晩、-20℃で透過処理した。細胞を、洗浄して透過処理緩衝液を除去し、Human TruStain FcX（BioLegend, San Diego CAからカタログ番号422301として市販）およびマウス血清で5分間、室温でブロッキングした。次いで、細胞を、抗体カクテル（以下の表7）で1時間、室温で処理した。抗体染色後に、細胞を、洗浄し、固定し、Cytek（登録商標） Aurora Spectralフローサイトメーター（Cytek Biosciences, Fremont CAから市販）で測定した。データを、FlowJoソフトウェア（Becton Dickinson Corp, Franklin Lakes, NJから市販）を用いて解析した。様々な細胞系列を、その系列マーカーを用いてゲーティングし、pSTAT3発現の幾何平均蛍光強度を、FlowJo上で計算した。

【０３０６】

（表７）抗体カクテル

蛍光色素	抗体	リン酸化部位	クローン	供給業者	カタログ番号
BV480	CD4		L200	BD Biosciences	566148
BV605	CD8a		RPA-T8	BioLegend	301040
BV786	CD56		5.1H11	BioLegend	362550
AF488	*pSTAT3*	Tyr705	D3A7	CST	4323S
PE-Cy5	CD3		UCHT1	BD Biosciences	555334
PerCP-Cy 5.5	CD14		M5E2	BioLegend	301824
APC	CD20		1412	BioLegend	340516

【０３０７】

実施例2．スクリーニング：

84種類の抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2を、PBMCを構成する様々な細胞集団におけるpSTAT3活性についてスクリーニングした（図2A～2E）。$CD4^+$ T細胞において非刺激対照を上回って少なくとも50％のpSTAT3誘導の増大を示した抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2を、「ヒット」とみなした。スクリーニングにより、12個のヒットが生じた（以下の表

8を参照されたい）。これらの12種類の抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2は、非刺激対照と比較して、CD4$^+$ T細胞およびCD8$^+$ T細胞において堅牢なpSTAT3活性化を保持しながら、B細胞およびNK細胞において名目上のpSTAT3活性化を実証し、単球においては最小限のpSTAT3誘導を示した。

【０３０８】

（表８）pSTAT3 MFI

ウェルID	試験物	B細胞	NK細胞	CD4$^+$ T細胞	CD8$^+$ T細胞	単球
n/a	非刺激	1045	1149	1778	1288	1787
n/a	WT IL10	2395	4385	9665	8811	27111
F1	DR441(DR236-DR231)	1284	1662	5755	3945	2129
H1	DR465(DR240-DR231)	1655	1884	6349	4512	2352
A2	DR395(DR229-DR239)	1026	1427	3567	2703	2020
F3	DR449(DR237-DR233)	1094	1248	2705	1876	1883
G3	DR471(DR241-DR231)	1142	1698	6235	4224	1941
A7	DR392(DR229-DR236)	1060	1282	3341	2388	1886
F7	DR442(DR236-DR232)	1047	1225	3108	2101	1792
H7	DR466(DR240-DR232)	1104	1281	3166	2313	1870
E8	DR444(DR236-DR234)	1069	1273	3704	2409	1830
G8	DR468(DR240-DR234)	1080	1287	3517	2261	1862
H9	DR474(DR241-DR234)	1033	1234	3769	2465	2325
D12	DR438(DR235-DR234)	1047	1174	2775	1833	1806

【０３０９】

実施例3：用量反応実験：

pSTAT3誘導に基づく最初のスクリーニング（実施例2）から特定された、最高レベルの活性を示す4種類の抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2タンパク質を、B細胞、CD4$^+$ T細胞、NK細胞、CD8$^+$ T細胞、および単球に対する用量反応実験においてさらに試験した。実施例1において詳述したように、PBMCを、B細胞、CD4$^+$ T細胞、NK細胞、CD8$^+$ T細胞、および単球について、非刺激のままにしたか、または野生型ヒトIL10（wt hIL10）もしくは4種類の抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2タンパク質：（DR395(DR229-DR239)、DR441(DR236-DR231)、DR471(DR241-DR231)、およびDR465(DR240-DR231)）のうちの1つで、10倍希釈で0.0001 nM～100 nMの濃度の範囲にわたって刺激した。様々な細胞系列における用量反応実験でのpSTAT3 MFIをまとめた表を、以下に示す。

【０３１０】

（表９Ａ）

B 細胞 pSTAT3 MFI

IL10 (nM)	非刺激	WT- IL10	A2- DR395(229-239)	F1- DR441(236-231)	G3- DR471(241-231)	H1- DR465(240-231)
0	1193.5					
0.0001		1164	1126	1118	1110	1108.5
0.001		1137	1131	1130.5	1125	1100
0.01		1216	1137	1129	1111	1087.5
0.1		1778	1153	1122	1109.5	1113.5
1		3954.5	1264.5	1220.5	1172	1289.5
10		3928	1335	1539	1335	1844.5
100		2624.5	1359.5	1473.5	1277	1854.5

【０３１１】

（表９Ｂ）

CD4 T 細胞 pSTAT3 MFI

IL10 (nM)	非刺激	WT- IL10	A2- DR395(229-239)	F1- DR441(236-231)	G3- DR471(241-231)	H1- DR465(240-231)
0	1887					
0.0001		1967	1803	1806	1798.5	1803
0.001		1881.5	1872	1829.5	1860	1800
0.01		2223.5	1890	1879	1861.5	1846
0.1		5171	2449	2235.5	2248.5	2213.5
1		10717	4573	4556.5	4599.5	4729
10		10785.5	5176	6755	6804	7236.5
100		9556	4668.5	6354.5	6200	7067.5

【０３１２】

（表９Ｃ）

NK 細胞 pSTAT3 MFI

IL10 (nM)	非刺激	WT- IL10	A2- DR395(229-239)	F1- DR441(236-231)	G3- DR471(241-231)	H1- DR465(240-231)
0	1315					
0.0001		1314.5	1256	1248	1234	1224
0.001		1274	1269.5	1261	1258	1226
0.01		1376	1259.5	1268.5	1250.5	1216
0.1		2281	1307	1269.5	1260.5	1245.5
1		4617.5	1637.5	1437.5	1533.5	1519.5
10		5700	1804.5	1797.5	1998	2039.5
100		4793.5	1757.5	1774	1935	2126

【０３１３】

（表９Ｄ）

CD8 T細胞 pSTAT3 MFI

IL10 (nM)	非刺激	WT- IL10	A2- DR395(229-239)	F1- DR441(236-231)	G3- DR471(241-231)	H1- DR465(240-231)
0	1446					
0.0001		1699.5	1376.5	1381	1395.5	1385.5
0.001		1434.5	1421.5	1409	1423	1374.5
0.01		1722.5	1405	1432	1420.5	1376.5
0.1		4300.5	1795.5	1605.5	1638.5	1587.5
1		8891	3319	3061.5	3281.5	3261
10		9891	3878	4472.5	4614	4847
100		9006	3447	4257	4399	5018

【０３１４】

（表９Ｅ）

単球 pSTAT3 MFI

IL10 (nM)	非刺激	WT- IL10	A2- DR395(229-239)	F1- DR441(236-231)	G3- DR471(241-231)	H1- DR465(240-231)
0	2116					
0.0001		2051	2055.5	2026.5	2008	1988
0.001		2140.5	2062.5	2041	2030.5	1974
0.01		2842	2016.5	2033	1995	1946.5
0.1		9547	2019	2013.5	1988	1964
1		28900.5	2209.5	2063	2032.5	2110.5
10		30917	2338	2344	2228.5	2470.5
100		26589.5	2436	2293.5	2212	2469.5

【０３１５】

前述のデータおよび図3A～3Eから見ることができるように、本開示の抗IL10Rα/IL2Rγ V_HH^2タンパク質は、pSTAT3の用量依存的誘導を実証し、$CD4^+$ T細胞および$CD8^+$ T細胞において最も多い誘導が見られ、続いてNK細胞およびB細胞において見られた。単球は、特にWT IL10で見られたpSTAT3誘導のレベルと比較して、非常に最小限のpSTAT3の誘導を示した。前述により、本開示のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質の、単球に対して最小限の影響を有しながらT細胞を刺激するという望ましい特性を保持する、選択的な細胞型活性化を提供する能力が実証される。

【０３１６】

実施例4-V_HH生成

ラクダを、免疫化前に少なくとも7日間、研究施設で馴化させた。抗原を、1×PBSで希釈した（抗原合計約1 mg）。抗原の品質を、SDS-PAGEによって評価して、純度（例えば、＞80％）を確認した。最初は、10 mLのCFA（次いで、IFAを用いた6回が続く）を乳鉢中に加え、次いで、1×PBS中の10 mLの抗原を、乳鉢中にゆっくりと加え、乳棒で粉砕した。抗原およびCFA/IFAを、成分が乳白色を示し、分散しにくく見えるまで粉砕した。ラクダに、CFAにおいて乳化された抗原を、身体の少なくとも6つの部位に皮下注射し、各部位に約2 mLを注射した（ラクダあたり合計10 mL）。より強い免疫応答が、より多くの部位に、より大量に注射することによって生成された。免疫化は、1週間（7日）ごとに7回実施した。乳剤の漏出を回避するために、針を、各注射後に10～15秒間、皮下腔中に挿入した。あるいは、シリンジプランジャーを軽く引くこともまた、漏出を阻止した。血液試料を、7回目の免疫化の3日後に収集した。

【０３１７】

免疫化後に、ライブラリを構築した。簡潔に述べると、RNAを、血液から抽出して、cDNAに転写した。V_HH領域を、約400 bpを断片化する2段階PCRを介して取得した。PCRの成果およびpMECSファージミドのベクターを、Pst IおよびNot Iで消化し、その後、ライゲーションしてpMECS/Nb組換え体にした。ライゲーション後に、産物を、エ

レクトロポレーションによって大腸菌（E. coli）TG1細胞中に形質転換した。次いで、形質転換体を、増殖培地において濃縮して、プレート上に植え付けた。最後に、コロニーの数を計数することによって、ライブラリサイズを推定した。

【０３１８】

ライブラリ構築後に、ライブラリのバイオパンニングを実施して、抗原に対する候補をスクリーニングした。ファージディスプレイ技術を、この手順に適用した。陽性コロニーを、PE-ELISAによって特定した。

【０３１９】

実施例5-組換え生産および精製

コドン最適化DNAインサートを、24ウェルプレート中のHEK293細胞における小規模発現のために、改変pcDNA3.4（Genscript）中にクローニングした。結合分子を、以下の手順に実質的に従って精製した。Hamilton Star自動化システムを用いて、4×24ウェルブロック中の96×4 mLの上清を、4×96ウェル、1 mLブロックに再配列させた。80μLのNi-Excel IMAC樹脂（Cytiva）を保持するPhyNexusマイクロピペットチップ（Biotage, San Jose CA）を、洗浄緩衝液：PBS pH 7.4、30 mM イミダゾールで平衡化する。PhyNexusチップを、浸漬し、4×96ウェルブロックすべてにわたって14サイクルの1 mLピペッティングを通して繰り返した。PhyNexusチップを、洗浄緩衝液を保持する2×1 mLブロックにおいて洗浄した。PhyNexusチップを、溶出緩衝液：PBS pH7.4、400 mMイミダゾールを保持する3×0.36 mLブロックにおいて溶出した。PhyNexusチップを、0.5 M水酸化ナトリウムの3×1 mLブロックにおいて再生させた。

【０３２０】

精製されたタンパク質溶出物を、Biacore（登録商標） T200を用いて、以下の手順に実質的に従って定量した。最初の96×0.36 mLの溶出物の10 uLを、Biacore（登録商標） 96ウェルマイクロプレートに移し、HBS-EP+緩衝液（10 mM Hepes pH 7.4、150 mM NaCl、1 mM EDTA、0.05% Tween 20）において60 uLに希釈した。96種類の試料の各々を、予め抗ヒスチジン捕捉抗体（Cytiva）で機能化したCM5シリーズSチップ上に注入した：注入は、5μL/分で18秒間行う。捕捉レベルを、緩衝液洗浄の60秒後に記録した。細胞間の表面変動性を排除するために、既知のV_HH濃度（270、90、30、10、3.3、1.1 μg/mL）の標準曲線を、4つのBiacoreチップフローセルの各々において獲得した。96個の捕捉を、特異的および非特異的な一部位結合を含む非線形モデルを用いて、標準曲線に対して内挿した。最初の溶出ブロックにおける濃度は、4～149μgに対応する12～452μg/mLで変動した。5つの無作為に選んだ試料のSDS-PAGE解析を行って、溶出物の分子量が期待値（約30 kDa）に対応することを確認した。

【０３２１】

タンパク質の濃度を、Hamilton Star自動化システムを用いて、以下の手順に実質的に従って正規化した。濃度値を、0.22 mLにおける50 μg/mLへの希釈を行うためにピペッティング体積が計算された、Excelスプレッドシートにインポートする。スプレッドシートを、最初の溶出ブロックおよび希釈液としての溶出緩衝液を用いて希釈ピペッティングを行う専用の、Hamilton Star法にインポートした。最終的な正規化されたプレートを、0.22μmフィルタープレート（Corning）を用いて滅菌濾過した。

【０３２２】

実施例6. SPRを介したIL10Ra/IL2Rg二量体の結合親和性の評価

すべての実験を、10 mM Hepes、150 mM NaCl、0.05%（v/v）ポリソルベート20（PS20）、および3 mM EDTA（HBS-EP+緩衝液）において、Protein AまたはCAPビオチンチップを備えたBiacore T200機器（Cytiva）上で実施した。Protein Aチップ上の実験については、Fc融合リガンドを、18～300秒の範囲の様々な時間にわたって5μl/分で流し、以下の表に列記される捕捉ロードに達した。リガンド捕捉後に、典型的には1μM～1 nMの間の少なくとも5つの濃度を含むアナライトの2倍希釈系列の注入を、高性能モードまたはシングルサイクルカイネティクスモードのいずれかで行った。

表面再生は、10 mMグリシン-HCl、pH 1.5（60秒、50μL/分）を流すことによって達成した。緩衝液を差し引いたセンソグラムを、Biacore T200 Evaluation Softwareで処理し、1:1 Langmuir結合モデル（バルクシフトをゼロに設定）とグローバルフィッティングして、カイネティクスおよび親和定数（k_a、k_d、K_D）を抽出した。R_{MAX}＜100 RUは、カイネティクス解析と適合性の表面密度を示す。CAPチップ上の実験は、ビオチン化リガンドの捕捉の前に行われるBiotin CAPture試薬の追加の捕捉ステップ（10秒、40 uL/分）で、上記のように行った。計算されたRmaxは、式Rmax＝ロード（RU）×リガンドの結合価×（アナライトの分子量/リガンドの分子量）を用いて生成された。表面活性は、実験的Rmax/計算されたRmaxの比として定義した。これらの実験の結果を、試料情報および実験結果について以下に提供する。

【０３２３】

実施例7：Fcバージョンでの用量反応実験：

VHHのうちの2つおよびそれらのFcバージョンを、上記のように用量反応曲線において試験した。実施例1において詳述したように、PBMCを、非刺激のままにしたか、またはWT IL10もしくは2種類のIL10R1/2y VHH［DR395(DR229-DR239)、DR465(DR240-DR231)］もしくはVHHのFcバージョン［DR992(H1, DR240-DR231)、DR995(A2, DR229-DR239)］のうちの1つで、0.1 pM～100 nMの範囲の濃度で20分間、37℃で刺激した。染色および解析は、実施例1に記載したように行った。結果を、添付図面の図9A～Eに提供する。Fc分子であるH1-Fc［DR992, DR240-DR231)］およびA2-Fc［DR995(DR229-DR239)］は、CD4 T細胞、CD8 T細胞、B細胞、およびNK細胞においてpSTAT3シグナルを誘導することについて、それらの非Fc対応物であるH1［DR465(DR240-DR231)］およびA2［DR395(DR229-DR239)］と比較して、より強力であった。単球におけるpSTAT3シグナルは、WT IL10で見られたpSTAT3誘導のレベルと比較して、依然として非常に最小限であった。

【０３２４】

実施例8：単球機能アッセイ：

ヒト単球を、CD14マイクロビーズ（Miltenyi Biotech 130-050-201）を用いて、ヒトPBMCから精製した。精製された単球を、96ウェル平底プレートに1ウェルあたり100,000細胞で播種し、完全RPMI培地［10%FBSおよび1×ペニシリン/ストレプトマイシン（Gibco、カタログ番号15-140-122）を含有するRPMI］において0.1 pM～100 nMの範囲の濃度のIL10で48時間、37℃で処理した。48時間の処理後に、プレートを、400 gで5分間スピンダウンし、上清を収集した。上清を、Meso Scale discovery assay（Meso Scale Discovery、カタログ番号K151A9H）で試験して、サイトカインであるIL1b、IL6、IL8、およびTNFaのレベルを測定した。これらの研究の結果を、添付図面の図10A～10Dに提供する。IL10R1/2y VHHであるH1［DR465(DR240-DR231)］およびA2［DR395(DR229-DR239)］は、IL1b、IL6、TNFa、およびIL8のLPS誘導性分泌を阻害せず、これは、単球におけるpSTAT3シグナルの誘導の欠如と相関していた。Fcバージョンの分子は、LPS誘導性IL1bの分泌およびTNFa産生の阻害で、それらの非Fc対応物と比較してわずかにより強力であったが、より高濃度の刺激でも、完全な阻害を引き起こさなかった。

【０３２５】

実施例9：CD8芽球機能アッセイ：

ヒトCD8 T細胞を、CD8+ T細胞単離キット（Milteyi Biotec 130-096-495）を用いたネガティブセレクションによって、ヒトPBMCから精製した。次いで、単離されたCD8 T細胞を、ヒトCD8 T細胞活性化/拡大キット（Miltenyi Biotec 130-091-441）を用いて、3日間活性化した。次いで、3日目のCD8 T細胞芽球を、Ysselの培地［0.25% w/vヒトアルブミン（Sigma、カタログ番号A9080）、1×ITS-X（ヒト）（Gibco、カタログ番号51500056）、30 mg/Lトランスフェリン（Roche、カタログ番号10652202001）、2 mg/L PA BioXtra（Sigma、カタログ番号P5585）、1×LA-OA-アルブミン（Sigma、カタログ番号L9655）、1×ペニシリン/ストレプトマイシ

ン（Gibco、カタログ番号15-140-122）、1%ヒト血清（Gemini、カタログ番号507533011）を含有する（IMDM、Gibco、カタログ番号122440-053）］において、0.1 pM～100 nMの範囲の濃度のIL10で72時間、37℃で処理した。インキュベーションの最後の5時間に、細胞を、1:1000のモネンシン（eBiosciences、カタログ番号00-4505-51）で処理した。インキュベーション後に、細胞を、PBSで洗浄し、Zombie NIR fixable viability dye（Biolegend、カタログ番号423105）で15分間、4℃、暗所で染色した。細胞を、予め作られたFACS緩衝液（PBS＋2% FBS）で2回洗浄し、次いで、IC固定緩衝液（Invitrogen 00-8222）において20分間、室温で固定した。次いで、細胞を、スピンダウンし、1×透過処理緩衝液（Invitrogen 00-833）で5分間、透過処理した。

【０３２６】

細胞を、透過処理緩衝液に再懸濁し、1:10のHuman TruStain FcX Fc Block（Biolegend、カタログ番号422302）で短時間ブロッキングし、次いで、抗グランザイムA抗体（Biolegend、カタログ番号507206）、および抗グランザイムB抗体（BD 562462）で1時間、室温、暗所で染色した。次いで、細胞を、FACS緩衝液で2回洗浄し、1% PFA（Electron Microscopy Sciences、カタログ番号15710）を含有するFACS緩衝液に少なくとも10分間、室温、暗所で再懸濁し、その後、Cytek Aurora Spectralフローサイトメーターで獲得した。データを、FlowJoソフトウェアを用いて解析した。これらの研究の結果を、添付図面の図11Aおよび11Bに提供する。

【０３２７】

IL10R1/2y VHHであるH1［DR465(DR240-DR231)］およびA2［DR395(DR229-DR239)］は、より高濃度の刺激でグランザイムA産生を誘導し、グランザイムB産生の弱い誘導因子である。分子に対するFcの付加は、その活性を増強し、H1-FcおよびA2-Fcは、グランザイムA産生の誘導においてWTと同程度に強力であり、同時にまた、グランザイムB産生の誘導でもより強力であった。

【０３２８】

（表１０）抗ヒトIL10Ra sdAb CDR

名称	CDR 1 (Kabat/chothia ハイブリッド)	SEQ ID NO:	CDR 2	SEQ ID NO:	CDR 3	SEQ ID NO:
hIL10Ra_VHH1	YLYSIDYMA	276	VIYTASGATFYPDSVKG	277	VRKTDSYLFDAQSFTY	278
hIL10Ra_VHH2	YLYSTNYMA	279	VIYTASGATLYTDSVKG	280	VRKTDSYLFDAQSFTY	281
hIL10Ra_VHH3	YLYSTNYMA	282	VIYTASGATLYTDSVKG	283	VRKTDSYLFDAQSFTY	284
hIL10Ra_VHH4	YLYSIDYMA	285	VIYTASGATFYPDSVKG	286	VRKTDSYLFDAQSFTY	287
hIL10Ra_VHH5	YLYSTNYMA	288	AIYTASGATLYSDSNKG	289	VRKTGSYLFDAQSFTY	290
hIL10Ra_VHH6	FTYSSYCMG	291	SIDSDGSTSYTDSVKG	292	DLMSTVVPGFCGFLLSAGMDY	293
hIL10Ra_VHH7	YTFNSNCMG	294	TIYTGVGSTYYADSVKG	295	EPLSRVYGGSCPTPTFGY	296
hIL10Ra_VHH8	YTYSMYCMG	297	QINSDGSTSYADSVKG	298	DSRVYGGSWYERLCGPYTYEYNY	299
hIL10Ra_VHH9	YAYSTYCMG	300	AIDSGGSTSYADSVKG	301	VPPPPDGGSCLFLGPEIKVSKADFRY	302
hIL10Ra_VHH10	YLYSIDYMA	303	VIYTASGATFYPDSVKG	304	VRKTDSYLFDAQSFTY	305
hIL10Ra_VHH11	YTYSSYCMG	306	VIDSDGSTSYADSVKG	307	DLGHYRPPCGVLYLGMDY	308
hIL10Ra_VHH12	YTYSSNCMG	309	TIYTGGGNTYYADSVKG	310	EPLSRVYGGSCPTPTFDY	311
hIL10Ra_VHH13	YSYSSNCMG	312	TIHTGGGSTYYADSVKG	313	EPLSRLYGGSCPTPTFGY	314
hIL10Ra_VHH14	YTYSSYCMG	315	VIDSDGSTSYADSVKG	316	DLGHYRPPCGVLYLGMDY	317
hIL10Ra_VHH15	YTYSGYCMG	318	VIDSDGSTSYADSVKG	319	DLGHYRPPCGVLYLGMDY	320
hIL10Ra_VHH16	YTYSNYCMG	321	TIDSDGNTSYADSVKG	322	DLGHYRPPCGAYYYGMDY	323
hIL10Ra_VHH17	YSNCSYDMT	324	AIHSDGSTRYADSVKG	325	DPLHCRAHGGSWYSVRANY	326
hIL10Ra_VHH18	YTYNSNCMG	327	TIYTGVGSTYYADSVKG	328	EPLSRVYGGSCPTPTFGY	329

【０３２９】

（表１１）ヒト抗IL2Rg sdAb CDR

名称	CDR 1 (Kabat/chothia)	SEQ ID NO:	CDR 2	SEQ ID NO:	CDR 3	SEQ ID NO:
hIL2Rg _VHH-1	FTFDDSDMG	330	TISSDGSTYYADSVKG	331	DFMIAIQAPGAGC	332
hIL2Rg _VHH-2	FSFSSYPMT	333	TIASDGGSTAYAASVEG	334	GYGDGTPA	335
hIL2Rg _VHH-3	FTFDDREMN	336	TISSDGSTYYADSVKG	337	DFMIAIQAPGAGC	338
hIL2Rg _VHH-4	FTFDDSDMG	339	TISSDGNTYYTDSVKG	340	EPRGYYSNYGGRRECNY	341
hIL2Rg _VHH-5	FSFSSYPMT	342	TIASDGGSTAYAASVEG	343	GYGDGTPA	344
hIL2Rg _VHH-6	FTFSNAHMS	345	SIYSGGSTWYADSVKG	346	NRLHYYSDDDSL	347
hIL2Rg _VHH-7	FTFDDREMN	348	TISSDGSTYYADSVKG	349	DFMIAIQAPGAGC	350
hIL2Rg _VHH-8	YTFSSYCMG	351	ALGGGSTYYADSVKG	352	AWVACLEFGGSWYDLARYKH	353
hIL2Rg _VHH-9	FTFDDSDMG	354	TISSDGSTYYADSVKG	355	EPRGYYSNYGGRRECNY	356
hIL2Rg _VHH-10	SIYSSAYIG	357	GIYTRDGSTAYADSVKG	358	GRRTKSYVYIFRPEEYNY	359
hIL2Rg _VHH-11	FTFSSAHMS	360	SIYSGGGTFYADSVKG	361	NRLHYYSDDDSL	362
hIL2Rg _VHH-12	FTFSNAHMS	363	SIYSGGSTWYADSVKG	364	NRLHYYSDDDSL	365
hIL2Rg _VHH-13	FIFDDSDMG	366	TISSDGSTYYADSVKG	367	EPRGYYSNYGGRRECNY	368
hIL2Rg _VHH-14	FTADDSDMG	369	TISSDGSTYYADSVKG	370	EPRGYYSNYGGRRECNY	371
hIL2Rg _VHH-15	FTFSSAHMS	372	SIYSGGGTFYADSVKG	373	NRLHYYSDDDSL	374
hIL2Rg _VHH-16	FTFSNAHMS	375	SIYSGGSTWYADSVKG	376	NRLHYYSDDDSL	377
hIL2Rg _VHH-17	FTFSNAHMS	378	SIYSGGSTWYADSVKG	379	NRLHYYSDDDSL	380
hIL2Rg _VHH-18	FTFSSYPMT	381	TIASDGGSTAYAASVEG	382	GYGDGTPA	383
hIL2Rg _VHH-19	FTFDDREMN	384	TISSDGSTYYADSVKG	385	DFMIAIQAPGAGC	386
hIL2Rg _VHH-20	FTFDDSDMG	387	TISSDGSTYYADSVKG	388	EPRGYYSNYGGRRECNY	389
hIL2Rg _VHH-21	YTSCMG	390	TIYTRGRSIYYADSVKG	391	GGYSWSAGCEFNY	392
hIL2Rg _VHH-22	FSFSSYPMT	393	TIASDGGSTAYAASVEG	394	GYGDGTPA	395
hIL2Rg _VHH-23	FSFSSYPMT	396	TIASDGGSTAYAASVEG	397	GYGDGTPA	398

【０３３０】

（表１２）マウス抗IL2Rg sdAb CDR

名称	CDR 1 (Kabat/chothia)	SEQ ID NO:	CDR 2	SEQ ID NO:	CDR 3	SEQ ID NO:
mIL2Rg_VHH1	YGYNYIG	399	VIYTGGGDTYYADSVKG	400	SVYACLRGGHDEYAH	401
mIL2Rg_VHH2	STYANYLMG	402	AIYSGGGSTYYADSVKG	403	ASAVKGDKGDIVVVVTGTQRMEYDY	404
mIL2Rg_VHH3	FTFDESVMS	405	IISSDDNTYYDDSVKG	406	RRRRPVYDSDYELRPRPLCGDFGV	407
mIL2Rg_VHH4	LPFDEDDMG	408	SISSDGTAYYADSVKG	409	GVHRQFGGSSSCGDAFYGMDY	410
mIL2Rg_VHH5	DVYGRNSMA	411	VGYSVVTTTYYADSVKG	412	DGNLWRGLRPSEYTY	413
mIL2Rg_VHH6	FPYSRYCMG	414	AIEPDGSTSYADSVKG	415	DERCFYLKDYDLRRPAQYRY	416
mIL2Rg_VHH7	FTFDESDMG	417	VITSDDNPYYDDSVKG	418	RSRQPVYSRDYELRPRPLCGDFGV	419
mIL2Rg_VHH8	FTFDDFDMG	420	TISDDGSTYYADSVKG	421	EGALGSKTNCGWVGNFGY	422
mIL2Rg_VHH9	FTFDDFDMG	423	TISDDGSTYYADSVKG	424	EGALGSKTNCGWVGNFGY	425
mIL2Rg_VHH10	FTFDDFDMG	426	TISDDGSTYYADSVKG	427	EGALGSKTNCGWVGNFGY	428
mIL2Rg_VHH11	FTFSDRDMG	429	TISDDGSTYYADSVKG	430	EGALGSKTNCGWVGNFGY	431
mIL2Rg_VHH12	YGYNYIG	432	VIYIGGGDTYYADSVKG	433	RYCVGSVYACLRGGHDEYAH	434
mIL2Rg_VHH13	YGYNYIG	435	VIYTGGGDTYYADSVKG	436	RYCVGSVYACLRGGHDEYAH	437
mIL2Rg_VHH14	FTFDDFDMG	438	TISDDGSTYYANSVKG	439	EGALGSKTNCGWVGNFGY	440
mIL2Rg_VHH15	FTFDDFDMG	441	TISDDGSTYYADSVKG	442	EGALGSKMNCGWVGNFGY	443

【０３３１】

（表１３）ヒト抗ＩＬ１０Ｒａ ＶＨＨアミノ酸配列

名称	VHH 配列	SEQ ID NO:
hIL10Ra_VHH1	QVQLQESGGGSIQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSS	444
hIL10Ra_VHH2	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASRYLYSTNYMAWFRQSPGKEREAVAVIYTASGATLYTDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNRLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSS	445
hIL10Ra_VHH3	QVQLQESGGGSIQAGGSLRLSCVASRYLYSTNYMAWFRQSPGKEREAVAVIYTASGATLYTDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNRLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSS	446
hIL10Ra_VHH4	QVQLQESGGGSIQAGGSLRLSCAASRYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPAAVIYTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSS	447
hIL10Ra_VHH5	QVQLQESGGGSIQAGGSLRLSCVASKYLYSTNYMAWFRQSPGKEREAVAAIYTASGATLYSDSNKGRFTISQDNAKMTVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRKTGSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSS	448
hIL10Ra_VHH6	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASRFTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVASIDSDGSTSYTDSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCALDLMSTVVPGFCGFLLSAGMDYWGKGTQVTVSS	449
hIL10Ra_VHH7	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYTFNSNCMGWFRQAPGKEREGVATIYTGVGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAMYYCAAEPLSRVYGGSCPTPTFGYWGQGTQVTVSS	450
hIL10Ra_VHH8	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTYSMYCMGWFRQAPGKEREGVAQINSDGSTSYADSVKGRFTISKDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADSRVYGGSWYERLCGPYTYEYNYWGQGTQVTVSS	451
hIL10Ra_VHH9	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVSGYAYSTYCMGWFRQAPGKEREGVA	452

	AIDSGGSTSYADSVKGRFTISKDNAK NTLYLRMNSLKPEDTAMYYCAAVPP PPDGGSCLFLGPEIKVSKADFRYWGQ GTQVTVSS	
hIL10Ra_V HH10	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAAS RYLYSIDYMAWFRQSPGKEREPVAVI YTASGATFYPDSVKGRFTISQDNAKM TVYLQMNSLKSEDTAMYYCAAVRK TDSYLFDAQSFTYWGQGTQVTVSS	453
hIL10Ra_V HH11	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGAS RYTYSSYCMGWFRQAPGKEREGVA VIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGK NTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADL GHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVT VSS	454
hIL10Ra_V HH12	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTVS GYTYSSNCMGWFRQAPGKEREGVAT IYTGGGNTYYADSVKGRFTISQDNAK NTVYLQMNNLKPEDTAMYYCAAEP LSRVYGGSCPTPTFDYWGQGTQVTV SS	455
hIL10Ra_V HH13	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVS GYSYSSNCMGWFRQAPGKEREGVAT IHTGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAK NTVYLQMNSLKPEDTAMYYCAAEPL SRLYGGSCPTPTFGYWGQGTQVTVSS	456
hIL10Ra_V HH14	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGAS GYTYSSYCMGWFRQVPGKEREGVA VIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGK NTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADL GHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVT VSS	457
hIL10Ra_V HH15	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGAS GYTYSGYCMGWFRQAPGKEREGVA VIDSDGSTSYADSVKGRFTISKDNGK NTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAADL GHYRPPCGVLYLGMDYWGKGTQVT VSS	458
hIL10Ra_V HH16	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLACAAS RYTYSNYCMGWFRQAPGKEREGVA TIDSDGNTSYADSVKGRFTISRDNAK NTLYLQMNSLKPGDTAMYYCAADL GHYRPPCGAYYYGMDYWGKGTQVT VSS	459
hIL10Ra_V HH17	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAAS GYSNCSYDMTWYRQAPGKEREFVSA IHSDGSTRYADSVKGRFFISQDNAKN TVYLQMNSLKPEDTAMYYCKTDPLH CRAHGGSWYSVRANYWGQGTQVTV SS	460

hIL10Ra_V HH18	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAVS GYTYNSNCMGWFRQAPGKEREGVA TIYTGV GSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAMYYCAAEPLSRVY GGSCPTPTFGYWGQGTQVTVSS	461

【0332】

（表１４）ヒト抗IL2Rg VHHアミノ酸配列

名称	VHH配列 (CDRに下線が引かれている)	SEQ ID NO:
hIL2Rg _VHH-1	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFDDS DMGWYRQAPGNECDLVSTISSDGSTYYADSV KGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYY CAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSS	462
hIL2Rg _VHH-2	QVQLQESGGGSVPAGGSLKLSCAASGFSFSSY PMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAAS VEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYY CTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSS	463
hIL2Rg _VHH-3	QVQLQESGGGSVQTGGSLRLSCTASGFTFDDR EMNWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSV KGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYY CAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSS	464
hIL2Rg _VHH-4	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDS DMGWYRQAPGNECELVSTISSDGNTYYTDSV KGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLGPEDTAVYY CAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSS	465
hIL2Rg _VHH-5	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFSFSSY PMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAAS VEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYY CTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSS	466
hIL2Rg _VHH-6	QVQLQESGGGAVQAGGSLRLSCAASGFTFSNA HMSWVRQAPGKGREWISSIYSGGSTWYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYC AENRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSS	467
hIL2Rg _VHH-7	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDR EMNWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSV KGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYY CAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSS	468
hIL2Rg _VHH-8	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTFSSY CMGWFRQAPGKEREGVAALGGGSTYYADSV KGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYY CAAAWVACLEFGGSWYDLARYKHWGQGTQ VTVSS	469
hIL2Rg _VHH-9	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDS DMGWYRQAPGGECELVTISSDGSTYYADSVK GRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSS	470
hIL2Rg _VHH-10	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGSIYSSA YIGWFRQAPGKKREGVAGIYTRDGSTAYADS VKGRFTISQDSAKKTVYLQMNSLKPEDTAMY YCAAGRRTKSYVYIFRPEEYNYWGQGTQVTV SS	471
hIL2Rg _VHH-11	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFSSA HMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSV	472

	KGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYC ATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSS	
hIL2Rg _VH H-12	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFSNA HMSWVRQAPGKGREWISSIYSGGSTWYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYC AENRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSS	473
hIL2Rg _VH H-13	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASRFIFDDS DMGWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYY CAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSS	474
hIL2Rg _VH H-14	QVQLQESGGGSVQAGGSLKLSCTVSGFTADDS DMGWYRQGPGNECELVTISSDGSTYYADSVK GRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSS	475
hIL2Rg _VH H-15	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSA HMSWVRQAPGKGREWIASIYSGGGTFYADSV KGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKAEDTAMYY CATNRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSS	476
hIL2Rg _VH H-16	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSNA HMSWVRQAPGKGREWISSIYSGGSTWYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYC AENRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSS	477
hIL2Rg _VH H-17	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNA HMSWVRQAPGKGREWISSIYSGGSTWYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYC AENRLHYYSDDDSLRGQGTQVTVSS	478
hIL2Rg _VH H-18	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY PMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAAS VEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYY CTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSS	479
hIL2Rg _VH H-19	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDR EMNWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSV KGRFTISQDNAKNTVYLQMDSVKPEDTAVYY CAADFMIAIQAPGAGCWGQGTQVTVSS	480
hIL2Rg _VH H-20	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDS DMGWYRQAPGNECELVSTISSDGSTYYADSV KGRFTISQDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYY CAAEPRGYYSNYGGRRECNYWGQGTQVTVSS	481
hIL2Rg _VH H-21	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGYTSCM GWFRQAPGKEREAVATIYTRGRSIYYADSVKG RFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDIAMYSCAA GGYSWSAGCEFNYWGQGTQVTVSS	482
hIL2Rg _VH H-22	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYP MTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAASV EGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYYC TKGYGDGTPAPGQGTQVTVSS	483
hIL2Rg _VH H-23	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSY PMTWARQAPGKGLEWVSTIASDGGSTAYAAS VEGRFTISRDNAKSTLYLQLNSLKTEDTAMYY CTKGYGDGTPAPGQGTQVTVSS	484

【０３３３】

（表１５）マウス抗IL2Rg VHHアミノ酸配列

名称	VHH AA配列 (CDRに下線が引かれている)	SEQ ID NO:
mIL2Rg_VHH1	QVQLQESGGGSVLAGGSLRLSCVASGYGYNYIGWFRQTPGKEREGVAVIYTGGGDTYYADSVKGRFTASRDNAKSTLYLQMNSLEPEDTAMYYGVARYCVGSVYACLRGGHDEYAHWGQGTQVTVSS	485
mIL2Rg_VHH2	QVQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGSTYANYLMGWFRQAPGKEREGVAAIYSGGGSTYYADSVKGRFTISQDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAAASAVKGDKGDIVVVVTGTQRMEYDYWGHGTQVTVSS	486
mIL2Rg_VHH3	QVQLQESGGGSVQAGASLRLSCSVSGFTFDESVMSWLRQGPGNECDAVAIISSDDNTYYDDSVKGRFTISEDNAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRRRPVYDSDYELRPRPLCGDFGVWGQGTQVTVSS	487
mIL2Rg_VHH4	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCIGSGLPFDEDDMGWYRQAPGNECELVSSISSDGTAYYADSVKGRFTISRDNAKNTVLLQMNSLKPEDTAVYYCAAGVHRQFGGSSSCGDAFYGMDYWGKGTQVTVSS	488
mIL2Rg_VHH5	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVASGDVYGRNSMAWFRQAPGKEREGVAVGYSVVTTTYYADSVKGRFTISEDNDKNTVYLEMNSLKPEDTAMYYCAADGNLWRGLRPSEYTYWGQGTQVTVSS	489
mIL2Rg_VHH6	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCATSGFPYSRYCMGWFRQAPGKEREGVAAIEPDGSTSYADSVKGRFTISQDNAVNTLYLQMNNLKPEDTAMYYCAADERCFYLKDYDLRRPAQYRYWGQGTQVTVSS	490
mIL2Rg_VHH7	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTVSGFTFDESDMGWLRQNPGNECGVVSVITSDDNPYYDDSVKGRFTISEDNAKNMVYLQMNSLKPEDTGVYYCATRSRQPVYSRDYELRPRPLCGDFGVWGQGTQVTVSS	491
mIL2Rg_VHH8	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDFDMGWYRQAPGNECELVSTISDDGSTYYADSVKGRSSISRDNAKNTVYLQMNRLKPEDTGVYYCAAEGALGSKTNCGWVGNFGYWGQGTQVTVSS	492
mIL2Rg_VHH9	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFDDFDMGWYRQAPGNECELVSTISDDGSTYYADSVKGRSSISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGALGSKTNCGWVGNFGYWGQGTQVTVSS	493
mIL2Rg_VHH10	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDFDMGWYRQAPGNECELVSTISDDGSTYYADSVKGRSSISRDNAKSTVYLQMNRLKPEDTGVYYCAAEGALGSKTNCGWVGNFGYWGQGTQVTVSS	494
mIL2Rg_VHH11	QVQLQESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSDRDMGWYRQAPGNECERVSTISDDGSTYYADSVKGRSSISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGALGSKTNCGWVGNFGYWGQGTQVTVSS	495
mIL2Rg_VHH12	QVQLQESGGGSVLAGGSLRLSCVASGYGYNYIGWFRQTPGKEREGVAVIYIGGGDTYYADSVKGRFTASRDNAKSTLYLQMNSLEPEDTAMYYCVARYCVGSVYACLRGGHDEYAHWGQGTQVTVSS	496
mIL2Rg_VHH13	QVQLQESGGGSVLAGGSLRLSCVASGYGYNYIGWFRQTPGKEREGVAVIYTGGGDTYYADSVKGRFTASRDNAKSTLYLQMNSLEPEDTAMYYCVARYCVGSVYACLRGGHDEYAHWGQGTQVTVSS	497
mIL2Rg_VHH14	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFDDFDMGWYRQAPGNECELVSTISDDGSTYYANSVKGRSSISRDNAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGALGSKTNCGWVGNFGYWGQGTQVTVSS	498
mIL2Rg_VHH15	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGFTFDDFDMGWYRQAPGNECELVSTISDDGSTYYADSVKGRSSISRDNAKNTVYLQMNRLKPEDTGVYYCAAEGALGSKMNCGWVGNFGYWGQGTQVTVSS	499

【０３３４】

（表１６）抗IL10Ra sdAb VHH DNA配列

表2. hIL10Ra VHH DNA配列		SEQ ID NO:
名称	配列	
hIL10Ra_VHH1	CAGGTTCAGCTTCAGGAGTCCGGTGGAGGCTCCA TCCAGGCCGGGGGCTCTCTCCGCCTGTCTTGCGCC GCTTCCAGATACCTCTACAGTATCGACTACATGG CTTGGTTTCGTCAGAGCCCAGGAAAAGAGCGGGA ACCCGTGGCAGTAATCTACACTGCCTCAGGTGCC ACATTTTACCCCGACTCTGTCAAGGGCAGGTTCA CCATCTCTCAGGATAATGCCAAGATGACAGTGTA CTTGCAGATGAACTCCCTGAAATCTGAGGATACC GCTATGTATTACTGTGCCGCAGTGCGCAAGACCG ATTCTTACCTGTTCGACGCTCAGAGTTTTACCTAC TGGGGCCAGGGCACTCAGGTCACCGTCAGCAGC	500
hIL10Ra_VHH2	CAGGTGCAGTTGCAGGAGTCCGGCGGGGGTTCCG TGCAAGCAGGCGGATCTCTGCGCCTGTCCTGCGT GGCCTCTCGTTATTTGTATAGCACCAACTACATGG CTTGGTTCCGTCAGTCCCCAGGCAAAGAGCGCGA AGCCGTAGCCGTAATCTATACGGCCTCTGGGGCA ACACTCTATACCGACTCAGTGAAGGGACGCTTCA CGATTTCCCAAGACAATGCAAAGATGACCGTGTA CTTGCAGATGAACCGCCTGAAGAGCGAGGACACG GCTATGTATTACTGCGCAGCCGTGCGCAAGACCG ACTCCTACTTGTTTGACGCTCAGTCCTTCACTTAT TGGGGCCAGGGTACACAGGTCACCGTGAGCAGT	501
hIL10Ra_VHH3	CAAGTACAGCTCCAGGAGAGCGGCGGTGGATCTA TCCAAGCAGGGGGTAGCCTTAGGTTGTCCTGTGT GGCGTCCAGATACCTGTATAGCACGAACTACATG GCATGGTTCAGACAGTCCCCAGGCAAGGAACGCG AGGCAGTCGCCGTTATTTACACTGCATCTGGGGC CACCCTCTATACGGACAGCGTGAAGGGAAGGTTT ACAATCTCCCAGGACAACGCGAAGATGACCGTGT ACCTTCAGATGAACCGCCTGAAGTCCGAGGACAC CGCCATGTATTACTGTGCAGCGGTGCGCAAGACC GACAGCTATCTGTTCGACGCGCAGTCATTCACTTA TTGGGGCCAAGGAACCCAAGTGACCGTCAGCTCA	502
hIL10Ra_VHH4	CAGGTGCAGCTCCAAGAGTCCGGGGGAGGCTCTA TCCAGGCGGGAGGCAGTCTGCGCTTGTCCTGCGC CGCAAGTCGTTATCTGTACTCCATTGATTACATGG CATGGTTCCGCCAGTCCCCAGGTAAGGAACGTGA ACCTGCCGCTGTGATCTACACCGCTTCTGGAGCA ACCTTTTATCCTGATAGCGTTAAGGGTCGCTTCAC CATCTCTCAGGATAACGCCAAAATGACAGTGTAC CTCCAGATGAACAGCCTGAAGTCTGAGGACACTG CCATGTACTATTGTGCGGCTGTGCGCAAGACCGA	503

	CTCCTATCTGTTTGATGCACAGAGCTTTACCTATT GGGGTCAGGGCACCCAGGTGACTGTGTCTAGC	
hIL10Ra_VHH5	CAGGTCCAGTTGCAGGAGTCCGGTGGAGGTTCCA TCCAGGCGGGTGGGTCCCTTCGTCTCTCCTGCGTG GCCTCTAAGTACCTGTATTCAACCAACTACATGG CATGGTTCAGACAGTCTCCCGGCAAAGAGCGTGA GGCAGTGGCCGCGATCTATACAGCTTCTGGGGCC ACCCTGTACTCTGATTCCAATAAGGGAAGGTTCA CTATCTCACAGGATAACGCCAAAATGACCGTCTA CCTTCAGATGAACAGCCTCAAGTCTGAAGACACG GCAATGTATTACTGTGCAGCCGTGCGCAAAACTG GGAGCTACCTGTTTGACGCTCAGTCTTTCACTTAT TGGGGCCAGGGTACGCAGGTGACAGTCTCTTCT	504
hIL10Ra_VHH6	CAGGTGCAACTCCAGGAGAGCGGAGGCGGTTCTG TTCAGGCAGGAGGTTCCCTGAGACTGTCCTGTGC CGCGTCTCGCTTTACGTATTCATCCTACTGCATGG GATGGTTCAGACAAGCGCCGGGGAAAGAAAGGG AAGGCGTGGCCTCCATTGACTCCGACGGCTCAAC TTCATACACTGATAGCGTGAAAGGCCGGTTCACC ATCTCTAAGGACAACGCGAAGAACACCCTGTATC TCCAGATGAACAGCCTCAAGCCTGAGGATACTGC CATGTACTATTGCGCACTCGACCTGATGTCTACTG TGGTCCCAGGCTTCTGCGGGTTCCTGCTCTCTGCT GGCATGGACTACTGGGGGAAGGGCACTCAGGTA ACGGTTAGCTCC	505
hIL10Ra_VHH7	CAGGTGCAGCTTCAGGAATCTGGCGGGGGCTCCG TGCAGGCCGGGGGCTCCCTCAGACTTTCCTGTGC CGTCTCCGGTTACACATTTAACAGTAACTGTATGG GCTGGTTCCGCCAGGCACCAGGCAAGGAGAGGG AAGGTGTGGCCACAATCTATACTGGTGTTGGGAG TACGTACTATGCTGATTCCGTGAAAGGTCGCTTCA CAATTTCCCAGGACAACGCGAAGAACACTGTGTA CTTGCAGATGAATAGCCTGAAGCCTGAAGATACC GCAATGTATTACTGCGCTGCCGAGCCACTCTCCC GCGTATATGGTGGAAGTTGCCCCACCCCCACTTTC GGTTACTGGGGCCAGGGCACTCAAGTGACCGTGT CCTCT	506
hIL10Ra_VHH8	CAGGTTCAGCTTCAGGAGTCTGGGGGCGGTTCAG TGCAGGCTGGCGGTTCTCTCCGCCTGTCCTGCGCT GCCAGCGGCTATACTTACAGCATGTACTGCATGG GCTGGTTCCGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGCGTGA GGGCGTCGCTCAAATCAACAGCGACGGGTCAACC AGCTACGCCGATTCTGTCAAGGGCAGATTTACTA TCAGCAAGGACAACGCCAAAAACACACTGTACCT CCAGATGAACTCTTTGAAGCCTGAGGACACCGCG ATGTATTACTGCGCCGCTGACAGCCGCGTGTACG GTGGCAGCTGGTATGAGAGGCTGTGCGGCCCGTA CACCTACGAGTACAACTATTGGGGACAGGGCACG CAGGTGACAGTTAGCTCC	507

hIL10Ra_VHH9	CAGGTGCAACTGCAAGAGAGTGGCGGAGGCTCC GTCCAGGCTGGAGGTTCCCTGCGGCTGTCTTGCG CCGTCAGCGGCTACGCATATTCCACTTACTGTATG GGTTGGTTCCGCCAGGCCCCTGGAAAGGAACGCG AGGGTGTTGCCGCTATTGATAGCGGAGGCTCCAC ATCCTATGCGGACTCCGTGAAAGGTCGTTTCACC ATCTCCAAGGATAACGCCAAGAACACTCTGTACC TGCGCATGAACTCTCTGAAGCCTGAGGACACTGC CATGTATTACTGCGCCGCTGTGCCCCCTCCACCCG ACGGGGGCTCTTGTCTGTTTCTTGGCCCGGAGATC AAGGTGTCCAAGGCTGATTTCCGTTATTGGGGCC AGGGAACTCAAGTCACCGTGTCTTCC	508
hIL10Ra_VHH10	CAGGTCCAGCTCCAGGAGTCCGGTGGAGGCTCCG TTCAGGCCGGTGGCAGCTTGCGTCTGAGCTGCGC GGCTTCAAGATACCTGTACTCCATTGATTACATGG CATGGTTCCGTCAGTCTCCTGGCAAGGAGCGCGA GCCCGTCGCTGTGATCTATACCGCCAGCGGAGCC ACGTTCTACCCTGATTCCGTCAAGGGCCGCTTCAC CATTAGCCAAGACAACGCTAAGATGACGGTGTAC CTCCAAATGAATAGCCTGAAAAGCGAGGACACA GCGATGTATTACTGCGCCGCTGTTAGGAAAACTG ATAGTTACCTGTTCGATGCACAGTCTTTCACTTAC TGGGGGCAGGGCACCCAAGTTACCGTCTCCTCT	509
hIL10Ra_VHH11	CAGGTGCAGCTCCAGGAATCTGGAGGGGGCAGTG TGCAGGCCGGGGGCTCCCTGCGCTTGAGCTGTGG AGCCAGCCGCTACACGTATTCCAGTTACTGTATG GGCTGGTTCAGACAAGCTCCGGGTAAGGAGAGA GAGGGAGTTGCCGTAATTGATTCTGACGGGTCCA CTAGCTATGCGGATTCAGTCAAGGGCCGGTTCAC CATCAGCAAGGACAATGGTAAGAACACACTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCG CCATGTACTATTGTGCCGCTGATCTCGGACATTAC CGCCCTCCCTGCGGTGTGCTCTATCTCGGGATGGA CTATTGGGGTAAGGGCACCCAGGTGACCGTGTCC TCT	510
hIL10Ra_VHH12	CAGGTGCAGCTCCAGGAAAGCGGCGGGGGTAGC GTTCAAGCAGGTGGGTCCCTGCGCTTGAGCTGTA CTGTGTCCGGCTACACCTACTCAAGCAACTGCAT GGGATGGTTCCGTCAGGCCCCTGGCAAGGAACGC GAAGGCGTGGCTACTATCTACACCGGCGGTGGCA ACACTTATTACGCCGACTCCGTTAAGGGGCGTTTC ACTATCAGCCAAGACAACGCCAAGAACACCGTGT ATCTGCAAATGAATAACCTGAAGCCTGAAGACAC CGCCATGTATTACTGTGCTGCCGAGCCCCTTTCCC GCGTTTACGGCGGTTCTTGTCCTACCCCTACCTTT GACTACTGGGGTCAGGGAACACAGGTGACAGTGT CCAGT	511
hIL10Ra_VHH13	CAAGTCCAACTCCAGGAATCTGGGGGAGGCTCCG TACAGGCTGGCGGTTCCCTTCGTCTGTCCTGTGCT GTGTCAGGGTACTCCTACTCCAGTAACTGTATGG	512

	GCTGGTTCCGGCAAGCCCCCGGAAAGGAGCGCGA GGGCGTGGCTACCATCCACACAGGGGGCGGTTCC ACATATTACGCCGATAGTGTCAAGGGCCGCTTCA CCATTAGTCAGGACAACGCCAAGAATACCGTTTA CCTTCAAATGAACTCTTTGAAACCTGAGGACACT GCGATGTATTACTGTGCGGCAGAGCCTTTGTCCC GCCTGTACGGGGGATCTTGTCCGACCCCGACTTTC GGGTACTGGGGACAGGGCACCCAGGTGACAGTGT CCTCC	
hIL10Ra_VHH14	CAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGGGGTGGCAGC GTCCAAGCCGGTGGCAGCCTGCGTCTGTCCTGCG GTGCCTCCGGCTATACTTACTCCAGCTATTGCATG GGTTGGTTCCGCCAAGTGCCAGGAAAGGAGCGTG AGGGGGTGGCTGTAATTGATTCAGATGGGTCAAC AAGCTACGCTGACAGCGTTAAAGGTCGCTTCACC ATCAGTAAGGACAACGGCAAGAACACCCTCTACC TGCAAATGAACTCCCTGAAGCCGGAGGATACCGC AATGTATTACTGTGCCGCTGACTTGGGACACTAC CGCCCTCCGTGCGGTGTGCTTTATCTGGGCATGGA TTACTGGGGTAAGGGAACCCAAGTGACGGTGTCT TCT	513
hIL10Ra_VHH15	CAGGTACAACTCCAGGAGTCTGGCGGTGGGTCCG TGCAGGCAGGTGGCAGCCTTCGCCTCTCCTGCGG GGCCTCCGGGTACACCTATAGTGGCTACTGCATG GGGTGGTTCAGGCAAGCCCCCGGTAAGGAACGTG AGGGAGTTGCTGTGATTGATTCAGATGGGTCCAC GAGTTACGCTGACTCCGTGAAAGGTAGGTTCACA ATCTCCAAAGATAATGGCAAGAACACCCTCTACC TTCAGATGAATAGCCTGAAGCCAGAAGACACCGC CATGTATTACTGTGCTGCCGACCTGGGACACTATC GCCCTCCGTGCGGGGTCCTGTACTTGGGCATGGA CTATTGGGGCAAGGGGACCCAGGTGACTGTGTCC TCT	514
hIL10Ra_VHH16	CAGGTGCAGTTGCAGGAATCCGGTGGAGGCTCTG TTCAGGCCGGGGGCTCTCTCCGCCTGGCCTGCGC AGCCTCCAGGTATACTTACAGCAACTACTGCATG GGGTGGTTTCGCCAGGCTCCGGGCAAAGAGCGTG AGGGAGTGGCTACTATTGATTCCGATGGAAACAC CAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTTACT ATCAGCAGAGATAACGCTAAAAACACGTTGTACC TCCAGATGAACTCACTCAAGCCGGGGGACACAGC TATGTATTACTGCGCAGCCGATCTGGGTCACTACC GCCCGCCCTGCGGCGCATATTACTATGGCATGGA CTACTGGGGCAAGGGCACCCAGGTGACCGTGTCC AGT	515
hIL10Ra_VHH17	CAGGTGCAGCTCCAAGAGTCTGGCGGGGGTTCCG TGCAAGCCGGTGGCTCACTCAGGTTGAGTTGCGC AGCCAGCGGCTATAGCAACTGTTCCTATGACATG ACTTGGTATCGCCAGGCCCCTGGCAAAGAGCGTG AGTTCGTGTCAGCTATTCACTCCGACGGCTCCACT	516

	CGTTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGGTTTTTCAT CTCCCAGGACAACGCTAAAAACACTGTCTATTTG CAGATGAACTCTCTGAAACCCGAAGATACCGCCA TGTACTATTGCAAAACCGATCCTCTGCATTGTCGC GCCCACGGCGGGAGTTGGTACTCTGTGCGGGCCA ACTATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTCACCGTGTC CTCA	
hIL10Ra_VHH18	CAGGTACAACTCCAGGAGTCTGGCGGTGGCAGCG TGCAGGCAGGCGGAAGCCTGAGGCTGTCCTGCGC TGTATCTGGCTACACTTATAATTCCAACTGCATGG GTTGGTTTCGGCAGGCTCCAGGTAAGGAGCGCGA GGGCGTCGCCACCATTTATACAGGTGTTGGCAGC ACATATTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCA CCATCTCCCAAGACAATGCGAAAAACACAGTGTA TCTCCAGATGAATAGCCTGAAGCCCGAGGACACG GCTATGTATTACTGCGCTGCCGAGCCACTGAGCA GAGTGTATGGGGGCAGCTGTCCTACACCCACTTT CGGCTATTGGGGTCAAGGCACCCAGGTTACAGTC AGCTCC	517

【０３３５】

（表１７）抗IL2Rg VHH DNA配列

名称	配列	SEQ ID NO:
hIL2Rg _VHH-1	CAGGTCCAGCTCCAGGAGAGCGGGGG CGGTTCTGTGCAAGCCGGAGGCTCATT GAGACTCTCATGCGCTGCAAGTGGTTT TACCTTCGATGACAGCGATATGGGATG GTATCGTCAGGCTCCGGGCAATGAGTG TGATCTGGTCTCCACTATCTCCTCTGAT GGTTCCACATACTATGCTGACTCTGTCA AGGGGCGCTTTACCATCTCCCAAGATA ATGCCAAGAACACCGTGTACCTTCAGA TGGATTCAGTTAAGCCCGAGGACACAG CCGTCTATTACTGCGCTGCGGATTTTAT GATTGCCATCCAAGCTCCCGGAGCGGG ATGCTGGGGCCAGGGAACCCAGGTCAC TGTGAGCAGT	518
hIL2Rg _VHH-2	CAGGTGCAGTTGCAGGAGTCCGGCGGG GGTTCTGTGCCAGCGGGTGGGAGCCTC AAGCTCTCCTGTGCCGCTTCCGGCTTCT CATTCTCCTCTTACCCTATGACCTGGGC ACGCCAAGCGCCCGGCAAGGGACTGG AATGGGTGTCCACCATTGCTTCCGATG GCGGTAGTACAGCCTACGCCGCGTCAG TGGAGGGTCGGTTCACGATCAGCCGGG ACAACGCGAAGAGCACACTCTACCTCC AGCTGAACTCTCTGAAGACCGAGGACA CCGCCATGTACTATTGCACAAAGGGCT ACGGCGACGGCACCCCGGCACCCGGCC AGGGCACCCAGGTGACAGTCTCTTCC	519
hIL2Rg _VHH-3	CAGGTGCAGTTGCAGGAAAGTGGTGGA GGGAGTGTGCAGACTGGGGGCTCTCTC CGCCTCAGCTGCACAGCCTCTGGATTT ACCTTCGATGATCGCGAGATGAACTGG TATCGCCAGGCTCCGGGAAACGAGTGC GAACTGGTGTCTACAATCAGTTCTGAC GGGTCCACCTATTACGCTGATAGTGTC AAGGGCCGCTTCACTATCTCTCAGGAC AACGCGAAGAACACCGTTTACTTGCAG ATGGATAGCGTGAAGCCTGAAGATACA GCGGTGTATTACTGCGCTGCCGACTTT ATGATTGCCATCCAGGCACCGGGGGCG GGGTGTTGGGGACAGGGAACTCAGGTG ACTGTGTCCTCC	520
hIL2Rg _VHH-4	CAGGTTCAACTCCAAGAGAGTGGTGGC GGAAGCGTGCAGGCGGGCGGTTCTCTG CGTCTGAGTTGCACTGCCAGCGGATTT ACCTTCGACGATTCCGACATGGGATGG TACAGACAGGCCCCTGGTAACGAGTGC GAACTCGTGAGTACTATCAGCTCCGAC GGCAACACCTATTACACCGATTCTGTG AAGGGCAGGTTCACCATCTCCCAGGAC AACGCTAAGAACACTGTGTACCTGCAA ATGAATAGCCTGGGACCCGAGGACACA GCGGTCTATTACTGCGCGGCAGAGCCG CGCGGCTATTACAGCAACTACGGCGGT AGACGCGAGTGCAACTACTGGGGGCA GGGGACGCAAGTGACTGTCTCCTCC	521

hIL2Rg _VHH-5	CAAGTGCAGCTTCAGGAGTCCGGGGGT GGCAGCGTCCAGGCTGGGGGCAGCTTG CGCCTGTCTTGCGCTGCGTCTGGGTTCA GCTTTAGCTCCTACCCTATGACCTGGGC TAGACAGGCCCCCGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGAGTACAATCGCCTCCGACG GAGGTAGTACGGCCTACGCAGCGTCCG TCGAGGGTCGCTTCACCATCAGCCGGG ATAACGCTAAGTCCACCCTGTACCTTC AGCTCAATTCTCTCAAAACGGAGGATA CCGCCATGTACTATTGCACCAAGGGAT ATGGCGACGGCACCCCAGCTCCTGGAC AGGGCACACAGGTCACCGTTAGCTCC	522
hIL2Rg _VHH-6	CAGGTCCAGCTTCAGGAGTCTGGCGGG GGCGCAGTACAGGCAGGGGGTTCTCTG CGTCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTTA CTTTCAGCAACGCACACATGAGTTGGG TGCGCCAAGCGCCCGGCAAGGGCCGG GAATGGATCAGTAGCATCTACAGTGGA GGCAGCACATGGTACGCCGACTCTGTT AAGGGTCGTTTTACGATCTCTCGTGAC AACTCCAAGAACACTTTGTACCTCCAG CTCAATTCTCTCAAGACCGAGGACACC GCGATGTACTATTGTGCCGAGAACAGG CTGCACTACTATTCCGACGATGACTCTC TCAGGGGCCAGGGAACTCAAGTTACCG TGTCCAGC	523
hIL2Rg _VHH-7	CAAGTGCAGCTCCAAGAGAGTGGTGGC GGGCTGGTTCAGCCAGGGGGCAGCTTG AGACTCTCCTGCGCAGCTTCAGGCTTT ACCTTCGATGACCGTGAGATGAACTGG TATCGTCAGGCCCCAGGCAACGAGTGT GAGCTGGTTAGCACGATTTCTTCCGAC GGTTCCACCTATTACGCCGACTCTGTG AAGGGACGTTTCACTATCTCCCAGGAC AATGCCAAGAACACCGTGTACCTCCAG ATGGACAGCGTGAAGCCGGAGGATACT GCTGTGTATTACTGCGCTGCCGACTTTA TGATCGCCATCCAGGCCCCTGGCGCGG GTTGCTGGGGCCAGGGCACTCAGGTGA CCGTGTCTTCC	524
hIL2Rg _VHH-8	CAAGTGCAACTGCAAGAGTCCGGCGGT GGATCTGTGCAGGCCGGAGGCAGCCTG CGGCTGAGCTGTGTAGCTTCCGGGTAT ACCTTTAGCTCATACTGTATGGGCTGGT TTCGTCAGGCCCCCGGTAAGGAGCGCG AGGGCGTGGCCGCTCTTGGTGGAGGCT CCACCTATTACGCCGATTCCGTGAAGG GCAGGTTTACTATCTCCCAGGACAACG CGAAGAATACGCTCTATCTCCAGATGA ATAGCCTGAAGCCCGAGGATACAGCTA TGTATTACTGTGCTGCCGCTTGGGTAGC CTGCCTGGAGTTCGGTGGCTCCTGGTA CGATCTGGCACGGTACAAACATTGGGG GCAGGGCACCCAGGTCACCGTGTCTAG C	525
hIL2Rg _VHH-9	CAGGTCCAGTTGCAGGAATCTGGGGGC GGTTCCGTACAAGCAGGTGGCTCCCTT CGGTTGAGCTGTACCGCATCCGGCTTT	526

	ACTTTCGACGATAGCGATATGGGCTGG TATCGTCAGGCCCCAGGGGGCGAGTGC GAGCTGGTTACAATCTCCTCTGACGGC AGTACCTATTACGCAGACTCCGTCAAG GGCAGGTTCACTATCAGTCAGGACAAT GCAAAGAACACTGTGTATCTCCAGATG AACTCTCTGAAGCCAGAAGATACTGCC GTGTATTACTGCGCTGCGGAACCGAGA GGCTATTACTCTAATTATGGCGGGCGT CGGGAGTGTAATTATTGGGGACAGGGA ACCCAGGTGACCGTGTCCTCC	
hIL2Rg _VHH-10	CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGTGGCGG AGGCTCCGTGCAGGCTGGGGGCTCTCT GCGTCTGAGCTGTGCCGCAAGCGGTAG CATTTACAGCTCTGCCTACATCGGGTG GTTTCGTCAAGCGCCGGGCAAAAAGCG CGAAGGCGTGGCCGGAATCTACACGCG CGATGGCTCCACCGCTTATGCTGACAG CGTTAAGGGACGTTTTACGATCAGCCA GGACTCTGCCAAAAAGACTGTGTATCT CCAGATGAACTCCCTGAAACCTGAGGA CACAGCCATGTATTACTGCGCCGCTGG CCGCCGTACAAAGAGCTATGTTTACAT CTTTCGCCCCGAAGAGTACAACTACTG GGGCCAGGGAACCCAAGTGACTGTGTC CAGT	527
hIL2Rg _VHH-11	CAGGTTCAGTTGCAGGAGTCCGGCGGA GGCAGCGTGCAGGCCGGAGGCTCCTTG CGCTTGTCCTGTGCGGCTTCTGGCTTCA CCTTCTCATCTGCTCACATGAGTTGGGT GCGTCAGGCCCCAGGGAAAGGTCGCG AGTGGATTGCCTCCATCTACAGCGGTG GGGGCACTTTTTATGCGGACAGCGTGA AGGGCCGCTTTACCATCAGCCGTGACA ACGCTAAGAACACCCTGTATCTCCAAC TCAATTCCCTCAAGACCGAGGATACAG CGATGTACTATTGTGCAACCAACCGCC TTCACTATTACTCCGACGATGACAGCC TGCGCGGACAGGGGACCCAGGTGACG GTGTCCAGC	528
hIL2Rg _VHH-12	CAGGTGCAACTCCAGGAAAGTGGCGG AGGCTCAGTGCAGGCAGGTGGCTCTCT CCGCCTTTCCTGCGCTGCCAGCGGATTC ACCTTCTCTAACGCTCACATGAGCTGG GTTCGTCAGGCTCCCGGCAAAGGCCGT GAATGGATTAGCTCCATCTATAGTGGC GGAAGTACTTGGTACGCAGATAGCGTC AAGGGCCGCTTCACTATTAGTCGGGAT AACTCCAAGAACACTCTGTACCTCCAG CTGAACTCATTGAAAACCGAGGACACG GCTATGTACTATTGTGCTGAGAACAGG CTGCACTATTACTCCGACGATGACTCTC TGAGGGGTCAGGGCACCCAGGTGACCG TCAGCTCC	529
hIL2Rg _VHH-13	CAGGTCCAACTCCAGGAGTCCGGCGGA GGCAGCGTGCAGGCTGGAGGCTCTCTC CGCCTGAGCTGCACAGCTTCCAGATTC ATCTTCGATGACTCCGACATGGGCTGG TATCGCCAGGCTCCAGGGAACGAGTGC GAACTGGTGAGCACCATCTCTTCAGAC	530

	GGTAGCACCTATTACGCCGACAGTGTG AAGGGGCGCTTCACCATCTCCCGCGAC AATGCTAAAAATACGGTGTATCTCCAG ATGAACTCCCTCAAACCGGAGGACACA GCTGTATATTACTGTGCTGCGGAACCA CGGGGCTACTATAGCAACTATGGTGGA AGGCGCGAGTGCAACTACTGGGGTCAG GGCACACAGGTGACGGTTTCCTCC	
hIL2Rg _VHH-14	CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCGGT GGCTCCGTGCAGGCTGGTGGCAGCCTG AAGCTGTCCTGCACCGTGAGTGGCTTC ACAGCCGACGATTCTGATATGGGCTGG TATCGCCAAGGCCCCGGCAATGAGTGC GAGCTGGTAACCATTAGCTCAGACGGC TCTACATACTATGCCGATTCTGTTAAGG GCCGCTTTACTATCTCACAGGATAATG CCAAGAACACAGTGTACTTGCAGATGA ACTCTCTGAAACCGGAAGACACAGCTG TGTATTACTGTGCTGCGGAGCCTAGAG GGTATTACAGCAATTACGGGGGCCGGA GAGAGTGTAACTATTGGGGGCAGGGCA CCCAAGTGACCGTTTCCTCC	531
hIL2Rg _VHH-15	CAGGTCCAGCTTCAGGAATCTGGGGGC GGTCTCGTGCAGCCCGGCGGGTCCCTG CGTCTGTCTTGTGCTGCGAGCGGCTTCA CGTTCTCAAGTGCCCACATGAGCTGGG TAAGGCAGGCACCGGGCAAGGGGCGC GAGTGGATTGCAAGCATCTATTCAGGC GGGGGCACATTCTACGCCGACAGCGTG AAGGGACGTTTTACAATCTCCAGAGAT AACGCAAAGAACACTCTCTACCTCCAA CTCAACTCCTTGAAGGCGGAAGATACT GCAATGTATTACTGTGCTACTAACCGT CTTCATTATTACTCTGACGATGACTCCC TGCGGGGGCAGGGTACACAGGTGACA GTGAGTTCC	532
hIL2Rg _VHH-16	CAGGTGCAGCTGCAAGAATCTGGTGGA GGGCTGGTCCAGCCTGGGGGCTCCCTG CGCCTCTCATGTGTCGCATCTGGCTTCA CCTTCAGCAACGCCCACATGAGCTGGG TTCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGCCGGG AGTGGATCTCCAGTATCTATTCCGGCG GAAGCACTTGGTATGCAGACAGCGTCA AAGGACGGTTCACTATTTCTCGTGATA ATTCTAAGAACACCCTGTACCTTCAGC TGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACTG CTATGTACTATTGTGCTGAGAATCGCCT GCATTACTATAGCGACGATGACAGTCT GCGCGGACAGGGGACCCAGGTCACCGT GTCCTCT	533
hIL2Rg _VHH-17	CAGGTTCAGTTGCAGGAATCAGGAGGC GGTCTGGTGCAGCCTGGGGGCTCTCTG CGTCTCTCCTGCGCCGCTTCCGGCTTCA CATTCTCCAACGCCCACATGAGCTGGG TCCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGCCGCG AGTGGATCTCCAGTATCTACAGCGGGG GCTCCACTTGGTACGCAGACAGCGTCA AAGGGAGGTTTACCATTAGCCGTGACA ATTCTAAGAACACATTGTATTTGCAGC TGAACTCTCTTAAAACCGAGGACACCG	534

	CCATGTACTATTGTGCTGAGAACAGGC TCCACTATTACTCAGACGATGACTCAC TTCGCGGGCAGGGAACCCAGGTCACCG TCTCCTCT	
hIL2Rg _VHH-18	CAAGTCCAGCTCCAGGAAAGCGGCGGT GGCCTGGTGCAACCTGGCGGGTCTCTG CGCTTGTCATGCGCTGCCTCCGGCTTCA CCTTCTCATCTTACCCTATGACCTGGGC GCGTCAGGCTCCCGGCAAGGGATTGGA GTGGGTGTCTACTATTGCCTCCGACGG TGGCAGCACGGCCTACGCAGCGTCTGT AGAAGGACGCTTCACAATTAGCAGAGA CAACGCAAAATCTACTTTGTACCTTCA GCTCAACAGCCTGAAGACCGAAGACAC AGCTATGTATTACTGCACAAAAGGCTA CGGGGACGGCACGCCAGCGCCTGGAC AGGGGACACAGGTGACCGTATCTTCT	535
hIL2Rg _VHH-19	CAGGTGCAGTTGCAGGAATCAGGGGGT GGCTCTGTGCAGGCCGGGGGCTCCCTG CGTCTGTCCTGTACTGCGAGCGGCTTC ACCTTTGATGACCGCGAGATGAACTGG TATCGCCAGGCTCCGGGGAACGAGTGC GAACTCGTGTCTACAATTAGCTCCGAT GGTTCAACATACTATGCTGATTCTGTCA AAGGTCGCTTTACCATCTCACAGGACA ACGCCAAGAACACCGTCTACCTCCAGA TGGACTCTGTGAAGCCTGAAGATACCG CCGTATACTATTGCGCCGCTGACTTTAT GATTGCCATTCAGGCTCCGGGTGCTGG ATGCTGGGGTCAGGGGACTCAGGTGAC CGTGTCTTCA	536
hIL2Rg _VHH-20	CAAGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGCGGT GGGTCCGTGCAAGCCGGAGGTTCTCTC CGCCTGTCTTGCACTGCCTCAGGTTTTA CCTTCGACGATTCCGATATGGGCTGGT ACAGGCAGGCTCCCGGCAATGAGTGCG AGCTGGTGTCTACGATCTCAAGTGATG GCTCCACCTACTATGCCGATAGCGTAA AAGGAAGGTTTACTATTAGCCAGGATA ACGCGAAGAACACGGTGTACCTCCAGA TGAACAGTCTCAAGCCGGAGGATACTG CCGTGTATTACTGTGCTGCCGAGCCGC GTGGCTATTACTCCAACTACGGTGGCA GACGTGAATGCAATTACTGGGGACAGG GTACTCAGGTTACCGTGTCCTCT	537
hIL2Rg _VHH-21	CAGGTTCAACTTCAGGAATCCGGGGGC GGTTCCGTGCAAGCCGGGGGTAGCCTG CGTCTGTCTTGCGTGGCCAGCGGCTAT ACCTCCTGTATGGGTTGGTTTCGGCAG GCTCCTGGGAAGGAGCGCGAAGCCGTG GCGACCATCTACACACGGGGCCGCAGC ATCTATTACGCTGACAGTGTGAAGGGC CGCTTCACCATCTCCCAGGATAACGCC AAGAATACCCTGTATCTGCAAATGAAC TCCCTGAAGCCTGAGGACATCGCCATG TATTCCTGCGCAGCTGGAGGGTACTCA TGGTCCGCTGGGTGCGAGTTTAATTATT GGGGCCAAGGAACCCAGGTGACCGTCT CCTCA	538

hIL2Rg _VHH-22	CAAGTGCAGCTCCAGGAGTCTGGCGGG GGCCTGGTTCAGCCTGGTGGGTCCCTG CGCCTGTCTTGCACGGCTTCCGGCTTTA GCTTCTCCTCATATCCAATGACCTGGGC ACGCCAGGCTCCTGGTAAGGGCCTGGA GTGGGTCTCCACCATCGCCTCTGATGG TGGGTCAACTGCCTATGCTGCCTCCGTC GAGGGTAGATTCACAATCAGCAGAGAC AACGCCAAATCCACGCTGTACCTGCAA CTCAACTCCTTGAAGACCGAGGACACA GCTATGTATTACTGTACCAAAGGCTAC GGCGACGGCACTCCTGCTCCCGGACAG GGGACCCAGGTGACTGTGTCTAGC	539
hIL2Rg _VHH-23	CAGGTCCAACTTCAGGAAAGCGGGGGT GGACTGGTACAGCCAGGGGGCAGTCTG CGCCTGTCCTGTGCCGCAAGCGGGTTT TCTTTCTCCAGTTACCCCATGACCTGGG CTCGCCAAGCACCTGGAAAGGGACTGG AGTGGGTGTCTACTATTGCGTCAGATG GTGGGAGTACGGCTTACGCCGCGAGCG TGGAGGGTCGTTTTACGATCAGTAGGG ACAACGCCAAAAGCACTCTGTACCTCC AGCTTAACAGCCTGAAGACCGAGGACA CCGCCATGTATTACTGTACCAAGGGCT ACGGAGACGGCACCCCTGCGCCGGGGC AAGGCACCCAGGTGACCGTAAGTTCA	540

【０３３６】

（表１８）マウス抗IL2Rg VHH DNA配列

名称	DNA配列	SEQ ID NO:
mIL2Rg_VHH1	CAGGTGCAACTCCAGGAGTCCGGCGGGGGCTCCGT GCTGGCTGGCGGATCTTTGAGGCTGTCTTGCGTGG CTTCTGGCTATGGCTATAATTACATCGGCTGGTTCC GTCAGACACCCGGCAAGGAGCGCGAAGGGGTGGC GGTCATTTACACAGGGGGTGGGGACACTTATTACG CCGACTCCGTCAAGGGTAGGTTTACCGCTAGTCGC GATAATGCCAAAAGTACGCTGTACCTGCAAATGAA CAGCTTGGAGCCAGAGGACACCGCCATGTATTACG GAGTGGCTCGCTACTGTGTGGGCAGTGTGTACGCT TGCCTGCGCGGAGGCCACGACGAGTACGCACACTG GGGCCAGGGAACCCAGGTGACAGTGTCTAGC	541
mIL2Rg_VHH2	CAGGTGCAGCTCCAGGAGTCTGGGGGTGGCAGCGT CCAGCCAGGTGGCTCATTGAGACTGTCTTGTGCTG CATCTGGCTCCACCTACGCTAATTACCTGATGGGA TGGTTCAGGCAGGCCCCTGGTAAGGAGCGTGAGG GCGTGGCCGCTATCTATTCTGGCGGTGGGTCCACC TACTATGCTGACTCCGTCAAGGGACGCTTCACTAT TTCTCAAGACAATGCCAAGAACACTTTGTACTTGC AAATGAACTCACTCAAACCTGAGGACACCGCGATG TACTATTGCGCAGCGGCATCCGCAGTGAAGGGAGA CAAAGGGGATATCGTGGTAGTTGTGACCGGCACCC AGCGTATGGAGTACGACTACTGGGGACATGGCACC CAGGTGACAGTTAGCTCC	542
mIL2Rg_VHH3	CAGGTACAGTTGCAGGAGAGTGGTGGGGGTTCCGT CCAGGCCGGTGCCTCTCTTCGCCTCAGTTGTAGCGT GAGCGGTTTCACGTTCGACGAGTCAGTGATGTCCT GGTTGCGCCAGGGTCCCGGCAATGAGTGCGACGCG GTCGCTATTATCAGCTCCGATGACAACACCTATTA CGACGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATCTCCG AGGACAACGCCAAAAACATGGTGTATCTGCAAAT GAACTCACTGAAGCCGGAAGACACCGCAGTGTACT ATTGCGCCGCGCGTCGGCGCAGACCTGTGTACGAT TCCGATTATGAACTCCGGCCACGTCCGCTGTGTGG CGATTTCGGCGTGTGGGGCCAGGGGACCCAGGTGA CGGTCTCCTCC	543
mIL2Rg_VHH4	CAGGTGCAGCTCCAGGAATCTGGCGGGGGCTCTGT GCAGGCTGGTGGCTCCCTTCGCCTGTCCTGTATTGG CTCCGGTCTTCCTTTCGACGAGGATGACATGGGCT GGTATCGCCAGGCCCCTGGGAATGAGTGTGAATTG GTCAGCTCAATCTCCAGTGACGGCACCGCCTATTA CGCCGATTCCGTCAAGGGACGCTTCACTATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACTGTGCTGTTGCAGATG AACTCCCTGAAGCCCGAGGATACCGCTGTCTATTA CTGCGCAGCCGGGGTCCACAGACAGTTCGGCGGTT CCAGTTCCTGCGGCGACGCCTTCTACGGCATGGAT TACTGGGGCAAGGGAACTCAGGTCACAGTGTCTTC C	544
mIL2Rg_VHH5	CAGGTTCAGCTTCAGGAGTCCGGCGGGGGCTCCGT ACAGGCAGGGGGCTCACTGCGTCTTTCCTGTGTGG CGAGTGGCGACGTGTATGGCCGTAACAGCATGGCT TGGTTCCGGCAGGCACCTGGAAAGGAACGCGAGG GCGTTGCAGTTGGGTATTCCGTAGTGACAACCACT	545

	TACTATGCCGACAGTGTGAAGGGCCGGTTTACGAT CTCAGAGGACAACGATAAAAACACAGTGTACCTG GAGATGAACTCCCTGAAGCCGGAAGACACTGCTAT GTATTACTGCGCTGCCGATGGCAACCTGTGGCGCG GACTCAGGCCCTCCGAGTACACTTATTGGGGTCAG GGCACCCAGGTGACCGTTTCAAGT	
mIL2Rg_VHH6	CAGGTCCAGCTTCAGGAGTCAGGTGGCGGTAGTGT CCAGGCAGGCGGTAGCCTGCGCCTTAGCTGTGCTA CATCCGGCTTCCCTTACTCACGCTATTGTATGGGCT GGTTCAGGCAAGCTCCCGGTAAAGAGCGCGAGGG AGTGGCAGCCATCGAGCCTGACGGGAGCACATCTT ATGCTGACTCTGTAAAGGGGCGTTTCACCATCTCT CAGGACAACGCCGTTAATACACTGTACTTGCAAAT GAATAACCTGAAGCCCGAGGACACAGCTATGTATT ACTGCGCAGCCGACGAGCGTTGCTTCTATTTGAAG GACTATGACCTCAGAAGGCCAGCCCAGTACCGCTA CTGGGGGCAGGGCACCCAGGTTACCGTGTCATCT	546
mIL2Rg_VHH7	CAGGTGCAGTTGCAGGAGAGTGGCGGTGGCCTCGT GCAGCCTGGCGGAAGCCTCCGTCTGAGCTGCACTG TGTCCGGCTTCACTTTCGACGAGAGCGACATGGGC TGGCTGAGGCAGAACCCTGGTAACGAGTGCGGCGT TGTGAGTGTCATCACGTCTGATGACAACCCATACT ATGATGACAGCGTCAAGGGCCGCTTTACTATCTCC GAGGATAACGCCAAGAACATGGTGTACCTCCAGAT GAACTCACTGAAGCCCGAGGATACCGGCGTTTATT ACTGTGCAACCAGGAGCCGTCAGCCTGTGTACTCA CGCGATTACGAGCTGCGGCCCCGCCCCCTCTGTGG AGACTTTGGTGTGTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGA CTGTTTCCAGC	547
mIL2Rg_VHH8	CAGGTGCAGTTGCAGGAGAGTGGAGGGGGCTCAG TGCAGGCTGGCGGGTCCTTGCGTCTGTCTTGCACC GCCTCTGGCTTCACCTTCGATGACTTCGATATGGGT TGGTATCGCCAGGCTCCAGGGAACGAGTGCGAATT GGTCAGCACTATCAGCGACGATGGCTCAACATATT ACGCCGACTCTGTGAAGGGACGGTCTAGCATTAGC CGGGACAACGCAAAGAACACCGTCTATCTCCAGAT GAACCGCTTGAAGCCTGAGGATACCGGAGTCTATT ACTGCGCCGCTGAGGGCGCGTTGGGCTCCAAGACT AATTGTGGCTGGGTGGGCAACTTCGGATATTGGGG CCAGGGAACACAGGTTACCGTTTCCAGC	548
mIL2Rg_VHH9	CAGGTGCAGTTGCAGGAGTCTGGAGGCGGTTCCGT TCAGGCCGGGGGCTCTCTGCGCCTGTCCTGCGCTG CCTCCGGGTTTACATTTGACGATTTCGATATGGGCT GGTATCGCCAGGCCCCTGGCAACGAGTGCGAACTG GTGTCTACTATCTCCGATGACGGCTCAACCTACTAT GCAGACTCCGTAAAGGGCAGATCCAGCATCTCCCG CGACAATGCCAAAAACACTGTGTACCTCCAGATGA ACTCCCTCAAGCCTGAGGATACGGCGGTGTACTAT TGTGCTGCCGAGGGTGCGCTCGGTAGCAAGACTAA TTGCGGCTGGGTGGGCAACTTCGGGTACTGGGGTC AGGGGACCCAGGTAACCGTGTCTTCT	549
mIL2Rg_VHH10	CAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGTGGGGGCCTGG TGCAGCCCGGAGGCAGCCTGCGCTTGAGCTGCGCT GCCTCTGGCTTCACATTCGATGACTTCGATATGGG	550

	CTGGTATCGTCAAGCACCCGGAAACGAGTGCGAGC TGGTGAGTACAATCAGTGATGACGGATCTACCTAC TATGCCGACAGCGTCAAGGGAAGATCCAGCATCA GTCGCGACAACGCCAAGAGCACCGTTTACCTCCAG ATGAACCGCCTCAAGCCTGAGGACACAGGAGTCTA TTACTGTGCTGCGGAGGGGGCCTTGGGCAGCAAGA CTAACTGTGGATGGGTGGGAAACTTCGGGTATTGG GGTCAGGGTACACAGGTCACAGTGTCTTCA	
mIL2Rg_VHH11	CAAGTTCAGCTTCAGGAAAGTGGGGGCGGGCTGGT GCAGCCAGGGGGTTCCCTGAAGCTGAGCTGCGCTG CCTCTGGGTTTACATTCTCTGATCGCGACATGGGCT GGTATCGCCAAGCGCCGGGCAATGAATGCGAAAG AGTGAGTACTATTTCTGACGATGGTTCTACTTACTA TGCTGACTCCGTGAAGGGCCGTAGCTCCATTTCCA GGGACAACGCGAAGAACACCGTATACCTCCAGAT GAACTCTCTGAAGCCCGAGGACACCGCTGTGTATT ACTGCGCTGCCGAGGGGGCTCTCGGCTCAAAGACC AACTGCGGATGGGTCGGTAACTTCGGCTACTGGGG CCAGGGCACCCAAGTGACAGTCTCCTCC	551
mIL2Rg_VHH12	CAGGTCCAGTTGCAGGAGAGCGGGGGTGGAAGCG TCCTCGCCGGAGGGAGCCTCCGTTTGAGCTGCGTC GCCTCAGGCTACGGCTACAATTACATCGGATGGTT CAGACAGACGCCTGGTAAAGAGCGGGAAGGCGTC GCCGTGATTTATATCGGTGGCGGAGACACCTATTA CGCTGACTCAGTGAAGGGGCGTTTCACCGCAAGCC GGGACAACGCTAAGAGCACCCTGTACCTCCAGATG AACTCTCTCGAACCTGAGGACACTGCAATGTATTA CTGCGTGGCTCGTTACTGCGTCGGGAGTGTCTACG CCTGCCTGAGGGGCGGGCATGATGAGTATGCCCAC TGGGGACAAGGAACACAGGTGACTGTCTCCAGT	552
mIL2Rg_VHH13	CAGGTTCAGCTCCAGGAGTCTGGTGGCGGTTCCGT GCTGGCCGGGGGCTCTCTGCGCCTGTCTTGTGTCG CCTCAGGGTACGGCTATAACTACATTGGCTGGTTC AGACAGACCCCTGGGAAAGAGCGGGAGGGTGTGG CTGTCATTTACACCGGCGGAGGCGACACCTACTAT GCCGATTCAGTTAAGGGCAGGTTTACCGCGAGCCG TGACAACGCGAAGTCTACTCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGGAACCTGAGGATACTGCGATGTACTAT TGTGTGGCCCGGTACTGCGTAGGCTCAGTGTATGC CTGCCTGCGCGGGGGTCACGACGAGTACGCACACT GGGGACAGGGAACTCAGGTCACCGTGTCTAGC	553
mIL2Rg_VHH14	CAGGTGCAACTCCAGGAGTCCGGCGGGGGCTCCGT CCAAGCTGGTGGCTCACTGAGGCTTAGCTGTGCTG CCTCCGGCTTTACTTTCGACGATTTCGACATGGGTT GGTATCGCCAGGCTCCGGGCAATGAGTGCGAGCTG GTCTCTACCATTTCCGATGACGGCTCTACCTACTAT GCCAACAGTGTTAAGGGTAGGTCTTCCATCTCCCG CGACAACGCTAAGAATATGGTGTACTTGCAGATGA ACTCTCTGAAGCCTGAGGACACTGCTGTCTACTAT TGCGCTGCCGAAGGTGCCCTGGGCTCAAAGACTAA TTGCGGCTGGGTCGGTAACTTTGGCTACTGGGGTC AGGGGACTCAGGTGACCGTCAGCTCC	554
mIL2Rg_VHH15	CAGGTCCAGTTGCAGGAAAGCGGCGGGGGCTCTGT TCAGGCAGGCGGAAGCCTTCGTCTGTCCTGTACTG	555

	CCAGTGGTTTCACCTTTGATGACTTTGACATGGGCT GGTATCGGCAAGCCCCCGGAAACGAGTGCGAGCT GGTATCCACCATTTCCGATGACGGGTCCACGTACT ATGCTGATAGCGTGAAGGGCAGGTCTTCCATCAGC CGGGACAACGCCAAGAACACAGTGTATTTGCAGAT GAACCGCCTCAAGCCAGAAGACACCGGGGTATATT ACTGTGCAGCGGAAGGTGCCCTGGGTAGCAAGAT GAACTGCGGATGGGTGGGTAATTTTGGATACTGGG GCCAGGGCACGCAGGTTACAGTGTCCAGC	

【０３３７】

（表１９）ヒトおよびカニクイザルIL2Rg-Fcに対する抗hIL10Ra/hIL2Rg二重VHHの結合

分析物	リガンド	k_{ON} (1/Ms)	k_{OFF} (1/s)	親和性 (nM)	Rmax (RU)	ロード (RU)	計算されたRmax (RU)	表面活性
A2, DR359	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	2.0E+06	7.8E-03	**3.9**	3.4	99	74	5%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	8.0E+05	2.6E-03	**3.2**	1.9	153	115	2%
A7, DR392	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	1.7E+06	6.2E-03	**3.6**	3.2	99	74	4%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	1.6E+06	4.0E-03	**2.4**	1.5	161	120	1%
D6, DR437	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	1.9E+05	5.1E-03	**27.5**	1.9	99	74	3%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	2.9E+05	2.2E-03	**7.8**	1.3	160	119	1%
D12, DR438	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	3.9E+05	1.0E-03	**2.7**	3.4	99	74	5%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	5.6E+05	1.2E-03	**2.2**	1.5	163	122	1%
E8, DR444	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	3.8E+05	2.6E-03	**6.9**	3.4	99	74	5%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	1.5E+05	7.7E-04	**5.3**	1.8	161	120	2%
F1, DR441	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	4.7E+05	5.3E-03	**11.1**	3.1	99	74	4%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	3.4E+05	2.8E-03	**8.3**	1.6	162	121	1%
F3, DR449	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	2.2E+05	6.5E-03	**30.4**	1.5	98	73	2%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	2.1E+05	4.8E-03	**22.6**	0.9	163	122	1%
F7, DR442	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	2.0E+06	4.2E-02	**21.5**	3.5	98	73	5%

	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	7.9E+04	3.3E-03	**41.3**	7.9	162	121	7%
G3, DR471	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	3.4E+05	5.7E-03	**16.6**	3.6	98	73	5%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	3.6E+05	4.8E-03	**13.4**	1.6	164	122	1%
G8, DR468	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	1.7E+05	1.5E-03	**8.5**	4.2	98	73	6%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	2.4E+05	1.0E-03	**4.3**	1.8	164	122	1%
H1, DR465	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	2.5E+05	3.7E-03	**14.5**	2.6	98	73	4%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	7.0E+05	2.2E-03	**3.2**	0.9	163	122	1%
H7, DR466	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	1.2E+06*	2.6E-02	**20.8**	4.2	97	73	6%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	7.5E+04*	3.7E-03	**49.9**	11.5	164	122	9%
H9, DR474	hIL2Rg-Fc (SinoBiological cat#10555)	3.1E+05	9.9E-04	**3.2**	4.1	97	73	6%
	cIL2Rg-Fc (lot#P210115SV5)	3.3E+05	9.3E-04	**2.9**	2.3	163	121	2%

【０３３８】

（表２０）CD8 T細胞のpSTAT3誘導に対するIL10Ra/IL10Rg VHH二量体のリンカー長の効果

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	7538
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	7889
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	7802
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	7330
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	9316
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	12256

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	13188
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	7207
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	7461
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	7195
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	6584
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	6495
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	7934
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	9967
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	7383
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	7742
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	7799
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	6775
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	7725
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	7486
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	6202
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	7402
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	8109
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	8114
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	7101
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	8204

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	8411
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	7905
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	7955
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	8498
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	7658
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	8156
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	7715
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	8296
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	7001
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	7059
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	7522
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	6331
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	7073
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	7872
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	8431
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	7974
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	7840
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	7516
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	6922
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	6782

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	6479
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	7329
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	6928

【０３３９】

（表２１）ＣＤ４ Ｔ細胞のｐＳＴＡＴ３誘導に対するＩＬ１０Ｒａ/ＩＬ１０Ｒｇ ＶＨＨ二量体のリンカー長の効果

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	12636
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	12627
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	12526
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	11340
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	13578
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	14841
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	16045
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	11924
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	12086
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	11654
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	9670
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	9591
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	11382
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	14725

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	12174
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	12882
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	12460
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	11004
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	12144
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	11846
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	9036
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	11707
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	12776
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	13621
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	10942
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	12949
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	12563
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	11613
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	13197
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	13876
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	12787
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	13577
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	12991
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	11840

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	10166
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	10704
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0013	12050
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	9547
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	11269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	12658
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	13170
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	11553
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	12805
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	11826
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	11130
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	10217
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	9972
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	11400
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	10324

【０３４０】

（表２２）単球のｐＳＴＡＴ３誘導に対するＩＬ１０Ｒａ/ＩＬ１０Ｒｇ ＶＨＨ二量体のリンカー長の効果

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	4610
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	4373

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	4737
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	4417
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	4808
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	5687
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	6688
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	6026
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	4151
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	4510
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	4357
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	4277
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	4640
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	4842
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	4877
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	3969
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	4602
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	4425
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	4423
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	4480
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	4331
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	4139
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	4610

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	4035
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	4821
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	4012
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	4432
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	4791
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	4934
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	4930
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	4217
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	4677
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	4563
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	4468
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	4752
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	4894
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	4726
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	4666
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	4821
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	4356
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	4425
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	4760
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	4879
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	4617

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	4232
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	4709
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	4701
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	4694
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	4622
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	4546
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	4862

【０３４１】

（表２３）ＣＤ８ Ｔ細胞のＩＦＮγ分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IFNγ (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	122093
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	103635
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	112903
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	131153
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	144485
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	165539
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	156982
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	147964
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	122093

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IFNγ (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	96799
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	99579
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	106757
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	114181
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	130484
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	133684
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	134443
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	101945
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	103568
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	111251
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	111247
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	122585
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	130574
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	133923
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	91703
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	105021
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	122227
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	128960
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	133736
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	142927
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	143369

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IFNγ (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	94677
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	109945
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	116978
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	121735
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	143818
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	149494
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	126891
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	95530
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	107757
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	101956
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	121526
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	141710
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	143032
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	119598
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	90061
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	125238
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	126735
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	129834
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	147457
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	154053
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	140732

【０３４２】

（表２４）ＣＤ８ Ｔ細胞のグランザイムＡ分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムA (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	22096
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	25929
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	27649
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	29961
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	29754
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	28484
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	25731
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	19701
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	20912
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	22320
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	23735
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	26393
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	26515
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	27258
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	25242

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムA (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	19660
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	22316
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	22237
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	22894
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	24422
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	26020
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	27507
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	19871
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	22696
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	25887
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	26102
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	27877
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	28634
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	28383
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	20762
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	22985
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	25327
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	27132
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	28702
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	29363
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	25620

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムA (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	19660
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	22300
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	22652
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	26036
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	30060
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	29261
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	24800
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	20606
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	25240
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	28085
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	29307
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	30958
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	31489
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	29905

【０３４３】

（表２５）ＣＤ８ Ｔ細胞のグランザイムＢ分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムB (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	54536
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	60933

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムB (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	78976
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	108176
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	134135
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	151338
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	93281
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	49291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	45559
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	48088
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	55281
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	72656
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	84685
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	94573
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	49323
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	47261
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	44212
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	54822
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	56290
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	67061
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	74310
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	49205

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムB (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	49379
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	55456
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	58033
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	80216
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	86955
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	99876
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	54496
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	50920
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	54056
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	62317
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	77563
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	89980
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	77902
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	52639
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	45454
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	47256
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	62245
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	80475
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	83472
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	78110
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	77743

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムB (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	68889
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	70609
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	70990
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	79349
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	111535
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	125459
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	106090

【０３４４】

（表２６）ＣＤ８ Ｔ細胞のＩＬ-９分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-9 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	1055
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	1116
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	1162
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	1424
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	1782
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	2146
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	1926
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	941
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	1001
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	1117

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-9 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	1338
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	1399
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	1685
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	1707
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	933
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	1125
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	1141
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	1066
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	1216
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	1438
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	1666
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	918
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	998
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	1072
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	1228
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	1608
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	1729
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	1882
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	951
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	1006

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-9 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	1144
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	1090
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	1436
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	1604
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	1698
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	988
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	1053
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	1007
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	1305
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	1381
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	1885
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	1700
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	1007
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	1315
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	1391
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	1449
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	1588
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	2052
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	1965

【０３４５】

（表２７）ＬＰＳ処理単球のＩＬ-１β分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-1β (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	6244
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	6290
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	5571
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	5259
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	4018
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	3665
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	4143
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	6478
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	6424
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	6644
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	5763
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	6124
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	5354
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	5951
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	6580
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	5541
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	5549
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	5373

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-1β (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	5290
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	5801
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	5792
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	7100
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	5964
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	6266
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	5065
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	6592
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	5765
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	6707
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	8142
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	6288
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	5849
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	6103
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	4955
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	5780
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	6425
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	7844
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	6244

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-1β (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	5950
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	6200
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	4959
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	5594
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	5672
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	6017
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	6843
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	5894
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	5389
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	6018
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	5241
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	5680
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	7124
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	8781

【０３４６】

（表２８）ＬＰＳ処理単球のＩＬ-６分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-6 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	31269
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0 (LPS のみ)	45404

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-6 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	36196
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	30932
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	27747
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	24512
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	21794
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	31465
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	44297
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	39223
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	41699
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	33346
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	32608
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	24493
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	30616
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	32878
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	30458
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	31485
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	30025
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	37420
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	27897

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-6 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	33304
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	36593
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	32766
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	42398
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	19882
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	41496
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	29074
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	47742
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	50764
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	34223
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	33794
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	30119
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	27763
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	26000
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	38429
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	48903
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	36784

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-6 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	46305
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	21646
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	35779
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	27065
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	29227
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	36634
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	32788
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	41119
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	37396
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	35343
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	29405
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	49333
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	55000

【０３４７】

（表２９）ＬＰＳ処理単球のＴＮＦ-α分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	TNF-α (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	7455
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	6234
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	5120
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	5443

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	TNF-α (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	3960
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	2790
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	3887
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	6253
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	8435
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	6253
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	5501
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	5631
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	4741
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	6068
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	7228
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	6656
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	5247
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	5400
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	7258
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	5004
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	6609
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	7923
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	7455

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	TNF-α (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	6800
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	6768
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	4996
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	5787
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	5153
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	6176
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	8029
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	7239
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	6237
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	6102
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	5731
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	5739
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	6621
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	8850
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	6786
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	7202
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	4699
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	6822

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	TNF-α (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	5620
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	6187
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	8372
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	7366
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	7535
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	8008
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	8891
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	7561
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	8465
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	10573

【０３４８】

（表３０）ＬＰＳ処理単球のＩＬ-８分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-8 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.0001	73149
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.001	68963
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.01	72977
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	0.1	69358

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-8 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	1	72648
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	10	68592
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	Fc	100	71843
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.0001	72537
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.001	69567
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.01	71836
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	0.1	67444
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	1	71572
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	10	69052
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGS	his	100	71296
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	73472
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	69342
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	73018
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	69553
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	72874
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	69630
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	71764
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0 (LPS のみ)	68829

VHH1 – VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-8 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	73590
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	69641
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	70913
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	69034
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	71858
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	68712
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	72069
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.0001	73805
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.001	69583
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.01	72588
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	0.1	68146
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	1	72922
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	10	69402
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGSGGS	his	100	72996
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.0001	72738
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.001	69165
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.01	70771
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	0.1	67136
hIL10Ra_VHH14 – hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	1	71990

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-8 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	10	68600
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS	his	100	72121
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0 (LPSのみ)	68829
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.0001	73256
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.001	68734
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.01	73317
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	0.1	68370
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	1	72889
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	10	69439
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG	his	100	72622

【０３４９】

核酸配列

>SEQ ID NO:83; DR392(DR229-DR236)

CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCCG
CCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGG
CAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGATGGCTCCACTAGCTACAC
TGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGACAACGCCAAGAACACTCT
GTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCC
CTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTGGCTTTCTGCTGAGCGCTG
GCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCA
TCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:84; DR395(DR229-DR239)

CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG

GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTACA
GTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCG
GCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGCGGCGGCAACACATACT
ACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACA
CAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACT
GTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGCCCAACTCCTACATT
CGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCAC
CATCACCAC

>SEQ ID NO:85; DR437(DR235-DR233)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGG
TTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCC
TCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACG
CCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCG
GAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGA
GGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGAC
ATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATC
AGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATC
AGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCA
GAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAAC
TACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGT
CTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:86; DR438(DR235-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGG
TTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCC
TCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACG
CCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCG
GAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGA
GGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCA
TGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGG
GCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCC
AAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGG
ACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGG
CAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGAC
AGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:87; DR441(DR236-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG

TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCG
TGCAAGCCGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGA
CGATAGGGAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGT
GAGCACAATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAG
GTTCACTATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCC
GTCAAGCCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCA
TCCAAGCCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGT
CTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:88; DR442(DR236-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCG
TGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCT
GCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAA
TCTACACTAGGGGAAGGAGCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCA
CAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCA
AGCCAGAGGACATCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCG
CTGGCTGCGAGTTCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGC
TAGCCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:89; DR444(DR236-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCG
TGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAG
CAGCTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGT
GGCCGCTCTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTT
CACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCT
GAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTG
GAGTTCGGCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGC
ACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:90; DR449(DR237-DR233)

CAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGT
TCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGAT
GGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACT
GCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGA
GGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCG
GAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCA
CTTTCGATGACAGCGACATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTG
AGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCA
AGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGA
TGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTA
GGGGCTACTATAGCAACTACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAG
GCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:91; DR465(DR240-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGC
CGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGG
GAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACA
ATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACT
ATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAG
CCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAG
CCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAG
CCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:92; DR466(DR240-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGC
CGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGG
CTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACAC
TAGGGGAAGGAGCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAG
CCAAGATAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGA
GGACATCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGC
GAGTTCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACC
ATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:93; DR468(DR240-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGC
CGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTAC
TGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCT
CTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATC
AGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCA
GAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCG
GCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:94; DR471(DR241-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGA
CGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACAC
TGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAG
CTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTC
GAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGC
AAGCCGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGA
TAGGGAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAG
CACAATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTT
CACTATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTC
AAGCCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCC
AAGCCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGTCTG
CTAGCCACCATCACCATCACCAC

>SEQ ID NO:95; DR474(DR241-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGA
CGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACAC
TGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAG
CTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTC
GAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGC
AAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAG
CTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGC
CGCTCTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCAC
AATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAA
GCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAG
TTCGGCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACA
CAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:180; DR391(DR229-DR235)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCG
CCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGGTTCAGACAGAGCCCCGG
CAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCCTCCGGCGCCACATTCTAT
CCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGATAACGCCAAGATGACA
GTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGACACTGCCATGTACTACTGTG
CCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACGCCCAGAGCTTCACATACT
GGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACC
AC

> SEQ ID NO:181; DR392(DR229-DR236)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCCG
CCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGG
CAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGATGGCTCCACTAGCTACAC
TGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGACAACGCCAAGAACACTCT
GTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCC
CTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTGGCTTTCTGCTGAGCGCTG
GCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCA
TCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:182; DR393(DR229-DR237)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTG
CCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCG
GCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGATGGCAGCACAAGCTAC
GCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGACAACGCCAAGAACACT
CTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCG
CTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGAGGCTCTGCGGCCCTTA

CACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGC
TAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:183; DR394(DR229-DR238)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCTGAGACTGAGCTGCGCTG
TGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGG
CAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGGCGGCAGCACAAGCTACG
CCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGACAACGCCAAGAACACA
CTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTG
CTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCTGTTTCTGGGACCAGAGAT
CAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGT
CTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:184; DR395(DR229-DR239)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTACA
GTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCG
GCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGCGGCGGCAACACATACT
ACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACA
CAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACT
GTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGCCCAACTCCTACATT
CGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCAC
CATCACCAC

> SEQ ID NO:185; DR396(DR229-DR240)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGGA
GCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTGGTTTAGGCAAGTGCCCG
GCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGATGGCAGCACAAGCTACG
CTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGACAACGGCAAGAACACA
CTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGC

GCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTGCTGTATCTGGGCATGG
ATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACC
ATCACCAC

> SEQ ID NO:186; DR397(DR229-DR241)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGG
CTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATG
GAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGG
ACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACA
CTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCC
AAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAG
AGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCG
CCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTGGTATAGGCAAGCCCCCG
GCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGACGGCAGCACTAGATACG
CCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACAG
TGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCAA
GACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAGCTGGTATAGCGTGAGGGC
CAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCA
CCATCACCAC

> SEQ ID NO:187; DR398(DR230-DR235)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGG
TGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCG
GCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACA
ACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTG
CCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACGATGATTCTCT
GAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGC
AGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTG
AGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGGTTCAGAC
AGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCCTCCGGCG
CCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGATAACG
CCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGACACTGCCA
TGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACGCCCAGA
GCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACC
ATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:188; DR399(DR230-DR236)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGG
TGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCG
GCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACA
ACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTG
CCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACGATGATTCTCT
GAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGC
AGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTG
AGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGGTTCAGAC
AAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGATGGCTCC
ACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGACAACGCC

AAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATG
TACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTGGCTTTCT
GCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGTCTCGTCT
GCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:189; DR400(DR230-DR237)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGG
TGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCG
GCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACA
ACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTG
CCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACGATGATTCTCT
GAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGC
AGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGA
GCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGTTCAGACA
AGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGATGGCAGCA
CAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGACAACGCCA
AGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACTGCCATGT
ACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGAGGCTCTG
CGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGT
CTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:190; DR401(DR230-DR238)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGG
TGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCG
GCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACA
ACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTG
CCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACGATGATTCTCT
GAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGC
AGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCTGAGACTG
AGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTGGTTTAGGC
AAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGGCGGCAGC
ACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGACAACGCC
AAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATG
TACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCTGTTTCTGGG
ACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCAAGGCACACA
AGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:191; DR402(DR230-DR239)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGG
TGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCG
GCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACA
ACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTG
CCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACGATGATTCTCT
GAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGC
AGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTG
AGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGGTTTAGGC
AAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGCGGCGGCA

ACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGATAACG
CCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGACACTGCCA
TGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGCCCAAC
TCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGC
CACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:192; DR403(DR230-DR240)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGG
TGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCG
GCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACA
ACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTG
CCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACGATGATTCTCT
GAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGC
AGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTG
AGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTGGTTTAGGC
AAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGATGGCAGCA
CAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGACAACGGC
AAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACACAGCCATG
TACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTGCTGTATC
TGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCC
ACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:193; DR404(DR230-DR241)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGG
TGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCG
GCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACA
ACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTG
CCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACGATGATTCTCT
GAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGC
AGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTG
AGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTGGTATAGGC
AAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGACGGCAGCA
CTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGATAACGCCA
AGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACACTGCCATGT
ACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAGCTGGTATA
GCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTA
GCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:194; DR405(DR231-DR235)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCT
GAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGATGAACTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGA
TGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAGAGGATAC
TGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCT
GGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAA
GTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAG
ACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGGTTC

AGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCCTCC
GGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGAT
AACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGACACT
GCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACGCCC
AGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCC
ACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:195; DR406(DR231-DR236)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCT
GAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGATGAACTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGA
TGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAGAGGATAC
TGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCT
GGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAA
GTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAG
GCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGGTTC
AGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGATGG
CTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGACAA
CGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTGGC
TTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGTCT
CGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:196; DR407(DR231-DR237)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCT
GAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGATGAACTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGA
TGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAGAGGATAC
TGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCT
GGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAA
GTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGG
CTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGTTCA
GACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGATGGC
AGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGACAAC
GCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACTGCC
ATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGAGG
CTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTG
ACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:197; DR408(DR231-DR238)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCT
GAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGATGAACTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGA
TGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAGAGGATAC
TGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCT
GGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAA
GTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCTGAG

ACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTGGTTT
AGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGGCGG
CAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGACA
ACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAG
CCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCTGTTT
CTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCAAGGC
ACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:198; DR409(DR231-DR239)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCT
GAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGATGAACTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGA
TGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAGAGGATAC
TGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCT
GGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAA
GTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAG
GCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGGTTT
AGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGCGGC
GGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGAT
AACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGACACT
GCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGCC
CAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGC
TAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:199; DR410(DR231-DR240)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCT
GAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGATGAACTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGA
TGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAGAGGATAC
TGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCT
GGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAA
GTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAG
GCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTGGTTT
AGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGATGGC
AGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGACAA
CGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTGCTG
TATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCT
AGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:200; DR411(DR231-DR241)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCT
GAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGATGAACTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGA
TGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAGAGGATAC
TGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCT
GGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAA

GTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAG
ACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTGGTAT
AGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGACGGC
AGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGATAAC
GCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACACTGCC
ATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAGCTGG
TATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCT
GCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:201; DR412(DR232-DR235)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGGGAAGGA
GCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACG
CCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCA
TGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTA
CTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCA
GCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGA
GCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGGTTCAGACA
GAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCCTCCGGCGC
CACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGATAACGC
CAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGACACTGCCAT
GTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACGCCCAGAG
CTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCAT
CACCATCACCAC

> SEQ ID NO:202; DR413(DR232-DR236)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGGGAAGGA
GCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACG
CCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCA
TGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTA
CTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCA
GCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGA
GCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGGTTCAGACA
AGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGATGGCTCCAC
TAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGACAACGCCAA
GAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATGTA
CTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTGGCTTTCTG
CTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGTCTCGTCTG
CTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:203; DR414(DR232-DR237)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGGGAAGGA
GCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACG
CCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCA
TGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTA

CTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCA
GCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAG
CTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAA
GCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGATGGCAGCAC
AAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGACAACGCCAA
GAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACTGCCATGTAC
TACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGAGGCTCTGCG
GCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCT
CGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:204; DR415(DR232-DR238)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGGGAAGGA
GCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACG
CCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCA
TGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTA
CTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCA
GCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCTGAGACTGA
GCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGGCGGCAGCA
CAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGACAACGCCA
AGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATGT
ACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCTGTTTCTGGG
ACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCAAGGCACACA
AGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:205; DR416(DR232-DR239)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGGGAAGGA
GCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACG
CCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCA
TGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTA
CTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCA
GCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGA
GCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGCGGCGGCAA
CACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAAGATAACGC
CAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGACACTGCCAT
GTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGCCCAACT
CCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCC
ACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:206; DR417(DR232-DR240)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGGGAAGGA
GCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACG
CCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCA

TGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTA
CTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCA
GCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGA
GCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTGGTTTAGGCA
AGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGATGGCAGCAC
AAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGACAACGGCA
AGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACACAGCCATGT
ACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTGCTGTATCT
GGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCA
CCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:207; DR418(DR232-DR241)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGGGAAGGA
GCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACG
CCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCA
TGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTA
CTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCA
GCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGA
GCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTGGTATAGGCA
AGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGACGGCAGCAC
TAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGATAACGCCAA
GAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACACTGCCATGTA
CTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAGCTGGTATAG
CGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAG
CCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:208; DR419(DR233-DR235)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCT
GAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGACATGGGCTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGA
CGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACAC
AGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAACTACGGCGG
AAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCG
GCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCC
GGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACT
ACATGGCTTGGTTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCA
TCTACACTGCCTCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCAC
TATCAGCCAAGATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAA
GAGCGAGGACACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTA
CCTCTTCGACGCCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGT
CTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:209; DR420(DR233-DR236)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCT
GAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGACATGGGCTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGA
CGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGA

TAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACAC
AGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAACTACGGCGG
AAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCG
GCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCC
GGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACT
GCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGC
ATCGATAGCGATGGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACT
ATCAGCAAGGACAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAG
CCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTG
CCCGGCTTCTGTGGCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCA
CTCAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:210; DR421(DR233-DR237)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCT
GAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGACATGGGCTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGA
CGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACAC
AGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAACTACGGCGG
AAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCG
GCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCC
GGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACT
GCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAG
ATCAATAGCGATGGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACT
ATCTCCAAGGACAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAG
CCAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGC
AGCTGGTATGAGAGGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGC
CAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:211; DR422(DR233-DR238)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCT
GAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGACATGGGCTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGA
CGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACAC
AGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAACTACGGCGG
AAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCG
GCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCC
GGAGGATCTCTGAGACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACT
GCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTA
TCGATAGCGGCGGCAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAA
TCAGCAAGGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGC
CAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGG
CAGCTGTCTGTTTCTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTAC
TGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCAC
CAC

> SEQ ID NO:212; DR423(DR233-DR239)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCT
GAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGACATGGGCTG

GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGA
CGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACAC
AGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAACTACGGCGG
AAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCG
GCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCC
GGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATT
GCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTA
TCTACACTGGCGGCGGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCA
CTATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGA
AGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTA
CGGCGGCAGCTGCCCAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGT
GACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:213; DR424(DR233-DR240)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCT
GAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGACATGGGCTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGA
CGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACAC
AGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAACTACGGCGG
AAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCG
GCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCC
GGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTAC
TGTATGGGCTGGTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTG
ATCGATTCCGATGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACA
ATCAGCAAGGACAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAG
CCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTC
CTTGTGGCGTGCTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGA
CAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:214; DR425(DR233-DR241)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCT
GAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGACATGGGCTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGA
CGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACAC
AGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAACTACGGCGG
AAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCG
GCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCC
GGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTAC
GACATGACTTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCC
ATCCACAGCGACGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTC
ATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAG
CCAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCC
CATGGCGGCAGCTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAA
GTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:215; DR426(DR234-DR235)

CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGG
AAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAA
CGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGG
TACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCG
AGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCA
AGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATC
GACTACATGGCTTGGTTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCT
GTCATCTACACTGCCTCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGT
TCACTATCAGCCAAGATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCT
GAAGAGCGAGGACACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAG
CTACCTCTTCGACGCCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGAC
AGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:216; DR427(DR234-DR236)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGG
AAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAA
CGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGG
TACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCG
AGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCA
AGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGC
TACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCC
AGCATCGATAGCGATGGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTC
ACTATCAGCAAGGACAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTG
AAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTG
GTGCCCGGCTTCTGTGGCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGG
GCACTCAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:217; DR428(DR234-DR237)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGG
AAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAA
CGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGG
TACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCG
AGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCA
AGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCAT
GTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGC
CCAGATCAATAGCGATGGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTT
CACTATCTCCAAGGACAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTG
AAGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGC
GGCAGCTGGTATGAGAGGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGG
GGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:218; DR429(DR234-DR238)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGG
AAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAA
CGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGG
TACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCG
AGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCA
AGCCGGAGGATCTCTGAGACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCAC
ATACTGCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGC
TGCTATCGATAGCGGCGGCAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTT
CACAATCAGCAAGGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCT
GAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGAT
GGCGGCAGCTGTCTGTTTCTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTT
AGGTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCAC
CATCACCAC

> SEQ ID NO:219; DR430(DR234-DR239)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGG
AAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAA
CGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGG
TACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCG
AGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCA
AGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCC
AATTGCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCC
ACTATCTACACTGGCGGCGGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGG
TTCACTATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAAT
CTGAAGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGG
TGTACGGCGGCAGCTGCCCAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACAC
AAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:220; DR431(DR234-DR240)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGG
AAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAA
CGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGG
TACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCG
AGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCA
AGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAG
CTACTGTATGGGCTGGTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGC
CGTGATCGATTCCGATGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTT
CACAATCAGCAAGGACAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCT
CAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAG

GCCTCCTTGTGGCGTGCTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAA
GTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:221; DR432(DR234-DR241)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGG
AAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAA
CGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGC
CATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGG
TACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCG
AGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCA
AGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAG
CTACGACATGACTTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTC
CGCCATCCACAGCGACGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTT
CTTCATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTC
AAGCCAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGA
GCCCATGGCGGCAGCTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACA
CAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:222; DR433(DR235-DR229)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGG
TTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCC
TCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACG
CCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCG
GAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGC
GGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTA
TGACATGGGCTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTG
CCAGCGATGGAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAA
TCTCTAGGGACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGAC
AGAGGACACTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGC
TCCCGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCAC
CAC

> SEQ ID NO:223; DR434(DR235-DR230)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGG
TTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCC
TCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACG
CCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCG
GAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGC
GGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACA
TGAGCTGGGTGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCT
ACAGCGGCGGCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCT
CTAGGGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCG

AGGACACTGCCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACG
ATGATTCTCTGAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACC
ATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:224; DR435(DR235-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGG
TTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCC
TCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACG
CCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCG
GAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGC
GGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGA
TGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCT
CCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCT
CCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAG
AGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCC
CGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCA
CCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:225; DR436(DR235-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGG
TTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCC
TCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACG
CCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCG
GAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGA
GGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGT
TTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGG
GAAGGAGCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAG
ATAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACA
TCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTT
CAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCAC
CATCACCAC

> SEQ ID NO:226; DR437(DR235-DR233)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGG
TTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCC
TCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACG
CCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCG
GAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGA
GGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGAC
ATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATC
AGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATC

AGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCA
GAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAAC
TACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGT
CTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:227; DR438(DR235-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTATCTGTACAGCATCGACTACATGGCTTGG
TTCAGACAGAGCCCCGGCAAGGAGAGGGAGCCAGTGGCTGTCATCTACACTGCC
TCCGGCGCCACATTCTATCCAGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGATGACAGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGAGCGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCCGCCGTGAGGAAGACAGATAGCTACCTCTTCGACG
CCCAGAGCTTCACATACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCG
GAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGA
GGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCA
TGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGG
GCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCC
AAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGG
ACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGG
CAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGAC
AGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:228; DR439(DR236-DR229)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGG
TCCAGCCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAG
CAGCTACCCTATGACATGGGCTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGT
GAGCACTATTGCCAGCGATGGAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGG
AAGGTTCACAATCTCTAGGGACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAA
CTCTCTGAAGACAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGA
TGGCACACCAGCTCCCGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCAC
CATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:229; DR440(DR236-DR230)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGG
TGCAGCCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAG
CAGCGCTCACATGAGCTGGGTGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGA

TCGCCTCCATCTACAGCGGCGGCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAA
GGTTCACAATCTCTAGGGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACT
CTCTGAAGGCCGAGGACACTGCCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTA
CTACAGCGACGATGATTCTCTGAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTC
TGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:230; DR441(DR236-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCG
TGCAAGCCGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGA
CGATAGGGAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGT
GAGCACAATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAG
GTTCACTATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCC
GTCAAGCCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCA
TCCAAGCCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGT
CTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:231; DR442(DR236-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCG
TGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCT
GCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAA
TCTACACTAGGGGAAGGAGCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCA
CAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCA
AGCCAGAGGACATCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCG
CTGGCTGCGAGTTCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGC
TAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:232; DR443(DR236-DR233)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCG
TGCAAGCTGGAGGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGA

TGACAGCGACATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGT
GAGCACAATCAGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAG
GTTCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTC
TCTGAAGCCAGAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTA
CTATAGCAACTACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACA
AGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:233; DR444(DR236-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGCCGCCTCTAGGTTCACATACAGCAGCTACTGCATGGGCTGG
TTCAGACAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAAGGCGTGGCCAGCATCGATAGCGAT
GGCTCCACTAGCTACACTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACA
GCCATGTACTACTGTGCCCTCGATCTGATGAGCACAGTGGTGCCCGGCTTCTGTG
GCTTTCTGCTGAGCGCTGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACTCAAGTGACTGT
CTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCG
TGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAG
CAGCTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGT
GGCCGCTCTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTT
CACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCT
GAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTG
GAGTTCGGCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGC
ACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:234; DR445(DR237-DR229)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGT
TCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGAT
GGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACT
GCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGA
GGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAG
GACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAG
CTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGGCTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGA
ATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATGGAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGT
GGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCA
GCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTA
CGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGC
TAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:235; DR446(DR237-DR230)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGT
TCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGAT
GGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACT
GCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGA
GGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAG

GACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCAC
TTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGGTGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGA
GTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCGGCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAA
GGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCT
GAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTGCCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCT
GCACTACTACAGCGACGATGATTCTCTGAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGT
CTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:236; DR447(DR237-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGT
TCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGAT
GGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACT
GCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGA
GGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAG
GAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCAC
ATTCGACGATAGGGAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGA
GCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAA
GGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGAT
GGACTCCGTCAAGCCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATG
ATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACA
GTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:237; DR448(DR237-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGT
TCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGAT
GGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACT
GCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGA
GGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAG
GCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACA
CAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGG
CCACAATCTACACTAGGGGAAGGAGCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAA
GGTTCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACA
GCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTG
GAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTC
GTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:238; DR449(DR237-DR233)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGT
TCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGAT
GGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACT
GCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGA
GGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAG

TGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCG
GAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCA
CTTTCGATGACAGCGACATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTG
AGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCA
AGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGA
TGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTA
GGGGCTACTATAGCAACTACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAG
GCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:239; DR450(DR237-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGTCCGGAGGAGGCAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTACACTTACAGCATGTACTGCATGGGCTGGT
TCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCCAGATCAATAGCGAT
GGCAGCACAAGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCAAGGAC
AACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACT
GCCATGTACTACTGCGCTGCCGATTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCTGGTATGAGA
GGCTCTGCGGCCCTTACACATACGAGTACAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACTGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAG
GAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACA
CTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGG
AAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGG
GAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGA
ACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGC
TTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGG
CCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:240; DR451(DR238-DR229)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCT
GAGACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTG
GTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGG
CGGCAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGG
ACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACA
CAGCCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCT
GTTTCTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCA
AGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGA
GAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCACTGC
TTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTACCCTATGACATGGGCTAGGCAAGCCCCCGGC
AAAGGACTGGAATGGGTGAGCACTATTGCCAGCGATGGAGGCAGCACAGCCTAC
GCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACAATGCCAAGAGCACA
CTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGACAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCA
CTAAGGGCTACGGCGATGGCACACCAGCTCCCGGCCAAGGCACACAAGTGACTG
TCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:241; DR452(DR238-DR230)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCT
GAGACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTG
GTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGG
CGGCAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGG
ACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACA
CAGCCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCT

GTTTCTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCA
AGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGA
GAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGC
CAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCTCACATGAGCTGGGTGAGGCAAGCCCCCGG
CAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCCATCTACAGCGGCGGCGGAACATTCTACGC
CGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCTCTAGGGACAACGCCAAGAACACACT
GTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAGGCCGAGGACACTGCCATGTACTACTGCGCC
ACTAATAGGCTGCACTACTACAGCGACGATGATTCTCTGAGGGGCCAAGGCACA
CAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:242; DR453(DR238-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCT
GAGACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTG
GTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGG
CGGCAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGG
ACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACA
CAGCCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCT
GTTTCTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCA
AGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGA
GAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGC
CTCCGGCTTCACATTCGACGATAGGGAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGG
CAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACAATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGC
CGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGT
CTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAGCCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCC
GCCGACTTCATGATCGCCATCCAAGCCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGC
ACTCAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:243; DR454(DR238-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCT
GAGACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTG
GTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGG
CGGCAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGG
ACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACA
CAGCCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCT
GTTTCTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCA
AGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGA
GAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGC
TAGTGGCTACACAAGCTGCATGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAG
AGAGGCCGTGGCCACAATCTACACTAGGGGAAGGAGCATCTACTACGCCGACAG
CGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTCTGTATCT
GCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACATCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGG
CGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGCGAGTTCAATTACTGGGGCCAAGGCACACA
AGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:244; DR455(DR238-DR233)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCT
GAGACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTG
GTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGG
CGGCAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGG
ACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACA

CAGCCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCT
GTTTCTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCA
AGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGA
GAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGCTGGAGGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGC
CAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGCGACATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGG
CAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACAATCAGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGC
CGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGT
GTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCT
GCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGCAACTACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTAC
TGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCAC
CAC

> SEQ ID NO:245; DR456(DR238-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGCGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGATCTCT
GAGACTGAGCTGCGCTGTGAGCGGCTACGCCTACTCCACATACTGCATGGGCTG
GTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTGGCTGCTATCGATAGCGG
CGGCAGCACAAGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGG
ACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGAGGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACA
CAGCCATGTACTACTGTGCTGCTGTGCCTCCTCCTCCAGATGGCGGCAGCTGTCT
GTTTCTGGGACCAGAGATCAAGGTCAGCAAGGCCGATTTTAGGTACTGGGGCCA
AGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGA
GAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGC
TAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGC
AAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCTCTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGA
CAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTA
TCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCT
GCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCGGCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACA
AGCACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACC
ATCACCAC

> SEQ ID NO:246; DR457(DR239-DR229)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGG
TTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGC
GGCGGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCT
GCCCAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGA
GCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAG
CCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCT
ACCCTATGACATGGGCTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCA
CTATTGCCAGCGATGGAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGT
TCACAATCTCTAGGGACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCT
GAAGACAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCAC
ACCAGCTCCCGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCAC
CATCACCAC

> SEQ ID NO:247; DR458(DR239-DR230)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGG

TTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGC
GGCGGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCT
GCCCAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGA
GCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAG
CCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCG
CTCACATGAGCTGGGTGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCT
CCATCTACAGCGGCGGCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCA
CAATCTCTAGGGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGA
AGGCCGAGGACACTGCCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACA
GCGACGATGATTCTCTGAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTA
GCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:248; DR459(DR239-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGG
TTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGC
GGCGGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCT
GCCCAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGA
GCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAA
GCCGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATA
GGGAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCA
CAATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCA
CTATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAA
GCCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAA
GCCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGTCTGCTA
GCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:249; DR460(DR239-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGG
TTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGC
GGCGGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCT
GCCCAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGA
GCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAA
GCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATG
GGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTAC
ACTAGGGGAAGGAGCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATC
AGCCAAGATAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCA
GAGGACATCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCT
GCGAGTTCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCA
CCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:250; DR461(DR239-DR233)

CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGG
TTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGC
GGCGGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCT
GCCCAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGA
GCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAA
GCTGGAGGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACA
GCGACATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCA
CAATCAGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCA
CAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGA
AGCCAGAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATA
GCAACTACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTG
ACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:251; DR462(DR239-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTACAGTGTCCGGCTACACTTACAGCTCCAATTGCATGGGCTGG
TTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAAAGAGAGGGCGTGGCCACTATCTACACTGGC
GGCGGCAACACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCAGCCAA
GATAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAATCTGAAGCCAGAGGAC
ACTGCCATGTACTACTGTGCTGCTGAGCCACTGTCTAGGGTGTACGGCGGCAGCT
GCCCAACTCCTACATTCGACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGA
GCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAA
GCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCT
ACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCC
GCTCTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACA
ATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAG
CCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGT
TCGGCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACAC
AAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:252; DR463(DR240-DR229)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCCAGCC
CGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAGCTAC
CCTATGACATGGGCTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAGCACT
ATTGCCAGCGATGGAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAGGTTC
ACAATCTCTAGGGACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGA
AGACAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGCACAC
CAGCTCCCGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCA
TCACCAC

> SEQ ID NO:253; DR464(DR240-DR230)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCC
CGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAGCGCT
CACATGAGCTGGGTGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGCCTCC
ATCTACAGCGGCGGCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACA
ATCTCTAGGGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTGAAG
GCCGAGGACACTGCCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTACAGC
GACGATGATTCTCTGAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGC
CACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:254; DR465(DR240-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGC
CGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGATAGG
GAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAGCACA
ATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTTCACT
ATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTCAAG
CCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCCAAG
CCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAG
CCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:255; DR466(DR240-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGCAAGC
CGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCATGGG
CTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCTACAC
TAGGGGAAGGAGCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAATCAG
CCAAGATAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGA
GGACATCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTGGCTGC
GAGTTCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACC
ATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:256; DR467(DR240-DR233)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGCAAGC
TGGAGGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATGACAGC
GACATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGAGCACA
ATCAGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACA
ATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAG
CCAGAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTATAGC
AACTACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGAC
AGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:257; DR468(DR240-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGGCTGAGCTGTGGAGCCAGCGGCTACACTTACAGCAGCTACTGTATGGGCTG
GTTTAGGCAAGTGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGCGTGGCCGTGATCGATTCCGA
TGGCAGCACAAGCTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATCAGCAAGGA
CAACGGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGCCAGAGGACAC
AGCCATGTACTACTGCGCCGCTGATCTGGGCCACTATAGGCCTCCTTGTGGCGTG
CTGTATCTGGGCATGGATTACTGGGGCAAGGGCACACAAGTGACAGTCTCGAGC
GGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGCAAGC
CGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAGCTAC
TGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGCCGCT
CTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCACAATC
AGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAAGCCA
GAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAGTTCG
GCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:258; DR469(DR241-DR229)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGA
CGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACAC
TGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAG
CTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTC
GAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTCC
AGCCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCACTGCTTCCGGCTTCAGCTTCAGCAG
CTACCCTATGACATGGGCTAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGAATGGGTGAG
CACTATTGCCAGCGATGGAGGCAGCACAGCCTACGCTGCCAGCGTGGAGGGAAG
GTTCACAATCTCTAGGGACAATGCCAAGAGCACACTGTATCTGCAGCTGAACTCT
CTGAAGACAGAGGACACTGCCATGTACTACTGCACTAAGGGCTACGGCGATGGC

ACACCAGCTCCCGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAGCCACCATC
ACCATCACCAC

> SEQ ID NO:259; DR470(DR241-DR230)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGA
CGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACAC
TGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAG
CTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTC
GAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGC
AGCCCGGCGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCAGCAG
CGCTCACATGAGCTGGGTGAGGCAAGCCCCCGGCAAAGGAAGGGAGTGGATCGC
CTCCATCTACAGCGGCGGCGGAACATTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTT
CACAATCTCTAGGGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGCTGAACTCTCTG
AAGGCCGAGGACACTGCCATGTACTACTGCGCCACTAATAGGCTGCACTACTAC
AGCGACGATGATTCTCTGAGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTCGTCTGCT
AGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:260; DR471(DR241-DR231)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGA
CGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACAC
TGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAG
CTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTC
GAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGC
AAGCCGGCGGATCTCTGAGACTCAGCTGTACTGCCTCCGGCTTCACATTCGACGA
TAGGGAGATGAACTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGCGAGCTGGTGAG
CACAATCTCCAGCGATGGCAGCACTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGAAGGTT
CACTATCTCCCAAGATAACGCCAAGAACACAGTCTATCTGCAGATGGACTCCGTC
AAGCCAGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCGCCGACTTCATGATCGCCATCC
AAGCCCCCGGCGCTGGCTGTTGGGGACAAGGCACTCAAGTGACAGTCTCGTCTG
CTAGCCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:261; DR472(DR241-DR232)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGA
CGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACAC
TGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAG
CTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTC
GAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGCAGCGTGC
AAGCCGGAGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACAAGCTGCA
TGGGCTGGTTTAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGAGAGGCCGTGGCCACAATCT
ACACTAGGGGAAGGAGCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAAGGAAGGTTCACAA
TCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTCAAGC

CAGAGGACATCGCCATGTATAGCTGTGCTGCTGGCGGCTATAGCTGGAGCGCTG
GCTGCGAGTTCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACTGTCTCGTCTGCTAG
CCACCATCACCATCACCAC

> SEQ ID NO:262; DR473(DR241-DR233)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGA
CGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACAC
TGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAG
CTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTC
GAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGCGGAAGCGTGC
AAGCTGGAGGATCTCTGAGGCTGAGCTGCACAGCCAGCGGCTTCACTTTCGATG
ACAGCGACATGGGCTGGTATAGGCAAGCCCCCGGCAATGAGTGTGAGCTGGTGA
GCACAATCAGCAGCGACGGCTCCACTTACTACGCCGACAGCGTCAAGGGAAGGT
TCACAATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACTGTGTATCTGCAGATGAACTCTCT
GAAGCCAGAGGACACAGCCGTGTACTACTGTGCTGCCGAGCCTAGGGGCTACTA
TAGCAACTACGGCGGAAGGAGGGAGTGCAATTACTGGGGCCAAGGCACACAAG
TGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

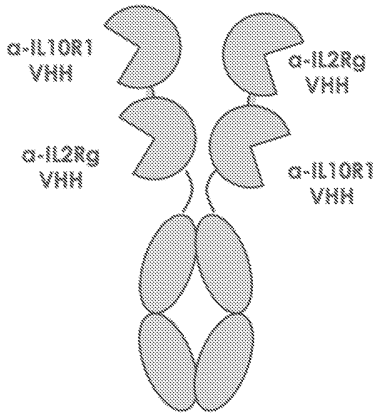
> SEQ ID NO:263; DR474(DR241-DR234)
CAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTCCAAGCCGGAGGCTCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTACTCCAACTGCAGCTACGACATGACTTG
GTATAGGCAAGCCCCCGGCAAGGAGAGGGAGTTCGTGTCCGCCATCCACAGCGA
CGGCAGCACTAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCTTCATCAGCCAAGA
TAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACTCCCTCAAGCCAGAGGACAC
TGCCATGTACTACTGCAAGACAGACCCACTGCACTGCAGAGCCCATGGCGGCAG
CTGGTATAGCGTGAGGGCCAACTACTGGGGCCAAGGCACACAAGTGACAGTCTC
GAGCGGCGGAGGATCCCAAGTGCAGCTGCAAGAGAGCGGAGGAGGAAGCGTGC
AAGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGTGGCTAGTGGCTACACTTTCAGCAG
CTACTGCATGGGCTGGTTCAGACAAGCCCCCGGCAAGGAAAGGGAAGGAGTGGC
CGCTCTGGGCGGAGGAAGCACATACTACGCTGACAGCGTGAAGGGAAGGTTCAC
AATCAGCCAAGATAACGCCAAGAACACACTGTATCTGCAGATGAACTCTCTGAA
GCCAGAGGACACAGCCATGTACTACTGTGCCGCTGCTTGGGTCGCTTGTCTGGAG
TTCGGCGGCAGCTGGTACGATCTGGCTAGGTACAAGCACTGGGGCCAAGGCACA
CAAGTGACAGTCTCGTCTGCTAGCCACCATCACCATCACCAC

【０３５０】

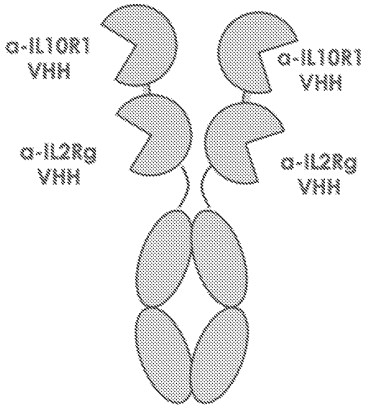
本明細書に記載される態様は、例証を目的とするだけであること、ならびに、その観点からの様々な改変または変更が、当業者に示唆され、かつ本出願の精神および範囲内、ならびに添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれるものであることが理解される。本明細書において引用される配列アクセッション番号の配列は、参照により本明細書に組み入れられる。

【図面】

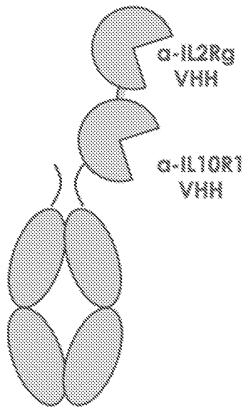
【図１Ａ】



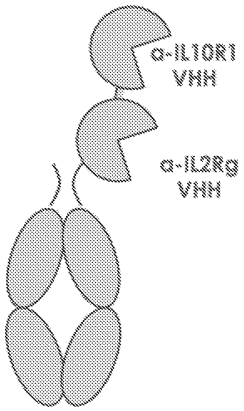
【図１Ｂ】



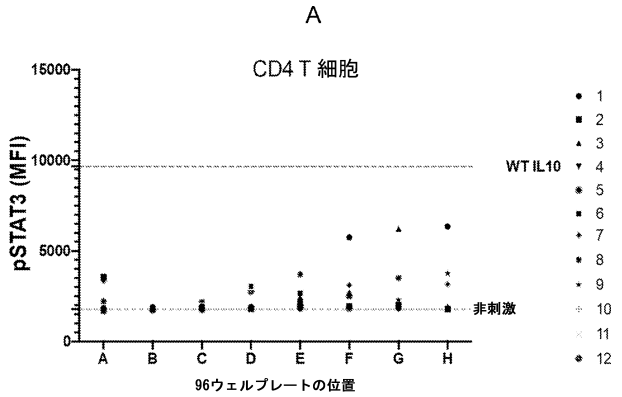
【図１Ｃ】



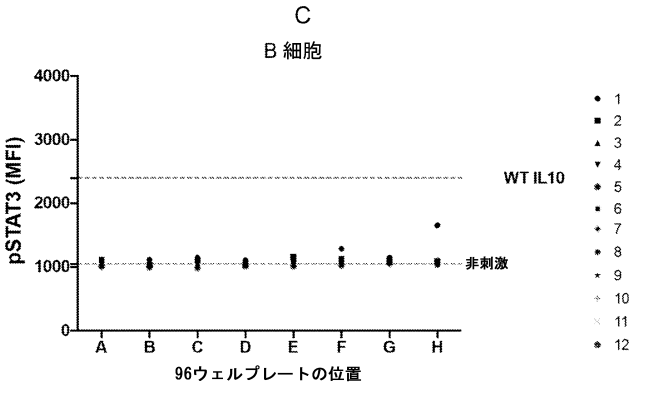
【図１Ｄ】

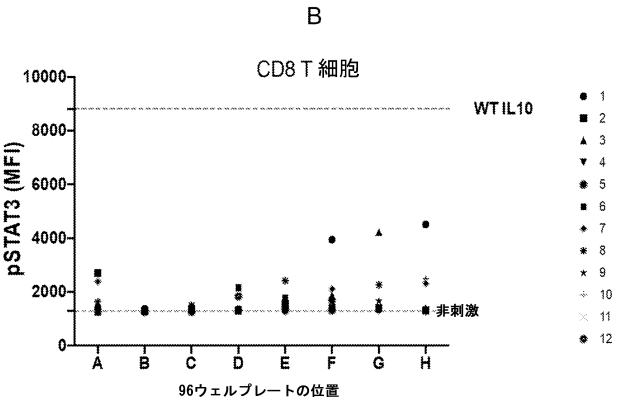


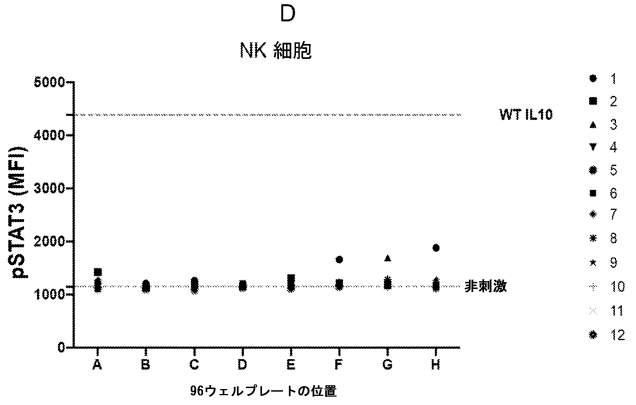
【図２－１】



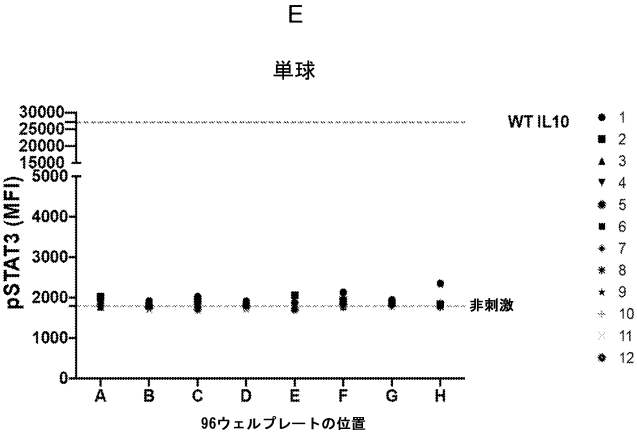
【図２－２】



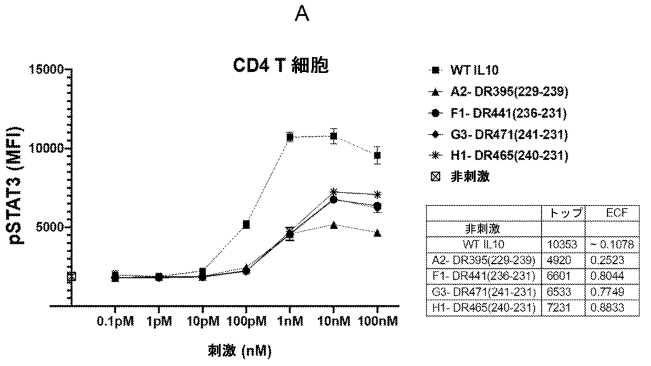




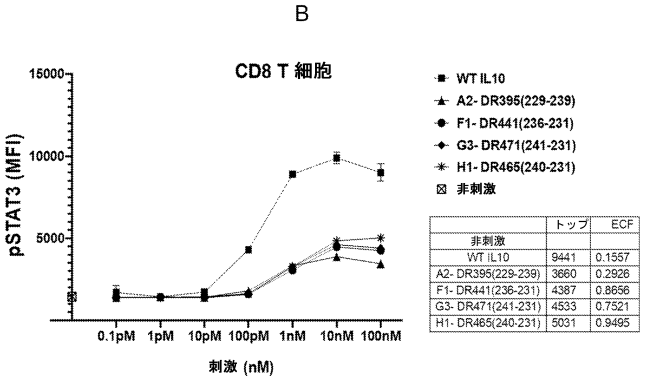
【図２－３】



【図３－１】



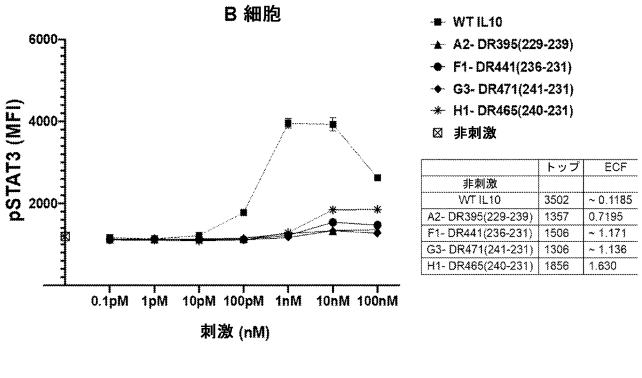
	トップ	EC50
非刺激		
WT IL10	10353	~ 0.1078
A2- DR395(229-239)	4920	0.2523
F1- DR441(236-231)	6601	0.8044
G3- DR471(241-231)	6533	0.7749
H1- DR465(240-231)	7231	0.8833



	トップ	EC50
非刺激		
WT IL10	9441	0.1557
A2- DR395(229-239)	3660	0.2926
F1- DR441(236-231)	4387	0.8656
G3- DR471(241-231)	4533	0.7521
H1- DR465(240-231)	5031	0.9495

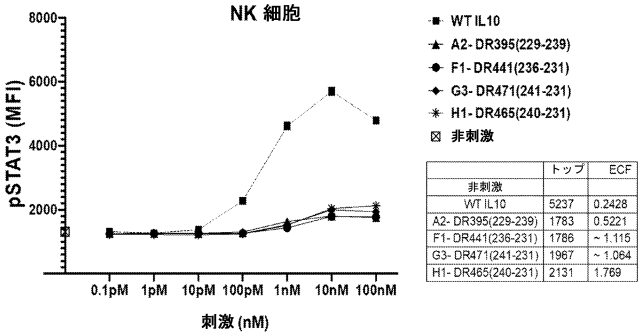
【図３－２】

C



	トップ	ECF
非刺激		
WT IL10	3502	~ 0.1185
A2- DR395(229-239)	1357	0.7195
F1- DR441(236-231)	1506	~ 1.171
G3- DR471(241-231)	1306	~ 1.136
H1- DR465(240-231)	1856	1.630

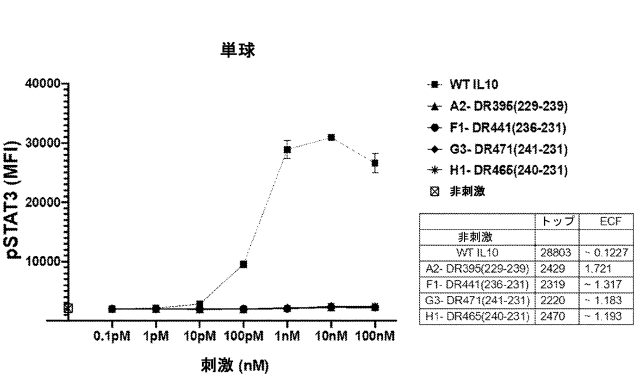
D



	トップ	ECF
非刺激		
WT IL10	5237	0.2428
A2- DR395(229-239)	1783	0.5221
F1- DR441(236-231)	1786	~ 1.115
G3- DR471(241-231)	1967	~ 1.064
H1- DR465(240-231)	2131	1.769

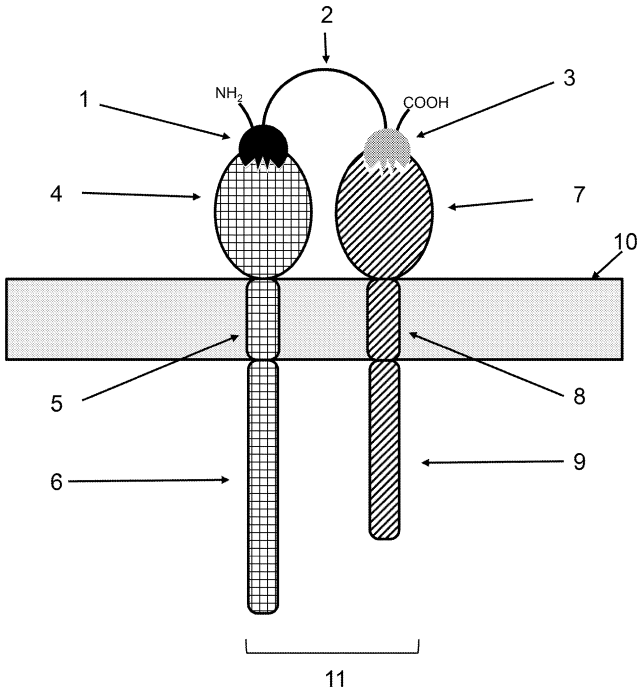
【図３－３】

E

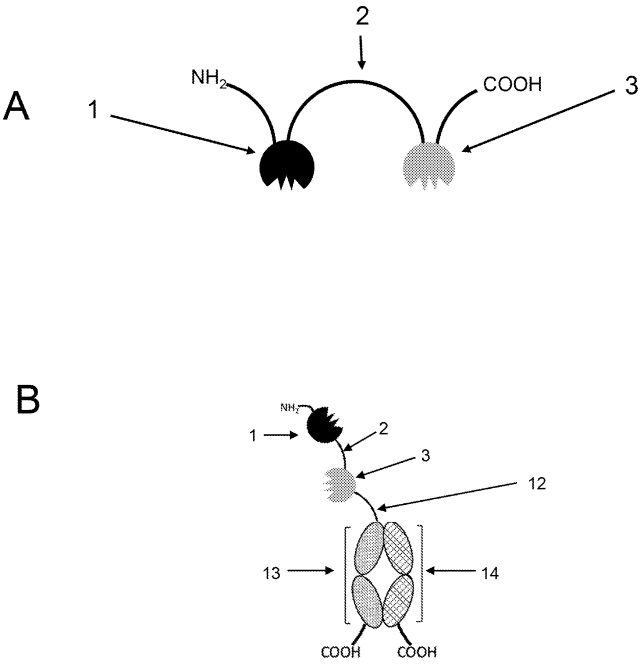


	トップ	ECF
非刺激		
WT IL10	28803	~ 0.1227
A2- DR395(229-239)	2429	1.721
F1- DR441(236-231)	2319	~ 1.317
G3- DR471(241-231)	2220	~ 1.183
H1- DR465(240-231)	2470	~ 1.193

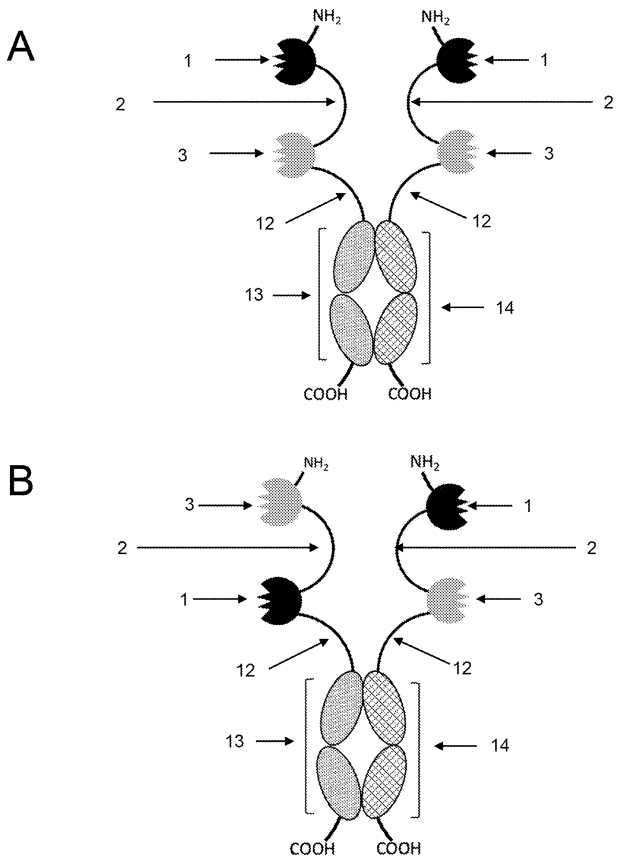
【図４】



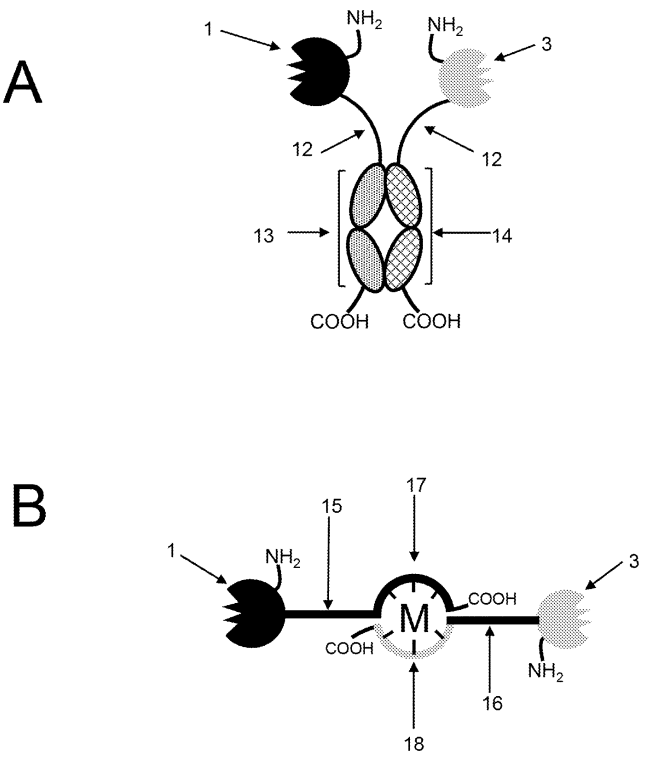
【図５】



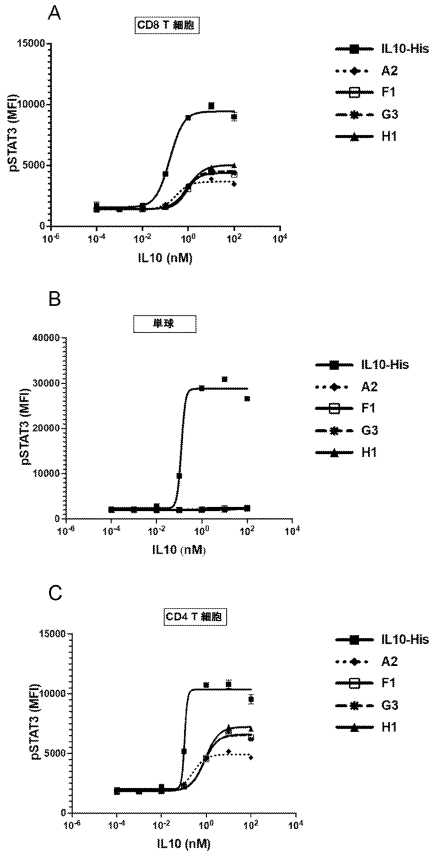
【図６】


A
B
NH2
COOH
1
2
3
12
13
14

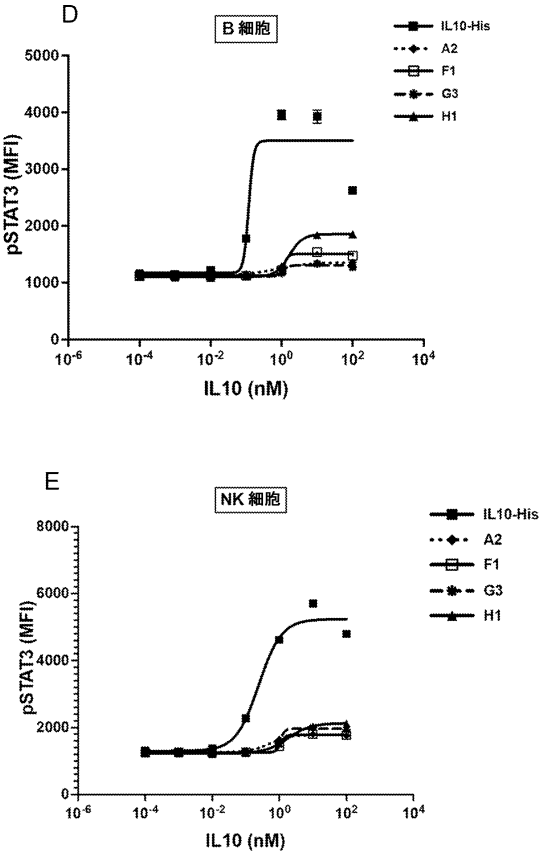
【図７】


A
B
NH2
COOH
M
1
2
3
12
13
14
15
16
17
18

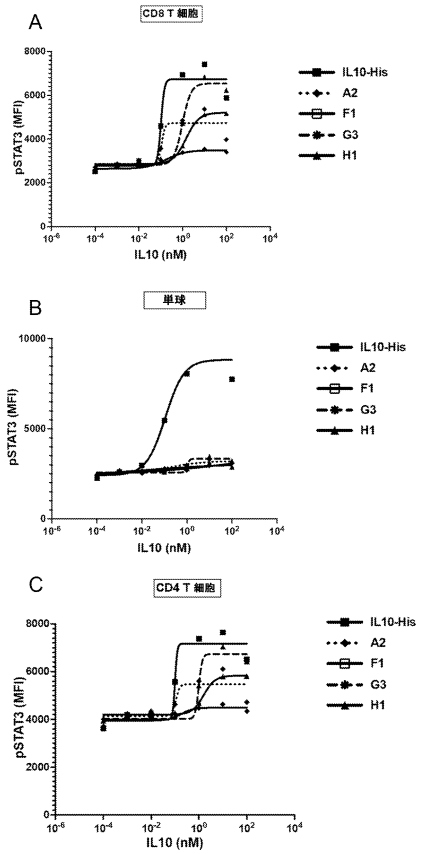
【図８－１】


A
CD8 T 細胞
B
単球
C
CD4 T 細胞
IL10-His
A2
F1
G3
H1
pSTAT3 (MFI)
IL10 (nM)

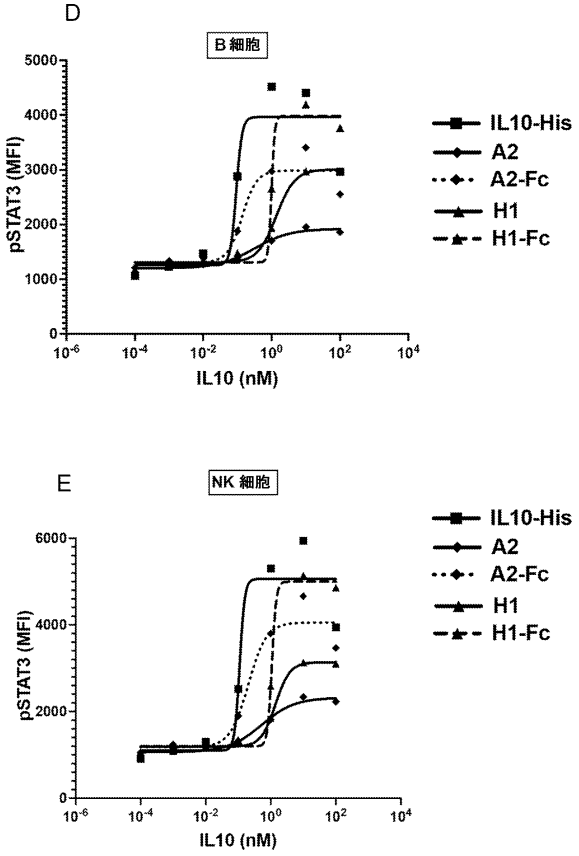
【図８－２】


D
B 細胞
E
NK 細胞
IL10-His
A2
F1
G3
H1
pSTAT3 (MFI)
IL10 (nM)

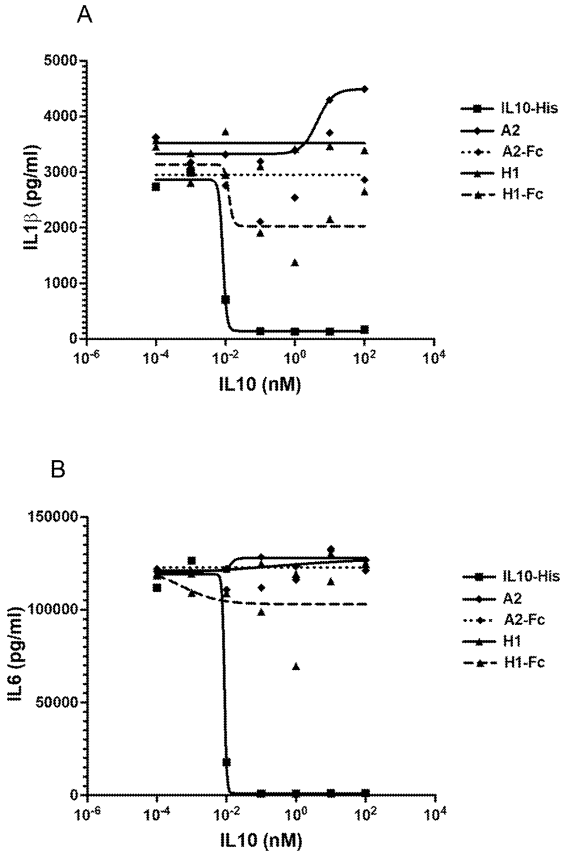
【図９－１】



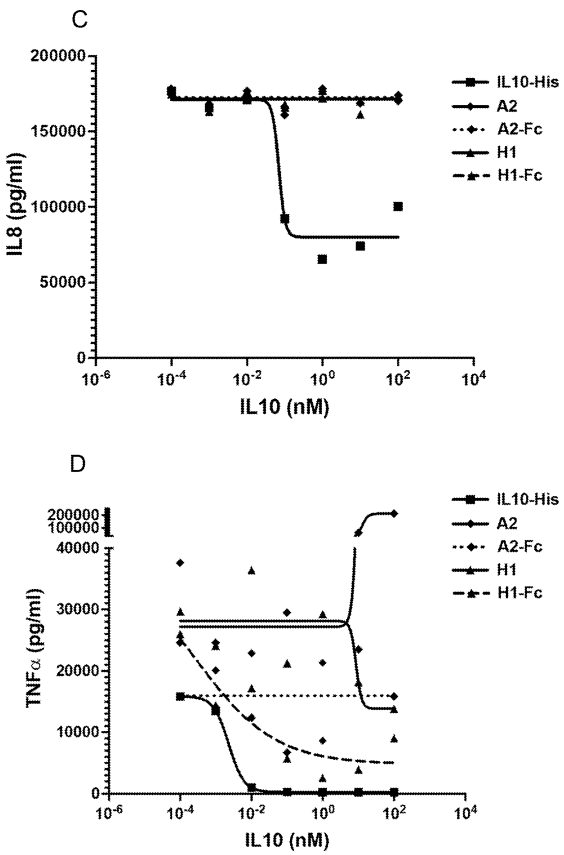
【図９－２】



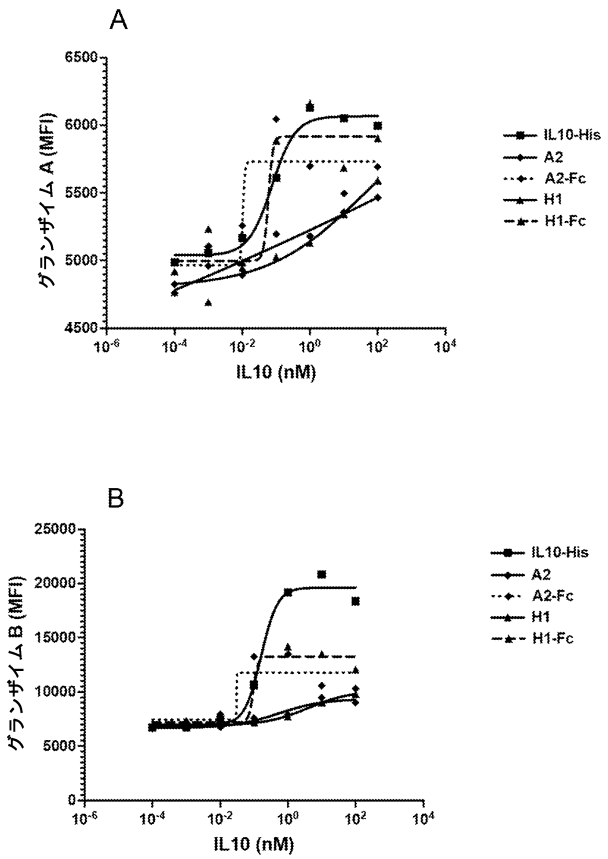
【図１０－１】



【図１０－２】



【図１１】


A
グランザイムA (MFI)
6500
6000
5500
5000
4500
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
IL10 (nM)
IL10-His
A2
A2-Fc
H1
H1-Fc
B
グランザイムB (MFI)
25000
20000
15000
10000
5000
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
IL10 (nM)
IL10-His
A2
A2-Fc
H1
H1-Fc

【手続補正書】
【提出日】令和5年10月25日(2023.10.25)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質であって、
（A）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:1またはSEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（B）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:5またはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID

NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（C）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:9またはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体が、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（D）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ

該抗IL2Rγ V_HH抗体が、

i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；

ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；

iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；

iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；

v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または

vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは

（E）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:268のアミノ

酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（F）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:21またはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む、
前記IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項２】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、
（1）SEQ ID NO:1、5、9、13、1、および21のいずれか1つの配列を有する相補性決定領域1（CDR1）；
（2）SEQ ID NO:2、6、10、14、18、および22のいずれか1つの配列を有するCDR2；ならびに

（3）SEQ ID NO:3、7、11、15、19、および23のいずれか1つの配列を有するCDR3
を含む、請求項1記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項３】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR235、DR236、DR237、DR239、DR240、およびDR241からなる群より選択される抗IL10Rα V_HH抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、請求項1または2記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項４】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR235（SEQ ID NO:4）、DR236（SEQ ID NO:8）、DR237（SEQ ID NO:12）、DR239（SEQ ID NO:16）、DR240（SEQ ID NO:20）、およびDR241（SEQ ID NO:24）のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項1～3のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項５】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、
（1）SEQ ID NO:25、29、33、37、41、および45のいずれか1つの配列を有する相補性決定領域1（CDR1）；
（2）SEQ ID NO:26、30、34、38、42、および46のいずれか1つの配列を有するCDR2；ならびに
（3）SEQ ID NO:27、31、35、39、43、および47のいずれか1つの配列を有するCDR3
を含む、請求項1～4のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項６】
前記抗IL2Rγ V_HH抗体が、DR229、DR230、DR231、DR232、DR233、およびDR234からなる群より選択される抗IL2Rγ V_HH抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、請求項1～5のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項７】
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR229（SEQ ID NO:28）、DR230（SEQ ID NO:32）、DR231（SEQ ID NO:36）、DR232（SEQ ID NO:40）、DR233（SEQ ID NO:44）、およびDR234（SEQ ID NO:48）のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項1～6のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項８】
前記抗IL10Rα V_HH抗体がN末端にあり、かつ前記抗IL2Rγ V_HH抗体がC末端にある、請求項1～7のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項９】
SEQ ID NO:49～59のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項8記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１０】
前記抗IL2Rγ V_HH抗体がN末端にあり、かつ前記抗IL10Rα V_HH抗体がC末端にある、請求項1～7のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１１】
SEQ ID NO:60および61のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%の同一性を含む、請求項10記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１２】
前記抗IL10Rα V_HH抗体と前記抗IL2Rγ V_HH抗体とが、ペプチドリンカーによってつなぎ合わされている、請求項1～11のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１３】
前記ペプチドリンカーが、1～50アミノ酸を含む、請求項12記載のIL10Rα/IL2Rγ

結合タンパク質。
【請求項１４】
SEQ ID NO:49～61または96～179のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有する配列を含み、任意でHHHHHH配列（SEQ ID NO:82）を含まない、請求項1記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１５】
Fcポリペプチドまたは Fcドメインにコンジュゲートされている、請求項1～14のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１６】
前記Fcポリペプチドまたは Fcドメインが、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来である、請求項15記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１７】
SEQ ID NO:556またはSEQ ID NO:558を含む、請求項16記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１８】
PEG化されている、請求項1～15のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項１９】
抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質であって、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来のFcポリペプチドまたは Fcドメインに連結されている、前記IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
【請求項２０】
式#1の第1のポリペプチド：
抗IL10Rα V_HH抗体-$L1_a$-UH1-Fc1 [1]
および式#2の第2のポリペプチド：
抗IL2Rγ V_HH抗体-$L2_b$-UH2-Fc2 [2]
を含む、ヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアであって、
式中、
・L1およびL2が、GSAリンカーであり、かつaおよびbが、0（不在）または1（存在）から独立して選択され；
・UH1およびUH2が各々、任意でアミノ酸置換C220S（EUナンバリング）を含む、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4上部ヒンジからなる群より独立して選択されるヒト免疫グロブリンの上部ヒンジドメインであり；
・Fc1が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc2とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、かつ
・FC2が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc1とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、ならびに
式1のポリペプチドと式2のポリペプチドとが、少なくとも1つの鎖間ジスルフィド結合によって連結され、ならびに
（A）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:1またはSEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR

3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（B）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:5またはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（C）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:9またはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むC

DR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（D）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（E）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:268のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR

3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（F）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:21またはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（G）該抗IL10Rα V_HH抗体が、
表10の一列における任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；
表10の一列における任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および
表10に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3
を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
表11または表12に列記される任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；
表11または表12に列記される任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および
表11または表12に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例

えば、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3
を含む、
前記ヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア。
【請求項２１】
請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアをコードする、単離された核酸。
【請求項２２】
請求項21記載の核酸を含む、発現ベクター。
【請求項２３】
請求項22記載のベクターを含む、単離された宿主細胞。
【請求項２４】
請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
【請求項２５】
その必要がある対象において新生物疾患を処置する方法であって、請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア、または請求項24記載の薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法。
【請求項２６】
前記対象に対する補助因子の投与をさらに含む、請求項25記載の方法。
【請求項２７】
前記補助因子が、化学療法剤、抗体、免疫チェックポイント調節因子、TIL、CAR-T細胞、および物理的方法からなる群より選択される、請求項26記載の方法。
【請求項２８】
前記新生物疾患が、腺腫、線維腫、血管腫、過形成、異型、化生、異形成、癌腫、白血病、乳がん、肉腫、白血病、リンパ腫、泌尿生殖器がん、卵巣がん、尿道がん、膀胱がん、前立腺がん、消化器がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肺がん；骨髄腫；膵臓がん；肝臓がん；腎臓がん；内分泌がん；皮膚がん；神経膠腫、神経芽腫、星細胞腫、骨髄異形成障害；子宮頸部上皮内癌；腸ポリープ症；口腔白板症；組織球症、ケロイド瘢痕を含む過剰増殖性瘢痕、呼吸器系癌、消化器系癌、泌尿生殖器系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系癌、黒色腫、腺癌、骨髄増殖性新生物、好酸球増加を伴う骨髄性およびリンパ性障害、骨髄増殖性/骨髄異形成新生物、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病および関連する前駆新生物、ならびに系統が不明瞭な急性白血病、前骨髄性白血病（APML）、急性骨髄性白血病（AML）および慢性骨髄性白血病（CML）、前駆リンパ性新生物、成熟B細胞新生物、成熟T細胞新生物、ホジキンリンパ腫、ならびに免疫不全関連リンパ増殖性障害、 B系統リンパ芽球性白血病（ALL）およびT系統ALLを含むリンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、ヘアリー細胞白血病（HLL）、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびそのバリアント、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、大型顆粒リンパ球性白血病（LGF）、ホジキン病、ならびにリード-ステンベルグ（Reed-Stemberg）病を含むが、それらに限定されない）からなる群より選択される、請求項25～27のいずれか一項記載の方法。
【請求項２９】
その必要がある対象において自己免疫性または炎症性の疾患、障害、または状態を処置する方法であって、請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク

質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア、または請求項24記載の薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法。

【請求項３０】

コルチコステロイド、ヤヌスキナーゼ阻害剤、カルシニューリン阻害剤、mTor阻害剤、IMDH阻害剤、生物製剤、ワクチン、および治療用抗体からなる群より選択される1つまたは複数の補助因子を投与する工程をさらに含む、請求項29記載の方法。

【請求項３１】

前記治療用抗体が、BLyS、CD11a、CD20、CD25、CD3、CD52、IgEIL12/IL23、IL17a、IL1β、IL4Rα、IL5、IL6R、インテグリン-α４β７、RANKL、TNFα、VEGF-A、およびVLA-4からなる群より選択されるタンパク質に結合する抗体である、請求項30記載の方法。

【請求項３２】

前記疾患、障害、または状態が、ウイルス感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染症、HTLV、臓器拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性甲状腺疾患、多発性硬化症、アレルギー、喘息、アルツハイマー病を含む神経変性疾患、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、糖尿病、軟骨炎症、関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性ライター症候群、SEA症候群、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、小関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身型関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、ライター症候群、SEA症候群、乾癬、乾癬性関節炎、皮膚炎（湿疹）、剥離性皮膚炎またはアトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、ばら色粃糠疹、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚症、角皮症、皮膚疾患、円形脱毛症、壊疽性膿皮症、白斑、類天疱瘡、蕁麻疹、汗孔角化症、関節リウマチ；脂漏性皮膚炎、日光皮膚炎；脂漏性角化症、老人性角化症、光線性角化症、光線誘発性角化症、毛包性角化症；尋常性ざ瘡；ケロイド；母斑；いぼ、コンジローマ、または尖圭コンジローマを含む疣贅、およびヒト乳頭腫ウイルス（HPV）感染症から選択される、請求項29～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項３３】

貧血を引き起こさない、請求項25～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項３４】

第1の細胞型の1つまたは複数において、第2の細胞型の1つまたは複数を上回って活性を選択的に誘導する方法であって、第1の細胞型および第2の細胞型の両方を含む細胞の集団を、請求項1～18のいずれか一項記載のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または請求項20記載のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアと接触させ、それによって、第1の細胞型の1つまたは複数において、第2の細胞型の1つまたは複数を上回って活性を選択的に誘導する工程を含む、前記方法。

【請求項３５】

前記第1の細胞型が、$CD4^+$ T細胞である、請求項34記載の方法。

【請求項３６】

前記第1の細胞型が、$CD8^+$ T細胞である、請求項34または35記載の方法。

【請求項３７】

前記第2の細胞型が、NK細胞である、請求項34～36のいずれか一項記載の方法。

【請求項３８】

前記第2の細胞型が、B細胞である、請求項34～37のいずれか一項記載の方法。

【請求項３９】

前記第2の細胞型が、単球である、請求項34～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項４０】

前記第1の細胞型が、CD4$^+$ T細胞、CD8$^+$ T細胞、B細胞、および/またはNK細胞である、請求項34記載の方法。
【請求項４１】
前記第2の細胞型が、単球である、請求項34または39記載の方法。
【請求項４２】
前記第1の細胞型の活性が、前記第2の細胞型の活性よりも少なくとも1.2倍大きい、請求項34～41のいずれか一項記載の方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１７】
いくつかの態様において、結合タンパク質は、SEQ ID NO:49～61または96～179のいずれか1つの配列に対して少なくとも90％（例えば、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、または100％）の同一性を有する配列を含み、任意でHHHHHH配列（SEQ ID NO:82）を含まない。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３４】
本局面の他の態様において、第1の細胞型の活性は、第2の細胞型の活性よりも少なくとも1.2（例えば、少なくとも1.4、1.6、1.8、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、6、8、10、12、14、16、18、または20）倍大きい。
[本発明1001]
抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質であって、
（A）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:1またはSEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3

を含む；あるいは
（B）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:5またはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（C）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:9またはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（D）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID

NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（E）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:268のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（F）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:21またはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID

NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3
を含む、
前記IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
[本発明1002]
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、
（1）SEQ ID NO:1、5、9、13、1、および21のいずれか1つの配列を有する相補性決定領域1（CDR1）；
（2）SEQ ID NO:2、6、10、14、18、および22のいずれか1つの配列を有するCDR2；ならびに
（3）SEQ ID NO:3、7、11、15、19、および23のいずれか1つの配列を有するCDR3
を含む、本発明1001のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
[本発明1003]
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR235、DR236、DR237、DR239、DR240、およびDR241からなる群より選択される抗IL10Rα V_HH抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、本発明1001または1002のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
[本発明1004]
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR235（SEQ ID NO:4）、DR236（SEQ ID NO:8）、DR237（SEQ ID NO:12）、DR239（SEQ ID NO:16）、DR240（SEQ ID NO:20）、およびDR241（SEQ ID NO:24）のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、本発明1001～1003のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
[本発明1005]
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、
（1）SEQ ID NO:25、29、33、37、41、および45のいずれか1つの配列を有する相補性決定領域1（CDR1）；
（2）SEQ ID NO:26、30、34、38、42、および46のいずれか1つの配列を有するCDR2；ならびに
（3）SEQ ID NO:27、31、35、39、43、および47のいずれか1つの配列を有するCDR3
を含む、本発明1001～1004のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
[本発明1006]
前記抗IL2Rγ V_HH抗体が、DR229、DR230、DR231、DR232、DR233、およびDR234からなる群より選択される抗IL2Rγ V_HH抗体のCDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む、本発明1001～1005のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
[本発明1007]
前記抗IL10Rα V_HH抗体が、DR229（SEQ ID NO:28）、DR230（SEQ ID NO:32）、DR231（SEQ ID NO:36）、DR232（SEQ ID NO:40）、DR233（SEQ ID NO:44）、およびDR234（SEQ ID NO:48）のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、本発明1001～1006のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。
[本発明1008]

前記抗IL10Rα V_HH抗体がN末端にあり、かつ前記抗IL2Rγ V_HH抗体がC末端にある、本発明1001～1007のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1009]

SEQ ID NO:49～59のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、本発明1008のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1010]

前記抗IL2Rγ V_HH抗体がN末端にあり、かつ前記抗IL10Rα V_HH抗体がC末端にある、本発明1001～1007のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1011]

SEQ ID NO:60および61のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%の同一性を含む、本発明1010のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1012]

前記抗IL10Rα V_HH抗体と前記抗IL2Rγ V_HH抗体とが、ペプチドリンカーによってつなぎ合わされている、本発明1001～1011のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1013]

前記ペプチドリンカーが、1～50アミノ酸を含む、本発明1012のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1014]

SEQ ID NO:49～61または96～179のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有する配列を含み、任意でHHHHHH配列を含まない、本発明1001のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1015]

FcポリペプチドまたはFcドメインにコンジュゲートされている、本発明1001～1014のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1016]

前記Fcポリペプチドまたは Fcドメインが、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来である、本発明1015のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1017]

SEQ ID NO:556またはSEQ ID NO:558を含む、本発明1016のIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1018]

PEG化されている、本発明1001～1015のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1019]

抗IL10Rα V_HH抗体および抗IL2Rγ V_HH抗体を含む、IL10RαおよびIL2Rγに特異的に結合するIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質であって、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来のFcポリペプチドまたはFcドメインに連結されている、前記IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質。

[本発明1020]

式#1の第1のポリペプチド：

抗IL10Rα V_HH抗体-$L1_a$-UH1-Fc1 [1]

および式#2の第2のポリペプチド：

抗IL2Rγ V_HH抗体-$L2_b$-UH2-Fc2 [2]

を含む、ヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアであって、式中、

・L1およびL2が、GSAリンカーであり、かつaおよびbが、0（不在）または1（存在）から独立して選択され；

・UH1およびUH2が各々、任意でアミノ酸置換C220S（EUナンバリング）を含む、I

gG1、IgG2、IgG3、およびIgG4上部ヒンジからなる群より独立して選択されるヒト免疫グロブリンの上部ヒンジドメインであり；
・Fc1が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc2とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、かつ
・FC2が、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からなる群より選択されるヒト免疫グロブリンの下部ヒンジドメイン、CH2ドメイン、およびCH3ドメインを含むポリペプチドであり、Fc1とのヘテロ二量体化を促進する1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、ならびに
式1のポリペプチドと式2のポリペプチドとが、少なくとも1つの鎖間ジスルフィド結合によって連結され、ならびに
（A）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:1またはSEQ ID NO:264のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（B）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:5またはSEQ ID NO:265のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID

NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（C）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:9またはSEQ ID NO:266のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（D）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:267のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（E）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:17またはSEQ ID NO:268のアミノ酸

配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（F）該抗IL10Rα V_HH抗体が、SEQ ID NO:21またはSEQ ID NO:269のアミノ酸配列を含む相補性決定領域1（CDR1）、SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含むCDR3を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
i）SEQ ID NO:25もしくはSEQ ID NO:270のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含むCDR3；
ii）SEQ ID NO:29もしくはSEQ ID NO:271のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含むCDR3；
iii）SEQ ID NO:33もしくはSEQ ID NO:272のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:35のアミノ酸配列を含むCDR3；
iv）SEQ ID NO:37もしくはSEQ ID NO:273のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:38のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:39のアミノ酸配列を含むCDR3；
v）SEQ ID NO:41もしくはSEQ ID NO:274のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:42のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:43のアミノ酸配列を含むCDR3；または
vi）SEQ ID NO:45もしくはSEQ ID NO:275のアミノ酸配列を含むCDR1、SEQ ID NO:46のアミノ酸配列を含むCDR2、およびSEQ ID NO:47のアミノ酸配列を含むCDR3を含む；あるいは
（G）該抗IL10Rα V_HH抗体が、
表10の一列における任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90%（例えば、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；
表10の一列における任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90%（例えば、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）の配列

同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および
表10に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3
を含み；かつ
該抗IL2Rγ V_HH抗体が、
表11または表12に列記される任意のCDR1の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR1；
表11または表12に列記される任意のCDR2の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR2；および
表11または表12に列記される任意のCDR3の配列に対して、少なくとも90％（例えば、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、もしくは100％）の配列同一性を有するか、または該配列と比べて、0、1、2、もしくは3個のアミノ酸変化、任意で保存的アミノ酸変化を有する、CDR3
を含む、
前記ヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア。
[本発明1021]
本発明1001～1018のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または本発明1020のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアをコードする、単離された核酸。
[本発明1022]
本発明1021の核酸を含む、発現ベクター。
[本発明1023]
本発明1022のベクターを含む、単離された宿主細胞。
[本発明1024]
本発明1001～1018のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または本発明1020のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペアと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。
[本発明1025]
その必要がある対象において新生物疾患を処置する方法であって、本発明1001～1018のいずれかのIL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質、または本発明1020のヘテロ二量体IL10Rα結合タンパク質/IL2Rγ結合タンパク質ペア、または本発明1024の薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法。
[本発明1026]
前記対象に対する補助因子の投与をさらに含む、本発明1025の方法。
[本発明1027]
前記補助因子が、化学療法剤、抗体、免疫チェックポイント調節因子、TIL、CAR-T細胞、および物理的方法からなる群より選択される、本発明1026の方法。
[本発明1028]
前記新生物疾患が、腺腫、線維腫、血管腫、過形成、異型、化生、異形成、癌腫、白血病、乳がん、肉腫、白血病、リンパ腫、泌尿生殖器がん、卵巣がん、尿道がん、膀胱がん、前立腺がん、消化器がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肺がん；骨髄腫；膵臓がん；肝臓がん；腎臓がん；内分泌がん；皮膚がん；神経膠腫、神経芽腫、星細胞腫、骨髄異形成障害；子宮頸部上皮内癌；腸ポリープ症；口腔白板症；組織球症、ケロイド瘢痕を含む

過剰増殖性瘢痕、呼吸器系癌、消化器系癌、泌尿生殖器系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系癌、黒色腫、腺癌、骨髄増殖性新生物、好酸球増加を伴う骨髄性およびリンパ性障害、骨髄増殖性/骨髄異形成新生物、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病および関連する前駆新生物、ならびに系統が不明瞭な急性白血病、前骨髄性白血病（ＡＰＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、前駆リンパ性新生物、成熟Ｂ細胞新生物、成熟Ｔ細胞新生物、ホジキンリンパ腫、ならびに免疫不全関連リンパ増殖性障害、Ｂ系統リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）およびＴ系統ＡＬＬを含むリンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＬＬ）、ヘアリー細胞白血病（ＨＬＬ）、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、赤芽球性白血病および急性巨核芽球性白血病、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびそのバリアント、末梢Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病/リンパ腫（ＡＴＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、大型顆粒リンパ球性白血病（ＬＧＦ）、ホジキン病、ならびにリード-ステンベルグ（Ｒｅｅｄ-Ｓｔｅｍｂｅｒｇ）病を含むが、それらに限定されない）からなる群より選択される、本発明１０２５～１０２７のいずれかの方法。

[本発明１０２９]

その必要がある対象において自己免疫性または炎症性の疾患、障害、または状態を処置する方法であって、本発明１００１～１０１８のいずれかのＩＬ１０Ｒα/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質、または本発明１０２０のヘテロ二量体ＩＬ１０Ｒα結合タンパク質/ＩＬ２Ｒγ結合タンパク質ペア、または本発明１０２４の薬学的組成物の治療的有効量を該対象に投与する工程を含む、前記方法。

[本発明１０３０]

コルチコステロイド、ヤヌスキナーゼ阻害剤、カルシニューリン阻害剤、ｍＴｏｒ阻害剤、ＩＭＤＨ阻害剤、生物製剤、ワクチン、および治療用抗体からなる群より選択される１つまたは複数の補助因子を投与する工程をさらに含む、本発明１０２９の方法。

[本発明１０３１]

前記治療用抗体が、ＢＬｙＳ、ＣＤ１１ａ、ＣＤ２０、ＣＤ２５、ＣＤ３、ＣＤ５２、ＩｇＥＩＬ１２/ＩＬ２３、ＩＬ１７ａ、ＩＬ１β、ＩＬ４Ｒα、ＩＬ５、ＩＬ６Ｒ、インテグリン-α４β７、ＲＡＮＫＬ、ＴＮＦα、ＶＥＧＦ-Ａ、およびＶＬＡ-４からなる群より選択されるタンパク質に結合する抗体である、本発明１０３０の方法。

[本発明１０３２]

前記疾患、障害、または状態が、ウイルス感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染症、ＨＴＬＶ、臓器拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性甲状腺疾患、多発性硬化症、アレルギー、喘息、アルツハイマー病を含む神経変性疾患、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病、糖尿病、軟骨炎症、関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性ライター症候群、ＳＥＡ症候群、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、小関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身型関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、ライター症候群、ＳＥＡ症候群、乾癬、乾癬性関節炎、皮膚炎（湿疹）、剥離性皮膚炎またはアトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹、ばら色粃糠疹、類乾癬、苔癬状粃糠疹、扁平苔癬、光沢苔癬、魚鱗癬様皮膚症、角皮症、皮膚疾患、円形脱毛症、壊疽性膿皮症、白斑、類天疱瘡、蕁麻疹、汗孔角化症、関節リウマチ；脂漏性皮膚炎、日光皮膚炎；脂漏性角化症、老人性角化症、光線性角化症、光線誘発性角化症、毛包性角化症；尋常性ざ瘡；ケロイド；母斑；いぼ、コンジローマ、または尖圭コンジローマを含む疣贅、およびヒト乳頭腫ウイルス（ＨＰＶ）感染症から選択される、本発明１０２９～１０３１のいずれかの方法。

[本発明１０３３]

貧血を引き起こさない、本発明１０２５～１０３２のいずれかの方法。

[本発明１０３４]

第１の細胞型の１つまたは複数において、第２の細胞型の１つまたは複数を上回って活性を選択的に誘導する方法であって、第１の細胞型および第２の細胞型の両方を含む細胞の集団を、本発明１００１～１０１８のいずれかのIL１０Rα/IL２Rγ結合タンパク質、または本発明１０２０のヘテロ二量体IL１０Rα結合タンパク質/IL２Rγ結合タンパク質ペアと接触させ、それによって、第１の細胞型の１つまたは複数において、第２の細胞型の１つまたは複数を上回って活性を選択的に誘導する工程を含む、前記方法。

[本発明１０３５]

前記第１の細胞型が、$CD4^+$ T細胞である、本発明１０３４の方法。

[本発明１０３６]

前記第１の細胞型が、$CD8^+$ T細胞である、本発明１０３４または１０３５の方法。

[本発明１０３７]

前記第２の細胞型が、NK細胞である、本発明１０３４～１０３６のいずれかの方法。

[本発明１０３８]

前記第２の細胞型が、B細胞である、本発明１０３４～１０３７のいずれかの方法。

[本発明１０３９]

前記第２の細胞型が、単球である、本発明１０３４～１０３８のいずれかの方法。

[本発明１０４０]

前記第１の細胞型が、$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、B細胞、および/またはNK細胞である、本発明１０３４の方法。

[本発明１０４１]

前記第２の細胞型が、単球である、本発明１０３４または１０３９の方法。

[本発明１０４２]

前記第１の細胞型の活性が、前記第２の細胞型の活性よりも少なくとも１.２倍大きい、本発明１０３４～１０４１のいずれかの方法。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００９８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００９８】

いくつかの態様において、IL１０Rα/IL２Rγ結合タンパク質は、DR２３５のV_HH配列、DR２３３のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:４９の配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:８２）を含まない。いくつかの態様において、IL１０Rα/IL２Rγ結合タンパク質は、DR２３５のV_HH配列、DR２３４のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:５０の配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:８２）を含まない。いくつかの態様において、IL１０Rα/IL２Rγ結合タンパク質は、DR２３６のV_HH配列、DR２３１のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:５１の配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:８２）を含まない。いくつかの態様において、IL１０Rα/IL２Rγ結合タンパク質は、DR２３６のV_HH配列、DR２３２のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:５２の配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:８２）を含まない。いくつかの態様において、IL１０Rα/IL２Rγ結合タンパク質は、DR２３６のV_HH配列、DR２３４のV_HH配列を含み、かつSEQ ID NO:５３の配列に対して少なくとも９０％（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:８２）を含まない。いくつかの態様におい

て、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR237のVHH配列、DR233のVHH配列を含み、かつSEQ ID NO:54の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:82）を含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR240のVHH配列、DR231のVHH配列を含み、かつSEQ ID NO:55の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:82）を含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR240のVHH配列、DR232のVHH配列を含み、かつSEQ ID NO:56の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:82）を含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR240のVHH配列、DR234のVHH配列を含み、かつSEQ ID NO:57の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:82）を含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR241のVHH配列、DR231のVHH配列を含み、かつSEQ ID NO:58の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:82）を含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR241のVHH配列、DR234のVHH配列を含み、かつSEQ ID NO:59の配列に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を有し、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:82）を含まない。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１０１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１０１】
いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR229のVHH配列、DR236のVHH配列、および少なくとも、SEQ ID NO:60の配列に対する少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を含み、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:82）を含まない。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、DR229のVHH配列、DR239のVHH配列、および少なくとも、SEQ ID NO:61の配列に対する少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）の同一性を含み、任意で末端のHHHHHH（SEQ ID NO:82）を含まない。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１０８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１０８】
いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、Fcポリペプチドまたは Fcドメインに連結される。いくつかの態様において、Fcポリペプチド（例えば、Fcドメインのサブユニット）またはFcドメインは、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4由来である。いくつかの態様において、IL10Rα/IL2Rγ結合タンパク質は、SEQ ID NO:49～61または96～179のいずれか1つと少なくとも90（例えば、91%、92%、93%

、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）同一であり、任意でその中のＨＨＨＨＨＨ配列（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:８２）を含まない。
【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１５７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１５７】
上部ヒンジ：
本開示のヘテロ二量体Ｆｃは、ヒト免疫グロブリン分子の上部ヒンジ領域を各々が組み込む、式［１］および［２］のポリペプチドを含むヘテロ二量体である。「上部ヒンジ」または「ＵＨ」という用語は、ヒト免疫グロブリン分子のアミノ酸残基２１６～２２０（ＥＵナンバリング）に対応するアミノ酸配列を指す。いくつかの態様において、上部ヒンジ領域は、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２、ヒトＩｇＧ３、およびヒトＩｇＧ４上部ヒンジドメインのＬＨ領域から選択される、ヒト免疫グロブリンの天然に存在する上部ヒンジ領域である。いくつかの態様において、上部ヒンジ領域は、ヒトＩｇＧ１免疫グロブリンの上部ヒンジ領域である。いくつかの態様において、上部ヒンジ領域は、五量体アミノ酸配列：ＥＰＫＳＣ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５６１）を含む、ヒトＩｇＧ１免疫グロブリンの上部ヒンジ領域である。
【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１５８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１５８】
いくつかの態様において、上部ヒンジ領域は、２２０位（ＥＵナンバリング）にペアになっていないシステイン残基を含有し、これは、典型的には、完全な免疫グロブリン分子において、軽鎖上のシステインに結合する。ヒンジドメインを含むＦｃドメインのみが用いられる場合、ヒンジドメインにおけるペアになっていないシステインは、不適切なジスルフィド結合の形成の可能性を作り出す。したがって、いくつかの態様において、２２０位のシステイン（Ｃ２２０、ＥＵナンバリングに従って番号が付けられる）は、ジスルフィド結合を促進しないアミノ酸で置換される。いくつかの態様において、Ｆｃドメインは、アミノ酸配列ＥＰＫＳＳ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:５６２）を有するＣ２２０Ｓ変異を含む。
【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１６０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１６０】
本明細書で用いられる場合、「Ｆｃ」および「Ｆｃ単量体」という用語は、Ｆｃ二量体の単量体ポリペプチドサブユニットを指定するように、本明細書において互換的に用いられる。Ｆｃは、（アミノ末端からカルボキシ末端へ）ヒト免疫グロブリン分子の下部ヒンジドメインならびにＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含む、アミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、Ｆｃ単量体は、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２、ヒトＩｇＧ３、およびヒトＩｇＧ４ヒンジドメインの、ヒト免疫グロブリン分子ドメインの下部ヒンジドメインならびにＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含む、ポリペプチドである。ｈＩｇＧ１のＣＨ２ドメインは、アミノ酸残基２３１～３４０（ＥＵナンバリング）に対応し、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ:１４として提供される。ｈＩｇＧ１のＣＨ３ドメインは、アミノ酸残基３４１～４４７（ＥＵナンバリング）に対応する。
式［１］および［２］のポリペプチドは各々、ヒト免疫グロブリンの下部ヒンジ領域を組み込む。本明細書で用いられる場合、「下部ヒンジ」または「ＬＨ」という用語は、ヒト免疫グロブリン分子のアミノ酸残基２２１～２２９（ＥＵナンバリング）に対応するアミノ

酸配列を指す。いくつかの態様において、下部ヒンジ領域は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4下部ヒンジドメインのLH領域から選択される、ヒト免疫グロブリンの天然に存在する下部ヒンジ領域である。いくつかの態様において、下部ヒンジ領域は、ヒトIgG1免疫グロブリンの下部ヒンジ領域である。いくつかの態様において、下部ヒンジ領域は、十量体アミノ酸配列：DKTHTCPPCP（SEQ ID NO:563）を含む、ヒトIgG1免疫グロブリンの下部ヒンジ領域である。

【手続補正１０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１６１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１６１】
いくつかの態様において、Fc1およびFc2は、以下のアミノ酸配列（EUナンバリングが示されている）：

```
       230        240        250        260       270
DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED

       280.       290.       300        310        320
PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK

       330        340        350        360        370
CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK

       380        390        400        410        420
GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG

       430        440       447
NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 564)
```

を有する、ヒトIgG1免疫グロブリンのアミノ酸221～447（EUナンバリング）に対応するポリペプチドに由来する。

【手続補正１１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２０３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２０３】
可動性リンカーの例には、グリシンポリマー(G)n、グリシン-アラニンポリマー、アラニン-セリンポリマー、グリシン-セリンポリマー（例えば、(GmSo)n（SEQ ID NO:565）、(GSGGS)n（SEQ ID NO:566）、(GmSoGm)n（SEQ ID NO:567）、(GmSoGmSoGm)n（SEQ ID NO:568）、(GSGGSm)n（SEQ ID NO:569）、(GSGSmG)n（SEQ ID NO:570）、および(GGGSm)n（SEQ ID NO:571）、ならびにそれらの組み合わせであり、ここで、m、n、およびoは、各々独立して、少なくとも1～20、例えば、1～18、216、3～14、4～12、5～10、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の整数から選択される）、および他の可動性リンカーが含まれる。グリシンポリマーおよびグリシン-セリンポリマーは、比較的構造化されておらず、そのため、成分間の中立のテザーとして働き得る。可動性リンカーの例は、セクションVにおいて提供される。

【手続補正１２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２０４
【補正方法】変更
【補正の内容】

【０２０４】
可動性リンカーの追加の例には、グリシンポリマー(G)n、またはグリシン-セリンポリマー（例えば、(GS)n（SEQ ID NO:572）、(GSGGS)n（SEQ ID NO:573）、(GGGS)n（SEQ ID NO:574）、および(GGGGS)n（SEQ ID NO:575）、ここで、n＝1～50、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、10～20、20～30、30～50）が含まれる。これらのリンカー配列の多量体（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、10～20、20～30、または30～50）を、一緒に連結して、2分子をコンジュゲートするために用いられ得る可動性リンカーを提供してもよい。ポリペプチドリンカーに代えて、リンカーは、化学リンカー、例えば、PEG-アルデヒドリンカーであることができる。いくつかの態様において、結合タンパク質は、N-末端アセチルトランスフェラーゼ、および例えば、アセチルCoAとの酵素反応によって、N-末端でアセチル化される。代替的に、またはN末端アセチル化に加えて、結合タンパク質は、例えば、リジンアセチルトランスフェラーゼでの酵素反応によって、1つまたは複数のリジン残基でアセチル化されることができる。例えば、Choudhary et al. (2009) Science 325 (5942):834-840を参照されたい。
【手続補正１３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２０７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２０７】
いくつかの態様において、本開示の結合タンパク質（結合タンパク質の融合タンパク質を含む）は、1つまたは複数の遷移金属キレート化ポリペプチド配列を有する融合タンパク質として発現される。そのような遷移金属キレート化ドメインの組み込みは、1986年2月11日に発行されたSmithらの米国特許第4,569,794号に記載されているように、精製固定化金属アフィニティークロマトグラフィー（IMAC）を容易にする。本開示の実践において有用な遷移金属キレート化ポリペプチドの例は、前記のSmithら、および1995年5月10日に発行されたDobeliらの米国特許第5,320,663号に記載されており、これらの全教示は、参照により本明細書に組み入れられる。本開示の実践において有用な特定の遷移金属キレート化ポリペプチドは、3～6個の連続するヒスチジン残基を含むペプチド（SEQ ID NO:576）、例えば6-ヒスチジンペプチド$(His)_6$（SEQ ID NO:82）であり、当技術分野において「Hisタグ」と頻繁に呼ばれる。
【手続補正１４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３３８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３３８】
（表２０）CD8 T細胞のpSTAT3誘導に対するIL10Ra/IL10Rg VHH二量体のリンカー長の効果

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS（SEQ ID NO:62）	Fc	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS（SEQ ID NO:62）	Fc	0.0001	7538
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS（SEQ ID NO:62）	Fc	0.001	7889
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS（SEQ ID NO:62）	Fc	0.01	7802
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS（SEQ ID NO:62）	Fc	0.1	7330
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS（SEQ ID NO:62）	Fc	1	9316
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS（SEQ ID NO:62）	Fc	10	12256

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	13188
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.0001	7207
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.001	7461
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.01	7195
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.1	6584
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	1	6495
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	10	7934
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	100	9967
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	7383
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	7742
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	7799
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	6775
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	7725
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	7486
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	6202
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	7402
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	8109
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	8114
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	7101
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	8204

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	8411
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	7905
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	7955
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	8498
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	7658
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	8156
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	7715
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	8296
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	7001
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	7059
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	7522
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	6331
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	7073
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	7872
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	8431
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	7974
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	6751
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	7840
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	7516
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	6922
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	6782

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	6479
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	7329
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	6928

【手続補正１５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３３９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３３９】
（表２１）ＣＤ４ Ｔ細胞のｐＳＴＡＴ３誘導に対するＩＬ１０Ｒａ/ＩＬ１０Ｒｇ ＶＨＨ二量体のリンカー長の効果

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	12636
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	12627
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	12526
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	11340
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	1	13578
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	10	14841
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	16045
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.0001	11924
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.001	12086
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.01	11654
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.1	9670
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	1	9591
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	10	11382
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	100	14725

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	12174
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	12882
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	12460
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	11004
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	12144
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	11846
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	9036
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	11707
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	12776
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	13621
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	10942
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	12949
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	12563
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	11613
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	13197
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	13876
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	12787
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	13577
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	12991
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	11840

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	10166
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	10704
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0013	12050
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	9547
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	11269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	12658
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	13170
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	11553
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	10291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	12805
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	11826
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	11130
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	10217
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	9972
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	11400
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	10324

【手続補正１６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４０】
（表２２）単球のpSTAT3誘導に対するIL10Ra/IL10Rg VHH二量体のリンカー長の効果

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0	4610
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	4373

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度(μM)	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	4737
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	4417
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	4808
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	1	5687
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	10	6688
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	6026
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.0001	4151
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.001	4510
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.01	4357
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.1	4277
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	1	4640
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	10	4842
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	100	4877
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	3969
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	4602
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	4425
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	4423
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	4480
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	4331
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	4139
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	4610

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度(μM)	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	4035
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	4821
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	4012
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	4432
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	4791
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	4934
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	4930
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	4217
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	4677
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	4563
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	4468
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	4752
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	4894
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	4726
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	4666
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	4821
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	4356
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	4425
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	4760
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	4879
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	4617

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	pSTAT3 (MFI)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	4610
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	4232
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	4709
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	4701
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	4694
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	4622
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	4546
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	4862

【手続補正１７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４１】
（表２３）ＣＤ８ Ｔ細胞のＩＦＮγ分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IFNγ (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0	122093
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	103635
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	112903
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	131153
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	144485
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	1	165539
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	10	156982
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	147964
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	122093

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IFNγ (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.0001	96799
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.001	99579
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.01	106757
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.1	114181
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	1	130484
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	10	133684
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	100	134443
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	101945
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	103568
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	111251
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	111247
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	122585
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	130574
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	133923
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	91703
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	105021
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	122227
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	128960
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	133736
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	142927
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	143369

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IFNγ (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	94677
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	109945
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	116978
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	121735
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	143818
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	149494
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	126891
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	95530
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	107757
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	101956
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	121526
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	141710
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	143032
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	119598
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	122093
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	90061
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	125238
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	126735
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	129834
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	147457
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	154053
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	140732

【手続補正１８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４２】
（表２４）ＣＤ８ Ｔ細胞のグランザイムＡ分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムA (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	22096
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	25929
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	27649
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	29961
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	1	29754
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	10	28484
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	100	25731
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.0001	19701
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.001	20912
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.01	22320
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.1	23735
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	1	26393
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	10	26515
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	100	27258
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	25242

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムA (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	19660
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	22316
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	22237
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	22894
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	24422
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	26020
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	27507
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	19871
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	22696
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	25887
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	26102
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	27877
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	28634
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	28383
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	20762
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	22985
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	25327
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	27132
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	28702
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	29363
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	25620

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度(μM)	グランザイムA (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	19660
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	22300
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	22652
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	26036
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	30060
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	29261
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	24800
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	25242
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	20606
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	25240
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	28085
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	29307
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	30958
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	31489
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	29905

【手続補正１９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４３】
（表２５）ＣＤ８ Ｔ細胞のグランザイムＢ分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度(μM)	グランザイムB (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	54536
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	60933

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムB (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	78976
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	108176
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	1	134135
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	10	151338
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	Fc	100	93281
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.0001	49291
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.001	45559
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.01	48088
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	0.1	55281
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	1	72656
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	10	84685
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS(SEQ ID NO:62)	his	100	94573
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	49323
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	47261
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	44212
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	54822
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	56290
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	67061
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	74310
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	49205

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムB (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	49379
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	55456
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	58033
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	80216
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	86955
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	99876
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	54496
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	50920
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	54056
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	62317
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	77563
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	89980
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	77902
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	77743
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	52639
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	45454
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	47256
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	62245
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	80475
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	83472
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	78110
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	77743

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	グランザイムB (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	68889
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	70609
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	70990
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	79349
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	111535
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	125459
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	106090

【手続補正２０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４４】
（表２６）ＣＤ８ Ｔ細胞のＩＬ-９分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-9 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	1055
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	1116
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	1162
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	1424
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	1	1782
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	10	2146
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	1926
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.0001	941
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.001	1001
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.01	1117

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-9 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.1	1338
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	1	1399
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	10	1685
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	100	1707
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	933
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	1125
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	1141
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	1066
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	1216
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	1438
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	1666
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	918
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	998
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	1072
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	1228
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	1608
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	1729
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	1882
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	951
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	1006

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-9 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	1144
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	1090
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	1436
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	1604
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	1698
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	988
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	1053
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	1007
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	1305
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	1381
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	1885
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	1700
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	1348
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	1007
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	1315
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	1391
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	1449
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	1588
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	2052
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	1965

【手続補正２１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４５】
（表２７）ＬＰＳ処理単球のＩＬ-１β分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-1β (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0	6244
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	6290
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	5571
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	5259
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	4018
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	1	3665
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	10	4143
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	6478
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.0001	6424
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.001	6644
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.01	5763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.1	6124
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	1	5354
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	10	5951
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	100	6580
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	5541
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	5549
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	5373

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-1β (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	5290
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	5801
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	5792
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	7100
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	5964
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	6266
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	5065
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	6592
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	5765
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	6707
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	8142
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	6288
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	5849
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	6103
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	4955
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	5780
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	6425
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	7844
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	6244

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-1β (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	5950
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	6200
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	4959
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	5594
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	5672
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	6017
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	6843
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	6244
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0 (LPS のみ)	6880
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	5894
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	5389
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	6018
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	5241
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	5680
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	7124
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	8781

【手続補正２２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４６】
（表２８）ＬＰＳ処理単球のＩＬ-６分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-6 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0	31269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0 (LPS のみ)	45404

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-6 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	36196
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	30932
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	27747
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	24512
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	1	21794
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	10	31465
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	44297
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.0001	39223
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.001	41699
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.01	33346
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.1	32608
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	1	24493
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	10	30616
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	100	32878
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	30458
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	31485
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	30025
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	37420
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	27897

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-6 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	33304
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	36593
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	32766
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	42398
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	19882
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	41496
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	29074
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	47742
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	50764
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	34223
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	33794
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	30119
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	27763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	26000
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	38429
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	48903
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	36784

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-6 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	46305
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	21646
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	35779
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	27065
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	29227
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	36634
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	31269
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0 (LPS のみ)	45404
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	32788
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	41119
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	37396
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	35343
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	29405
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	49333
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	55000

【手続補正２３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４７】
（表２９）ＬＰＳ処理単球のＴＮＦ-α分泌に対するＶＨＨ二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	TNF-α (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0	7455
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	6234
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	5120
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	5443

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	TNF-α (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	3960
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	1	2790
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	10	3887
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	6253
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.0001	8435
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.001	6253
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.01	5501
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.1	5631
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	1	4741
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	10	6068
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	100	7228
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	6656
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	5247
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	5400
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	7258
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	5004
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	6609
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	7923
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	7455

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	TNF-α (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	6800
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	6768
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	4996
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	5787
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	5153
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	6176
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	8029
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	7239
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	6237
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	6102
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	5731
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	5739
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	6621
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	8850
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	6786
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	7202
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	4699
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	6822

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	TNF-α (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	5620
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	6187
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	8372
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	7455
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0 (LPS のみ)	10138
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	7366
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	7535
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	8008
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	8891
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	7561
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	8465
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	10573

【手続補正２４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４８】
（表３０）LPS処理単球のIL-8分泌に対するVHH二量体の活性

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-8 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.0001	73149
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.001	68963
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.01	72977
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	0.1	69358

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-8 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	1	72648
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	10	68592
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	Fc	100	71843
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.0001	72537
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.001	69567
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.01	71836
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	0.1	67444
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	1	71572
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	10	69052
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGS (SEQ ID NO:62)	his	100	71296
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.0001	73472
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.001	69342
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.01	73018
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	0.1	69553
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	1	72874
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	10	69630
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	リンカーなし	his	100	71764
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0 (LPS のみ)	68829

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-8 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.0001	73590
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.001	69641
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.01	70913
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	0.1	69034
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	1	71858
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	10	68712
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GS	his	100	72069
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.0001	73805
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.001	69583
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.01	72588
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	0.1	68146
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	1	72922
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	10	69402
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGS (SEQ ID NO:72)	his	100	72996
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0 (LPS のみ)	68829
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.0001	72738
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.001	69165
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.01	70771
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	0.1	67136
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	1	71990

VHH1－VHH2 ID	リンカー	タグ	分子の濃度（μM）	IL-8 (pg/mL)
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	10	68600
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGGSGGGS (SEQ ID NO:577)	his	100	72121
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0	68763
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0 (LPSのみ)	68829
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.0001	73256
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.001	68734
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.01	73317
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	0.1	68370
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	1	72889
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	10	69439
hIL10Ra_VHH14－hIL2Rg_VHH19	GGSGGSGGSG (SEQ ID NO:578)	his	100	72622

【手続補正２５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
20245049230000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/012049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/395; C07K 16/28 (2022.01)
CPC - A61K 39/001119; C07K 16/2866; C07K 2317/22; C07K 2317/569 (2022.05)

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)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/187711 A1 (QUADRUCEPT BIO LIMITED) 24 September 2020 (24.09.2020) entire document	1-3, 14, 19
A	US 2017/0298149 A1 (HARPOON THERAPEUTICS INC.) 19 October 2017 (19.10.2017) entire document	1-3, 14, 19
A	US 2006/0024295 A1 (BRUNETTA) 02 February 2006 (02.02.2006) entire document	1-3, 14, 19
A	US 2012/0201746 A1 (LIU et al) 09 August 2012 (09.08.2012) entire document	1-3, 14, 19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
06 June 2022	JUN 21 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/012049

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1-4, 25-28, 49, and 96 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/012049

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-13, 15-18, 21-42
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 14, 19

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/012049

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+, Claims 1-3, 14, and 19 are drawn to an IL10Ra/IL2Ry binding protein that specifically binds to IL10Ra and IL2Ry, comprising an anti-IL10Ra VHH antibody and an anti-IL2Ry VHH antibody, wherein the anti-IL10Ra VHH antibody comprises a complementarity determining region 1 (CDR1), a CDR2, and a CDR3; and wherein the anti-IL2Ry VHH antibody comprises: i) a CDR1, a CDR2, and a CDR3; and wherein the IL10Ra/IL2Ry binding protein is linked to a Fc polypeptide or a Fc domain from an IgG1, IgG2, IgG3 or IgG4.

Group II: claim 20 is drawn to a heterodimeric IL10Ra binding protein/IL2Ry binding protein pair, the heterodimeric IL10Ra binding protein/IL2Ry binding protein pair comprising a first polypeptide of the formula #1: anti-IL10Ra VHH antibody - L1a-UH1-Fc1 [1]; and a second polypeptide of the formula #2: anti-IL2Ry VHH antibody - L2b-UH2-Fc2 [2]; wherein: L1 and L2 are GSA linkers and a and b are independently selected from 0 (absent) or 1 (present); UH1 and UH2 are each an upper hinge domain of human immunoglobulin independently selected from the group consisting of the IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4 upper hinge; Fc1 is a polypeptide comprising the lower hinge, CH2 and CH3 domains of a human immunoglobulin selected from the group consisting of IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4, comprising one or more amino acid substitutions promote heterodimerization with Fc2, and Fc2 is a polypeptide comprising the lower hinge, CH2 and CH3 domains of a human immunoglobulin selected from the group consisting of IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4, comprising one or more amino acid substitutions promote heterodimerization with Fc1, and wherein the polypeptide of formula 1 and the polypeptide of formula 2 are linked by at least one interchain disulfide bond.

The first invention of Group I+ is restricted to an anti-IL10Ra VHH antibody comprising SEQ ID NO: 96, comprising a complementarity determining region 1 (CDR1) comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 1, a CDR2 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 2, and a CDR3 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 3; and an anti-IL2Ry VHH antibody comprising: i) a CDR1 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 25, a CDR2 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 26, and a CDR3 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 27. It is believed that claims 1-3, 14, and 19 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional IL10Ra/IL2Ry binding protein(s) comprising specified sequence(s) for each additional embodiment to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected embodiment requires the selection of a single definition for each IL10Ra/IL2Ry binding protein. An exemplary election would be wherein the anti-IL10Ra VHH antibody comprises SEQ ID NO: 103, comprising a complementarity determining region 1 (CDR1) comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 1, a CDR2 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 2, and a CDR3 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 3; and wherein the anti-IL2Ry VHH antibody comprises: i) a CDR1 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 29, a CDR2 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 30, and a CDR3 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 31. Additional embodiment(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, a complementarity determining region 1 (CDR1) comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 1, a CDR2 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 2, and a CDR3 comprising an amino acid sequence of SEQ ID NO: 3, are not present in Group II; the special technical features of Group II, one or more amino acid substitutions promote heterodimerization with Fc2, are not present in Group I+.

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for IL10Ra/IL2Ry binding proteins, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of: an IL10Ra/IL2Ry binding protein that specifically binds to IL10Ra and IL2Ry, comprising an anti-IL10Ra VHH antibody and an anti-IL2Ry VHH antibody, wherein the anti-IL10Ra VHH antibody comprises a complementarity determining region 1 (CDR1), a CDR2, and a CDR3; and wherein the anti-IL2Ry VHH antibody comprises: i) a CDR1, a CDR2, and a CDR3; and wherein the IL10Ra/IL2Ry binding protein is linked to a Fc polypeptide or a Fc domain from an IgG1, IgG2, IgG3 or IgG4, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art, as disclosed by WO 2020/187711 to Quadrucept Bio Limited (hereinafter, "Quadrucept").

Specifically, Quadrucept discloses an IL10Ra/IL2Ry binding protein that specifically binds to IL10Ra and IL2Ry (a tetramer of..antibody variable domains; Para. [0012]; the polypeptide comprises one or more epitope binding sites, eg, an antibody variable domain that is capable of binding to a first epitope…IL10RA, Para. [00300]; IL2RG…second epitope, the first and second epitopes are comprised by different antigens, Para. [00300]), comprising an anti-IL10Ra VHH antibody (IL10RA, Para. [00300]; optionally any single variable domain…is a nanobody or a camelid VHH, Para. [00316]) and an anti-IL2Ry VHH antibody (IL2RG, Para. [00300]; optionally any single variable domain…is a nanobody or a camelid VHH, Para. [00316]), wherein the anti-IL10Ra VHH antibody comprises a complementarity determining region 1 (CDR1), a CDR2, and a CDR3 (antibody variable domain that is capable of binding to a first epitope…IL10RA, Para. [00300]; an antibody variable domain comprising a CDR3…such as a camelid, Para. [0078]); and wherein the anti-IL2Ry VHH antibody comprises: i) a CDR1, a CDR2, and a CDR3 (an antibody variable domain that is capable of binding to…IL2RG, Para. [00300]; an antibody variable domain comprising a CDR3…such as a camelid, Para. [0078]); and wherein the IL10Ra/IL2Ry binding protein is linked to a Fc polypeptide or a Fc domain from an IgG1, IgG2, IgG3 or IgG4 (a polypeptide comprising an antibody Fc region, Para. [0007]; CH1, CH2 and CH3 are a human…eg, a IgG1).

The inventions listed in Groups I+ and II therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*1/15 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/15		
Ｃ１２Ｎ	*1/19 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19		
Ｃ１２Ｎ	*1/21 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21		
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｐ	*31/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	*31/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*31/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18		
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*37/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08		
Ａ６１Ｐ	*11/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06		
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*17/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*17/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
		Ａ６１Ｐ	17/04		
		Ａ６１Ｐ	17/06		

(32)優先日　令和3年8月6日(2021.8.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵

(72)発明者　カステレイン ロバート
アメリカ合衆国 ９４０２５ カリフォルニア州 メンロ パーク オブライエン ドライブ １５０５ スイート ディー シンセカイン インコーポレイテッド内
(72)発明者　ビボナ サンドロ
アメリカ合衆国 ９４０２５ カリフォルニア州 メンロ パーク オブライエン ドライブ １５０５ スイート ディー シンセカイン インコーポレイテッド内
(72)発明者　ロッカム ディープティ
アメリカ合衆国 ９４０２５ カリフォルニア州 メンロ パーク オブライエン ドライブ １５０５ スイート ディー シンセカイン インコーポレイテッド内
(72)発明者　ルパルドゥス パトリック ジェイ
アメリカ合衆国 ９４０２５ カリフォルニア州 メンロ パーク オブライエン ドライブ １５０５ スイート ディー シンセカイン インコーポレイテッド内
(72)発明者　ラマダス マハラクシュミ
アメリカ合衆国 ９４０２５ カリフォルニア州 メンロ パーク オブライエン ドライブ １５０５ スイート ディー シンセカイン インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4B065　AA90Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44
4C084　AA19 MA02 NA05 ZA15 ZA16 ZA59 ZA68 ZA89 ZA96 ZB08
ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC35
4C085　AA16 BB17 CC23 EE03
4H045　AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 EA20 FA74