

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-531910
(P2016-531910A)

(43) 公表日 平成28年10月13日(2016.10.13)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 076
A 61 K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395	Z N A U 4 C 081
A 61 P 37/06 (2006.01)	A 61 P 37/06	4 C 084
A 61 K 38/00 (2006.01)	A 61 K 37/02	4 C 085
A 61 K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08	4 H 045

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-534873 (P2016-534873)	(71) 出願人	503102674 アレクシオン ファーマシューティカルズ , インコーポレイテッド アメリカ合衆国 コネチカット 06410, チェシア, ノッター ドライブ 352
(86) (22) 出願日	平成26年8月15日 (2014.8.15)	(74) 代理人	100107489 弁理士 大塙 竹志
(85) 翻訳文提出日	平成28年4月6日 (2016.4.6)	(72) 発明者	ワン, イ アメリカ合衆国 コネチカット 06525, ウッドブリッジ, アルド ドライブ 19
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/051323		
(87) 國際公開番号	W02015/023972		
(87) 國際公開日	平成27年2月19日 (2015.2.19)		
(31) 優先権主張番号	61/867,009		
(32) 優先日	平成25年8月16日 (2013.8.16)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】移植前の臓器への補体阻害剤の投与による移植拒絶の処置

(57) 【要約】

移植された臓器の生存を延長する方法、および移植された臓器の拒絶反応を予防または減弱する方法が提供される。これら的方法は、その臓器を、補体活性の阻害剤（例えば70 kDaの最大分子量、および/または10日間より短い半減期を有する補体阻害剤、例えばC R 2 - F H 融合タンパク質、または1本鎖抗C 5 抗体）と、移植の前に接觸させることを含む。その方法はまた、同種移植レシピエントに、1つまたはそれより多くの免疫抑制剤と共に補体活性の阻害剤を投与することを含む。第二補体経路阻害剤による前処置は、移植片の生存の改善、および動物における虚血・再灌流傷害の減少に有効であることが見出された。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類へ移植された臓器の生存を延長する方法であって、該方法は、補体阻害剤を移植の前に該臓器へ投与することを包含し、ここで該補体阻害剤が、70 kDa の最大分子量および／または10日未満の半減期を有する、方法。

【請求項 2】

ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類へ移植された臓器の生存を延長する方法であって、該方法は、補体阻害剤を移植の前に該臓器へ投与することを包含し、ここで該補体阻害剤が、配列番号3を含むヒトCR2-FH融合タンパク質、または配列番号27もしくは配列番号29を含む1本鎖抗体である、方法。

10

【請求項 3】

レシピエント哺乳類において移植された臓器の拒絶反応を予防または減弱する方法であって、該方法は、補体阻害剤を移植の前に該臓器へ投与することを包含し、ここで該補体阻害剤が、70 kDa の最大分子量および／または10日未満の半減期を有する、方法。

【請求項 4】

レシピエント哺乳類において移植された臓器の拒絶反応を予防または減弱する方法であって、該方法は、補体阻害剤を移植の前に該臓器へ投与することを包含し、ここで該補体阻害剤が、配列番号3を含むヒトCR2-FH融合タンパク質、または配列番号27もしくは配列番号29を含む1本鎖抗体である、方法。

20

【請求項 5】

前記拒絶反応が、超急性拒絶反応、抗体媒介性拒絶反応(AMR)または慢性拒絶反応である、請求項3または4に記載の方法。

【請求項 6】

前記補体阻害剤が、約26 kDa の分子量を有する、先行する請求項のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記補体阻害剤が、約65 kDa の分子量を有する、請求項1～5のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記レシピエント哺乳類が、移植の前にワクチン接種されていない、先行する請求項のうちのいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記レシピエント哺乳類が、移植の前に、Neisseria meningitidisに対してワクチン接種されていない、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記補体阻害剤が、前記レシピエント哺乳類への移植の前に、前記臓器から実質的に除去されている、先行する請求項のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記補体阻害剤が、配列番号3を含むヒトCR2-FH融合タンパク質である、請求項1または3に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記補体阻害剤が、1本鎖抗体である、請求項1または3に記載の方法。

【請求項 13】

前記補体阻害剤が、1本鎖抗C5抗体である、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

前記補体阻害剤が、配列番号27もしくは配列番号29を含む1本鎖抗C5抗体である、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

前記臓器が、腎臓、心臓、肺、脾臓、肝臓、脈管組織、眼、角膜、レンズ、皮膚、骨髄、筋肉、結合組織、胃腸組織、神経組織、骨、幹細胞、胰島、軟骨、肝細胞、および造血

50

細胞からなる群から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記補体阻害剤が、ドナー哺乳類から前記臓器を取り出した後でかつレシピエント動物への該臓器の移植前に、該臓器へ投与される、先行する請求項のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記補体阻害剤が、臓器調達センターで投与される、先行する請求項のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記補体阻害剤が、移植の直前に投与される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 19】

前記ドナー哺乳類およびレシピエント哺乳類がヒトである、先行する請求項のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記レシピエントが、移植後に補体阻害剤で処置されない、先行する請求項のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記補体阻害剤を前記臓器へ投与することが、前記補体阻害剤を含む溶液で、該臓器を灌流することを含む、先行する請求項のうちのいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 22】

前記補体阻害剤を前記臓器へ投与することが、前記補体阻害剤を含む溶液中に該臓器を浸漬することを含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記臓器が、0.5 から 60 時間にわたって灌流または浸漬される、請求項 21 または 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記臓器が、1 から 30 時間にわたって灌流または浸漬される、請求項 21 または 22 に記載の方法。

【請求項 25】

前記臓器が、28 時間にわたって灌流または浸漬される、請求項 21 または 22 に記載の方法。 30

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

臓器移植は、慢性臓器不全を有するほとんどの患者にとって好ましい処置である。腎臓、肝臓、肺、および心臓移植は、レシピエントがより普通の生活様式に復帰するので優れた社会復帰の機会を提供するが、潜在的なレシピエントの医学的 / 外科的適合性、ドナー不足の深刻化、および移植された臓器機能の早期不全によって、その適用は限られる。 40

【0002】

細胞、組織、および臓器の移植は一般的なものになり、そして多くの場合命を救う手法である。臓器移植は、慢性の臓器不全を有するほとんどの患者にとって好ましい処置である。拒絶反応を阻害する処置における大きな改善にも関わらず、拒絶反応は、臓器移植の成功に対する単一の最も大きな障害であり続けている。拒絶反応は、急性拒絶反応だけでなく、慢性拒絶反応も含む。移植腎の1年生存率は、死体腎移植で平均 88.3%、そして生体腎移植で平均 94.4% である。移植腎の対応する5年生存率は、63.3% および 76.5% である (OPTN / SRT Annual Report, 2002)。死体肝移植および生体肝移植の1年生存率は、80.2% および 76.5% である。対応する肝移植片5年生存率は、63.5% および 73.0% である (OPTN / SRT Annual Report, 2002)。 50

Annual Report、2002）。免疫抑制剤、特にシクロスボリンA、およびより最近ではタクロリムスの使用は、特に急性拒絶反応を予防することによって、臓器移植の成功率を劇的に改善した。上記の数字が示すように、短期および長期両方の、移植の成功率を改善する必要性が依然として存在する。腎臓および肝臓移植に関して上記の数字から分かるように、これらの移植臓器の5年生着不全率(five-year fail ure rate)は、25～35%程度である。2001年単独で、23,000人を超える患者が臓器移植を受け、そのうち約19,000人が腎臓または肝臓移植を受けた(OPTN/SRTR Annual Report、2002)。現在の技術に基づいて、これらの移植された腎臓および肝臓のうち約5,000～6,000が、5年以内に生着不全となる(fail)と推定される。これらの数は、骨髄のなど、他の移植臓器および移植組織もしくは細胞を含まない。

10

【0003】

複数の移植の型が存在する。これらは例えば、Abbasら、2000において記載されている。1つの個体から同じ個体へ移植された移植片は、自己移植片または自家移植片と呼ばれる。2つの遺伝的に同一のまたは同系の個体間で移植された移植片は、同族移植片と呼ばれる。同じ種の2つの遺伝的に異なる個体間で移植された移植片は、同種異系移植片または同種移植片と呼ばれる。異なる種の個体間で移植された移植片は、異種移植片(xenogeneic graft)または異種移植片(xenograft)と呼ばれる。同種移植片において外来性であると認識される分子は同種抗原と呼ばれ、そして異種移植片においては異種抗原と呼ばれる。同種抗原または異種抗原と反応するリンパ球または抗体は、それぞれ同種反応性、または異種反応性であると記載される。

20

【0004】

現在、米国において毎年40,000件を超える腎臓、心臓、肺、肝臓、および膵臓移植が行われている(Abbasら、2000)。他の可能性のある移植は、脈管組織、眼、角膜、レンズ、皮膚、骨髄、筋肉、結合組織、胃腸組織、神経組織、骨、幹細胞、膵島、軟骨、肝細胞、および造血細胞を含むがこれに限らない。不幸なことに、ドナーよりも多くの移植候補者が存在する。この不足を克服するために、どのように異種移植片を用いるかを学ぶ大きな努力がなされている。この分野において進歩があったが、ほとんどの移植は同種移植片である。同種異系移植は、現在異種移植(xenogeneic transplant)よりも成功する可能性が高いが、成功するために多くの障害を克服しなければならない。ドナー臓器に対してレシピエントが行ういくつかの型の免疫学的攻撃が存在し、それは同種移植片の拒絶反応をもたらし得る。これらは、超急性拒絶反応、急性血管拒絶反応(促進型液性拒絶反応およびデノボ急性液性拒絶反応を含む)、および慢性拒絶反応を含む。拒絶反応は、通常T細胞媒介の攻撃、または液性抗体攻撃の結果であるが、補体およびサイトカインの影響などの、さらなる2次的因子を含み得る。

30

【0005】

臓器移植を必要とする患者の数および利用可能なドナー臓器の数の間のますます広がるギャップは、世界中で大きな問題となっている(Parkら、2003)。抗HLA抗体を生じた個人は、免疫された、または感作されたと言われる(Gloorら、2005)。重症の抗体媒介性拒絶反応(ABMR)の発症のために、HLA感作は、臨床移植における生体ドナーからの臓器の最適な利用の大きな障壁である(Warrenら、2004)。例えば、腎移植を待つ全ての個人の50%超が、前感作された患者であり(Glotzら、2002)、複数回の輸血、以前の同種移植の失敗、または妊娠に起因する、高レベルの広く反応性の同種抗体を有する(Kupiec-Weglinski、1996)。ABMRの研究は、この型の拒絶反応は同種移植片の機能の急性または慢性のいずれかの喪失をもたらし得るという認識のために、現在移植において最も活動的な分野の1つである(Mehraら、2003)。超急性拒絶反応(HAR)または促進型液性拒絶反応(ACHR)を含むABMRの多くの症例が報告されており、それは強力な抗T細胞療法に対して抵抗性の急性同種移植片傷害、循環ドナー特異的抗体の検出、および移植片における補体成分の沈着によって特徴付けられる。循環同種抗体の増加および補体活性化を伴

40

50

うABMRは、急性拒絶反応症例の20～30%において起こり、そして細胞性拒絶反応を有する患者と比較してより悪い予後を患者にもたらす(Mauiyiediら、2002)。

【0006】

高レベルの同種抗体を示す、高度に前感作された患者は通常、即時および攻撃的なHARを患う。診療において、多大な努力および技術の著しい進歩のために、移植前のリンパ球毒性クロスマッチを得て、ドナーHLA抗原に特異的な抗体を有する感作患者を同定することによって、HARを回避し得る。しかし、ドナーHLAまたは他の非MHC内皮抗原に対する循環抗体はまた、遅延した形式の急性液性拒絶反応に関与し得、それは移植片の喪失の発生の増加と関連する(Collinsら、1999)。従って、臨床実践場面におけるABMRを模倣する、新規前感作動物モデルの開発が、そのメカニズムの研究に、および前感作宿主における同種移植片拒絶反応の管理における非常に必要な進歩へ向けた努力に有用である。

10

【0007】

高度に前感作された患者のいくらかは、抗ドナー抗体を一時的に除去するためにデザインおよび実行される、免疫吸着(Palmerら、1989; Rossら、1993; Kriaaら、1995)、プラスマフェレーシス、または静脈内免疫グロブリン(Sonnendayら、2002; Rochaら、2003)を含むものなどの介入プログラムから利益を得ることができる。しかし、その利点に加えて、前述の療法は、その効果に感受性の低い患者が存在し(Kriaaら、1995; Hakimら、1990; Giotzら、1993; Tyaniら、1994)、そしてそれらは非常に高価であり、時間がかかり、そしてリスクが高い(Salamaraら、2001)という多くの欠点を有する。さらに、これらのプロトコールの一過性および変動する効果が、その影響を限定する(Giotzら、2002; Kupinら、1991; Schweitzerら、2000)。従って、ABMRの予防におけるリスクおよびコストを抑制するための新規戦略を開発することは、移植片(例えば同種移植片)を受け取る前感作レシピエントにとって有用である。

20

【0008】

補体経路は、臓器移植における虚血・再灌流傷害において重要な役割を果たすことが公知である。移植における補体についての概説は、例えば Baldwinら、2003、およびChowduryら、2003を参照のこと。移植片の生存を改善するために、補体活性化を阻害することが提案されたが、移植の前にレシピエントを補体阻害剤で処置する必要がある、および/または古典的補体経路および補体第二経路両方の阻害、または最終補体成分(例えばMAC複合体)の阻害が必要であると考えられている。古典的補体経路および第二補体経路の両方に拮抗する補体阻害剤による虚血・再灌流傷害の処置における例は、例えばWadaら、2001およびdeVriesら、2003を参照のこと。移植された臓器に対する複数の内因性の拒絶反応メカニズムのために、その移植における全体的な治療効果を確認するために、補体阻害処置についてのより多くの研究が必要である。

30

【先行技術文献】

40

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】OPTN/SRTR Annual Report (2002). Chapter 1 of the Annual Report produced by the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) in collaboration with the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN).

【非特許文献2】Abbas AK, et al. (2000). Cellular and Molecular Immunology (4th edition), p. 363-383 (W.B. Saunders Company, New York).

【非特許文献3】Park WD et al. (2003). Am. J. Transplant 3:952-960.

【非特許文献4】Gloor (2005). Contrib. Nephrol. 146:11-21.

50

- 【非特許文献 5】Warren et al. (2004). Am. J. Transplant. 4:561-568.
- 【非特許文献 6】Glotz D, et al. (2002). Am. J. Transplant. 2:758-760.
- 【非特許文献 7】Kupiec-Weglinski (1996). Ann. Transplant. 1:34-40.
- 【非特許文献 8】Mehra et al. (2003). Curr. Opin. Cardiol. 18:153-158.
- 【非特許文献 9】Mauiyyedi et al. (2002). Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 11:609-618.
- 【非特許文献 10】Collins et al. (1999). J. Am. Soc. Nephrol. 10:2208-2214.
- 【非特許文献 11】Palmer et al. (1989). Lancet 1:10-12.
- 【非特許文献 12】Ross et al. (1993). Transplantation 55:785-789. 10
- 【非特許文献 13】Kriaa et al. (1995). Nephrol. Dial. Transplant. 10 S uppl. 6:108-110.
- 【非特許文献 14】Sonnenday et al. (2002). Transplant. Proc. 34:1614-1616.
- 【非特許文献 15】Rocha et al. (2003). Transplantation 75:1490-1495.
- 【非特許文献 16】Hakim et al. (1990). Am. J. Kidney Dis. 16:423-431.
- 【非特許文献 17】Glotz et al. (1993). Transplantation 56:335-337.
- 【非特許文献 18】Tyan et al. (1994). Transplantation 57:553-562.
- 【非特許文献 19】Salama et al. (2001). Am. J. Transplant. 1:260-269.
- 【非特許文献 20】Kupin et al. (1991). Transplantation 51:324-329. 20
- 【非特許文献 21】Schweitzer et al. (2000). Transplantation 70:1531-1536.

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0010】**

哺乳類において移植片（例えば同種移植片）の生存を延長するための方法および組成物が提供される。

【0011】

よって、1つの局面において、本発明は、ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類へ移植された臓器の生存を延長する方法、およびレシピエント哺乳類において移植された臓器の拒絶反応（例えば超急性拒絶反応、抗体媒介性拒絶反応、または慢性拒絶反応）を予防または減弱する方法を提供し、それは補体阻害剤を移植の前に臓器へ投与することを含み、ここでその補体阻害剤は、70 kDa の最大分子量および/または10日未満の半減期を有する。そのような阻害剤は、古典的補体経路または第二補体経路のいずれか、または両方の経路を介して作用し得る。本発明において使用するための特定の補体阻害剤は、例えばTT30、TT32、またはパキセリズマブ、またはエクリズマブの1本鎖バージョンなどの1本鎖抗C5抗体、またはエクリズマブのFabを含む。 30

【0012】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類へ移植され得る臓器の生存を延長する方法を提供し、それは移植の前に第二補体経路阻害剤をその臓器に投与することを含む。その臓器を、ドナー哺乳類から取り出した後であるが移植の前に、補体または終末補体の阻害剤を含む溶液と接触させ得る。1つの実施態様において、その臓器を、0.5から60時間、例えば1~30時間または28時間、その溶液で灌流またはそれに浸漬する。1つの実施態様、別の実施態様において、その溶液を除去し得、そして続いてその臓器を、補体または終末補体の阻害剤を含まない2番目の溶液で再灌流またはそれに浸漬し得る。特定の実施態様において、2番目の液体による再灌流の時間は、0.25から3時間、例えば2時間または0.5時間であり得る。灌流または再灌流を含む上記の実施態様のいずれかにおいて、その灌流または再灌流は、冷虚血の時間であり得る。 40

【0013】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類から臓器移植を受けた後のレシピエント哺乳類の生存を延長する方法を提供し、ここでその方法は、移植の前に第二補体経路阻害剤

10

20

30

40

50

を臓器に投与することを含む。

【0014】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類から臓器移植を受けた後のレシピエント哺乳類における臓器機能を改善する方法を提供し、ここでその方法は、移植の前に、第二補体経路阻害剤を臓器に投与することを含む。

【0015】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類から臓器移植を受けた後のレシピエント哺乳類において、虚血・再灌流傷害を予防または減弱する方法を提供し、ここでその方法は、移植の前に、第二補体経路阻害剤を臓器に投与することを含む。

【0016】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類から臓器移植を受けた後のレシピエント哺乳類において、超急性拒絶反応を予防または減弱する方法を提供し、ここでその方法は、移植の前に、第二補体経路阻害剤を臓器に投与することを含む。

10

【0017】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類から臓器移植を受けた後のレシピエント哺乳類において、急性移植片傷害を予防または減弱する方法を提供し、ここでその方法は、移植の前に、第二補体経路阻害剤を臓器に投与することを含む。

【0018】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類から臓器移植を受けた後のレシピエント哺乳類において、臓器移植後臓器機能障害（DGF）を予防または減弱する方法を提供し、ここでその方法は、移植の前に、第二補体経路阻害剤を臓器に投与することを含む。

20

【0019】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類から臓器移植を受けた後のレシピエント哺乳類において、抗体媒介性拒絶反応（AMR）を予防または減弱する方法を提供し、ここでその方法は、移植の前に、第二補体経路阻害剤を臓器に投与することを含む。

【0020】

別の局面において、本発明は、ドナー哺乳類から臓器移植を受けた後のレシピエント哺乳類において、慢性拒絶反応を予防または減弱する方法を提供し、ここでその方法は、移植の前に、第二補体経路阻害剤を臓器に投与することを含む。

30

【0021】

本発明の方法において使用し得る代表的な臓器は、腎臓、心臓、肺、脾臓、肝臓、脈管組織、眼、角膜、レンズ、皮膚、骨髄、筋肉、結合組織、胃腸組織、神経組織、骨、幹細胞、脾島、軟骨、肝細胞、および造血細胞を含むがこれに限らない。1つの実施態様において、その臓器は腎臓である。

【0022】

上記の実施態様のいずれかにおいて、臓器をドナー哺乳類から取り出した後、およびその臓器の保存前に、第二補体経路阻害剤をその臓器に投与し得る。別の実施態様において、その第二補体経路阻害剤を、その臓器の保存中に投与する。これらの実施態様において、その臓器の保存は、臓器の冷虚血をもたらす。ある実施態様において、臓器の保存後、そして移植前に、その第二補体経路阻害剤をその臓器に投与し得る。上記の実施態様のいずれかにおいて、その第二補体経路阻害剤を、少なくとも1つの免疫抑制剤（例えば1つまたはそれより多くの免疫抑制剤）とともに投与し得る。1つの実施態様において、その免疫抑制剤は、シクロスボリンA、タクロリムス、シロリムス、OKT3、コルチコステロイド、ダクリズマブ、バシリキシマブ、アザチオプリン（azathioprine）、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、抗T細胞抗体、シクロホスファミド、レフルノミド（leflunamide）、ブレキナル、ATG、ALG、15-デオキシスパガリン、LF15-0195、およびプレディニンおよびその組み合わせからなる群から選択される。他の実施態様において、その第二補体経路阻害剤を、少なくとも1つの古典的補体経路、第二補体経路、またはレクチン補体経路のさらなる阻害剤とともに投与する。

40

50

【 0 0 2 3 】

上記の実施態様のいずれかにおいて、そのドナー哺乳類またはレシピエント哺乳類は、ヒトである。

【 0 0 2 4 】

上記の実施態様のいずれかにおいて、その第二補体経路阻害剤は、具体的には、H因子、補体H因子関連タンパク質(CFHR)、I因子、補体受容体1(CR1)、補体受容体2(CR2)、MCP、DAF、CD59、CD55、CD46、Crry、およびC4結合タンパク質の安定性または機能を増加させる。特定の実施態様において、その補体阻害剤は、H因子融合タンパク質であり得る。さらにより特定の実施態様において、そのH因子融合タンパク質は、CR2-FH分子であり得る。ある実施態様において、そのCR2-FH分子は、CR2またはその断片を含むCR2部分、およびFHまたはその断片を含むFH部分を含み、その結果、そのCR2-FH分子は、CR2リガンドに結合することができる。そのCR2部分は、CR2の少なくとも最初の2つのN末端SCRドメインを含み得る。いくつかの実施態様において、そのCR2部分は、CR2の少なくとも最初の4つのN末端SCRドメインを含む。ある実施態様において、そのFH部分は、FHの少なくとも最初の4つのSCRドメイン、またはFHの少なくとも最初の5つのSCRドメインを含む。特定の実施態様において、そのCR2-FH分子は、2つまたはそれより多くのFH部分を含み得る。いくつかの実施態様において、そのCR2部分は、CR2の最初の2つのN末端SCRドメインを含み、そしてそのFH部分は、FHの最初の4つのSCRドメインを含み、一方他のものにおいては、そのCR2部分は、CR2の最初の4つのN末端SCRドメインを含み、そしてそのFH部分は、FHの最初の5つのSCRドメインを含む。他の実施態様において、そのCR2部分は、配列番号1のアミノ酸23から271を含み、そしてそのFH部分は、配列番号2のアミノ酸21から320を含む。

10

20

30

【 0 0 2 5 】

またさらなる局面において、本発明は、ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類に移植される臓器の生存を延長する方法、およびレシピエント哺乳類における移植された臓器の拒絶反応（例えば超急性拒絶反応、抗体媒介性拒絶反応、または慢性拒絶反応）を予防または減弱する方法を含み、それは移植の前に、補体阻害剤を臓器に投与することを含み、ここでその補体阻害剤は、70kDaの最大分子量および/または10日未満の半減期を有する。そのような阻害剤は、古典的または第二補体経路のいずれか、または両方の経路を通じて作用し得る。本発明において使用するための特定の補体阻害剤は、例えばTT30、TT32、または1本鎖抗C5抗体、例えばパキセリズマブまたはエクリズマブの1本鎖バージョン、またはエクリズマブのFabを含む。

40

【 0 0 2 6 】

適当な補体阻害剤は、典型的には70kDa未満、69kDa未満、68kDa未満、67kDa未満、66kDa未満、65kDa未満、64kDa未満、63kDa未満、62kDa未満、61kDa未満、60kDa未満、59kDa未満、58kDa未満、57kDa未満、56kDa未満、55kDa未満、54kDa未満、53kDa未満、52kDa未満、51kDa未満、50kDa未満、49kDa未満、48kDa未満、47kDa未満、46kDa未満、45kDa未満、43kDa未満、42kDa未満、41kDa未満、40kDa未満、39kDa未満、38kDa未満、37kDa未満、36kDa未満、35kDa未満、34kDa未満、33kDa未満、32kDa未満、31kDa未満、30kDa未満、29kDa未満、28kDa未満、27kDa未満、26kDa未満、25kDa未満、24kDa未満、23kDa未満、22kDa未満、21kDa未満、20kDa未満、または19kDa未満の分子量を有する。1つの実施態様において、その補体阻害剤は、約64～66kDaの分子量を有する。別の実施態様において、その補体阻害剤は、約65kDaの分子量を有する。別の実施態様において、その補体阻害剤は、約26～27kDaの分子量を有する。別の実施態様において、その補体阻害剤は、約26kDaの分子量を有する。特定の実施態様において、その補体阻害

50

剤は、約 26.28 kDa または 26.25 kDa の分子量を有する。

【0027】

さらに、適当な補体阻害剤は、10日、9.5日、9日、8.5日、8日、7.5日、7日、6.5日、6日、5.5日、5日、4.5日、4日、3.5日、または3日未満の半減期を有し得る。1つの実施態様において、その補体阻害剤は、短い半減期（例えば10日未満）を有し、そしてレシピエント哺乳類への移植の前に、実質的に臓器から除去される。

【0028】

特定の実施態様において、その補体阻害剤は、70 kDa の最大分子量および10日より短い半減期の両方を有する。

10

【0029】

70 kDa の最大分子量および／または10日未満の半減期を有する補体阻害剤は、その臓器により容易に浸透し、そしてドナー臓器における補体の活性化を遮断し得るので、有利である。しかし、その低分子量および／または短い半減期のために、それらは実質的に移植の前に臓器から除去され、それによってレシピエントの感染に対する（again）自然免疫反応への影響を最小限にする。移植レシピエントは、典型的には移植後に免疫抑制的な処置を受け、そして従って感染のリスクがあるので、これは特に重要である。ドナー臓器からの補体阻害剤の除去はさらに、レシピエントが、ドナー臓器を受け取る前に、Neisseria meningitidis (meningitidis) のワクチン接種を前もって受ける必要がないので、有利である。

20

【0030】

1つの実施態様において、その補体阻害剤は、補体 H 因子 (CFH) の補体阻害ドメインに連結した補体受容体 2 (CR2) 断片を含む融合タンパク質である。別の実施態様において、その補体阻害剤は、配列番号 3 を含むヒト CR2 - FH 融合タンパク質である。特定の実施態様において、その補体阻害剤は、TT30 (ALXN1102 としても公知である) である。

30

【0031】

別の実施態様において、その補体阻害剤は、1本鎖抗体、例えば1本鎖抗 C5 抗体である。1つの実施態様において、その1本鎖抗 C5 は、配列番号 27 を含む。別の実施態様において、その1本鎖抗 C5 は、配列番号 29 を含む。特定の実施態様において、その1本鎖抗 C5 抗体は、エクリズマブの1本鎖バージョンである。別の特定の実施態様において、その1本鎖抗 C5 抗体は、パキセリズマブである。

【0032】

別の実施態様において、その補体阻害剤は、抗 C5 抗体エクリズマブの重鎖の VH1 - CH1 (配列番号 30) および軽鎖の VL - CL (配列番号 31) を含む Fab である。

【0033】

1つの実施態様において、その抗 C5 抗体は、エクリズマブの重鎖および軽鎖相補性決定領域 (CDR) または可変領域 (VR) を含む。別の実施態様において、その抗 C5 抗体は、配列番号 1 で記載されるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。別の実施態様において、その抗 C5 抗体は、配列番号 2 で記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。別の実施態様において、その抗 C5 抗体は、それぞれ配列番号 1 および 2 で記載されるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖を含む。

40

【0034】

その補体阻害剤を、移植の前に（例えばその臓器をドナー哺乳類から取り出した後、およびその臓器をレシピエント哺乳類へ移植する前に）、その臓器へ投与する。1つの実施態様において、その補体阻害剤を、臓器調達センターで投与する。別の実施態様において、その補体阻害剤を、移植の直前に、例えば移植前の数時間または数分以内に、「バックテーブル (back table)」での手技において投与する。

【0035】

その補体阻害剤を、あらゆる適当な技術によって臓器に投与し得る。1つの実施態様に

50

おいて、その補体阻害剤を含む溶液で臓器を灌流することによって、その補体阻害剤を臓器に投与する。別の実施態様において、その臓器を、補体阻害剤を含む溶液中に浸す。1つの実施態様において、その臓器を、補体阻害剤を含む溶液で、0.5から60時間、または1時間から30時間（例えば30分、35分、40分、45分、50分、55分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、3.5時間、4時間、4.5時間、5時間、5.5時間、6時間、6.5時間、7時間、7.5時間、8時間、8.5時間、9時間、9.5時間、10時間、10.5時間、11時間、11.5時間、12時間、12.5時間、13時間、13.5時間、14時間、14.5時間、15時間、15.5時間、16時間、16.5時間、17時間、17.5時間、18時間、18.5時間、19時間、19.5時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、25時間、26時間、27時間、28時間、29時間、または30時間）、灌流またはそれに浸漬する。

10

【0036】

1つの実施態様において、レシピエント哺乳類は、移植の前にワクチン接種（例えば*Neisseria meningitidis* (*meningitidis*)）に対して）しない。別の実施態様において、そのレシピエントを、移植後に補体阻害剤で処置しない。

【0037】

本発明の方法で使用し得る代表的な臓器は、腎臓、心臓、肺、脾臓、肝臓、脈管組織、眼、角膜、レンズ、皮膚、骨髄、筋肉、結合組織、胃腸組織、神経組織、骨、幹細胞、胰島、軟骨、肝細胞、および造血細胞を含むがこれに限らない。

20

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】図1は、代表的なCR2-FH発現プラスミドおよびCR2-FHタンパク質の概略図を提供する。CR2-FH発現プラスミドに関して、kはKozak配列を指し、5はCD5シグナルペプチドを指し、1は任意選択のリンカーを指し、sは終止コドンおよびポリAシグナルを指す。CR2-FHタンパク質（シグナルペプチド有りまたは無し）に関して、5はCD5シグナルペプチドを指し、1は任意選択のリンカーを指す。

【図2】図2は、ヒトCR2のアミノ酸配列（配列番号1）およびヒトH因子のアミノ酸配列（配列番号2）を提供する。

30

【図3】図3は、代表的なヒトCR2-FH融合タンパク質のアミノ酸配列（配列番号3）およびヒトCR2-FH融合タンパク質をコードする代表的なポリヌクレオチド配列（配列番号4）を提供する。

30

【図4】図4～6は、本明細書中で記載されるCR2-FH分子の代表的なアミノ酸配列（配列番号5～10）を提供する。「nnnn」は、任意選択のリンカーを示す。

40

【図5】図4～6は、本明細書中で記載されるCR2-FH分子の代表的なアミノ酸配列（配列番号5～10）を提供する。「nnnn」は、任意選択のリンカーを示す。

40

【図6】図4～6は、本明細書中で記載されるCR2-FH分子の代表的なアミノ酸配列（配列番号5～10）を提供する。「nnnn」は、任意選択のリンカーを示す。

【図7】図7は、本明細書中で記載されるシグナルペプチド（signaling peptide）の代表的なアミノ酸配列（配列番号11、13、および25）、およびそのシグナルペプチドをコードする代表的なポリヌクレオチド配列（配列番号12、14、および26）を提供する。

【図8】図8は、マウスCR2のアミノ酸配列（配列番号15）およびマウスH因子のアミノ酸配列（配列番号16）を提供する。

40

【図9】図9は、代表的なマウスCR2-FH融合タンパク質のアミノ酸配列（配列番号17）およびマウスCR2-FHおよびシグナルペプチドをコードする代表的なポリヌクレオチド配列（配列番号18）を提供する。

【図10】図10は、CR2NLFFFH、リンカー配列無しにCR2部分および2つのFH部分を含むマウスCR2-FH融合タンパク質の代表的なDNA配列（配列番号19

50

)を提供する。

【図11】図11は、C R 2 L F H F H、リンカー配列を介して2つのF H部分と連結したC R 2部分を含むマウスC R 2 - F H融合タンパク質の代表的なDNA配列(配列番号20)を提供する。

【図12】図12は、代表的なヒトC R 2 - F H融合タンパク質(ヒトC R 2 - f HまたはC R 2 f Hと呼ばれる)のアミノ酸配列(配列番号21)、およびヒトC R 2 - f Hおよびシグナルペプチドをコードする代表的なポリヌクレオチド配列(配列番号22)を提供する。シグナルペプチドをコードする配列に下線を引く。

【図13】図13は、2つのF H部分を含むヒトC R 2 - F H融合タンパク質(ヒトC R 2 - F H 2またはヒトC R 2 f H 2と呼ばれる)の代表的なアミノ酸配列(配列番号23)、およびヒトC R 2 - F H 2およびシグナルペプチドをコードする代表的なポリヌクレオチド配列(配列番号24)を提供する。シグナルペプチドをコードする配列に下線を引く。

【図14】図14は、インビトロ赤血球溶血アッセイにおける、抗ラットC 5モノクローナル抗体(18A10)による古典的補体経路の阻害、およびh T T 3 0(ヒトC R 2 - F H)による第二補体経路の阻害を示す。

【図15】図15は、ラット腎移植の代表的な方法を提供する。補体阻害剤(例えば抗C 5 m A bまたはh T T 3 0)またはコントロールを使用して、移植の前に腎臓を処置した。

【図16】図16は、補体阻害剤の前処置(抗C 5 m A bまたはh T T 3 0のいずれか)ありまたはなしの腎移植後の動物の生存パーセンテージを示す。

【図17A】図17は、補体阻害剤の前処置(抗C 5 m A bまたはh T T 3 0のいずれか)ありまたはなしの、移植後3日目における、レシピエント動物の血中クレアチニン(17B)およびB U N(17A)レベルを示す。

【図17B】図17は、補体阻害剤の前処置(抗C 5 m A bまたはh T T 3 0のいずれか)ありまたはなしの、移植後3日目における、レシピエント動物の血中クレアチニン(17B)およびB U N(17A)レベルを示す。

【図18】図18は、正常動物および補体阻害剤前処置(抗C 5 m A bまたはh T T 3 0のいずれか)動物の、移植後3日目または21日目における移植腎臓の組織学的画像を示す。

【図19A】図19Aは、実験手順、すなわち移植直前のT T 3 0による臓器灌流を示す概略図である。

【図19B】図19Bは、T T 3 0または18A10を、移植前に臓器に投与した場合のレシピエントマウスの生存バーセントを示すグラフである。

【図20】図20は、ドナー臓器をT T 3 0で2回灌流した場合の、ラット腎臓ライセットのC 3濃度を示すグラフである。

【図21】図21は、1本鎖パキセリズマブの配列を示す概略図である。図21に示すように、1本鎖エクリズマブおよび1本鎖パキセリズマブは、位置38で異なる(すなわち、1本鎖エクリズマブは位置38にグルタミン残基を有し、一方パキセリズマブは位置38にアルギニン残基を有する)。

【図22】図22は、1本鎖エクリズマブの配列を示す概略図である。図21に示すように、1本鎖エクリズマブおよび1本鎖パキセリズマブは、位置38で異なる(すなわち、1本鎖エクリズマブは位置38にグルタミン残基を有し、一方パキセリズマブは位置38にアルギニン残基を有する)。

【図23】図23は、C R 2部分およびH因子部分を区別する、T T 3 0の配列を示す概略図である。

【図24】図24は、H因子(白)およびC R 2(黒)と関連した、T T 3 0のS C Rドメインの概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0039】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用する場合、「臓器」という用語は、移植のためのあらゆる細胞、組織、または臓器を指す。代表的な臓器は、腎臓、心臓、肺、臍臓、肝臓、脈管組織、眼、角膜、レンズ、皮膚、骨髄、筋肉、結合組織、胃腸組織、神経組織、骨、幹細胞、臍島、軟骨、肝細胞、および造血細胞を含むがこれに限らない。特定の実施態様において、その臓器は腎臓である。

【0040】

本明細書中で使用する場合、「移植」という用語は、ヒトまたは非ヒト動物レシピエントにおける臓器の置き換えを指す。置き換える目的は、宿主の病気の臓器または組織を取り除き、そしてそれをドナー由来の健常臓器または組織で置き換えることである。ドナーおよびレシピエントが同じ種である場合、その移植は同種移植として公知である。ドナーおよびレシピエントが異なる種である場合、その移植は異種移植として公知である。移植のために必要な技術は様々であり、そして大部分移植される臓器の性質に依存する。治療様式としての移植の成功は、多くの可能性のある生理学的アウトカムに依存する。

10

【0041】

本明細書中で使用する場合、「灌流」という用語は、特定の臓器または体の領域に流体を通過させることを指す。言い換えると、灌流または「灌流する」ことは、流体を血管または他の天然の経路を通じて循環させることによって、臓器、組織に流体を供給することを指す。臓器および組織を灌流する技術は当該分野で周知であり、そして国際特許出願WO 2011/002926、および米国特許第5,723,282号および同第5,699,793号において開示され、それらはどちらも本明細書中でその全体が参考文献に組み込まれる。

20

【0042】

本明細書中で使用する場合、「溶液」という用語は、補体阻害剤を含み得るあらゆる液体を指す。

【0043】

本明細書中で使用する場合、「減弱する」および「予防する」という用語は、統計学的に有意な量での減少を指す。例えば、1つの実施態様において、減弱することまたは予防することは、拒絶反応を部分的にまたは完全に阻害することのいずれかを指す。1つの実施態様において、「減弱する」は、参照レベルと比較して、少なくとも10%減少すること、例えば参照サンプルと比較して少なくとも約15%、または少なくとも約20%、または少なくとも約25%、または少なくとも約30%、または少なくとも約35%、または少なくとも約40%、または少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%、または100%までおよび100%の減少を含む減少、または参照レベルと比較して10~100%の間のあらゆる減少を意味する。

30

【0044】

本明細書中で使用する場合、「延長する」という用語は、統計学的に有意な量での増加を指す。例えば、1つの実施態様において、移植片の生存の延長は、移植片の生存を、例えば参照レベルと比較して少なくとも10%増加すること、例えば参照サンプルと比較して少なくとも約15%、または少なくとも約20%、または少なくとも約25%、または少なくとも約30%、または少なくとも約35%、または少なくとも約40%、または少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%、または100%までおよび100%の増加を含む減少(decrease)、または参照レベルと比較して10~100%の間のあらゆる増加を指す。

40

【0045】

50

本明細書中で使用する場合、疾患または障害を「処置」または「処置すること」という用語は、疾患または障害、または疾患または障害の症状を緩和する、改善する、安定化する、逆転する、遅くする、遅延させる、予防する、減じる、または除去するために、または疾患または障害の進行、または疾患または障害の症状を遅らせる、または止めるために、1つまたはそれより多くの補体阻害剤を、他の治療薬ありまたは無しで投与することと定義される。「有効な量」は、上記で定義したように、疾患または障害を処置するために十分な量である。

【0046】

「個体」は、脊椎動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトである。哺乳類は、家畜、スポーツ動物、ペット、靈長類、マウスおよびラットを含むがこれに限らない。いくつかの実施態様において、その個体はヒトである。いくつかの実施態様において、その個体は、ヒト以外の個体である。いくつかの実施態様において、その個体は、第二補体経路が関係する疾患の研究のための動物モデルである。処置を受けることができる個体は、現在無症候性であるが、後に症候性黄斑変性関連障害を発症するリスクのある個体を含む。例えば、ヒト個体は、そのような疾患を経験したことがある近親者を有する個体、および遺伝的または生化学的マーカーの分析によって、生化学的方法によって、またはT細胞増殖アッセイなどの他のアッセイによって、そのリスクが決定された個体を含む。いくつかの実施態様において、その個体は、第二補体経路が関係する疾患（例えば加齢黄斑変性）を発症しやすいことを示す、FH遺伝子の変異または多形を有する人である。いくつかの実施態様において、その個体は、FHの野生型ハプロタイプまたは保護ハプロタイプを有する。FHの異なる多形が、米国特許公開第20070020647号において開示されており、それは本明細書中でその全体が組み込まれる。

10

20

30

40

【0047】

拒絶反応

本明細書中で使用する場合、「拒絶反応」という用語は、臓器の正常な機能を損傷または破壊するのに十分な、臓器移植レシピエントの免疫反応が、移植された臓器、細胞または組織に対して惹起する過程または複数の過程を指す。その免疫系の反応は、特異的（抗体およびT細胞依存性）または非特異的（食作用性、補体依存性等）メカニズム、または両方が関与し得る。

【0048】

「超急性拒絶反応」は、移植後数分から数時間以内に起こり、そしてそれは移植された組織抗原に対して前もって作られ抗体のために起こる。それは移植片脈管構造の出血および血栓性閉塞によって特徴付けられる。抗体の内皮への結合は補体を活性化し、そして抗体および補体は移植片内皮に多くの変化を誘導して、それが血管内血栓症を促進し、そして血管の閉塞をもたらし、結果として移植された臓器は不可逆的な虚血性の損傷を受ける（Abbasら、2000）。超急性拒絶反応は多くの場合、既存のIgM同種抗体、例えば赤血球に発現するABO血液型抗原に対する抗体によって媒介される。天然の抗体によって媒介されるこの型の拒絶反応は、異種移植の拒絶反応の主な理由である。同種移植は通常ドナーおよびレシピエントのABO型を一致させるように選択するので、天然のIgM抗体による超急性拒絶反応は、同種移植片ではもはや大きな問題ではない。通常外来性MHC分子などのタンパク質同種抗原に対して、または血管内皮細胞に発現する同種抗原に対するIgG抗体によって媒介される、ABO一致同種移植片の超急性拒絶反応は依然として起こり得る。そのような抗体は、輸血、以前の移植、または複数回の妊娠による、同種抗原への以前の曝露の結果として生じ得る（この以前の曝露を、「前感作」と呼ぶ、Abbasら、2000）。

50

【0049】

「急性拒絶反応」は、通常移植の最初の週の後に始まる、T細胞、マクロファージ、および抗体によって媒介される血管および実質の傷害の過程である（Abbasら、2001）。血管内皮細胞および実質細胞に存在する、MHC分子を含む同種抗原に反応することによって、急性拒絶反応においてTリンパ球が中心的な役割を果たす。活性化T細胞が

50

、移植片細胞の直接的な溶解を引き起こす、または壞死を引き起こす炎症性細胞をリクルートおよび活性化するサイトカインを産生する。C D 4⁺細胞およびC D 8⁺細胞の両方が、急性拒絶反応に寄与し得る。移植片における同種細胞の破壊は高度に特異的であり、C D 8⁺細胞傷害性Tリンパ球による殺滅の特徴である(Abb a sら、2 0 0 0)。C D 4⁺T細胞は、サイトカインを分泌し、そして移植片における遅延型過敏様の反応を誘導することによって、急性移植片拒絶反応の媒介において重要であり得、C D 4⁺T細胞が急性拒絶反応を媒介するために十分であることを示すいくつかの証拠が入手可能である(Abb a sら、2 0 0 0)。抗体はまた、移植片レシピエントが血管壁抗原に対する液性免疫反応を開始した後も急性拒絶反応を媒介し得、そして產生された抗体は血管壁に結合し、そして補体を活性化する(Abb a sら、2 0 0 0)。

10

【0050】

「臓器移植後臓器機能障害」は、移植後の乏尿症、同種移植片の免疫原性および急性拒絶反応エピソードのリスクの増加、および長期の生存の低下を引き起こす急性移植不全の1つの形態である。ドナー、移植片、およびレシピエントに関連する因子が、この状況に寄与し得る。臓器移植後臓器機能障害の概説に関しては、例えばPeric oら、2 0 0 4、Lancet、3 6 4 : 1 8 1 4 - 2 7を参照のこと。

【0051】

「慢性拒絶反応」は、長期にわたって起こる、正常な臓器構造の喪失を伴う線維症によって特徴付けられる。慢性拒絶反応の病因は、急性拒絶反応の病因より理解されていない。内膜の平滑筋細胞の増殖の結果として、移植片の動脈閉塞が起こり得る(Abb a sら、2 0 0 0)。その過程は、促進性または移植片動脈硬化と呼ばれ、そして移植後6ヶ月から1年以内に、あらゆる血管化臓器移植において発症し得る。

20

【0052】

「抗体媒介性拒絶反応(ABMR)」は、別の型の拒絶反応であり、そして高度に感作された患者の腎移植において主な障害のままである。

【0053】

移植を成功させるために、いくつかの様式の拒絶反応を克服しなければならない。拒絶反応を予防するために複数のアプローチを利用する。これは、免疫抑制剤(下記でさらに詳しく考察する)の投与、多くの場合様々な様式の攻撃を予防するために(例えば、T細胞攻撃、抗体、およびサイトカインおよび補体効果の阻害)いくつかの型の投与を必要とし得る。ドナーをレシピエントとマッチさせるプレスクリーニングも、拒絶反応の予防において、特に超急性拒絶反応の予防において、大きな因子である。移植前の抗HLA抗体の免疫吸着は、超急性拒絶反応を低減し得る。移植の前に、レシピエントまたは宿主に抗T細胞薬、例えばモノクローナル抗体OKT3、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、シクロスボリンA、またはタクロリムス(FK506)を投与し得る。さらに、グルココルチコイドおよび/またはアザチオプリンを、移植の前に宿主に投与し得る。移植拒絶反応の予防を補助するために使用される薬剤は、ATGまたはALG、OKT3、ダクリズマブ、バシリキシマブ、コルチコステロイド、15-デオキシスパガリン、LF15-0195、シクロスボリン、タクロリムス、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、6-メルカプトプリン、ブレディニン、ブレキナル、レフルノミド(lef l un a m i d e)、シクロホスファミド、シロリムス、抗CD4モノクローナル抗体、CTL A4-Ig、抗CD154モノクローナル抗体、抗LFA1モノクローナル抗体、抗LFA-3モノクローナル抗体、抗CD2モノクローナル抗体、および抗CD45を含むがこれに限らない。臓器移植における拒絶反応または損傷のさらなる考察に関しては、WO2005110481を参照のこと、これは本明細書中でその全体が参考文献に組み込まれる。

30

【0054】

補体および移植/移植片拒絶反応

補体システムは、米国特許第6,355,245号において詳細に記載されている。補体システムは、細胞性およびウイルス病原体の侵入に対して防御するために他の免疫

40

50

学的システムとともに作用する。少なくとも 25 個の補体タンパク質が存在し、それらは血漿タンパク質および膜補助因子の複合体の集合 (complex collection) として見出される。その血漿タンパク質は、脊椎動物の血清において、グロブリンの約 10 % を占める。補体成分は、一連の複雑な、しかし正確な酵素的切断イベントおよび膜結合イベントにおいて相互作用することによって、その免疫防御機能を達成する。得られる補体カスケードは、オプソニン機能、免疫調節機能、および溶解機能を有する産物の产生をもたらす。

【0055】

補体カスケードは、古典的経路または第二経路を介して進行する。これらの経路は多くの成分を共有し、そして最初のステップは異なるが、それらは収束し、そして活性化および標的細胞の破壊の原因となる同じ「終末補体」成分 (C5 から C9) を共有する。10

【0056】

古典的補体経路は、典型的には標的細胞の抗原性部位の抗体認識および結合によって開始する。第二経路は通常、抗体非依存性であり、そして病原体表面のある特定の分子によって開始し得る。両方の経路は、補体成分 C3 が活性プロテアーゼ (それぞれの経路で異なる) によって切断されて C3a および C3b を生じる点に収束する。補体の攻撃を活性化する他の経路は、一連のイベントにおいて後に作用して、補体機能の様々な局面をもたらし得る。

【0057】

補体阻害剤

低分子量および / または 10 日未満の半減期を有するあらゆる適当な補体阻害剤を、本発明の方法において使用し得る。20

【0058】

本明細書中で使用する場合、「分子量」という語句は、分子中に含まれる原子の原子量の合計を指す。例えば、その補体阻害剤は、70 kDa 未満、69 kDa 未満、68 kDa 未満、67 kDa 未満、66 kDa 未満、65 kDa 未満、64 kDa 未満、63 kDa 未満、62 kDa 未満、61 kDa 未満、60 kDa 未満、59 kDa 未満、58 kDa 未満、57 kDa 未満、56 kDa 未満、55 kDa 未満、54 kDa 未満、53 kDa 未満、52 kDa 未満、51 kDa 未満、50 kDa 未満、49 kDa 未満、48 kDa 未満、47 kDa 未満、46 kDa 未満、45 kDa 未満、43 kDa 未満、42 kDa 未満、41 kDa 未満、40 kDa 未満、39 kDa 未満、38 kDa 未満、37 kDa 未満、36 kDa 未満、35 kDa 未満、34 kDa 未満、33 kDa 未満、32 kDa 未満、31 kDa 未満、30 kDa 未満、29 kDa 未満、28 kDa 未満、27 kDa 未満、26 kDa 未満、25 kDa 未満、24 kDa 未満、23 kDa 未満、22 kDa 未満、21 kDa 未満、20 kDa 未満、または 19 kDa 未満の分子量を有し得る。30
1つの実施態様において、その補体阻害剤は、約 64 ~ 66 kDa の分子量を有する。別の実施態様において、その補体阻害剤は、約 65 kDa の分子量を有する。別の実施態様において、その補体阻害剤は、約 26 ~ 27 kDa の分子量を有する。別の実施態様において、その補体阻害剤は、約 26 kDa の分子量を有する。別の実施態様において、その補体阻害剤は、約 26.28 kDa または 26.25 kDa の分子量を有する。またさらなる実施態様において、その補体阻害剤は、エクリズマブの分子量未満の分子量を有する (すなわち約 148 kDa 未満)。40

【0059】

本明細書中で使用する場合、「半減期」という語句は、補体阻害剤の血漿中濃度が、その元の濃度の半分になるのにかかる時間を指す。1つの実施態様において、その補体阻害剤は、10 日未満の半減期を有する。例えば、その補体阻害剤は、10 日、9.5 日、9 日、8.5 日、8 日、7.5 日、7 日、6.5 日、6 日、5.5 日、5 日、4.5 日、4 日、3.5 日、または 3 日未満の半減期を有し得る。1つの実施態様において、その補体阻害剤は、短い半減期 (例えば 10 日未満) を有し、そしてレシピエント哺乳類への移植前に臓器から実質的に除去される。別の実施態様において、その補体阻害剤は、エクリズ50

マブより短い半減期を有する（すなわち、約291時間またはおよそ12.1日未満）。

【0060】

1つの実施態様において、その補体阻害剤を、移植レシピエントに使用するために臓器を新しい場所へ輸送する場合に、臓器を保存するための溶液の成分として使用する。この場合、「半減期」は、補体阻害剤の溶液中濃度が、その元の濃度の半分になるのにかかる時間を指す。

【0061】

その補体阻害剤は、70kDaの最大分子量および／または10日より短い半減期の両方を有し得る。

【0062】

上記で記載した阻害剤は、臓器に容易に浸透し得、そしてドナー臓器において補体の活性化を遮断し得るので、有利である。しかし、その低分子量および／または短い半減期のために、それらは移植の前に臓器から実質的に除去され、それによって感染に対する（again）レシピエントの自然免疫反応への影響を最小限にする。移植レシピエントは、典型的には移植後免疫抑制的な処置を受け、そして従って感染のリスクがあるので、これは特に重要である。

【0063】

1本鎖抗体

本明細書中で使用する場合、「1本鎖抗体」（1本鎖可変断片（scFv）としても公知である）という語句は、短いリンカーペプチドで連結した、免疫グロブリンの重鎖可変領域および軽鎖可変領域の融合体を指す。

【0064】

1つの実施態様において、その補体阻害剤は、1本鎖抗体、例えば1本鎖抗C5抗体である。1つの実施態様において、1本鎖抗C5は、配列番号27を含む。別の実施態様において、その1本鎖抗C5は、配列番号29を含む。特定の実施態様において、その1本鎖抗C5抗体は、エクリズマブの1本鎖バージョンである。1本鎖エクリズマブの配列を、図22に示す。別の特定の実施態様において、その1本鎖抗C5抗体は、パキセリズマブである。1本鎖パキセリズマブの配列を、図21に示す。

【0065】

Fab断片

別の実施態様において、その補体阻害剤は、抗C5抗体エクリズマブの、重鎖のVH-CH1（配列番号30）および軽鎖のVL-CL（配列番号31）を含むFabである。

【0066】

CR2-FH融合タンパク質

1つの実施態様において、その補体阻害剤は、補体H因子（CFH）の補体阻害ドメインに連結した補体受容体2（CR2）断片を含む融合タンパク質である。別の実施態様において、その補体阻害剤は、配列番号3を含むヒトCR2-FH融合タンパク質である。特定の実施態様において、その補体阻害剤は、TT30（ALXN1102としても公知である）である。図23～24は、TT30の配列を示し、そしてCR2部分およびH因子部分を区別する。

【0067】

H因子分子は第二補体経路の活性化を阻害し得る

H因子は、第二補体経路の公知の阻害剤である。本発明は、H因子分子、H因子分子を含む組成物（例えば医薬組成物）、および移植片の生存を改善し、虚血・再灌流傷害または移植臓器に対する他の内因性超急性拒絶反応、急性拒絶反応、または慢性拒絶反応を減少させる方法を提供する。この適用におけるH因子分子は、H因子の野生型形態、変異形態、または他の改変された形態を含む。1つの実施態様において、そのH因子分子は、H因子融合タンパク質である。1つの実施態様において、そのH因子融合タンパク質は、細胞または病原体表面のC3b活性化部位に対する標的化部分に融合したH因子を含む。特定の実施態様において、そのような融合タンパク質は、補体受容体2（CR2）-H因子

10

20

30

40

50

融合タンパク質を含む。

【0068】

C R 2 - F H 分子は、 C R 2 部分および F H 部分を含む。 C R 2 部分は、その分子の補体活性化部位への標的化送達に関与し、そして F H 部分は、第二経路の補体活性化を特異的に阻害することに関与する。予備的な研究が、 C R 2 - F H 分子、特に C R 2 タンパク質の最初の 4 つの N 末端 S C R ドメインおよび H 因子タンパク質の最初の 5 つの N 末端 S C R ドメインを含む C R 2 - F H 融合タンパク質（ T T 3 0 とも呼ばれる）は、インビトロで標的化活性および補体阻害活性の両方を有することを示した。この分子は、 C R 2 部分を欠く H 因子分子よりも有意により有効であり、 F H を補体活性化部位へ標的化することは、黄斑変性（例えば加齢黄斑変性）などの、第二補体経路が関与する疾患を処置する有効な治療手段であることを示唆する。血漿中の F H の比較的高い濃度、および血漿と直接接觸している細胞は既に F H で完全に覆われているという、長い間信じられてきた考えのために、この観察は驚くべきことである。 J o z s i l a 、 H i s t o p a t h o l . (2 0 0 4) 1 9 : 2 5 1 - 2 5 8 。

10

【0069】

本明細書中で使用する「 C R 2 - F H 分子」は、 C R 2 またはその断片（「 C R 2 部分」）、および F H またはその断片（「 F H 部分」）を含む、天然に存在しない分子を指す。 C R 2 部分は、 C R 2 の 1 つまたはそれより多くの天然リガンドに結合し得、そして従って補体活性化部位への分子の標的化送達に関与する。 F H 部分は、第二補体経路の補体活性化を特異的に阻害することに関与する。 C R 2 - F H 分子の C R 2 部分および F H 部分を、 2 つの部分の望ましい機能性が維持される限り、当該分野で公知のあらゆる方法によって一緒に連結し得る。 C R 2 部分および / または F H 部分は、その機能に干渉しない、または実際に改善する、当該分野で公知のあらゆる改変を任意選択で有する、哺乳類または他の種由来の C R 2 タンパク質または F H タンパク質、そのホモログ、オルソログ、パラログを含み得る。その哺乳類または他の種は、少なくともヒト、マウス、ラット、サル、ヒツジ、イヌ、ネコ、ブタ、ウサギ、ウシ、ヤギ、ウマ、ラクダ、ニワトリ、または当該分野で公知である、および / または実施において使用される他の動物を含み得る。

20

【0070】

本明細書中で記載される C R 2 - F H 分子は、従って一般的に C R 2 リガンドへの結合および第二経路の補体活性化の阻害という 2 つの機能を有する。「 C R 2 リガンド」は、 C 3 b 、 i C 3 b 、 C 3 d g 、 C 3 d 、および C R 2 の 2 つの N 末端 S C R ドメインに結合する C 3 b の細胞結合断片を含むがこれに限らない、天然に存在する C R 2 タンパク質に結合するあらゆる分子を指す。 C R 2 - F H 分子は、例えば、 C R 2 タンパク質の約 1 0 % 、 2 0 % 、 3 0 % 、 4 0 % 、 5 0 % 、 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % 、または 1 0 0 % のいずれかの結合親和性で、 C R 2 リガンドに結合し得る。結合親和性を、例えば表面プラズモン共鳴法、滴定型熱量測定法、 E L I S A 、およびフローサイトメトリーを含む、当該分野で公知のあらゆる方法によって決定し得る。いくつかの実施態様において、 C R 2 - F H 分子は、 C R 2 の 1 つまたはそれより多くの以下の性質を有する：(1) C 3 d への結合、(2) i C 3 b への結合、(3) C 3 d g への結合、(4) C 3 d への結合、および(5) C R 2 の 2 つの N 末端 S C R ドメインに結合する C 3 b の細胞結合断片（複数可）への結合。

30

【0071】

本明細書中で記載される C R 2 - F H 分子は一般的に、第二経路の補体活性化を阻害し得る。その C R 2 - F H 分子は、天然に存在する F H タンパク質よりも強力な補体阻害剤であり得る。例えば、いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、 F H タンパク質の補体阻害活性の約 1 . 5 、 2 、 2 . 5 、 3 、 3 . 5 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 2 、 1 4 、 1 6 、 1 8 、 2 0 、 2 5 、 3 0 、 4 0 倍のいずれか、またはそれ超の補体阻害活性を有する。いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、約 1 0 0 n M 、 9 0 n M 、 8 0 n M 、 7 0 n M 、 6 0 n M 、 5 0 n M 、 4 0 n M 、 3 0 n M 、 2 0 n M 、または 1 0 n M 未満のいずれかの E C 5 0 を有する。いくつかの実施態様におい

40

50

て、その C R 2 - F H 分子は、例えば 8 ~ 5 0 n M、8 ~ 2 0 n M、1 0 ~ 4 0 n M、および 2 0 ~ 3 0 n M のいずれかを含む、約 5 ~ 6 0 n M の E C 5 0 を有する。いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、F H タンパク質の補体阻害活性の約 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、または 1 0 0 % のいずれかの補体阻害活性を有する。

【 0 0 7 2 】

補体の阻害を、例えば、インビトロザイモサンアッセイ、赤血球溶血アッセイ、免疫複合体活性化アッセイ、およびマンナン活性化アッセイを含む、当該分野で公知のあらゆる方法に基づいて評価し得る。いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H は、1つまたはそれより多くの以下の F H の性質を有する：(1) C 反応性タンパク質 (C R P) への結合、(2) C 3 b への結合、(3) ヘパリンへの結合、(4) シアル酸への結合、(5) 内皮細胞表面への結合、(6) 細胞インテグリン受容体への結合、(7) 病原体への結合、(8) C 3 b 補助因子活性、(9) C 3 b 崩壊促進活性 (decay-acceleration activity)、および(10) 第二補体経路の阻害。

10

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、融合タンパク質である。本明細書中で使用される「融合タンパク質」は、お互いに操作可能に連結された、2つまたはそれより多くのペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を指す。いくつかの実施態様において、C R 2 部分および F H 部分は、お互いに直接融合している。いくつかの実施態様において、その C R 2 部分および F H 部分は、アミノ酸リンカー配列によって連結している。リンカー配列の例は、当該分野で公知であり、そして例えば (G l y₄ S e r)、(G l y₄ S e r)₂、(G l y₄ S e r)₃、(G l y₃ S e r)₄、(S e r G l y₄)、(S e r G l y₄)₂、(S e r G l y₄)₃、および(S e r G l y₄)₄ を含む。連結配列はまた、補体因子の異なるドメイン間に見出される「天然」連結配列を含み得る。例えば、ヒト C R 2 の最初の 2 つの N 末端のショートコンセンサスリピートドメイン間の連結配列である、V S V F P L E を使用し得る。いくつかの実施態様において、ヒト C R 2 の 4 番目および 5 番目の N 末端のショートコンセンサスリピートドメイン間の連結配列 (E E I F) を使用する。融合タンパク質における C R 2 部分および F H 部分の順序は変動し得る。例えば、いくつかの実施態様において、C R 2 部分の C 末端が、分子の F H 部分の N 末端に融合している（直接的または間接的に）。いくつかの実施態様において、C R 2 部分の N 末端が、分子の F H 部分の C 末端に融合している（直接的または間接的に）。

20

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施態様において、C R 2 - F H 分子は、配列番号 3、配列番号 2 1、および配列番号 2 3 のいずれかのアミノ酸配列を有する C R 2 - F H 融合タンパク質である。いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、配列番号 3、配列番号 2 1、または配列番号 2 3 のいずれかのアミノ酸配列と、少なくとも約 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を有する融合タンパク質である。いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、配列番号 3、配列番号 2 1、および配列番号 2 3 のいずれかの、少なくとも約 4 0 0、4 5 0、5 0 0、5 5 0 またはそれより多くの連続するアミノ酸を含む。1 つの実施態様において、その C R 2 - F H 融合タンパク質は、T T 3 0 である。

30

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、配列番号 5 ~ 1 0 のいずれかのアミノ酸配列を有する C R 2 - F H 融合タンパク質である。いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、配列番号 5 ~ 1 0 のいずれかのアミノ酸配列と、少なくとも約 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を有する融合タンパク質である。いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、配列番号 5 ~ 1 0

40

50

のいずれかの、少なくとも約400、450、500、550またはそれより多くの連続するアミノ酸を含む。

【0076】

いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子は、配列番号4、配列番号22、および配列番号24のいずれかの核酸配列を有するポリヌクレオチドによってコードされる。いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子は、配列番号4、配列番号22、および配列番号24のいずれかの核酸配列と、少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である核酸配列を有するポリヌクレオチドによってコードされる。

【0077】

いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子は、化学的架橋剤によって連結したCR2部分およびFH部分を含む。2つの部分の連結は、2つの部分に存在する反応基で起こり得る。架橋剤を用いて標的化し得る反応基は、第一級アミン、スルフヒドリル、カルボニル、炭水化物、およびカルボン酸、またはタンパク質に付加し得る活性基を含む。化学的リンクマーの例は、当該分野で周知であり、ビスマレイミドヘキサン、マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、SPDPなどのNHS-エステル-マレイミド架橋剤、カルボジイミド、グルタルアルデヒド、MBS、スルホ-MBS、SMPB、スルホ-SMPB、GMB S、スルホ-GMB S、EMCS、スルホ-EMCS、DMA、DMP、DMS、DTBP、EDC、およびDTMEなどのイミドエ斯特ル架橋剤を含むがこれに限らない。

10

20

【0078】

いくつかの実施態様において、そのCR2部分およびFH部分は、非共有結合で連結している。例えば、その2つの部分を、CR2部分またはFH部分にそれぞれ連結した、2つの相互作用する橋架けタンパク質（ビオチンおよびストレプトアビシンなどの）によって結合し得る。

【0079】

いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子は、本明細書中で記載される2つまたはそれより多くの（同じまたは異なる）CR2部分を含む。いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子は、本明細書中で記載される2つまたはそれより多くの（同じまたは異なる）FH部分を含む。これらの2つまたはそれより多くのCR2（またはFH）部分は、お互い直列に連結（例えば融合）し得る。いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子（例えばCR2-FH融合タンパク質）は、CR2部分および2つまたはそれより多くの（例えば3、4、5、またはそれより多くの）FH部分を含む。いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子（例えばCR2-FH融合タンパク質）は、FH部分および2つまたはそれより多くの（例えば3、4、5、またはそれより多くの）CR2部分を含む。いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子（例えばCR2-FH融合タンパク質）は、2つまたはそれより多くのCR2部分、および2つまたはそれより多くのFH部分を含む。

30

【0080】

いくつかの実施態様において、単離されたCR2-FH分子が提供される。いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子は、2量体または多量体を形成する。

40

【0081】

その分子中のCR2部分およびFH部分は、同じ種（例えばヒトまたはマウス）由来、または異なる種由来であり得る。

【0082】

CR2部分

本明細書中で記載されるCR2部分は、CR2またはその断片を含む。CR2は、主に成熟B細胞および濾胞性樹状細胞に発現する膜貫通タンパク質である。CR2は、C3結合タンパク質ファミリーのメンバーである。CR2の天然リガンドは、例えば、iC3b、C3d g、およびC3d、およびCR2の2つのN末端SCRドメインに結合するC3

50

b の細胞結合分解断片を含む。C 3 の切断は、最初に C 3 b の產生、およびこの C 3 b の活性化細胞表面への共有結合を生じる。その C 3 b 断片は、補体カスケードを増幅する酵素複合体の產生に関与する。細胞表面において、特に補体活性化の制御因子を含む宿主表面（すなわちほとんどの宿主組織）に沈着した場合、C 3 b は急速に不活性な i C 3 b に変換される。膜結合補体制御因子の非存在下においても、かなりのレベルの i C 3 b が形成される。i C 3 b は次に、血清プロテアーゼによって、膜結合断片 C 3 d g、そして次いで C 3 d に消化されるが、この過程は比較的遅い。従って、C R 2 の C 3 リガンドは、一旦產生されれば比較的長く生存し、そして補体活性化の部位において高い濃度で存在する。従って、C R 2 は、分子を補体活性化の部位へ持ってくる強力な標的化ビヒクルとして作用し得る。

10

【0083】

C R 2 は、ショートコンセンサスリピートとして公知である、15または16個の反復ユニット（S C R ドメイン）を有する細胞外部分を含む。S C R ドメインは、4つのシステイン、2つのプロリン、1つのトリプトファン、およびいくつかの他の部分的に保存されたグリシンおよび疎水性残基を含む、高度に保存された残基の典型的なフレームワークを有する。配列番号1は、全長ヒトC R 2 タンパク質配列を示す。アミノ酸1～20はリーダーペプチドを含み、アミノ酸23～82はS C R 1 を含み、アミノ酸91～146はS C R 2 を含み、アミノ酸154～210はS C R 3 を含み、アミノ酸215～271はS C R 4 を含む。活性部位（C 3 d 結合部位）は、S C R 1 - 2（最初の2つのN末端S C R ドメイン）に存在する。これらのS C R ドメインは、スペーサーとして作用する、様々な長さの短い配列によって分けられている。全長マウスC R 2 タンパク質配列は、本明細書中で配列番号15によって示される。マウスC R 2 タンパク質のS C R 1 ドメインおよびS C R 2 ドメインは、マウスC R 2 アミノ酸配列で、配列番号15の位置14～73（S C R 1）、および配列番号15の位置82～138（S C R 2）に存在する。ヒトおよびマウスC R 2 は、配列番号1および配列番号15によって示される全長アミノ酸配列にわたって約66%同一であり、そして配列番号1および配列番号15のS C R 1 - S C R 2 領域にわたって約61%同一である。マウスおよびヒトC R 2 はどちらも、C 3 に結合する（C 3 d 領域において）。開示されたペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質に関して、種および系統のバリエーションが存在すること、および本明細書中で記載されるC R 2 またはその断片は、全ての種および系統バリエーションを包含することが理解される。

20

【0084】

本明細書中で開示されるC R 2 部分は、C R 2 タンパク質のリガンド結合部位のいくらかまたは全てを含むポリペプチドを指し、全長C R 2 タンパク質（例えば配列番号1で示すようなヒトC R 2 、または配列番号15で示すようなマウスC R 2 ）、可溶性C R 2 タンパク質（例えばC R 2 の細胞外ドメインを含むC R 2 断片）、C R 2 の他の生物学的に活性な断片、S C R 1 およびS C R 2 を含むC R 2 断片、または下記で詳細に説明するような、天然に存在するC R 2 またはその断片のあらゆるホモログを含むがこれに限らない。いくつかの実施態様において、そのC R 2 部分は、C R 2 の以下の性質の1つを有する：（1）C 3 dへの結合、（2）i C 3 bへの結合、（3）C 3 d gへの結合、（4）C 3 dへの結合、および（5）C R 2 の2つのN末端S C R ドメインに結合するC 3 b の細胞結合断片（複数可）への結合。

30

【0085】

いくつかの実施態様において、そのC R 2 部分は、C R 2 の最初の2つのN末端S C R ドメインを含む。いくつかの実施態様において、そのC R 2 部分は、C R 2 の最初の3つのN末端S C R ドメインを含む。いくつかの実施態様において、そのC R 2 部分はC R 2 の最初の4つのN末端S C R ドメインを含む。いくつかの実施態様において、そのC R 2 部分は、例えばC R 2 の少なくとも最初の3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16個のS C R ドメインのいずれかを含む、少なくともC R 2 の最初の2つのN末端S C R ドメインを含む（およびいくつかの実施態様において、

40

50

それから成る、または実質的にそれから成る)。

【0086】

C R 2 タンパク質またはその断片のホモログは、少なくとも 1 つまたは少数のアミノ酸が欠失(例えばタンパク質の短縮バージョン、例えばペプチドまたは断片)、挿入、反転、置換、および/または誘導体化(例えばグリコシリ化、リン酸化、アセチル化、ミリストイル化、ブレニル化、パルミトイル化(palmitation)、アミド化、および/またはグリコシリホスファチジルイノシトールの付加によって)しているという点で、天然に存在する C R 2 (または C R 2 断片)とは異なるタンパク質を含む。いくつかの実施態様において、C R 2 ホモログは、天然に存在する C R 2 のアミノ酸配列(例えば配列番号 1、または配列番号 15)と少なくとも約 70% 同一、例えば天然に存在する C R 2 のアミノ酸配列(例えば配列番号 1、または配列番号 15)と少なくとも約 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一であるアミノ酸配列を有する。C R 2 ホモログまたはその断片は、好ましくは C R 2 の天然に存在するリガンド(例えば C 3 d または C R 2 結合能を有する他の C 3 断片)への結合能を保持する。例えば、その C R 2 ホモログ(またはその断片)は、C R 2 (またはその断片)の結合親和性の、少なくとも約 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% である C 3 d に対する結合親和性を有し得る。
10

【0087】

いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、ヒト C R 2 の少なくとも最初の 2 つの N 末端 S C R ドメインを含み、例えば少なくともヒト C R 2 (配列番号 1) のアミノ酸 23 から 146 を含むアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、ヒト C R 2 (配列番号 1) のアミノ酸 23 から 146 と少なくとも約 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 同一であるアミノ酸配列を有する、ヒト C R 2 の少なくとも最初の 2 つの S C R ドメインを含む。
20

【0088】

いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、ヒト C R 2 の少なくとも最初の 4 つの N 末端 S C R ドメインを含み、例えば少なくともヒト C R 2 (配列番号 1) のアミノ酸 23 から 271 を含むアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、ヒト C R 2 (配列番号 1) のアミノ酸 23 から 271 と少なくとも約 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 同一であるアミノ酸配列を有する、ヒト C R 2 の少なくとも最初の 4 つの S C R ドメインを含む。
30

【0089】

参照配列(例えば配列番号 1)と、例えば少なくとも約 95% 同一であるアミノ酸配列は、そのアミノ酸配列が参照配列の各 100 アミノ酸あたり 5 点までの変化を含み得る以外は、参照配列と同一であることが意図される。これらの 5 点までの変化は、欠失、置換、付加であり得、そして配列のどこでも起こり得、参照配列のアミノ酸中に個々に、または参照配列内の 1 つまたはそれより多くの連続的な群のいずれかで点在する。
40

【0090】

いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、C R 2 タンパク質のリガンド結合部位の一部または全てを含む。いくつかの実施態様において、その C R 2 部分はさらに、結合部位の 3 次元構造を維持するために必要な配列を含む。C R 2 のリガンド結合部位を、C R 2 の結晶構造、例えば米国特許出願公開第 2004 / 0005538 号において開示されるヒトおよびマウス C R 2 結晶構造に基づいて、容易に決定し得る。例えば、いくつ
50

かの実施態様において、その C R 2 部分は、 C R 2 の S C R 2 の B 鎖および B - C ループを含む。いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、配列番号 1 に関して、セグメント G 9 8 - G 9 9 - Y 1 0 0 - K 1 0 1 - I 1 0 2 - R 1 0 3 - G 1 0 4 - S 1 0 5 - T 1 0 6 - P 1 0 7 - Y 1 0 8 を含む C R 2 S C R の B 鎖および B - C ループ上の部位を含む。いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、配列番号 1 に関して位置 K 1 1 9 を含む C R 2 S C R 2 の B 鎖上の部位を含む。いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、配列番号 1 に関して、 V 1 4 9 - F 1 5 0 - P 1 5 1 - L 1 5 2 を含むセグメントを含む。いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、 T 1 2 0 - N 1 2 1 - F 1 2 2 を含む C R 2 S C R 2 のセグメントを含む。いくつかの実施態様において、その C R 2 - F H 分子は、 2 つまたはそれより多くのこれらの部位を有する。例えば、いくつかの実施態様において、その C R 2 部分は、配列番号 1 に関して、 G 9 8 - G 9 9 - Y 1 0 0 - K 1 0 1 - I 1 0 2 - R 1 0 3 - G 1 0 4 - S 1 0 5 - T 1 0 6 - P 1 0 7 - Y 1 0 8 および K 1 1 9 を含む部分を含む。これらの部位の他の組み合わせも企図される。

10

【 0 0 9 1 】

H 因子部分

本明細書中で記載される C R 2 - F H 分子の F H 部分は、 F H またはその断片を含む。

【 0 0 9 2 】

補体因子 H (F H) は、 1 本鎖ポリペプチドの血漿糖タンパク質である。そのタンパク質は、一連の 2 0 個のビーズのように連続的様式で配置された、約 6 0 アミノ酸の 2 0 個の反復 S C R ドメインから成る。H 因子は C 3 b に結合し、第二経路 C 3 - コンバターゼ (C 3 B b) の崩壊を加速し、そして C 3 b のタンパク質分解性の不活性化の補助因子として作用する。H 因子の存在下で、 C 3 b のタンパク質分解は、 C 3 b の切断を生じる。H 因子は、少なくとも 3 つの別々の C 3 b に対する結合ドメインを有し、それらは S C R 1 ~ 4 、 S C R 5 ~ 8 、および S C R 1 9 ~ 2 0 内に位置する。H 因子の各部位が、 C 3 b タンパク質内の別々の領域に結合する：その N 末端部位は天然の C 3 b に結合する； H 因子の中間領域に位置する 2 番目の部位は、 C 3 c 断片に結合する、そして S C R 1 9 および 2 0 内に位置する部位は C 3 d 領域に結合する。それに加えて、 H 因子はまた、ヘパリンに対する結合部位を含み、それらは H 因子の S C R 7 、 S C R 5 ~ 1 2 、および S C R 2 0 内に位置し、そして C 3 b 結合部位のそれと重複する。構造的および機能的分析は、 F H の補体阻害活性のためのドメインは、最初の 4 つの N 末端 S C R ドメイン内に位置することを示している。

20

【 0 0 9 3 】

配列番号 2 は、全長ヒト F H タンパク質配列を示す。アミノ酸 1 ~ 1 8 はリーダーペプチドに対応し、アミノ酸 2 1 ~ 8 0 は S C R 1 に対応し、アミノ酸 8 5 ~ 1 4 1 は S C R 2 に対応し、アミノ酸 1 4 6 ~ 2 0 5 は S C R 3 に対応し、アミノ酸 2 1 0 ~ 2 6 2 は S C R 4 に対応し、アミノ酸 2 6 7 ~ 3 2 0 は S C R 5 に対応する。全長マウス F H タンパク質配列は、本明細書中で配列番号 1 6 によって示される。マウス F H タンパク質の S C R 1 ドメインおよび S C R 2 ドメインは、マウス F H アミノ酸配列で配列番号 1 6 の位置 2 1 ~ 2 7 (S C R 1) 、および配列番号 1 6 の位置 8 2 ~ 1 3 8 (S C R 2) に位置する。ヒトおよびマウスの F H は、配列番号 2 および配列番号 1 6 によって示される全長アミノ酸配列にわたって、約 6 1 % 同一である。開示されたペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質に関して、種および系統バリエーションが存在すること、および F H またはその断片は、全ての種および系統バリエーションを包含することが理解される。

30

【 0 0 9 4 】

本明細書中で記載される F H 部分は、 F H タンパク質の補体阻害活性のいくらか、または全てを有する F H タンパク質のあらゆる部分を指し、そして全長 F H タンパク質、 F H タンパク質の生物学的に活性な断片、 S C R 1 ~ 4 を含む F H 断片、または下記で詳細に記載するような、天然に存在する F H またはその断片のあらゆるホモログを含むがこれに限らない。いくつかの実施態様において、その F H 部分は、 1 つまたはそれより多くの以

40

50

下の性質を有する：（1）C反応性タンパク質（C R P）への結合、（2）C3bへの結合、（3）ヘパリンへの結合、（4）シアル酸への結合、（5）内皮細胞表面への結合、（6）細胞インテグリン受容体への結合、（7）病原体への結合、（8）C3b補助因子活性、（9）C3b崩壊促進活性、および（10）第2補体経路の阻害。

【0095】

いくつかの実施態様において、そのF H部分は、F Hの最初の4つのN末端S C Rドメインを含む。いくつかの実施態様において、その構築物は、F Hの最初の5つのN末端S C Rドメインを含む。いくつかの実施態様において、その構築物は、F Hの最初の6個のN末端S C Rドメインを含む。いくつかの実施態様において、そのF H部分は、例えば少なくともF Hの最初の5、6、7、8、9、10、11、12、13、14個、またはそれより多くのN末端S C Rドメインのいずれかを含む、少なくともF Hの最初の4つのN末端S C Rドメインを含む（そしていくつかの実施態様においてそれらから成る、または実質的にそれらから成る）。

10

【0096】

いくつかの実施態様において、そのF Hは野生型F Hである。いくつかの実施態様において、そのF HはF Hの保護的変異体である。

【0097】

いくつかの実施態様において、そのF H部分は、ヘパリン結合部位を欠く。これは、例えば、F H上のヘパリン結合部位の変異によって、またはヘパリン結合部位を含まないF H断片を選択することによって達成し得る。いくつかの実施態様において、そのF H部分は、加齢黄斑変性に対して保護的な多形を有するF Hまたはその断片を含む。H a g e m a n l a、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 1 0 2 (2 0) : 7 2 2 7 。そのような配列を含むC R 2 - F H分子の1つの例を、図4において提供する（配列番号6）。

20

【0098】

F Hタンパク質またはその断片のホモログは、少なくとも1つまたは少数の、しかし1つまたは少数に限らない、アミノ酸が消失（例えば、ペプチドまたは断片などの、タンパク質の短縮バージョン）、挿入、反転、置換および／または誘導体化（例えばグリコシル化、リン酸化、アセチル化、ミリストイル化、プレニル化、パルミトイル化、アミド化、および／またはグリコシルホスファチジルイノシトールの付加によって）しているという点で、天然に存在するF H（またはF H断片）と異なるタンパク質を含む。例えば、F Hホモログは、天然に存在するF Hのアミノ酸配列（例えば配列番号2、または配列番号16）と少なくとも約70%同一である、例えば天然に存在するF Hのアミノ酸配列（例えば配列番号2、または配列番号16）と少なくとも約75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列を有し得る。いくつかの実施態様において、F H（またはその断片）のホモログは、F H（またはその断片）の補体阻害活性をすべて保持する。いくつかの実施態様において、そのF H（またはその断片）のホモログは、F H（またはその断片）の補体阻害活性の少なくとも約50%、例えば少なくとも約60%、70%、80%、90%、または95%のいずれかを保持する。

30

【0099】

いくつかの実施態様において、そのF H部分は、ヒトF Hの少なくとも最初の4つのN末端S C Rドメインを含み、例えば少なくともヒトF H（配列番号2）のアミノ酸21から262を含むアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、そのF H部分は、ヒトF H（配列番号2）のアミノ酸21から262と少なくとも約75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一であるアミノ酸配列を有する、ヒトF Hの少なくとも最初の4つのN末端S C Rドメインを含む。

40

50

【0100】

いくつかの実施態様において、そのF H部分は、ヒトF Hの少なくとも最初の5つのN末端S C Rドメインを含み、例えば少なくともヒトF H（配列番号2）のアミノ酸21から320を含むアミノ酸配列を有する。いくつかの実施態様において、そのF H部分は、ヒトF H（配列番号2）のアミノ酸21から320と少なくとも約75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一であるアミノ酸配列を有する、ヒトF Hの少なくとも最初の5つのN末端S C Rドメインを含む。

【0101】

いくつかの実施態様において、そのF H部分は、H因子遺伝子の選択的スプライシングされた転写物によってコードされるタンパク質である、H因子様1分子（F H L - 1）の全長または断片を含む。成熟F H L - 1は、431アミノ酸を含む。最初の427アミノ酸は、7つのS C Rドメインを構築し、そしてF HのN末端S C Rドメインを同一である。C末端の残りの4つのアミノ酸残基S e r - P h e - T h r - L e u（S F T L）は、F H L - 1に特異的である。F H L - 1は、機能的に特徴付けられ、そしてH因子補体調節活性を有することが示されている。「F H部分」という用語はまた、F H R 1遺伝子、F H R 2遺伝子、F H R 3遺伝子、F H R 4遺伝子、F H R 5遺伝子によってコードされるタンパク質を含むがこれに限らない、H因子関連分子の全長または断片を包含する。これらのH因子関連タンパク質は、例えばC o r d o b aら、M o l e c u l a r I m m u n o l o g y 2 0 0 4、41：355 - 367において開示される。

10

20

30

40

50

【0102】

C R 2 - F H分子の変異体

C R 2 - F H分子（例えばC R 2 - F H融合タンパク質）の変異体も、本発明の方法および組成物に包含される。本明細書中で記載されるC R 2 - F H分子の変異体は、(i) C R 2部分および/またはF H部分の1つまたはそれより多くのアミノ酸残基が、保存または非保存アミノ酸残基（好ましくは保存アミノ酸残基）で置換されている変異体であって、そのような置換アミノ残基が、遺伝コードによってコードされているものであっても、そうでなくてもよい、変異体；または(i i) C R 2部分および/またはF H部分の1つまたはそれより多くのアミノ酸残基が、置換基を含む変異体、または(i i i) C R 2 - F H分子（例えばC R 2 - F H融合タンパク質）が、別の化合物、例えばC R 2 - F H分子の半減期を増加させる化合物（例えばポリエチレングリコール）と融合している変異体、または(i v)さらなるアミノ酸、例えばリーダー配列または分泌配列、またはC R 2 - F H分子（例えばC R 2 - F H融合タンパク質）の精製のために用いられる配列が、C R 2 - F H分子（例えばC R 2 - F H融合タンパク質）に融合している変異体、または(v)C R 2 - F H分子（例えばC R 2 - F H融合タンパク質）が、効果の持続時間を増加させるために、より大きなポリペプチド、すなわちヒトアルブミン、抗体またはF cに融合している変異体であり得る。そのような変異体は、本明細書中の教示から、当業者の範囲内であるとみなされる。

【0103】

いくつかの実施態様において、C R 2 - F H分子の変異体は、1つまたはそれより多くの予測された、好ましくは非必須アミノ酸残基でなされた保存的アミノ酸置換（下記でさらに規定する）を含む。「非必須」アミノ酸残基は、生物学的活性を変化させることなく、タンパク質の野生型配列から変え得る残基であり、一方、「必須」アミノ酸残基は、生物学的活性に必要である。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられたものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーが、当該分野で規定されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖（例えばリシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、無電荷極性側鎖（例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、

プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、分岐側鎖(例えばスレオニン、バリン、イソロイシン)、および芳香族側鎖(例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸を含む。

【0104】

C R 2 - F H 分子の C R 2 部分または F H 部分におけるアミノ酸置換を、その分子の機能性を改善するために導入し得る。例えば、C R 2 部分のそのリガンド(複数可)への結合親和性を増加させるために、C R 2 部分のそのリガンド(複数可)への結合特異性を増加させるために、C R 2 - F H 分子の望ましい部位への標的化を改善するために、C R 2 - F H 分子の二量体化または多量体化を増加させるために、およびC R 2 - F H 分子の薬物動態を改善するために、分子の C R 2 部分にアミノ酸置換を導入し得る。同様に、C R 2 - F H 分子の機能性を増加させるために、およびC R 2 - F H 分子の薬物動態を改善するために、分子の F H 部分にアミノ酸置換を導入し得る。

10

【0105】

いくつかの実施態様において、そのC R 2 - F H 分子(例えばC R 2 - F H 融合タンパク質)は、別の化合物、例えばポリペプチドの半減期を増加させる、および/またはポリペプチドの潜在的な免疫原性を低減する化合物(例えばポリエチレンギリコール、「P E G」)に融合する。融合タンパク質に、水溶性、大きさ、低い腎クリアランス速度、および低い免疫原性を与えるために、P E G を使用し得る。例えば、米国特許第6,214,966号を参照のこと。ペグ化(P E Gylation)の場合において、C R 2 - F H 分子(例えばC R 2 - F H 融合タンパク質)のP E Gへの融合を、当業者に公知であるあらゆる手段によって達成し得る。例えば、まずシステイン変異をC R 2 - F H 融合タンパク質に導入し、続いてP E G - マレイミドによる部位特異的誘導体化によって、ペグ化を達成し得る。C R 2 - F H 融合タンパク質のC末端にシステインを付加し得る。例えば、T s u t s u m i l a (2 0 0 0) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 9 7 (1 5) : 8 5 4 8 - 8 5 5 3 を参照のこと。C R 2 - F H 分子(例えばC R 2 - F H 融合タンパク質)に行い得る別の改変は、ビオチン化を含む。ある特定の例において、ストレプトアビジンと容易に反応し得るように、C R 2 - F H 分子(例えばC R 2 - F H 融合タンパク質)をビオチン化することが有用であり得る。タンパク質のビオチン化方法は、当該分野で周知である。さらに、コンドロイチン硫酸を、C R 2 - F H 分子(例えばC R 2 - F H 融合タンパク質)に結合させ得る。

20

【0106】

いくつかの実施態様において、そのC R 2 - F H 分子は、C R 2 - F H 分子の標的化効率をさらに増加させる、別の標的化分子または標的化部分に融合している。例えば、そのC R 2 - F H 分子を、血管の内皮細胞に結合する、または他の方法で接着する能力を有するリガンド(「血管内皮標的化アミノ酸リガンド」と呼ばれる)(例えばアミノ酸配列)に融合し得る。代表的な血管内皮標的化リガンドは、V E G F 、F G F 、インテグリン、フィブロネクチン、I - C A M 、P D G F 、または血管内皮細胞の表面に発現する分子に対する抗体を含むがこれに限らない。

30

【0107】

いくつかの実施態様において、そのC R 2 - F H 分子は、細胞間接着分子のリガンドにコンジュゲート(例えば融合)している。例えば、そのC R 2 - F H 分子を、細胞間接着分子に結合する1つまたはそれより多くの炭水化物部分にコンジュゲートし得る。その炭水化物部分は、傷害部位へのC R 2 - F H 分子の局在化を促進する。その炭水化物部分を、化学的または酵素的結合などの、細胞外の手段によってC R 2 - F H 分子へ結合し得る、または適当な酵素の発現によって達成される細胞内プロセシングの結果であり得る。いくつかの実施態様において、その炭水化物部分は、インテグリンまたはE - セレクチン、L - セレクチン、またはPセレクチンを含むセレクチンなどの、特定の種類の接着分子に結合する。いくつかの実施態様において、その炭水化物部分は、N結合炭水化物、例えばフコシル化炭水化物およびシアル酸付加炭水化物を含む、複合体型を含む。いくつかの実施態様において、その炭水化物部分は、ルイスX抗原、例えばシアル酸付加ルイスX抗原

40

50

(s i a l y l a t e d L e w i s X a n t i g e n) に関連する。

【 0 1 0 8 】

C R 2 - F H 融合タンパク質のさらなる説明に関しては、 W O 2 0 0 7 / 1 4 9 5 6 7 を参照のこと、それは本明細書中でその全体が参考文献に組み込まれる。

【 0 1 0 9 】

免疫抑制剤

移植片拒絶反応を遅らせるために（すなわち、その生存を延長するために）利用される多くの薬剤は、様々な方法で働く。免疫抑制剤は、広く使用されている。いくつかの免疫抑制剤の作用メカニズムの概説に関しては、 S t e p k o w s k i 、 2 0 0 0 を参照のこと。シクロスボリン A は、移植片拒絶反応を阻害するために最も広く使用されている免疫抑制剤の1つである。それはインターロイキン - 2 または I L - 2 の阻害剤である（それは、インターロイキン - 2 の m R N A 転写を妨げる）。より直接的には、シクロスボリンは、通常 T 細胞受容体刺激の際に起こるカルシニューリンの活性化を阻害する。カルシニューリンは、 N F A T (T 細胞活性化の核内因子) を脱リン酸して、それが核に入り、そしてインターロイキン - 2 プロモーターに結合することを可能にする。この過程を遮断することによって、シクロスボリン A は、それがなければ起こる、 C D 4 + T 細胞の活性化、およびその結果起こるイベントのカスケードを阻害する。タクロリムスは、インターロイキン - 2 の産生を阻害することによって作用する、別の免疫抑制剤である。

10

【 0 1 1 0 】

ラパマイシン（シロリムス）、 S D Z R A D 、およびインターロイキン - 2 受容体ブロックカーは、インターロイキン - 2 の作用を阻害し、そして従って上記で記載されたイベントのカスケードを妨げる薬剤である。

20

【 0 1 1 1 】

プリンまたはピリミジン合成の阻害剤も、移植片拒絶反応を阻害するために使用される。これらは D N A 合成を妨げ、そしてそれによって、 T 細胞が分裂する能力を含む、細胞分裂を阻害する。その結果は、新しい T 細胞の形成を防止することによる、 T 細胞活性の阻害である。プリン合成の阻害剤は、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル（ M M F ）、およびミゾリビン（ブレディニン）を含む。ピリミジン合成の阻害剤は、ブレキナルナトリウム、レフルノミド、およびテリフルノミドを含む。シクロホスファミドは、プリンおよびピリミジン合成両方の阻害剤である。

30

【 0 1 1 2 】

T 細胞活性化を阻害する、さらに別の方法は、レシピエントを、 T 細胞に対する抗体で処置することである。 O K T 3 は、 T 細胞受容体の一部である、 C D 3 に対するマウスモノクローナル抗体である。この抗体は、 T 細胞受容体を阻害し、そして T 細胞の活性化を抑制する。

【 0 1 1 3 】

同種移植拒絶反応を遅延するための多くの他の薬剤および方法が当業者に公知であり、そして使用されている。1つのアプローチは、例えば照射によって、 T 細胞を枯渇させることであった。これは多くの場合骨髄移植において、特に主要 H L A の部分的なミスマッチがある場合使用された。 C D 4 0 リガンド - C D 4 0 相互作用の阻害剤（ブロックカー）、および / または C D 2 8 - B 7 相互作用のブロックカーのレシピエントへの投与が使用された（米国特許第 6 , 2 8 0 , 9 5 7 号）。公開された P C T 特許出願 W O 0 1 / 3 7 8 6 0 は、 T h 1 免疫反応を阻害するための抗 C D 3 モノクローナル抗体および I L - 5 の投与を教示する。公開された P C T 特許出願 W O 0 0 / 2 7 4 2 1 は、腫瘍壞死因子 - アンタゴニストを投与することによって、角膜の移植拒絶反応を予防または処置する方法を教示する。 G l o t z l a (2 0 0 2) は、静脈内免疫グロブリン（ I V I g ）の投与は、抗 H L A 抗体の力値の著明な、そして持続する減少を誘導し得、それによって H L A ミスマッチの臓器の移植を可能にすることを示す。同様のプロトコールは、血漿交換（ T a u b e ら、 1 9 8 4 ）、または免疫抑制剤と組み合わせた免疫吸着技術（ H i e s s e ら、 1 9 9 2 ）、またはこれらの組み合わせ（ M o n t g o m e r y ら、 2 0 0 0 ）を含ん

40

50

でいた。Changeli anら(2003)は、共通ガンマ鎖(c)を使用するサイトカイン受容体(インターロイキン-2、-4、-7、-9、-15、-21)の適切なシグナル伝達のために必要な酵素である、ヤヌスキナーゼ3(JAK3)の経口阻害剤によって免疫抑制が引き起こされるモデルを教示し、その結果はT細胞活性化の阻害である。心臓同種移植の研究において、ICAM-1に対するアンチセンス核酸を、単独で、または白血球機能関連抗原1(LFA-1)に特異的なモノクローナル抗体と組み合わせて使用した(Stepkowski、2000)。同様に、心臓同種移植を処置するために、抗ICAM-1抗体を、抗LFA-1抗体と組み合わせて使用した(Stepkowski、2000)。アンチセンスオリゴヌクレオチドをさらに、ラット心臓または腎臓同種移植モデルにおいて、シクロスボリンとともに使用し、移植片の生存を延長させる相乗効果をもたらした(Stepkowski、2000)。慢性移植片拒絶反応を、分化、増殖、およびアポトーシスに関与するサイトカインである、TGF- β のアンタゴニストを投与することによって処置した(米国特許出願US2003/0180301)。

【0114】

上記で記載された1つまたはそれより多くの免疫抑制剤を、本発明の方法において使用し得る。

【0115】

方法および使用

本明細書中で開示される方法を、ドナーからレシピエントに移植された臓器の移植片の生存を延長するために使用する。本明細書中で開示される方法をまた、移植臓器の拒絶反応を予防または減弱するために、および移植のレシピエントにおける虚血・再灌流傷害(IRI)を処置、減少、または軽減するために使用する。その方法は一般的に、任意選択で1つまたはそれより多くの免疫抑制剤、および/または1つまたはそれより多くのさらなる補体阻害剤と組み合わせて、補体活性の阻害剤を投与することを含む。

【0116】

ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類へ移植された臓器の生存を延長する方法、およびレシピエント哺乳類において移植された臓器の拒絶反応(例えば超急性拒絶反応、抗体媒介性拒絶反応、または慢性拒絶反応)を予防または減弱する方法も提供され、それは移植の前に、補体阻害剤を臓器へ投与することを含み、ここでその補体阻害剤は、特定の阻害剤(例えばTT30または1本鎖抗C5抗体、例えばパキセリズマブまたはエクリズマブの1本鎖バージョン)である、または70kDaの最大分子量および/または10日未満の半減期を有する。

【0117】

本明細書中で記載される方法を、異なる臓器移植のシナリオにおいて、例えば自己移植片または自家移植片、同系移植片または同族移植片、同種異系移植片または同種移植片、および異種移植片(xenogeneic graft)または異種移植片(xenograft)において使用し得る。本明細書中で記載される方法は、超急性拒絶反応、急性拒絶反応、臓器移植後臓器機能障害、または慢性拒絶反応を処置するために有効であり得る。特定の実施態様において、補体阻害剤を、移植後に臓器レシピエントに投与しない。

【0118】

その補体阻害剤を、移植の前(例えば、ドナー哺乳類からの臓器の取り出し後、そしてその臓器のレシピエント哺乳類への移植前)に臓器に投与する。1つの実施態様において、その補体阻害剤を、臓器調達センターで投与する。別の実施態様において、その補体阻害剤を、移植の直前に、例えば移植前数時間または数分以内に、「バックテーブル」での手技において投与する。1つの実施態様において、補体阻害剤を、ドナー哺乳類からの回収または除去後であるが、臓器の保存前に投与する。別の実施態様において、その補体阻害剤を、保存中に臓器に投与する。別の実施態様において、その補体阻害剤を、保存後であるが、移植の前に投与する。他の実施態様において、その補体阻害剤を、上記で列挙した複数の段階で投与する。さらに、いずれの投与も、特定の時間枠内で複数回繰り返し得る。例えば、その投与は、2回またはそれより多くの灌流または浸漬を含み得る。別の実

施態様において、単一の補体阻害剤を投与し得る、2つまたはそれより多くの補体阻害剤を投与し得る、または複数の補体阻害剤を投与し得る。

【0119】

その補体阻害剤を、あらゆる適当な技術によって臓器に投与し得る。1つの実施態様において、補体阻害剤を含む溶液で臓器を灌流することによって、その補体阻害剤をその臓器に投与する。別の実施態様において、その臓器を、補体阻害剤を含む溶液に漬ける。1つの実施態様において、その臓器を、補体阻害剤を含む溶液で、0.5時間から60時間、または1時間から30時間（例えば30分、35分、40分、45分、50分、55分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、3.5時間、4時間、4.5時間、5時間、5.5時間、6時間、6.5時間、7時間、7.5時間、8時間、8.5時間、9時間、9.5時間、10時間、10.5時間、11時間、11.5時間、12時間、12.5時間、13時間、13.5時間、14時間、14.5時間、15時間、15.5時間、16時間、16.5時間、17時間、17.5時間、18時間、18.5時間、19時間、19.5時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、25時間、26時間、27時間、28時間、29時間、または30時間）、灌流する、またはそれに漬ける。10

【0120】

1つの実施態様において、そのレシピエント哺乳類は、移植前にワクチン接種しない（例えば*Neisseria meningitidis* (*meningitides*) に対して）。別の実施態様において、そのレシピエントを、移植後に補体阻害剤で処置しない。20

【0121】

いくつかの実施態様において、臓器保存溶液中に存在するCR2-FHの量は、例えば1リットルあたり約10μgから約50μg、約50μgから約100μg、約100μgから約200μg、約200μgから約300μg、約300μgから約500μg、約500μgから約1mg、約1mgから約10mg、約10mgから約50mg、約50mgから約100mg、約100mgから約200mg、約200mgから約300mg、約300mgから約400mg、または約400mgから約500mgのいずれかを含む、1リットルあたり約10μgから約500mgである。いくつかの実施態様において、CR2-FH (TT30) の量は、約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10000、15000、20000、30000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000 μg/mL、またはそれより多い量を含む。いくつかの実施態様において、CR2-FH (TT30) の量は、約130 μg/mLを含む。30

【0122】

CR2-FH組成物を、単独で、または組織修復および再生および/または炎症を阻害することが可能な分子を含む、有益な効果を有することが公知である他の分子と組み合わせて使用し得る。有用な補助因子の例は、抗VEGF剤（例えばVEGFに対する抗体）、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）、毛様体神経栄養因子（CNTF）、アキソカイン（CNTFのムテイン）、白血病抑制因子（LIF）、ニューロトロフィン（neurotrophin）3（NT-3）、ニューロトロフィン4（NT-4）、神経成長因子（NGF）、インスリン様成長因子II、プロスタグランジンE2、30kD生存因子、タウリン、およびビタミンAを含む。他の有用な補助因子は、消毒薬、抗生物質、抗ウイルス薬、および抗真菌薬、および鎮痛薬および麻酔薬を含む、症状軽減補助因子を含む。40

10

20

30

40

50

む。

【0123】

「凍結乾燥保護剤（lyoprotectant）」は、目的の薬剤（例えば抗体またはその抗原結合断片、またはH因子融合タンパク質）と組み合わせた場合に、凍結乾燥および続く保存の際に、その薬剤（例えば抗体またはその抗原結合断片）の化学的および/または物理的不安定性を、有意に防止または軽減する分子である。代表的な凍結乾燥保護剤は、ショ糖またはトレハロースなどの糖；グルタミン酸一ナトリウムまたはヒスチジンなどのアミノ酸；ベタインなどのメチルアミン；硫酸マグネシウムなどのリオトロピック塩；三価または価数がより多い（tri hydroc or higher）糖アルコールなどのポリオール、例えばグリセリン、エリスリトール、グリセロール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール、およびマンニトール；プロピレングリコール；ポリエチレンギリコール；ブルロニック；およびその組み合わせを含む。好ましい凍結乾燥保護剤は、トレハロースまたはショ糖などの非還元糖である。本明細書中で記載される方法および組成物は、凍結乾燥保護剤の使用または添加を含み得る。

10

【0124】

その凍結乾燥保護剤は、「凍結乾燥保護量」でその薬剤处方物に添加されるが、そのことは凍結乾燥保護量の凍結乾燥保護剤の存在下で、薬剤（例えば抗体またはその抗原結合断片またはH因子融合タンパク質）の凍結乾燥後に、その薬剤（例えば抗体またはその抗原結合断片、またはH因子融合タンパク質）が、凍結乾燥および保存の際にその物理的および化学的安定性および完全性を実質的に保持することを意味する。

20

【0125】

本方法および使用を、以下の実施例に関して記載し、それらは例証のために提示され、そしていかなる方法においてもその開示を制限することを意図しない。当該分野で周知である標準的な技術、または下記で具体的に記載した技術を利用する。本明細書中で以下の略語を使用する：A B M R、抗体媒介性拒絶反応；A C H R、促進型液性拒絶反応；A C R、急性細胞性拒絶反応；A V R、急性血管性拒絶反応；C s A、シクロスボリン；C y P、シクロホスファミド；H A R、超急性拒絶反応；M C P - 1、単球走化性タンパク質1；M S T、平均生存時間；P O D、術後日数。

20

【実施例】

【0126】

30

実施例1：方法

【0127】

30

動物および免疫抑制剤

体重25～30gのオス成体C3H(H-2^k)マウスおよびBALB/c(H-2^d)マウス(Jackson Labs、Bar Harbor、Maine)を、それぞれドナーおよびレシピエントとして選択した。免疫抑制剤を投与する群において、レシピエントにC s A(15mg/kg/日、s.c.、0日目からエンドポイントの拒絶反応まで、または100日目まで毎日)、またはC y P(40mg/kg/日、i.v.、0日目および1日目)、または抗C5 mAb(クローンBB5.1、Alexion Pharmaceuticals Inc.)を注射した。

40

【0128】

40

ニワトリ細胞を用いた標準的な溶血アッセイ

例えば、Wangら(2007)Inhibition of Terminal Complement Components in Presensitized Transplant Recipients Prevents Antibody-Mediated Rejection Leading to Long-Term Graft Survival and Accommodation. The Journal of Immunology、179:4451-4463中の、当該分野において公知の常識である多くの方法で、血球溶血アッセイを行い得る。代表的な方法を、下記のとおり提供する：

50

【0129】

試薬：

GVB S 緩衝液 (Mg^{2+} および Ca^{2+} を含む) を、 Complement Technology, Inc. (Tyler, TX; cat # B100) から得た。ニワトリ赤血球を、 Lampire (Pipersville, PA; cat # 7201403) からオルシーバー液 (Alsever's solution) 中で得た。抗ニワトリ IgG (感作抗体) を、 Intercell Technologies (Hopewell, NJ) から得た。正常マウス血清および正常ヒト血清を、 Bioreclamation (Baltimore, MD) から得た。

【0130】

方法：

試験サンプル (すなわち、 mAb、 Fab、 融合タンパク質) および血清 (すなわちヒト血清) を、 望ましい最終濃度の 2 倍の濃度まで、 GVB S 中で個々に用量設定した。 GVB S 中のサンプル (すなわち mAb) を用量設定すること (titrating) による、 50 マイクロリットルのそのようなサンプル溶液を、 96 穴 U 底 NunclonTM プレート (Thermo Scientific, Waltham, MA) の各ウェルに入れた。それにより、 50 μL / ウェルの望ましい最終濃度の 2 倍の溶液が得られる。 50 マイクロリットルのそのような血清溶液を、 各サンプルウェルに加えた。これで、 1 倍の各成分 (血清およびサンプル) を有する 100 μL の全量になる。並行して以下のものを含むアッセイコントロールを他のウェルに加えた：ネガティブコントロールとして 100 μL の GVB S 、 ポジティブコントロールとして 100 μL の GVB S プラス 2 μL の NP40 、 参照ブランク / バックグラウンドとして阻害剤を含まない血清 (10 mM の EDTA を含む) 、 および 100 % の血清溶解のポジティブコントロールとして、 阻害剤を含まない血清。

【0131】

400 マイクロリットルのニワトリ血液細胞 (約 1×10^9 細胞 / mL) を、 1 mL の GVB S で洗浄し、 そして 4 、 約 3,000 rpm で 1 分間遠心分離することによって回収した。細胞を再懸濁し、 そして 4 回洗浄した。最後の洗浄後、 細胞のペレットを、 約 300 μL の GVB S を加えることによって約 400 μL に再懸濁した。その懸濁液から、 210 μL のニワトリ血液細胞を、 6 mL の最終的な体積で GVB S と混合して、 5×10^7 細胞 / mL の最終濃度にした。 6 マイクロリットルの抗ニワトリ IgG (0.1% v/v) をその溶液に加え、 そしてできた混合物を反転させて混合し、 そして氷上で 15 分間インキュベートした。次いでその混合物を 4 、 3,000 rpm で 1 分間遠心した。できた上清を吸引によって除去し、 そしてペレットを、 6 mL の体積まで GVB S に再懸濁した。その懸濁液を再び遠心し、 そしてできたペレットを、 3.6 mL の最終体積まで再懸濁した。それらの中で 30 μL の細胞 (約 2.5×10^6 細胞) を、 試験サンプル (またはコントロール) を含むサンプルプレートの各ウェルに加えた。各ウェルを接着性のプレートシーラーで覆ってから軽くたたいて混合し、 そして 37 度で 30 分間インキュベートした。プレートを遠心した後、 415 nm の OD を測定するために、 85 μL の上清を、 細胞ペレットを乱さずに、 96 穴平底 NunclonTM プレート (Thermo Scientific) に移した。試験サンプルおよび参照ブランクの間の OD 測定の差を、 100 % の血清溶解コントロールおよび参照ブランクの間の測定差で割ること、 すなわち (サンプル A415 - 参照ブランク 415) / (100 % 血清最大 415 - 参照ブランク 415) によって、 溶解 % を計算した。

【0132】

第二経路活性のウサギ赤血球アッセイ

1. 細胞調製方法

【0133】

ウサギ血液 (Lampire, cat # 7206403、オルシーバー液中) 中の赤血球の濃度を、 約 10^9 細胞 / mL と決定した。その決定方法は、 100 μL のウサギ血液

10

20

30

40

50

および 2 . 9 mL の水の混合物に関して、412 nm における OD を測定することを含む。OD の測定値および細胞濃度の間の相関は、0 . 29 の OD₄₁₂ = 1×10^8 細胞 / mL である。400 マイクロリットルのウサギ血液を、1 mL の GVB S (2 mM の Mg C_{1,2} および 10 mM の EGTA を含む) で 4 回洗浄した。最後に洗浄した後、ウサギ赤血球のペレットを、300 μL の GVB S を加えることによって、400 μL に戻して再懸濁した。その中から、50 μL の懸濁細胞を取り出して、GVB S で 1 mL に希釈した。30 マイクロリットルのそのような希釈溶液を、96 穴プレートのウェルにおいて、100 μL の調製したサンプルと混合した（これで約 1.5×10^6 細胞 / ウェルになる）。そのプレートを、37 度で 30 分間インキュベートしてから、415 nm での OD を測定するために、各ウェルの上清 85 μL を、96 穴平底 NuncTM プレート (Thermo Scientific) に移した。

10

【0134】

ドナー臓器の灌流および保存

- 1 . ドナー臓器を採取した直後、UW 溶液によるドナー臓器の 1 回目の灌流；
- 2 . ドナー臓器を UW 溶液中、4 度で 28 時間保存；
- 3 . 移植の 30 ~ 45 分前にドナー臓器の 2 回目の灌流（レシピエントのみの処置群（群 1 から 4 、6 ~ 7）の溶液は UW であり；ドナー臓器およびレシピエント処置群（群 5）の溶液は、130 μg / mL の hTT30 を含む UW であり、さらに洗い流さなかった；
- 4 . 2 回目の灌流後、ドナー臓器を、移植前 30 ~ 45 分間、2 回目の灌流のときのものと同じ溶液と共に、氷で覆った容器中で保存した。

20

【0135】

上記のドナー臓器灌流の条件は以下の通りであった：

- 1 . 全体積：2 . 5 mL
- 2 . 時間：20 ~ 30 秒
- 3 . シリンジサイズ：3 cc
- 4 . 手動で操作、圧力：低

【0136】

実施例 2 : TT30 は、ラット血清において補体第二経路を有効に阻害する

抗 C5 モノクローナル抗体 18A10（抗ラット C5 抗体）およびヒト TT30（CR2 - FH）を、健常ラット血清とインキュベートして、それぞれ古典的（CCP）補体経路および第二（CAP）補体経路を阻害する能力を評価した。抗 C5 モノクローナル抗体の効力を、感作したニワトリ赤血球（RBC）を用いることによって、そして 50% Lewis ラット血清における 37 度 30 分間の溶解に関して、CCP の阻害として測定した。hTT30 の効力を、ウサギ RBC を用いることによって、20% Lewis ラット血清における 37 度 30 分間の溶解に関して、CAP の阻害として測定した。hTT30 を、異なる濃度で（500 nM まで）単独で、または過剰な抗 huCR2 モノクローナル抗体の存在下で、ラット血清に加えた（抗 CR2 対 hTT30 の比は 2 : 1）。データは平均値 ± SEM を示す。図 14 に示すように、抗 C5 抗体および hTT30 は、それぞれ CCP および CAP を有効に阻害する。抗 CR2 抗体の共処置は、hTT30 による細胞溶解の阻害を無効にしなかった。

30

【0137】

実施例 3 : 移植前に TT30 で腎臓を処置することによる補体第二経路の阻害は、移植片の生存を改善する

【0138】

Lewis から Lewis へのラット同所性（orthotopic）腎臓移植を、抗ラット C5 モノクローナル抗体または hTT30 の処置ありまたはなしで行った。ラット腎臓を、処置薬（抗 C5 : 200 μg / mL ; hTT30 : 130 μg / mL、またはアイソタイプがマッチした抗体 : 200 μg / mL）を含む、または含まない、氷冷 University of Wisconsin 溶液（UW）で灌流した。一定の圧力でシ

40

50

リングを用いて灌流を行った。次いでその腎臓を切除し、そして 4¹⁰ で 28 時間の冷虚血の期間、氷冷灌流溶液（同じ濃度の治療薬を含むまたは含まない UW 溶液）中に入れた。その腎臓を、同系レシピエントへの移植の前に、氷冷 UW 溶液で 2 回目の灌流をした。

結果：

【 0 1 3 9 】

コントロール群から臓器を受けたラットの生存中央値は移植後 3 日であったが、 h T T 3 0 または抗 C 5 m A b²⁰ で処置した臓器を受けた動物は、中央値で 21 日間生存した。移植片の生存能を、屠殺のとき（21 日目）まで記録し、そして処置群あたりの移植した動物の数を、カッコ内に含める（図 16 を参照のこと、 UW 群と比較して、 * P < 0 . 0 5 および ** P < 0 . 0 1 、対数順位検定）。図 16 に示すように、臓器を h T T 3 0 で前処置することにより、明らかに移植片の生存を改善した。コントロール処置下の、移植後約 2 から 3 日目の突然の移植不全と比較して、 h T T 3 0 による前処置は、移植片の生存を実質的に増加させ、そしてこの増加を屠殺のときまで維持した。 h T T 3 0 前処置の効果は、抗 C 5 モノクローナル抗体前処置の効果の少なくとも 50 ~ 60 % 超であり、それは第二補体経路のみを阻害することが、移植片の生存を有意に増加させるのに十分であることを意味する。 h T T 3 0 および抗 C 5 抗体の間の効果の差は、古典的補体経路および第二補体経路を両方阻害することは、移植片の生存をさらに改善し得ることを示し得る。しかし、それはまた h T T 3 0 の最も有効な濃度または投与レジメがこの研究で使用されなかつたからかもしれない。 h T T 3 0 前処置を最適化するためにさらなる実験を行う。

【 0 1 4 0 】

移植後の腎機能も試験した。移植後 3 日目の生存動物のクレアチニンレベルおよび B U N レベルを測定および比較した。図 17 に示すように、 h T T 3 0 および抗 C 5 モノクローナル抗体前処置はどちらも、血液クレアチニンレベルおよび B U N レベルを有意に減少させた。 h T T 3 0 前処置は、この研究において、抗 C 5 抗体よりさらに有効であった。従って、 h T T 3 0 前処置は、移植後の腎機能を改善する有効な方法である。データは平均値 ± S E M (各群で n = 7 から 9) であり、そして t 検定によって有意に異なる (UW 群と比較して * P < 0 . 0 5 および ** P < 0 . 0 1) 。

【 0 1 4 1 】

ラット腎同系移植片における虚血 - 再灌流傷害に対する補体阻害の効果をさらに例証するため、ヘマトキシリソエオジン染色組織学的切片 (20 ×) を作成した。図 18 に示すように、正常腎と比較して、尿細管の拡張、膨張および壊死、および重度の白血球の浸潤などの典型的な I R I の組織学的特徴が、移植後 3 日目に取り出した、 UW 溶液で処置した同系移植片に関して観察された。しかし、移植後 3 日目の、抗 C 5 モノクローナル抗体および h T T 3 0 処置同系移植片の両方が、細胞浸潤の低減、より少ない尿細管の傷害、および比較的正常な糸球体の形態を示した。21 日目、両方の補体阻害剤処置同系移植片の組織像は正常に近く、尿細管上皮細胞および糸球体細胞において損傷が少なかつた。対照的に、 UW 処置コントロール群の動物は、21 日目まで生存しなかつた。これらの組織学的比較は、ラットにおいて、 T T 3 0 の前処置は、初期の組織虚血 - 再灌流傷害を有意に低減し、そして腎の生存を改善することを明らかに示す。特に、この研究における h T T 3 0 の前処置は、抗 C 5 抗体処置に匹敵する治癒効果を有していた。⁴⁰

結論：

【 0 1 4 2 】

データは、 D G F についてのラット腎移植モデルにおいて、虚血 - 再灌流傷害の予防における補体第二経路の治療的阻害の重要な役割を示唆する。ドナー臓器を h T T 3 0 で処置することにより、 I R I 関連急性腎傷害を低減して、移植片の生存を可能にした。観察に基づいて、 h T T 3 0 の使用は、初期の移植後合併症の臨床経過を改善し得、潜在的に長期の移植片機能および生存に影響を与える。

【 0 1 4 3 】

実施例 4 : 移植前に終末補体経路および第二補体経路の両方を阻害することは、移植片の

10

20

30

40

50

生存を改善する

【0144】

ドナー臓器を移植直前に補体阻害剤で処置した後の、移植片の生存の増加およびIRIの低減を測定するために、以下の研究を行った。ドナー腎を、補体阻害剤の非存在下で、UW溶液で灌流および保存した。4で28時間冷保存した後、ドナー腎をTT30(130μg/mL)または抗ラットC5mAb 18A10(200μg/mL)いずれかの存在下の、新鮮なUW溶液で再灌流した。コントロールとしてUW溶液単独を用いた。補体阻害剤が移植の間臓器に留まるように、ドナー腎を、移植の前に4で45分間、さらに洗い流すことなく灌流液中で保存した。

【0145】

図8に示すように、TT30または18A10処置腎を移植された動物は、コントロール処置腎を移植された動物と比較して、移植片の生存が有意に増加した(TT30は66.7%(6匹のうち4匹)、および18A10は66.7%(6匹のうち4匹)対UW溶液単独は0%(6匹のうち0匹); P < 0.01)。これらのデータは、移植前のドナー臓器の第二経路阻害剤または終末経路阻害剤のいずれか、特に低分子量阻害剤(例えば70kDaまたはそれより小さい)および/または短い半減期を示す(例えば10日未満)阻害剤、例えばTT30および18A10(1本鎖抗体)による処置は、IRIを低減し、そして移植片の生存を延長し得ることを明らかに示す。

【0146】

実施例5：ドナー臓器における第二補体経路の阻害は、腎臓における補体C3レベルを低減する

【0147】

ドナー臓器の第二経路阻害剤処置が、臓器における補体活性化を阻害するかどうかを試験するために、以下の研究を行った。TT30(UW溶液中130μg/mL)を、調達灌流(最初の灌流)および28時間の保存、または虚血後灌流(28時間の冷虚血後の灌流、すなわち2回目の灌流)および45分の保存のいずれかで、ドナー臓器に適用した。腎臓をホモジナイズして、そしてライセートをELISAによる補体C3の測定のために使用した。

【0148】

図10に示すように、調達灌流および28時間の保存におけるTT30処置は、UW溶液単独と比較して、C3レベルを有意に低減した。虚血後灌流および45分間の保存におけるTT30処置の使用は、UW溶液コントロールと比較して、C3レベルの低減に有意な効果を達成しなかった。これらの結果は、特に低分子量阻害剤(例えば70kDaまたはそれより小さい)および/または短い半減期(例えば10日未満)を示す阻害剤、例えばTT30および18A10を用いた、ドナー臓器における補体活性化の第二経路の阻害は、臓器における補体活性化を有效地に予防し得ることを明らかに示した。

【0149】

上記の実施例は単なる例証であり、そしていかなる方法においても本開示の範囲を制限すると解釈すべきではない。

【0150】

本出願を通じて引用された全ての参考文献、Genbankの登録、特許および公開された特許出願は、本明細書中で明確に参考文献に組み込まれる。

参考文献のリスト

【0151】

本開示の背景を明らかにするために本明細書中で使用される出版物および他の文献は、そして特に、実施に関するさらなる詳細を提供するための事例は、本明細書中でその全体が参考文献に組み込まれ、そして便宜上、本文中で著者および日付によって参照し、そして以下の参考文献のリストにそれぞれグループ分けする。

【0152】

Abbas AK, et al. (2000). Cellular and Molecular Immunology (4th ed

10

20

30

40

50

- ition), p. 363-383 (W.B. Saunders Company, New York).
- Arp et al. (1996). *J. Virol.* 70:7349-7359.
- Baldwin et al. (2001). *Immunity* 14:369-376.
- Boehmig GA, et al. (2000). *Am. J. Kidney Dis.* 35:667-673.
- Brauer et al. (1995). *Transplantation* 59:288-293.
- Changelian PS, et al. (2003). *Science* 302:875-878.
- Collard et al. (1997). *Circulation* 96:326-333.
- Collins et al. (1999). *J. Am. Soc. Nephrol.* 10:2208-2214.
- Fearon (1983). In Intensive Review of Internal Medicine, 2nd Ed. Fanta and Minaker, eds. Brigham and Women's and Beth Israel Hospitals. 10
- Forbes et al. (1978). *Lab. Invest.* 39:463-470.
- Frei Y, et al. (1987). *Mol. Cell. Probes* 1:141-149.
- Gloor (2005). *Contrib. Nephrol.* 146:11-21.
- Glotz et al. (1993). *Transplantation* 56:335-337.
- Glotz D, et al. (2002). *Am. J. Transplant.* 2:758-760.
- Hakim et al. (1990). *Am. J. Kidney Dis.* 16:423-431.
- Halloran PF, et al. (1992). *Transplantation* 53:550-555.
- Halloran (2003). *Am. J. Transplant.* 3:639-640.
- Haviland DL, et al. (1991). *J. Immunol.* 146:362-368.
- Hiesse C, et al. (1992). *Nephrol. Dial. Transplant.* 7:944-951. 20
- Hillmen P, et al. (2004). *New Engl. J. Med.* 350:552-559.
- Jeannet M, et al. (1970). *New Engl. J. Med.* 282:111-117.
- Jones PT, et al. (1986). *Nature* 321:522-525.
- Jose et al. (1983). *J. Exp. Med.* 158:2177-2182.
- Kirschfink (2001). *Immunol. Rev.* 180:177-189.
- Kobayashi et al. (1999). *J. Biol. Chem.* 274:28660-28668.
- Kriaa et al. (1995). *Nephrol. Dial. Transplant.* 10 Suppl. 6:108-110
- Kroshus et al. (1995). *Transplantation* 60:1194-1202.
- Kupiec-Weglinski (1996). *Ann. Transplant.* 1:34-40. 30
- Kupin et al. (1991). *Transplantation* 51:324-329.
- Liszewski (1993). Fundamental Immunology pp. 917-939.
- Mauiyyedi et al. (2002). *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 11:609-618.
- Mehra et al. (2003). *Curr. Opin. Cardiol.* 18:153-158.
- Minta JO and Man DP (1977). *J. Immunol.* 119:1597-1602.
- Montgomery RA, et al. (2000). *Transplantation* 70:887-895.
- Olfert et al. (1993) Guide to the care and use of experimental animals (Vol.1). Ottawa: Association of Universities and Colleges of Canada 1.
- Opelz G (1992). *Transplant. Proc.* 24:2342-2355. 40
- OPTN/SRTR Annual Report (2002). Chapter 1 of the Annual Report produced by the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) in collaboration with the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). See http://www.unos.org/data/ar2002/ar02_chapter_one.htm.
- Palmer et al. (1989). *Lancet* 1:10-12.
- Papadimitriou et al. (1991). *J. Immunol.* 147:212-217.
- Park WD et al. (2003). *Am. J. Transplant.* 3:952-960.
- Persson NH et al. (1995). *Transplant. Proc.* 27:3466.
- Platt et al. (1999). *Mol. Immunol.* 36:965-971.
- Pratt et al. (1996). *Am J Pathol.* 149:2055-2066. 50

- Pratt et al. (2000). Am. J. Pathol. 157:825-831.
- Pruitt et al. (1991). J. Surg. Res. 50:350-355.
- Regele H, et al. (2001). Nephrol. Dial. Transplant. 16:2058-2066.
- Rocha et al. (2003). Transplantation 75:1490-1495.
- Ross et al. (1993). Transplantation 55:785-789.
- Saadi et al. (1995). J. Exp. Med. 182:1807-1814.
- Salama et al. (2001). Am. J. Transplant. 1:260-269.
- Schweitzer et al. (2000). Transplantation 70:1531-1536.
- Sonnenday et al. (2002). Transplant. Proc. 34:1614-1616.
- Stepkowski SM (2000). Exp. Rev. Mol. Med. 21 June, <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk00001769h.htm>. 10
- Taube DH, et al. (1984). Lancet 1:824-828.
- Tyan et al. (1994). Transplantation 57:553-562.
- Vakeva et al. (1998). Circulation 97:2259-2267.
- Vogt W, et al. (1989). Molec. Immunol. 26:1133-1142.
- Wang et al. (1995). Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 92:8955-8959.
- Wang et al. (1996). Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93:8563-8568.
- Wang et al. (1999). Transplantation 68:1643-1651.
- Wang H, et al. (2003). J. Immunol. 171:3823-3836.
- Warren et al. (2004). Am. J. Transplant. 4:561-568. 20
- Wetsel RA and Kolb WP (1982). J. Immunol. 128:2209-2216.
- Wurzner R, et al. (1991). Complement Inflamm. 8:328-340.
- Yamamoto KI and Gewurz G (1978). J. Immunol. 120:2008-2015.

【 0 1 5 3 】

本明細書中で引用された全ての参考文献の内容は、その全体が参考文献に組み込まれる。
。

配列のまとめ

【表1-1】

配列番号1 ヒトCR2のアミノ酸配列	MGAAGLLGVFLALVAPGVLGISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSG TFRLIGEKSLLCITKDKVDGTWDKPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGS TPYRHGDSVTFACTNFSMNGNKSVCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLEC PALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESYLLVGEKIINCLSSGKWSAV PPTCEEARCKSLGRFPNGKVEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVI AGQGVAWTKMPVCEEIFCPSPPPILNGRHIGNSLANVSYGSIVTYCDPDPE EGVNFIIGESTLRCVTDSQKTGTWSGPAPRCELSTSAVQCPHPQILRGRMV SGQKDRTYNTDVFACMFGLTLGSKQIRCNAQGTWEPSAPVCEKECQA PPNILNGQKEDRHMVRFDPGTSIKYSCNPGYVLGEESIQCTSEGVWTPPV PQCKVAACEATGRQLLTKPQHQFVRPDVNSSCGEGYKLSGSVYQECQGTI PWFMEIRLCKEITCPPPVVIYNGAHTGSSLEDFPYGTIVTYTCNPGLPERGVE FSLIGESTIRCTSNDQERGTWSGPAPLCKLSSLAQCSHVHIANGYKISGKE APYFYNDTVTFKCYSGFTLKGSSQJRCRNDTWDPEIPVCEKGQPPPGLH HGRHTGGNTVFFVSGMTVDYTCDPGYLLVGNKSIHCMPSGNWSPSAPRC EETCQHVRQSLQELPAGSRVELVNTSCQDGYQLTGHAYQMCQDAENGIW FKKIPLCKVIHCHPPPVIVNGKHTGMMAENFLYGNESVSYECDQGFYLLGEK NCSAEVILKAWILERAFPQCLRSLCPNPEVKHGYKLNKTHSAYSHNDIVV DCNPGFIMNGSRVIRCHTDNTWVPGVPTCIKKAFIGCBBBBKTPNGNHTGG NIARFSPGMSILYSCDQGYLVVGEPLLCTHEGTWSQPAPHCKEVNCSSPA DMDGIQKGLEPRKMYQYGAVVITLECEDGYMLEGSPQSQCSDHQWNPPL AVCRSRSLAPVLCGIAAGLILLTFLIVITLYVISKRERNYYTDTSQKEAFHL EAREVYSVDPYNPAS
配列番号2 ヒトFHのアミノ酸配列	MRLLAIIICLMLWAICVAEDCNELPPRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYK CRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTG GNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTDNIPICEVVKCLPVT APENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWS KEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEEYSERGDAV CTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPA TRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKPCDYPDIKHGGYHENMRRPYFPVAVGK YYSYYCDEHFETPSGSYWDHIHCTQDGWSPAVENTCRLCYFPYLENGYNQ NHGRKFVQGKSIDVACHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVKTC SK SSIDIENGFISESQYTYALKEKAKYQCKLGYVTADGETSGSIRC GKDGWSA QPTCIKSCDIPVFMNARTKNDFTWFKLNDTLDYECHDGYESNTGSTTGIV CGYNGWSDLPICYERECELPKIDVHLVPDRKKDQYKVGEVLKFSCKGFTI VGPN SVQCYHFGLSPDLPICKEQVQSCGPPPELLNGNVKEK TKEEY GHSEV VEYYCNPRFLMKGPNIQCVGDGEWTLPVCIVEESTCGDIPELEHGWAQLS SPPYYYGDSVEFNCSESFTMIGHRSITCIHGVWTQLPQCVAIDLKKCKSSN LIILEEH LKNKKEFDHNSNIRYRCRGKEGWIHTVCINGRWDPEVNC SMAQIQ LCPPPPQIPNSHNMTTLLNYRDGEKVS VLCQENYLIQE GEEITCKDGRWQSIP LCVEKIPCSQPPQIEHGTINSSRSSQESYAHGKLSYTCEGGFRRISEENETTCY MGKWSSPPQCEGLPCKSPPEISHGVVAHMSDSYQYGEEV TYKCFEGFGIDG

10

20

30

【表1-2】

	PAIAKCLGEKWSHPPSCIKDCLSLPSFENAIPMGEKKDVYKAGEQVYTCA TYYKMDGASNVTCINSRWTGRPTCRDTCSVNPPTVQNAYIVSRQMSKYP SERVRYQCRSPYEMFGDEVMCLGNWTEPPQCKDSTGKGCGPPPVIDNG SFPLSVYAPASSVEYQCQNLQLEGNKRTCRNGQWSEPPKCLHPCVISREIM ENYNIALRWTAQKQLYSRTGESVEFVKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLEY TCAKR	
配列番号3 ヒトCR2-FHの アミノ酸配列	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDKVDGTW DKPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSPYRHGDSVTFACTNFSMNGN KSVWCQANNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAP GLSVTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKV EPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCGGGGSGG GGSCVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIM VCRKGEWVALNPLRKCKRPGHGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTC NEYQLLGEINYREC TDGWTNDIPICEVVKCLPVATENGKIVSSAMEPDR EYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCWEISCKSPDVIN GSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDN PYIPNGDYSPRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT	10
配列番号4 ヒトCR2-FHの 核酸配列	ATTCTTGTGGCTCTCCGCCTATCCTAAATGCCGGATTAGTTATTAT TCTACCCCCATTGCTGTTGGTACCGTGATAAGGTACAGTTGTCAGGTAC CTTCCGCCTATTGGAGAAAAAGTCTATTATGCATAACTAAAGACAAA GTGGATGGAACCTGGATAAACCTGCTCTAAATGTGAATATTCAATA AATATTCTCTGCCCTGAGCCCATAGTACCAAGGAGGATACAAATTAG AGGCTCTACACCCTACAGACATGGTATTCTGTGACATTGCTGTAA ACCAACTCTCCATGAACGGAAACAAGTCTGTTGGTCAAGCAA ATATAAATAATATGTGGGGGCCACACGACTACCAACCTGTGTAAGTGT TTCCCTCTCGAGTGTCCAGCACTCCTATGATCCACAATGGACATCACA CAAGTGAGAATGTTGGCTCATTGCTCCAGGATTGTCTGTGACTTACAGC TGTGAATCTGGTTACTTGCTTGGAGAAAAGATCATTAACTGTTGTC TTCGGGAAATGGAGTGCTGTCCCCCCCACATGTGAAGAGGCACSGCTGT AAATCTCTAGGACGATTCCAATGGAAAGGTAAAGGAGCCTCCAATT TCCGGGTTGGTGTAACTGCAAACCTTTCTGTGATGAAGGGTATCGACTG CAAGGCCACCTCTAGCGGTGTAATTGCTGGACAGGGAGTTGCTTG GACCAAAATGCCAGTATGTGGCGGAGGTGGTCGGTGGCGCGGATCT TGTGTAGCAGAAGATTGCAATGAACCTCCCTCAAGAAGAAATACAGAA ATTCTGACAGGTCTGCTGACCAAACATATCCAGAAGGCACCCAG GCTATCTATAATGCCGCCCTGGATATAGATCTCTGGAAATGTAATAA TGGTATGCAGGAAGGGAGAATGGGTTGCTCTTAATCCATTAAGGAAT GTCAGAAAAGGCCCTGTGGACATCCTGGAGATACTCCTTTGGTACTT TACCCCTACAGGAGGAATGTGTTGAATATGGTGTAAAGCTGTGTAT ACATGTAATGAGGGTATCAATTGCTAGGTGAGATTAATTACCGTGAAT GTGACACAGATGGATGGACCAATGATATTCTCTATATGTGAAGTTGTGAA GTGTTACCAAGTGACAGCACCAAGAGAATGGAAAAATTGTCAGTAGTGC ATGGAACCAGATCGGGAAATACCATTGGACAAGCAGTACGGTTGTAT GTAACTCAGGCTACAAGATTGAAGGGAGATGAAGAAATGCATTGTCAGA CGATGGTTTGAGTAAAGAGAAACCAAAGTGTGTGGAAATTTCATGC AAATCCCAGATGTTATAATGGATCTCTATATCTCAGAAGATTATTA TAAGGAGAATGAACGATTTCAATATAAATGTAACATGGGTTATGAATAC AGTGAAAGAGGAGATGCTGTATGCACTGAATCTGGATGGCGTCCGTG	20 30 40

【表1-3】

	CTTCATGTGAAGAAAAATCATGTGATAATCCTTATATTCCAAATGGTGAC TACTCACCTTAAGGATTAACACAGAACAGAATGGAGATGAAATCACGTACCA GTGTAGAAATGGTTTTATCCTGCAACCCGGGGAAATACAGCCAATGCA CAAGTACTGGCTGGATACCTGCTCCGAGATGTACCT	
配列番号5 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRRLIGEKSLLCITKDKVVDGTW DKPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACTNFSMNGN KSVWCQANNMWGPTRLPTCVSFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPI LRVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnCVAEDCNE LPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALN PLRKQCRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYR ECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPEENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCN SGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERF QYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHR TGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT	10
配列番号6 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRRLIGEKSLLCITKDKVVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACTNFSMNGNKS VWCQANNMWGPTRLPTCVSFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTY SCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPI VTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnCVAEDCNELPPRR NTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPGHGPDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPEENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIE GDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNM GYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKRTGDEITYQ CRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT	20
配列番号7 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRRLIGEKSLLCITKDKVVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACTNFSMNGNKS VWCQANNINNMWGPTRLPTCVSFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPPI RVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRR NTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPGHGPDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDT DGWTNDIPICEVVKCLPVTAPEENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYK IEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN NMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEI TYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT	30
配列番号8 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRRLIGEKSLLCITKDKVVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACTNFSMNGNKS VWCQANNINNMWGPTRLPTCVSFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPPI RVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRR NTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPGHGPDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPEENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIE GDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN MGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEIT	40

【表1-4】

配列番号9 nnn = 任意選択のリンカー	YQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIWIPAPRCT ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDKVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACTNFSMNGNKS VWCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTY SCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPILRVG VTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRRNTEIL TGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNIMVCRKGEWVALNPLRKQKRPC GHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTND IPICEVKCLPVTAPEKGIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMH CSDDGFWSKPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEVYER GDAVCTESGWRLPLSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYP ATRGNTAKCTSTGWIWIPAPRCT
配列番号10 nnn = 任意選択のリンカー	ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDKVDGTWDK PAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACTNFSMNGNKS CQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYS CESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPILRVG VTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRRNTEIL TGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNIMVCRKGEWVALNPLRKQKRPC GHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTND IPICEVKCLPVTAPEKGIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMH CSDDGFWSKPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEVYER GDAVCTESGWRLPLSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYP ATRGNTAKCTSTGWIWIPAPRCT
配列番号11 CD5ペプチド配列	MPMGSLOPLATLYLLGMLVAS
配列番号12 CD5ヌクレオチド配列	ATGCCCATGGGTCTCTGCAACCGCTGGCACCTGTACCTGCTGGGATGC TGGTCGCTTCCTGCCTCGGA
配列番号13 CR2ペプチド配列	MGAAGLLGVFLALVAPG
配列番号14 CR2ヌクレオチド配列	ATGGGCGCCGCGGCCTGCTCGGGTTTCTGGCTCTCGCACCGGG GGTCCTCGGG
配列番号15 マウスCR2アミノ酸配列	MLTWFLFYFSEISCDPPPEVKNARKPYYSLPIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIF CISENQVHATWDKAPPICESVNKTISCSDPIVPGGFMNKGSKAPFRHGDSVTFT CKANFTMKGSKTVWCQANEMWGPTALPVCESDFPLECPSSLPTIHNGHHTGQH VDQFVAGLSVTYSCEPGYLLTGKKTIKCLSSGDWDGVIPTCKEAQCEHPGKFP NGQVKEPLSLQVGTTVFSCNEGQLQGQPSSQCIVEQKAIWTKKPVCKEIL CPPPPPVRNGSHITGSFSENVPYGSTVYTCDPSPEKGVSFTLIGEKTINCTGSQ KTGIWSGPAPYCVLSTAVALCLQPKIKRGQILSILKDSYSYNTDVAFSCEPGFTL KGNRSIRCNAHGTWEPPVPCEKGQAPPKIINGQKEDSYLLNFDPGTSIRYSC

10

20

30

40

【表1-5】

	DPGYLLVGEDTIHCTPEGKWTPITPQCTVAECKPVGPHLFKRQPQNQFIRTAVNS SCDEGFQLSESAYQLCQGTIPWFIEIRLCKEITCPPPVIHNGHTWSSSEDVPYG TVVTYMCYPGPEEGVKFKLIGEQTIHCTSRSRGWSSSAPLCKLSLPAVQCT DVHVENGVKLTDNKAPFYNDSVMFKCDDGYILSGSSQIRCKANNTWDPEKPL LCKKEGCEPMRVHGLPDDSHIKLVKRTCQNGYLTGYTYEKCQNAENGTwFK KIEVCTVILCQPPPQKIANGGHTGMMAKHFLYGNESVSYECDEGFYLLGEKSLQCV NDSKGHGWSGPPPQCLQSSPLTHCPDPEVKHGYKLNKTHSAFHNDIVHFVCN QGFIMNGSHLIRCHTNNTWLPGVPTCIRKASLGCQSPSTIPNGNHTGGSIARFPPG MSVMYSCYQGFLMAGEARLICTHEGTWSQPPPFCKEVNCSPEDTNGIJKGFQP GKTYRFGATVTLCEDGYTLEGSPQSQCQDDSQWNPPLALCKYRRWSTIPLICG ISVGSAIIILMSVGFCMILKHRESNNYTTRPKEGAHLLETREVYSIDPYNPAS	10
配列番号16 マウスFHアミノ酸 配列	MRLSARIIWYLWTVCAAEDCKGPPPRENSEILGSWSEQLYPEGTQATYKCRPG YRTLGTIVKVKNGKWVASNPSRICRKPCGHPGDTFGSFRALVGQSQFEFGAK VVYTCDGQYQLLGEIDYRECGADGWINDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSGAAE TDQEYYFGQVVRFECNSGFKIEGHKEIHCSENGLWSNEKPRCVEILCTPPRVENT DGINVKPVYKENERYHYKCKHGYVPKERGDAVTGSGWSSQPFCEEKRCSPPY ILNGIYTPHRIIHSRSDDEIRYECNYGFYPVTGSTVSKCTPTGWIPVPRCTLKPCFP QFKYGRYYEESLRPNFPVSIGNKYSYKCDNGFSPPSGYSWDYLRCTAQGWEPE VPCVRKCVFHYYENGDSAYWEKVYVQGQSLKVQCYNGYSLQNGQDTMTCTE NGWSPPKCIRIKTCSASDIHIDNGFLSESSSIYALNRETYSRCKQGYVTNTGEISG SITCLQNGWSPQPSCIKSCDMPVFENSITKNTRTWFKLNDKLDYECLVGFENEYK HTKGSITCTYYGWSDTPSCYERECSPVTLDRKLVSPRKEKYRVDLLEFSCHSG HRVGPDSVQCYHFGWSPGFPTCKGQVASCAPPLEILNGEINGAKKVEYSHGEVV KYDCKPRFLLKGPNKIQCVDGNWTTLPVCIEERTCGDIPELEHGSACKCSVPPYH HGDSVEFICEENFTMIGHGSVSCISGKWTQLPKCVATDQLEKCRVLKSTGIEAIKP KLTEFTHNSTMDYKCRDKQEYERSICINGKWDPEPNCTSKTSCPPPPQIPNTQVIE TTVKYLDGEKLSVLCQDNYLTDQSEEMVCKDGRWQLPRCIEKIPCSQQPTIEHG SINLPRSSEERRDSIESSSHEHGTTFSYVCDDGFRIPEENRITCYMGKWSTPPRCVG LPCGPPPSIPLGTVSLELESYQHGEVTYHGSTGFGIDGPAFICEGGKWSDPPKCIK TDCDVLPVKNAIRGSKKSYRTGEQVTFRQCSPYQMNGSDTVCVNSRWIGQP VCKDNSCVDPPHPVNA TIVTRTKNKYLHGDVRVYECNKPYLEFGQVEVMCENGI WTEKPKCRGL*FDLSLKPSNVFSLDSTGKCGPPPIDNGDITSLSLPVYEPLSSVEY QCQKYYLLKGKKTITCTNGKWSEPTCLHACVIPENIMESHNIILKWRHTEKIYSH SGEDIEFGCKYGYYKARDSPPFRTKCINGTINYPTCV	20
配列番号17 マウスCR2-F H	ISCDPPPEVKNARKPYYSPLIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIFCISENQVHATW DKAPPICESVNKTISCSDPIVPGGFMNKGSKAPFRHGDSVTFTCKANFTMKGSK TVWCQANEMWGPTALPVCESDFPLECPSLTIHNGHHTGQHVQDQFVAGLSVT YSCEPGYLLTGKKTIKCLSSGWDWGVPICTKEAQCEHPGKFPNGQVKEPQLSQ VGTTVYFSCNEGQLQQQPSSQCVIVEQKAIWTKKPVCKEILEDCKGPPPREN SEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPGYRTLGTIVKVKNGKWVASNPSRICRK KPCGHPGDTFGSFRALVGQSQFEFGAKVYVYTCDDGYQLLGEIDYRECGADGW INDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSGAAETDQEYYFGQVVRFECNSGFKIEGHK EIHCSENGLWSNEKPRCVEILCTPPRVENTDGINVKPVYKENERYHYKCKHGY VPKERGDAVTGSGWSSQPFCEEKRCSPPYILNGIYTPHRIIHSRSDDEIRYECNY GFYPVTGSTVSKCTPTGWIPVPRCT	30

【表1-6】

配列番号18 マウスCR2-FH H DNA	<p>ATGCCCATGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTGTACCTGCTGGGATG CTGGTCGCTTCGTCTAGCGATTCTTGACCCCTCCTGAAGTAAAAA ATGCTCGAAACCCATTATTCTCTCCATAGTCCTGGAACTGTTCTGAG GTACACTTGTACCTAGCTACCGCCTATTGGAGAAAAGGCTATTTGT ATAAGTAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGATAAAGCTCCTCCTATATGT GAATCTGTGAATAAACCATTTCTGCTCAGATCCCAGTACCAAGGGGA TTCATGAATAAAGGATCTAAGGCACCATTAGACATGGTGATTCTGTGACA TTTACCTGTAAAGCCAACCTCACCATGAAAGGAAGCAAAACTGTCTGGTGC CAGGCAAATGAAATGTGGGACCAACAGCTGCCCCAGTGTGAGAGTGA TTTCCCTCTGGAGTGCCTACCTCCAACGATTCAAATGGACACACAC AGGACAGCATGTTGACCAGTTGTCGGGTTGTCTGTGACATACAGTG TGAACCTGGCTATTGCTACTGAAAAAGACAATTAAAGTGTATCTTC AGGAGACTGGATGGTGTCTCCGACATGCAAAGAGGCCAGTGTGAAC ATCCAGGAAAGTTCCAATGGCAGGTAAGGAACCTGTGAGCCTTCAG GTTGCACAACGTGTACTTCTCTGTAAATGAAGGGTACCAATTACAAGGA CAACCTCTAGTCAGTGTAAATTGTTGAACAGAAAGCCATCTGGACTAAG AAGCCAGTATGTAAGAAATTCTGAAGATTGTAAGGTCTCCTCCAAGA GAAAATTCAAGAAATTCTCTCAGGCTGTGGTCAGAACAACTATATCCAGAA GGCACCCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCACT ATTGTAAAAGTATGCAAGAATGGAAAATGGTGGCGTCTAACCCATCCAGG ATATGTCGAAAAAGCCTGTGGCATCCGGAGACACACCCCTTGGTCC TTTAGGCTGGCAGTTGGATCTCAATTGAGTTGGTCAAAGGTTTTATA CCTGTGATGATGGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTG GTGCAGATGGCTGGATCAATGATATTCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTG TACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGAAGAATTGTGAGTTGTGAGCAGAA ACAGACCAGGAATACTATTGGACAGGTGGTGGTTGAATGCAATTCA GGCTCAAGATTGAAGGACATAAGGAAATTCTGCTCAGAAAATGGCCTT TGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGTGGAAATTCTCTGCACACCACCGCGA GTGGAAAATGGAGATGGTAAATGTGAAACCAGTTACAAGGAGAATGA AAGATACCACTATAAGTGTAAAGCATGGTTATGTGCCAAAGAAAGAGGGG ATGCCGTCTGCACAGGCTGTGGATGGAGTTCTCAGCCTTCTGTGAAGAAA AGAGATGCTCACCTCCTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGAT TATACACAGAAGTGTGATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCTCTAT CCTGTAACTGGATCAACTGTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTG TTCCAAGATGTACCT</p>
配列番号19 リンカー配列無し に1つのCR2部 分および2つのF H部分を含むマ ウスCR2-FH 融合タンパク質で ある、CR2NLF HFHの代表的	<p>GAATTGCCGCCACCATGCCCATGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTGTACCT GCTGGGATGCTGGTCGCTCCGTCTAGCGATTCTTGACCCCTCCTGA GTCAAAATGCTCGAAACCCATTATTCTCTCCATAGTCCTGGAACTGTT TGAGGTACACTTGTACCTAGCTACCGCCTATTGGAGAAAAGGCTATTTGT TATAAGTAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGATAAAGCTCCTCTATATGTG ATCTGTGAATAAACCATTTCTGCTCAGATCCCAGTACCAAGGGGATTCTG AATAAAGGATCTAAGGCACCATTAGACATGGTGATTCTGTGACATTACCTG TAAGCCAACCTCACCATGAAAGGAAGCAAAACTGTCTGGTGCAGGCAATGAAA TGTGGGACCAACAGCTGCCAGTGTGAGAGTGATTCCCTCTGGAGTGCCC ATCACTTCAACGATTCAATGGACACCACAGGACAGCATGTTGACCGAGTT GTGCGGGGTTGTGTGACATACAGTTGTGAAACCTGGCTATTGCTACTGGAA AAAAGACAATTAAAGTGTAACTCTCAGGAGACTGGATGGTGTACCTCCGACAT GCAAAGAGGCCAGTGTGAAACATCCAGGAAAGTTCCAATGGCAGGAAAG GAACCTCTGAGCCTCAGGTTGGCACAACGTGTACTCTCTGTAAATGAAGGGT ACCAATTACAAGGACAACCCCTAGTCAGTGTAAATTGTTGAACAGAAAGCCA</p>

10

20

30

40

【表1-7】

なDNA配列	TCTGGACTAAGAACCCAGTATGTAAGAAATTCTGAAGATTGAAAGGTCC CTCCAAGAGAAAATTCAAGAAATTCTCAGGCTCGTGGTCAGAACAACTATAC CAGAAGGCACCCAGGCTACCTACAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTGGCA CTATTGTAAGATGCAAGAATGGAAAATGGGTGGCGTCAACCCATCCAGGA TATGTCGGAAAAAGCCTTGTGGGATCCCGGAGACACACCCTTGGGTCTTAG GCTGGCAGTTGGATCTCAATTGAGTTGGTGCAAAGGGTTGTTACCTGTGAT GATGGGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGAGATGGCT GGATCAATGATATTCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTACCTGTGACAGAACT CGAGAATGGAAGATTGTGAGTGGTCAGCAGAAACAGACAGGAATACTATT TGGACAGGTGGTGCAGGTTGAATGCAATTCAAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAA GGAAATTCTCATGCTCAGAAAATGGCCTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGT GGAAATTCTCTGCACACCACCGCAGTGGAAAATGGAGATGGTATAATGTGAA ACCAGTTACAAGGAGAAATGAAAGATACCACTATAAGTGTAAAGCATGGTATG GCCCAAAGAAAGAGGGGATGCCGCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCC TTTCTGTGAAGAAAAGAGATGCTCACCTCTTATATTCTAAATGGTATCACACA CCTCACAGGATTATACACAGAAGTGTGATGAAATCAGATATGAATGTAAATT GGCTCTATCTGTAACTGGATCAACTGTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTGTT CCAAGATGTACCTAA
配列番号20 リンカー配列を介して2つのFH部分に連結したCR2部分を含むマウスCR2-FH融合タンパク質である、CR2LFHF Hの代表的なDNA配列	GAATTGCCGCCACCATGCCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGCCACCTTGTAC CTGCTGGGATGCTGGTCGTTCCGTGCTAGCGATTCTGTGACCTCCTCTG AAGTCAAAATGCTCGGAAACCTATTATTCTCTTCCCATAGTCTCTGGAACTG TTCTGAGGTACACTTGTACCTAGCTACCGCCTCATTGGAGAAAAGGCTATC TTTGTATAAGTGAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGATAAAAGCTCTCTAT ATGTGAATCTGTGAATAAAACCATTCTGTCTCAGATCCCATAGTACCAAGGG GATTCAATGAAAGGATCTAAGGCACCATTCAGACATGGTATTGTGACA TTTACCTGAAAGCCAACCTACCATGAAAGGAAAGCAAAACAGTCTGGTGC GGCAAATGAAATGTGGGACCAACAGCTCTGCCAGTCTGTGAGAGTGTGATTCC CTCTGGAGTGCCCATCACTTCAACGATTCTAAATGGACACCACACAGGACAG CATGTTGACCAGTTGTTGGGGTGTCTGTGACATACAGTGTGAACCTGGC TATTGCTCACTGGAAAAAGACAATTAAAGTGTCTTATCTTCAGGAGACTGGGA TGGTGTCACTCCGACATGCAAAGAGGCCAGTGTGAACATCCAGGAAAGTT CCAATGGCAGGTAAAGGAACCTCTGAGCCTCAGGTTGGCACAACGTGTAC TTCTCTGTAAATGAAGGGTACCAATTACAAGGACAACCCCTAGTCAGTGT ATTGTGAACAGAAAGCCATCTGGACTAAGAAGCCAGTATGTAAAGAAATTCT CGCGGAGGTGGTGGTGGCGGCGGATCTGAAGATTGTAAAGGTCTCTC
	10 20 30 40

【表1-8】

	CAAGAGAAAATTCAAGAAATTCTCTCAGGCTCGTGGTCAGAACAACTATATCCAG AAGGCACCCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTGGCACTA TTGTAAAAGTATGCAAGAATGGAAAATGGTGGCGTCAACCCATCCAGGATAT GTCGGAAAAAGCCTTGTGGCATCCGGAGACACACCCCTGGGCTTAGGCT GGCAGTTGGATCTCAATTGAGTTGGTCAAAGGTTGTTACCTGTGATGATG GGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGAGATGGCTGGAT CAATGATATTCCACTATGTGAAGTTGCTACCTGTGACAGAACACTCGAG AATGGAAGAATTGTGAGTGGTGAGCAGAACAGACCAGGAATACTATTGGA CAGGTGGTGGGTTGAATGCAATTCAAGGCTCAAGATGAAGGACATAAGGAA ATTCAATTGCTCAGAAAATGGCCTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGGAA ATTCTGACACCAACCGCGAGTGGAAAATGGAGATGTATAATGTGAAACCA GTTTACAAGGAGAATGAAAGATAACACTATAAGTGTAAAGCATGGTTATGTGCC AAAGAAAGAGGGATGCCGCTGCACAGGCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTC TGTGAAGAAAAGAGATGTCACCTCCTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTC ACAGGATTATAACACAGAAGTGTATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCT TCTATCCTGTAACTGGATCAACTGTGTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCC TGTCCAAGATGTACCGAAGATTGTAAGGCTCCTCCAAGAGAAAATTCAA AATTCTCTCAGGCTCGTGGTCAAACAACTATATCCAGAAGGACCCAGGCTAC CTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCACTATTGTAAGGATATGCAA GAATGGAAAATGGTGGCGTCAACCCATCCAGGATATGCGGAAAAGCCTG TGGGCATCCCAGACACACCCTTGGGCTTAGGCTGGAGTTCTCAA TTTGAGTTGGTCAAAGGTTGTTACCTGTGATGATGGTATCAACTATTAG GTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGCAGATGGCTGGATCAATGATATTCCACT ATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGAAGAATTGT GAGTGGTGCAGCAGAACAGACAGGAATACTATTGGACAGGTGGTGGGTT TGAATGCAATTAGGCTCAAGATTGAAAGGACATAAGGAAATTCTGCTCAGA AAATGGCCTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGTGAAATTCTCTGCACACC ACCGCAGTGGAAAATGGAGATGGTATAATGTGAAACCAGTTACAAGGAGA ATGAAAGATAACACTATAAGTGTAAAGCATGGTTATGTGCCAAAGAAAGAGGG GATGCCGTCTGCACAGGCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTCTGTGAAGAAAAG AGATGCTCACCTCCTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGATTATAC ACAGAAGTGTATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCTTATCCTGTAA CTGGATCAACTGTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTGTTCAAAGATG TACCTAA	10
配列番号21 ヒトCR2-FHア ミノ酸配列	ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDVDTWDKPAP KCEYFNKYSSCPPEPIVPGGYKIRGSPYRHDSTVFACTNFSMNGNKSVCQANN MWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNHGHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEK IINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGP PSSRCVIAGQGVAWTKMPVCEEIFEDCNELPPRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYK CRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDPFGTFTLGGNFY GVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWINDIPICEVVKCLPVTAENGKIVSSAM EPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVING SPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEVYERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNG DYSPLRIKHRTGDEITYQC RNGFYPATRGNTAKCTSTGWPAPRCTLK	20
配列番号22 ヒトCR2-FH DNA配列(シグ ナルペプチドを含 む)	GCCGCcaCCATGGGAGGCCGCTGGCTGCTCGCGTGTICCTCGCCTGGTGGCA CCTGGCGTCTGGCATCAGCTCGGGTCCCTCCACCAATCCTGAATGGCAG AATCTCCTATTACTCCACACCAATCGCCGCGACTGTGATCAGATACTAGCT GTTCAAGGGACTTTGGCTGATCGGCAGAAAAGCCTCTCTGCATTACCAAG GATAAGGTCGATGGGACATGGGATAAACCAGCTCTAAGTGCAGACTTCA ATAAGTATAGTCATGTCCAGAGCCCATTGTTCTGGTGGCTACAAGATTGG GGGAGCACACCCATGCCACGGTACTCAGTGACCTTGCTTGTAAAACCAA CTTCTCAATGAACGGAATAAGTCAGTGTGGTCAAGGCCAATAATATGTGGG	40

【表1-9】

	GTCCCTACACGACTCCCCACCTGTGTCCGTGTTCCCCTGGAAATGCCCGCCC TGCCCATGATCCATAATGGACACCACACCAGCAGAATGTCGGGAGTATCGCA CCTGGATTGAGTGTACCTACTCATCGAGTCGGCTACCTGCTTGTAGGTGAA AAAATTATAATTGCTTGTCTCCGGCAAATGGAGTGCCTTGTCCCCAACTTGT GAAGAGGCCCCGGTGCIAAATCCCTCGGCCCTCCCTAATGGTAAAGTAAAGA GCCTCCAATCCTCAGAGTGGGGGTGACCGCTAACCTCTGTGATGAAGGCTA CCGGTTGCAGGGACCAACCCAGTAGCCGGTGTGTCATAGCTGGCAGGGAGTGG CTTGGACAAAGATGCCCTTGTGAGGAAATCTCGAAGACTGTAATGAGCTG CCCCCAAGACGGAATACAGAGATCCTCACAGGCTTGGTCCGATCAAACCTA TCCAGAGGGTACCCAGGCATTACAGTGCAGACCTGGATACAGGAGGCTGG GCAATGTGATTATGGTGTGCCGCAAGGGGGAGTGGTGGCCCTTAATCCTCTC CGGAAGTGTCAAGAAAGACCATGCCGACACCCCTGGAGATAACCCCTCGGTAC CTTTACCCCTACCGCGGCAATGTCAGTATGGCGTCAAGGCCGTGACAC TTGTAACGAGGGATACCAAGCCTGCTGGGGAAATAAACTATCGTGAGTGTGACA CTGACGGGTGGACTAACGACATCCCCATTGCGAGGTGGTCAAGTGCCTTCTG TAACCGCTCCGAAAATGTAAGATCGTATCTCGCAATGGAGCCTGaTCGGG AATACcaCTTGGACAAGCCGTTCGGTTGTATGTAATTAGGGTATAAAATTGA GGCGATGAGGAGATGCACTGCAGTGATGACGGCTTGGTCAAAGGAAAAGC CAAAGTGCCTAGAGATCAGTTGAAGTCTCTGACGTTATTACGGGAGTCCA TCAGTCAGAAGATCATTACAAGGAAACGAGAGGTTCCAGTATAATGCAATA TGGGATATGAGTACTCCGAAAGAGGGGACGCCGTGACAGAGTCGGATGGC GACCTTGCCATCTGTGAAGAAAAGTCTGTGACAACCCCTATATTCTAACGG AGATTACTCTCCTCTGCGCATCAAGCACCBACTGGGGACGAGATCACTACCAA TGTGAAACGGCTCTACCCCTGCTACCAGAGGTAACACTGCCAAGTGTACCAGCA CCGGTTGGATTCCGCCCGAGATGCACACTAAATGATAA	20
配列番号23 ヒトCR2-FH2 アミノ酸配列	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRIGEKSLLCITKDKVDGTWDKPA PKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSPYRHDSTVFAKTNFSMNGNKSVWCQAN NMWGPTRLPTCVSPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESYLLVGE KIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGVKKEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQ GPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCEEIFEDCNELPDRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAI YKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKQKRPCGHPGDTPFGFTLTGGNVF EYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSS AMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCWEISCKSPDV NGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEVSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTEDCNELPPR RNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKQKRP PCGHPGDTPFGFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTDIP ICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDD GFWSKEPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEVSERGDAVCT ESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKC TSTGWIAPRCTLK	30
配列番号24 ヒトCR2-FH2 DNA配列(シグ ナルペプチドを含 む)	CGCCGCCACCATGGCGCAGCAGGCTTGTGGCGTGTCCCTGGCATTGGTGG <u>CACCCGGCGTATTGGCATTTCATGCGGCTCTCCACCCATTCTCAATGGA</u> AGGATCTCTACTACAGCACCCCCATAGCTGCGGACCCGTTATCCGATACAG TTGTTCCGGTACTTCCGGCTATCGCGAAAAGTCTTGCTGTGATTACCAA GGATAAAAGTGGACGGACTTGGACAACCCGCACCTAAGTGCAGTATTT AACAAATATAGCAGCTGCCCTGAGCCTATAGTACCCGGGGGTATAAAATCC GGGGCTCTACTCCCTATCGTCATGGGATTCTGTGACCTTCGATGTAAACT AATTTCATGAATGGCAACAAGTCTGTATGGTGTCAAGCAAATAACATGT GGGGACCTACCCGCTGCCAACCTGTGTGTCAGTGTGTTCCCTGGAATGTCCA GCCCTCCCTATGATCCACAAACGGACATCACACCAGCAAAACGTTGGATCCA TCGCACCAGGGCTCTGTGACTTACTCTGCGAGTCCGGTACCTGCTCGTG	40

【表1-10】

	GGTAAAAGATCATCAACTGCCTCAGTAGTGGTAAATGGTCCGCCGTGCCTC CCACATGTGAAGAGGCCCGGTGCAAGAGCCTGGGCCGGTCCCCAACGGAA AAGTGAAGGAACCTCCTATCTGAGGGTTGGTGTGACCGCTAACCTTCTGC GACGAGGGGTACAGGCTCAAGGGCTCCCTCTAGTCGGTGCATAATGCCG GTCAAGGAGTCGCATGGACTAAGATGCCGTGTGAGGAGATTTCGAGGA TTGTAATGAATTGCCACCCAGGAGAAAATCTGAAATCTGACAGGCTTGGT CTGATCAGACTTATCCAGAAGGCACCCAGGCCATTACAAGTGTGGCTGG TACAGATCTCTGGGAAATGTGATCATGGTATGTAGGAAAGGAGAGTGGTGG CTTGAAACCCCTCCGCAAGTGTAGAAAAGACCATGCCGGCATCTGGAGA CACCCCATTCGGGACATTACACTGACAGGCCAACGTATTGAGTACGGA GTCAAGGCCGTTATACATGTAACGAAGGGTATCAACTGCTGGGAGAAATCA ACTATAGGGAGTGCAGACTGACGGATGGACAAACGACATTCCAATCTGCGA AGTGGTAAATGTCCTCAGTTACAGCCCTGAAAACGGGAAATCGTGTCT CCGCTATGGAGCCTGACGGGAATATCATTCCGAGGCCGTTAGATTCTG TGTAAATAGCGGCTACAAATCAGGGCGACGAAGAAATGCAATTGAGCAG ACGGGTCTGGAGCAAGGAGAAGCTAAATGCGTCAAATTGCAAGAGT CCCGACGTATAACGGTCTCCAATTCCAGAAGATCAATTATAAGGAGAAT GAGCGGTTCCAGTATAAGTGTAAATATGGGCTACGAGTACAGCGAACGCG CGCCGTGTGTACCGAAAGTGGCTGGAGACCACGCTAGTTGCGAGGAGAAATC CTGCAGAACCTTATATTCCAACGGGGACTACTCTCTCTGAGAATCAAGCAT CGGACTGGCGACGAGATTACTTACCAATGCAGGAACGATTCTATCCAGCAACT CGGGGCAATACCGCTAAGTGTACCTCCACAGGCTGGATACCGCTCTAGATGTA CAGAGGACTGCAATGAACGCCACCTCGCGCAATACAGAAATTGACTGGAT CATGGTCTGACCAAGACTTACCCGAGGGCACCCAGGCCATCTACAAATGTAGGC CCGGTTATCGAAGTTGGTAACGTGATTATGGTGTGCGAAAAGGTGAATGGG TAGCACTCAATCCCTCCGTAATGCCAGAAGCGCTTGTGGCACCCAGCG ATACCCCTTTGAACTTCACCTGACTGGAGGAAACGTCTTGAATATGGTGT GAAAGCCGTGTACACATGCAATGAAGGGTACCAACTGCTCGAGAGATAAACTA TCGGGAGTGCAGATGGATGGACCAATGATATACCAATCTGCGAGGTGGT GAAGTGTCTCCCAGTCACCGCTCTGAGAACGGAAAGATGTCAGTTCTGCTATG GAACCTGACAGGGAAATACCAACTTGGCAAGCCGTCCTCGTGTGCAATTG GGTACAAGATAGAAGGCCAGGAAGAGATGCACTGTTCCGACGATGGTTCTGGT CTAAGGAGAAGCTAAATGTGTCAGATTAGCTGCAAGTCTCCGATGTTATTAA CGGCTCTCCCACATCTCAAAAAATTATTATAAGGAAACGAAAGATTCACTAC AACTGCAATATGGGTATGAGTACAGTGAACGTGGAGACGCCGTGTGACAGAG TCCGGTGGCGTCACTGCCAGCTGCAAGAAAAATCTGTGACAACCCCTACA TCCCCAATGGCGACTATTCCCCCTGCGCATAAACATGTAACGATGGCAGTGAATT ACTTACCAAGTGGCGAACGGTTCTACCCGCCACCGGGTAACACAGCCAAAT GCACCTCCACCGGATGGATCCCCGCCACGCTGTACCTGAAATGATGA	20
配列番号25 CR2ペプチド配 列	MGAAGLLGVFLALVAPGVLG	30
配列番号26 CR2ヌクレオチド 配列	ATGGGAGCCGCTGGTCTGCTCGCGTGTTCCTCGCCTTGGTGGCACCT GGCGTCTGGC	40
配列番号27 EcSCFV(n末 端Alaを含まな	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIY GALN WYQQKPGKAPKLI YGATNLADGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQNV LNTPLTF GQGTKVEIKRTGGGGSGGGSGGGSQVQL VQSGAEVKPGASVKVSCKA SGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEY TENFKDRVTMTRDT	

【表1-11】

い)アミノ酸	STSTVYMESSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
配列番号28 EcSCFV核酸	GATATCCAGATGACCCAGTCCCCGTCCCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGCGAT AGGGTCACCATCACCTGCGGCCAGCGAAAACATCTATGGCGCGCTGAA CTGGTATCAACAGAAACCCGGAAAGCTCCGAAGCTTCTGATTACGGTG CGACGAACCTGGCAGATGGAGTCCCTCTCGCTTCTCTGGATCCGGCTCCG GAACGGATTCACTCTGACCATCAGCAGTCTGCAGCCTGAAGACTTCGCTA CGTATTACTGTCAGAACGTTAAATACTCCGTTGACTTCGGACAGGGTA CCAAGGTGAAATAAAACGTACTGGCGGTGGTGGTCTGGTGGCGGTGGA TCTGGTGGTGGCGGTTCTCAAGTCCAATGGTGCAATCCGGCGCCGAGGTC AAGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAAAGTGTCTGAAAGCTAGCGGCTATATT TTTCTAATTATTGGATTCAATGGGTGCGTCAGGCCCCCGGGCAGGGCCTGG AATGGATGGGTGAGATCTTACCGGGCTCTGGTAGCACCGAATATACGAAA ATTTAAAGACCGTGTACTATGACGCGTGACACTTCGACTAGTACAGTATA CATGGAGCTCTCAGCCTGCGATCGGAGGACACGGCCGTATTATTGCGCG CGTTATTTGGTTCTAGCCGAATTGGTATTITGATGTTGGGTCAAGG AACCTGGTCACTGTCTCGAGCTG
配列番号29 Pex (ECの変異体)	ADIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIY GALN WY QRKPGKAPKLLI YGATNLADGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQNV LNTPLTF GQGTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGSQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA SGYIFS NYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYENFKDRVTM RD STSTVYMESSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
配列番号30 (ECの重鎖アミノ酸配列)	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFS NYWIQ WVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYENFKDRVTM TRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNW YFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYS LSSVVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPNSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTVVWD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK
配列番号31 (ECの軽鎖アミノ酸配列)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIY GALN WY QQKPG KAPKLLIY GATNLADGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDF ATYYCQNV LNTPLTF QGQGT KVEIKRTVAAPS VIFPPSDEQL KSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

10

20

30

【 四 1 】

CR2-FH 発現プラスミド

発現ベクター	k	5	CR-2		fH	s	発現ベクター
--------	---	---	------	--	----	---	--------

シグナルペプチドを有する CR2-FH タンパク質

5	CR-2		fH
---	------	--	----

成熟 CR2-FH タンパク質

CR-2		fH
------	--	----

Fig. 1

【 义 3 】

ヒトCR2-FHのアミノ酸配列(配列番号3)

ISCGSPPPILNGRISYSTPIAVGTIVRYSCTGFLIGEKSLLCTIDKWDKPAKCEYFNKYSS
CPEPVPGGYKRGSTPYRHGSVTFACKTFSMNGNKSVCWQANNINNMWPTPLTCVSVPFLE
CALPMLHMGHHTSENVSGAIPGLSVTCSYEGVLLKGECIKNLCLSSGKWSVA/PPTCEEACXSLGRF
PNGKVKEPLLRLRVGTANFFCDEGYRLQGPSSRCVAGOGVAWTKMPVGCGGGSSGGGCSVAED
CNELPURRNTEITLGSWSDQTYPEQTAIKYCRPGYRSLGNCVMCRKGEWALNPLRKCKRPGC
HGPDTGFTLTGNGVNFYGVKAUTCTYNEQYQLLGEINYRECDTDGTWTNDIPICEVKCLVTAPEN
GKVISSAMEPDREYHFQGAQRVFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCVCIEISKSPDVINGSPI
EYTKYKENERFQYKCNMRSERGDACTESGWRLPLSCEEKSDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGD
EITYQCRNGFPATRGNTAKCTSTGWLPAPR

ヒトCR2-FHの核酸配列(配列番号4)

ATTTCTGTGGCTCTCCCGCTATCTAAATGGCCGGATTAGTATTATTCACCCCCATTGCTGT
TGGTACCTGGTAAGGGTACAGTCCTGGACCTTCCCCTCATTTGGAGAAAAGTCATTATG
CTACTAAAGAACAGGGTGGATGAACTCTGGCTCTTCAATAGTGTAATTTCAAAATAA
TATTCCTCTGCCCTGAGGCCATAGTACCCAGGAGGATACAAAATAGAGGCTCTACACCCCTACAGA
CATGGTGTACCTGGTACATTGGCTGAAACCACTTCCTGGCTACGAGGCAAAGCTGTGTTGG
TGTGCAACAAATATAAATATAATATGTGGGGGCCGACGAGCTACACCCATTGTCATGTTCTTC
CTCTGGAGTCTCCAGGACTCTTCTATGTCACAACTGGACATCACACAACTGAGAATGTTGGCTCA
TTGCTCAGGATTGTCGTGACTACAGCTGTGAATCTGGTTACTTGTGTTGGAGAAAAGATCA
TIACTGTTGTCCTGGGAAAATGGAGTCGTGCTCCCCCCATGTGAAGAGGCCACSTGTAAAT
CTCTGGAGCTTCCCAATGGAAAGGAAAGGAGCCCTTAACTTCCTGGGTTGTGTAACTGCA
AUCTTITGTCGTGAAAGGTATCGACTGCAGGGCCACCTTCTAGTCGGTTGTAATTCCTGG
CAGGGAGTCCTGGACCAAATGGCAATGTGGGGAGGTGGTGGGGTGGGGGACGATCT
HTGTGAGCAGAAAGTTCGAACACTTCTCCAAAGAGAAATACAGAAATTCGTACAGGTTCTGGT
CTGACCAACATATCAGAAGGACCCAGGCTATCTATAATGCGCCCTGGATATAGATCTTG
GAAATGTAATATACTGGTACCGAGAAGGGAAATGGTGGCTCTTAATCTCCTAAAGGAATGTCAGAA
AAGGGCTGTGAGCATCTGGAGATCTTCTTGTGACTTTACCTTCAAGGGAGAATGTGTT
TGAATATGGTGTAAAAGCTGTATACATGTAATGAGGGGTACATTGCTAGGTGAGATTAAATTAC
GTGAATGTGACACAGATGGATGGACCAAATGATTCCTATCTGTAAGGTTGTAACCTGG
GACAGCACCAGAGAATGGAAAAAATGTGCTAGTGCACATGGACCCAGTCGGGAATACATTG
GAAAGCAGTCAGCTGGTTTGTGACTACAGTCAGGATGAGGAATGAAAGATCCTGGT
CAGACGATGGTTTGTGAGTAAGAGAAACCAAAGTGTGGAAATTTCATGCAAATCCCAAGATG
TTATAATGGTCTCTATCTACAGAAGGATTATTAAGGGAGAATGAGCATTCTAAATAATGTA
CATGGGTTGATGAACTACAGTCAGAACAGGAGATGCTGTGACTTCAGTCACTGTAATCTG
TTCTATGTGAGAAAATCATGTGATACTCTTATCTCAAATGGTACTACTCACCCTTAAGGATTA
AACACAGAAGTCAGGAGATGAAATCAGCTGGAGTGGTAAGAATGGTTTCTCTGGCAACCCGGGAA
ATACAGGCAATGCAAGACAGTCAGCTGGTGTACCTGGCTACAGGAGTACCTT

【 図 2 】

ヒトCR2のアミノ酸配列(配列番号1)

MGAAGLLGVFLAVPGVLGISCGGSPPILNGRISYSTPIAVGTVIRYSCGTFRLIGEKSLLCITDKV
DGTWDTBKPKACEKFNYKNSCPEVPVPGYKIRGSTPYRHGSDFVACKTNTFSMNGNKSVCWQANN
MWGPTRLPTCVSFWFPLCEPALMHINHGHTHNTENVSIGPLASLVTSYCESGYLVEKGKNCILSSGKWS
AVPPTCEEARCKSLGRFPNGVKKEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGPSPSRCVIAGQGVAWTKMPV
CEEIFCPSPPIMLNRGHNGLSANLYSYGSIVTYTCDDPPEEGVNFILIGESTRLCTDOSKGWTWGSQA
PRCELSTSACQVCPHQPLJRGMRVSGKDRYTVNTDVTCAMFCGTLFKSGKRCNAQGWTWPSAPVC
EKEQAPPNLNGQKEDRHMVRFDPGTSIKYSCNPVGYLVGEESIQCQTSSEGVVWTPPVQOCVVAACEA
TGRQLLTPKQPHQFVPRDPWNSSCGEYKLSSGSVYQECCQGTPWFMIEIRLKEITCPPPPVIYNGAHTG
SSLEDPFYGTVTYTTCNPGLPERGVFESLIGESTIRCTSDNQERGTWSGPAVLCKLSLLAVCQSHVIA
NGYKSGKEAFYPTFVNTDTCYKCGSYTLKGSSQYCRKRDNTWDPEVTCEKCGQPQQPLGHLHRHTG
GNTVFFVSGMTDVTYTCDCPGYLLVGNKSIHCMPSONGWSPSAPRECEETCQVHRQSLQELPAGSRVELV
NTSCQDGYQLTGHAYMQCQDAEINWFPKLCKVHCHPPPVINHGHTGMMAENFLYNGEVSEYC
DQGFYLLGEKNCNSAEVILKAWEPLRFPQKCLSPNPEVPHKGYKHNLKNTSAHSNDVYVDCNCPFGI
MNGSRVIRCHTDTNDWVPGVPTCIKAFIGCPPPCKTPNGNHTGGNIARFSPGMSILYSCDQGYLVG
EPLLICHTWNSQPAHCKEVNCSSPADMINQKGLERPKMYQYGAUTVLECEDGYMLEGSPOS
QKCSQDHQWNPPLAVCRSRSLAPVLCGIAAGLILTFLVITLYVISKHRERNYYTDSQKEAFHLEAREV
YSDPYNPAS

ヒトFHのアミノ酸配列(配列番号2)

MRLLAIIICLMLWAIWCAEDCNELPPRRNTEILTGSWSQDTYPECTQAIYKCRPGYRSLLGNVIMVCRK
WANGLPRLRKCKCRPGHPDTGFTGTLTGGNVFVEGVKAUTVNCYQQLLEINREYRCSTDGW
TNIDIPICEVVKCLPVATPENGKVASSMADPREYHFGAORFVCNSGYKIEGDEEMHSDDFWKSKE
KPKCVCIECKSPDVINGSPIQSQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDACTESGWRPLPSCEKSCD
NPIYPGNDYSPSLRKHRTDGEITYPTGKSYPATRGNTACTSTGWPAIPTCLKCPDYPDKHGGLY
HENMRPYYFPVAVGQSYCDEHFETPSGSYWDHITQCDGWSPAVPLCRKCYPFVYLENGQN
HGRKFVQGKSIDWACHPGYALPKAQTTVCMENGWSPTPRCIRVKTCSSKSIDIFIENGFISESCQTYAL
KEAKAYQCKLGYVTDATGETSGSIRCCKGWDASOCTPKISCDUPVFMNRATKNDFTWFKLNDLTYEC
HDGYESENTGSTTSVNCVGWNSDLPIYCEREVLEPKIDHVLPDRKKDQYVGEVLFKFSCKPFGTV
GPNSVQCYHFGLSPDLPICKEQVQSCGPPPELNGNVKEKTKEEYGHSEVEYYCNPRLMKGPNKI
QCVDGEWTLLPVCIIEESTCCDPIPELEHGWAOLSSPPYGGDSVEFNFCSESFTMICHRSITCHGWW
LTLPOCVQAIDLKLUKLNKKEFDHNNSRVRCRGKGWHITVINGRWDPEVNCSMA
QIOLCPQQPNQPHNSHMTTLLNYRDGEKSVLQCENYLQEGEETICDKGRWQSPICLVEKIPCSQP
QIEHTGINTSSRSQESYAHGTLKSYTCEGGFRISENETTCYMGKWSWSPCCEGLCPKSPSERV
VAHMSDLSQYQGEVTVYKFCFGFDGPAIAKCLGEKWSHPSPKTCDLSLSPFSENAPIMGKEDVYK
AGEVQYTTCATYYKMDGASNVTCINSRWTGPRCTDRDTSVCNPVNTQVNAIYVSROMSKYPSGERVY
QCRSPYEMFGDEEVMCLGNWNEUPEPPCKDSTGKCGPPPIDNGDITSFLSVYAPASSVEYQCNL
YOLEGNKTRCRNGQWSEPPKCLHPCVIREIMENYIALRWTAQKQLYSRTGESVEFVKCRGYRLS
SRSHLRTTCWDGKLEYPTCAK

Fig. 2

【 四 4 】

(配列番号5) nnn=任意選択のリンクー

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTIVRSCSGTFLRIGEKSLLCITDKDVDTWDKPAPK
CEYFNKYSSCCEPIVPGGYKIRGSPTRHGDSTFACKTNFSMNGNKSWCQANNM
WGPTRLPTCVSFVPLCPALPMIHNHGHTSENVGSIAPGLSVTYSCSESGYLLVGEKIN
CLSSKGKWSAVPCEEARCKSLGRFPNGVKPEPILRVTGANFFCDGEYRLQGPPS
SIYVAGQCVAWTKMPVCFNnncVAECDNELLPRRNTEILTGSWDQTPEGTQAIYKC
RPGYRSLGNVIMVCRKGEWVANLPLRKQCQKRPCHGPDTFGFTLTGGNFVEYGVK
AVYTCNEGYQLLEINYRECDTDGWNTNDIPCEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREY
HFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKKCVIECKSPDVINGSPISOKII
KENERFQYKCNMGYEYSERGDACTESGWRLPLSCEEKSCDNPYINGDYSPLRIKH
RTGDEITYQCRNGEYPATRGNATACTSTGWTPAIPARCT

(配列番号6) nnn=任意選択のリンクー

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTIVRSCSGTFLRIGEKSLLCITDKDVKDGTWDKPK
CEYFNKYSSCCEPIVPGGYKIRGSPTRHGDSTFACKTNFSMNGNKSVWCQANNM
WGPTRLPTCVSVPLECPALPMIHNGHHTESENVGSIAPGLSVTYCESCGYLLVGKEIIN
CLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLSGRFPNGVKPEPPLRVTGFANFFCDGEYRLQQGPS
SRCVIAQGQVAVTKMPVCnncVAEDCNELPPLRNTTEILGSWSDQTYPCTEGQAIYKC
RPGYRSLGNIJMVRKGEWVNLNPLRKQCKRQPCGHGDPFTGFTLTGNNVFYGVK
AVYTNCYGQLLGEINERYCDDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSAMPEMDREY
HFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPCKVCIEISKSPDVINGSPISQKIIY
KENERFQYKCNMGYSEYSERGDAVCTESGWRLPLSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKH

Fig. 4

Fig. 3

【図5】

(配列番号7) nnn=任意選択のリンク

```
ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDTWDKPA
PKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSPYRHGSVTFACTNFSMNGNKSVCQANM
NNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGY
LLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGVKKEPILRVGVTANFFCDE
GYRLQGPPSSRCVIAGQGVAVTKMPVCnnnEDCNELPPRNTEILTGSWSDQTYP
EGTQAIYKCRPGYRSLGNIIMVCRKGEWALNPLRKCKRPGCHPGDTPGFTLT
GGNVEYGVKAVTCNEGYQLLGEINYRECCTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPE
GKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSEKPKCWEIS
CKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRLPSCEEK
CDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNATACTSTGWIPAPRCT
```

(配列番号8) nnn=任意選択のリンク

```
ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDTWDKPA
PKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSPYRHGSVTFACTNFSMNGNKSVCQANM
NNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGY
LLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGVKKEPILRVGVTANFFCDE
GYRLQGPPSSRCVIAGQGVAVTKMPVCnnnEDCNELPPRNTEILTGSWSDQTYP
EGTQAIYKCRPGYRSLGNIIMVCRKGEWALNPLRKCKRPGCHPGDTPGFTLT
GGNVEYGVKAVTCNEGYQLLGEINYRECCTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPE
GKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSEKPKCWEIS
CKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRLPSCEEK
CDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNATACTSTGWIPAPRCT
```

Fig. 5

【図6】

(配列番号9) nnn=任意選択のリンク

```
ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDTWDKPA
CEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSPYRHGSVTFACTNFSMNGNKSVCQANM
WGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEKIIN
CLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGVKKEPILRVGVTANFFCDEGYRLQGPPS
SRCVIAGQGVAVTKMPVCnnnEDCNELPPRNTEILTGSWSDQTYPETQAIYKCRPG
YRSLGNVIMCRKGEWALNPLRKCKRPGCHPGDTPGFTLTGGNVEYGVKAVY
TCNEGYQLLGEINYRECCTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFG
GQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSEKPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKEN
NERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTG
DETYQCRNGFYPATRGNATACTSTGWIPAPRCT
```

Fig. 6

【図7】

CD5ペチド配列(配列番号11)

MPMGSLQPLATLYLLGMVAS

CD5ヌクレオチド配列(配列番号12)

ATGCCCATGGGCTCTGCACCGCTGCCACCTTGACCTGCTGGGGATGCTGG
TCGTTCTGCCTCGGA

CR2ペチド配列(配列番号13)

MGAAGLLGVFLALVAPG

CR2ヌクレオチド配列(配列番号14)

ATGGGCCGCCGGGCCCTGCTGGGTTCTGGCTCTCGCGCACCGGGGTC
CTCGGG

CR2ペチド配列(配列番号25)

MGAAGLLGVFLALVAPGVLG

CR2ヌクレオチド配列(配列番号26)

ATGGGAGCCGCTGGCTGCTCGCGTGTCTCGCCTGGCACCTGGCGTC
CTGGGC

【図8】

マウスCR2アミノ酸配列(配列番号15)

```
MLTWLFYFSEISCDPPEVKNARKPYSLPIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIFCISENQVHATWDKA
PPICESVNKTISCDPPIVPGFMNGSKAPFRHGSVTFTCKANFTMKCSKTWCQANEMWGPTEL
PVCESDFPLECPSTIHNHHGHTGHDQFVAGLSVTYSCEPQYLLGKTTKCLSSGDWDGVIPPTCK
EAQCEHPGKFPNGQVKPEPLSLOQGTVFSCNEGYQLQQPSSQCIVEQKAIWTKPVCKEILCPP
PPPVNRNGSHTSFSENVPYGSTVYTCDPSPEKGVSFTLIGEKTICTTGSQKTCWISGPAPYCVLST
SAVLCLQPKIKRGOILSILKDSYNTDVFSCCEPFTLKGNRNSIRCNAHGTWEPPVPCVEKGQAPP
KIINGQKEDSYLLNFDPGTSIRYSCDPGQYLLVGEDTIHCTPEKGWTPTQCTVAECKPVGPHLFKRQ
NQFQFTRAVNKTISCDPPIVPGFMNGSKAPFRHGSVTFTCKANFTMKCSKTWCQANEMWGPTEL
TYMCPGPEEGVFKFLIGEQTHTSDSRGRGSWSSPAPLCKLSPAVQCTDVHVENGVKLTDNKP
YFYNDSVMFKCDDGYILSGSQSQRCKANNTWDPEKPLCKEGCEPMRVHGLPDDSHKLVKRTQN
GYQLTYTKECQNAENTWFKIEVTLCPQPPKIAKNGHTGMMAKHFLYGNEVSYCEDEGFGYL
LGEKSLQCVNDSKGHGSWSPGQPLQSQSPHLCPDPEVKHGKLNKTHSAFSHNDIVHFCVNQGF
IMNGSHLIRCHTNTWLPGVPTCIRKASLGQSPSTPINGHGGSIARPPGMSVMSCYQGFLMA
GEARLICHETWSQPPPFCKEVNCSPPEDTNGIQKGFQPGKTYRGATVTLCEDGYTLEGSPQS
QCQDDSQWNPLALKYRRWSTIPLICGISVGSAIILMSVGFCMILKHRESNYTAKTRPKEGALHET
REVYSIDPYNPAS
```

マウスFHアミノ酸配列(配列番号16)

```
MRLSARIWILWTVCAAECDKGPPPRENSELGSWSQEQLYPEGTQATYKCRPGYRTLGTIVKCKN
GKWSVANSPSRICRKKPCGHPGDTFGSFRALVGCFEGFAGKVYTCDDGYQLLGEIDYRECGADGW
INDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSGAETDQEYQYFGQVRFECSNGFKIEGHKEIHCSENGLWSNEK
PRCVELCTPVERGNGDINVKPKVYKPNYKCKHGYVPKERGDAVCTSGWSSOPCEEKRC
PPYIINGIYTPHIIRHSRDEIREYCNQYGFYPTGSTVSKCPTGWIPIPVRPCTLKCEFPQFYGRYY
EESLRPNFVPVSIGNYSYKCDNGFSPPSGYSDYRLCTAQGWPEWVPCVRKCFCVHYENGDSAYW
EKVYYVQGQSLKVQCYNGSYSLONGDTMCTENGWSPPPKCIRKTCASDIHDNGFLSESSIVALN
RETSPYRKQGYYTNTGEISGSITCLQNGWSPQSPCKSCDMPVFENSITKNTRTWFLKNDKLDYECLV
GFENEYKHTKGSITCTYWGSDTPSCYERECSVPTLDRKLVSPRKEYRVGDLNDFSFCHSGHRVG
PDSVQCYHFGWSPGPFCKGQVASCAPPLIELINGEAKVVEYSHGEVVKYDCKPRFLKGPNKQ
CVDNWITLPCVIEEERTCDPIDELEHGSCVPPVYHGDSEFICEEENFTMIGHGSVSCISGKWT
QLPKCVATDQLEKCRVLSKSTGIEAKPKLTFETHNSTMDYKCRDQKYEYERSICINGKWDPEPNTSKT
SCPPPPQIQPTQVIEETVVKYLDGEKLSQLCDQNYLTQDSEEMVCKDGRWQLPRCIEKIPCSQPPPTIE
HGSINLPRSEERRDSDESSHEHGTGTTFSVCCDGFRPEENRITCYMGKWSTPPRCVGGLPCGPPPSI
PLGTVSLELESYQHGEETVYHCTSTGFGIDGPAPIIPEGKWSDPKCIKTDCLVDTVKNAIIRGKSKK
SYRTGEOTVFRQCSQPYQMNGSDTVTCVNSRWIQPVCKDNSCVDPHVPNATIVTRTKNKYLHGR
VRYECNKPYLEFGQVEVMCENGWTEPKPKRGLFDLSLKPNSNVFSLDSTGKGCPPPPIDNGDITSL
LPYVEPLSSVEYQQQKYYLLKCKKTTCTNGKWSSEPTCLHACVPIENIMESHNIILKWRHTEKISYHS
GEDIEFGCKYGYKARDSPFRTKINGTINYPTCV
```

Fig. 7

Fig. 8

【 四 9 】

(配列番号17)マウスCR2-FH

ISCDPPPEVKARNKPYYSLPVPLIVTLYRTCTSPSYRLIGEKAIFCISENOVHATWDKAPPICESVNKTIS
CSDPVPFGGMNGKSFKAPFRHGDSVFTCKANFMGTSKVWTCQANEMWGPTALPVCSEDCPFLEC
PSPLTHHNGHTHGHHQVDFVGAVLSTYCEPGYLTTGKTCILKCLSSGWDWVPICTKEACEQHGPCKF
PNGQVKPELPSLQVGTGTVFSCNEGYQLQGQSSPCVIVEQKAIWTKKPVCKEILEDCDKGPBPRENSE
ILSGSWSEQLPYEGTATYKCRPQYRTLGIVTKVCKNGKWVANSNPRSKRCKPKCGHPDTPGSF
AVGSQFEGAKVYVTCDDGQYQLLEDIYRECCGADWVNDILPCEVKVCLPTELENGRIVSGAEATD
QEYFFGQVVRFECCNSGFKIEGHKEIHCSENLWSEKPRCVEILCTPPRVENGDGINVKPVYKENER
HYHKCKHGVPKGRDAGCTGSQSSQPCEEKRCSPPYLNGIYTPHRIIHSRDEIRYEONYGFYP
VTGSTSVCKPTGWPVPRCT

(配列番号18)マウスCR2-FH DNA

ATGCCCATGGGCTCTGCAACCGTGGCACCTTGACTCTGTGGGAGTCGGTGCCTCCG
TGCTGGCAGGTTCTTGTGGACCCCTCCCTGAAGTCAAAATGCTGGAAACCCCTATTATCTCTCC
CATAGTCTCTGGAACTGTTCTGAGGTTACACTGTTCTACCTAGTCACGGCCCTATTGGAGAAAAGGCC
TATCTTGTATAAGTGAACATAGTCATGCCACCTGGGATAAAGCTCTCTTATATGTGAACCT
GTGAACAAAACCATTCTTGTCTCAGATCCACTAGTCAGGCCCCGATTCTGAAAGGAACTTGAAGGAACTGG
CACATTCTCAGACATGGTGTGTCATCTTGTGAACATTCAGTGAAGGAACTTGAAGGAACTGG
AAACTGTCCTGGCCAGGCAAATGAAATGTCGGGACCAACAGCTCTGGCCAGTCGTGAGAGTGA
TTCCCTCTGGAGTCGCCATCTTCAACGATTCTAATGAGCACCCACAGGGACAGCTGGTGA
CCAGTTGTGGGGGGTTCTGTGACATACAGTTGAGTCGGTCTATTCGGTACTGGAAAAAA
GACAATTAAGTCCTATCTCAGGACTGGTGTGACATCCGGACATCTGGAAAGGGCCAGT
GTGAACATCAGGAAAGTTTCCAATGGCAGGTAAGGAACTCTGGCTTCAAGGTTGGCACA
ACTGTCGACTCTCTCTGTAATGAAGGGTACCATTAACAGGACAACTCTAGTCAGTGTGTAATG
TTGAAACAGAACGGGACTCTGGACTAAAGGGCAGTAGTGAAGAACAACTTCGGAGATGTTAAAGTC
CTCCTCAAGAGAAAATTCAAGAAATCTCTCAGGCTGTGGTCAGAACAACTATATCCAGAAGGCA
CCAGGCTTACCTACAAATGCCCCTGGTACAGGAAACACTTGGCCTACTTGAAGATCTGCAAGA
GAAAATATGGGGCTCTAACCCATCAGGATATGGGAAAGGGCTTGTGGCATCCGGAG
GACACCCCTGGGCTCTTAGCTGCAGTGGATCTCAATTGAGTTGGTGCAGAAGGTTGTT
TATACCTGTGATGAGGGTATCAACTTATGGCTAAATTGAGTCAGTGGTGCAGATGGCT
GGATCATGATATTCTACATGTGAAGTGTGAAGTGTCTACCTGTGACAGAATGGAA
GAATTGTGAGCTGGTCAGCAGAACAGACAGGCAACTATTGGACAGGCTGGTGGCTGGTGA
TGAATTCTAGGCTCAAGATTGAGGACATAAGGAATTCTGGCTGACAAAATGCCCTTGGAC
AATGGAAAGGCCAGTGTGGAAACTCTGGTGCACACCCAGGAGTGGAAAATGGAGTGTAT
AAATGGTAAACAGGCTTACAGGAGTAAGAAGATACCCACTAATGTAAGTCAGTGTGTTGGCC
AAAGAAAGAGGGGATGCCGCTGTCACAGGCTCTGGATGGAGTCTCAGCTTCTGTGAAGAAA
AGAGATGCTCACCTCTTATATCTTAATGTTACACTACACCCCTACAGGATTATACACAGAAGTGT
GATGAAATCATGATGATGTAATTGCTCTATCTGCTGAATCTGGATCACTGGATCACTGGTCAAGGTGTA
ACCCACTGGCTGGATCCCTGTCAGATGTAACCT

Fig. 9

(1 1)

(配列番号20)

Fig. 11

【 図 1 0 】

(配列番号19)

GAATTCGCCGCCACCATGGCTCTGCAACCGCTGGCCACCTTGTACCTGTTGGGA
TCTGCTTCTCTCTGGCTAGGGATTCTTGACGAACTCTCCCTGTAAGCTAAAATGCTGGAAA
CCCTATTATTCCTCTTCCATACTCTGGACATTCTCTGGAGTACACTTGTACCTACCCCC
TCATTGGAGAAAAGGCTATCTTTGTATAAGTAAATCAAGTGATGCCACCTGGATAAGCTC
CTCTTATGTGAACTGTGATAAACCCTTGTGACGATCCATACCTGGAGGAGGATCAT
GAATAAGGATCTAACGGCACCTTACAGATCTGTGACATTCTGTGAACTTGTGAACTC
ACCATGAAAGGAGCAAACCTGCTGGCCAGGCAAATGAAATGTTGGGACCAACAGCTCTGC
CAGCTGTGAGTGTGTTCCCCTGGAGTGGCCCAACTCTTCCACAGGATTCATGGACACCA
CAGGACACAGTGTGACCTGGTGGGGTTGTGTCAGTACATCTGTGAACTTGTGCT
TTGCTACTGGAAAAAGACAATTAAAGTGTCTATCTCAGGAGACTGGATGTTGTCATCCGACA
TGCCAAAGGGGGCACTGGTGAACATTCAGGAACTTGTCCAATGGCGAGTAAAGGGAACTCTGA
GCCCTTCAAGGGTGGCACAATCTGTGACTCTCTGTAACTAAGGGTACCAAACTGGACA
CTGAGCTGTGTAATTGTTGACAGAAAGGCATCTGGACTAAGAAGCCAGTGTAAAGAAATTG
TGCAAGATGTTAAAGGCTCTCCCAAGGAAATTTCAAGGAAATTCTCAGGCTCTGTGAGAAC
AACTATATCTCAGGAAAGGCCACCCAGGACTTACCAATGGCCGGCTGTGATACGGAACACTTGG
TTGAAAGATGTGCAAGAATGGAAAATGGGTGGCTCTAACCCATCAGGATATCTGGAAAAGG
CTTGGGGCATCCGGGAGACACCCCTTGGGTCTTGGGCTGAGTGGGATCTCAATTGAG
TTGGCTGCAAGGGTTTGTATACCTGTGATCTGGTCAACTTATGGCAAAATTGATTCAGCTG
AATGTGTCAGATGCTGGATCAATGATATTCACATATGTAAGTGTGAACTGTCTACCTGTG
CAGAAGATCAGGAATGGAAAGATTGTGAGTGTGCAAGGAAACAGCAGGAAATCTATTGG
CAGGTGTCGGTTGATGCAATTAGGCTTCAAGGATGGACAGGAAATGAGGAAATTCTGTCTCA
GAAAATGGCTTGGAGACATGAAAGGCCAGGATGTGGTAAAGGAAATTCTCTGACACCCCCGG
GGAAAATGGAGATGGTAAATGTGAAACAGTTCACAGGAGGAATGAAAGATACCAACTAATGGT
AAGCAGTGGTATGGCCAAAAGGAGGGATGCTGGCTGACAGGCTCTGGAGATGCTCA
GCCCTTCTGTGAAAGAACAGATGCTCACCTCTTATTAATCTCAATTGGTGTACACCTCAACAGG
ATTATACACAGAAGTGTGATGAAATCAGATATGATGTAATTATGGCTTCTATCTGTAACTGGATC
AACTGTCTTCAAGGAAATGACCCCTGCTGGTCTGGCTGTCAGGAAATGACCGGAAATTGAAAG
TCTCTCCCTGGAGAAAGGAAATTCTCAGGTTCTACGGCTGGTGGAGACAGGAAACTATGGCA
CACCAGGCTACCTACAAATGCCCTGGATACCGAACACTTGGCATTGTGAAAGGAGTGG
GAATGGAAAATGGGTGGCTCAACCCATCAGGATATGGCTGAAAAGACCTTGTGGGATCCGG
GAGACACACCTTCTGGCTCTTGGGCTGAGTGGCTGAGTGGATCTACATTGGTGGTCAAGGGT
GTTTATACCTGTGATGATGGTATCAACTTATGGTAAATTGATTACCTGTGAAATGTTGGTCAAGGGT
CTGGTGGCTGAGTGGTACCTACTGTAAGTGTGAGTGGCTACCTCTGGACAGAAGACTGG
GAAGAATTGGTGAATGGTGGCTGAGCAGGAAACAGCAGGAAATCTATTGGCAAGGGTGGCT
GAATGCAATTAGGCTTCAAGGATTAAGGACATAAGGAAATTCTGTGTCAGAAAATGGCTTGG
AGCAATGAAAGGCCAGTGTGGTGGAAATTCCTGCACACCCAGGGCTGAGTGGAAAATGGAGATG
TAAATATGTGAAACAGGTATCAAGGGAGATGAAAGATACCAACTAATGGTAACTGTGTTATGTG
CCCCAAAAGGAGGGGTGGCTGGCTCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTCTCAGGCTTCTGTGAG
AAAAGAGATCTCACCTCTTATTAATCTCAATGGTACACACCCCTCACAGGATTACACAGAAG
TGATGATGAAATCAGATATGGTAAATTGTGCTTCTATCTGTAACTGGTACATGGTCAACTGT
GATACCCACTCTGGTGGATCTGGTCAAGGATCTAC

Fig. 10

【 図 1 2 】

(配列番号21)ヒトCR2-FHアミノ酸配列
ISCGSPPIILNGRISYSTPIAVGTVIRYSCSGTRFLIGEKSSLLCTKDKVDTWDKPKCCEYFNKYSS
CPEPVPVGCKRGTSPYRGDVSPTFACTKNFSMNGNKSVCWCGANNMWPGFPLTRCPGTSVFPVLECPA
PLMIHNGHTHSENVSIASPIGLSPTVSYCSGEGLYVKEGKINCLSSKGKWSAV/PPTCTECAECKSLGRFPNG
KVKEPPIRLVGTVTANFFCDEGYRLQGPSSRCVIAQGGVAWTKMPVCEEIFEDCNELPPRRNTEITLG
SWSDQTYPETGAAIYKCRGGRYSLNSVMVCRKGEWVALPNLRKOKCRKPGRGHDPTGFTGTLTTGG
NFIEVGYVKAVTCNTYQQLLEINRYNDCTDWTNDIPICEVVKLCPVTAPENGKIVSSAMEPDRHEY
FGQAVERFVNCNSGYKIEGDEEMHCSDDFGFWSEKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKC
NMRVYIERSGDACTGESVWRPLPSEEKSCDNPYIPNGDYSPLRKIHRTGDEITYQCRNRGFPATR
GNTAKCTSTGWAPIPARCTLK

(配列番号22)ヒトCR2-FH DNA配列(シグナルペプチドを含む)

Fig. 12

【 図 1 3 】

(配列番号23)ヒトCR2-FH2アミノ酸配列

(配列番号24)ヒトCR2-FH2 DNA配列(シグナルペプチドを含む)

Fig. 13

【 図 15 】

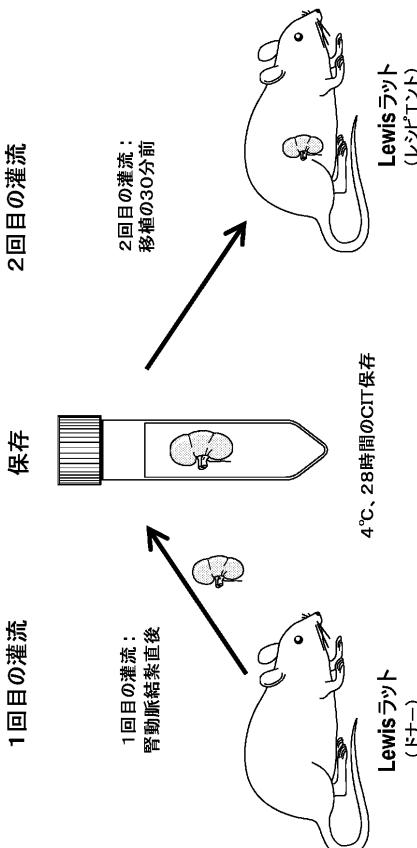


Fig. 15

【 図 1 4 】

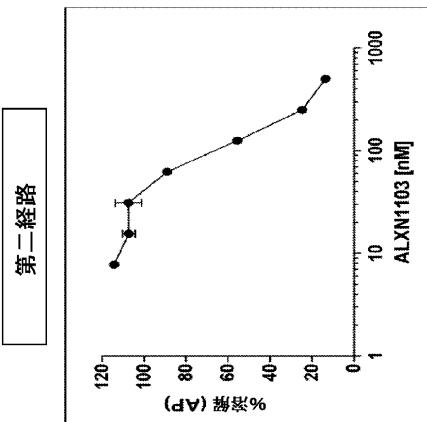
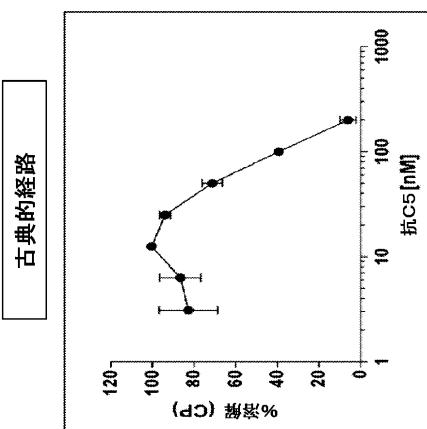


Fig. 14



【図16】

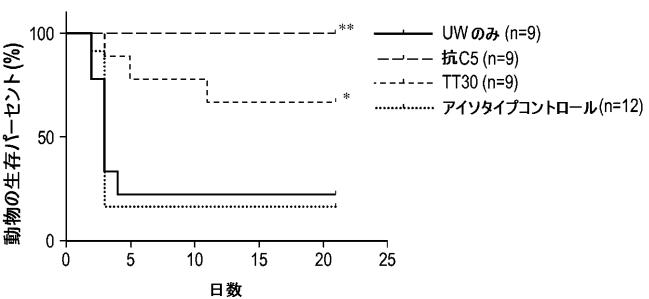


Fig. 16

〔図17A〕

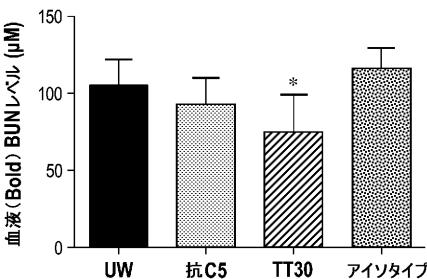


Fig. 17A

【図 17B】

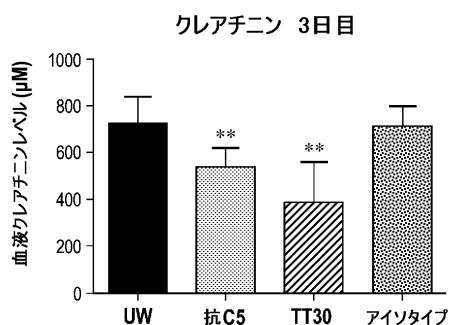


Fig. 17B

【図 18】

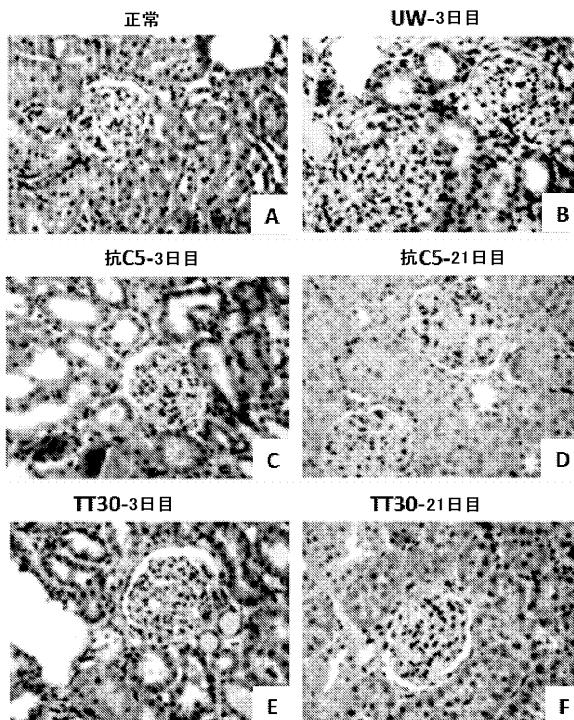


Fig. 18

【図 19A】

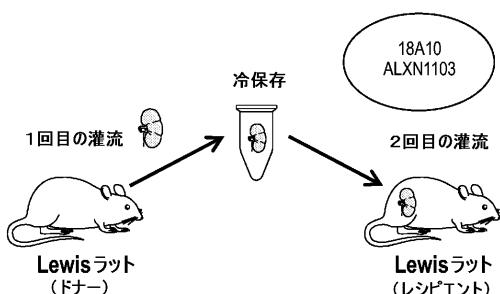


Fig. 19A

【図 19B】

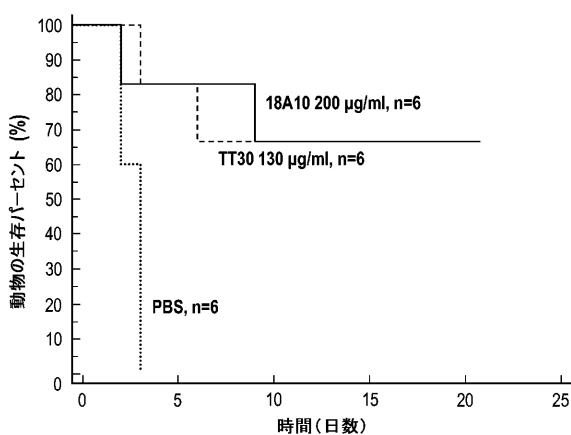


Fig. 19B

【図 20】

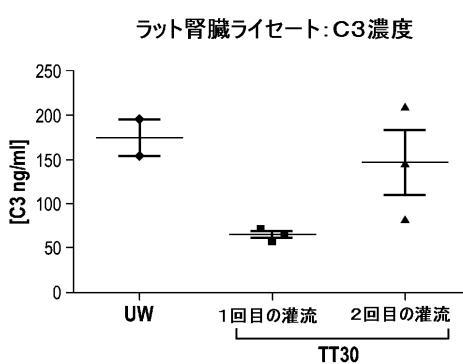


Fig. 20

【図 2 1】

パキセリズマブ(1本鎖)

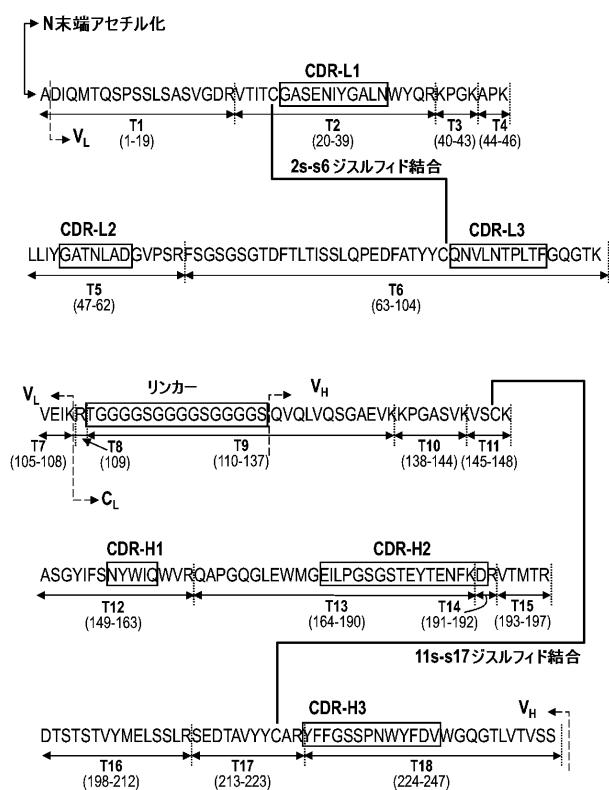


Fig. 21

【図 2 2】

エクリズマブ(1本鎖)

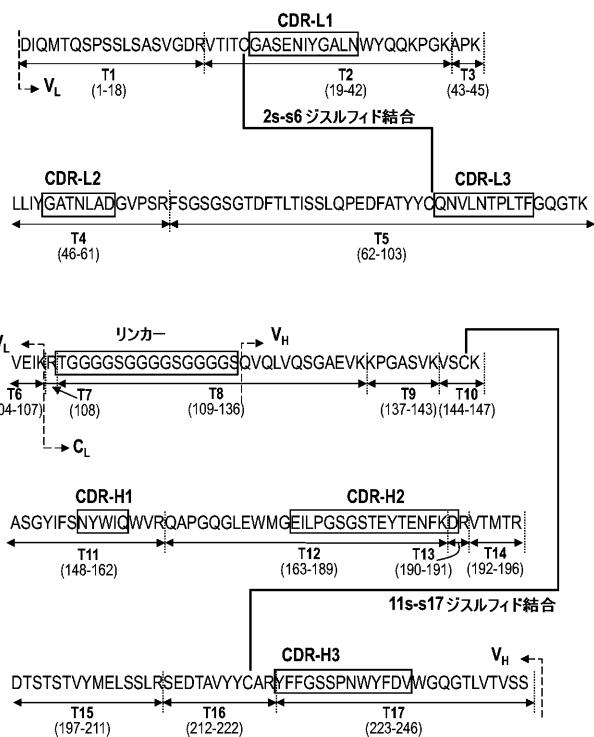


Fig. 22

【図 2 3】

TT30の配列	
1	SCGS PPPIL NGRS Y YSTP IAVGT VIRYS CGSTF RLIGE KSLLC ITKDKVYDGFTW DKPAP KC
63	EYENK YSSCP EPINP GGYK V RGSTP YRHGD SVTFA CKTNF SMNCH KSVWC QANINM WGPTPL PTG
127	EEABC KSGLR FPNGK VKEPP ILRGV VTANF FCGEG YRLQG PPSSR CVAAG OGAVW TMIPV C
191	QKRPC GHPGD TPGIT FTGTT GNVFE YGUKA YYTCN EGYQIL GEIN TRECD TDGWT NDIPIC
318	EVAKC LPVTA PENKG IVSSA MEPRD EYHFG QAVRF VCNSG YKEG DEEMH CDDG FWSKV KPKC
379	YELSC KSPDV INGSP ISQK IYKEN ERFOY KCMAG YEVSF RGDN CTESG WRPLP SC
443	EEKSC DNYPV PNGDY SPLRI KHRTG DEYIQCNG FYPAT RGNTA KCTST GWPA PRCL K

CR2	
SCR1-4	11 16 21 26 31 36 41 46 51 56 61
SCR1-5	68 73 83 98 10 10 113 118 123

H因子	
SCR1-5	443 448 453 458 463 468 473 478 483 488 493 498

各行は別々のSCRを示す。CR2およびH因子由来のSCRをカッコでくつた。
SCRの間の連続配列に下線を引いて、潜在的なN結合型のコジル化部位
-Asn10、Asn107、およびAsn45を太字で示す。

Fig. 23

【図 2 4】

H因子(白)およびCR2(黒)と関連したTT30のSCRドメインの模式図

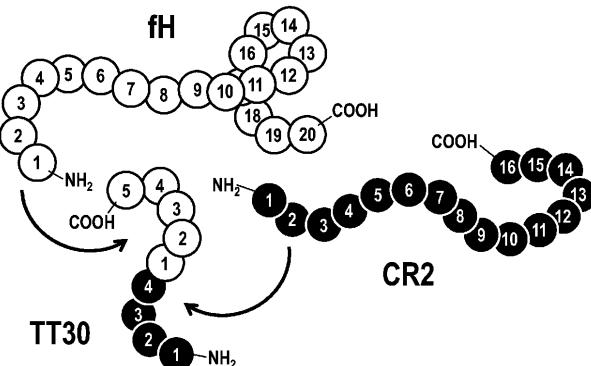


Fig. 24

【配列表】

2016531910000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/US2014/051323
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/00 C07K19/00 A61K39/395 A61P37/06 C07K16/18 A61K38/16				
ADD. <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>				
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> C07K A61K				
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>				
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	HETAL PATEL ET AL: "Therapeutic Strategy with a Membrane-Localizing Complement Regulator to Increase the Number of Usable Donor Organs after Prolonged Cold Storage", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 17, no. 4, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 1102-1111, XP007920688, ISSN: 1046-6673, DOI: 10.1681/ASN.2005101116 [retrieved on 2006-03-01] the whole document in particular, page 1107	1,6, 8-10,20, 21,23,24		
Y	----- -----	14,17, 18,25		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<small>* Special categories of cited documents :</small>				
<small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small>				
<small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small>				
<small>"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)</small>				
<small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small>				
<small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>				
<small>"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</small>				
<small>"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</small>				
<small>"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</small>				
<small>"&" document member of the same patent family</small>				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
19 December 2014		08/01/2015		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pérez-Mato, Isabel		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/051323

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JULIAN R. PRATT ET AL: "Nontransgenic Hyperexpression of a Complement Regulator in Donor Kidney Modulates Transplant Ischemia/Reperfusion Damage, Acute Rejection, and Chronic Nephropathy", THE AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 163, no. 4, 1 October 2003 (2003-10-01), pages 1457-1465, XP055158786, ISSN: 0002-9440, DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63503-1 the whole document in particular, pages 1460-1461 -----	1,3,6, 8-10,15, 16,20,21
Y	-----	14,17, 18,25
X	WO 2007/149567 A2 (MUSC FOUND FOR RES DEV [US]; UNIV COLORADO [US]; GILKESON GARY [US]; T) 27 December 2007 (2007-12-27) cited in the application	1-5,7-9, 11,15, 16,19,21
Y	the whole document -----	14,17, 18,25
X	US 5 135 916 A (SIMS PETER J [US] ET AL) 4 August 1992 (1992-08-04)	1,3,6,8, 9,16,21, 22
Y	the whole document in particular, cols. 3-15 -----	14,17, 18,25
X	WO 2010/054403 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]; ROTHER RUSSELL P [US]; BEDROSIAN CAMILLE [US]) 14 May 2010 (2010-05-14)	1,2,6,8, 9,12,13, 15
Y	the whole document in particular, pages 8, 26 and 27 -----	14,17, 18,25
Y	HARDING J: "Eculizumab", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 29, no. 7, 1 July 2004 (2004-07-01), pages 673-676, XP008113000, ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/DOF.2004.029.07.819330 the whole document -----	14,17, 18,25
Y	EP 2 298 808 A1 (ALEXION PHARMA INC [US]) 23 March 2011 (2011-03-23) the whole document sequence 7 -----	14,17, 18,25
Y	ERIC WAGNER ET AL: "Therapeutic potential of complement modulation", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 9, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 43-56, XP055085419, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd3011 the whole document in particular, page 49 -----	14,17, 18,25
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/051323

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZHOU ET AL: "Graft-derived complement as a mediator of transplant injury", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER, OXFORD, GB, vol. 19, no. 5, 27 September 2007 (2007-09-27), pages 569-576, XP022275177, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/J.COI.2007.07.007 the whole document in particular, pages 570-574 -----	14,17, 18,25
Y	STEVEN H. SACKS ET AL: "The role of complement in the early immune response to transplantation", NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY, vol. 12, no. 6, 25 May 2012 (2012-05-25), pages 431-442, XP055158726, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/nri3225 the whole document in particular, pages 436-439 -----	14,17, 18,25
Y	ROBERT A MONTGOMERY ET AL: "Humoral immunity and antibody-mediated rejection in solid organ transplantation", SEMINARS IN IMMUNOLOGY, vol. 23, no. 4, 7 September 2011 (2011-09-07), pages 224-234, XP028320574, ISSN: 1044-5323, DOI: 10.1016/J.SIM.2011.08.021 [retrieved on 2011-09-07] the whole document in particular, pages 229-230 -----	14,17, 18,25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/051323

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2007149567	A2 27-12-2007	AU BR CA CN DK EP ES JP JP PT US US US WO	2007261315 A1 PI0712987 A2 2656063 A1 101563363 A 2044111 T3 2044111 A2 2523640 T3 5250548 B2 2009540831 A 2044111 E 2008221011 A1 2011015127 A1 2014073572 A1 2007149567 A2	27-12-2007 10-04-2012 27-12-2007 21-10-2009 17-11-2014 08-04-2009 28-11-2014 31-07-2013 26-11-2009 12-11-2014 11-09-2008 20-01-2011 13-03-2014 27-12-2007
US 5135916	A 04-08-1992	US US US US US	5135916 A 5550108 A 5635178 A 5660825 A 5763156 A	04-08-1992 27-08-1996 03-06-1997 26-08-1997 09-06-1998
WO 2010054403	A1 14-05-2010	AU CA CN EP JP JP KR NZ NZ US WO	2009313203 A1 2742802 A1 102271703 A 2352517 A1 2012508262 A 2014185174 A 20110094029 A 592786 A 606825 A 2012225056 A1 2010054403 A1	14-05-2010 14-05-2010 07-12-2011 10-08-2011 05-04-2012 02-10-2014 19-08-2011 22-02-2013 31-10-2014 06-09-2012 14-05-2010
EP 2298808	A1 23-03-2011	AT AU BR CA CA DE DK EP EP EP EP EP EP EP EP EP EP EP JP JP JP JP JP JP JP JP JP JP JP JP NL PT	448791 T 2474795 A 9507594 A 2189015 A1 2690298 A1 122009000075 I1 0758904 T3 0758904 A1 2112165 A2 2270046 A2 2270047 A2 2298808 A1 2336051 T3 3734266 B2 4294596 B2 5047996 B2 H10500289 A 2005185286 A 2006020633 A 2009165471 A 2012095650 A 100381128 B1 20040000388 A 300433 I1 758904 E	15-12-2009 29-11-1995 16-09-1997 09-11-1995 09-11-1995 12-05-2010 18-01-2010 26-02-1997 28-10-2009 05-01-2011 05-01-2011 23-03-2011 07-04-2010 11-01-2006 15-07-2009 10-10-2012 13-01-1998 14-07-2005 26-01-2006 30-07-2009 24-05-2012 29-09-2003 03-01-2004 01-03-2010 10-02-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/051323

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	US	6074642 A	13-06-2000
	US	6355245 B1	12-03-2002
	WO	9529697 A1	09-11-1995

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	Z
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 16/18	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	

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

(72)発明者 ユー , ザオ シュエ

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 4 1 0 , チェシャー , エベレン コート 2 5

F ターム(参考) 4C076 AA11 CC07

4C081 AB00	CD111
4C084 AA02	BA01 BA08 BA22 BA23 MA17 NA14 ZB08 ZC41
4C085 AA14	EE01
4H045 AA10	AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 EA20