

(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 I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395	Z N A U 4 C 0 8 1
A 6 1 P 37/06 (2006. 01)	A 6 1 P 37/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00 (2006. 01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 5
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 K 9/08	4 H 0 4 5
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)
 (86) (22) 出願日 平成26年8月15日 (2014. 8. 15)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年4月6日 (2016. 4. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/051323
 (87) 国際公開番号 W02015/023972
 (87) 国際公開日 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)

(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 0 6 4 1
 0, チェシャー, ノッター ドライブ
 3 5 2
 (74) 代理人 100107489
 弁理士 大塩 竹志
 (72) 発明者 ワン, イ
 アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 5 2
 5, ウッドブリッジ, アルド ドライ
 ブ 1 9

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。これらの方法は、その臓器を、補体活性の阻害剤（例えば 7 0 k D a の最大分子量、および / または 1 0 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、移植の前に接触させることを含む。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。

【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。

20

【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、脾臓、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 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

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 1 7】

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 1 8】

前記補体阻害剤が、移植の直前に投与される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 9】

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 2 0】

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 2 1】

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 2 2】

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 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記臓器が、0 . 5 から 6 0 時間にわたって灌流または浸漬される、請求項 2 1 または 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記臓器が、1 から 3 0 時間にわたって灌流または浸漬される、請求項 2 1 または 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記臓器が、2 8 時間にわたって灌流または浸漬される、請求項 2 1 または 2 2 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

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

【0 0 0 2】

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 8 8 . 3 %、そして生体腎移植で平均 9 4 . 4 % である。移植腎の対応する 5 年生存率は、6 3 . 3 % および 7 6 . 5 % である (OPTN / S R T R Annual Report, 2 0 0 2)。死体肝移植および生体肝移植の 1 年生存率は、8 0 . 2 % および 7 6 . 5 % である。対応する肝移植片 5 年生存率は、6 3 . 5 % および 7 3 . 0 % である (OPTN / S R T R

50

Annual Report、2002)。免疫抑制剤、特にシクロスポリン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 failure 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される(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 A B M R 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患者にもたらす (M a u i y y e d i 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 H A R 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 H L A 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、H A R を回避し得る。しかし、ドナー H L A または他の非 M H C 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 (C o l l i n s ら、1999)。従って、臨床実践場面における A B M R 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 (P a l m e r ら、1989; R o s s ら、1993; K r i a a 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 (S o n n e n d a y ら、2002; R o c h a 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 (K r i a a ら、1995; H a k i m ら、1990; G l o t z ら、1993; T y a n 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 (S a l a m a ら、2001) という多くの欠点を有する。さらに、これらのプロトコルの一過性および変動する効果が、その影響を限定する (G l o t z ら、2002; K u p i n ら、1991; S c h w e i t z e r ら、2000)。従って、A B M R 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 B a l d w i n ら、2003、および C h o w d b u r y 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 M A C 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 W a d a ら、2001 および d e V r i e s 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】Krijae et al. (1995). Nephrol. Dial. Transplant. 10 Suppl. 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 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。

【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 (D G F) 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。

【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 (A M R) 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。

【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、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。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、シクロスポリン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 (a z a t h i o p r e n e) 、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 (l e f l u n a m i d e) 、プレキナル、ATG、ALG、15 - デオキシスパガリン、LF15 - 0195、およびブ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。

10

20

30

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(C F H R)、I因子、補体受容体1(C R 1)、補体受容体2(C R 2)、M C P、D A F、C D 5 9、C D 5 5、C D 4 6、C r r y、およびC 4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、C R 2 - F H分子であり得る。ある実施態様において、そのC R 2 - F H分子は、C R 2またはその断片を含むC R 2部分、およびF Hまたはその断片を含むF H部分を含み、その結果、そのC R 2 - F H分子は、C R 2リガンドに結合することができる。そのC R 2部分は、C R 2の少なくとも最初の2つのN末端S C Rドメインを含み得る。いくつかの実施態様において、そのC R 2部分は、C R 2の少なくとも最初の4つのN末端S C Rドメインを含む。ある実施態様において、そのF H部分は、F Hの少なくとも最初の4つのS C Rドメイン、またはF Hの少なくとも最初の5つのS C Rドメインを含む。特定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F H部分を含み得る。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ドメインを含み、そしてそのF H部分は、F Hの最初の4つのS C Rドメインを含み、一方他のものにおいては、そのC R 2部分は、C R 2の最初の4つのN末端S C Rドメインを含み、そしてそのF H部分は、F Hの最初の5つのS C Rドメインを含む。他の実施態様において、そのC R 2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F H部分は、配列番号2のアミノ酸21から320を含む。

10

20

【 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、70 k D a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T T 3 0、T T 3 2、または1本鎖抗C 5抗体、例えばバ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F a bを含む。

30

【 0 0 2 6 】

適当な補体阻害剤は、典型的には70 k D a未満、69 k D a未満、68 k D a未満、67 k D a未満、66 k D a未満、65 k D a未満、64 k D a未満、63 k D a未満、62 k D a未満、61 k D a未満、60 k D a未満、59 k D a未満、58 k D a未満、57 k D a未満、56 k D a未満、55 k D a未満、54 k D a未満、53 k D a未満、52 k D a未満、51 k D a未満、50 k D a未満、49 k D a未満、48 k D a未満、47 k D a未満、46 k D a未満、45 k D a未満、43 k D a未満、42 k D a未満、41 k D a未満、40 k D a未満、39 k D a未満、38 k D a未満、37 k D a未満、36 k D a未満、35 k D a未満、34 k D a未満、33 k D a未満、32 k D a未満、31 k D a未満、30 k D a未満、29 k D a未満、28 k D a未満、27 k D a未満、26 k D a未満、25 k D a未満、24 k D a未満、23 k D a未満、22 k D a未満、21 k D a未満、20 k D a未満、または19 k D a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 ~ 66 k D a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 k D a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 k D a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 k D a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

40

50

剤は、約 26 . 28 k D a または 26 . 25 k D a 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 k D a 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 k D a 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 (a g a i n) 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 (C F H) の補体阻害ドメインに連結した補体受容体2 (C R 2) 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C R 2 - F H 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、T T 3 0 (A L X N 1 1 0 2 としても公知である) である。

【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。

30

【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V H 1 - C H 1 (配列番号30) および軽鎖のV L - C L (配列番号31) を含むF a b 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 (C D R) または可変領域 (V R) 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 (b a c k t a b l e) 」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

において、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* (*meningitides*) 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、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。

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。

【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。

【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。

【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。

40

【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。

【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、CR2NLFHFH、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 1 1】図 1 1 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 D N A 配列（配列番号 2 0）を提供する。

【図 1 2】図 1 2 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 2 1）、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 2 2）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 1 3】図 1 3 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 2 3）、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 2 4）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 1 4】図 1 4 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（1 8 A 1 0）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 1 5】図 1 5 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 1 6】図 1 6 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 1 7 A】図 1 7 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（1 7 B）および B U N（1 7 A）レベルを示す。

【図 1 7 B】図 1 7 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（1 7 B）および B U N（1 7 A）レベルを示す。

【図 1 8】図 1 8 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 2 1 日目における移植腎臓の組織学的画像を示す。

【図 1 9 A】図 1 9 A 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 1 9 B】図 1 9 B は、T T 3 0 または 1 8 A 1 0 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パーセントを示すグラフである。

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

【図 2 1】図 2 1 は、1 本鎖パキセリズマブの配列を示す概略図である。図 2 1 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 3 8 で異なる（すなわち、1 本鎖エクリズマブは位置 3 8 にグルタミン残基を有し、一方パキセリズマブは位置 3 8 にアルギニン残基を有する）。

【図 2 2】図 2 2 は、1 本鎖エクリズマブの配列を示す概略図である。図 2 1 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 3 8 で異なる（すなわち、1 本鎖エクリズマブは位置 3 8 にグルタミン残基を有し、一方パキセリズマブは位置 3 8 にアルギニン残基を有する）。

【図 2 3】図 2 3 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 2 4】図 2 4 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】

【0 0 3 9】

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、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、脾臓、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。置き換えるのは、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流体を指す。

【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、霊長類、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

【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（Abbasa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、Abbasaら、2000）。

30

40

【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（Abbasa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、または壊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。CD4⁺細胞およびCD8⁺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、CD8⁺細胞傷害性Tリンパ球による殺滅の特徴である(Abbasら、2000)。CD4⁺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、CD4⁺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(Abbasら、2000)。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、そして産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(Abbasら、2000)。

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Pericoら、2004、Lancet、364:1814-27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(Abbasら、2000)。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)、シクロスポリン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-デオキシスバガリン、LF15-0195、シクロスポリン、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(1eflunamide)、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、CTLA4-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

40

【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体の他の免疫

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産生をもたらす。

【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

20

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。

【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、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未満の分子量を有し得る。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。別の実施態様において、その補体阻害剤は、約26.28kDaまたは26.25kDa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148kDa未満)。

30

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、70 kDa 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参与し、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触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ら、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参与する。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10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%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

40

【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、10、12、14、16、18、20、25、30、40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100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、または10 nM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

50

て、そのCR2-FH分子は、例えば8~50nM、8~20nM、10~40nM、および20~30nMのいずれかを含む、約5~60nMのEC50を有する。いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子は、FHタンパク質の補体阻害活性の約50%、60%、70%、80%、90%、または100%のいずれかの補体阻害活性を有する。

【0072】

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CR2-FHは、1つまたはそれより多くの以下のFHの性質を有する：(1)C反応性タンパク質(CRP)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(decay-acceleration activity)、および(10)第二補体経路の阻害。

10

【0073】

いくつかの実施態様において、そのCR2-FH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、CR2部分およびFH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CR2部分およびFH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(Gly₄Ser)、(Gly₄Ser)₂、(Gly₄Ser)₃、(Gly₃Ser)₄、(SerGly₄)、(SerGly₄)₂、(SerGly₄)₃、および(SerGly₄)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CR2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、VSVPLEを使用し得る。いくつかの実施態様において、ヒトCR2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(EEIF)を使用する。融合タンパク質におけるCR2部分およびFH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、CR2部分のC末端が、分子のFH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、CR2部分のN末端が、分子のFH部分のC末端に融合している(直接的または間接的に)。

20

30

【0074】

いくつかの実施態様において、CR2-FH分子は、配列番号3、配列番号21、および配列番号23のいずれかのアミノ酸配列を有するCR2-FH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CR2-FH分子は、配列番号3、配列番号21、または配列番号23のいずれかのアミノ酸配列と、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CR2-FH分子は、配列番号3、配列番号21、および配列番号23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。1つの実施態様において、そのCR2-FH融合タンパク質は、TT30である。

40

【0075】

いくつかの実施態様において、そのCR2-FH分子は、配列番号5~10のいずれかのアミノ酸配列を有するCR2-FH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CR2-FH分子は、配列番号5~10のいずれかのアミノ酸配列と、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CR2-FH分子は、配列番号5~10

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。化学的リンカーの例は、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、GMBs、スルホ - GMBs、EMCS、スルホ - EMCS、DMA、DMP、DMS、DTBP、EDC、および DTME などのイミドエステル架橋剤を含むがこれに限らない。

【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ジンなどの）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。

【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。

【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、C3dg、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

10

20

30

40

50

bの細胞結合分解断片を含む。C3の切断は、最初にC3bの産生、およびこのC3bの活性化細胞表面への共有結合を生じる。そのC3b断片は、補体カスケードを増幅する酵素複合体の産生に関与する。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、C3bは急速に不活性なiC3b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iC3bが形成される。iC3bは次に、血清プロテアーゼによって、膜結合断片C3dg、そして次いでC3dに消化されるが、この過程は比較的遅い。従って、CR2のC3リガンドは、一旦産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、CR2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】

CR2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（SCRドメイン）を有する細胞外部分を含む。SCR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CR2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SCR1を含み、アミノ酸91～146はSCR2を含み、アミノ酸154～210はSCR3を含み、アミノ酸215～271はSCR4を含む。活性部位（C3d結合部位）は、SCR1-2（最初の2つのN末端SCRドメイン）に存在する。これらのSCR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CR2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CR2タンパク質のSCR1ドメインおよびSCR2ドメインは、マウスCR2アミノ酸配列で、配列番号15の位置14～73（SCR1）、および配列番号15の位置82～138（SCR2）に存在する。ヒトおよびマウスCR2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SCR1-SCR2領域にわたって約61%同一である。マウスおよびヒトCR2はどちらも、C3に結合する（C3d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CR2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

30

【0084】

本明細書中で開示されるCR2部分は、CR2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CR2タンパク質（例えば配列番号1で示すようなヒトCR2、または配列番号15で示すようなマウスCR2）、可溶性CR2タンパク質（例えばCR2の細胞外ドメインを含むCR2断片）、CR2の他の生物学的に活性な断片、SCR1およびSCR2を含むCR2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CR2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CR2部分は、CR2の以下の性質の1つを有する：（1）C3dへの結合、（2）iC3bへの結合、（3）C3dgへの結合、（4）C3dへの結合、および（5）CR2の2つのN末端SCRドメインに結合するC3bの細胞結合断片（複数可）への結合。

40

【0085】

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ドメインを含む。いくつかの実施態様において、そのCR2部分は、CR2の最初の3つのN末端SCRドメインを含む。いくつかの実施態様において、そのCR2部分はCR2の最初の4つのN末端SCRドメインを含む。いくつかの実施態様において、そのCR2部分は、例えばCR2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SCRドメインのいずれかを含む、少なくともCR2の最初の2つのN末端SCRドメインを含む（およびいくつかの実施態様において、

50

それらから成る、または実質的にそれらから成る)。

【0086】

CR2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(例えばグリコシル化、リン酸化、アセチル化、ミリスチル化、プレニル化、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CR2(またはCR2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、CR2ホモログは、天然に存在するCR2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CR2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。CR2ホモログまたはその断片は、好ましくはCR2の天然に存在するリガンド(例えばC3dまたはCR2結合能を有する他のC3断片)への結合能を保持する。例えば、そのCR2ホモログ(またはその断片)は、CR2(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C3dに対する結合親和性を有し得る。

10

20

【0087】

いくつかの実施態様において、そのCR2部分は、ヒトCR2の少なくとも最初の2つのN末端SCRドメインを含み、例えば少なくともヒトCR2(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CR2部分は、ヒトCR2(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CR2の少なくとも最初の2つのSCRドメインを含む。

【0088】

いくつかの実施態様において、そのCR2部分は、ヒトCR2の少なくとも最初の4つのN末端SCRドメインを含み、例えば少なくともヒトCR2(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CR2部分は、ヒトCR2(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CR2の少なくとも最初の4つのSCR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CR2部分は、CR2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CR2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。CR2のリガンド結合部位を、CR2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CR2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

【0091】

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。

【0092】

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20個のピーズのように連続的様式で配置された、約60アミノ酸の20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20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

30

【0093】

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61%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。

40

【0094】

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

50

下の性質を有する：（１）Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）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ＦＨ部分は、ＦＨの最初の４つのＮ末端ＳＣＲ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、ＦＨの最初の５つのＮ末端ＳＣＲ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、ＦＨの最初の６個のＮ末端ＳＣＲドメインを含む。いくつかの実施態様において、そのＦＨ部分は、例えば少なくともＦＨ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ＳＣＲドメインのいずれかを含む、少なくともＦＨの最初の４つのＮ末端ＳＣＲ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ＦＨは野生型ＦＨである。いくつかの実施態様において、そのＦＨはＦＨ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ＦＨ部分は、ヘパリン結合部位を欠く。これは、例えば、ＦＨ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ＦＨ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ＦＨ部分は、加齢黄斑変性に対して保護的な多形を有するＦＨまたはその断片を含む。Hagemanら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(20):7227。そのような配列を含むＣＲ２－ＦＨ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】

ＦＨ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、アミノ酸が欠失（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、ミリスチル化、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ＦＨ（またはＦＨ断片）と異なるタンパク質を含む。例えば、ＦＨホモログは、天然に存在するＦＨ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ＦＨ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、ＦＨ（またはその断片）のホモログは、ＦＨ（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ＦＨ（またはその断片）のホモログは、ＦＨ（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

40

【００９９】

いくつかの実施態様において、そのＦＨ部分は、ヒトＦＨの少なくとも最初の４つのＮ末端ＳＣＲドメインを含み、例えば少なくともヒトＦＨ（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ＦＨ部分は、ヒトＦＨ（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ＦＨの少なくとも最初の４つのＮ末端ＳＣＲドメインを含む。

50

【0100】

いくつかの実施態様において、そのFH部分は、ヒトFHの少なくとも最初の5つのN末端SCRドメインを含み、例えば少なくともヒトFH（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FH部分は、ヒトFH（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FHの少なくとも最初の5つのN末端SCRドメインを含む。

【0101】

いくつかの実施態様において、そのFH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（FHL-1）の全長または断片を含む。成熟FHL-1は、431アミノ酸を含む。最初の427アミノ酸は、7つのSCRドメインを構築し、そしてFHのN末端SCR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Ser-Phe-Thr-Leu（SFTL）は、FHL-1に特異的である。FHL-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。「FH部分」という用語はまた、FHR1遺伝子、FHR2遺伝子、FHR3遺伝子、FHR4遺伝子、FHR5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Cordobaら、Molecular Immunology 2004、41:355-367において開示される。

【0102】

CR2-FH分子の変異体

CR2-FH分子（例えばCR2-FH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CR2-FH分子の変異体は、(i) CR2部分および/またはFH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酸残基が、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(ii) CR2部分および/またはFH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(iii) CR2-FH分子（例えばCR2-FH融合タンパク質）が、別の化合物、例えばCR2-FH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(iv)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CR2-FH分子（例えばCR2-FH融合タンパク質）の精製のために用いられる配列が、CR2-FH分子（例えばCR2-FH融合タンパク質）に融合している変異体、または(v) CR2-FH分子（例えばCR2-FH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Fc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、CR2-FH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、

10

20

30

40

50

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グリコール、「PEG」)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、PEG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(PEGylation)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PEG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PEG-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、Tsutsumiら(2000)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97(15):8548-8553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

30

【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、VEGF、FGF、インテグリン、フィブロネクチン、I-CAM、PDGF、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。

【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、細胞外的手段によって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ッ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렉チン、L-セ렉チン、またはPセ렉チンを含むセ렉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。シクロスポリン 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、シクロスポリンは、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、シクロスポリン 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（プレディニン）を含む。ピリミジン合成の阻害剤は、プ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髓移植において、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（ブロッカー）、および / または C D 2 8 - B 7 相互作用のブロッ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、腫瘍壊死因子 - 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 ら（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 抗体の力価の著明な、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。Changelianら(2003)は、共通ガンマ鎖(γ)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、シクロスポ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關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(米国特許出願公開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

10

20

30

40

50

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 10 μ g から約 50 μ g、約 50 μ g から約 100 μ g、約 100 μ g から約 200 μ g、約 200 μ g から約 300 μ g、約 300 μ g から約 500 μ g、約 500 μ g 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 10 μ g 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 μ g/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 μ g/mL を含む。

30

40

【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

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 (trihydric 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; ポリエチレングリコール; プロニック; 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」でその薬剤処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: ABMR、抗体媒介性拒絶反応; ACHR、促進型液性拒絶反応; ACR、急性細胞性拒絶反応; AVR、急性血管性拒絶反応; CSA、シクロスポリン; CYP、シクロホスファミド; HAR、超急性拒絶反応; MCP-1、単球走化性タンパク質1; MST、平均生存時間; POD、術後日数。

【実施例】

【0126】

実施例1: 方法

30

【0127】

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CSA (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CYP (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】

ニフ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：

G V B 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、G V B S 中で個々に用量設定した。G V B 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 NuncTM プレート (Thermo Scientific, Waltham, MA) の各ウェルに入れた。それにより、50 μ L / 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 μ L 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 μ L の G V B S、ポジティブコントロールとして 100 μ L の G V B S プラス 2 μ L 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 G V B 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 μ L の G V B S を加えることによって約 400 μ L に再懸濁した。その懸濁液から、210 μ L のニワトリ血液細胞を、6 mL の最終的な体積で G V B 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 G V B 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 μ L 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 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 μ L の上清を、細胞ペレットを乱さずに、96 穴平底 NuncTM 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 A 415 - 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 μ L 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 $OD_{412} = 1 \times 10^8$ 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 $MgCl_2$ 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 μ L の GVB S を加えることによって、400 μ L に戻して再懸濁した。その中から、50 μ L 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 μ L 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 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 μ L を、96 穴平底 Nunc ^{T M} 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 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 μ g / 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 で 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 で 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 \pm 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

40

【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 (orthotropic) 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 μ g / mL ; hTT30 : 130 μ g / mL、またはアイソタイプがマッチした抗体 : 200 μ g / 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

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4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：

【0139】

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、hTT30または抗C5 mAb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、 $*P < 0.05$ および $**P < 0.01$ 、対数順位検定）。図16に示すように、臓器をhTT30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、hTT30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。hTT30前処置の効果は、抗C5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。hTT30および抗C5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hTT30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ったからかもしれない。hTT30前処置を最適化するためにさらなる実験を行う。

10

20

【0140】

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BUNレベルを測定および比較した。図17に示すように、hTT30および抗C5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BUNレベルを有意に減少させた。hTT30前処置は、この研究において、抗C5抗体よりさらに有効であった。従って、hTT30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 \pm SEM（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 $*P < 0.05$ および $**P < 0.01$ ）。

【0141】

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に、ヘマトキシリンエオジン染色組織学的切片（20 \times ）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IRI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C5モノクローナル抗体およびhTT30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った。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った。これらの組織学的比較は、ラットにおいて、TT30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hTT30の前処置は、抗C5抗体処置に匹敵する治療効果を有していた。

30

40

結論：

【0142】

データは、DGF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hTT30で処置することにより、IRI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、hTT30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得る。

【0143】

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

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(130 μg/mL)または抗ラットC5 mAb 18A10(200 μg/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70 kDa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130 μg/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70 kDa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効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. F
anta 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.
- Glantz et al. (1993). Transplantation 56:335-337.
- Glantz 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.
- Jeannot 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.
- Mauyyedi 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 a
nimals (Vol.1). Ottawa: Association of Universities and Colleges of Can
ada 1.
- Opelz G (1992). Transplant. Proc. 24:2342-2355. 40
- OPTN/SRTR Annual Report (2002). Chapter 1 of the Annual Report pro
duced by the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) in co
llaboration 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】

<p>配列番号1 ヒトCR2のアミノ酸配列</p>	<p>MGAAGLLGVFLALVAPGVLGISCGSPPIILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSG TFRLIGEKSLLCITKDKVDGTWDPKAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGS TPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKSVMWCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLEC PALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAV PPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVI AGQGVAVTKMPVCEEIFCPSPPPIILNGRHIGNSLANVSYGSIVTYTCDPDPE EGVNFILIGESTLRCITVDSQKTGTWSGPAPRCELSTSAVQCPHPQILRGRMV SGQKDRYTYNDTVIFACMFGFTLKGSKQIRCNAQGTWEPSAPVCEKECQA PPNILDNGQKEDRHMVRFDPGTSIKYSCNPGYVLVGEESIQCTSEGVWTPPV PQCKVAACEATGRQLLTKPQHGFVRPDVNSSCGEGYKLSGVSUYQECQGTI PWFMEIRLCKEITCPPPPVIYNGAHTGSSLEDFPYGTTVTYTCNPGPERGVE FSLIGESTIRCTSNDQERGTWSGPAPLCKLSLLAVQCASHVHIANGYKISGKE APYFYNDTVTFKCYSGFTLKGSSQIRCKRDNTWDPEIPVCEKGCQPPGLH HGRHTGGNTVFFVSGMTVDYTCDPGYLLVGNKSIHCMPSGNWSPSAPRC EETCQHVRQSLQELPAGSRVELVNTSCQDGYQLTGHAQYQMCQDAENGIW FKKIPLCKVIHCHPPPVIYNGKHTGMMAENFLYGNEVSYECDQGFIYLLGEK NCSAEVILKAWILERAFFPQCLRSLCPNPEVKHGYKLNKTHSAYSHNDIVYV DCNPGFIMNGSRVIRCHTDNTWVPGVPTCIKKAFIGCPPPPKTPNGNHTGG NIARFSPGMSILYSCDQGYLVVGEPLLLCTHEGTWSQPAPHCKEVCNCSIPA DMDGIQKGLEPRKMYQYGA VVTLECEDGYMLEGSPQSQCSQSDHQWNPPL AVCRSRLAPVLCGIAAGLILLTFLIVITLYVISKHRERNYYTDTSQKEAFHL EAREVYSVDPYNPAS</p>
<p>配列番号2 ヒトFHのアミノ酸配列</p>	<p>MRLAKIICLMLWAICVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYK CRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPFGTFTLTG GNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVT APENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWS KEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAV CTESGWRPLPSCEEKSCDNPIYNGDYSPLRKHRTGDEITYQCRNGFYPA TRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKPCDYPDIKHGGLYHENMRRPYFPVAVGK YYSYYCDEHFETPSGSYWDHIHCTQDGWSPAVPCLRKCYFPYLENGYNQ NHGRKFVQGKSIDVACHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVKTCCK SSIDIENGFISEQYTYALKEKAKYQCKLGYVTADGETSGSIRCGKDGWSA QPTCIKSCDIPVFMNARTKNDFTWFKLNDTLDYECHDGYESNTGSTTGSIV CGYNGWSDLPICYERECELPKIDVHLVPDRKKDQYKVGEVLKFSCKPGFTI VGPNSVQCYHFGLSPLPICKEQVQSCGPPPELLNGNVKEKTKEEYGHSEV VEYYCNPRFLMKGPNKIQCVDEWTTLPVCIVEESTCGDIPELEHGWAQLS SPYYYYGDSVEFNCSSESFTMIGHRSITCIHGVWTQLPQCVADKLKCKKSSN LIILEEHLKNKKEFDHNSNIRYRCRGKEGWHTVCINGRWDPEVNCMAQIQ LCPPPPQIPNSHNMTTTLNRYRDEKVSVLCQENYLIQEGEETCKDGRWQSIP LCVEKIPCSQPPQIEHGTINSSRSSQESYAHGKLSYTCGGFRISEENETTCY MGKWSSPPQCEGLPCKSPPEISHGVVAHMSDSYQYGEEVYTKCFEGFGIDG</p>

10

20

30

【表 1 - 2】

	PAIAKCLGEKWSHPPSCIKTDCLSLPSFENAIPMGEKKDVYKAGEQVITYTCA TYYKMDGASNVTCINSRWTGRPTCRDTSCVNPPTVQNAIYVSRQMSKYPSG ERVRYQCRSPYEMFGDEEVMCLNGNWTEPPQCKDSTGKCGPPPIDNGDIT SFPLSVYAPASSVEYQCQNLYQLEGNKRITCRNGQWSEPPKCLHPCVISREIM ENYNIALRWTAQKQLYSRTGESVEFVCKRGYRLSSRSHTLRITTCWDGKLEYPT CAKR	
配列番号3 ヒトCR2-FHの アミノ酸配列	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGESLLCITKDKVDGTW DKPAPKCEYFNKYSSCPEIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGN KSVWCQANNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAP GLSVTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVK EPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCGGGGSGG GGSCVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIM VCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTC NEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDR EYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCWEISCKSPDVIN GSPISQKIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDN PYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT	10
配列番号4 ヒトCR2-FHの 核酸配列	ATTTCTTGTGGCTCTCCTCCGCCTATCCTAAATGGCCGGATTAGTTATTAT TCTACCCCCATTGCTGTTGGTACCGTGATAAGGTACAGTTGTTACAGGTAC CTTCCGCCTCATTGGAGAAAAAAGTCTATTATGCATAACTAAAGACAAA GTGGATGGAACCTGGGATAAACCTGCTCCTAAATGTGAATATTTCAATA AATATTCTTCTTGCCCTGAGCCCATAGTACCAGGAGGATACAAAATTAG AGGCTCTACACCCTACAGACATGGTGATTCTGTGACATTTGCCTGTAAA ACCAACTTCTCCATGAACGGAAACAAGTCTGTTTGGTGTCAAGCAAATA ATATAAATAATATGTGGGGGCCGACACGACTACCAACCTGTGTAAGTGT TTTCCCTCTCGAGTGTCCAGCACTTCTATGATCCACAATGGACATCACA CAAGTGAGAATGTTGGCTCCATTGCTCCAGGATTGTCTGTGACTTACAGC TGTGAATCTGGTACTTGCTTGTGGAGAAAAGATCATTAACTGTTTGTC TTCGGGAAAATGGAGTGCTGTCCCCCCCACATGTGAAGAGGCACSCGT AAATCTCTAGGACGATTTCCTCAATGGGAAGGTAAAGGAGCCTCCAATTC TCCGGGTGGTGTAAGTGCAACTTTTCTGTGATGAAGGGTATCGACTG CAAGGCCACCTTCTAGTCGGTGTGTAATTGCTGGACAGGGAGTTGCTTG GACCAAAATGCCAGTATGTGGCGGAGGTGGGTGCGGTGGCGGCGGATCT TGTGTAGCAGAAGATTGCAATGAAGTTCCTCCAAGAAGAAATACAGAA ATTCTGACAGGTTCTTGGTCTGACCAACATATCCAGAAGGCACCCAG GCTATCTATAAATGCCGCCCTGGATATAGATCTCTTGAAATGTAATAA TGGTATGCAGGAAGGGAGAATGGGTTGCTCTTAATCCATTAAGGAAAT GTCAGAAAAGGCCCTGTGGACATCCTGGAGATACTCCTTTTGGTACTTT TACCCTTACAGGAGGAAATGTGTTTGAATATGGTGTAAAAGCTGTGTAT ACATGTAATGAGGGGTATCAATTGCTAGGTGAGATTAATTACCGTGAAT GTGACACAGATGGATGGACCAATGATATTCCTATATGTGAAGTTGTGAA GTGTTTACCAGTGACAGCACCAGAGAATGGAAAAATTGTCAGTAGTGCA ATGGAACCAGATCGGGAATACCATTTTGGACAAGCAGTACGGTTTGTAT GTAATCAGGCTACAAGATTGAAGGAGATGAAGAAATGCATTGTTTCAGA CGATGGTTTTTGGAGTAAAGAGAAACCAAAGTGTGTGGAAATTCATGC AAATCCCAGATGTTATAAATGGATCTCCTATATCTCAGAAGATTATTTA TAAGGAGAATGAACGATTTCAATATAAATGTAAATGGAATGGGTTATGAATAC AGTGAAGAGGAGATGCTGTATGCACTGAATCTGGATGGCGTCCGTTGC	20 30 40

【表 1 - 3】

	CTTCATGTGAAGAAAAATCATGTGATAATCCTTATATTCCAAATGGTGAC TACTCACCTTTAAGGATTAAACACAGAACTGGAGATGAAATCACGTACCA GTGTAGAAATGGTTTTTATCCTGCAACCCGGGGAAATACAGCCAAATGCA CAAGTACTGGCTGGATACCTGCTCCGAGATGTACCT
配列番号5 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTW DKPAPKCEYFNKYSSCEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGN KSVWCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPI LRVGV TANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVC _{nnn} CAEDCNE LPPRRNTEILTGWSWDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALN PLRKCQKRPCGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYR ECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCN SGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIYKENERF QYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHR TGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT
配列番号6 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTY SCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPILRVG VTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVC _{nnn} CAEDCNE LPPRRNTEILTGWSWDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPCGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDT DGTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCN SGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIYKENERFQYKCN MGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQ CRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT
配列番号7 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQANNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPPIL RVGV TANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVC _{nnn} EDCNE LPPRRNTEILTGWSWDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPCGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDT DGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCN SGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIYKENERFQYKC NMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEI TYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT
配列番号8 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQANNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPPIL RVGV TANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVC _{nnn} EDCNE LPPRRNTEILTGWSWDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPCGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDT DGTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCN SGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIYKENERFQYKC NMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEI TYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT

10

20

30

40

【表 1 - 4】

配列番号9 nnn = 任意選 択のリンカー	YQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDKVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCPEIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTY SCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARKSLGRFPNGKVKEPILRVG VTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAQGQVAWTKMPVC _{nnn} EDCNELPPRRNTEIL TGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPC GHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTND IPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMH CSDDGFWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIYKENERFQYKCNMGYEYSER GDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPIYPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY PATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT
配列番号10 nnn = 任意選 択のリンカー	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDKVDGTWDK PAPKCEYFNKYSSCPEIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSC ES GYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARKSLGRFPNGKVKEPILRVGVTANF FCDEGYRLQGPPSSRCVIAQGQVAWTKMPVC _{nnn} EDCNELPPRRNTEILTGSWSD QTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTPF GTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCL PVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKE KPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWR PLPSCEEKSCDNPIYPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTG WIPAPRCT
配列番号11 CD5ペプチド配 列	MPMGSLQPLATLYLLGMLVAS
配列番号12 CD5ヌクレオチド 配列	ATGCCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTTGACCTGCTGGGGATGC 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	ATGGGCGCCGCGGGCCTGCTCGGGGTTTCTTGGCTCTCGTCGCACCGGG GGTCTCGGG
配列番号15 マウスCR2アミノ 酸配列	MLTWFLFYFSEISCDPPPEVKNAKPYYSPIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAI F CISENQVHATWDKAPPICESVNKTISCSDPIVPGGFMNKGSKAPFRHGDSVTFT CKANFTMKGSKTVWCQANEMWGPTALPVCESDFPLECPSLPTIHNGHHTGQH VDQFVAGLSVTYSCEPGYLLTGKKTIKCLSSGDWDGVIPTCKEAQCEHPGKFP NGQVKEPLSLQVGTTVYFSCNEGYQLQGQPSSQCVIVEQKAIWTKKPVCKEIL CPPPPVVRNGSHTGSFSENVPGYSTVYTCDPSPKGVSTFLIGEKINCTTGSQ KTGIWSGPAPYCVLSTSAVLCLQPKIKRGQILSILKDSYSYNDTVAFSCEPGFTL KGNRSIRCNAHGTWEPVPVCEKGCCQAPPKIINGQKEDSYLLNFDPGTSIRYSC

10

20

30

40

【表 1 - 5】

	DPGYLLVGEDTIHCTPEGKWTPTPQCTVAECKPVGPHLFKRPQNQFIRTAVNS SCDEGFQLSESA YQLCQGTIPWFIEIRLCKEITCPPPPVIHNGTHTWSSSEDEVPIYG TVVTYMCYPGPEEGVKFKLIGEQTIIHCTSDSRGRGSWSSPAPLCKLSLPAVQCT DVHVENGVKLTDNKAPYFYND SVMFKCDDGYILSGSSQIRCKANNTWDPEKP LCKKEGCEPMRVHGLPDDSHIKLVKRTCQNGYQLTGYTYEKCQNAENGTWFK KIEVCTVILCQPPPKIANGGHTGMMAKHFLY GNEVSYECDEGFYLLGEKSLQCV NDSKGHGWSWGPPPPQCLQSSPLTHCPDPEVKHGYKLNKTHSAFSHNDIVHFVCN QGFIMNGSHLIRCHTNNTWLPGVPTCIRKASLGCQSPSTIPNGNHTGGSIA RFPPG MSVMYSCYQGFLMAGEARLIC THEGTWSQPPPFCKEVNCSFPEDTNGIQKGFQP GKTYRFGATVTLECEDGYTLEGSPQSQCDSDSQWNPLALCKYRRWSTIPLICG ISVGSALILMSVGFCMILKHRESNY YTKTRPKEGALHLETREVYSIDPYNPAS	10
配列番号16 マウスFHアミノ酸 配列	MRLSARIWLILWTVCAAEDCKGPPPRENSEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPG YRTLGTIVKVCKNGKWVASNPSRICRKKPCGHPGDT PFGSFRLAVGSQFEFGAK VVYTCDDGYQLLGEIDYRECGADGWINDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSGAAE TDQEYYFGQVVRFECSNGFKIEGHKEIHCS ENGLWSNEKPRC VEILCTPPRVENG DGINVKPVYKENERYHYKCKHGYVPKERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCSPPY ILNGIYTPHRIIHRSDDEIRYECNYGFYPVTGSTVSKCTPTGWIPVPRCTLKPCFEP QFKYGRLYEESLRPNFPVSIGNKYSYKCDNGFSPPSGYSWDYL RCTAQQWEPE VPCVRKCVFHYVENGD SAYWEKVYVQGQSLKVQCYNGYSLQNGQDTMTCTE NGWSPPPKCIKICTCSASDIHIDNGFLSESSSIYALNRETSYRCKQGYVTNTGEISG SITCLQNGWSPQPSICKSCDMPVFENSITKNRTWFKLNDKLDYECLVGFENEYK HTKGSITCTYYGWS DTPSCYEREC SVPTLDRKLVVSPRKEKYRVGDLLFEFSCHSG HRVGPD SVQCYHFGWSPGFPTCKGQVASCAPPLEILNGEINGAKKVEYSHGEVV KYDCKPRFLLKGPNKIQCVDGNWTTLPVCIEEERTCGDIPELEHGS AKCSVPPYH HGDSVEFICEENFTMIGHGSVSCISGKWTQLPKCVATDQLEKCRVLKSTGIEAIKP KLTEFTHNSTMDYKCRDKQEYERSICINGKWDPEPNCTSKTSCPPPPQIPNTQVIE TTVKYLDGEKLSVLCQDNYLTQDSEEMVCKDGRWQSLPRCIEKIPCSQPPTIEHG SINLPRSSEERRDSIESSSHEHGTTFSYVCDDGFRIPEENRITCYMGKWSTPPRCVG LPCGPPPSIPLGTVSLELESYQHGE EVTYHCSTGFGIDGPAFIICEGGKWS DPPKCIK TDCDVLPTVKNAIIRGSKSKSYRTGEQVTFRCQSPYQMNGSDTVTCVNSRWIGQP VCKDN SCVDPPHPNATIVTRTKNKYLHGDRVRYECNKPLELFGQVEVMCENGI WTEKPKCRGL*FDLSLKPSNVFSLDSTGKCGPPPIDNGDITSLSLPVYEPLSSVEY QCQKYLLKGKKTTICTNGKWSEPTCLHACVIPENIMESHNIILKWRHTEKIYSH SGEDIEFGCKYGYKARDSPPFRTK CINGTINYPTCV	20 30
配列番号17 マウスCR2-F H	ISCDPPPEVKNARKPYYS LPIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIFCISENQVHATW DKAPPICESVNKTISCSDPIVPGGFMNKGSKAPFRHGDSVTFTCKANFTMKGSK TVWCQANEMWGPTALPVCESDFPLECPSLPTIHNGHHTGQHVDQFVAGLSVT YSCEPGYLLTGKKTIKCLSSGDWDGVIPTCKEAQCEHPGKFPNGQVKEPLSLQ VGTTVYFSCNEGYQLQGQPSSQCVIVEQKAIWTKKPVCKEILEDCKGPPPREN SEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPGYRTLGTIVKVCKNGKWVASNPSRICRK KPCGHPGDT PFGSFRLAVGSQFEFGAKVVYTCDDGYQLLGEIDYRECGADGW INDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSGAAETDQEYYFGQVVRFECSNGFKIEGHK EIHCS ENGLWSNEKPRC VEILCTPPRVENG DGINVKPVYKENERYHYKCKHGY VPKERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCSPPYILNGIYTPHRIIHRSDDEIRYECNY GFYPVTGSTVSKCTPTGWIPVPRCT	40

【表 1 - 6】

<p>配列番号18</p> <p>マウスCR2ーF</p> <p>H DNA</p>	<p>ATGCCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTTGTACCTGCTGGGGATG CTGGTCGCTTCCGTGCTAGCGATTTCTTGTGACCCTCCTCCTGAAGTCAAAA ATGCTCGGAAACCTATTATTCTCTTCCCATAGTTCCTGGAAGTGTCTGAG GTACACTTGTTACCTAGCTACCGCCTCATTGGAGAAAAGGCTATCTTTTGT ATAAGTGAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGGATAAAAGCTCCTCCTATATGT GAATCTGTGAATAAAACCATTCTTGTCTCAGATCCCATAGTACCAGGGGGA TTCATGAATAAAGGATCTAAGGCACCATTCAGACATGGTGATTCTGTGACA TTTACCTGTAAAGCCAACTTCACCATGAAAGGAAGCAAAACTGTCTGGTGC CAGGCAAATGAAATGTGGGGACCAACAGCTCTGCCAGTCTGTGAGAGTGA TTTCCCTCTGGAGTGCCCATCACTTCCAACGATTTCATAATGGACACCACAC AGGACAGCATGTTGACCAGTTTGTGCGGGGTTGTCTGTGACATACAGTTG TGAACCTGGCTATTTGCTCACTGGAAAAAAGACAATTAAGTGCTTATCTTC AGGAGACTGGGATGGTGTATCCCGACATGCAAAGAGGCCAGTGTGAAC ATCCAGGAAAAGTTTCCCAATGGGCAGGTAAAGGAACCTCTGAGCCTTCAG GTTGGCACAACCTGTGTACTTCTCCTGTAATGAAGGGTACCAATTACAAGGA CAACCCTCTAGTCAGTGTGTAATTGTTGAACAGAAAGCCATCTGGACTAAG AAGCCAGTATGTAAAGAAATTCTCGAAGATTGTAAAGGTCTCCTCCAAGA GAAAATTGAGAAATTCTCTCAGGCTCGTGGTCAAGAACTATATCCAGAA GGCACCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCACT ATTGTAAAAGTATGCAAGAATGGAAAATGGGTGGCGTCTAACCCATCCAGG ATATGTCGAAAAAGCCTTGTGGGCATCCCGGAGACACACCCTTGGGTCC TTTAGGCTGGCAGTTGGATCTCAATTTGAGTTTGGTGCAAAGGTTGTTATA CCTGTGATGATGGGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTG GTGCAGATGGCTGGATCAATGATATTCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTG TACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGAAGAATTGTGAGTGGTGCAGCAGAA ACAGACCAGGAATACTATTTTGGACAGGTGGTGGGTTTGAATGCAATTCA GGCTTCAAGATTGAAGGACATAAGGAAATTCATTGCTCAGAAAATGGCCTT TGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGTGGAAATTCTCTGCACACCACCGCGA GTGGAAAATGGAGATGGTATAAATGTGAAACCAGTTTACAAGGAGAATGA AAGATAACCACTATAAGTGTAAAGCATGGTTATGTGCCCCAAAGAAAGAGGGG ATGCCGTCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTTCTGTGAAGAAA AGAGATGCTCACCTCCTTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGAT TATACACAGAAGTGATGATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCTTCTAT CCTGTAAGTGGATCAACTGTTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTG TTCCAAGATGTACCT</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
<p>配列番号19</p> <p>リンカー配列無し</p> <p>に1つのCR2部</p> <p>分および2つのF</p> <p>H部分を含むマ</p> <p>ウスCR2ーFH</p> <p>融合タンパク質で</p> <p>ある、CR2NLF</p> <p>HFHの代表的</p>	<p>GAATTCGCCGCCACCATGCCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTTGTACCT GCTGGGGATGCTGGTCGCTTCCGTGCTAGCGATTTCTTGTGACCCTCCTCCTGAA GTCAAAAATGCTCGGAAACCTATTATTCTCTTCCCATAGTTCCTGGAAGTGTTC TGAGGTACACTTGTTACCTAGCTACCGCCTCATTGGAGAAAAGGCTATCTTTTG TATAAGTGAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGGATAAAAGCTCCTCCTATATGTGA ATCTGTGAATAAAACCATTCTTGTCTCAGATCCCATAGTACCAGGGGGATTTCATG AATAAAGGATCTAAGGCACCATTCAGACATGGTGATTCTGTGACATTTACCTGTA AAGCCAACTTCACCATGAAAGGAAGCAAAACTGTCTGGTGCCAGGCAAATGAAA TGTGGGGACCAACAGCTCTGCCAGTCTGTGAGAGTGATTTCCTCTGGAGTGCCC ATCACTTCCAACGATTTCATAATGGACACCACACAGGACAGCATGTTGACCAGTTT GTTGCGGGGTTGTCTGTGACATACAGTTGTGAACCTGGCTATTTGCTCACTGGAA AAAAGACAATTAAGTGCTTATCTTCAGGAGACTGGGATGGTGTATCCCGACAT GCAAAGAGGGCCAGTGTGAACATCCAGGAAAGTTTCCCAATGGGCAGGTAAAG GAACCTCTGAGCCTTCAGGTTGGCACAACCTGTGTACTTCTCCTGTAATGAAGGGT ACCAATTACAAGGACAACCTCTAGTCAGTGTGTAATTGTTGAACAGAAAGCCA</p>	<p>40</p>

【表 1 - 7】

なDNA配列	<p>TCTGGACTAAGAAGCCAGTATGTAAAGAAATTCTCGAAGATTGTAAAGGTCCTC CTCCAAGAGAAAAATTCAGAAATTCCTCAGGCTCGTGGTCAGAACAACATATATC CAGAAGGCACCCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCA CTATTGTAAAAAGTATGCAAGAATGGAAAATGGGTGGCGTCTAACCCATCCAGGA TATGTCGGAAAAAGCCTTGTGGGCATCCCGGAGACACACCCTTTGGGTCTTTAG GCTGGCAGTTGGATCTCAATTTGAGTTTGGTGCAAAGGTTGTTTATACCTGTGAT GATGGGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGCAGATGGCT GGATCAATGATATTCCTACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTGTGACAGAACT CGAGAATGGAAGAATTGTGAGTGGTGCAGCAGAAAACAGACCAGGAATACTATTT TGGACAGGTGGTGCAGTTTGAATGCAATTCAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAA GGAAATTCATTGCTCAGAAAAATGGCCTTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGT GGAAATTCCTGACACACCACCGGAGTGGAAAATGGAGATGGTATAAATGTGAA ACCAGTTTACAAGGAGAATGAAAGATACCACTATAAGTGTAAAGCATGGTTATGT GCCCCAAGAAAAGAGGGGATGCCGTCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCC TTTCTGTGAAGAAAAGAGATGCTCACCTCCTTATATTCTAAATGGTATCTACACA CCTCACAGGATTATACACAGAAGTGATGATGAAATCAGATATGAATGTAATTAT GGCTTCTATCTGTAAGTGGATCAACTGTTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGA TCCCTGTTCCAAGATGTACCGAAGATTGTAAAGGTCCTCCTCCAAGAGAAAAAT CAGAAATTCCTCAGGCTCGTGGTCAGAACAACATATCCAGAAGGCACCCAGG CTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCACTATTGTAAAAGTAT GCAAGAATGGAAAATGGGTGGCGTCTAACCCATCCAGGATATGTCGGAATAAG CCTTGTGGGCATCCCGGAGACACACCCTTTGGGTCTTTAGGCTGGCAGTTGGA TCTCAATTTGAGTTTGGTGCAAAGGTTGTTTATACCTGTGATGATGGGTATCAAC TATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGCAGATGGCTGGATCAATGATA TTCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGAA GAATTGTGAGTGGTGCAGCAGAAAACAGACCAGGAATACTATTTTGGACAGGTGG TGCGGTTTGAATGCAATTCAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAAGGAAAATTCATT GCTCAGAAAAATGGCCTTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGTGGAAAATTCCT GCACACCACCGGAGTGGAAAATGGAGATGGTATAAATGTGAAACCAGTTTAC AAGGAGAATGAAAGATACCACTATAAGTGTAAAGCATGGTTATGTGCCAAAAGA AAGAGGGGATGCCGTCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTTCTGTGA AGAAAAGAGATGCTCACCTCCTTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAG GATTATACACAGAAGTGATGATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCTTCTA TCCTGTAAGTGGATCAACTGTTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTGTT CCAAGATGTACCTAA</p>	10
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CR 2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D NA配列	<p>GAATTCGCCGCCACCATGCCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTTGTAC CTGCTGGGGATGCTGGTTCGCTTCCGTGCTAGCGATTTCCTGTGACCCTCCTCCTG AAGTCAAAAATGCTCGGAAACCTATTATTCTCTTCCCATAGTTCTTGGAACTG TTCTGAGGTACACTTGTTACCTAGCTACCGCCTCATTGGAGAAAAGGCTATC TTTGTATAAGTGAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGGATAAAGCTCCTCTAT ATGTGAATCTGTGAATAAAACCATTTCTTGTCTCAGATCCCATAGTACCAGGGG GATTCATGAATAAAGGATCTAAGGCACCATTCAGACATGGTGATTCTGTGACA TTTACCTGTAAAGCCAACTTCACCATGAAAGGAAGCAAACTGTCTGGTGCCA GGCAAATGAAATGTGGGGACCAACAGCTCTGCCAGTCTGTGAGAGTGATTTC CTCTGGAGTGGCCATCACTTCCAACGATTTCATAATGGACACCACACAGGACAG CATGTTGACCAGTTTGTTCGGGGTGTCTGTGACATACAGTTGTGAACCTGGC TATTTGCTCACTGGAAAAAAGACAATTAAGTGCTTATCTTCAGGAGACTGGGA TGGTGTGATCCCGACATGCAAGAGAGGCCAGTGTGAACATCCAGGAAAGTTTC CCAATGGGCAGGTAAAGGAACCTCTGAGCCTTCAAGTTGGCACAACCTGTGTAC TTCTCCTGTAATGAAGGTACCAATTACAAGGACAACCTCTAGTCAGTGTGTA ATTGTTGAACAGAAAGCCATCTGGACTAAGAAGCCAGTATGTAAAGAAATTC CGGCGGAGGTGGGTGGGTGGCGCGGATCTGAAGATTGTAAAGGTCCTCCTC</p>	30
		40

【表 1 - 8】

	<p>CAAGAGAAAATTTCAGAAATTCTCTCAGGCTCGTGGTCAGAACAACCTATATCCAG AAGGCACCCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCACTA TTGTAAAAGTATGCAAGAATGGAAAATGGGTGGCGTCTAACCCTCCAGGATAT GTCGGAAGAAAGCCTTGTGGGCATCCCGGAGACACACCCTTTGGGTCCTTTAGGCT GGCAGTTGGATCTCAATTTGAGTTTGGTGCAAAGGTTGTTTATACCTGTGATGATG GGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGCAGATGGCTGGAT CAATGATATTCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTGTGACAGAACTCGAG AATGGAAGAATTGTGAGTGGTGCAGCAGAAACAGACCAGGAATACTATTTTGA CAGGTGGTGCAGTTTGAATGCAATTCAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAAGGAA ATTCATTGCTCAGAAAATGGCCTTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGTGGAA ATTCTCTGCACACCACCGCAGTGGAAAATGGAGATGGTATAAATGTGAAACCA GTTTACAAGGAGAATGAAAGATACCCTATAAGTGTAAAGCATGGTTATGTGCCCC AAAGAAAAGAGGGGATGCCGTCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTTC TGTGAAGAAAAGAGATGCTCACCTCCTTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTC ACAGGATTATACACAGAAGTGTGATGATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCT TCTATCCTGTAAGTGGATCAACTGTTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCC TGTTCCAAGATGTACCGAAGATTGTAAAGGTCCTCCTCCAAGAGAAAATTCAGA AATTCTCTCAGGCTCGTGGTCAGAACAACCTATATCCAGAAGGCACCCAGGCTAC CTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCACTATTGTAAAAGTATGCAA GAATGGAAAATGGGTGGCGTCTAACCCTCCAGGATATGTCGGAAGAAAGCCTTG TGGGCATCCCGGAGACACACCCTTTGGGTCCTTTAGGCTGGCAGTTGGATCTCAA TTTGAGTTTGGTGCAAAGGTTGTTTATACCTGTGATGATGGGTATCAACTATTAG GTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGCAGATGGCTGGATCAATGATATTCCTACT ATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGAAGAATTGT GAGTGGTGCAGCAGAAACAGACCAGGAATACTATTTTGGACAGGTGGTGCAGTT TGAATGCAATTCAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAAGGAAATTCATTGCTCAGA AAATGGCCTTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGTGGAATTCCTCTGCACACC ACCGCGAGTGGAAAATGGAGATGGTATAAATGTGAAACCAGTTTACAAGGAGA ATGAAAGATACCCTATAAGTGTAAAGCATGGTTATGTGCCCCAAAGAAAGAGGG GATGCCGTCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTCTGTGAAGAAAAG AGATGCTCACCTCCTTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGATTATAC ACAGAAGTGTGATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCTTCTATCTGTAA CTGGATCAACTGTTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTGTTCCAAGATG TACCTAA</p>	10
<p>配列番号21 ヒトCR2-FHア ミノ酸配列</p>	<p>ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGESLLCITKDKVDGTWDPAP KCEYFNKYSSCPEIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKSVCWQANN MWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEK IINCLSSGKWSAVPPTCEEARKSLGRFPNGKVKEPPIILRVGTANFFCDEGYRLQGP PSSRCVIAQGQVAWTKMPVCEEIFEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYK CRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEY GVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAM EPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKCIVEISCKSPDVING SPISQKIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPIYPNG DYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLK</p>	30
<p>配列番号22 ヒトCR2-FH DNA配列(シグ ナルペプチドを含 む)</p>	<p>GCCGCcaCCATGGGAGCCGCTGGTCTGCTCGGCGTGTTCCTCGCCTTGGTGGCA CCTGGCGTCTGGGCATCAGCTGCGGTTCCTCCACCAATCCTGAATGGCAG AATCTCCTATTACTCCACACCAATCGCCGTCGGCACTGTGATCAGATACAGCT GTTCAGGGACTTTTCGGCTGATCGGCGAGAAAAGCCTCCTCTGCATTACCAAG GATAAGGTCGATGGGACATGGGATAAACACAGCTCCTAAGTGGAGTACTTCA ATAAGTATAGTTCATGTCCAGAGCCCATTGTTCTGGTGGCTACAAGATTCGG GGGAGCACACCCTATCGCCACGGTGACTCAGTGACCTTTGCTTGTAAAACCAA CTTCTCAATGAACGGTAATAAGTCAGTGTGGTGTCAAGCCAATAATATGTGGG</p>	40

【表 1 - 9】

	<p>GTCCTACACGACTCCCCACCTGTGTGTCCTGTTCCCTTGGAATGCCCCGCC TGCCCATGATCCATAATGGACACCACACGAGCGAGAATGTCGGGAGTATCGCA CCTGGATTGAGTGTACCTACTCATGCGAGTCTGGCTACCTGCTTGTAGGTGAA AAAATTATTAATTGCTTGTCTCCGGCAAATGGAGTGCCGTTCCCCCACTTGT GAAGAGGCCCGGTGCAAAATCCCTCGGCCGCTTCCCTAATGGTAAAGTTAAAGA GCCTCCAATCCTCAGAGTGGGGGTGACCGCTAACTTCTTCTGTGATGAAGGCTA CCGGTTGCAGGGACCACCCAGTAGCCGGTGTGTCATAGCTGGGCAGGGAGTGG CTTGGACAAAGATGCCCCGTTTGTGAGGAAATCTTCGAAGACTGTAATGAGCTG CCCCAAGACGGAATACAGAGATCCTCACAGGCTCTTGGTCCGATCAAACTTA TCCAGAGGGTACCCAGGCAATTTACAAGTGCAGACCTGGATACAGGAGCCTGG GCAATGTGATTATGGTGTGCCGCAAGGGGGAGTGGGTGGCCCTTAATCCTCTC CGAAGTGTGAGAAAAGACCATGCGGACACCCTGGAGATACACCTTTCGGTAC CTTACCTTACCGGCGGCAATGTCTTCGAGTATGGCGTCAAGGCCGTGTACAC TTGTAACGAGGGATACCAGCTGCTGGGGGAAATAAACTATCGTGAGTGTGACA CTGACGGGTGGACTAACGACATCCCCATTTGCGAGGTGGTCAAGTGCCTTCTG TAACCGCTCCCGAAAATGGTAAGATCGTATCTTCGCAATGGAGCCTGaTCGGG AATAC^{ca}CTTTGGACAAGCCGTTTCGGTTCGTATGTAATTCAGGGTATAAAATTGA GGGCGATGAGGAGATGCACTGCAGTGATGACGGCTTTTGGTCAAAGGAAAAGC CAAAGTGCGTAGAGATCAGTTGTAAGTCTCTGACGTTATTAACGGGAGTCCCA TCAGTCAGAAGATCATTACAAGGAAAACGAGAGGTTCCAGTATAAATGCAATA TGGGATATGAGTACTCCGAAAGAGGGGACGCCGTGTGCACAGAGTCCGGATGGC GACCTTGGCATCTTGTGAAGAAAAGTCTTGTGACAACCCCTATATTCCTAACGG AGATTACTCTCTCTGCGCATCAAGCACCGAACTGGGGACGAGATCACTTACCA TGTCGAAACGGCTTCTACCCTGCTACCAGAGGTAACACTGCCAAGTGTACCAGCA CCGGTTGGATTCCCGCCCCCAGATGCACACTTAAATGATAA</p>	10 20
<p>配列番号23 ヒトCR2-FH2 アミノ酸配列</p>	<p>ISCGSPPIILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFLRIGESLLCITKDKVDGTWDPKA PKCEYFNKYSSCEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS^{SV}WCQAN NMWGPTRLPTC^{VS}VFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVT^{YS}SCESGYLLVGE KIINCLSSGKWSAVPPTCEEARKSLGRFPNGKVKEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQ GPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCEEIFEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYEGTQAI YKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDT^{PF}GTFLTGGNVF EYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSS AMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEKPKC^{VE}ISCKSPDVI NGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDN^{PY}IP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTEDCNELPPR RNTEILTGSWSDQTYEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKR PCGHPGDT^{PF}GTFLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIP ICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDD GFWSKEKPKC^{VE}ISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCT ESGWRPLPSCEEKSCDN^{PY}IPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKC TSTGWIPAPRCTLK</p>	30
<p>配列番号24 ヒトCR2-FH2 DNA配列(シグ ナルペプチドを含 む)</p>	<p>CGCCGCCACCATGGGCGCAGCAGGCTTGTTGGGCGTGTTCCTGGCATTGGTGG CACCCGGCGTATTGGGCATTTATGCGGCTCTCTCCACCCATTCTCAATGGA AGGATCTCTACTACAGCACCCCATAGCTGTCGGCACCGTTATCCGATACAG TTGTTCCGGTACTTTCCGGCTTATCGGCGAAAAGTCTTTGCTGTGCATTACCA GGATAAAGTGGACGGGACTTGGGACAAACCCGCACCTAAGTGCAGTATTTT AACAAATATAGCAGCTGCCCTGAGCCTATAGTACCCGGGGGGTATAAAATCC GGGGCTCTACTCCCTATCGTCATGGCGATTCTGTGACCTTCGCATGTAA^{AA}CT AATTTTCAATGAATGGCAACAAGTCTGTATGGTGTCAAGCAAATAACATGT GGGGACCTACCCGCC^TGCCAACTGTGTGTCAAGTGTTCCTGGAATGTCCA GCCCTCCCTATGATCCACAACGGACATCACACCAGCGAAAACGTTGGATCCA TCGACACAGGGCTCTCTGTGACTTACTCTTGCAGTCCGGGTACCTGCTCGTG</p>	40

0

20

30

40

【表 1 - 1 1】

い)アミノ酸	STSTVYMELSSLRSED T AVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGT L VT V SS
配列番号28 EcSCFV核酸	GATATCCAGATGACCCAGTCCCCGTCCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCGAT AGGGTCACCATCACCTGCGGCGCCAGCGAAAAACATCTATGGCGCGCTGAA CTGGTATCAACAGAAACCCGGGAAAGCTCCGAAGCTTCTGATTTACGGTG CGACGAACCTGGCAGATGGAGTCCCTTCTCGCTTCTCTGGATCCGGCTCCG GAACGGATTTCACTCTGACCATCAGCAGTCTGCAGCCTGAAGACTTCGCTA CGTATTACTGTGAGAACGTTTTAAATACTCCGTTGACTTTTCGGACAGGGTA CCAAGGTGGAAATAAAACGTA T GCGGTGGTGGTTCTGGTGGCGGTGGA TCTGGTGGTGGCGGTTCTCAAGTCCA A CTGGTGAATCCGGCGCCGAGGTC AAGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAAAGTGTCTGTAAAGCTAGCGGCTATATT TTTTCTAATTATTGGATTCAATGGGTGCGTCAGGCCCGGGCAGGGCCTGG AATGGATGGGTGAGATCTTACCGGGCTCTGGTAGCACCGAATATACCGAAA ATTTTAAAGACCGTGTTACTATGACGCGTGACACTTCGACTAGTACAGTATA CATGGAGCTCTCCAGCCTGCGATCGGAGGACACGGCCGTCTATTATTGCGCG CGTTATTTTTTTGGTTCTAGCCCGAATTGGTATTTTGATGTTTGGGGTCAAGG AACCTGGTCACTGTCTCGAGCTG
配列番号29 Pex (ECの変異体)	ADIQMTQSPSSLSASVGDRV T ITCGASENIYGALN W YQRKPGKAPKLLI YGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS S LQPEDFATYYCQNV L NTPLTF GQGTKVEIKRTGGGGSGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEY T ENFKDRV T MT R DT STSTVYMELSSLRSED T AVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGT L VT V SS
配列番号30 (ECの重鎖アミノ酸配列)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFS N YWIQ WVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEY T ENFKDRV T MT R DT STSTVYMELSSLRSED T AVYYCARYFFGSSPNW YFDVWGQGT L VT V SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA A LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV D HKPSNTKVDK T VERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
配列番号31 (ECの軽鎖アミノ酸配列)	DIQMTQSPSSLSASVGDRV T ITCGASENIYGALN W YQKPG KAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS S LQPEDF ATYYCQNV L NTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNR GEC

10

20

30

【図 1】

CR2-FH 発現プラスミド

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

成熟 CR2-FH タンパク質

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

Fig. 1

【図 2】

ヒトCR2のアミノ酸配列 (配列番号1)

MGAAGLLGVFLALVAPGVLGISCSPPPILNGRISYYSTPIAVGTIVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKV
DGTWDPKAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKSVMWCQANN
MWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWS
AVPPTCEEARKSLGRFPNGVKKEPILRVGVNTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAVTKMPV
CEEIFCSPPPILNGRHIGNSLANVSYGSIVTYTCDPDEEGVNFILIGESTLRCTVDSQKTGTWSGPA
PRCELSTSAVQCPHPQILRGRMVSGQKDRYTYNDTVIFACMFGLTKGSKQIRCNAAQGTWEPAPVC
EKECQAPPNINLQKEDRHMVRFDPGTSIKYSCNPGYVLVGEESIQCTSEGVWTPVPQCKVAACEA
TGRQLLTQPQHVRPVDVNSSCGEGYKLSGSVYQECQGTIPWFMEIRLCKEITCPPPVIVNGAHTG
SSLEDFFPYGTTVTYTCNPGPERGVEFSLIGESTIRCTSDQERGTWSGPAPLCKLSLLAVQCSHVHIA
NGYKISGKEAPFYNDTVTFKCYSGFTLKSSQIRKRDNTWDPEIPVCEKGCQPPPLHGHGRHTG
GNTVFFVSGMTVDYTCDPGYLLVGNKSIHCMPSGNWSPSAPRCEETCQHVRSQLELPAGSRVELV
NTSCQDGYQLTGHAQMCQDAENGWIFWKIPLCKVIHCHPPPVIIVNGKHTGMAENFLYNEVSEYEC
DQGFYLLGEKNCSAEVILKAWILERAFFPCLRLCPNPEVKHGYKLNKTHSAYSHNDIVYVDCNPGFI
MNGSRVIRCHTDNTWVPGVPTCKKAFICGPPPKTPNGNHTGGNARFSPGMSILYSCDQGYLVVG
EPLLLCTHEGTWSQAPAPHCVEVNCSSPADMDGIQKLEPRKMYQYGAUVTECEDGYMLEGSPQS
QCQSDHQWNPPLAVCRSRLAPVLCGIAAGLLILLTLVITLVYVSKHRERNYYTDSQKEAFHLEAREV
YSVDYPNPAS

ヒトFHのアミノ酸配列 (配列番号2)

MRLLAIKIIMLWAICVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSQDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRK
GEWVALNPLRKCQKRPCGHPDTPFGFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDDTGWG
TNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGFSWKE
KPKCIVEISCKSPDIVNGSPISQKIYKENERFYQKCNMGYEYSERGDVCTESGWRPLPSCEEKSCD
NPYPNGDYSPRLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKPDPYDIKHGGYV
HENMRPYPFVAVGKYSSYCCDEHFEPSGSYWDHIHCTQDQGSWAPCLRKCYFPYLVENGYNQN
HGRKFVQGSIDVACHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRKVTCSKSDIENGFISESQYTYAL
KEKAKYQCKLGYVTADGETSGSIRCGKDGWSAQPTCIKSCDIPVFMNARTKNDFTWFKLNDLTYEC
HDGYESNTGSTTSIVCGYNGWSDLPICYERECPLKIDVHLVPRDKRQYKGVGLKFSCKPGFTIV
GPNVQCYHFLSPDLPIKCEQVQSCGPPPELLNGNVKEKTEEYGHSEVVEYCNPRFLMKGPNI
QCVDGEWTTLPVICVEESTCGDIPLEHGWQLSSPPYYGDSVEFNCSSEFTMIGHRSITCIHGW
TQLPQCAIDKCKCKSNLIIEHLNKKKEDHNSNIRYRCRKGKEWIHTVCINGRWPEVNCMSA
QIQLCPPPPQIPNSHNMTTTTLNRYDCEKVSVLQENYLIQEGEETCKDGRWQSPICVEKIPCSQPP
QIEHGTINSSRSSQESYAHGTLKSYTCGEGFRISENETTCYMGKWSSPPQCEGLPCKSPPEISHGV
VAHMSDSYQYGEVITYKCFEGFIDGPAIAKCLGEKWSHPPSCIKTDCLSPSFENAIMPEKKDVYK
AGEQVITYTCATYKMDGASNVTCINSRWTGRPTCRDTSVNPPVQNAIVYSRMSKYPGSEVRY
QCRSPYEMFQDEEVMLCNGNWTPEPPQCKDSTGKCGPPPIDNGDITSFPLSVYAPASSVEYQCNL
YOLEGNKRITCRNGQWSEPPKCLHPCVISREIMENYIALRWAKQKLYSRTGESVEFVCKRGYRLS
SRSHLRTLTCWDGKLEYPTCAKR

Fig. 2

【図 3】

ヒトCR2-FHのアミノ酸配列 (配列番号3)

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTIVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWDPKAPKCEYFNKYSS
CPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKSVMWCQANNINMWGPTRLPTCVSVFPLE
CPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRF
PNGVKKEPILRVGVNTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAVTKMPVCGGGGSGGGSCVAED
CNELPPRRNTEILTGSWSQDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCG
HPGDTFPFGFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDDTGWNTNDIPICEVVKCLPVTAPEN
GKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGFSWKEKPKCIVEISCKSPDIVINGSPI
SQKIYKENERFYQKCNMGYEYSERGDVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYPNGDYSPLRIKHRTGD
EITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT

ヒトCR2-FHの核酸配列 (配列番号4)

ATTTCCTGTGGCTCTCCTCCGCCATCTCTAAATGGCCGGATTGATTATTCTACCCCATCTGCTGT
TGGTACCGTGATAAGGTACAGTTGTTGACAGTACCTTCGCCCTCATTGGAGAAAAAGTCTATTATG
CATAACTAAAGACAAAGTGGATGGAACCTGGGATAACCTGCTCTAAATGTGAATATTTCATAAA
TATTCTCTTCCCTTGAGCCCATAGTACACGAGGAGATACAAAATAGAGGCTCTACACCCATACAGA
CATGGTGATTCTGTGACATTGCGCTGAAAACCACTTCTCCATGAACGGAACAAAGTCTGTTTGG
TGTCAGGCAAAATATAATAATATGTGGGGGCCGACACGACTACCAACCTGTGTAAGTGTTTTCC
CTCTCGAGTGTCCAGCACTTCTCTATGATCCCAATGGACATCACAAAGTGAGAATGTTGGCTCCA
TGTCTCCAGGATTGCTGTGACTTACAGCTGTGAATCTGGTTACTTGTCTGTTGGAGAAAAGATCA
TTAACTGTTTGTCTTCGGGAAAATGGAGTGTCTCCCCCCACATGTGAAGAGGCACSCGTAAAT
CTCTAGGACGATTCCCAATGGGAAGGTAAGGAGCCTCCAATTCTCCGGGTGGTGTAAGTGA
AATTTTTCTGTGATGAAGGGTATCGACTGCAAGGCCACCTTCTAGTCGGTGTGTAATTGCTGGA
CAGGGAGTGTCTGGACCAAAATGCCAGTATGTGGCGGAGGTGGGTGGGTGGCGGCGGATCTT
GTGTAGCAGAAAGATTGCAATGAATCTCTCCAAGAAGAAATACAGAAATCTGACAGGTTCTGTGT
CTGACCAACATATCCAGAAGGCACCCAGGCTATCTATAAATGCCGCCCTGGATATAGATCTCTTG
GAAATGTATAATGGTATGCAGGAAGGGAGAATGGGTGCTCTTAATCCATTAAGGAAATGTCAGAA
AAGGCCCTGTGGACATCTCGGAGACTCTCTTTTGGTACTTTTACCCCTACGAGGAGGAAATGTGTT
TGAATATGGTGTAAGCTGTGTATACATGTAATGAGGGGTATCAATTGCTAGGTGAGATTAAATACC
GTGAATGTGACACAGATGGATGGACCAATGATATCTCTATGTGAAGTTGTAAGTGTGTTACCAAT
GACAGCACCAGAGAATGGAAGAAATGTCTAGTAGTCAATGGAACGAGATCGGGAATACCAATTTTG
GACAAGCAGTACGGTTGTATGTAATCAGGCTACAAGATTGAAGGAGATGAAGAAATGCATTGT
CAGACGATGGTTTTTGGAGTAAAGAGAAACCAAGTGTGTGAAATTTTCATGCAAAATCCCAAGATG
TTATAAATGGATCTCTATATCTCAGAAGATTATTTATAAGGAGAATGAACGATTTCATATAAATGTAA
CATGGGTATGAATACAGTGAAGAGGAGATGCTGTATGCACTGAATCTGGAATGGCGTCCGTTGCC
TTTATGTGAAGAAAATCATGTGATAATCTTATTTCAATGAATGTGACTACTCACCTTTAAGGATTA
AACACAGAATCGGAGATGAATCAGCTACAGTGTAGAAATGGTTTTTATCTGCAACCCGGGGA
ATACAGCCAAATGCACAGTACTGCTGGATACCTGCTCCGAGATGTACCT

Fig. 3

【図 4】

(配列番号5) nnn = 任意選択のリンカー

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTIVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWDPKAPK
CEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKSVMWCQANNM
WGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEKIIN
CLSSGKWSAVPPTCEEARKSLGRFPNGVKKEPILRVGVNTANFFCDEGYRLQGPPS
SRCVIAGQGVAVTKMPVCnnnVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSQDQTYPEGTQAIYK
RPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPDTPFGFTLTGGNVFEYGVK
AVYTCNEGYQLLGEINYRECDDTGWNTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREY
HFGQAVRFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGFSWKEKPKCIVEISCKSPDIVINGSPIQKIY
KENERFYQKCNMGYEYSERGDVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYPNGDYSPLRIKH
RTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT

(配列番号6) nnn = 任意選択のリンカー

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTIVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWDPKAPK
CEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKSVMWCQANNM
WGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEKIIN
CLSSGKWSAVPPTCEEARKSLGRFPNGVKKEPILRVGVNTANFFCDEGYRLQGPPS
SRCVIAGQGVAVTKMPVCnnnVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSQDQTYPEGTQAIYK
RPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPDTPFGFTLTGGNVFEYGVK
AVYTCNEGYQLLGEINYRECDDTGWNTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREY
HFGQAVRFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGFSWKEKPKCIVEISCKSPDIVINGSPIQKIY
KENERFYQKCNMGYEYSERGDVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYPNGDYSPLRIKH
RTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT

Fig. 4

【 図 5 】

(配列番号7) nnn=任意選択のリンカー

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWDKPA
PKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQA
NNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGY
LLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPILRVGVTANFFCDE
GYRLQGPPSSRCVIAQGQVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYP
EGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFPGTFTL
TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPE
NKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSEKPKCIVEIS
CKSPDIVNGSPISQKIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEK
SCDNPYPINGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT

(配列番号8) nnn=任意選択のリンカー

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWDKPA
PKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQA
NNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGY
LLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPILRVGVTANFFCDE
GYRLQGPPSSRCVIAQGQVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYP
EGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFPGTFTL
TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPE
NKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSEKPKCIVEIS
CKSPDIVNGSPISQKIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEK
SCDNPYPINGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT

Fig. 5

【 図 6 】

(配列番号9) nnn=任意選択のリンカー

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWDKPA
PKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQA
NNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGY
LLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPILRVGVTANFFCDE
GYRLQGPPSSRCVIAQGQVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYP
EGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFPGTFTL
TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPE
NKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSEKPKCIVEIS
CKSPDIVNGSPISQKIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEK
SCDNPYPINGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT

(配列番号10) nnn=任意選択のリンカー

ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLLIGEKSLLCITKDKVDGTWDKPA
PKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFSMNGNKS VWCQA
NNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGY
LLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPILRVGVTANFFCDE
GYRLQGPPSSRCVIAQGQVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYP
EGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDTFPGTFTL
TGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPE
NKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSEKPKCIVEIS
CKSPDIVNGSPISQKIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEK
SCDNPYPINGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT

Fig. 6

【 図 7 】

CD5ペプチド配列 (配列番号11)

MPMGSLLQPLATLYLLGLMLVAS

CD5ヌクレオチド配列 (配列番号12)

ATGCCCATGGGCTCTGCAACCGCTGCCACCTGTACCTGCTGGGGATGCTGG
TCGCTTCTGCCTCGGA

CR2ペプチド配列 (配列番号13)

MGAAGLLGVFLALVAPG

CR2ヌクレオチド配列 (配列番号14)

ATGGGCGCCGCGGGCTGCTCGGGGTTTTCTTGGCTCTGCTCGCACCGGGGCTC
CTCGGG

CR2ペプチド配列 (配列番号25)

MGAAGLLGVFLALVAPGLG

CR2ヌクレオチド配列 (配列番号26)

ATGGGAGCGCGTGGTCTGCTCGGGCTGTTCTCGCCTGGTGGCACCTGGCGTC
CTGGGC

Fig. 7

【 図 8 】

マウスCR2アミノ酸配列 (配列番号15)

MLTWLFYFSEISCDPPPEVKNARKPYSLPIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIFCISENQVHATWDKA
PPICESVNKTSICSDPIVPGGFMNKGSKAPFRHGDSTVFTCKANFTMGSKTVWCQANEMWGP
TALPVCESDFPLECPSLPTIHHNGHTGQHVDFVAGLSVTVSCPEGYLLTGKTKIKLSSGWDG
VPIPTCKEAQCEHPGKFPNGQVKEPLSLQVGTTVYFSCNEGYQLQGQPSQCVIVEKAIWTK
PKVCKELCPPPPVRNGSHTGSFSENVYGSTVITYTCDPSPEKGVSTLIGECTINCTTG
SQKTGIWSPGAPYCVLSTSAVLCLQPKIKRQILSILKDSYNDYVAFSCEPGFTLKGNRSIR
ONAHGTWEPPVPVCEKGCQAPPKIINGQKEDSYLLNFDPGTSIRYSCDPGYLLVGEDT
HICTPEGKWTPITPQCTVAECKPVGPHLFRPQNGFIRTA VNSSCDEGFLSESAYQLCQGT
IPWFIERLCKEITCPPPVHNGHTHTWSSSEDVPYGTVVTYMCYPGPEEGVKFLIGEQT
IHCTSDSRGRGSWSPPAPLCKLSLPAVQCTDVHVENGVKLTNDKAPYFNDYSVMFKCDD
GYILSGSSQIRKANNNTWDPEKPLCKEKGCEPMRVHGLPDDSHIKLVKRTQCN
GYQLTGYTYEKQCAENGTFWKIEVCTVILCQPPPKIANGHGTGMMAKHFLYGNVSEY
CEGDFYLLGKSLQCVNDSKSGHGSWSGPPQCLQSSPLTHCDPEVKHGYKLNKTHSAF
SHNDHVFVNCNQGMNGSHLIRCHTNTWLPVGPVTCIRKASLGCCSPSTIPNGHNTGGS
IARFPFGMSVMYSYQGGFLMAGEARLCTHEGTWSPPPFCKEVNCSFPEDTNGIQKFQ
PGKTYRFAGVTLECEDGYTLEGSPQSQCQDDSQWNPLALCKYRRWSTIPLIGISVGS
ALILMSVGFCEMLKHRESNYTTKTRPKEGALHLETREVYSIDPYNPAS

マウスFHアミノ酸配列 (配列番号16)

MRLSARIWLILWTVCAAEDCKGPPPRENSEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPGYRTL
GTIVKVCNKGWVASNPSRICRKKPCGHPGDTFPGFSFLAVGSQFEFGAKVYVTCDDGYLL
GEIDYRECCGADGWINDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSGAAETDQEYFQGVVRFECNS
GFKIEGHKEIHCSENGLWSNEKPRCEVILCTPRVENGDGINVKPVYKENERYHYKKHGY
VPKERGDAVCTGSWSSQPFCEEKRCSPYILNGIYTPHRIHRSDEIRYECNYGFYPTG
STVSKCTPTGWIPVPRCTLKPCEFFQPKYGRLYYEESLRPNFPVSIKNYSYKCDNG
FSPPSGYSWDYLRCTAQGWEPVPCVRKCVFHYVENGDASYWEKVYVQGQSLKVQCY
NGYSLQNGQDTMTCTENGWSPPPKCIRIKTCSASDIHIDNGFLSESSSIYALNRETS
YRCKQGYVTNTGEISGSITCLQNGWSPQPSCKISCDMPVFENSITKNTRTWFKLNDKLD
YECVLGFENYKHTKGSITCTYYGWSDTSPCYERECVPTLDRKLVSPRKEKYRVDGLLE
FSCHSGHRVGPDSVQCYHFGWSPGFPTCKGQVASCAPPLEILNGEINGAKKVEYSHGEV
VKYDCKPRFLKGPKNKIQCVDGNWTTLPVCEIEERTCGDIPLEHGSAKSVPPYHHGDSV
EFICEENFTMIGHGSVSCISGKWTQLPKCVATDQLEKCRVLKSTGIEAIKPKLTEFTHNTMDYK
CRDKQEYERSICINGKWDPEPNCTSKTSCPPPPQINTQVIETTVKYLDGEKLSVL
CQDNYLTQDSEEMVCKDGRWQSLPRCIEKIPCSQPPTEHGSINLPRSSSEERRDSIESS
SHEHGTTFSYVCDGFRIPENRITCYMKWSTPPRCVGLPCGPPPSPLGTSLSELESYQ
HGEVYTHCSTGFGIDGPAFIICEGGKWSDDPPKCIKTDVCLPTVKNAILRIGSKSK
SYRTGEQVTFRCQSPYQMNGSDTVTCVNSRWIQPVCKDNSCVDPHPVNAVITRTKN
KYLHGDRVRYEKNKPLELFGQVEVMCENGWTEKPKCRGL*FDLSLKPSNVFSLDSTG
KCGPPPIDNGDITLSLPVYEPILSSVEYQCKYLLKGKTKITCTNGKWSPEPTCLHACV
PENIMESHNIILKWRHTEKYSHSGEDIEFGCKYGYKARDSPPFRTKINGINTYPTCV

Fig. 8

【 図 9 】

(配列番号17) マウスCR2ーFH

ISCDDPPPEVKNARKPYSLPIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIFCISENQVHATWDKAPPICESVNKTI
SCSDPIVPGFMNKGKAPFRHGDVFTCKANFTMKGSKTVWCQANEMWGPATLPVCESDFFLEC
PSLPTIHNGHHTGGQHDQFVGLSVTYSCEPGLVLTGKTIKCLSSGDWDGVIPTCKEAGCEHPKFK
PNGQVKPELSLQVGTTVYFSCNEGYLQGGQSSQVIVEQKAIWTKPKVCKEILEDCKGPPPRENSE
ILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPGYRLGTIVVKCNKGWASNPSCRKPKCGHPGDTPFGSFR
AVGSQFEFGAKVVYTCDDGYLLGEIDYRECGADGWINDIPLCEVVKCLPVTELENGRIVSGAAETD
QEYFFGQVVRFECSNGFKIEGHEIKHSENGLWSNEKPRCEVILCTPPRVENGDNVKNPVYKENER
YHYKKKHGYVPKERGDVCTGSGWSQPFCEKRCSPPLYNLGIYTPHRIHRSDEIRYECNYGFYP
VTGSTVSKCTPTGWIPVPRCT

(配列番号18) マウスCR2ーFH DNA

ATGCCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTTGTAACCTGCTGGGGATGCTGGTCCGCTCCG
TGCTAGCGATTCTTGTGACCTCCTCCTGAAGTCAAAAATGCTCGGAAACCTTATTATCTCTCC
CATAGTCTCGGAACTGTTCTGAGGTACACTTGTTCACCTAGCTACCGCTCATTGGAGAAAAAGGC
TATCTTTTGATAAGTGAATAACAAGTGCATGCCACCTGGGATAAAGCTCCTCTATATGTGAATCT
GTGAATAAACCACTTCTGCTCAGATGCCATGATACCCAGGGGATTCATGAATAAAGGATCAAGG
CACCATTGACAGATGGTATCTGTGACATTTACCTGTAAAGCCAACTTCACCATTGAAAGGAAGCA
AAACTGTCTGGTGCCAGCAATGAATGTGGGGACCAACAGCTGTGCCAGTCTGTGAGAGTGA
TTTCCCTCTGGAGTGGCCATCACTTCCAACGATTCAATGTGACACCAACAGGACAGCATGTGTGA
CCAGTTTGTGGCGGGTGTCTGTGACATACAGTTGTGAACCTGGCTATTGCTCACTGGAAAAA
GACAAATGAAGCTTATCTTCAGGACACTGGGATGGTGTACCCGACATGCAAGAGGCCGAGT
GTGAACATCCAGGAAAGTTCCCAATGGGCAGGTAAAGGAACCTCTGAGCCTTCAGGTTGGCACA
ACTGTGTACTTCTCCTGTAATGAAGGGTACCAATTACAAGGACACCCCTCTAGTCAGTGTGTAATG
TTGAACAGAAAGCCATCTGACACTGAAGAAGCCAGTATGTAAGAAATCTCGAAGATTGTAAGGTC
CTCCTCCAGAGAAATTCAGAAATCTCTCAGGCTCGTGGTCAGAACCACTATATCTCAGAAGGCA
CCCAGGCTACCAATGCCCCCCTGGATACCGAACACTTGGCCTATTGTAAGTATGCAAGA
ATGGAATGGTGGGCTTAACCCATCCAGGATATGTCGGAAGAAAGCCTTGTGGGCATCCCGGA
GACACACCTTTGGGTCTTATAGGCTGGCAGTGGATCTCAATTTGAGTTTGGTGCAAGAGTTGTT
TATACCTGTGATGATGGGTATGCAACTATTAGGTGAATGATACCGTGAATGTGGTGCAAGATGGCT
GGATCAATGATATCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGCA
GAATTGTGAGTGGTGCGACGACCAACAGACGAAGTATCTTGGACAGGTGGTGGCGTTTGAA
TGCAATTCAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAAGGAAATTCATTGCTCAGAAATGGCCTTTGGAGC
AATGAAAGCCACGATGTGTGGAATTTCTTGCACACCCACCGCAGTGGAAAAATGGAGATGGTAT
AAATGTGAAAGCCAGTTTACAAGGAGAAATGAAAGATACCACTATAAGTGAAGCATGGTTATGTGCC
AAAGAAAGAGGGGATCGCGTCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTTCTGTGAAGAAA
AGAGATGCTCACTCCTTATCTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGATATACACAGAAGTAT
GATGAAATCAGATATGAATGAATATGGCTTCTATCCTGTAACCTGGATCAACTGTTTCAAAGTGATC
ACCCACTGGCTGGATCCCTGTCCAAGATGTACCT

Fig. 9

【 図 1 1 】

(配列番号20)

GAATTCGCCGCCACCATGCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTTGTAACCTGCTGGGGA
TGCTGGTCCGCTCCGTGCTAGCGATTCTTGTGACCCCTCCTCCTGAAGTCAAAAATGCTCGGAAA
CCCTATTATTTCTTCCCATAGTCTCTGGAAGCTGTCTGAGGTACACTTGTTCACCTAGCTACCGCC
TCATTGGAGAAAAAGGCTATCTTTGTGTAAGTGAATGATGCACTGCCACCTGGGATAAAGCTC
CTCCTATATGTGAATCTGTGAATAAACCACTTCTTGTCTCAGATGCCATAGTACCCAGGGGGATTCAT
GAATAAGGATCTAAGGCACTTACAGACTATGTGATGTTGTGACATTTACCTGTGAATGATGCAAGT
ACCATGAAAGGAAGCAAACTGTCTGTGCCAGGCAATGAATGTGGGGACCAACAGCTCTGC
CAGTCTGTGAGAGTGATTTCCCTCTGGAGTGCCCATCACTTCCACAGGATTCATATGGACACACCA
CAGGACAGCATGTTGACCAAGTTTGTGGCGGGTGTCTGTGACATACAGTTGTGAAGTGGCTAT
TTGCTCACTGGAAAAAGACAATTAAGTGTCTTACAGGAGACTGGGATGGTGTATCCCGGACA
TGCAAAAGGGCCAGTGTGAACATCCAGGAAAGTTTCCCAATGGGCAGGTAAGGAACCTCTGA
GCCTTCAGGTTGGCACAACCTGTGACTTCTCCTGTAATGAAGGTACCAATTACAAGGACAAACCT
CTAGTCAGTGTGTAATTTGAACAGAAAGCCATCGGACTAAGAAGCCAGTATGTAAAGAAATTC
TCGGCGGAGGTGGGTGGGTGGCGCGGATCTGAAGATTGAAGGTCTCCTCCAAAGAGAAAA
TTCAGAAATTTCTCAGGCTCGTGGTCAGACCACTATATCCAGAGGCCACCGCTACCTACAA
ATGCGGCGCTGGATACCGCACTTGTGCACTATTGTAAAGATGCAAGAATGGAAATGGGTGGC
GTCTAACCCATCCAGGATATGTCGGAAGAAAGCCTTGTGGGCATCCCGGAGACACACCTTTGGGT
CCTTTAGGCTGGCAGTTGGATCTCAATTTGAGTTTGGTGCAAGGTTGTTTATACCTGTGATGATG
GGTATCAACTATTAGGTGAATTTGATGCAATGTGGTGACAGTGGCTGGATCAATGATATTTCC
ACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTTGTGACAGAACTCGAGAATGGAAGAAATGTGATGGTG
CAGCAGAAACAGACAGGAATACTATTTTGGACAGGTGGTGGCGTTTGAATGCAATTCAGGCTTC
AAGATTGAAGGACATAAGGAAATTCATTGCTCAGAAATGGCCTTTGGAGCAATGAAAGCCACGA
TGTGTGGAATTTCTGTCACACCCCGGAGTGAAATGGAGATGGTATAAATGTGAAACAGGT
TACAAGGAGAAATGAAGATACCACTATAAGTGAAGCATGGTTATGTGCCAAAGAAAGAGGGGAT
GCCGTCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTCTGTGAAAGAAAGAGATGCTCACCTCC
TATATTTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGATTATACACAGAAAGTATGATGAATCAGATAT
AATGTAATTTATGGCTTCTATCCTGTAACCTGGATCAACTGTTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGAT
CCCTGTTCCAAGATGTACCAAGATTGTAAGAGTCTCTCCCAAGAGAAATTCAGAAATTTCTC
AGGCTGTGTGTCAGAACTGATTCAGAGAGGCAAGGCTACCTACAAATGGCGCCGCTGGAT
ACCGAACTTGTGCACTATTGTAAAGTATGCAAGAAATGGAAGTGGTGGCGCTTAAACCCATCCA
GGATATGTGCGAAAAAGCCTTTGGGGCTTCCGAGACACACACCTTTGGGTCTTTAGGCTGGCA
GTTGGATCTCAATTTGAGTTTGGTGCAAGGTTGTTTATACCTGTGATGATGGGTATCAACTATTAG
GTGAATTTGATACCTGTGAATGTGGTGACAGTGGCTGGATCAATGATTTCCACTATGTGAAGTTGT
GAAGTGTCTACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGAAGTGAATGTGGTGCGCAGCAAGAACAGAC
CAGGAATCACTATTTTGGACAGGTGGTGGCGTTTGAATGCAATTCAGGCTTCAAGATTGAAGGACAT
AAGGAATTCATTGCTCAGAAATGGCCTTTGGAGCAATGGAAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
TGCACACCCCGGAGTGGAAAAATGGAGATGGTATAAATGTGAACCAAGTTTGAAGGAGAAATGA
AAGATACCACTATAAGTGAAGCATGGTTATGTGCCAAAGAAAGAGGGGATGGCTGTGACAG
GCTCTGGATGGAGTTCTGACGCTTTGTGTAAGAAAGAGAGATGCTCACCTCCTTATATTTCAAATG
GTATCTACACACCTCACAGGATATACACAGAGTATGATCAAGATCAGATATGAATGTAAATTTGGC
TCTATCTGTAACTGGATCAAGTGTTCAGAGTGTACACCACTGGCTGGATCGCTTGTCCAGAA
GTACCTAA

Fig. 11

【 図 1 0 】

(配列番号19)

GAATTCGCCGCCACCATGCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTTGTAACCTGCTGGGGA
TGCTGGTCCGCTCCGTGCTAGCGATTCTTGTGACCCCTCCTCCTGAAGTCAAAAATGCTCGGAAA
CCCTATTATTTCTTCCCATAGTCTCTGGAAGTCTTCTGAGGTACACTTGTTCACCTAGCTACCGCC
TCATTGGAGAAAAAGGCTATCTTTGTATAAGTGAATCAAGTGCATGCCACCTGGGATAAAGCTC
CTCCTATATGTGAATCTGTGAATAAACCACTTCTTGTCTCAGATGCCATAGTACCCAGGGGATTCAT
GAATAAAGGATCTAAGGCACCACTTACAGATGGTATCTGTGACATTTACCTGTAAAGCCAACTTC
ACCATGAAAGGAAGCAAACTGTCTGGTGGCCAGGCAAAATGAATGTGGGGACCAACAGCTCTGC
CAGTCTGTGAGAGTATTTCCCTCTGGAGTGCCCATCACTTCCAAGATTCAATGATGAATGGACACCA
CAGGACAGCATGTTGACCAGTTTGTGGGGGTTGTCTGTGACATACAGTTGTGAACCTGGCTAT
TTGCTCACTGGAAAAAGACAATTAAGTGTCTTCTCAGGAGACTGGGATGGTGTCTATCCCGACA
TGCAAAAGAGGCCAGTGTGAACATCCAGGAAAGTTTCCCAATGGGCAGGTAAGGAACCTCTGA
GCCCTCAGGTGGCACAACCTGTGACTTCTCCTGTAATGAAGGTACCAATTAACAGGACACCCCT
CTAGTCAGTGTGTAATTTGTAACAGAAAGCCATCTGGAAGTGAAGCAAGGATGTAAGTGAAGTTC
TCGAAGATTGTAAGGTCTCCTCCTCAAGAGAAATTCAGAAATTTCTCAGGCTCTGGTGCAGAAC
AACTATATCCAGAGGCAACCCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACCTTGGCACA
TTGTGAACAGATGCAAGAATGGAATGAGGATGGGTGGCGTCAAGATTAAGGACATAGTGGGAAAAAGC
CTTGTGGGCATCCCGGAGACACACCTTTGGGTCTTTAGGCTGGCAGTTGGATCTCAATTTGAG
TTTGGTGGAGGTTGTTTATACCTGTGATGATGGTCACTTACATTAAGTTGAATTTGATTACCGGT
AATGTGGTGCAGATGGCTGGATCAATGATATCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTGTGA
CAGAACTCGAGAATGGAAGAATGTGAGTGGTGCAGCAGAAACAGACAGGAAATCACTATTGTGGA
CAGGTGGTGGCGGTTTGAATGCAATTCAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAGGAAATTCATTGCTCA
GAAATGGCCTTTGGAGCAATGAAAGGCCAGATGTGGAAATTTCTGTGACACCCACCGCGAGT
GGAAATGGAGATGGTATAATGTGAACAGCAGTTTACAAGGAGAAATGAAAGATCCCACTATAAGTGT
AAGCATGGTATGTGCCAAAGAAAGAGGGGATGCCGTGTCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCA
GCCTTTCTGTGAAGAAAGAGATGCTACCTCCTTATATCTAAATGGTATACACACCTCACAGG
ATTATACAGAGAGTGAATGATGAATGAAATCAGATGATGAATGATGATGATGATGATGATGATGATG
AACTTTCTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCTGTTCAAAGATGACCAAGATGTGAAGG
GCTGCTTCCAAAGAGAAATTCAGAAATTTCTCAGGCTGGTGTGACAGAACTTACCAAGAGG
CACCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCACTATTGTAAGTATGCAAG
GAATGGAATTTGGGTGGCGTCTAACCCATCCAGGATATGTCGGAAGAAAGCCTTGTGGGCATCCCG
GAGACACACCTTTGGGTCTTTAGGCTGGCAGTGAATCTCAATTTGAGTTTGGTGCAAGAGTTG
TTTTATACCTGTGATGATGGGTATCACTATTAGGTGAATTTGATACCGTGAATGTGGTGCAGATG
GCTGGATCAAGTATTTCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTGATGATGATGATGATGATGATGATG
GAAGAATTTGAGTGGTGCAGCAGAAACAGACAGGAAATCACTATTGGACAGGTGGTGGCGTTT
GAATGCAATTCAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAAGGAAATTCATTGCTCAGAAATGGCCTTTGG
AGCAATGAAAGGCCAGATGTGTGGAATTTCTGTCACACACCCGCGAGTGGCAAGTGGAGATGG
TATAAATGTGAAGCAGTTTACAAGGAGAAATGAAGATACCACTATAGTGAAGATGATGATGATG
CCCAAGAAAGAGGGGATGCCGTCTGCACAGGCTCTGGATGAGTGTGATGATGATGATGATGATG
AAAAGAGATGCTCACCTCCTTATATCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGATATACACAGAAG
TGATGATGAATCAGATATGAATGAATTTATGGCTCTATCTGTGAACCTGGATCAACTGTTTCAAAGT
GTACACCACTGGCTGGATCCTGTTTCCAAGATGTACCTAA

Fig. 10

【 図 1 2 】

(配列番号21) ヒトCR2ーFHアミノ酸配列

ISCSPPLILNIGRIYSTPIAVGTIVIRYSCSGTFRILIGESKLITCKDKVDGTWDPKAPKCEYFNKYSS
CPEIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACKTNFMSMNGKNSVWCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPA
LPMHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCEGYLLVGEKIINLSSGKWSAVPTCEEARCKSLGRFPNG
KVEPPILRVGVTFANFCDGYRLQGGPPSSRRVIGQVAVMTKMPVCEIEFDCCNELPPRRNLITLG
SWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVRKGEWVILNPLRKQKRPKCGHPGDTPFGTFTLITG
NVFEYGVKAVYTCNEGYQLLEINRYRECDDTGDWINDIPCEVVKCLPVTPANGKIVSSAMEPDEYH
FGQAVRFVCSNGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKKVCIECKSPDVINGSPISKIYKENERFYKCK
NMGYEYSEKRGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYPINPDYSLRIKHTGDEITYQCRNGFYPAIR
GNTAKCTSTGWIPAPRCTLK

(配列番号22) ヒトCR2ーFH DNA配列 (シグナルペプチドを含む)

GCCGCCACCATGGGAGCGCTGGTCTGCTCGGCGTGTCTCCTCGCCTTGGTGGCACCTGGCGCTC
CTGGGCTCAGCTGCGGTTCCCTCCCAACCTCTGAATGGCAGAAATCTCCTATTACTCCACAC
AATCGCCGTCTGGCACTGTGATCAGATACAGCTGTTCAAGGACTTTTGGGCTGATCGCGGAGAAAA
GCCTCCTCTGCATTACCAAGGATAAGGTGCGATGGGACATGGGATAAACAGCTCCTAAGTGGCAG
TACTTCAATAAGTATAGTTCAATGTCAGAGGCCATTTGTCTGGTGGTGACAAAGATTGGGGGAGC
ACACCCCTATCGGCACGGTGACTCAGTGACCTTTGCTGTAAACCAACTCTCAATGAAGCCGTAAT
AAGTCAGTGGTGTGAGGCCAATAATATGGGGTCTTACACCACTCCCCACCTGCTGTGCTCGT
GTTCCCTTGTGAATGCCCGCCCTGCCATGATCCAAATGGACACCAACAGGCGAGAAATGTGCG
GGAGTATCGCACCTGGATTGAGTGTACCTACTCATCGAGTCTGGCTACCTGCTTGTAGGTGAA
AAAAATTATTAATTTGCTTGTCTCCGCAATGGAGTGGCGTTCGCCCACTTTGTGAAGAGGGCCG
GTGCAAAATCCCTCGGCCGCTTCCCTAATGGTAAAGTTAAAGAGGCTCCAATCCTCAGAGTGGGG
TGACCCGTAACTTCTTGTGATGAAGGCTACCGGTTGACAGGACACCCAGTAGCCGCTGTGTC
ATAGCTGGGACGGGAGTGGCTTGGACAAAGATGCCGTTTGTGAGGAAATCTTCAAGACTGTAA
TGAGTGGCCCCAAGCGGAATACAGAGATCCTCAGAGGCTCTTGGTCCGATCAAACTTATCCAG
AGGTTACCCAGGCAATTTACAAGTGCAGACCTGGATACAGGAGCCTGGGCAAGATTGTGATTGGTG
TGCCGCAAGGGGAGTGGGTGGCCCTTAATCCTCCGGAAGTTCGCAAGAAAGACCATGGCGAGC
ACCCGTGAGATACACCTTTGCGTACCTTTACCTTACCGGGCGCAATGTCTCGAGATGGGCTGAC
AGGCGCTGTACACTTGTGAACGAGGAGATACAGCTGATGGGACCAACAGGATGCTGAGTGTGAC
ACTGACGGGTGGACTAACGACATCCCCATTTGCGAGGTGGTCAAGTGCCTTCTGTAAACCGCTCC
CGAAATGGTAAAGTGTATCTTCCGCAATGGAGCCTGATCGGGAATACaCTTTGGACAAAGCGCT
TCGGTTCGTATGTAAATTCAGGTTATAAATTAAGGGCGATGAGGAGATGCACTGAGTGAATGACGCG
CTTTTGGTCAAGGAAAGCCAAAGTGGCTAGAGATCAGTTGAAGTCTCCTGACGTTATTAAGCG
GAGTCCCATCAGACAGATCAATTTACAAAGGAAAGACAGAGTTCAGTAAATGCAATGCAATGGG
ATATGAGTACTCCGAAAGAGGGGACGCCGTGTGACAGAGTCCGGATGGCGACCTTTGGCATCTT
GTGAAGAAAGAGTCTTGTGACAAACCCCTATATTCCTAACCGGAGATTAATCTCCTCTCGGCATCAAG
ACCGAAGTGGGACGAGATCACTTACCAATGTGCAAGGACGCTTCACTCCGTGACCAAGGTAAC
ACTGCCAAGTGTACGACACCGGTTGGATTCCCGCCCCCAGATGACACATTAATGATAA

Fig. 12

【 図 1 3 】

(配列番号23)ヒトCR2-FH2アミノ酸配列

ISCGSPPLINGRISYYSTPIAVGTIRYVSCSGTFRLLGKSLLCITKDKVDGTWKPAPKCEYFNKYSSCPPIVPGGYKIRG
STPYRHGDSVTFACKTNFMSNGKNSWQCANMWMGPTRLPTCVSVFPLECPALMIHNGHHTSENVGSIAPLSVTSYSC
ESGYLLVGEKINCLSSGKWSAVPTCEEARCKSLGRFPNGKVKPEPLRVGVNTANFFCDEGYRLQGPSSRCVIAQGQVA
WTKMPVCEEIIFEDCNELPPRRNTEILTGSWSQDTYPEGTOAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKQCRKPGCH
PGDTFPGFTLTLGNVFEYGVKAVYTNEGYQLLEINRECDTGDWTDNIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDRGY
HFGQAVRFVNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKPCVEISCKSPDIVNGSPISQKIYKENERFQYKCNMGVEYSEYRSDA
VCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYPINGDYSLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNKTAKCTSTGWIPAPRCTEDCNELPPR
RNTTEILTGSWSQDTYPEGTOAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKQCRKPGCHPGDTFPGFTLTLGNVFEY
VKAVYTCNEGYQLLEINRECDTGDWTDNIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDRGYHFGQAVRFVNSGYKIEGDE
EMHCSDDGFWSKEPKPCVEISCKSPDIVNGSPISQKIYKENERFQYKCNMGVEYSEYRSDA VCTESGWRPLPSCEEKSCD
NPYPINGDYSLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNKTAKCTSTGWIPAPRCTLK

(配列番号24)ヒトCR2-FH2 DNA配列(シグナルペプチドを含む)

CGCCGCCACCATGGGCGCAGCAGGCTTGTGGGCGTGTTCTGGCATTGGTGGCACCCGGCGATTGGGCGATTTTCAT
GGGCGTCTCTCCACCATTTCTCAATGGAAGATCTCTACTACAGCACCCCATAGCTGTGGGCGACGTTATCCGAT
ACAGTGTGTCGGTACTTTCCGGCTATCGGCGAAAGCTTTTGGTGTGATACCAAGGATAAAGTGAGCGGAGCTT
GGGACAAACCGCAGCTTAAGTGCAGATATTTAAACAATATAGCAGCTGCCCTGAGCTCTAGTACCCGGGGGTATA
AAATCGGGGCTCTACTCCCTATGCTCATGGGCGATCTGTGACCTTCGCTGATAAAGCTAATTTTCAATGAATGGCAA
CAAGTCTGTATGGTGTCAAGCAATAACATGTGGGACCTACCCGCTGCCAACCTGTGTGTCAGTGTTCCTCCGGA
GATCTCAGCCCTCCCTATGATCCACACGACATCACACACGCGAAAGCTTGGATCCATCGCACCAGGCGCTCTGTGT
GACTTACTCTTGGAGTCCGGGTACCTGCTGCTGGTGAAAGATCATCAACTGCCCTAGTGTGAATGTGCCCG
CGTGCTCCACATGTGAAGAGCGCGGTGCAAGGCGCTGGGCGGTTGCCCAACGGAAGGTGAAGGAACCTCCG
ATCTTGAAGGTGTGTGTGACGCTAACTTTTCTGGCAGGAGGTACAGGCTCCAAAGGCGCTCCCTCTAGTCGGTG
CGTAATCGCGGTCAAGGAGTGCAGTGAATGATGCTGTGTGAGGAGATTTTGGAGATGTGAAGTAATTTGCC
ACCGAGGAGAAATCGAAATCTGACAGGCTCTTGGTGTGATCAGACTTATCCAGAGGACGACGACGCAATTCAG
GTGTCGGCTGGATACAGATCTTGGGAAATGTGATCAGTATGAGGAAGGAGAGTGGTGGCTTTGAACCGCC
TCCGCAAGTGTGAGAAAGCCTTCCGGGATCTGAGACACCCCTTCCGGACATTTACACTGACAGGCGGAAAC
GTATTGTAGTACGAGTCAAGCGCTTTATACATATACAGAGGATCAACTGCTGGGAGAAATCAACTATAGGAG
TGGCAACTGACGAGTGGACAGCAATTCATCTGAGGATGACGGGTTCTGAGCAAGGACGACGACGCAATTCAG
GGTACAAATCGAGGCGACGAGAAATGCAATTCAGGATGACGGGTTCTGAGCAAGGAGAGAGGCAATTCAG
CGAAATTTATGCAAGGATCCGACGCTATACAGGCTTCTCAATTTCCGAGAGATCATTATAGGAGAGATGAGCG
GTTCCAGTATAAGTGAATATGGGCTACGAGTACAGGAGGCGGTTGACGCGCTGTGACCGAGTGTGCTGGAGC
CAGTGGCTAGTGTGAGGAGAGATCTGCGACACCTTATATTCGCAAGGAGTACTCTCTGAGATCAAGC
ATCGAGCTGGGCGACGAGTATCTTCAATGCAAGGAGGATTCATCCAGCACTCGGGGCAATACCGCTAAGTGA
CTCTCGCAGGCTGGATACCGGCTCTGATGTACAGAGGAGTCAAGTGAAGTGCACCTCGCGCAATACAGAAATTT
TGATGGATCATGTGCTGACGAGTATCCGAGGAGTACCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
TTGGGTAACGTGATGATGTGTGCGAAAGGAGTGGTGAAGTCAATCCCTCGGCAAGTGGGCAAGGAGGAGGAG
TGATATACCAATCTGCGAGGTGTGAAGTGTCTCCGACGAGTCCGCTGAGAGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG
GAG
ATGTTATTAACGCTCTCCATCTCTCAAAATTTATTAAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG
TATGAGTACAGTGAAGTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG
CTGTGACAAACCGTATCCCAATGGGAGTATCCCGCTGCGCATCAACATCTGAGTGGCGATGAAATTAATTA
CCAGTGGCGGAG
CCACGCTGTACCTGGAATGATGA

Fig. 13

【 図 1 5 】

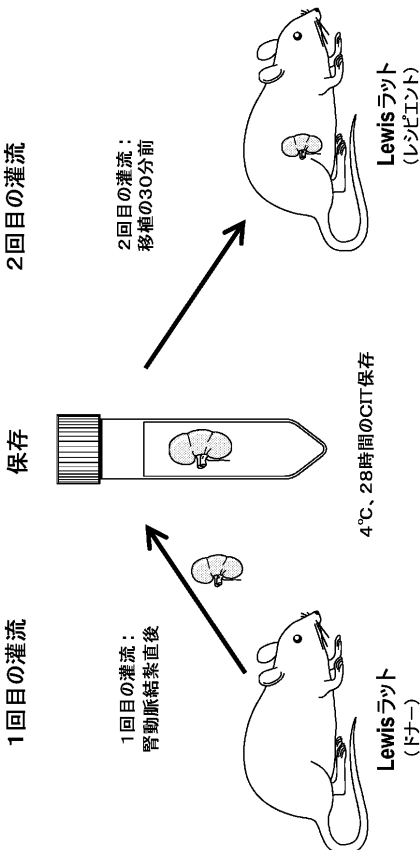


Fig. 15

【 図 1 4 】

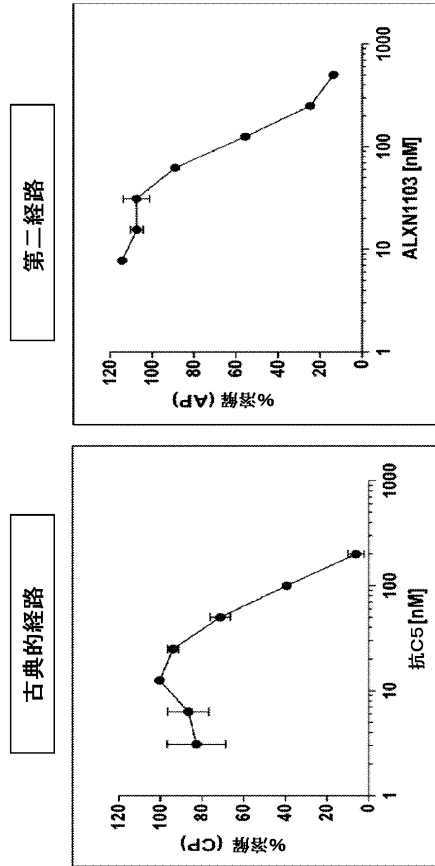


Fig. 14

【 図 1 6 】

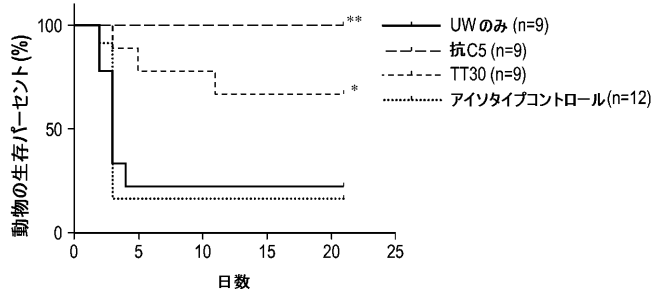


Fig. 16

【 図 1 7 A 】

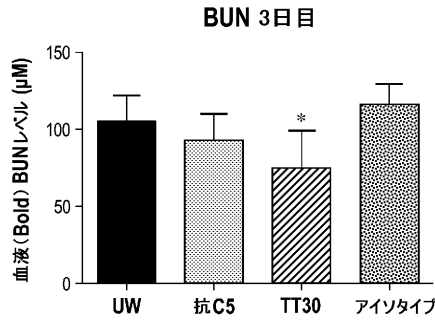


Fig. 17A

【図 17 B】

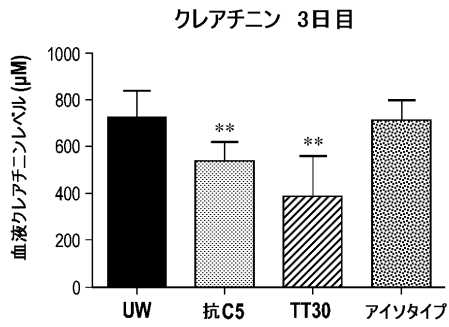


Fig. 17B

【図 18】

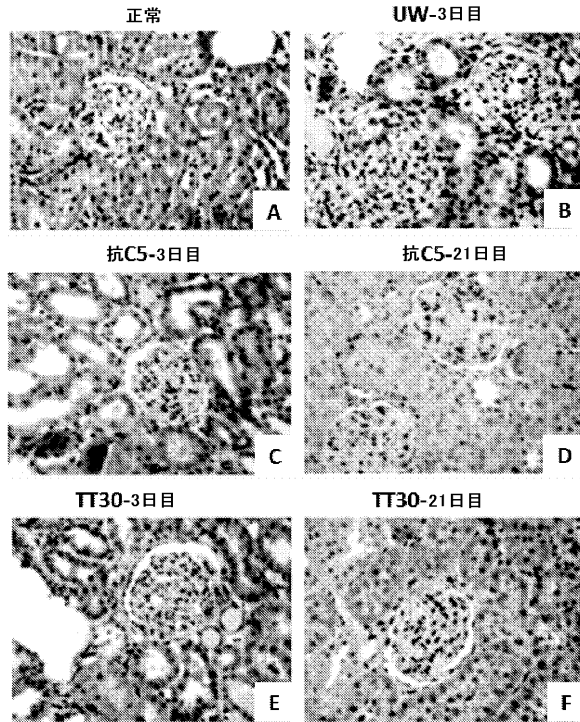


Fig. 18

【図 19 A】

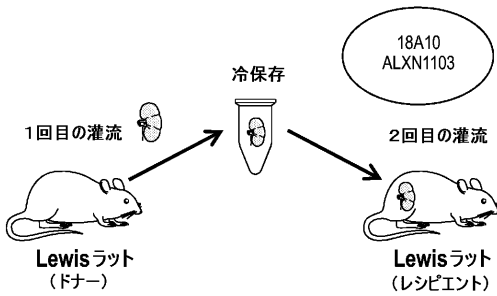


Fig. 19A

【図 19 B】

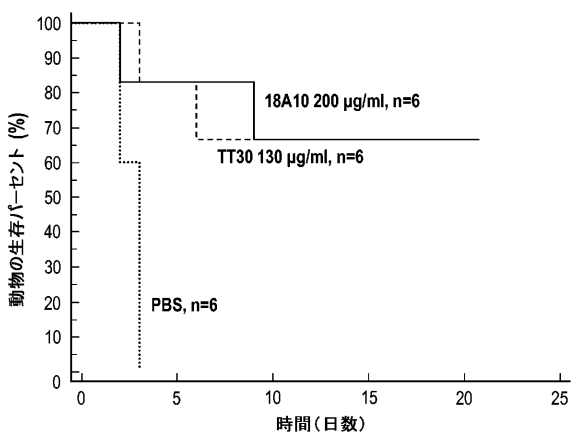


Fig. 19B

【図 20】

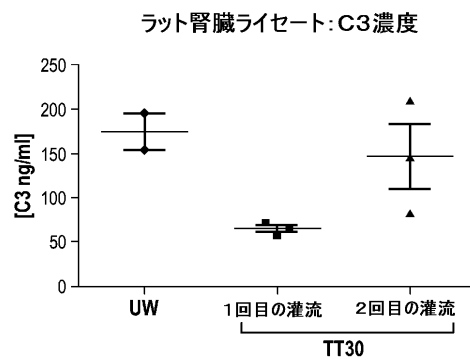


Fig. 20

【図 2 1】

パキセリズマブ(1本鎖)

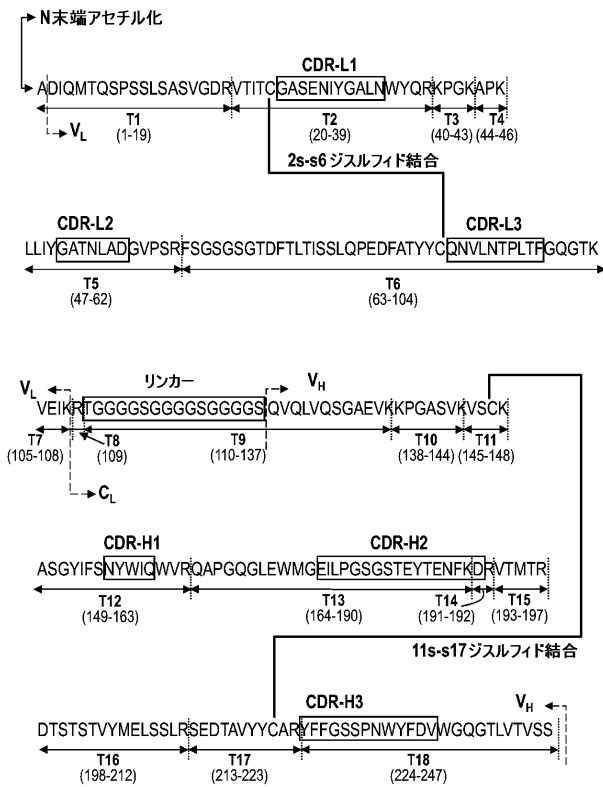


Fig. 21

【図 2 2】

エクリズマブ(1本鎖)

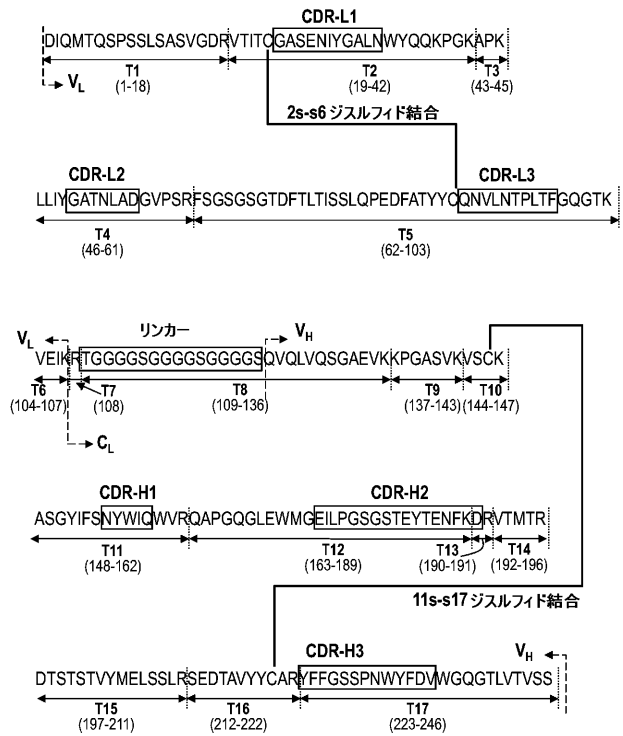
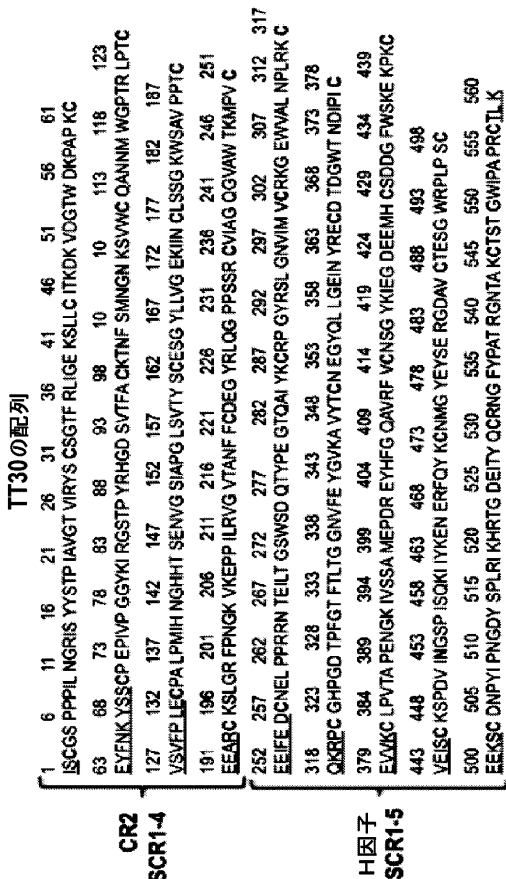


Fig. 22

【図 2 3】



各行は別々のSCRを示す。CR2およびH因子由来のSCRをカッコでくくった。
SCRの間の連結配列に下線を引いた。潜在的なN結合型グリコシル化部位
—Asn101、Asn107、およびAsn454を赤字で示す。

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

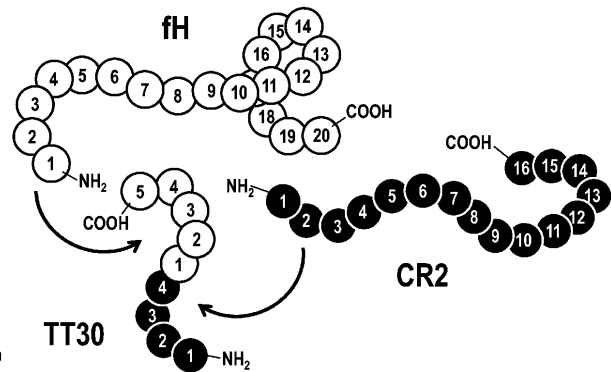


Fig. 24

【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. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, 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]	1,6, 8-10,20, 21,23,24
Y	the whole document in particular, page 1107 ----- -/--	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.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 December 2014		Date of mailing of the international search report 08/01/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pérez-Mato, Isabel

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

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	1,3,6, 8-10,15, 16,20,21
Y	the whole document in particular, pages 1460-1461 -----	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.SMIM.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 2007261315 A1 BR P10712987 A2 CA 2656063 A1 CN 101563363 A DK 2044111 T3 EP 2044111 A2 ES 2523640 T3 JP 5250548 B2 JP 2009540831 A PT 2044111 E US 2008221011 A1 US 2011015127 A1 US 2014073572 A1 WO 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 5135916 A US 5550108 A US 5635178 A US 5660825 A US 5763156 A	04-08-1992 27-08-1996 03-06-1997 26-08-1997 09-06-1998
WO 2010054403 A1	14-05-2010	AU 2009313203 A1 CA 2742802 A1 CN 102271703 A EP 2352517 A1 JP 2012508262 A JP 2014185174 A KR 20110094029 A NZ 592786 A NZ 606825 A US 2012225056 A1 WO 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 448791 T AU 2474795 A BR 9507594 A CA 2189015 A1 CA 2690298 A1 DE 122009000075 I1 DK 0758904 T3 EP 0758904 A1 EP 2112165 A2 EP 2270046 A2 EP 2270047 A2 EP 2298808 A1 ES 2336051 T3 JP 3734266 B2 JP 4294596 B2 JP 5047996 B2 JP H10500289 A JP 2005185286 A JP 2006020633 A JP 2009165471 A JP 2012095650 A KR 100381128 B1 KR 20040000388 A NL 300433 I1 PT 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

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

Information on patent family members

PCT/US2014/051323

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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