

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5882058号
(P5882058)

(45) 発行日 平成28年3月9日 (2016.3.9)

(24) 登録日 平成28年2月12日 (2016.2.12)

(51) Int. Cl.	F I	
C 4 O B 40/00 (2006.01)	C 4 O B 40/00	
C 4 O B 50/02 (2006.01)	C 4 O B 50/02	
C 4 O B 30/00 (2006.01)	C 4 O B 30/00	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	Z N A A
C O 7 K 16/00 (2006.01)	C O 7 K 16/00	
請求項の数 21 (全 422 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-535649 (P2011-535649)	(73) 特許権者	511110706
(86) (22) 出願日	平成21年11月4日 (2009.11.4)		ファブラス エルエルシー
(65) 公表番号	特表2012-508016 (P2012-508016A)		アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
(43) 公表日	平成24年4月5日 (2012.4.5)		121、サンディエゴ市、サイエンス セ
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/063299		ンター ドライブ 10777
(87) 国際公開番号	W02010/054007	(74) 代理人	100109634
(87) 国際公開日	平成22年5月14日 (2010.5.14)		弁理士 舩谷 威志
審査請求日	平成24年11月5日 (2012.11.5)	(72) 発明者	ボーン スマイダー
(31) 優先権主張番号	61/211,204		アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
(32) 優先日	平成21年3月25日 (2009.3.25)		129、サンディエゴ市、ヒーリス プレ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		イス 7483
(31) 優先権主張番号	61/198,764	(72) 発明者	ジェイムズ グラツィアーノ
(32) 優先日	平成20年11月7日 (2008.11.7)		アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
(33) 優先権主張国	米国 (US)		075、ソラナビーチ市、フレスカ スト
			リート 627
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組合せ抗体ライブラリー及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記 A. ～ C. からなる群より選択されるヒト抗体コンビナトリアルライブラリー：

A. 機能するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを複数有し、アドレス可能なように配列されたヒト抗体コンビナトリアルライブラリーであって、前記ライブラリーの各メンバーは、機能するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントであり、

a) 各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントは、可変軽鎖（V L 鎖）および可変重鎖（V H 鎖）または抗原結合部位を形成するのに十分な軽鎖あるいは重鎖の部分を含み、

i) 各 V L 鎖は、V_κ および J_κ ヒト生殖系列セグメント、または V_λ および J_λ ヒト生殖系列セグメントを有し、

i i) 各 V H 鎖は、V_H および J_H ヒト生殖系列セグメントを有し、

b) 前記ライブラリーは、50 種類以上の異なるヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを有し、各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントのアミノ酸配列は、各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントのアドレスから、知ることができる、ことを特徴とするヒト抗体コンビナトリアルライブラリー；

B. 機能するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを複数有し、アドレス可能なように配列されたヒト抗体コンビナトリアルライブラリーであって、前

記ライブラリーの各メンバーは、機能するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントであり、

a) 各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントは、改変された可変軽鎖（V L鎖）および／または改変された可変重鎖（V H鎖）または抗原結合部位を形成するのに十分な改変された軽鎖あるいは重鎖の部分を含み、

i) 各V L鎖は、V_κ および J_κ ヒト生殖系列セグメント、または V_λ および J_λ ヒト生殖系列セグメントを有し、

i i) 各V H鎖は、V_H、D_H および J_H ヒト生殖系列セグメントを有し、

b) 前記V L鎖および／またはV H鎖は、少なくとも1つのアミノ酸の置換または挿入により改変され、

c) 前記ライブラリーは、50種類以上の異なるヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを有し、各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントのアミノ酸配列は、各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントのアドレスから、知ることができる、ことを特徴とするヒト抗体コンビナトリアルライブラリー； および

C. 機能するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを複数有し、アドレス可能なように配列されたヒト抗体コンビナトリアルライブラリーであって、前記ライブラリーの各メンバーは、機能するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントであり、

a) 各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントは、可変軽鎖（V L鎖）および可変重鎖（V H鎖）または抗原結合部位を形成するのに十分な軽鎖あるいは重鎖の部分を含み、

i) 各V L鎖は、V_κ および J_κ ヒト生殖系列セグメント、または V_λ および J_λ ヒト生殖系列セグメントを有し、

i i) 各V H鎖は、V_H、D_H および J_H ヒト生殖系列セグメントを有し、

b) 前記ライブラリーは、50種類以上の異なるヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを有し、各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントのアミノ酸配列は、各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントのアドレスから、知ることができる、ことを特徴とするヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項2】

前記置換または挿入は、相補性決定領域（C D R）内に少なくとも1つのアミノ酸を置換または挿入することによりなされ、ここで当該C D RはC D R H 1、C D R H 2、C D R H 3、C D R L 1、C D R L 2およびC D R L 3からなる群より選択される、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項3】

前記置換または挿入される少なくとも1つのアミノ酸は、ペプチド模倣物に対応しており、

当該ペプチド模倣物は、T P O、E P O、G - C S F、I L - 5、ヒト脳ナトリウム利尿ペプチド（h B N P - 3 2）、エキセンディン4、G L P - 1、G L P - 2、グルカゴン、P A C A P - 3 8、C D 2 0 9 L、T N F、V E G F、M M P阻害剤、およびC T L A - 4のペプチド模倣物からなる群より選択される、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項4】

前記置換または挿入される少なくとも1つのアミノ酸は、ペプチド模倣物に対応しており、

当該ペプチド模倣物は、配列番号：891、および987～1014からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項5】

前記アドレス可能なように配列されたヒト抗体コンビナトリアルライブラリーでは、同じアドレスには同じヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントが配され、当該アドレスと異なる他の全てのアドレスには当該ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントとは異なるヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントが配されている、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項6】

V_H 生殖系列セグメントの全部またはサブセットが D_H 生殖系列セグメントの全部またはサブセットと連結され、当該 D_H 生殖系列セグメントの全部またはサブセットが J_H 生殖系列セグメントの全部またはサブセットと連結されることによって、 VH 鎖をコードする核酸分子が生成され、

10

V_K 生殖系列セグメントの全部またはサブセットが J_K 生殖系列セグメントの全部またはサブセットと連結されるか、 V_λ 生殖系列セグメントの全部またはサブセットが J_λ 生殖系列セグメントの全部またはサブセットと連結されることによって、 VL 鎖をコードする核酸分子が生成される、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項7】

下記A.～M.の少なくとも1つをさらに有する、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー：

A. V_H 生殖系列セグメントを有するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント、ここで、当該 V_H 生殖系列セグメントは、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、IGHV5、IGHV6、IGHV7、およびこれらいずれかの対立遺伝子変異体からなる群より選択される、あるいは、当該 V_H 生殖系列セグメントは、配列番号：10～238のいずれか1つから選択される；

20

B. D_H 生殖系列セグメントを有するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント、ここで、当該 D_H 生殖系列セグメントは、IGHD1、IGHD2、IGHD3、IGHD4、IGHD5、IGHD6、IGHD7、およびこれらいずれかの対立遺伝子変異体からなる群より選択される、あるいは、当該 D_H 生殖系列セグメントは、配列番号：239～272のいずれか1つから選択される；

C. J_H 生殖系列セグメントを有するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント、ここで、当該 J_H 生殖系列セグメントは、IGHJ1、IGHJ2、IGHJ3、IGHJ4、IGHJ5、IGHJ6、およびこれらいずれかの対立遺伝子変異体からなる群より選択される、あるいは、当該 J_H 生殖系列セグメントは、配列番号：273～285のいずれか1つから選択される；

30

D. D_H 生殖系列セグメントが親水性である、ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント；

E. V_K 生殖系列セグメントを有するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント、ここで、当該 V_K 生殖系列セグメントは、IGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGKV5、IGKV6、およびこれらいずれかの対立遺伝子変異体からなる群より選択される、あるいは、当該 V_K 生殖系列セグメントは、配列番号：286～355および868のいずれか1つから選択される；

F. J_K 生殖系列セグメントを有するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント、ここで、当該 J_K 生殖系列セグメントは、IGKJ1、IGKJ2、IGKJ3、IGKJ4、IGKJ5、およびこれらいずれかの対立遺伝子変異体からなる群より選択される、あるいは、当該 J_K 生殖系列セグメントは、配列番号：356～364のいずれか1つから選択される；

40

G. V_λ 生殖系列セグメントを有するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント、ここで、当該 V_λ 生殖系列セグメントは、IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV4、IGLV5、IGLV6、IGLV7、IGLV8、IGLV9、IGLV10、IGLV11、およびこれらいずれかの対立遺伝子変異体からなる群より選択される、あるいは、当該 V_λ 生殖系列セグメントは、配列番号：365～441のいずれか1つから選択される；

50

H. J_{λ} 生殖系列セグメントを有するヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント、ここで、当該 J_{λ} 生殖系列セグメントは、 $I G L J 1$ 、 $I G L J 2$ 、 $I G L J 3$ 、 $I G L J 4$ 、 $I G L J 5$ 、 $I G L J 6$ 、 $I G L J 7$ 、およびこれらいずれかの対立遺伝子変異体からなる群より選択される、あるいは、当該 J_{λ} 生殖系列セグメントは、配列番号：442～451のいずれか1つから選択される；

I. 免疫グロブリン定常領域の全部、または重鎖および軽鎖と相互作用するのに十分な定常領域の部分に有する、ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメント；

J. ライブラリ中のヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントは、全長抗体、および抗原結合部位を形成するのに十分な抗体断片あるいは抗体部分からなる群より選択され、ここで、当該抗体断片あるいは抗体部分は、 $F a b$ 、 $F a b'$ 、 $F (a b')$ ₂、単一鎖 $F v s (s c F v)$ 、 $F v$ 、 $d s F v$ 、二重特異性抗体、 $F d$ および $F d'$ フラグメント、 $F a b$ フラグメント、 $F d$ フラグメント、 $s c F v$ フラグメント、および $s c F a b$ フラグメントからなる群より選択される；

K. ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントは、空間的に配列され、かつアドレス可能である；

L. ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントは、溶液の状態または固体担体に担持された状態のいずれかである； および

M. ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントは、識別可能なようにラベルされている。

【請求項8】

ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントの少なくとも1つの $V H$ 鎖および／または $V L$ 鎖の少なくとも1つは、配列の相同性または相違性、遺伝子ファミリー、長さ、組成、 $C D R$ 長または組成、種、機能、特異性、グループ、あるいはサブグループに基づいて選択された生殖系列セグメントのサブセットから生成される、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項9】

少なくとも1つの $V H$ 鎖は、少なくとも下記 A. ～ C. の1つに基づいて選択される、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー：

A. $C D R$ 組成、ここで、当該 $C D R$ は $C D R 3$ である；

B. 遺伝子ファミリー、ここで、各 V_H 、 D_H および／または J_H 遺伝子ファミリーからの生殖系列セグメントはそれぞれ下記 a) ～ c) から選択される、あるいは、 V_H 、 D_H および／または J_H 遺伝子ファミリーのサブセットからの生殖系列セグメントはそれぞれ下記 a) ～ c) から選択される；

a) V_H 遺伝子ファミリーは、 $I G H V 1-18$ 、 $I G H V 1-2$ 、 $I G H V 1-24$ 、 $I G H V 1-3$ 、 $I G H V 1-45$ 、 $I G H V 1-46$ 、 $I G H V 1-58$ 、 $I G H V 1-69$ 、 $I G H V 1-8$ 、 $I G H V 2-26$ 、 $I G H V 2-5$ 、 $I G H V 2-70$ 、 $I G H V 3-11$ 、 $I G H V 3-13$ 、 $I G H V 3-15$ 、 $I G H V 3-16$ 、 $I G H V 3-20$ 、 $I G H V 3-21$ 、 $I G H V 3-23$ 、 $I G H V 3-30$ 、 $I G H V 3-33$ 、 $I G H V 3-35$ 、 $I G H V 3-38$ 、 $I G H V 3-43$ 、 $I G H V 3-48$ 、 $I G H V 3-49$ 、 $I G H V 3-53$ 、 $I G H V 3-64$ 、 $I G H V 3-66$ 、 $I G H V 3-7$ 、 $I G H V 3-72$ 、 $I G H V 3-73$ 、 $I G H V 3-74$ 、 $I G H V 3-9$ 、 $I G H V 4-28$ 、 $I G H V 4-31$ 、 $I G H V 4-34$ 、 $I G H V 4-39$ 、 $I G H V 4-4$ 、 $I G H V 4-59$ 、 $I G H V 4-61$ 、 $I G H V 5-51$ 、 $I G H V 6-1$ および $I G H V 7-81$ からなる群より選択される；

b) D_H 遺伝子ファミリーは、 $I G H D 1-1$ 、 $I G H D 1-14$ 、 $I G H D 1-20$ 、 $I G H D 1-26$ 、 $I G H D 1-7$ 、 $I G H D 2-15$ 、 $I G H D 2-2$ 、 $I G H D 2-21$ 、 $I G H D 2-8$ 、 $I G H D 3-10$ 、 $I G H D 3-16$ 、 $I G H D 3-22$ 、 $I G H D 3-3$ 、 $I G H D 3-9$ 、 $I G H D 4-11$ 、 $I G H D 4-17$ 、 $I G H D 4-23$ 、 $I G H D 4-4$ 、 $I G H D 5-12$ 、 $I G H D 5-18$ 、 $I G H D 5-24$ 、 $I G H D 5-5$ 、 $I G H D 6-13$ 、 $I G H D 6-19$ 、 $I G H D 6-25$ 、 $I G H D 6-6$ および $I G H D 7-27$ からなる群より選択される； および

c) J_H 遺伝子ファミリーは、 $I G H J 1$ 、 $I G H J 2$ 、 $I G H J 3$ 、 $I G H J 4$ 、 $I G H J 5$ および $I G H J 6$ からなる群より選択される； および

C. 遺伝子ファミリー、ここで、各 V_{κ} および／または J_{κ} 遺伝子ファミリーまたは各 V_{λ} および／または J_{λ} 遺伝子ファミリーからの生殖系列セグメントはそれぞれ下記 a

）～d）から選択される、あるいは、 V_{κ} および／または J_{κ} 遺伝子ファミリーまたは V_{λ} および／または J_{λ} 遺伝子ファミリーのサブセットからの生殖系列セグメントの1つはそれぞれ下記 a) ～ d) から選択される：

a) V_{κ} 遺伝子ファミリーは、IGKV1-12、IGKV1-12、IGKV1-16、IGKV1-17、IGKV1-27、IGKV1-33、IGKV1-37、IGKV1-39、IGKV1-5、IGKV1-6、IGKV1-8、IGKV1-9、IGKV1-NL1、IGKV1/OR2、IGKV1D-12、IGKV1D-13、IGKV1D-16、IGKV1D-17、IGKV1D-33、IGKV1D-37、IGKV1D-39、IGKV1D-42、IGKV1D-43、IGKV1D-8、IGKV2-24、IGKV2-28、IGKV2-29、IGKV2-30、IGKV2-30、IGKV2-40、IGKV2D-24、IGKV2D-26、IGKV2D-28、IGKV2D-29、IGKV2-D-30、IGKV2D-40、IGKV3-11、IGKV3-15、IGKV3-20、IGKV3-7、IGKV3-NL1、IGKV3-NL2、IGKV3-NL3、IGKV3-NL4、IGKV3-NL5、IGKV3/OR2-26、IGKV3D-11、IGKV3D-15、IGKV3D-20、IGKV3D-7、IGKV4-1、IGKV5-2、IGKV6-21、IGKV6D-21、IGKV6D-41、およびIGKV1-39からなる群より選択される；

b) J_{κ} 遺伝子ファミリーは、IGKJ1、IGKJ2、IGKJ3、IGKJ4およびIGKJ5からなる群より選択される；

c) V_{λ} 遺伝子ファミリーは、IGLV1-36、IGLV1-40、IGLV1-41、IGLV1-44、IGLV1-47、IGLV1-50、IGLV1-51、IGLV10-54、IGLV11-55、IGLV2-11、IGLV2-14、IGLV2-18、IGLV2-23、IGLV2-33、IGLV2-8、IGLV3-1、IGLV3-10、IGLV3-12、IGLV3-16、IGLV3-19、IGLV3-21、IGLV3-22、IGLV3-25、IGLV3-27、IGLV3-32、IGLV3-9、IGLV4-3、IGLV4-60、IGLV4-69、IGLV5-37、IGLV5-39、IGLV5-45、IGLV5-8、IGLV5-52、IGLV6-57、IGLV7-43、IGLV7-46、IGLV8-61、IGLV8-61およびIGLV9-49からなる群より選択される； および

d) J_{λ} 遺伝子ファミリーは、IGLJ1、IGLJ2、IGLJ4、IGLJ5、IGLJ6およびIGLJ7からなる群より選択される。

【請求項10】

ヒト抗体コンビナトリアルライブラリーが、 50 、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 2×10^4 、 3×10^4 、 4×10^4 、 5×10^4 、 6×10^4 、 7×10^4 、 8×10^4 、 9×10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 または 10^9 種類の異なるヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを有する、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項11】

ヒト抗体コンビナトリアルライブラリーが、 10^3 、 2×10^3 、 3×10^3 、 4×10^3 、 5×10^3 、 6×10^3 、 7×10^3 、 8×10^3 、 9×10^3 、 10^4 、 2×10^4 、 3×10^4 、 4×10^4 、 5×10^4 、 6×10^4 、 7×10^4 、 8×10^4 、または 9×10^4 種類の異なるヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを有し、

ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントは、空間的に配列される、請求項1に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項12】

配列はマルチウェルプレートに対応する形で構成され、プレートの各場所は異なる抗体と対応する、請求項11に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリー。

【請求項13】

請求項1～12いずれか1項に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリーのヒト生殖系列抗体および／または抗原に結合可能な抗体フラグメントをコードする核酸分子を有する、核酸分子ライブラリー。

【請求項14】

請求項1～12いずれか1項に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリーを作成する方法であって、

a) ライブラリー中の各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントごとに、イン・シリコで V_H および J_H ヒト生殖系列セグメントまたはその部分をインフレームでストップコドンなしで組み合わせ、あるいは、イン・シリコで V_H 、 D_H およ

10

20

30

40

50

び J_H ヒト生殖系列セグメントまたはその部分をインフレームでストップコドンなしで組み合わせて、 VH 鎖またはその一部分をコードする核酸分子の配列を作成する工程と、

b) ライブラリー中の各ヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントごとに、イン・シリコで V_K および J_K ヒト生殖系列セグメントまたはその部分をインフレームでストップコドンなしで組み合わせて、あるいは、イン・シリコで V_λ および J_λ ヒト生殖系列セグメントまたはその部分をインフレームでストップコドンなしで組み合わせて、 VL 鎖またはその一部分をコードする核酸分子の配列を作成する工程と、

c) 上記工程 a) および b) を複数回繰り返して、異なる複数の核酸分子の配列を作成する工程であって、工程 a) の前記 VH 鎖またはその一部分をコードする各核酸分子は、 VH 鎖またはその一部分をコードする異なる核酸分子を生成するために、 V_H および J_H ヒト生殖系列セグメントの異なる組合せ、または V_H 、 D_H および J_H ヒト生殖系列セグメントの異なる組合せを有し、および／または、工程 b) の前記 VL 鎖またはその一部分をコードする各核酸分子は、 VL 鎖またはその一部分をコードする異なる核酸分子を生成するために、 V_K および J_K ヒト生殖系列セグメントの異なる組合せ、または V_λ および J_λ ヒト生殖系列セグメントの異なる組合せを有する工程と、

d) 前記核酸分子を合成し、当該合成された核酸分子から2つのライブラリーを作成する工程と、ここで当該ライブラリーは、下記 (i) および (ii) で構成される、

(i) VH 鎖またはその一部分をコードする各核酸分子を有する第一のライブラリー、および

(ii) VL 鎖またはその一部分をコードする各核酸分子を有する第二のライブラリー、

e) 上記工程 d) で作成した核酸分子を発現させ、 VH 鎖および VL 鎖またはその断片から構成されるヒト生殖系列抗体または抗原に結合可能な抗体フラグメントを産生する工程と、を有することを特徴とするヒト抗体コンビナトリアルライブラリーを作成する方法。

【請求項 15】

前記抗体または抗体フラグメントを、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の純度に精製する工程、をさらに有する請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

標的タンパク質に対する結合または活性によるヒト抗体コンビナトリアルライブラリーのスクリーニング方法であって、

a) 標的タンパク質を、請求項 1～12 いずれか1項に記載のヒト抗体コンビナトリアルライブラリーの一員の少なくとも1つに接触させる工程と、

b) ヒト抗体コンビナトリアルライブラリーの一員のいずれかが前記標的タンパク質に結合するかあるいは機能的活性を調節するかを評価する工程と、を有するヒト抗体コンビナトリアルライブラリーのスクリーニング方法。

【請求項 17】

前記標的タンパク質は、膜結合タンパク質、細胞表面受容体 (CSR)、CSR リガンド、サイトカイン受容体、受容体キナーゼ、受容体ホスファターゼ、細胞間相互作用に
関与する受容体、または細胞接着分子である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記標的タンパク質は、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、表皮増殖因子受容体 (EGFR)、ErbB-2、ErbB-3、IGF-R1、C-Met、TNF-R1、TNF-R2、BTLA、HVEM、LT- β R、CD20、CD3、CD25、NOTCH、DLL4、G-CSF-R、GM-CSF-R、EPO-R、カドヘリン、インテグリン、CD52、CD44、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PIGF、EGF、HGF、TNF- α 、LIGHT、リンフォトキシン (LT)、IgE、G-CSF、GM-CSF および EPO からなる群より選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記機能的活性は、細胞増殖、リンパ種のアポトーシス、走化性、癌細胞の浸潤、マト

リゲル、内皮増殖、管形成およびシグナル伝達からなる群より選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

標的タンパク質に結合する抗体または抗体フラグメントを同定する工程、をさらに有する請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

標的タンパク質に結合するあるいは機能的活性を調節すると評価されたヒト抗体コンビナトリアルライブラリーの一員の結合または機能的活性の調節を最適化する工程、をさらに有する請求項 16 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

関連出願

2008 年 11 月 7 日に出願された米国仮出願シリアル番号第 61/198、764 号、発明の名称「組合せ抗体ライブラリー及びその使用」、並びに 2009 年 3 月 25 日に
出願された米国仮出願シリアル番号第 61/211、204 号、発明の名称「組合せ抗体
ライブラリー及びその使用」に対し、優先権の利益を主張する。上記出願の主題は、容認
されるなら、参照によってそのまま援用される。

本出願はまた、米国仮出願番号第 61/198、764 号及び米国仮出願番号第 61/
211、204 号に対する優先権を主張する、本明細書と同日に出願された国際 PCT 出
願番号（代理人整理番号 3800016-00087/703PC）、発明の名称「抗 D
LL4 抗体及びその使用」に関する。

20

本出願は、本明細書と同日に出願された米国仮出願番号（代理人整理番号 380001
6-00004/p702）、発明の名称「親和性成熟に基づく抗体の最適化の方法」に
も関する。

上記に関する各出願の主題は、容認されるなら、参照によってそのまま援用される。

【0002】

電子的に提供される配列表の参照による援用

電子バージョンの配列表は、本明細書で提出されており、その内容は、参照によってそ
のまま援用される。

電子フィルのサイズは 2.92 メガバイトで、タイトルは 701seq. PC1. txt
である。

30

【技術分野】

【0003】

ヒト生殖細胞系セグメントから組合わせ抗体ライブラリーを生成する方法を提供する。
また、VL 鎖をコードする生殖細胞系セグメントから蓄積された核酸分子のライブラリー
及び VH 鎖をコードする核酸分子のライブラリー、並びに得られた抗体のライブラリーも
提供される。前記ライブラリーは、アドレス可能なライブラリーとして提供される。標的
タンパク質抗原に対する抗体ライブラリーをスクリーニングする方法、及び同定される又
は選択される抗体を提供する。

【背景技術】

40

【0004】

多くの治療用及び診断用モノクローナル抗体 (MAbs) が、癌及び自己免疫疾患など
のヒト疾患を治療及び診断するため臨床現場で使用される。例えば、例示的な診断用抗体
は、リツキサン (リツキシマブ)、ハーセプチン (トラスツズマブ)、アバスチン (ペバ
シズマブ) 及びレミケード (インフリキシマブ) を含む。抗体治療薬の設計において、例
えば、目標物の機能的活性を調節する抗体、並びに／又はより高い特異性及び／又は親和
性を伴う抗体といった改良された抗体、並びに／又は特に細胞又は組織環境において、更
に生物学的に利用可能で、安定性があり又は可溶性である抗体を生成するのが望ましい。

【0005】

抗体治療薬を生成するため利用可能な方法は限られている。現行の方法は、in vi

50

t r oで望ましい性質を伴う変異体タンパク質を選択するため抗体ライブラリーを使用することを含む。ライブラリーは、標的法及び非標的法（例えば、Marks et al.、J. Mol. Biol. (1991) 222、581-597、Winters et al. (1994) Annu Rev. Immunol. 12:433-55、Rosok et al. (1996) J. Biol. Chem.、271:22611-22618、Kim et al. (2005) Mol. Cells 20:17-29、Mondon et al. (2008) Frontiers in Bioscience、13:1117-1129、Benhar et al. (2007) Expert Opin. Biol. Ther.、7:763-779及び Knapik et al. (2000) J. Mol. Biol.、296:57-86）によって変異的多様性を含むよう生成される。これらの各抗体ライブラリーには、その限界がある。従って、本明細書の対照物においては、抗体ライブラリーを作製する方法及び前記方法によって産生される抗体を提供する。

【発明の概要】

【0006】

本明細書では、ヒト生殖細胞系セグメントの再編成によって生成されるヒト組合せ抗体ライブラリーを提供する。本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーにおいて、ライブラリーの各メンバー抗体は、抗原結合部位を形成するため、可変軽（VL）鎖及び可変重（VH）鎖又はその十分な部分を含む、複数の抗体を含有するライブラリーを含む。ライブラリーにおける抗体の各VL鎖は、 V_{κ} 及び J_{κ} ヒト生殖細胞系セグメント又はその縮重コドン、或いは V_{λ} 及び J_{λ} ヒト生殖細胞系セグメント又はその縮重コドンを含む核酸分子によってコードされ、前記セグメントはインフレームで連結される。ライブラリーにおける抗体の各VH鎖は、ヒト V_H 及びヒト J_H 生殖細胞系セグメント並びに V_H 及び J_H 生殖細胞系セグメント間のヌクレオチドのあらゆる配列を含む核酸分子によってコードされ、それによって前記セグメントはインフレームで連結される。ヒト組合せ抗体ライブラリーは、少なくとも大体の、或いは50又は100又はそれ以上の異なるメンバーを含む。ライブラリーの各メンバーは、抗原結合部位を含み、機能的及び生産的な抗体である。

【0007】

ヒト組合せ抗体ライブラリーのこうした例で、VH鎖をコードする核酸分子における、 V_H 生殖細胞系セグメント、 V_H と J_H の間のヌクレオチド配列及び J_H 生殖細胞系セグメントは、 V_H セグメントが V_H と J_H の間のヌクレオチド配列へ5'で、それは J_H セグメントへ5'であるよう連結され、並びにVL鎖をコードする核酸分子の V_{κ} 及び J_{κ} 又は V_{λ} 及び J_{λ} 生殖細胞系セグメントは、 V_{κ} セグメントが J_{κ} セグメントへ5'で、或いは V_{λ} セグメントが J_{λ} セグメントへ5'であるよう連結される。 V_H 及び J_H 生殖細胞系セグメント間のヌクレオチド配列は、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90又は100のヌクレオチド長において、或いは約5、10、20、30、40、50、60、70、80、90又は100のヌクレオチド長である。いくつかの例において、 V_H 及び J_H 生殖細胞系セグメント間のヌクレオチド配列は、ペプチド模倣物をコードする。

【0008】

本明細書では、各メンバー抗体が修飾された可変軽（VL）鎖及び／又は修飾された可変重（VH）鎖或いはその十分な部分を含み、抗原結合部位を形成する複数の抗体を含有するヒト組合せ抗体ライブラリーも提供する。各ライブラリーのVL鎖は、セグメントがインフレームで連結される、 V_{κ} 及び J_{κ} ヒト生殖細胞系セグメント又はその縮重コドン、或いは V_{λ} 及び J_{λ} ヒト生殖細胞系セグメント又はその縮重コドンを含む核酸分子によってコードされる。ライブラリーにおける抗体の各VH鎖は、セグメントがインフレームで連結される、 V_H 、 D_H 及び J_H ヒト生殖細胞系セグメント又は縮重コドンを含む核酸分子によってコードされる。VL鎖及びVH鎖の得られたタンパク質は、アミノ酸置換又はCDRへのアミノ酸の挿入によって修飾される。前記CDRは、CDRH1、CDRH

2、CDRH3、CDRL1、CDRL2又はCDRL3のどれか1つ若しくは全CDRを含むそれ以上のCDR、例えばCDRH3になり得る。挿入又は置換し得るアミノ酸は、ペプチド模倣物に対応する。

【0009】

上記の全例において、ペプチド模倣物は、TPO、EPO、G-CSF、IL-5、ヒト脳ナトリウム利尿ペプチド(hBNP-32)、エキセンディン4、GLP-1、GLP-2、グルカゴン、PACAP-38、CD209L、TNF、VEGF、MMP阻害剤又はCTLA-4ペプチド模倣物であり得る。特に

VL鎖のリーディングフレームを維持するため、VLをコードする核酸配列のV-J結合部で挿入又は欠失される1つ又はそれ以上のヌクレオチドを有する。例えば、 V_{λ} ヌクレオチド配列の3'末端からヌクレオチドは欠失される。別の例において、 V_{λ} と J_{λ} の間でヌクレオチドを追加するため、ヌクレオチドが、 V_{λ} ヌクレオチド配列の3'末端で挿入される。ヌクレオチドは、特に、グアニン(G)であるいずれかのヌクレオチドであり得る。ヒト J_{λ} は、IGLJ1、IGLJ2、IGLJ3、IGLJ4、IGLJ5、IGLJ6又はIGLJ7並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：442-451のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーの例において、 J_{λ} は、VL鎖のリーディングフレームを維持するため、VL鎖をコードする核酸配列のV-J結合部で挿入又は欠失される1つのヌクレオチドを有する。ヌクレオチドの挿入又は欠失は、 J_{λ} のリーディングフレームを維持するため選択され得る。例えば、 J_{λ} の5'末端からのヌクレオチドは欠失される。

【0015】

ヒト組合せ抗体ライブラリーは、VH鎖をコードする複数の核酸分子及びVL鎖をコードする複数の核酸分子によって各々コードされる複数メンバーを含む。複数の核酸分子は、全ての組合せ或いは再配列された生殖細胞系セグメント又はその一部の置換に対応することができる。一般的に、本明細書で提供されるライブラリーは、50、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 2×10^4 、 3×10^4 、 4×10^4 、 5×10^4 、 6×10^4 、 7×10^4 、 8×10^4 、 9×10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 又はそれ以上の異なるメンバー、或いは約50、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 2×10^4 、 3×10^4 、 4×10^4 、 5×10^4 、 6×10^4 、 7×10^4 、 8×10^4 、 9×10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 の又はそれ以上の異なるメンバーを含有するライブラリーを含む。例えば、本明細書に提供されるライブラリーは、 10^3 、 2×10^3 、 3×10^3 、 4×10^3 、 5×10^3 、 6×10^3 、 4×10^3 、 7×10^3 、 8×10^3 、 9×10^3 、 10^4 、 2×10^4 、 3×10^4 、 4×10^4 、 5×10^4 、 6×10^4 、 7×10^4 、 8×10^4 、 9×10^4 又はそれ以上の異なるメンバーを含有するライブラリーを含む。

【0016】

例えば、VH鎖をコードする複数の核酸は、配列の類似性又は相違性、遺伝子ファミリー、長さ、構成、CDR長さ又は構成、種類、機能性、特異性、群又は亜群に基づいて選択される一部の生殖細胞系セグメントから生成される。1つの例を挙げると、VH鎖をコードする複数の核酸分子は、CDRに基づいて選択される一部の生殖細胞系セグメントから生成され、前記CDRはCDR3である。別の例を挙げると、VH鎖をコードする複数の核酸分子は、遺伝子ファミリーに基づいて選択され、それによって各 V_H 、 D_H 及び/又は J_H 遺伝子ファミリーからの生殖細胞系セグメントが選択され、若しくは一部の V_H 、 D_H 、及び/又は J_H 遺伝子ファミリーからの1つの生殖細胞系セグメントが選択される。こうした例において、 V_H 遺伝子ファミリーは、IGHV1-18、IGHV1-2

IGHV1-24、IGHV1-3、IGHV1-45、IGHV1-46、IGHV1-58、IGHV1-69、IGHV1-8、IGHV2-26、IGHV2-5、IGHV2-70、IGHV3-11、IGHV3-13、IGHV3-15、IGHV3-16、IGHV3-20、IGHV3-21、IGHV3-23、IGHV3-30、IGHV3-33、IGHV3-35、IGHV3-38、IGHV3-43、IGHV

3-48、IGHV3-49、IGHV3-53、IGHV3-64、IGHV3-66、IGHV3-7、IGHV3-72、IGHV3-73、IGHV3-74、IGHV3-9、IGHV4-28、IGHV4-31、IGHV4-34、IGHV4-39、IGHV4-4、IGHV4-59、IGHV4-61、IGHV5-51、IGHV6-1及びIGHV7-81から選択され、D_H遺伝子ファミリーは、IGHD1-1、IGHD1-14、IGHD1-20、IGHD1-26、IGHD1-7、IGHD2-15、IGHD2-2、IGHD2-21、IGHD2-8、IGHD3-10、IGHD3-16、IGHD3-22、IGHD3-3、IGHD3-9、IGH

ペプチド模倣物は、その受容体のE p o活性を模倣する模倣物である。ペプチド模倣物は、更に、アミノ酸などのカルボキシ及び／又はN-末端においてフランキング配列を含むことが可能である。例えば、フランキング配列は、グリシン又はプロリンを含み得る。例示的なペプチド模倣物は、配列識別番号：891及び987-1014のいずれかで示されるどれかである。

10

【0010】

上記で提供されるライブラリーにおいて、V_H及びJ_H生殖細胞系セグメント間のヌクレオチドは、ヒト生殖細胞系D_Hセグメント又はその縮重コドンである。従って、本明細書で提供されるヒト組合せ抗体ライブラリーは、各メンバー抗体が、可変軽（V_L）鎖及び可変重（V_H）鎖又はその十分な部分を含み、抗原結合部位を形成する複数の抗体を含むライブラリーを含む。ライブラリーにおける抗体の各V_L鎖は、V_κ及びJ_κヒト生殖細胞系セグメント又はその縮重コドン、或いはV_λ及びJ_λヒト生殖細胞系セグメント又はその縮重コドンを含む核酸分子によってコードされ、それによって前記セグメントはインフレームで連結される。ライブラリーにおける抗体の各V_H鎖は、V_H、D_H、J_H生殖細胞系セグメントを含む核酸分子によりコードされ、それによって前記セグメントは、インフレームで連結される。ヒト組合せ抗体ライブラリーは、少なくとも大体の、或いは50又は100又はそれ以上の異なるメンバーを含む。ヒト組合せ抗体ライブラリーのこうした例において、V_H鎖をコードする核酸分子のV_H、D_H及びJ_Hセグメントは、V_HセグメントがD_Hセグメントへ5'で、それはJ_Hセグメントへ5'であるよう連結され、並びにV_L鎖をコードする核酸分子のV_κ及びJ_κ並びにV_λ及びJ_λ生殖細胞系セグメントは、V_κセグメントがJ_κセグメントへ5'であり、或いはV_λセグメントがJ_λセグメントへ5'であるよう連結される。

20

30

【0011】

本明細書で提供されるヒト組合せ抗体ライブラリーの全てにおいて、前記ライブラリーは、アドレス可能なライブラリーとして提供することができる。こうしたアドレス可能なライブラリーにおいて、各アドレス内の抗体は、同じ抗体であり、他の全てのアドレスの抗体とは異なる。例えば、ライブラリーのアドレス可能な抗体は、空間アレイで配列される。空間アレイは、マルチウェルプレートであり得、前記プレートのそれぞれの各位置は様々な抗体メンバーに対応する。抗体メンバーは、プレートのウェルの表面に固定化され得、又は溶液中に存在し得る。別の例において、アドレス可能な抗体は、固体支持体に付着される。こうした例において、固体支持体は、フィルター、チップ、スライド、ビード又はセルロースで、及び様々な抗体メンバーが、その表面に固定化される。いくつかの例において、固体支持体は、B i a c o r eチップである。本明細書で提供されるアドレス可能なあらゆるライブラリーにおいて、メンバーは同定可能に標識化される。例えば、標識は、有色、発色性、発光性、化学的、蛍光性又は電子的であり得る。

40

【0012】

本明細書で提供されるヒト組合せライブラリーは、V_H鎖及びV_L鎖をコードする複数の核酸分子が、少なくとも大体の、或いは50又は100の異なる抗体を生成するのに十分であるよう、複数の核酸分子がV_H鎖をコードし、並びに複数の核酸分子がV_L鎖をコードするメンバーを含む。従って、本明細書で提供されるライブラリーで、V_H鎖をコードする核酸分子において、全て又は一部の生殖細胞系V_Hセグメントは、全て又は一部のD_Hセグメントと連結され、それは全て又は一部の生殖細胞系J_Hセグメントと連結され

50

、V_H鎖をコードする複数の核酸分子を生成し、並びにV_L鎖をコードする核酸分子において、全て又は一部の生殖細胞系V_κセグメントは、全て又は一部の生殖細胞系J_κセグメントと連結され、或いは全て又は一部の生殖細胞系V_λセグメントは、全て又は一部の生殖細胞系J_λセグメントへ連結され、V_L鎖をコードする複数の核酸分子を生成する。

【0013】

本明細書で提供されるライブラリーにおいて、ライブラリーのV_H鎖は、ヒトV_H生殖細胞系セグメント、D_H生殖細胞系セグメント及びJ_H生殖細胞系セグメントを接合することにより組合わされた再編成の核酸配列によってコードされる。ヒトV_H生殖細胞系セグメントは、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、IGHV5、IGHV6又はIGHV7並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：10-238のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供される組合わせ抗体ライブラリーの例において、V_H遺伝子セグメントは、V_H鎖のリーディングフレームを維持するため、V_H鎖をコードする核酸分子のV-D結合部で追加又は除去される1つのヌクレオチドを有することができる。例えば、ヌクレオチドは、V_HとD_Hの間でヌクレオチドを追加するため、V_Hヌクレオチド配列の3'末端で挿入される。

ヌクレオチドは、特に、それがグアニン（G）であるいずれかのヌクレオチドであり得る。D_Hセグメントは、IGHD1、IGHD2、IGHD3、IGHD4、IGHD5、IGHD6又はIGHD7及び遺伝子又はその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：239-272のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供される組合わせ抗体ライブラリーの例において、D_H遺伝子セグメントは、V_H鎖のリーディングフレームを維持するため、V_H鎖をコードする核酸のV-D結合部及び／又はD-J結合部で挿入又は欠失される1つのヌクレオチドを有することができる。ヌクレオチドの挿入又は欠失が、D_Hの親水性を最大化するため選択される。例えば、D_Hの5'末端からヌクレオチドが欠失され、及び／又はD_Hの3'末端からヌクレオチドが欠失される。別の例において、ヌクレオチドは、D_HとJ_Hの間でヌクレオチドを追加するため、D_H配列の3'末端で挿入される。追加されたヌクレオチドは、特にグアニン（G）といったいずれかのヌクレオチドであり得る。J_H生殖細胞系セグメントは、IGHJ1、IGHJ2、IGHJ3、IGHJ4、IGHJ5又はIGHJ6並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号273-285のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供されるヒト組合わせ抗体ライブラリーの例において、J_H遺伝子セグメントは、V_H鎖のリーディングフレームを維持するため、V_H鎖をコードする核酸配列のD-J結合部で挿入又は欠失される1つ又はそれ以上のヌクレオチドを有することができる。例えば、ヌクレオチドの挿入又は欠失は、J_Hのリーディングフレームを維持するため選択される。1つの例を挙げると、J_Hの5'末端からヌクレオチドが欠失される。他の例を挙げると、J_Hの3'末端からヌクレオチドが欠失される。

【0014】

本明細書で提供されるライブラリーにおいて、ライブラリーにおけるメンバーのV_L鎖は、ヒトV_κ生殖細胞系セグメント及びJ_κ生殖細胞系セグメントを接合することにより、組合わされたカッパ軽鎖をコードする再編成された核酸によってコードされ、又はヒトV_λ生殖細胞系セグメント及びJ_λ生殖細胞系セグメントを接合することにより、組合わされたラムダ軽鎖をコードする再編成された核酸配列によってコードされる。ヒトV_κは、IGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGKV5及びIGKV6並びに遺伝子又はその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：286-355及び868のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーの例において、V_κ遺伝子セグメントは、V_L鎖のリーディングフレームを維持するため、V_L鎖をコードする核酸分子のV-J結合部で挿入又は欠失される1つ又はつ又はそれ以上のヌクレオチドを有することができる。例えば、ヌクレオチドはV_κの3'末端で欠失される。別の例において、ヌクレオチドは、V_κとJ_κの間でヌクレオチドを追加するため、V_κヌクレオチド配列の3'末端で挿入される。ヌクレオチドは、特に、それがグアニン（G）であるいずれかのヌクレオチドであり得る。ヒトJ_κは、IGKJ1、IGKJ2、I

G K J 3、I G K J 4又はI G K J 5並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：3 5 6－3 6 4のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーの例において、J_κ 遺伝子セグメントは、V L鎖のリーディングフレームを維持するため、V L鎖をコードする核酸配列のV－J結合部で挿入又は欠失される1つ又はそれ以上のヌクレオチドを有する。ヌクレオチドの挿入又は欠失は、J_κ のリーディングフレームを維持するため選択される。いくつかの例を挙げると、J_κ の5'末端からヌクレオチドが欠失される。ヒトV_λ は、I G L V 1、I G L V 2、I G L V 3、I G L V 4、I G L V 5、I G L V 6、I G L V 7、I G L V 8、I G L V 9、I G L V 10又はI G L V 11並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：3 6 5－4 4 1のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーの例において、V_λ は、

D 4－1 1、I G H D 4－1 7、I G H D 4－2 3、I G H D 4－4、I G H D 5－1 2、I G H D 5－1 8、I G H D 5－2 4、I G H D 5－5、I G H D 6－1 3、I G H D 6－1 9、I G H D 6－2 5、I G H D 6－6及びI G H D 7－2 7；から選択され、並びにD_H 遺伝子ファミリーは、I G H J 1、I G H J 2、I G H J 3、I G H J 4、I G H J 5及びI G H J 6から選択される。

【0 0 1 7】

例えば、V L鎖をコードする複数の核酸分子は、配列の類似性又は相違性、遺伝子ファミリー、長さ、構成、C D R長さ又は構成、種類、機能性、特異性、群又は亜群に基づいて選択される一部の生殖細胞系セグメントから生成される。1つの例を挙げると、V L鎖をコードする複数の核酸分子は、C D Rに基づいて選択される一部の生殖細胞系セグメントから生成され、前記C D RはC D R 3である。別の例を挙げると、V H鎖をコードする複数の核酸分子は、遺伝子ファミリーに基づいて選択され、それによって各V_κ 及び／又はJ_κ 或いはV_λ 及び／又はJ_λ 遺伝子ファミリーからの1つの生殖細胞系セグメントが選択され、若しくは一部のV_κ 及び／又はJ_κ 或いはV_λ 及び／又はJ_λ 遺伝子ファミリーからの1つの生殖細胞系セグメントが選択される。こうした例において、V_κ 遺伝子ファミリーは、I G K V 1－1 2、I G K V 1－1 2及びI G K V 1－3 9から選択され、J_κ 遺伝子ファミリーは、I G K J 1、I G K J 2、I G K J 3、I G K J 4、I G K V 1－1 6、I G K V 1－1 7、I G K V 1－2 7、I G K V 1－3 3、I G K V 1－3 7、I G K V 1－3 9、I G K V 1－5、I G K V 1－6、I G K V 1－8、I G K V 1－9、I G K V 1－N L 1、I G K V 1／O R 2、I G K V 1 D－1 2、I G K V 1 D－1 3、I G K V 1 D－1 6、I G K V 1 D－1 7、I G K V 1 D－3 3、I G K V 1 D－3 7、I G K V 1 D－3 9、I G K V 1 D－4 2、I G K V 1 D－4 3、I G K V 1 D－8、I G K V 2－2 4、I G K V 2－2 8、I G K V 2－2 9、I G K V 2－3 0、I G K V 2－3 0、I G K V 2－4 0、I G K V 2 D－2 4、I G K V 2 D－2 6、I G K V 2 D－2 8、I G K V 2 D－2 9、I G K V 2 D－3 0、I G K V 2 D－4 0、I G K V 3－1 1、I G K V 3－1 5、I G K V 3－2 0、I G K V 3－7、I G K V 3－N L 1、I G V 3－N L 2、I G K V 3－N L 3、I G K V 3－N L 4、I G K V 3－N L 5、I G K V 3／O R 2－2 6 8、I G K V 3 D－1 1、I G K V 3 D－1 5、I G K V 3 D－2 0、I G K V 3 D－7、I G K V 4－1、I G K V 5－2、I G K V 6－2 1、I G K V 6 D－2 1、I G K V 6 D－4 1及びI G K J 5から選択され、V_λ 遺伝子ファミリーは、I G L V 1－3 6、I G L V 1－4 0、I G L V 1－4 1、I G L V 1－4 4、I G L V 1－4 7、I G L V 1－5 0、I G L V 1－5 1、I G L V 10－5 4、I G L V 11－5 5、I G L V 2－1 1、I G L V 2－1 4、I G L V 2－1 8、I G L V 2－2 3、I G L V 2－3 3、I G L V 2－8、I G L V 3－1、I G L V 3－1 0、I G L V 3－1 2、I G L V 3－1 6、I G L V 3－1 9、I G L V 3－2 1、I G L V 3－2 2、I G L V 3－2 5、I G L V 3－2 7、I G L V 3－3 2、I G L V 3－9、I G L V 4－3、I G L V 4－6 0、I G L V 4－6 9、I G L V 5－3 7、I G L V 5－3 9、I G L V 5－4 5、I G L V 5－8、I G L V 5－5 2、I G L V 6－5 7、I G L V 7－4 3、I G L V 7－4 6、I G L V 8－6 1、I G L V 8－6 1及びI G L V 9－4

10

20

30

40

50

9 から選択され、並びに J_{λ} 遺伝子ファミリーは、 $I G L J 1$ 、 $I G L J 2$ 、 $I G L J 4$ 、 $I G L J 5$ 、 $I G L J 6$ 及び $I G L J 7$ から選択される。

【0018】

本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーのいずれかにおいて、ライブラリーの各抗体メンバーは、生産的及び機能的である。従って、いくつかの例において、ライブラリーのメンバー抗体は、停止コドン及び／又は制限酵素部位を除去するため修飾される核酸分子によってコードされる $V H$ 鎖及び／又は $V L$ 鎖を含む。

【0019】

本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーのいずれかにおいて、 $V H$ 鎖は、配列識別番号：1059-1410 又はその一部のいずれかで示されるヌクレオチド配列を有する核酸分子によってコードされ、並びに $V L$ 鎖は、配列識別番号：1411-1422、1424-1439 及び 1441-1471 又はその一部のいずれかで示されるヌクレオチド配列を有する核酸分子によってコードされる。本明細書で提供される抗体ライブラリーは、 $V H$ 鎖が、配列識別番号：1475-1826 又はその一部のいずれかで示されるアミノ酸配列を有し、並びに $V L$ 鎖が、配列識別番号：1827-1838、1840-1855 及び 1857-1888 又はその一部のいずれかで示されるアミノ酸配列を有するメンバーを含有するライブラリーを含む。

【0020】

本明細書で提供されるヒト組合せ抗体ライブラリーは、完全長抗体或いは抗体のフラグメント又はその部分であるメンバーを有するものを含み、抗体のフラグメント又は一部は抗原結合部位を形成するのに十分である。こうして、本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーのいずれかは、定常領域の一部が、重鎖及び軽鎖の会合を可能にするのに十分であるよう、全て又は一部の定常領域を更に含むことが可能である。本明細書で提供されるライブラリーの抗体メンバーのフラグメント又は部分で含まれるのは、 $F a b$ 、 $F a b'$ 、 $F(a b')$ ₂、単一鎖 $F v s(s c F v)$ 、 $F v$ 、 $d s F v$ 、二重特異性抗体、 $F d$ 及び $F d'$ フラグメント、 $F a b$ フラグメント、 $F d$ フラグメント、 $s c F v$ フラグメント及び $s c F a b$ フラグメントである。例えば、本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーは、ライブラリーの抗体メンバーが $F a b$ の $F d b$ ライブラリーである。

【0021】

本明細書では、可変の軽 ($V L$) 鎖をコードする複数のアドレス可能な核酸分子を含有する核酸分子のライブラリーを含む。こうしたライブラリーにおいて、各 $V L$ 鎖は、インフレームで連結される V_{κ} 及び J_{κ} ヒト生殖細胞系セグメント又は V_{λ} 及び J_{λ} ヒト生殖細胞系セグメントを含有する核酸分子によってコードされ、それによって、各アドレス内の核酸分子は同じで、他の全てのアドレスの核酸分子とは異なる。各核酸メンバーは、 V_{κ} セグメントが J_{κ} セグメントへ 5' で、又は V_{λ} セグメントが J_{λ} セグメントへ 5' で、 $V L$ 鎖をコードする核酸分子の V_{κ} 及び J_{κ} 又は V_{λ} 及び J_{λ} 生殖細胞系セグメントが連結されるよう生殖細胞系セグメントの組合せから形成される。ライブラリーは、生殖細胞系セグメントの全ての組合せの全置換を含み得る複数の核酸メンバーを含む。いくつかの例を挙げると、複数の核酸メンバーは、 $V H$ 鎖をコードする複数の核酸分子を生成するため、一部の生殖細胞系 V_{κ} セグメントが、全て又は一部の J_{κ} セグメントと連結されるよう一部の全生殖細胞系セグメント、或いは全ての又は一部の生殖細胞系 V_{λ} セグメントが、全て又は一部の生殖細胞系 J_{λ} セグメントに連結されるよう、一部の全生殖細胞系セグメントを含む。

【0022】

本明細書で提供される $V L$ 核酸ライブラリーにおいて、 $V L$ 鎖をコードされた核酸分子は、ヒト V_{κ} 生殖細胞系セグメント及び J_{κ} 生殖細胞系セグメントを接合することにより組合わされる再編成の核酸配列によって生成される。 V_{κ} は、 $I G K V 1$ 、 $I G K V 2$ 、 $I G K V 3$ 、 $I G K V 4$ 、 $I G K V 5$ 又は $I G K V 6$ 並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：286-355 及び 868 のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供されるライブラリーの核酸分子メンバーで含有される V_{κ} 生殖細胞系セ

10

20

30

40

50

グメントに含まれるのは、 V_{κ} が、 V_L 鎖のリーディングフレームを維持するため、 V_L をコードする核酸分子の $V-J$ 結合部で挿入又は欠失される 1 つ又はそれ以上のヌクレオチドを有するいずれかである。例えば、 V_{κ} ヌクレオチド配列の 3' 末端で 1 つ又はそれ以上のヌクレオチドが欠失される。他の例において、1 つ又はそれ以上のヌクレオチドは、 V_{κ} 及び J_{κ} 生殖細胞セグメント間でヌクレオチドを追加するため、 V_{κ} ヌクレオチド配列の 3' 末端で挿入される。ヌクレオチドは、特に、グアニン (G) であるいずれかのヌクレオチドであり得る。 J_{κ} 生殖細胞系セグメントは、 $I G K J 1$ 、 $I G K J 2$ 、 $I G K J 3$ 、 $I G K J 4$ 及び $I G K J 5$ 並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：356-364 のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供されるライブラリーの核酸メンバーで含有される J_{κ} 生殖細胞系セグメントに含まれるのは、 J_{κ} が、 V_L 鎖のリーディングフレームを維持するため、 $V-J$ 結合部で挿入又は欠失される 1 つ又はそれ以上のヌクレオチドを有するいずれかである。挿入又は欠失は、一般的に、 J_{κ} のリーディングフレームを維持するため選択される。例えば、 J_{κ} の 5' 末端からの 1 つ又はそれ以上のヌクレオチドが欠失される。

【0023】

いくつかの例において、本明細書で提供される V_L 核酸ライブラリーは、 V_L 鎖をコードする核酸分子が、ヒト V_{λ} 生殖細胞系セグメント及び J_{λ} 生殖細胞系セグメントを結合することによって組合わされる再編成の核酸配列により生成される。 V_{λ} 生殖細胞系セグメントは、 $I G L V 1$ 、 $I G L V 2$ 、 $I G L V 3$ 、 $I G L V 4$ 、 $I G L V 5$ 、 $I G L V 6$ 、 $I G L V 7$ 、 $I G L V 8$ 、 $I G L V 9$ 、 $I G L V 10$ 及び $I G L V 11$ 並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：365-441 のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供されるライブラリーの核酸メンバーで含有される V_{λ} 生殖細胞系セグメントにおいて含まれるのは、 V_{λ} が、 V_L 鎖のリーディングフレームを維持するため、 V_L をコードする核酸分子の $V-J$ 結合部で挿入又は欠失される 1 つ又はそれ以上のヌクレオチドを有するいずれかである。例えば、1 つ又はそれ以上のヌクレオチドは、 V_{λ} ヌクレオチド配列の 3' 末端から欠失される。別の例において、1 つ又はそれ以上のヌクレオチドは、 V_{λ} と J_{λ} の間でヌクレオチドを追加するため、 V_{λ} ヌクレオチド配列の 3' 末端で挿入される。ヌクレオチドは、特に、グアニン (G) であるいずれかのヌクレオチドであり得る。 J_{λ} 生殖細胞系セグメントは、 $I G L J 1$ 、 $I G L J 2$ 、 $I G L J 3$ 、 $I G L J 4$ 、 $I G L J 5$ 、 $I G L J 6$ 及び $I G L J 7$ 並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：442-451 のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供されるライブラリーの核酸メンバーで含有される J_{λ} 生殖細胞系セグメントにおいては、 J_{λ} が、 V_L 鎖のリーディングフレームを維持するため、 V_L をコードする核酸分子の $V-J$ 結合部で挿入又は欠失される 1 つ又はそれ以上のヌクレオチドを有するいずれかである。挿入又は欠失は、一般的に、 J_{λ} のリーディングフレームを維持するため選択される。例えば、 J_{λ} の 5' 末端からヌクレオチドは欠失される。

【0024】

本明細書で提供されるライブラリーの V_L 鎖をコードする複数の核酸分子のいずれかは、配列の類似性又は相違性、遺伝子ファミリー、長さ、構成、CDR 長さ又は構成、種類、機能性、特異性、群又は亜群に基づいて選択される一部の生殖細胞系セグメントから生成される。例えば、 V_L 鎖をコードする複数の核酸分子は、CDR に基づいて選択される一部の生殖細胞系セグメントから生成され、前記 CDR は CDR 3 である。別の例において、 V_L 鎖をコードする複数の核酸分子は、遺伝子ファミリーに基づいて選択され、それによって、各々の V_{κ} 及び／又は J_{κ} 或いは V_{λ} 及び／又は J_{λ} 遺伝子ファミリーから 1 つの生殖細胞系セグメントが選択され、或いは一部の V_{κ} 及び／又は J_{κ} 或いは V_{λ} 及び／又は J_{λ} 遺伝子ファミリーから 1 つの生殖細胞系セグメントが選択される。こうした例において、 V_{κ} 生殖細胞系セグメントは、 $I G K V 1-12$ 、 $I G K V 1-12$ 、 $I G K V 1-16$ 、 $I G K V 1-17$ 、 $I G K V 1-27$ 、 $I G K V 1-33$ 、 $I G K V 1-37$ 、 $I G K V 1-39$ 、 $I G K V 1-5$ 、 $I G K V 1-6$ 、 $I G K V 1-8$ 、 $I G K V 1-9$ 、 $I G K V 1-N L 1$ 、 $I G K V 1/O R 2$ 、 $I G K V 1 D-12$ 、 $I G K V 1 D-$

10

20

30

40

50

13、IGKV1D-16、IGKV1-D-17、IGKV1D-33、IGKV1D-37、IGKV1D-39、IGKV1D-42、IGKV1D-43、IGKV1D-8、IGKV2-24、IGKV2-28、IGKV2-29、IGKV2-30、IGKV2-30、IGKV2-40、IGKV2D-24、IGKV2D-26、IGKV2D-28、IGKV2D-29、IGKV2-D-30、IGKV2D-40、IGKV3-11、IGKV3-15、IGKV3-20、IGKV3-7、IGKV3-NL1、IGV3-NL2、IGKV3-NL3、IGKV3-NL4、IGKV3-NL5、IGKV3/OR2-268、IGKV3D-11、IGKV3D-15、IGKV3D-20、IGKV3D-7、IGKV4-1、IGKV5-2、IGKV6-21、IGKV6D-21、IGKV6D-41、又はIGKV1-39遺伝子ファミリーから1つ又はそれ以上の生殖細胞系セグメントのいずれかを含み得、J_κ生殖細胞系セグメントは、IGKJ1、IGKJ2、IGKJ3、IGKJ4及びIGKJ5遺伝子ファミリーから1つ又はそれ以上の生殖細胞系セグメントのいずれかを含み得、V_λ生殖細胞系セグメントは、IGLV1-36、IGLV1-40、IGLV1-41、IGLV1-44、IGLV1-47、IGLV1-50、IGLV1-51、IGLV10-54、IGLV11-55、IGLV2-11、IGLV2-14、IGLV2-18、IGLV2-23、IGLV2-33、IGLV2-8、IGLV3-1、IGLV3-10、IGLV3-12、IGLV3-16、IGLV3-19、IGLV3-21、IGLV3-22、IGLV3-25、IGLV3-27、IGLV3-32、IGLV3-9、IGLV4-3、IGLV4-60、IGLV4-69、IGLV5-37、IGLV5-39、IGLV5-45、IGLV5-8、IGLV5-52、IGLV6-57、IGLV7-43、IGLV7-46、IGLV8-61、IGLV8-61及びIGLV9-49遺伝子ファミリーから1つ又はそれ以上の生殖細胞系セグメントを含み得、並びに/或いはJ_λ生殖細胞系セグメントは、IGLJ1、IGLJ2、IGLJ4、IGLJ5、IGLJ6及びIGLJ7遺伝子ファミリーから1つ又はそれ以上の生殖細胞系セグメントを含み得る。

【0025】

本明細書で提供されるVL鎖をコードする全ての核酸ライブラリーにおいて、VL鎖をコードする核酸分子は、停止コドン及び/又は制限酵素部位を除去するため修飾されることが可能である。本明細書で提供されるライブラリーの核酸分子の例は、配列識別番号：1411-1422、1424-1439及び1441-1471のいずれか或いはその一部を含む。

【0026】

本明細書では、可変軽(VH)鎖をコードする複数のアドレス可能な核酸分子を含有する核酸分子のライブラリーを含む。こうしたライブラリーにおいて、各VH鎖は、インフレームで連結されるV_H、D_H及びJ_Hヒト生殖細胞系セグメントを含有する核酸分子によってコードされ、それによって、各アドレス内の核酸分子は同じで、他の全てのアドレスの核酸分子とは異なる。各核酸メンバーは、VH鎖をコードする核酸分子のV_H、D_H及びJ_Hヒト生殖細胞系セグメントが連結され、V_HセグメントがD_Hセグメントへ5'で、それはJ_Hセグメントへ5'であるよう生殖細胞系セグメントの組合せから形成される。ライブラリーは、生殖細胞系セグメントの全組合せの全ての置換を含有できる複数の核酸メンバーを含む。いくつかの例において、複数の核酸メンバーは、VH鎖をコードする複数の核酸分子を生成するため、一部の生殖細胞系V_Hセグメントが、全て及び一部の生殖細胞系D_Hセグメントと連結され、それは全て又は一部の生殖細胞系J_Hセグメントと連結されるよう、全生殖細胞系セグメントの一部を含む。

【0027】

本明細書で提供されるVH核酸ライブラリーにおいて、V_H鎖をコードする核酸分子は、ヒトV_H、D_H及びJ_H生殖細胞系セグメントを結合することによって組合わされる再編成の核酸配列により生成される。V_Hは、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、IGHV5、IGHV6及びIGHV7並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例え

ば、配列識別番号：10-238のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供されるライブラリーの核酸メンバーを含有するV_H生殖細胞系セグメントにおいて、VH鎖のリーディングフレームを維持するため、VHは、VHをコードする核酸分子のV-D結合部で追加又は除去される1つ又はそれ以上のヌクレオチドを有するいずれかを含む。例えば、V_Hヌクレオチド配列の3'末端で1つ又はそれ以上のヌクレオチドが欠失される。他の例において、1つ又はそれ以上のヌクレオチドは、V_H及びD_H生殖細胞系セグメント間でヌクレオチドを追加するため、V_Hヌクレオチド配列の3'末端で挿入又は追加される。ヌクレオチドは、特にグアニン（G）であるいずれかのヌクレオチドであり得る。D_H生殖細胞系セグメントは、IGHD1、IGHD2、IGHD3、IGHD4、IGHD5、IGHD6及びIGHD7並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：239-272のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供されるライブラリーの核酸メンバーで含有されるD_H生殖細胞系セグメントにおいては、D_Hが、VH鎖のリーディングフレームを維持するため、V-D及び／又はD-J結合部で挿入又は欠失される1つ又はそれ以上のヌクレオチドを有するいずれかを含む。ヌクレオチドの挿入又は欠失は、あらゆるヌクレオチドであり得るが、一般的に、D_Hの親水性を最大化するため選択される。例えば、D_Hの5'末端から1つ又はそれ以上のヌクレオチドが欠失される。他の例において、D_Hの3'末端からヌクレオチドが欠失される。更なる例において、D_HとJ_Hの間でヌクレオチドを追加するため、ヌクレオチドがD_H配列の3'末端で挿入される。ヌクレオチドはあらゆるヌクレオチドであり得るが、一般的に、グアニン（G）である。生殖細胞系セグメントは、IGHJ1、IGHJ2、IGHJ3、IGHJ4、IGHJ5及びIGHJ6並びに遺伝子及びその対立遺伝子で、例えば、配列識別番号：273-285のいずれかで示されるどれかである。本明細書で提供されるライブラリーの核酸メンバーで含有されるJ_H生殖細胞系セグメントにおいて、J_Hは、VH鎖のリーディングフレームを維持するため、D-J結合部に挿入又は欠失される1つ又はそれ以上のヌクレオチドを有するいずれかを含む。通常、ヌクレオチドの挿入又は欠失は、J_Hのリーディングフレームを維持するため選択される。例えば、J_Hの5'末端からの1つ又はそれ以上のヌクレオチドが欠失される。別の例において、J_Hの3'末端からの1つ又はそれ以上のヌクレオチドが欠失される。

【0028】

本明細書で提供されるライブラリーのVH鎖をコードする複数の核酸分子のいずれかは、配列の類似性又は相違性、遺伝子ファミリー、長さ、構成、CDR長さ又は構成、種類、機能性、特異性、群又は亜群に基づいて選択される一部の生殖細胞系セグメントから生成され得る。例えば、VH鎖をコードする複数の核酸分子は、CDRに基づいて選択される一部の生殖細胞系セグメントから生成され、前記CDRはCDR3である。別の例を挙げると、VH鎖をコードする複数の核酸分子は、遺伝子ファミリーに基づいて選択され、それによって各V_H、D_H及び／又はD_H遺伝子ファミリーから1つの生殖細胞系セグメントが選択され、若しくは一部のV_H、D_H及び／又はD_H遺伝子ファミリーから1つの生殖細胞系セグメントが選択される。こうした例において、V_H生殖細胞系セグメントは、IGHV1-18、IGHV1-2、IGHV1-24、IGHV1-3、IGHV1-45、IGHV1-46、IGHV1-58、IGHV1-69、IGHV1-8、IGHV2-26、IGHV2-5、IGHV2-70、IGHV3-11、IGHV3-13、IGHV3-15、IGHV3-16、IGHV3-20、IGHV3-21、IGHV3-23、IGHV3-30、IGHV3-33、IGHV3-35、IGHV3-38、IGHV3-43、IGHV3-48、IGHV3-49、IGHV3-53、IGHV3-64、IGHV3-66、IGHV3-7、IGHV3-72、IGHV3-73、IGHV3-74、IGHV3-9、IGHV4-28、IGHV4-31、IGHV4-34、IGHV4-39、IGHV4-4、IGHV4-59、IGHV4-61、IGHV5-51、IGHV6-1及びIGHV7-81遺伝子ファミリーから1つ又はそれ以上の生殖細胞系セグメントのいずれかを含み得、D_H生殖細胞系セグメントは、IGHD1-1、IGHD1-14、IGHD1-20、IGHD1-2

6、IGHD1-7、IGHD2-15、IGHD2-2、IGHD2-21、IGHD2-8、IGHD3-10、IGHD3-16、IGHD3-22、IGHD3-3、IGHD3-9、IGHD4-11、IGHD4-17、IGHD4-23、IGHD4-4、IGHD5-12、IGHD5-18、IGHD5-24、IGHD5-5、IGHD6-13、IGHD6-19、IGHD6-25、IGHD6-6及びIGHD7-27遺伝子ファミリーから1つ又はそれ以上の生殖細胞系セグメントのいずれかを含み得、並びに／或いはJ_H生殖細胞系セグメントは、IGHJ1、IGHJ2、IGHJ3、IGHJ4、IGHJ5及びIGHJ6遺伝子ファミリーから1つ又はそれ以上の生殖細胞系セグメントのいずれかを含み得る。

【0029】

10

本明細書で提供されるVH鎖をコードする全ての核酸ライブラリーにおいて、VH鎖をコードする核酸分子は、停止コドン及び／又は制限酵素部位を除去するため修飾され得る。本明細書で提供されるライブラリーの核酸分子の例は、配列識別番号：1059-1410のいずれか又はその一部を含む。

【0030】

本明細書では、可変軽(VL)鎖又は可変重(VH)鎖をコードする上記核酸分子のいずれかを含有するアドレス可能なベクターのライブラリーも提供する。また、本明細書では、ライブラリーの各細胞が、上記の異なるベクターのいずれかを含む、アドレス可能な細胞も含む。

【0031】

20

本明細書では、可変軽(VL)鎖をコードする複数のアドレス可能な核酸分子及び可変重(VH)鎖をコードする複数のアドレス可能な核酸分子を含有する核酸分子のライブラリーを含む(対を成す核酸ライブラリー)。こうしたライブラリーにおいて、各VL鎖は、インフレイムで連結されるV_K及びJ_Kヒト生殖細胞系セグメント或いはV_L及びJ_L生殖細胞系セグメントを含有する核酸分子によってコードされ、並びに各VH鎖は、V_H、D_H、及びJ_Hヒト生殖細胞系セグメントを含有する核酸分子によってコードされる。VL鎖をコードする核酸分子の得られた核酸メンバーは、本明細書で提供されるいずれかであり得、VH鎖をコードする核酸分子は、本明細書で提供されるいずれかであり得る。こうしたアドレス可能なライブラリーにおいて、各位置で対を成す核酸分子が異なるなど、各アドレス内のVH核酸分子及びVL核酸分子の組合せが、他の全てのアドレスにおける核酸分子の組合せと異なるよう、各位置は、VH鎖をコードする核酸分子及びVL鎖をコードする核酸分子を含む。

30

【0032】

本明細書では、ヒト組合せ抗体ライブラリーを生成する方法を含む。前記方法は、a) VH鎖又はその部分をコードする核酸分子の配列を生成するため、V_H、D_H及びJ_Hヒト生殖細胞系セグメント又はその部分をインフレイムで組合わせることと、b) VL鎖又はその部分をコードする核酸分子の配列を生成するため、V_K及びJ_Kヒト生殖細胞系セグメント又はその部分、或いはV_L及びJ_L生殖細胞系セグメント又はその部分をインフレイムで組合わせることとの段階を含む。本明細書で提供される方法において、段階a)及びb)におけるV_H、D_H、J_H、V_K、J_K、V_L又はJ_Lの各部分は、十分な抗原結合部位を形成するVH又はVL或いはその部分を含有する抗体又はその部分を産生するのに十分である。前記方法において、段階a)及びb)は、複数の異なる核酸分子の配列を生成するために数回繰り返される。核酸分子は、2つのライブラリーを産生するため合成され、それによって、第一のライブラリーは、VH鎖又はその部分をコードする核酸分子を含み、第二のライブラリーはVL鎖又はその部分をコードする核酸分子を含む。前記方法において、第一のライブラリー及び第二のライブラリーからの核酸分子は、細胞に導入される(例えば、同時形質転換によってなどと共に)。核酸を細胞へ導入する段階は、第一のライブラリー及び第二のライブラリーから対を成す異なる核酸分子で数回繰り返し、結果的に、核酸分子が、他のあらゆる細胞からVH鎖及びVL鎖の様々な組合せをコードするよう、VH鎖をコードする核酸分子並びにVL鎖をコードする核酸分子を含む。細

40

50

胞は、各細胞で抗体又はその部分を発現するよう成長させ、それによって複数の抗体又はその部分を産生する。

産生された複数の抗体又はその部分は、V_H又はV_L或いはその十分な部分を含有し、抗原結合部位を形成して、抗体又はその部分は、ライブラリーの他の全ての抗体又はその部分のものと異なる。

【0033】

本明細書で提供される方法によって産生されるヒト組合せライブラリーは、アドレス可能なライブラリーとして提供され得る。こうした方法において、様々な各段階は、前記方法の段階を通して、生殖細胞系セグメントの同一性、組み換えられた核酸配列及び／或いは産生された抗体又はその部分が、それらのアドレスによってわかるよう、アドレス指定された構成で実行することが可能である。例えば、合成された核酸は、個々にアドレス指定され、それによって、第一のアドレス指定された核酸ライブラリー及び第二のアドレス指定された核酸ライブラリーを生成する。核酸分子は、アドレス指定された細胞に導入することが可能で、各位置は、細胞のアドレス指定されたライブラリーの他の全ての細胞からV_H及びV_Lの様々な組合せをコードする核酸分子を含む細胞を含有する。抗体の発現において、アドレス指定された抗体が産生され、それによって各位置は、抗原結合部位を形成するのに十分なV_H鎖及びV_L鎖又はその部分を含有する抗体を含む。各位置の抗体又はその部分は同じで、他の各位置及び他の全ての位置のものとは異なる。こうして、抗体又はその部分の同一性は、そのアドレスによってわかる。

【0034】

本明細書で提供されるヒト組合せ抗体ライブラリーを生成する方法において、段階a)で、V_H鎖をコードする核酸分子のV_H、D_H及びJ_H生殖細胞系セグメント又はその部分は、V_HセグメントがD_Hセグメントへ5'で、それはJ_Hセグメントへ5'であるよう組合わされ、並びに段階b)で、V_L鎖をコードする核酸分子のV_κ、及びJ_κ又はV_λ及びJ_λ生殖細胞系セグメント又はその部分は、V_κセグメントがJ_κセグメントへ5'で、或いはV_λセグメントがJ_λセグメントへ5'であるよう連結される。段階a)及び／又はb)は、手作業で行うことが可能で、又はヒト生殖細胞系セグメントを組み合わせる方法を実行するアルゴリズムに基づいたコンピューター読み込み可能な指示を実行することができる若しくは実行するようプログラムされたコンピューター又はコンピューターシステムなど、コンピューターによって実行することが可能である。

【0035】

ヒト組合せ抗体ライブラリーの生成に対し本明細書で提供される方法において、段階a)は、V_H、D_H及びJ_H生殖細胞系セグメント又はその部分を選択することと、D_H生殖細胞系セグメントの親水性を最大化するため1つ又はそれ以上のヌクレオチドの挿入又は欠失によってV_H及び／又はD_H生殖細胞系セグメントの生殖細胞系配列を修飾することによりV-D結合部を生成することと、J_Hのリーディングフレームを維持するため、1つ又はそれ以上のヌクレオチドの挿入又は欠失によりD_H及び／又はJ_H生殖細胞系セグメントの生殖細胞系配列を修飾することによってD-J結合部を生成することと、並びにV_H鎖をコードする核酸分子の配列を生成するため、得られたV_H、D_H及びJ_Hを組み合わせることの段階を含む。こうした方法において、V-D結合部は、D_H生殖細胞系セグメントの5'末端から1つ又はそれ以上のヌクレオチド、例えば、1つのヌクレオチドの欠失によって生成され得る。別の例において、V-D結合部は、V_H生殖細胞系セグメントの3'末端から1つ又はそれ以上のヌクレオチドを欠失することによって生成され得る。更なる例において、V-D結合部は、D_H生殖細胞系セグメントの5'末端で1つ又はそれ以上のヌクレオチドを挿入することによって生成され得る。例えば、挿入又は追加されたヌクレオチド又は複数のヌクレオチドは、あらゆるヌクレオチドであり得、特にグアニン(G)である。更に、D-J結合部は、J_Hの5'末端から1つ又はそれ以上のヌクレオチドの欠失によって生成され得る。別の例において、D-J結合部は、D_H生殖細胞系セグメントの3'末端からヌクレオチドを挿入することにより生成される。挿入又は追加されるヌクレオチド又は複数のヌクレオチドは、あらゆるヌクレオチドであり得

、特にグアニン（G）である。

【0036】

ヒト組合わせ抗体ライブラリーの生成に対し本明細書で提供される方法において、段階b)は、 V_{κ} 及び J_{κ} 又は V_{λ} 及び J_{λ} 生殖細胞系セグメント又はその部分を選択することと、 J_{κ} 、のリーディングフレームを維持するため、1つ又はそれ以上のヌクレオチドの挿入又は欠失によって V_{κ} 又は J_{κ} 生殖細胞系配列を修飾することにより、又は J_{λ} のリーディングフレームを維持するため、1つ又はそれ以上のヌクレオチドの挿入又は欠失により V_{λ} 又は J_{λ} の生殖細胞系配列を修飾することによりV-J結合部を生成することと、並びにVL鎖をコードする核酸分子の配列を生成するため、得られた V_{κ} 及び J_{κ} 又は V_{λ} 及び J_{λ} を組合わせることとの段階を含む。こうした方法において、V-J結合部は、例えば、 J_{κ} 及び J_{λ} 生殖細胞系セグメントの5'末端から1つ又はそれ以上のヌクレオチド、例えば、1つのヌクレオチドの欠失によって生成され得る。別の例において、V-J結合部は、 V_{κ} 又は V_{λ} 生殖細胞系セグメントの3'末端から1つ又はそれ以上のヌクレオチドを欠失することにより生成され得る。更なる例を挙げると、V-J結合部は、 J_{κ} 又は J_{λ} 生殖細胞系セグメントの5'末端で1つ又はそれ以上のヌクレオチドを挿入することにより生成され得る。例えば、挿入された又は追加されたヌクレオチド又は複数のヌクレオチドは、あらゆるヌクレオチドであり、特にグアニン（G）である。

10

【0037】

本明細書で提供される組合わせライブラリーを生成する方法において、段階a)及びb)を数回繰り返す。段階a)を数回繰り返すことは、様々な V_H 生殖細胞系セグメントのN1（第1数など）を選択することと、様々な D_H 生殖細胞系セグメントのN2（第2数など）を選択することと、及び様々な J_H 配列のN3（第3数など）を選択することとを含む。N1、N2及びN3の数は同じ又は異なり得、全ての個々の生殖細胞系セグメント又はその一部を含み得る。一般的に、N1、N2及びN3は、それぞれ、 V_H 、 D_H 又は J_H 生殖細胞系セグメントの全て又は一部であり得る生殖細胞系セグメントの数である。段階a)を数回繰り返す方法において、 V_H 、 D_H 及び J_H 組合わせの可能な全ての組み合わせは、VL鎖をコードする $N1 \times N2 \times N3$ の様々な核酸配列を生成するため構成される。

20

【0038】

例えば、本明細書で提供されるヒト組合わせ抗体ライブラリーを生成する方法において、 V_H 生殖細胞系セグメント（N1の異なる V_H 生殖細胞系セグメントを含む）は、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、IGHV5、IGHV6又はIGHV7の全て又はその一部並びに遺伝子及びその対立遺伝子、例えば、配列識別番号10-238のいずれかで示される V_H 生殖細胞系セグメントから選択され得る。 D_H 生殖細胞系セグメントは、全て又は一部のIGHD1、IGHD2、IGHD3、IGHD4、IGHD5、IGHD6又はIGHD7並びに遺伝子及びその対立遺伝子、例えば、配列識別番号：239-272のいずれかで示される D_H 生殖細胞系セグメントから選択され得る。 J_H 生殖細胞系セグメントは、全て又は一部のIGHJ1、IGHJ2、IGHJ3、IGHJ4、IGHJ5又はIGHJ6並びに遺伝子及びその対立遺伝子、例えば、配列識別番号：273-285のいずれかで示される J_H 生殖細胞系セグメントから選択され得る。

30

40

【0039】

上記の例のいずれかにおいて、前記方法は、段階a)で、配列の類似性又は相異性、遺伝子ファミリー、長さ、構成、CDR長さ又は構成、種類、機能性、特異性、群又は亜群に基づいて一部の生殖細胞系セグメントを選択することを含み得る。例えば、一部の生殖細胞系セグメントは、遺伝子ファミリーに基づいて選択し得る。前記方法において、各々の V_H 、 D_H 及び／又は J_H 遺伝子ファミリーから1つの生殖細胞系セグメントが選択され、或いは一部の V_H 、 D_H 及び／又は J_H 遺伝子ファミリーから1つの生殖細胞系セグメントが選択されるよう、生殖細胞系セグメントが選択され得る。 V_H 遺伝子ファミリーは、遺伝子及びその対立遺伝子を含むIGHV1-18、IGHV1-2、IGHV1-

50

24、IGHV1-3、IGHV1-45、IGHV1-46、IGHV1-58、IGHV1-69、IGHV1-8、IGHV2-26、IGHV2-5、IGHV2-70、IGHV3-11、IGHV3-13、IGHV3-15、IGHV3-16、IGHV3-20、IGHV3-21、IGHV3-23、IGHV3-30、IGHV3-33、IGHV3-35、IGHV3-38、IGHV3-43、IGHV3-48、IGHV3-49、IGHV3-53、IGHV3-64、IGHV3-66、IGHV3-7、IGHV3-72、IGHV3-73、IGHV3-74、IGHV3-9、IGHV4-28、IGHV4-31、IGHV4-34、IGHV4-39、IGHV4-4、IGHV4-59、IGHV4-61、IGHV5-51、IGHV6-1及びIGHV7-81遺伝子ファミリーを含むが、それらに制限されるものではない。D_H遺伝子ファミリーは、遺伝子及びその対立遺伝子を含むIGHD1-1、IGHD1-14、IGHD1-20、IGHD1-26、IGHD1-7、IGHD2-15、IGHD2-2、IGHD2-21、IGHD2-8、IGHD3-10、IGHD3-16、IGHD3-22、IGHD3-3、IGHD3-9、IGHD4-11、IGHD4-17、IGHD4-23、IGHD4-4、IGHD5-12、IGHD5-18、IGHD5-24、IGHD5-5、IGHD6-13、IGHD6-19、IGHD6-25、IGHD6-6及びIGHD7-27遺伝子ファミリーを含むが、それらに制限されるものではない。J_H遺伝子ファミリーは、遺伝子及びその対立遺伝子を含むIGHJ1、IGHJ2、IGHJ3、IGHJ4、IGHJ5及びIGHJ6遺伝子ファミリーを含むが、それらに制限されるものではない。

10

20

【0040】

本明細書で提供される組合わせライブラリーを生成する方法において、段階a)及びb)を数回繰り返す。段階b)を数回繰り返すことは、異なるV_λ生殖細胞系セグメントのN1(第1数など)を選択すること及び異なるJ_λ生殖細胞系セグメントのN2(第2数など)を選択し、或いは異なるV_κ生殖細胞系セグメントのN3(第3数など)を選択して及び異なるJ_κ生殖細胞系セグメントのN4(第4数など)を選択することを含む。N1、N2、N3及びN4の数は同じ又は異なり得、並びにそれぞれの全ての生殖細胞系セグメント又はその一部を含み得る。

一般的に、N1、N2、N3及びN4は、それぞれ、全て又は一部のV_λ、J_λ、V_κ、J_κ生殖細胞系セグメントであり得る生殖細胞系セグメントの数である。段階b)を数回繰り返す方法において、V_λ、J_λ、V_κ、J_κの組合わせの可能な全ての組合わせは、VL鎖をコードするN1 x N2又はN3 x N4の異なる核酸配列を生成するため構成される。

30

【0041】

例えば、本明細書で提供されるヒト組合わせ抗体ライブラリーを生成する方法において、V_λ生殖細胞系セグメント(N1の異なるV_λ生殖細胞系セグメントを含む)は、全て又は一部のIGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV4、IGLV5、IGLV6、IGLV7、IGLV8、IGLV9、IGLV10及びIGLV11並びに遺伝子及びその対立遺伝子、例えば、配列識別番号：365-441のいずれかで示されるV_λ生殖細胞系セグメントから選択され得る。J_λ生殖細胞系セグメントは、全て又は一部のIGLJ1、IGLJ2、IGLJ3、IGLJ4、IGLJ5、IGLJ6及びIGLJ7並びに遺伝子及びその対立遺伝子、例えば、配列識別番号：442-451のいずれかで示されるJ_λ生殖細胞系セグメントから選択され得る。V_κ生殖細胞系セグメントは、全て又は一部のIGKV1、IGKV2、IGKV3、IGKV4、IGKV5及びIGKV6並びに遺伝子及びその対立遺伝子、例えば、配列識別番号：286-355及び868のいずれかで示されるV_κ生殖細胞系セグメントから選択され得る。J_κ生殖細胞系セグメントは、全て又は一部のIGKJ1、IGKJ2、IGKJ3、IGKJ4及びIGKJ5並びに遺伝子及びその対立遺伝子、例えば、配列識別番号：356-364のいずれかで示されるJ_κ生殖細胞系セグメントから選択され得る。

40

【0042】

50

上記の例のいずれかにおいて、前記方法は、段階b)において、配列の類似性又は相違性、遺伝子ファミリー、長さ、構成、CDR長さ又は構成、種類、機能性、特異性、群又は亜群に基づいて一部の生殖細胞系セグメントを選択することを含み得る。例えば、一部の生殖細胞系セグメントは、遺伝子ファミリーに基づいて選択され得る。前記方法において、各々の V_{κ} 及び／又は J_{κ} 或いは V_{λ} え及び／又は J_{λ} 遺伝子ファミリーから1つの生殖細胞系セグメントが選択され、或いは一部の V_{κ} 及び／又は J_{κ} 或いは V_{λ} 及び／又は J_{λ} 遺伝子ファミリーから1つの生殖細胞系セグメントが選択されるよう、生殖細胞系セグメントは選択され得る。 V_{κ} 遺伝子ファミリーは、遺伝子及びその対立遺伝子を含む I G K V 1-12、I G K V 1-12、I G K V 1-16、I G K V 1-17、I G K V 1-27、I G K V 1-33、I G K V 1-37、I G K V 1-39、I G K V 1-5、I G K V 1-6、I G K V 1-8、I G K V 1-9、I G K V 1-NL1、I G K V 1/OR2、I G K V 1D-12、I G K V 1D-13、I G K V 1D-16、I G K V 1D-17、I G K V 1D-33、I G K V 1D-37、I G K V 1D-39、I G K V 1D-42、I G K V 1D-43、I G K V 1D-8、I G K V 2-24、I G K V 2-28、I G K V 2-29、I G K V 2-30、I G K V 2-30、I G K V 2-40、I G K V 2D-24、I G K V 2D-26、I G K V 2D-28、I G K V 2D-29、I G K V 2D-30、I G K V 2D-40、I G K V 3-11、I G K V 3-15、I G K V 3-20、I G K V 3-7、I G K V 3-NL1、I G V 3-NL2、I G K V 3-NL3、I G K V 3-NL4、I G K V 3-NL5、I G K V 3/OR2-268、I G K V 3D-11、I G K V 3D-15、I G K V 3D-20、I G K V 3D-7、I G K V 4-1、I G K V 5-2、I G K V 6-21、I G K V 6D-21、I G K V 6D-41及びI G K V 1-39遺伝子ファミリーを含むが、それらに制限されるものではない。 V_{λ} 遺伝子ファミリーは、遺伝子及びその対立遺伝子を含む I G L V 1-36、I G L V 1-40、I G L V 1-41、I G L V 1-44、I G L V 1-47、I G L V 1-50、I G L V 1-51、I G L V 10-54、I G L V 11-55、I G L V 2-11、I G L V 2-14、I G L V 2-18、I G L V 2-23、I G L V 2-33、I G L V 2-8、I G L V 3-1、I G L V 3-10、I G L V 3-12、I G L V 3-16、I G L V 3-19、I G L V 3-21、I G L V 3-22、I G L V 3-25、I G L V 3-27、I G L V 3-32、I G L V 3-9、I G L V 4-3、I G L V 4-60、I G L V 4-69、I G L V 5-37、I G L V 5-39、I G L V 5-45、I G L V 5-8、I G L V 5-52、I G L V 6-57、I G L V 7-43、I G L V 7-46、I G L V 8-61、I G L V 8-61及びI G L V 9-49遺伝子ファミリーを含むが、それらに制限されるものではない。

J_{λ} 遺伝子ファミリーは、遺伝子及びその対立遺伝子を含む I G L J 1、I G L J 2、I G L J 4、I G L J 5、I G L J 6及びI G L J 7遺伝子ファミリーを含むが、それらに制限されるものではない。

【0043】

ヒト組合わせ抗体ライブラリーを生成する上記の方法のいずれかにおいて、生殖細胞系セグメントは、ユーザ作成のデータベースで含まれ得、例えば、こうした配列に便利にアクセスできる。前記方法の実行において、データベースの J_H 、 J_{κ} 及び J_{λ} 生殖細胞系セグメントの配列は、それらの的確なリーディングフレームで示される（例えば、表13で示されるなど）。

【0044】

本明細書で提供される方法は、 V_H 鎖又はその部分をコードする核酸分子を修飾すること及び／又は V_L 鎖又はその部分をコードする核酸配列を修飾することの段階a)及び／又はb)後の段階を更に含み得る。例えば、核酸配列は、あらゆる内部停止コドンを除くことにより修飾されることができる。一般的に、停止コドンの修飾は、核酸配列へ1つ又は2つのヌクレオチドのみを変えることにより行う。停止コドンに対するコドントリプレットは、アミノ酸をコードする他の全てのコドントリプレットに変えることが可能である。例えば、停止コドンTAAは、TATに修飾することができ、停止コドンTAGは

10

20

30

40

50

、T A Tに修飾することができ、停止コドンT G Aは、T C Aに修飾することが可能である。別の例において、核酸配列は、あらゆる内部制限部位を除去することによって修飾され得る。制限酵素によって識別されるヌクレオチドは、目的の制限酵素によって識別されない配列と同様の長さの他の全てのヌクレオチド配列に修飾され得る（後続のクローニング段階で使用されるものなど）。一般的に、1つ又は2つヌクレオチドのみを変える。通常、制限部位の修飾は、大腸菌におけるコドンの使用を最大化するため行われる。

【0045】

本明細書で提供されるヒト組合せ抗体ライブラリーを生成する方法において、V H鎖をコードする複数の核酸配列は、配列識別番号：1 0 5 9－1 4 1 0のいずれか又はその一部で示されるどれかを含むが、それらに制限されるわけではない。V L鎖をコードする複数の核酸配列は、配列識別番号：1 4 1 1－1 4 2 2、1 4 2 4－1 4 3 9及び1 4 4 1－1 4 7 1のいずれか又はその一部で示されるどれかを含むが、それらに制限されるわけではない。

10

【0046】

ヒト組合せ抗体ライブラリーを生成する本明細書で提供される方法のいずれかにおいて、V H鎖をコードする複数の核酸配列及び／又はV L鎖をコードする複数の核酸配列を位置づけできる。例えば、前記配列は、配列の類似性に基づいて位置づけできる（配列アライメント或いは当業者に周知の及び本明細書に記載の他の方法によって実行など）。V H鎖をコードする複数の異なる核酸分子の間で及びその中での配列類似性、並びに／或いはV L鎖をコードする複数の異なる核酸分子の間で及びその中での配列類似性を決定できる。V H鎖及び／又はV L鎖をコードする一部の核酸配列は、選択された配列が、最も類似する配列又は選択された他の配列と最も異なる配列を含むよう選択され得る（例えば、合成及び後続の発現に対し）。

20

【0047】

組合せ抗体ライブラリーを生成するため本明細書で提供される方法において、アドレス指定されたライブラリーの合成された核酸配列は、ベクターで含有される。従って、V H鎖をコードする核酸配列を含む第一のベクターライブラリーからのベクター及びV L鎖をコードする核酸配列を含む第二のベクターライブラリーからのベクターは、ライブラリーの抗体メンバーの生成及び産生に対し、アドレス指定された細胞に導入される。前記ベクターは、重鎖及び軽鎖の会合を可能にするのに十分な定常領域の全て又は部分を更に含むことが可能である。例えば、前記ベクターは、得られたコードされる抗体がF a bであるよう、C_{H1}及びC_Lを含み得る。本明細書で提供される方法において、細胞は、原核生物の細胞又は真核生物の細胞を含む。例えば、細胞は、大腸菌細胞を含む。本明細書で提供される組合せ抗体ライブラリーを生成する方法において、アドレス指定される細胞は、空間アレイで配列することが可能である。空間アレイは、例えば、細胞のアドレス指定されたライブラリーで他の全ての細胞と比較し、前記プレートの各個々の位置が、V H及びV Lの異なる組合せをコードする核酸分子を含む細胞に対応するよう、マルチウェルプレートを含む。

30

【0048】

本明細書で提供される方法で発現される抗体及びその部分は、抗原結合部位を形成するのに十分な完全長抗体或いはフラグメント又はその部分を含む。例えば、発現される抗体はF a bである。本明細書で提供される方法は、更に、抗体又はその部分を精製する段階を含むことができる。ライブラリーの抗体又はその部分は、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の純度のものを含む。従って、アドレス可能なライブラリーは、精製された抗体又はその部分がアドレス指定されるよう、精製される抗体メンバーを含み、各アドレス内の抗体は、同じ抗体で、ライブラリーの他の全てのアドレスの他の全ての抗体とは異なる。

40

【0049】

また、本明細書で提供されるのは、組合せ抗体ライブラリーを生成する本明細書で提供される方法により生成されるアドレス可能な組合せ抗体ライブラリーである。こうした抗

50

体ライブラリーは、配列識別番号：1475-836のいずれかから選択されるアミノ酸配列を有するVH鎖、及び配列識別番号：1827-1838、1840-1855及び1857-1888のいずれかから選択されるアミノ酸配列を有するVL鎖を各々含有するメンバーを含む。

【0050】

本明細書では、標的タンパク質に結合する抗体又はその部分を同定し、及び／又は標的タンパク質の活性を修飾するため、結合又は標的タンパク質に対する活性に対し、ヒト組合せ抗体ライブラリーをスクリーニングする方法を提供している。こうした方法において、ヒト組合せ抗体ライブラリーが提供される。前記ライブラリーは、本明細書で提供されるあらゆるヒト組合せ抗体ライブラリー、又は本明細書で提供される方法で産生されるあらゆるヒト組合せ抗体ライブラリーを含む。こうした方法において、ライブラリーの抗体又はその部分は、標的タンパク質と接触し、抗体又はその部分と標的タンパク質との結合及び／又はライブラリーの抗体又はその部分による機能的活性の修飾を評価する。標的タンパク質に結合し、及び／又は標的タンパク質の活性を修飾する抗体またはその部分を同定し、同定された抗体又はその部分を「HIT」として示す。こうした方法において、例えば、ヒト組合せ抗体ライブラリーは、「HIT」の同定がそのアドレスによってわかるよう、アドレス可能なライブラリーであり、アドレス可能なアレイで接触を行う。例えば、スクリーニングは、マイクロウェルプレートなどの空間アレイで行う。

【0051】

本明細書で提供されるスクリーニング法において、標的タンパク質は、膜結合性タンパク質、細胞表面受容体(CSR)又はCSRリガンドである。膜結合性タンパク質又はCSRは、サイトカイン受容体、受容体キナーゼ、受容体ホスファターゼ、細胞間相互作用に関与する受容体、又は細胞接着分子を含むが、それらに制限されるものではない。例えば、標的タンパク質は、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、癌細胞表皮増殖因子受容体(EGFR)、Erbb-2、Erbb-3、IGF-R1、C-Met、TNF-R1、TNF-R2、BTLA、HVEM、LT-βR、CD20、CD3、CD25、NOTCH、DLL4、G-CSF-R、GM-CSF-R、EPO-R、カドヘリン、インテグリン、CD52及びCD44、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PIGF、EGF、HGF、TNF-α、LIGHT、リンフォトキシン(LT)、IgE、G-CSF、GM-CSF及びEPOを含むが、それらに制限されるものではない。

【0052】

いくつかの例において、標的タンパク質への抗体又はその部分の結合を評価する。他の例では、抗体又はその部分により標的タンパク質の機能的活性の調節を評価する。機能的活性は、細胞増殖、リンパ種のアポトーシス、走化性、癌細胞の浸潤、マトリゲル、内皮増殖、管形成及びシグナル伝達を含むが、それらに制限されるものではない。

【0053】

本明細書で提供されるスクリーニング法において、結合は、細胞で評価することが可能で、及び／又は機能的活性は細胞ベースの活性で評価できる。こうした例において、細胞は、一般的に、膜結合又は細胞外受容体、リガンド若しくは接着タンパク質としてそれらの表面上で、標的タンパク質を発現する。例えば、細胞は、一時的又は安定的に標的タンパク質をコードする核酸分子で発現することができる。

【0054】

本明細書では、「HIT」を同定した後に含むスクリーニング法を提供し、例えば、上記で提供されるスクリーニング法の前回の反復において、第二のライブラリーの組合せ抗体ライブラリーを提供する。こうした例において、第二の組合せ抗体ライブラリーは、同定された「HIT」に基づいている。例えば、同定されたHITの生殖細胞系セグメントとの配列類似性と関連するV_H、D_H及びJ_Hヒト生殖細胞系セグメントを選択することと、並びに異なるVH鎖又はその部分をそれぞれコードする複数の核酸分子の配列を生成するため、可能な全てのV_H、D_H及びJ_Hヒト生殖細胞系セグメント又はその部分をイ

ンフレームで組合わせることと、及び同定されたH I Tの生殖細胞系セグメントとの配列類似性に関連する V_{κ} 及び J_{κ} 又は V_{λ} 及び J_{λ} ヒト生殖細胞系セグメントを選択することと、並びに異なるV L鎖又はその部分をそれぞれコードする複数の核酸分子の配列を生成するため、可能な全ての V_{κ} 及び J_{κ} ヒト生殖細胞系セグメント又はその部分、或いは可能な全ての V_{λ} 及び J_{λ} 生殖細胞系セグメント又はその部分をインフレームで組合わせることとによって、第二のライブラリーが生成される。 V_H 、 D_H 、 J_H 、 V_{κ} 、 J_{κ} V_{λ} 又は J_{λ} の一部は、抗原に結合するのに十分なV H又はV L又はその部分を含む抗体を産生するのに十分である。生殖細胞系セグメントの組合わせにおいて、核酸分子は、V H鎖又はその部分をコードする核酸分子を含む第一のライブラリー、及びV L鎖又はその部分をコードする核酸分子を含む第二のライブラリーを生成するため合成する。第一のライブラリー及び第二のライブラリーからの核酸分子は、細胞に導入し、並びに各細胞が、細胞のライブラリーにおける他の全ての細胞からV H及びV Lの異なる組合わせをコードする核酸分子を含有するよう、細胞のライブラリーを産生するため前記の段階を数回繰り返す。細胞は、各細胞で抗体を発現するため成長させ、ライブラリーにおける生成された各抗体又はその部分が、V H及びV L鎖又はその十分な部分の異なる組合わせを含み、ライブラリーにおける他の全ての抗体又はその部分から抗原結合部位を形成するよう、複数の抗体又はその部分を産生する。前記抗体は、第二のヒト組合わせ抗体ライブラリーを生成するため、更に精製される。こうした例において、第二のヒト組合わせ抗体ライブラリーは、関連の生殖細胞系セグメント間及び関連の生殖細胞における配列類似性が、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上である、或いは大体そうであるよう生成される。

10

20

【0055】

別の例において、第二の組合せ抗体ライブラリーは、同定されたH I Tをコードする核酸分子で含有されるのと同じ V_H 、 D_H 又は J_H ヒト生殖細胞系セグメントを含むV H鎖をコードする複数の核酸分子を選択することと、並びに同定されたH I Tをコードする核酸分子で含有されるのと同じ V_{κ} 及び J_{κ} 又は V_{λ} 及び J_{λ} ヒト生殖細胞系セグメントを含むV L鎖をコードする複数の核酸分子を選択することによって生成され、提供される。V Lをコードする複数の核酸分子からの核酸分子及びV Hをコードする複数の核酸分子からの核酸分子を細胞に導入し、細胞を成長させる。これは数回繰り返されて細胞ライブラリーを生成し、各細胞は、ライブラリーの他の全ての細胞と異なる組合せのV H鎖及びV L鎖をコードする核酸分子を含む。各細胞の抗体の発現において、複数の抗体又はその部分が産生される。ライブラリーの各抗体又はその部分は、V H及びV L鎖又はその十分な部分の異なる組合せを含み、ライブラリーの他の全ての抗体又はその部分から抗原結合部位を形成する。抗体又はその部分は、第二の組合せ抗体ライブラリーを生成するため精製する。

30

【0056】

更なる例において、第二の組合せライブラリーは、複数の抗体又はその部分を生成するため、アミノ酸変異を「H I T」に導入することによって生成される同定されたH I Tに基づいて提供する。第二の組合せ抗体ライブラリーの核抗体メンバー又はその部分は、その一次配列における1つ又はそれ以上のアミノ酸変異により、同定された「H I T」とは異なる。こうした例において、アミノ酸変異は、同定されたH I Tの相補性決定領域(CDR)にある。

40

【0057】

上記の各方法において、第二のヒト組合せライブラリーは、標的タンパク質と接触し、抗体及びその部分の標的タンパク質との結合及び／又はライブラリーの抗体又はその部分による機能的活性の調節を評価する。

標的タンパク質に結合し、及び／又は標的タンパク質の活性を調節する抗体又はその部分を調節する抗体又はその部分を同定し、同定された抗体又はその部分を更なる「H I T」として表す。いくつかの例において、第二の組合せ抗体ライブラリーは、精製された抗体

50

又はその部分がアドレス指定され、それぞれのアドレス内の精製された各抗体は同じ抗体で、他の全てのアドレスの抗体とは異なる、アドレス可能なライブラリーである。こうした例において、接触は、アドレス可能なアレイで行われ、「H I T」の同定は、そのアドレスによってわかる。例えば、スクリーニングは、マイクロウェルプレートといった空間アレイで行われる。

【0058】

上記で提供されるスクリーニングの例のいずれかにおいて、前記方法は、その方法の以前の反復法における前回の「H I T」と比較して、標的タンパク質の最適化された結合親和性を有し、及び／又は標的タンパク質に対し最適化される活性を有し、更なる「H I T」を同定するまで、その方法を反復的に繰り返す。

本明細書では、 V_H 、 D_H 及び J_H 生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によってコードされる VH 鎖、並びに V_K 及び J_K 又は V_λ 及び J_λ 生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によってコードされる VL 鎖を含む抗 $DLL4$ 抗体を提供する。 V_H 生殖細胞系セグメントは、IGHV1及びIGHV5又はIGHV6或いは遺伝子及びその対立遺伝子で、 D_H 生殖細胞系セグメントは、IGHD6及びIGHD5又はIGHD3或いは遺伝子及びその対立遺伝子で、並びに J_H 生殖細胞系セグメントは、IGHJ1又はIGHJ4或いは遺伝子及びその対立遺伝子である。 V_K 生殖細胞系セグメントはIGKV3で、並びに J_K はIGKJ1又は遺伝子及びその対立遺伝子で、 V_λ 生殖細胞系セグメントはIGLV8又はIGLV5で、並びに J_λ 生殖細胞系セグメントはIGLJ1又はIGLJ4或いは遺伝子及びその対立遺伝子である。本明細書で提供される抗 $DLL4$ 抗体は、 $DLL4$ を結合し、及び／又は $DLL4$ の活性を調節する。

【0059】

いくつかの例において、 V_H 生殖細胞系セグメントは、IGHV1-46*01、IGHV1-46*02又はIGHV1-46*03或いはIGHV6-1*01又はIGHV6-1*02である。 D_H 生殖細胞系セグメントは、IGHD6-6*01、IGHD5-18*01、IGHD3-3*01又はIGHD3-3*02である。 J_H 生殖細胞系セグメントは、IGHJ1*01、IGHJ4*01、IGHJ4*02又はIGHJ4*03である。 V_K 生殖細胞系セグメントは、IGKV3-11*01又はIGKV3-11*02である。 J_K 生殖細胞系セグメントは、IGKJ1*01である。 V_λ 生殖細胞系セグメントは、IGLV8-61*01、IGLV8-61*02、IGLV8-61*03又はIGLV5-48*01である。 J_λ 生殖細胞系セグメントは、IGLJ1*01又はIGLJ4*01である。例えば、本明細書で提供される抗 $DLL4$ 抗体は、IGHV1-46*01、IGHD6-6*01及びIGHJ1*01から蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされる VH 鎖並びにIGKV3-11*01及びIGKJ1*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされる VL 鎖、IGHV5-51*03、IGHD5-18*01及びIGHJ4*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされる VH 並びにIGLV8-61*01及びIGL1*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされる VL 鎖、或いはIGHV6-1*01及びIGHD3-3*01及びIGHJ4*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされる VH 鎖並びにIGLV5-48*01及びIGLJ4*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされる VL 鎖を含む抗体又はその部分である。本明細書で提供される抗 $DLL4$ 抗体は、配列識別番号：1513で示されるアミノ酸配列を有する VH 鎖及び配列識別番号：1850で示されるアミノ酸を有する VL 鎖、配列識別番号：1803で示されるアミノ酸配列を有する VH 鎖及び配列識別番号：1881で示されるアミノ酸配列を有する VL 鎖、或いは配列識別番号：1812で示されるアミノ酸配列を有する VH 鎖及び配列識別番号：1884で示されるアミノ酸配列を有する VL 鎖を含有する抗体を含むが、それらに限定されるわけではない。例えば、本明細書で提供される抗 $DLL4$ 抗体の例は、配列識別番号：1513で示されるアミノ酸配列を有す

るV_H鎖及び配列識別番号：1850で示されるアミノ酸配列を有するV_L鎖を含む抗体である。抗D_LL4に結合する十分な抗原結合部位を形成し、及び／又はD_LL4の活性を調節する、上記抗体のどれか一部を含む抗体も提供する。また、本明細書で提供される抗体のいずれかに比べ、配列において保存アミノ酸の変化を含むいずれかの抗体も提供される。

【0060】

本明細書では、V_H、D_H及びJ_H生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるV_H鎖及びV_κ及びJ_κ生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるV_L鎖を含有する抗EpoR抗体を提供する。V_H生殖細胞系セグメントは、IGHV1又は遺伝子及びその対立遺伝子である。D_H生殖細胞系セグメントは、IGHD6又はIGHD3或いは遺伝子及びその対立遺伝子である。J_H生殖細胞系セグメントは、IGHJ1又は遺伝子及びその対立遺伝子である。V_κ生殖細胞系セグメントは、IGKV4である。

J_κは、IGKJ1である。本明細書で提供される抗EpoR抗体は、EpoRを結合し、及び／又はEpoRの活性を調節する。

【0061】

いくつかの例において、V_H生殖細胞系セグメントは、IGHV1-46*01、IGHV1-46*02又はIGHV1-46*03である。D_H生殖細胞系セグメントは、IGHD6-6*01、IGHD3-10*01又はIGHD3-10*02である。J_H生殖細胞系セグメントは、IGHJ1*01、IGHJ4*01、IGHJ4*02又はIGHJ4*03である。V_κ生殖細胞系セグメントは、IGKV4-1*01である。J_κ生殖細胞系セグメントは、IGKJ1*01である。例えば、本明細書で提供される抗EpoR抗体は、IGHV1-46*01、IGHD3-10*01及びIGHJ4*01から蓄積されるヌクレオチド配列によってコードされるV_H鎖並びにIGKV4-1*01及びIGKJ1*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるV_L鎖を含み、或いはIGHV1-46*01、IGHD6-6*01及びIGHJ1*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるV_H鎖並びにIGKV4-1*01及びIGKJ1*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるV_L鎖を含む。抗本明細書で提供される抗EpoR抗体は、配列識別番号：1509で示されるアミノ酸配列を有するV_L鎖並びに配列識別番号：1838で示されるアミノ酸配列を有するV_L鎖、或いは配列識別番号：1513で示されるアミノ酸配列を有するV_H鎖及び配列識別番号：1838で示されるアミノ酸配列を有するV_L鎖を含有する抗体を含むが、それらに制限されるわけではない。抗EpoRに結合し、及び／又はEpoRの活性を調節する十分な抗原結合部位を形成する上記抗体のどれか一部を含む抗体も提供する。また、本明細書で提供される抗体のいずれかに比べ、配列において保存アミノ酸の変化を含有するいずれかの抗体も提供する。

【0062】

本明細書では、V_H、D_H及びJ_H生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるV_H鎖及びV_κ及びJ_κ生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるV_L鎖を含む抗Erbb2抗体を提供する。V_H生殖細胞系セグメントは、IGHV4又はIGHV1或いは遺伝子及びその対立遺伝子である。D_H生殖細胞系セグメントは、IGHD6及びIGHD1或いは遺伝子及びその対立遺伝子である。

J_H生殖細胞系セグメントは、IGHJ1又はIGHJ2或いは遺伝子及びその対立遺伝子である。V_κ生殖細胞系セグメントは、IGKV3又はIGKV4である。J_κは、IGKJ1又は遺伝子及びその対立遺伝子である。本明細書で提供される抗Erbb2抗体は、Erbb2を結合し、及び／又はErbb2の活性を調節する。

【0063】

いくつかの例において、V_H生殖細胞系セグメントは、IGHV1-46*01、IG

HV1-46*02又はIGHV1-46*03或いは、IGHV4-31*01、IGHV4-31*02、IGHV4-31*03、IGHV4-31*04、IGHV4-31*05、IGHV4-31*06、IGHV4-31*07、IGHV4-31*08、IGHV4-31*09、IGHV4-31*10である。D_H生殖細胞系セグメントは、IGHD6-6*01又はIGHD1-26*01である。J_H生殖細胞系セグメントは、IGHJ1*01又はIGHJ2*01である。V_K生殖細胞系セグメントは、IGHV3-20*01、IGHV3-20*02又はIGKV4-1*01である。J_K生殖細胞系セグメントは、IGKJ1*01である。例えば、本明細書で提供される抗Erbb2抗体は、IGHV4-31*02、IGHD1-26*01及びIGHJ2*01から蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるVH鎖並びにIGKV3-20*01及びIGKJ1*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるVL鎖、或いはIGHV1-46*01、IGHD6-6*01及びIGHJ1*01生殖細胞系セグメントから蓄積されるヌクレオチド配列によりコードされるVH鎖並びに配列によりコードされるVL鎖を含む。本明細書で提供される抗Erbb2抗体は、配列識別番号：1760で示されるアミノ酸配列を有するVH鎖及び配列識別番号：1833で示されるアミノ酸配列を有するVL鎖、又は配列識別番号：1513で示されるアミノ酸配列を有するVH鎖及び配列識別番号：1838で示されるアミノ酸配列を有するVL鎖を含有する抗体を含むが、それらに制限されるものではない。抗Erbb2に結合する及び／又はErbb2の活性を調節する十分な抗原結合部位を形成する上記抗体のどれか一部を含む抗体も提供する。また、本明細書で提供される抗体のいずれかに比べ、配列において保存アミノ酸の変化を含むいずれかの抗体も提供される。

【0064】

本明細書で提供される抗体のいずれかは、重鎖及び軽鎖の会合を可能にするのに十分な定常領域又は一部の定常領域を更に含むことが可能である。例えば、本明細書で提供される抗体は、Fab抗体を含む。更に、本明細書で提供される抗体のいずれかは、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M又は 10^{-12} M又はそれ未満である、或いは大体そうである結合親和性を有する抗体を含む。例を挙げると、本明細書で提供される抗体のいずれかは、 1×10^{-9} M、 2×10^{-9} M、 3×10^{-9} M、 4×10^{-9} M、 5×10^{-9} M、 6×10^{-9} M、 7×10^{-9} M、 8×10^{-9} M、 9×10^{-9} M、 1×10^{-10} M、 2×10^{-10} M、 3×10^{-10} M、 4×10^{-10} M、 5×10^{-10} M、 6×10^{-10} M、 7×10^{-10} M、 8×10^{-10} M、 9×10^{-10} M又はそれ未満である、或いは大体そうである結合親和性を有する。

【0065】

本明細書では、本明細書で提供されるスクリーニング法で同定される抗体のいずれかを含む、本明細書で提供される抗体のいずれかを使用する処理方法を提供する。こうした抗体は、標的タンパク質の発現及び／又は活性と関連する疾患又は障害の治療に用いることができる。一例を挙げると、本明細書では、DLL4の発現及び／又は活性と関連する疾患又は障害を治療するため本明細書で提供される抗DLL4抗体のいずれかを用いて、治療法或いは薬剤の扱い又は処方用途を提供する。他の例において、本明細書では、EpoRの発現及び／又は活性と関連する疾患又は障害を治療するため本明細書で提供される抗EpoR抗体のいずれかを用いて、治療法或いは薬剤の扱い又は処方用途を提供する。更なる例において、本明細書では、Erbb2の発現及び／又は活性と関連する疾患又は障害を治療するため本明細書で提供される抗Erbb2抗体を使用する治療法を提供する。

【0066】

本明細書では、ヒト生殖細胞系セグメントを組み合わせる方法を実施するコンピュータデバイスによって実行可能で、コンピュータに読み込み可能な指示を含む、コンピュータシステム又はコンピュータ読み込み可能な媒体を含む。ヒト生殖細胞系セグメントの組合せ方法は、(a) 利用可能な全ヒト抗体生殖細胞系セグメント(V_H、D_H、J_H、V_K

10

20

30

40

50

、 J_{κ} 、 V_{λ} 及び J_{λ}) のユーザ作成のコンピュータによるデータベースにアクセスすることと、(b) 重鎖をコードする可能な全ての組み換えられた完全長の核酸配列の集より (5' - V_H - D_H - J_H - 3') を生成するためアルゴリズムを適用することと、(c) カッパ軽鎖をコードする可能な全ての組み換えられた完全長の核酸配列 (5' - V_{κ} - J_{κ} - 3') 及び／又はラムダ軽鎖をコードする可能な全ての組み換えられた完全長の核酸配列 (5' - V_{λ} - J_{λ} - 3') の集まりを生成するためアルゴリズムを適用することと、(d) 得られた核酸配列がインフレームであるよう (b) の核酸配列の V-D 及び／又は D-J 結合部並びに (c) の核酸配列の V-J 結合部でヌクレオチドを修飾するためアルゴリズムを適用することと、(e) 不注意に生成されたあらゆる停止コドン除去するため、(d) の核酸配列を修飾することと、(f) アドレス可能な構成の固有の位置に組み換えられた各核酸配列を割り当てることと、並びに (g) 組み換えられた各核酸配列のアドレスを同定する出力ファイルを生成することとの段階を含む。

コンピュータシステム又はコンピュータ読み込み可能な媒体で実行される方法は、(h) 段階 (e) の後、制限酵素によって認識される配列を含む組み換えられた核酸配列の 5' 及び 3' 末端でヌクレオチドを追加することと、並びに (i) 制限酵素によって認識される内部ヌクレオチドを除去するため、ヌクレオチドの置換によって組み換えられた核酸配列を修飾することとを更に含むことができる。前記方法は、細菌発現に対するコドン使用を最適化するため、組み換えられた核酸配列を更に修飾することができる。いくつかの例において、コンピュータシステム又はコンピュータ読み込み可能な媒体により実行される方法は、段階 (f) の前に、配列の類似性及び相違性に基づいて、組み換えられた核酸配列のライブラリーから組み換えられた核酸配列を選択すること及び段階 (f) のアドレス可能な構成における位置へ選択された配列のみを割り当てることを含む得る。

【0067】

本明細書では、コンピュータデバイスによってヒト生殖細胞系セグメントを組合わせる方法を実行するため、コンピュータ読み込み可能な指示の実行を含む方法を提供し、前記方法は、(a) 利用可能な全てのヒト抗体生殖細胞系セグメント (V_H 、 D_H 、 J_H 、 V_{κ} 、 J_{κ} 、 V_{λ} 及び J_{λ}) のユーザ作成のコンピュータによるデータベースにアクセスすることと、(b) 重鎖をコードする可能な全ての組み換えられた完全長の核酸配列 (5' - V_H - D_H - J_H - 3') の集まりを生成するため、アルゴリズムを適用することと、(c) カッパ軽鎖をコードする可能な全ての組み換えられた完全長の核酸配列 (5' - V_{κ} - J_{κ} - 3') 及び／又はラムダ軽鎖をコードする可能な全ての組み換えられた完全長の核酸配列 (5' - V_{λ} - J_{λ} - 3') の集まりを生成するため、アルゴリズムを適用することと、(d) 得られた核酸配列がインフレームであるよう、(b) の核酸配列の V-D 及び／又は D-J 結合部並びに (c) の核酸配列の V-J 結合部においてヌクレオチドを修飾するためアルゴリズムを適用することと、(e) 不注意に生成されたあらゆる停止コドン除去するため、(d) の核酸配列を修飾することと、(f) アドレス可能な構成の固有の位置に組み換えられた各核酸配列を割り当てることと、並びに (g) 組み換えられた各核酸配列のアドレスを同定する出力ファイルを生成することとの段階を含む。前記方法は、重鎖をコードする、カッパ軽鎖をコードする、及び／又はラムダ軽鎖をコードする、組み換えられた核酸配列の DNA 合成、或いは、重鎖をコードする、カッパ軽鎖をコードする、及び／又はラムダ軽鎖をコードする、一部の組み換えられた核酸配列の DNA 合成を更に含む。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】抗体の多様性を生成する方法の模式図。図1は、抗体の多様性がどうやって、組み合わせの多様性、様々組み合わせ、接合の多様性を含むんでいます。

【図2】抗体検出の反復法の模式図。図2aは、様々な可変重鎖および軽鎖をエンコードした拡散の列を生み出す重鎖及び軽鎖セグメントを組み合わせた1) のメソッドの描写です。3) 重鎖と軽鎖の表現と関係性によって抗体の多元性を生み出す。抗体を純化する事で (ピッコロと F L P C 浄化を使用するなど) そして活動の為の (例えば束縛もしくは機

能的な活動) 抗体のスクリーニングをする事で抗体の精製を生み出します。図 2 b は、最適化されている、または活動の改善 H I T S アルゴリズムを識別するために識別される ” H I T S ” に基づいてメソッドを繰り返し含むその他の関連抗体を識別するために反復法の描写です。

【図 3】ベクトルマッププラスミド。図 3 は、プラスミド A の提供し、ここで詳細に説明するの例示ベクトル地図です。

【図 4】プラスミド D のベクトルマップ。図 4 は、プラスミド開発、提供し、ここで詳細に説明するの例示ベクトル地図です。

【図 5】プラスミド C のベクトルマップ。図 5 は、プラスミドの C、提供し、ここで詳細に説明するの例示ベクトル地図です。

10

【図 6】プラスミド E ベクターマップ。図 6 はプラスミドメール、提供し、ここで詳細に説明するの例示ベクトル地図です。

【図 7】DNA 塩基配列編集ソフトウェアの模式図モジュール。図 7 は DNA 塩基配列編集ソフトウェア内に含まれている 10 モジュールを示しています。示すように、G U I (グラフィカルユーザーインターフェイス) は、G U I コントロール、コンパイルルールと N C B I のツールを含む 4 つの層があります。加えて、モジュール間の関連が示されている。

【図 8】アルゴリズム重鎖および軽鎖の組み合わせ。図 8 は、生殖細胞のセグメントのエンコーディングから、可変重鎖または可変軽鎖を組換え核酸配列を生成するためのアルゴリズムの模式図である。

20

【図 9】シーケンスをコンパイルするためのアルゴリズム。図 9 は、組換え核酸配列のエンコード機能可変重鎖または可変軽鎖変更するためのフローチャートである。

【図 10】ランキングシーケンスのためのアルゴリズム。図 10 はランク組換え変数の多様性のスコアとクラスタ情報に基づいて、重鎖および軽鎖のためのフローチャートである。

【図 11】シーケンスデータベースのファイル形式の模式図。図 11 は、配列データベースファイルの形式を示しています。財経部 I 制限部位 (配列番号: 1900) は、: 図解は V H 1-18 (配列番号: 10)、V H 1-2 (配列番号: 13)、I G H D 1-1 * 01 (配列番号: 239)、I G H J 1 * 01 (配列番号: 273)、A I (配列番号: 330)、A 10 (配列番号: 354)、I G K J 1 * 01 (配列番号: 356)、V 1-11 (配列番号: 365)、V 1-13 (配列番号: 366)、I G L J 1 * 01 (配列番号: 442)、I G L J 2 * 01 (配列番号: 443)、を含む、典型的なシーケンスです。

30

【図 12】DNA 塩基配列編集ソフトウェアの初期起動画面。図 12 は、DNA 塩基配列編集ソフトウェアの最初の起動画面を示しています。イラストは、5' 末端配列 C C A T G G C A (配列番号: 1901)、5' 端シーケンス C C A T G G C G (配列番号: 1902)、3' 端シーケンス C T A G C (配列番号: 1903) および 3' 端シーケンス G T A C T (配列番号: 1904)。

【図 13】DNA 塩基配列編集ソフトウェアのスプラッシュ画面。図 13 は、アプリケーションの起動時に表示されるスプラッシュ画面を示しています。

40

【図 14】DNA 塩基配列編集ソフトウェア 96 ウェルプレート画面。図 14 は、コンパイルされた配列を含むモデルを 96 ウェルプレートの画面を示しています。g n l・F a b r u s・V 3 を - 4 _ I G L J 7 * 01 (配列番号: 1906) のシーケンスは、シーケンス情報] ボックスに示されています。

【図 15】DNA 塩基配列編集ソフトウェア軽鎖マニュアル編集画面。図 15 は、ユーザーがいずれかの kappa または lambda 軽鎖をコンパイルすることができますモデルマニュアルコンパイル画面を示しています。V L のシーケンスボックスで選択され V 1 が - 11 (配列番号: 365)。J L のシーケンスボックスで選択して、I G L J 1 * 01 (: 442 配列番号) です。全長配列 (配列番号: 1914) の DNA 配列のボックスに示されています。

50

【図16】DNA塩基配列編集ソフトウェア重鎖マニュアル編集画面。図16は、重鎖をコンパイルすることができますモデルマニュアルコンパイル画面を示しています。VHのシーケンスボックスで選択されVH1-18（配列番号：10）。DHのシーケンスボックスで選択して、IGHD1-1*01（：239配列番号）です。公団シーケンス]ボックスで選択して、IGHJ1*01（：373配列番号）です。全長配列（配列番号：1915）のDNA配列のボックスに示されています。

【図17】DNA塩基配列編集ソフトウェア軽鎖自動コンパイル画面。図17は、モデルの軽鎖の自動コンパイル画面を示しています。イラストは、配列番号：1880-1881年、1883年、1905年から1913年と1916年から1940年に記載され可変軽鎖の典型的なシーケンスです。

10

【図18】ライトチェーンBLASTのグリッド。図18は、軽鎖配列のモデルBLASTのグリッドを示しています。イラストは、配列番号：1880-1881年、1883年、1905年から1913年、1916年から1939年に記載され可変軽鎖の典型的なシーケンスです。

【図19】DNA塩基配列編集ソフトウェア重鎖の自動コンパイル画面。図19は、モデルの重鎖の自動コンパイル画面を示しています。1556、1760、1769、1821、1941年から1973年：図解は、配列番号933に設定された変数の重鎖の典型的なシーケンスです。

【図20】重鎖BLASTのグリッド。図20は、重鎖配列のBLASTのグリッドのモデルを示しています。図はSEQ ID NOS：1530、1539、1974-1995の前にある様々な重鎖の典型的な列です。詳細な説明

20

【0069】

概要

【0070】

A 定義

B 概観

【0071】

1 アドレス指定可能な組合せ抗体コレクションを生成する方法

2 結果としてのライブラリー

3 ライブラリの応用

30

C 抗体

1 抗体ポリペプチド

2 抗体の構造と機能ドメイン

3 抗体配列と特異

D コンビナトリアル抗体ライブラリの生成メンバーのメソッド

1 機能組換え生殖細胞の可変領域の製造方法

A 可変遺伝子セグメント

i 生殖細胞セグメント

II 変更された生殖細胞の種類別セグメント

B 選択生殖細胞の種類別セグメントまたは変更されたセグメント及び

40

c シーケンス編集

d 再結合された核酸分子のさらなるシーケンス変更

i コドン使用

II 制限酵素のサイトの追加または削除

III リンカー

IV タグまたは検出可能な部分

V 対変異の多様性

VI 監督ペプチド

e 大腸菌生成可変重鎖および軽鎖配列および核酸分子

i 貯蓄と収集

50

I I 収集の決定配列の多様性

核酸アミノ酸配列

I I I 核酸分子の生成

a) 合成

b) 組換え技術

f. 表現およびその抗体または一部またはライブラリ内のメンバーの結果によるメンバーフラグメント

2 オートメーション

a. 使用者作成データベース

b. シーケンス編集

c. タンパク質の発現および精製の自動化

E ライブラリ

1 V H の核酸ライブラリとベクトルのライブラリ等及び

2 V L の核酸ライブラリとベクトルのライブラリ等及び

3 ペア核酸ライブラリまたはベクトルライブラリ等及び

4 抗体ライブラリ

5 アドレス指定可能なフォーマット

A マルチウェルプレートプレート

B 固体サポート

6 その他の表示方法

A セル表示

B ファージディスプレイ

c. m R N A の表示とリボソームディスプレイ

d. D N A の表示

F 抗体の生産. メソッド

1 ベクトル

2 細胞発現システム

A 原核生物の発現

B 酵母

c 昆虫

d 哺乳動物細胞

e 植物

3 精製

G アプリケーションとライブラリの使用

1 結合分析

2 機能活動

a 分化

b 遺伝子表現の交代

c 細胞毒性活性

3 ターゲット

膜結合タンパク質、受容体とリガンドより

i ノッチとノッチのリガンド

a) ノッチタンパク質

b) D L L 4

I I E r b B ファミリー

上皮成長因子受容体 (E G F R)

b) ヒト上皮成長因子受容体 2 (H E R 2 / n e u)

I I I I G F - R 1 が (インスリン様成長因子 1 受容体)

I V c - M e t

V C D 2 0 - B リンパ球抗原

10

20

30

40

50

V I I エリスロポエチン受容体 (E p o - R)

V I I I カドヘリン

a) P-カドヘリン (P - c a d / C D H 3)

I X C D 4 4

4 反復スクリーニング

5 指向進化

a ランダム突然変異誘発

i 飽和突然変異誘発

I I エラーしやすい P C R

I I I 細胞株

I V D N A シャフリング / 抗体鎖シャフリング

V C D R ワーキング

V I フレームワークの安定化

6 エピトープのマッピング

7 同定された体内での試験

8 製造 / キットの記事

9 製剤 / 主管庁および抗体およびポリペプチドの使用

H 例

【0072】

A 定義

定義されている場合を除き、すべての技術および科学用語は、発明に属す芸術のスキルによって理解されているのと同じ意味を有する。すべての特許、特許出願、公開されたアプリケーションや出版物、遺伝子銀行シーケンス、データベース、ウェブサイトやその他の出版物、全体の開示はここで呼ばれます。イベントではこのセクションでは、これらが優先、ここでの情報開示全体を通じて言及されたその他出版された物、その他はそれら全体に言及により結合された。用語の定義が複数存在するイベントにおいて、このセクションは開示される。参照URLまたはそのような他の識別子またはアドレスにあった場合には、そのような識別子を変更することができますしインターネット上の特定の情報の行き来する事ができます、しかし同等の情報はインターネットを検索して見つけることができます。リファレンスはこのような情報の利用可能性をして公開普及を証拠としている。

【0073】

ここで使用されるように、"コンビナトリアルライブラリには、"ビルディングブロックの組み合わせに基づいて化合物のコレクションを生成するために交換可能な化学"ビルディングブロック"のさまざまな組み合わせを反応させることにより形成される化合物のコレクションを指します。抗体コンビナトリアルライブラリーについては、ビルディングブロックは、コンポーネントV、D、およびそこから抗体が形成されているJの領域（または変更されたフォームのもの）から出来ている。目的のためにここでは、"ライブラリ"または"コレクション"は同じ意味で使用されます。

【0074】

ここで使用されるように、結合抗体ライブラリーは、抗体のコレクション（またはファブなどその一部）であり、その抗体は、V、DおよびJ遺伝子セグメント、特にヒューマンV、DおよびJ生殖セグメントの組み合わせによって生成される核酸分子によってコードされています。結合ライブラリーここに典型的に約50の異なった抗体、（または抗体部分またはフラグメント）のメンバーまたは50、100、500、103、 2×103 、 3×103 、 4×103 、 5×103 、 6×103 、 7×103 、 8×103 、 9×103 、 1×104 、 2×104 、 3×104 、 4×104 、 5×104 、 6×104 、 7×104 、 8×104 、 9×104 、 1×105 、 2×105 、 3×105 倍 105 、 5×105 、 6×105 、 7×105 、 8×105 、 9×105 、 106 、 107 、 108 、 109 、 1010 、またはそれ以上の異なるメンバーを含んでいる。結果のライブラリーまたは抗体もしくはその一部のまたは全部のコレクションは、その標的タンパク質や変調

10

20

30

40

50

機能活動の調整にバインドするためのスクリーニングされることができる。

【0075】

ここで使用されるように、人間の組み合わせ抗体ライブラリーは、抗体もしくはその一部の集まりで、それにより各メンバーがV LとV H鎖またはヒト生殖細胞のセグメントを含む核酸によってコードされる抗原結合部位を形成するためにまたはその十分な部分を含んでいます。

【0076】

ここで使用されるように、遺伝子のセグメント (I g) の可変 (V)、多様性 (D) と接合部 (J) または定数 (C) の遺伝子を生殖細胞からのエンコード免疫グロブリン重鎖または軽 (カッパとラムダ) 鎖免疫グロブリンを参照してください。生殖細胞の中には複数のV、D、JおよびC遺伝子セグメントがあり、しかし遺伝子再構成結果それぞれの機能再編成の遺伝子で発生する唯一の1つのセグメントになる。たとえば、機能的に再編成の重鎖は、1つのV、1つのDと1つのJと機能的に再構成されたVとJを含む軽鎖遺伝子を配置した機能的なVとDを含んでいるそして1つのJそして機能的に配置された軽鎖。ここで、これらの遺伝子のセグメントは、生殖細胞で運ばれるそして機能遺伝子になるまで重鎖と軽鎖に移すことができない。。骨髄のB細胞の分化中に、これらの遺伝子のセグメントがランダムに1010以上の種類を生み出す事ができる特異遺伝子システムの中からシャッフルされます。ここでの目的として、遺伝子のセグメントは組み合わせ、または個々の生殖細胞のセグメントのコンパイルによって試験管内で再配置されます。

【0077】

B変数生殖セグメントに言及すると、V、DとJのグループ、サブグループ、遺伝子や対立遺伝子そのに関連付けられています。遺伝子断片配列が知られているデータベースからアクセス可能で (例えば、国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI)、国際的疫情報システム▲R▼ (IMGT)、KabatデータベースとトムリンソンのVBaseデータベース (Lefranc (2003) 核酸解像度、31:307~310; Martinら、治療用抗体、ワイリーVCHのハンドブックの抗体工学のためのバイオインフォマティクスツール (2007)、頁104から107) 表3-5リストは典型的な人間の変数生殖セグメントです。典型的な配列VH、DH、JH、V、J、VおよびまたはJ、生殖細胞のセグメントは、

【0078】

SEQ ID NOS: 10-451と868の前にあります。その目的の為にここで、生殖細胞のセグメントは修正された配列を含む生殖細胞、そしてそれは方法の練習をする為に編集の列の法則とともに一致するよう修正された。例えば、生殖細胞の遺伝子セグメントは1つのアミノ酸欠如またはSEQ ID NOS: 10-451, 868の前に置かれた核酸のどんな配列と比べても5'または3'への挿入を含んでいる。

【0079】

ここで使用されるように、ヌクレオチドの配列に言及される生殖細胞セグメントを参照して変更されたフォームは、例えば、ヒト生殖細胞のセグメントの配列の中にある配列と比べて2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, または10核酸と異なっているように、1つもしくははちょっとした核酸の相違を含む核酸の配列を除く (例えばVH、DH、JH、V・、J・、V・そしてJ) ヒューマン生殖細胞セグメントのヌクレオチドの配列と大体同じような核酸の配列に言及されている。いくつかの例では、変更された生殖細胞系列は、終止コドン、制限酵素サイトを削除、リーディング構造を維持する為に追加または削除されたヌクレオチドを移動させる法則を一致させるために修正されている。

【0080】

ここで使用されるように、生殖細胞のセグメントのヌクレオチドを参照して反転シーケンスは、遺伝子のセグメントは、逆のヌクレオチドの基準シーケンスの補数であるヌクレオチドの配列を有することを意味します。ここで目的のために、ヌクレオチドの基準シーケンスは生殖細胞のセグメントは、通常のDH生殖セグメントです。

【0081】

ここで、"編集"、"コンパイル"、"結合"、"組み合わせ"、"配置"、"転位"、または他の類似の用語や文法のバリエーションを使用されるように、そのどのによる生殖細胞セグメントは核酸配列表現遺伝子に注文されるか組み立てられる。たとえば、変数の重鎖の生殖細胞のセグメントはVHのセグメントが5で、DHセグメントが5で、JHセグメントにつながっている、それをコードする核酸配列VHのチェーンに行き着く。可変軽鎖の生殖細胞のセグメントは、核酸配列をコードするVL鎖の結果、VLのセグメントはJLのセグメントに5'である。。一定の遺伝子セグメントまたはセグメントもコードする核酸VHまたはVL鎖の3'末端に組み立てることができます。

【0082】

ここで使われたように、"結合した"もしくは"結合"もしくは他の文法上の分類は、それゆえ生殖細胞、そして生殖細胞への参加に言及される。リンケージは、直接または間接的にすることができます。生殖細胞系列のセグメントはセグメントと追加的なヌクリオタイドまたは追加的なヌクリオタイドが枠組み内セグメント全体に影響を与える為加えられたが、ヌクリオタイドが枠組みセグメントの結果を受けて消去されることがありうる。これは、リンカのヌクレオチドの選択は、結果の核酸分子はインフレームになるように、機能と生産性抗体をエンコードしたことが理解される。

10

【0083】

ここで使われたように、"フレーム内"や人間の生殖細胞のセグメントの結合を参照した"リンクされた枠"は、5コドン(ATG)ヌクリオタイド酸分子枠とそれにより作られた"生産的な"また機能的な十分な長さのポリペプチドお組み合わせによるヌクリオタイド生殖細胞セグメントの中にあります。ヌクレオチドの選択は、様々なVD、DJやVJのセグメントを結合するジョイント特に生殖細胞のセグメント、またV(D)接合にメソッドを与える規則と共に生殖細胞セグメントから挿入または消去される。たとえば、生殖細胞のセグメントはVHセグメント5からDH5セグメントへ、そしてそこからJHセグメントへ送られる。VHセグメント、例えば接合されたVDJセグメントが5開始コドン(ATG)とフレームであるようなJHセグメントに挿入または消去される。

20

【0084】

例えば生殖セグメントはVHセグメント5からDHセグメント5DHへそして、そこからJHセグメントのように送られる。

ここでは"機能的な抗体"または"生産性抗体"を使用しているように本明細書中で説明するコードする核酸抗体またはその一部抗体またはその一部はFabなどの方法によって生成される。機能や生産性の抗体では、V(D)J組生殖細胞のセグメント(つまり、並べ替え)のようなエンコードされた抗体またはその部分は切り捨てられていない/又はアミノ酸の配列が出て枠の外にないものはコンパイルされます。これは、核酸分子が内部終始コドンを含んでいない結果、タンパク質の翻訳機構の結果が途中でタンパク質の集合を終了することにつながる。

30

ここで使用されるように、抗体の一部は、結合部位の抗原を形成するのに十分なアミノ酸が含まれています。

ここで使用されるように、リーディングフレームは、連続と非オーバーラップの三塩基コドンのDNAまたはRNAの重複を指します。三コドンが1つのアミノ酸をエンコードするために、フレーム1、2または3読んで、特定の塩基配列の3つのリーディングフレームが存在しています。たとえば、シーケンスAC T G G T C Aはフレーム1を読むことでAC T G G T C Aになる、AC T G G T C Aを読み取る事でフレーム2に、そしてAC T G G T C Aを読む事でフレーム3になります。

40

【0085】

ここで使用されるように、終止コドンは、翻訳中のタンパク質合成の停止を通知する三塩基配列、または黄色の停止を含むシーケンスは(コードするDNA配列のRNAの終止コドン配列など)は任意のシーケンスのエンコーディングを参照するために使用されるコドン(UAGを結またはTAG)、黄土色の終止コドン(UAAもしくはTAA)とオペラル終止コドン(UGAまたはTGA)を含む。それは必要がないことをすべてのセ

50

ルまたはすべての生物の翻訳の終止コドンの信号が止まるという意味で重要ではない。たとえば、少なくともいくつかの時間の1つ以上の終止コドン（アンバーサプレッサー株のオレンジ色の終止コドンなど）を通じて、オレンジ色抑制系統と部分的なアンバーサプレッサー株、翻訳の進行などの抑制ひずみ宿主細胞インテ

【0086】

抗体の可変ドメインを構成するポリペプチド鎖を参照する変数、（VH）鎖または可変光（VL）チェーン（VHのドメインまたはVLドメインとも呼ばれている）を参照し、様々なドメインの抗体を作ります。ここでの目的は、重鎖生殖セグメントはVH、DHおよびVHチェーンをエンコードした核酸の結果作られる。軽鎖の生殖細胞のセグメントは、VLまたはJLをとして指定され、カッパ及びラムダ軽鎖を含む（V・とJ・；V・とJ・）とコンパイル、その結果をコードする核酸のVL鎖により作られる。軽鎖チェーンはいずれかのカッパまたはラムダ軽鎖であることを理解され、しかしV・とJ・のコンパイルの効果により、カッパ、ラムダのを含まない。

ここで使用されるように、“縮重コドン”親の塩基配列のコドンと同じアミノ酸を指定する3塩基のコドンを意味する。当業者の一つは、遺伝コードの縮重に精通しているコドンの縮退識別することができます。

【0087】

ここで使用されるように、生殖細胞のセグメントを参照した“グループ”とは、変数（V）遺伝子、多様性（D）遺伝子、結合（J）遺伝子または定数（C）をコードする遺伝子、すなわち免疫グロブリンからコアコーディング領域を参照にしている。生殖セグメントグループの例としては、VH、DH、JH、V・、J・、V・およびJ・が含まれています。

【0088】

ここで使用されるように、生殖細胞のセグメントを参照した“サブグループ”は、“塩基配列の類似性またはアイデンティティで定義されている列の集合を意味する。一般的に、サブグループは、特定の種で同じグループが[V、D、JまたはC]に属する遺伝子のセット、および共有している塩基配列レベルで少なくとも75%遺伝子配列です。サブグループは、IMGT命名法に基づいて分類されます（imgt.cines.fr；例えば、ラフランク（2008）バイオインフォマティクスのブリーフィング、9：263-275）。一般的に、サブグループは多重遺伝子族を表します。

【0089】

ここで使用されるように、遺伝子の対立遺伝子は配列多型をコード領域内の1つまたは複数のヌクレオチドの違いリファレンス遺伝子配列（例えば置換、挿入または削除）と比較してのためにしている配列を生殖細胞を参照してください。したがって、同じサブグループに属しているIGの配列は、非常にそのコード配列で同様のことができるにもかかわらず高多型を示す。サブグループの対立は、2つの図の番号が続くアスタリスク（*）が付いてIMGT命名法に基づいて分類されます。例としては対立表3-5に記載されているVH、DH、JH、V・は、J・、V・およびJ・のセグメント生殖細胞の典型的な対立遺伝子。

【0090】

ここで使用されるように、生殖細胞のセグメントを参照して“家族”はアミノ酸配列の類似性またはアイデンティティで定義されている生殖セグメント配列のセットを指します。一般的に、生殖細胞の家族は、遺伝子のすべての対立遺伝子が含まれています。

【0091】

ここで使用されるように、少なくとも10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90または100ヌクレオチドの長さのヌクレオチドの任意の配列を意味する“指定されたDHセグメント”です。ヌクレオチドの配列は、VH鎖のCDR3領域の一部のコードには十分です。

【0092】

ここで使用されるように、V、Dまたは“生殖細胞のセグメントに由来する”J遺伝子セ

10

20

30

40

50

グメントへの参照は、組換えイベントによっては、V、DまたはJ生殖細胞の遺伝子に由来するVHまたはVLの核酸配列の対応するヌクレオチドをと一致します。

【0093】

ここで使用されるように、抗体またはその一部またはその断片のV領域、D領域またはJ領域に言及される事で、対応するV、DまたはJの生殖細胞の種類別セグメントの遺伝子から派生し組換えのイベントによりヌクリオタイドにエンコードされたアミノ酸に一致する。

ここで使われたように、コレクション内の一意のメンバーの数を指し、ここでコレクション内のメンバーに対して”多様性”を使用している。したがって、多様性は、そのコレクションの類似ポリペプチドメンバーの間で、それぞれ異なるアミノ酸配列または核酸配列、の数を指します。たとえば、104の多様性を有するポリヌクレオチドのコレクションは、類似のポリヌクレオチドのメンバーの間で104の異なる核酸配列が含まれています。一例では、ポリヌクレオチドのコレクションを提供する／またはポリペプチドは、少なくともまたは102、103、104、105、106、107、108、109、1010以上の多様性を持っています。

ここで使用されるように、”多様性比は、”ライブラリの総数以上のライブラリ内の別のメンバー数の割合を指します。

したがって、他のライブラリよりも多様性比のライブラリには、総数ごとに別のメンバー、全メンバーごとにこのように多くの多様性が含まれています。提供されているライブラリは、ライブラリが約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、または0.99のような、1に近い多様性比などの高度な多様性比を含みます。

【0094】

ここで使用されるように、”配列の多様性”は、核酸配列の類似性の表現を参照して配列アライメント、多様性のスコア、および／またはシーケンスクラスタリングを使用して決定されます。任意の二つの配列は、配列をサイドバイサイドを敷設し、配列の長さに沿ってすべての位置でヌクレオチド以内に違いを解析することにより、整列することができます。配列アライメントは、基本的なローカル配列検索ツール（ブラスト）、核酸を比較するためのNCBIのツールおよび／またはタンパク質配列使用してインスリコで評価することができる。配列アライメントのブラストの使用は、当業者に知られている。ブラスト検索アルゴリズムは、2つのシーケンスを比較し、それぞれの統計的有意性が一致して計算されます（ブラストによる）。ほとんどお互いに類似しているシーケンスが最も低ブラスコアを持って変化させ配列に対し、高いブラストスコアが高くなります。

【0095】

ここで使用されるように、抗体は、自然にまたは部分的または完全に合成、そのような組換えとして、任意の部分は、その抗原を形成するのに十分な免疫グロブリン分子の可変領域の少なくとも一部を含有するものを含む、生産かどうかを、免疫グロブリンおよび免疫グロブリンの部分に指す結合部位。したがって、抗体またはその部分は、免疫グロブリンの抗原結合部位と相同または実質的に結合ドメインを有する任意のタンパク質が含まれています。たとえば、抗体は、（これはHとHを示すことができる'）は、2つの重鎖を含む抗体を意味すると2つの軽鎖（示すことができるLとL'）、各重鎖はフルレンジの免疫グロブリンでできる場所重鎖またはその部分は、抗原結合部位を形成するのに十分な（しかし、重鎖を含む例えば、VHは、これらに限定されない、チェーン電圧VH-CH1の鎖とVH-CH1の-CH2の-CH3の鎖）、および各軽鎖はすることができますフルレンジの軽鎖またはproteinその（ただし、軽鎖を含む、例えば、VLの鎖とVL-CLは鎖に限定されない）抗原結合部位を形成するのに十分な。各重鎖（HとH'）一軽鎖（LとL'さんとペアのそれぞれ）。通常、抗体は、最小限の全部又は少なくとも（VH）が鎖および／または可変光（VL）の鎖可変重の部分が含まれています。抗体はまた、すべての定数または領域の一部を含めることができます。

【0096】

目的のためにここでは、抗体という用語は、完全長抗体およびその一部のような抗体フラグメントを含み、F a b、F a b'、F (a b')₂、単鎖F v s (s c F v)、F v、d s F v、d i a b o d y、F DおよびF d、' F a bフラグメント、F dフラグメントおよびs c F vフラグメントを断片化します。その他の既知の断片は、s c F a b断片（ハストラ、BMCバイオテクノロジー（2007）、7：14）に限定されていないものも含みます。抗体は、I g G、I g M、I g A、I g DおよびI g Eを含む任意の免疫グロブリンのクラスのメンバーを含んでいます。

【0097】

ここで使用されるように、完全長抗体は、2つのフルレングスの軽鎖（例えばV H－C H 1－C H 2－C H 3のまたV H－C H 1－C H 2の－C H 3－C H 4）そして、2つのフルレングスの重鎖を有する抗体（V L－C 1）とB細胞と合成生産されて同じドメインを有する抗体を分泌する抗体によって生成されるヒト抗体などのヒンジ領域。

10

【0098】

ここで使用されるように、抗体フラグメントまたは抗体部分は、完全な長さよりも小さいですが、抗体いずれかまたは複数の例えば抗原結合部位を形成するのに十分な可変領域の少なくとも一部が含まれている完全長抗体の任意の部分参照して（例えば、1つまたはそれ以上のC D R）およびこのようにして結合特異性および／または完全長抗体の活性を保持し、抗体フラグメントは、例えば、全長抗体の酵素処理によって生成される抗体誘導体だけでなく、総合的に含まれて組換え誘導体を作り出した。抗体フラグメントの例としては、以下のものだけに限られないが、F a b、F a b'、F (a b')₂、単鎖F v s (s c F v)、F v、d s F v、d i a b o d y、F DとF d'フラグメント（参照、例えば、メソッドの分子生物学、巻207：がん治療の方法とプロトコル（2003）のための組換え抗体、第1章p 3－25、キプリアノグ）。フラグメントは、このようなジスルフィド結合とペプチドリンカーそして／またはペプチドリンカーとして一緒にリンクされている複数のチェーンを含めることができます。抗体フラグメントは、一般的に含まれている50アミノ酸および典型的な、少なくとも200アミノ酸を含んでいます。

20

【0099】

ここで使用されるように、F vを抗体フラグメントは、1つの変数重いドメイン（V H）と一つの変数の軽非共有結合相互作用によってリンクされている（V L）のドメインで構成されています。

30

【0100】

ここで使用されるように、d s F vは、V H－V Lのペアを安定化させる人工分子間ジスルフィド結合とF vを指します。

【0101】

ここで使用されるように、F Dのフラグメントは、可変ドメイン（V H）と抗体の重鎖のいずれかの定常領域ドメイン（C H 1）の含有する抗体の断片である。

【0102】

ここで使用されるように、" F a b断片 " は完全長抗体の一部を含む抗体フラグメントされていることなど、総合的に生産されている同じ構造を持つパラインとの完全な長さの免疫グロブリン、またはその断片の消化からの結果による組換えによるものです。F a b断片は、（V LとC Lの部分を含む）の軽鎖と様々なドメインの重鎖（V H）と重鎖（C H 1）のいずれかの定常領域のドメイン部分から可変ドメインを含む別のチェーンが含まれている。；それは組換え製造されることができる。

40

【0103】

ここで使用されるようには、F (a b')₂フラグメントは、総合的にp Hが4.0から4.5、またはでペプシンと免疫グロブリンの消化の結果から、例えば、その抗体フラグメントである組換え、抗体と同じ構造を持って製作。のF (a b')₂フラグメントは、2つのF a bフラグメントが、ここで、各重鎖部分は、2つのフラグメントを結合ジスルフィド結合を形成するシステイン残基を含む追加のいくつかのアミノ酸が含まれ、それが

50

組換え製造することができる。

【0104】

F a b ' フラグメントは F (a b ') 2 フラグメントのひとつの重鎖の部分の含有断片である。

【0105】

ここで使用されるように、s c F V フラグメントは、共有結合を任意の順序でポリペプチドリンカによって接続された可変軽鎖 (V L) および可変重鎖 (V H) を含む抗体フラグメントを参照する。リンカーは、長さ2の可変ドメインは、実質的な干渉を受けることなくつながれているようです。典型的なリンカーは (グリシン-セリン) からいくつかのグルタミン酸または L y s 残基が溶解度を高めるために分散した n 個の残基である。

10

【0106】

ここで使用されるように、ダイアボディは二量体 s c F v です。ダイアボディは、通常、s c F v s より短いペプチドリンカーを持っており、それらは優先的に二量体になります。

【0107】

本書で使用されるように、h s F v はヘテオダイメリックコイルドコイルドメイン ((2001) J モル バイオル 7 : 312 : 221-228 参照)、に代用されてきた通常 F a b 断片中に存在する抗体断片に言及される。

【0108】

ここで使用されるように、ポリペプチドのドメインは構造的および／または機能的に区別や定義されていること (3つ以上のシーケンス、通常5または7またはそれ以上のアミノ酸)、は構造的に、そして／または機能的に分類、または定義づけます。典型的なポリペプチドドメインはポリペプチドの一部であり、1つまたは複数の構造モチーフ (αヘリックスの例の組み合わせおよび／またはβ鎖ループ領域で接続) および／から成るポリペプチド内で独立して折返し構造を形成することができるまたはポリペプチドの一部で酵素活性や抗原結合などの特定の機能活動によって認識される。ポリペプチドは、1つ、通常1つ以上持つことができます。例えば、ポリペプチドは、1つまたは複数の構造ドメインと1つまたは複数の機能ドメインを持つことができます。単一のポリペプチドドメインは構造と機能に基づいて区別することができます。ドメインは、アミノ酸の連続した直線配列を包含することができます。また、ドメインは非ポリペプチドのアミノ酸のリニアシーケンスに沿って連続している非連続するアミノ酸の部分は、複数の包含することができます。典型的には、ポリペプチドは、ドメインの複数含まれています。たとえば、各重鎖および抗体分子の軽鎖は、(I g) のドメインは、長さ各約110個のアミノ酸免疫グロブリンの複数含まれています。

20

30

【0109】

ここで使用されるように、免疫グロブリンドメインの構造によって区別されるアートによって認識されているドメイン、それはそれぞれに逆平行βストランド2つのβ-ブリーツシートが含まれ、免疫グロブリンは、(I g) の折りと呼ばれるアミノ酸のループによって接続されています。イグ倍の2つのβシートは疎水性相互作用と保存内鎖ジスルフィド結合によって一緒に挟まれています。抗体チェーン内の個々の免疫グロブリンドメインは、さらに機能に基づいて区別することができます。重鎖は、1つの変数領域のドメイン (V H) と3つまたは4つの定常領域ドメイン (C H) を含んでいますが例えば、軽鎖は、1つの可変領域ドメイン (V L) および一定常領域ドメイン (C L) は含まれています。各 V L、C L は、V H の、および C H ドメインは免疫グロブリンドメインの例です。ここで使用されるように、抗体を参照した " 変数のドメイン " は別の抗体の間で変化するアミノ酸の配列が含まれている抗体の重鎖または軽鎖の特定の免疫グロブリンのドメインです。各軽鎖と、各重鎖 (V L、V H) を一つの変数領域のドメインを持っています。可変ドメインは、抗原特異性を提供するため、抗原認識に関与している。各変数の領域は抗原結合部位のドメインとフレームワーク領域 (F R S) の一部である C D R を含んでいます。

40

50

【0110】

ここで、"可変領域"、"H V"、"相補性決定領域"と"CDR"と"CDR抗体が"一緒に抗原が結合形成する各変数の領域内の複数の部分のいずれかを参照するために交換可能に使用される使用されるように抗体のサイトです。各可変領域ドメインがCDR 1、CDR 2および、CDR 3という名前の3つのCDRが含まれています。3つのCDRは、ノンリニアのアミノ酸配列に沿って連続しているが、折りたたまれたポリペプチドに近接している。CDRは可変ドメインのβシートの並列鎖を結合ループ内に位置しています。

【0111】

ここで使用されるように、フレームワーク領域(FRS)は、βシート内にある抗体可変領域ドメイン内のドメインです。

FRの領域は超可変領域よりも、そのアミノ酸配列の用語では、比較的多く保存されています。

【0112】

ここで使用されるように、定常領域のドメインは、比較的多くの可変領域ドメインよりも抗体の間で保存されているアミノ酸の配列が含まれている抗体の重鎖または軽鎖のドメインです。各軽鎖は、各重鎖は、CH 1、CH 2、CH 3とCH 4、1つまたは複数の重鎖定常領域(CH)のドメインを含む単一の軽鎖定常領域(CL)をドメインとしています。Ig EおよびIg M抗体は、CH 1、CH 2のCH 3とCH 4が含まれている中にフルレングスIg A、Ig DおよびIg G抗体のアイソタイプは、CH 1の、CH 2のCH 3およびヒンジ領域が含まれています。CH 1とのCLのドメインがこのように抗原と回転抗体腕のとの相互作用に貢献し、抗体分子のfabアームを拡張します。抗体の定常領域は、例えば、様々な細胞、生体分子や組織との相互作用を介して特別に結合する抗体である病原体や毒素の抗原の消失のような、とはいうものの、に限ったことではないがに効果的な昨日を持っている。

【0113】

ここで使用されるように、ヒト化抗体は、ヒトへの投与に、免疫応答を引き起こすしないようにアミノ酸の"ヒューマン"シーケンスを含むように変更される抗体を参照にしている。このような抗体の調製方法が知られている。たとえば、抗体は、非可変領域のアミノ酸組成物は、ヒト抗体に基づくことができます。コンピュータプログラムは、そのような領域を識別するために設計されています。

ここで使用されるように、"抗原結合部位"は1つ以上の相補性決定領域(可変領域と呼ばれるCDR)によって形成されたインターフェイスに関連付けられています。それぞれの抗原結合部位は重鎖可変領域から3つのCDRと軽鎖可変領域から3つのCDRが含まれています。抗体分子は、2つの抗原サイトと、重鎖可変領域および軽鎖可変領域の部分の各々を含む部分サイトを持っています。結合抗原はCDRに加えて、可変領域ドメインの他の部分を含めることができます。

【0114】

ここで使用されるように、"抗原結合部位を形成するのに十分である抗体または部分"への参照する事は、抗体またはその部分が、少なくとも全6CDRを含む対応する完全長抗体の結合特異性の少なくとも一部を保持する少なくとも1、2、3、4、5または6CDRのVHとVLが含まれていることを意味します。一般的には、少なくとも十分な抗原結合部位は重鎖(CDRH3)のCDR 3が必要です。これは、通常より軽鎖(CDRL3)のCDR 3が必要です。ここで説明するように、当業者の一人はKabattまたはChothiaの番号に基づいてCDRを識別することができる事を知っている。(例、Kabatt、EAら等(1991)シーケンス免疫インタレスト、第5版、米国保健局との蛋白質のヒューマンサービス、NIHの公報91から3242、およびChothiaの、C.ら(1987)j. Mol. Biol. 196:901-917を参照)。たとえば、Kabattの番号に基づいて、CDRは-L Iは残りL 2 4を-L 3 4に対応しています。CDRは-L 3は、残りL 8 9-L 9 7に対応しています；CDR-L 2は残りL 5

10

20

30

40

50

0と-L56に対応しCDR-H1は残りH31-H35、35aや35b等長さに応じて対応しています；CDR-H2は、残基にH50-H65に対応し、CDR-H3が残基H95-H102に対応しています。

【0115】

ここで使用されるように、“ペプチド模倣”はポリペプチドの活性を模倣するペプチドである。たとえば、エリスロポエチン（EPO）はペプチド模倣は、このようなEPOの受容体と結合活性化のためにEPOの活性を模倣するペプチドである。

【0116】

ここで使用されるように、最適化された抗体は、抗体、またはその一部、およびリファレンス抗体と比較して／または改善された機能的活性を標的タンパク質のための改良結合親和性を有するに関連付けられています。典型的には、抗体は、1つまたはそれ以上のアミノ酸の変更（アミノ酸の欠失、置換または挿入）は、1つまたは複数のアミノ酸の変更を含むまない親抗体と比較によって最適化されています。一般的に、活動や結合親和性は（例。変更を含んでいないヒット生殖細胞等）親抗体の結合調和と比較され約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8、9、10倍倍、20倍の倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300、400倍倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍以上に増加しています。

【0117】

ここで使用されるように、対応した残りに言及した対応、たとえば、“対応するアミノ酸残基”は、（例。対立遺伝子変異体、同じファミリーの遺伝子、種の変異体など）連続した関係である2つのポリペプチド間で比較残基に参考した。ポリペプチドの間で対応する残基を識別することが容易にできる芸術の中にあるスキルです。たとえば、ガイドとして保存された同一のアミノ酸を使用して、対応する残基を識別することができる当業者のいずれかでエンコードされた領域の配列を整列があります。当業者の一つは、手動またはシーケンスを整列させることができる多数の整列プログラムを用意し（例えば、BLAST）のいずれかを使用することができます。したがって、アミノ酸残基またはお互いに対応する位置は、指定された基準ポリペプチドと／または構造アラインメントに基づいて対応するように決定されるそれらの残基があります。

【0118】

ここで使用されるように、コンセンサス配列は、（例。対立遺伝子変異体、同じファミリーの遺伝子、種の変異体など）に関連する配列の複雑性が提携したとき、各位置に、最も頻繁に発生する残基である残基を含む統計配列です。したがって、コンセンサス配列は、ほとんどのそれぞれの位置でアラインメントの豊富な残基を表しています。目的のためにここでは、例えば、生殖細胞の配列、またはその一部は、コンセンサス生殖細胞系配列を生成するために整列することができます。

【0119】

ここで使用されるように、ライブラリ内の軌跡はメンバーまたはライブラリのメンバーを含めることができる場所や位置に関連付けられています。位置が物理的な位置にする必要はありません。たとえば、コレクションが固体支持体上に配列として提供されている場合、支持体は配列のメンバーを表すことができる場所を含みます。

【0120】

ここで使用されるように、アドレスは、アドレスのメンバーが（例、抗体など）を識別することができる一意のコレクション内の各遺伝子座の識別子に関連付けられています。アドレス部分は、その軌跡や場所のおかげで識別することができるものです。アドレッシングは、このようなウェルのマイクロプレートのように、表面上の位置で行うことができます。たとえば、マイクロウェーブプレートのたんぱく質の為のアドレスはF9であり、それはマイクロウェーブプレートでの列9に配置されていることを意味します。アドレッシングはバーコードやその他の記号、化学タグ、電子、このようなRFタグ、カラータグ、他のそのような識別子を使用してエンコードされたタグなど、他の識別子で行うことができる

事にも対応する。

【0121】

ここで使用されるように、配列は3つ以上のメンバを含む抗体などの要素のコレクションを指します。

【0122】

ここで使用されるように、“空間的配列は、”メンバーが区切られている、または配列内の異なる領域を占めている配列です。したがって、空間的配列は、アドレス指定可能な配列の型があります。空間配列の例としては、プレートの各ウェルには、配列内のアドレスでマイクロタイタープレートが含まれています。例えば、空間配列は前記異なる複数の分子を任意の配置が含まれているような異なった分子の複雑性の中に配列された中に含まれます。配列は48ウェル、96ウェル、144ウェル、192ウェル、240ウェル、288ウェル、336ウェル、384ウェル、432ウェル、480ウェル、576を含めることができます—また、672ウェル、768ウェル、864ウェル、960ウェル、1056ウェル、1152ウェル、1248ウェル、1344ウェル、1440ウェル、または1536ウェルプレート、チューブ、スライド、チップ、フラスコ、または他の適当な実験装置などのマイクロタイタープレートプレートを含まれます。

10

【0123】

ここで使用されるように、アドレス指定可能なライブラリは、コレクションの各メンバは、そのアドレスの美徳によって識別された抗体などの核酸分子または蛋白質剤などの分子の集合です。

20

【0124】

ここで使用されるように、アドレス指定可能な配列は、配列のメンバの美徳、またはそのようなマイクロタイタープレート、固相支持体上に自分のアドレス、空間配列内の位置によって識別される色、蛍光、電気信号（すなわち、高周波、実質的に関心のある分子の相互作用を変更しない電子レンジや他の周波数）、バーコードやその他の記号、化学的又は他のそのようなラベルとして識別または検出可能なラベルです。

したがって、一般的には配列のメンバは、固相の表面上に特定の遺伝子座で配置されている直接または間接的にリンクされているもしくは微小粒子又はその他のサポートに貼付されてなど（以下と呼ばれるビーズ）を、溶液中で休止し、又は表面に広がる添付物のような特定のラベルに関連付けられている。

30

【0125】

ここで使用されるように“アドレスの組み合わせ抗体ライブラリー”は空間配列内の位置などのまたは固体支持体、または化学または識別子、抗体のコレクションを参照するRFタグでのような抗体同一で特定されるのと同じと確認できるすべての抗体です。“アドレスアレイの組み合わせ抗体ライブラリー”への参照は、抗体のメンバーは、配列で扱われることを意味します。

【0126】

ここで使用されるように、サポート（行列のサポートマトリックス、不溶性担体または固体支持体ともいう）は任意の固体又は半固体または不溶性のサポートを参照して興味のある分子は、通常生体分子、有機分子や生体特異的リガンドはリンクされているか、結合した。このような材料は、親和性マトリックスとして使用されているか、化学、生体分子の合成などの分析のためにサポートしていますが、これらに限定されない任意の素材が含まれている：ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ナイロン、ガラス、デキストラン、キチン、砂、軽石アガロース、多糖類、 dendroliマー、バッキーボール、ポリアクリルアミド、シリコン、ゴム、固相合成、親和性の分離と精製、ハイブリダイゼーション反応、イムノアッセイ等の用途のための担体として使用される他の材料。ここでは母体は、微粒子やマイクロタイタープレート皿・くぼみ、ガラススライド、シリコンチップ、ニトロセルロースシート、ナイロンメッシュ、または他のそのような材料などの連続的な表面の形態にすることができます。ときに、通常の粒子が5から10ミリメートルの範囲以下の少なくとも1つのディメンションを持っています。このような粒子は、“ビーズ

40

50

”と言われ、しばしば、必ずではないですが、球形をしていますこのような参照は、しかし、ランダムな形状、針、繊維を含む、任意の形状とすることができる行列のジオメトリを、制約されず、伸長した。特に、大体球状の”ビーズ”は、液相中で使用することができ、注目されている。”ビーズは”磁石を使用して分離するために、追加のコンポーネントとして長いメソッドと分析本と干渉しないように（例。ダイナビーズ▲R▼（ダイナル、オスロ、ノルウェー）などを参照してください）磁性または常磁性粒子のような追加のコンポーネントを含めることができます。

【0127】

ここで使用されるように、行列やサポート粒子は離散的な粒子の形態であるマトリックス材料を意味する。粒子は、任意の形状と寸法が、通常は100ミリメートル以下、50ミ
10
リメートル以下、10mm以下、1mm以下、100μm以下、50μm以下、そして典型的なサイズは100立方ミリメートル以下、50立方ミリメートル以下、10立方ミリメートル以下、1立方ミリメートル以下、100μm³以下の大きさであり、立方マイクロンに命令することができます。このような粒子は、総称して”ビーズ”と呼ばれます。

【0128】

ここで使用されているように、研究と実験を参照したシリコは、コンピュータを使用して実行を行った。シリコでの方法は、以下に分子モデリング研究を、生体分子のドッキング実験、分子構造の仮想表現、そして／または、プロセス、分子間相互作用などに限定されない。目的のためにここでは、ライブラリの抗体のメンバーは、コンピュータにそれらの
20
入力の中から成分V、DおよびJの生殖細胞のセグメントを選択し、合成出力するには、フレームに核酸分子のリストを表示して、それらを結合するコンピュータプログラムを使用して設計することができる。したがって、コレクションまたはここで与えられたライブラリ中の抗体のコンポーネントの再結合がそうするための規則が含まれているソフトウェアと一致して、各ビルディングブロックの塩基配列を組み合わせることにより、シリコ内で行うことができる。プロセスは、コンピュータを使わずに手動で実行されるがコンピュータは速度の利便性を提供しています。

【0129】

ここで使用されるように、データベースはデータ項目のコレクションに関連付けられています。ここでの目的は、データベースの参照は抗体遺伝子配列の配列と構造情報の収集を提供する抗体のデータベースを参照しています。典型的な抗体のデータベースが含まれ、
30
IMGT▲R▼、国際的な免疫情報システム（imgt.cines.fr例。レフランクその他（2008）、バイオインフォマティクスのブリーフィング、9：263-275を参考。）、ナショナルセンターバイオテクノロジー情報（NCBI）、カバットデータベースとトムリンソンのVベースデータベース（レフランク（2003）核酸研究所、31：307-310；マーティンら、治療用抗体、ワイリー-VCH（2007）、ページ104-107）。データベースは、任意の配列を含むようにユーザーが作成することができます。データベースは、配列は、所望の形式で入力されるように作成することができます。（特にリーディングフレームの例；終止コドンに欠けている。シグナル配列を欠いている。）データベースはまた、抗体の配列に加えて、配列を含むように作成することができます。
40

【0130】

ここで使用されるように、”コンピュータベースのシステム”とは、ハードウェア、ソフトウェアを参照してデータ記憶媒体とメソッドは、生殖細胞のセグメントを再結合に使用されます。コンピュータベースのシステムの最小ハードウェアは、ここでは、中央処理装置（CPU）、入力の平均は、出力手段と記憶手段にデータが含まれて提供されます。熟練の方法およびシステムで使用するために適切なコンピュータベースのシステムを選択することができる職人はここで提供されます。

【0131】

ここで使用されるように、”記録”はコンピュータ読み取り可能な媒体に情報を格納するためのプロセスを参照にします。熟練した当業者は容易に配列の画像データをコンピュー
50

タ読み取り可能な媒体に情報を記録するための現在知られているのいずれかの方法を採用することができます。データストレージ構造の選択は、一般的にメディアとプラットフォーム格納されている情報にアクセスするために選択に基づいて作成できます。また、データ処理プログラムや様々なフォーマットは、コンピュータ可読媒体上の羅列イメージ情報を格納するために使用することができます。画像情報は、マイクロソフトワード▲R▼、グラフィックファイルまたはASCIIファイルの形で表されているもの、DB2▲R▼、Sybase▲R▼、Oracle▲R▼などのデータベースアプリケーションに格納され次のような市販のソフトウェアでフォーマットされたワープロのテキストファイルで表すことができます。熟練した当業者は、情報や指示は、ここに記載記録されたその上を有するコンピュータ可読媒体を得るために、形式（例、テキストファイルまたはデータベース）構造化データプロセッサの任意の数を調整することができます。

10

【0132】

ここで使用されるように、“スクリーニング”がコレクションまたは抗体のライブラリーおよび／またはその部分で、アクティビティまたはプロパティ抗体またはその一部の決定に基づいています。スクリーニングは、例えばターゲットタンパク質の活性の変調を評価する機能評価試験により抗体からターゲットプロテインの評価に直接結びつく（例。結合親和性）抗体の結合を評価します。

【0133】

ここで使用されるように、標的タンパク質に対する活性は、結合特異性および／または標的タンパク質の機能活性の変調、または標的タンパク質に向かった抗体の活動を反映する他の尺度に関連付けられています。

20

ここで使用されるように、標的タンパク質に対する活性は、結合特異性および／または標的タンパク質の機能活性の変調、または他の測定標的タンパク質その向かって抗体またはその一部の活動を反映するに関連付けられています。

【0134】

ここで使用されるように、期間評価はここで抗体またはその標的タンパク質の割合のおよび／または変調標的タンパク質の活性の抗体まとの結合の絶対値を取得するという意味での定量的および定性的な判断を含むものとする評価用語を使用されるように、インデックス、比、割合、視覚的またはその他の値を結合または活動のレベルの他の価値評価を量的にまた質的に決めることを含む事を意図しています。評価は、直接または間接的にすることがあります。

30

たとえば、束縛は直接検出可能なラベルとその抗体またはその一部のラベルを貼ることによって、あるいは自分自身にラベルが付いていることが二次抗体を用いて決定することができます。加えて、機能の活動は当業者に知られている評価の種々のいずれかを使用して決定することができ、例えば、増殖、細胞毒性そして、ここで説明され不在対存在下で標的タンパク質の活性の比較があります。

【0135】

ここで使用されるように、“標的タンパク質”は抗体もしくはプロローシヨンの理由により調整された活動そして／または特に抗体もしくはその部分の認識されるタンパク質やペプチドに言及されます。標的タンパク質は、任意のペプチドまたはタンパク質抗体の認識エピトープが含まれているものが含まれています。標的タンパク質が病気や障害の発現または活性のおかげでの病因に関与するタンパク質が含まれています。典型的な標的蛋白質はここに記載されています。

40

【0136】

ここで使用されるように“ヒット”はスクリーニング評価の中で活動しているとして認識または選ばれた抗体またはその一部を参照にします。

【0137】

ここで使用されるように、スクリーニングに続く“繰り返し”がその活動を最適化されるか、もしくは前の繰り返しと比べ改善されると分かるまで、2、3、4、5回以上繰り返されます。

50

【0138】

ここで使用されるように、“高い情報処理”は大規模な方法、もしくは大きな数の分子を巧みに扱い、一般的に構成の10、100、1000を構成する事を許可する過程に言及されます。

たとえば、精製およびスクリーニングの方法は、高スループットをレンダリングすることができます。ハイスループット法は、手動で実行することができます。しかし、一般に、高スループットの方法は自動化、ロボットやソフトウェアを含みます。

【0139】

ここで使用されるように、“構造／活性関係（SAR）”は構造と機能分子の間の関係を指します。目的のためにここで、構造体は、例えば、ヌクレオチドのエンコーディングの配列抗体は、配列を参照しています。ライブラリメンバをアドレスのおかげで、そのアドレスに基づいて知られており、そのシーケンスで各抗体を識別します。したがって、構造が知られている特定のアクティビティに関連付けることができます。したがって、SARは活性構造の変化の影響を評価するために使用することができます。

10

【0140】

ここで使用されるように、“機能的活動が”ポリペプチド（標的タンパク質など）またはその全長（完全）タンパク質に関連付けられている部分の活動を参照します。機能の活動には、以下に具体的には、生物学的活性、触媒や酵素活性、抗原性（抗ポリペプチド抗体に結合するためのポリペプチドと競合するかに結合する能力）、免疫原性、多量体を形成する能力、能力に限定されていない受容体またはリガンドポリペプチドおよびシグナリングと下流のエフェクター機能にバインドします。目的のためにここで、ライブラリ、その中の抗体またはその一部のポリペプチドの機能活性の変調（すなわち、活性化や抑制）本ポリペプチドの機能活性が変更されていること、または抗体の存在下で、変更がない場合と比較して意味抗体またはその部分として、ここでは“調節”や“変調”と、その抗体の効果やその一部、標的タンパク質の機能活性誘導または活性の増強などの活動の増加を意味するのを参照して他の様々な文法形式を使用しても標的タンパク質の1つまたは複数の活動を阻害するとしています。したがって、変調は、アクティビティ（つまり、アップ規制やアゴニスト活性）活性の低下（すなわち、ダウン規制や抑制）や周期、周波数の変化などの活動（任意のその他の変更の増加を含めることができる時間、速度、またはその他のパラメータ）を含んでいます。変調には文脈に依存した、典型的に変調を意味のある文章と比較されることができ、例えば、野生型の蛋白質、構成状態のタンパク質、またはタンパク質が指定されたセルの種類や状態に表される。抗体またはその部分によって標的タンパク質の機能活性の活動に比べて10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上で調整することができます。

20

30

【0141】

ここで使用されるように、“アゴニスト”、または誘導するそれ以外の場合は、シグナル伝達活性または受容体の他の機能活性を増強する、抗体またはその部分のシグナル伝達や増強による受容体の他の機能活性を調節ように関連付けられています。アゴニストは、可能な信号伝達又は単独で使用するだけで配位子と比較して受容体によるシグナル伝達を強化する受容体または他の受容体刺激の天然リガンドの存在下でのシグナル伝達やその他の機能活性を変更することができる他の機能活性を調節します。

40

【0142】

ここで使用されるように、“アンタゴニスト”は、抗体またはその一部をブロックしたり減少しシグナル伝達活性または受容体の他の機能活性することによってシグナル伝達や受容体の他の機能活性を調節するを参照します。

【0143】

ここで使用されるように、ラベルはラベルを添付するか、または分子またはこれに準ずるに直接または間接的にリンクされている検出可能なマーカーです。検出方法は、当技術分野で知られている任意のメソッドを指定できます。

【0144】

50

ここで使用されるように、結合活性は、例えば、分子の特性を参照にしています。ポリペプチドは、1つまたは複数の結合パートナーをバインドするかどうか、および方法について説明します。バインディングの活動は結合パートナーに結合する能力を含め、（例。高い親和性など）結合パートナーに結合する親和性であり、結合パートナーとの結合の強さ及び拘束力のパートナーと結合する特異性を含んでいます。

【0145】

ここで使用されるように、“親和性”または“結合親和性”とは、抗体分子またはその部分を、標的タンパク質または抗原上のエピトープに結合する強さを指します。親和性は、しばしば定数（ K_A ）を、または平衡解離（ K_D ）を一定の平衡協会によって測定されます。低親和性抗体—抗原相互作用が弱く、分子が高親和性抗体—抗原結合を強いている間分子は長い時間にバインドされたまま、急速に解離する傾向があります。高い抗体親和性抗体は、具体的に平衡結合定数を使用してターゲット蛋白質に結合することを意味する（ K_A ）を大きいか等しい $10^6 M^{-1}$ ，大きい等しい $10^7 M^{-1}$ ，大きい等しい $10^8 M^{-1}$ ， or 大きい等しい $10^9 M^{-1}$ ， $10^{10} M^{-1}$ ， $10^{11} M^{-1}$ or $10^{12} M^{-1}$ ．抗体はまた平衡解離定数（ K_D ）によって特徴付けられ、例えば $10^{-4} M$ ， $10^{-5} M$ ， $10^{-6} M$ ， $10^{-7} M$ ， $10^{-8} M$ ， $10^{-10} M$ ， $10^{-11} M$ or $10^{-12} M$ かそれ以下です。一般的に、抗体は、定数が高親和性抗体とみなされるナノモルまたはサブナノモルディソシエーションを有します。このような親和性は容易にこのような平衡透析により、従来の技術を用いて決定することができます。ラジオイムノアッセイ放射性標識を使用して、ターゲット抗原；または当業者に知られている別の方法でメーカーの説明一般的な手順を使用して、ピアコア 2000 装置を用いています。親和性のデータがスキッチャードらの方法により、分析することができます。例。アンニニューヨーク Acad. SCL, 51: 660 (1949)。

【0146】

ここで使用されるように、“エピトープ”は“抗原またはタンパク質抗体により認識されるの表面にローカライズされた領域を表します。ペプチドエピトープは、連続エピトープまたは不連続エピトープであるものが含まれます。エピトープは、一般的に線形のアミノ酸配列とは対照的にタンパク質の立体構造によって決定されます。

【0147】

ここで使用されるように、“エピトープマッピング”は、抗体—抗原認識の分子決定因子の同定のプロセスです。

【0148】

ここで使用されるように、基本的なローカル配列検索ツール（BLAST）は、例えばアイデンティティの列の上に基つき、それぞれ検索たんぱく質やDNAデータベースにアルスチュルら（1990）によって調査されたものです。例えば、プラストンは、塩基配列データベース（遺伝子銀行の例）に対して塩基問合せ配列を比較するプログラムです。プラストピーは、蛋白質配列データベースに対してアミノ酸問合せ配列を比較するプログラムです。

【0149】

ここで使用されるように、BLASTのビットスコアはギャップと各整列順序に関連付けられている置換数から算出した値です。スコアが高いほど、より重要な位置にあります。

【0150】

ここで使用されるように、人間のタンパク質は、そのすべての対立遺伝子変異と保守的なバリエーションを含むヒトのゲノム中に存在するDNAなどの核酸分子によってコードされる一つです。変更は、野生型や人間のタンパク質の顕著な配列に基づいている場合はバリエーションまたは修正は蛋白質のヒトタンパク質です。

【0151】

ここで使用されているように“自然に生じるアミノ酸”はポリペプチドで発生する20 L-アミノ酸を参照にしています。残基はヒューマンの中のその同族mRNAのコドンとtRNAの分子の特異的認識による蛋白質に組み込まれている自然の中で発見された20の

10

20

30

40

50

α -アミノ酸である。

【0152】

ここで使われているように、非天然アミノ酸が遺伝的にエンコードされていないアミノ酸を参照に発生して、使用することはできません。たとえば、非天然アミノ酸は構造を天然アミノ酸に似ている構造と反応性天然アミノ酸を模倣する構造的に変更されている有機化合物です。非天然アミノ酸はこのように、例えば、アミノ酸または20個の自然発生アミノ酸以外のアナログアミノ酸を含みますが、これだけのアミノ酸は、D-イソタレノマーに限定されません。含まれて発生する典型的な非天然アミノ酸は、当業者に知られています。

【0153】

ここで使用されるように、核酸、ペプチド核酸(PNA)とそれらの混合物を含む、そのDNA、RNA、および類似体が含まれています。核酸は、単一の二重鎖することができます。プローブまたはプライマー、必要に応じてラベル付けされて、このような蛍光灯や放射性、単一分子が意図されている本などの検出可能なラベルと同じように参照する場合塾考されます。このような分子は、ターゲットが統計的に一意になるように、またはプローブやライブラリをプライミング用の低コピー数(通常5以下、一般的に3未満)の通常の長さのものです。一般的にプローブまたはプライマーは配列の少なくとも14、16または30の連続ヌクレオチドに相補的な、または関心のある遺伝子と同じが含まれています。

プローブおよびプライマーは、10、20、30、50、100以上の核酸の長さになることがあります。

【0154】

ここで使用されるように、ペプチドの長さは2から40個のアミノ酸からポリペプチドを意味する。

【0155】

ここで使用されるように、アミノ酸の様々なシーケンスで発生するアミノ酸が知られている、3文字または1文字の略語(表1)に基づいて識別される本サービスに提供。様々な核酸断片で発生するヌクレオチドは、当該技術分野で日常的に使用される標準的な単一の文字の名称と指定されています。

【0156】

ここで使用されるように、"アミノ酸"はアミノ基とカルボン酸基を含む有機化合物である。ポリペプチドは、2つまたはそれ以上のアミノ酸が含まれています。目的のためにここで、アミノ酸が20個の天然アミノ酸、非天然アミノ酸およびアミノ酸アナログ(すなわち、アミノ酸前記 α -炭素は、側鎖を持つ)が発生しています。

【0157】

ここで使用されるように、"アミノ酸残基は"そのペプチド結合のポリペプチドの化学的消化(加水分解)に形成されるアミノ酸を指します。アミノ酸残基は、ここでは"L"の異性体であると推定される説明します。よって、指定されている"D"の異性体のアミノ酸残基は、所望の機能プロパティがポリペプチドによって保持されている限り、任意のL-アミノ酸残基に置換することができます。 NH_2 のポリペプチドのアミノ末端遊離アミノ基の存在を意味します。 COOH 基はポリペプチドのカルボキシル末端遊離カルボキシ基の存在を意味します。jの生物に記載された標準ポリペプチド命名規約に準拠して維持します。化学、243:3557~3559(1968)、37CFRを採用・§ 1.821から1.822、アミノ酸残基の略語は、表1に示されています：

【表 1】

対応の表

SYMBOL		
1-Letter	3-Letter	AMINO ACID
Y	Tyr	Tyrosine
G	Gly	Glycine
F	Phe	Phenylalanine
M	Mct	Methionine
A	Ala	Alanine
S	Ser	Serine
I	Ile	Isoleucine
L	Leu	Leucine
T	Thr	Threonine
V	Val	Valine
P	Pro	Proline
K	Lys	Lysine
H	His	Histidine
Q	Gln	Glutamine
E	Glu	Glutamic acid
Z	Glx	Glu and/or Gln
W	Trp	Tryptophan
R	Arg	Arginine
D	Asp	Aspartic acid
N	Asn	Asparagine
B	Asx	Asn and/or Asp
C	Cys	Cysteine
X	Xaa	Unknown or other

それは、式により本明細書に表されるすべてのアミノ酸残基配列は、カルボキシル末端にアミノ末端の従来の方向に左から右方向を持っていることに留意すべきである。さらに、フレーズ”アミノ酸残基は、”広義など37CFRで参照されるものとしての対応の表（表1）に記載されていると修飾アミノ酸及び異常アミノ酸を含むように定義されています§§1.821から1.822、および参照により本明細書に組み入れられる。さらに、アミノ酸残基配列の先頭または末尾にダッシュなどNH₂などのアミノ末端基、またはカルボキシルに、1以上のアミノ酸残基のさらなるシーケンスへのペプチド結合を示すことに注意する必要がありますなどCOOHなどの末端群。その一般的な使用方法、認識可能な省略形、または生化学命名上IUPAC-IUB委員会にあった、特に断らない限り、任意の保護基は、アミノ酸および他の化合物の略語、されている、（Biochem（1972）、を参照してください。11：1726）。それぞれの天然に存在するL-アミノ酸はプレフィックス”L-”には、標準の3文字のコード（または単一文字のコード）または標準の三文字コード（または単一文字のコード）によって識別され、接頭辞”D-”ことを示しアミノ酸の立体異性体はDです。

【0158】

本明細書で使用する場合、等速吸引混合物は、アミノ酸のモル比が（例えば、Ostressら、（1994）生体高分子34：1681）が報告された反応率に基づいて調整されているものです。

【0159】

本明細書で使用する場合、改変は、ポリペプチドまたは核酸分子のヌクレオチドの配列のアミノ酸の配列の改変への参照内にあり、欠失、挿入、及びアミノ酸とヌクレオチドの置換、それぞれ含まれています。ポリペプチドを変更する方法は、そのような組換えDNAの方法論を使用して、当業者にルーチンです。

【0160】

本明細書中で使用される、アミノ酸の適切な保存的置換は、この当業者に知られており、得られた分子の生物活性を変化させることなく、一般的に行うことができます。この分野の技術者は一般的に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換は、実質的

に（例えば、ワトソンらの生物学的活性を変更しない、と認識している。遺伝子の分子生物学、第4版、1987、ベンジャミン／カミングスパブ。C O。、p. 224）。このような置換は、次のように表2に定めるものに従って行うことができます：

【表2】

Original residue	Exemplary conservative substitution
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys
Asn (N)	Gln; His
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
Gly (G)	Ala; Pro
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; Gln; Glu
Met (M)	Leu; Tyr; Ile
Phe (F)	Met; Leu; Tyr
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

10

20

その他の置換はまた、許容される経験や既知の保存的置換と一致して決定することができます。

【0161】

ここで使用されるように、DNAを組み合わせは単一の二本鎖の、直鎖状または環状DNA分子であり、自然界に存在しない方法の中にDNA結合と並列したセグメントを含んでいます。

【0162】

ここで使用されるように、DNAセグメントは、指定された属性を持つ大きなDNA分子の一部です。たとえば、DNAセグメントのエンコーディングが指定されたポリペプチド、方向5'から3'読み取りプラスミドやプラスミドの断片など、もはやDNA分子の一部を、指定されたポリペプチドのアミノ酸配列をコードします。

30

【0163】

ここで使用されるように、用語“核酸”は、単一および／本鎖または二重デオキシリボ核酸（DNA）とリボ核酸（RNA）と同様に、アナログまたはいずれかのRNAやDNAの誘導体などのポリヌクレオチド鎖を意味します。また、用語“核酸”に含まれるペプチド核酸（PNA）、ホスホロチオエートDNA、および他のそのような類似体およびその誘導体またはそれらの組み合わせなどの核酸の類似体が含まれています。核酸はデオキシリボ核酸（DNA）およびリボ核酸（RNA）などのポリヌクレオチドを参照することができます。この用語はまた、同等物、誘導体、変異体、そしてヌクレオチド類似体、（センスまたはアンチセンス）から作られたRNAまたはDNAを含んでいます。デオキシリボヌクレオチドはデオキシアデノシン、デオキシシチジン、デオキシグアノシンおよびデオキシチミジンが含まれています。RNAの為に、ウラシル塩基はウリジンです。

40

【0164】

ここで使用されるように、“コードする核酸分子”とは、特定のタンパク質またはペプチドの発現を指示する核酸分子を意味します。核酸配列は、RNAやタンパク質またはペプチドに翻訳されるRNA配列に転写される両方のDNA鎖の配列が含まれています。核酸分子の両方の完全な長さの核酸配列と同様にこのような前駆体の配列を欠いている完全長ポリペプチドの例のように完全な長さの成熟ポリペプチドから派生した非完全な長さの配列が含まれています。

目的のためにここで、核酸配列はまた、ネイティブのシーケンスまたはシーケンスの特定

50

のホストのコドンの好みを提供するために導入することができるのコドンの縮退が含まれています。

【0165】

ここで使用されるように、用語“ポリヌクレオチド”はDNAまたはRNA誘導体たとえば、オリゴマーまたはポリマーデオキシリボ核酸（DNA）、リボ核酸（RNA）を含む少なくとも2つのリンクされているヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体を含むを参照して、ヌクレオチドのアナログまたはホスホジエステル結合よりも“バックボーン”債券その他の、例えば、ホスホトリエステル結合、ジアルキルホスホルアミダート結合、フォロシエイト結合、チオエステル結合、またはペプチド結合（核酸ペプチド）。用語“オリゴヌクレオチド”はまた、“ポリヌクレオチド”とここで本質的に同義語として使用されています。しかしながらアートの中のそれらはオリゴヌクレオチドを認識し、例えば、PCRプライマーは、一般的に以下の長さ約百ヌクレオチドのために50から100以下です。

10

【0166】

ポリヌクレオチドを含むヌクレオチド類似体は、例えば、質量ポリヌクレオチドの質量の差別化を可能なヌクレオチドを、変更されたポリヌクレオチドの検出を可能に蛍光、放射性、蛍光または化学発光ラベルなどの検出可能なラベルを含むヌクレオチド、またはヌクレオチドビオチンまたは固体支持体にポリヌクレオチドの固定化を容易にチオール基などの反応性基を含みます。ポリヌクレオチドはまた、酵素的または光分解化学的には、例えば、選択的に切断される1つ以上のバックボーン債を含めることができます。例えば、ポリヌクレオチドは、1つ以上のデオキシリボヌクレオチドを続けることができる1つまたは複数のリボヌクレオチドに続く1つ以上のデオキシリボヌクレオチドを含めることができ、このような配列は基本的な加水分解によるヌクレオチド配列による配列です。ポリヌクレオチドはまた、比較的切断に耐性を1つまたは複数の結合を含めることができ、例えば、ペプチド核酸結合によってリンクされているヌクレオチドによってリンクされている3'末端に、少なくとも1つのヌクレオチドを含めることができるキメラオリゴヌクレオチドプライマー、ホスホジエステル結合、または他の適当な結合、およびポリメラーゼによって拡張されることができます。

20

ペプチド核酸配列は、周知の方法を使用して調製することができる（例えば、ウェイラーら。核酸研究所25：2792～2799（1997）を参照）。

30

【0167】

ここで使用されるように、2つのタンパク質や核酸の間の“類似性”はタンパク質や核酸の塩基配列のアミノ酸の配列の間の関連性を指します。類似性は、アイデンティティおよび／または残基の配列の相同性の程度に基づくことができる残基がそこに含まれています。タンパク質や核酸との間の類似度を評価するための方法は人工的な能力として知られています。たとえば、配列類似性を評価する一つの方法では、2つのアミノ酸またはヌクレオチド配列は、配列間の同一性の最大レベルが得られるように並んでいます。“アイデンティティ”は、アミノ酸やヌクレオチドは、配列不変される範囲を指します。アミノ酸配列のアラインメント、ある程度の塩基配列も、アミノ酸（またはヌクレオチド）に頻繁に置換および／または保守的な違いを考慮することができます。保守的な違いは関与する残基の物理化学的特性を保持するものです。調整は国際的にも（すべての残基を含む配列の全長にわたって比較された配列の調整）、現場でも（唯一の最も類似した領域または領域を含む配列の部分の位置）にも対応します。

40

【0168】

“同一性”はそれ自体が芸術と意味を認識され技術を用いて計算することができます。（例。計算分子生物、レスク、A. M. , 教育. , オックスフォード大学雑誌, ニューヨーク、1988；生物コンピューター：情報科学と遺伝子のプロジェクトD. W. , 教育教育雑誌, ニューヨーク、1993；配列データのコンピュータ分析、パート1、グリフィン、A. M. , andグリフィン、H. G. , 教育. , フマナ新聞、ニュージャージー、1994；分子生物学の配列データのコンピュータ分析、ボンヘインジェ、G. ,

50

～99.99% 相対90%には、少なくとも。90%以上のレベルでのアイデンティティは、比較される例示の目的でテストおよび100アミノ酸の基準ポリペプチドの長さで仮定して、という事実を示している。テストポリペプチド中にアミノ酸のない10%以上（すなわち、100のうち10）は、基準ポリペプチドとは異なります。同様の比較は、テストと基準ポリヌクレオチドとの間行うことができます。点突然変異は、ランダムまたはポリペプチドの全長にわたって配布され、それらは、例えば、最大許容最大長さを変えることの1つまたは複数の場所に集合させることができるような違いを表現することができます。ポリペプチドテストの中のアミノ酸の10%以下（例。100分の10）は言及されているポリペプチドとは違います。同様の比較は、テストと基準ポリヌクレオチドとの間行うことができます。点突然変異は、ランダムまたはポリペプチドの全長にわたって配布され、それらは、例えば、最大許容最大長さを変えることの1つまたは複数の場所に集合させることができるような違いを表現することができます。例。100分の10アミノ酸の差（約90%の同一性）。違いは、核酸またはアミノ酸置換、挿入または削除される定義されています。約85から90パーセント以上の相同性やアイデンティティのレベルでは、結果セットをプログラムとのギャップのパラメータの独立していなければならない。アイデンティティのような高レベルのマニュアル調整で多くの場合、容易に評価することができるソフトウェアに依存することがない。

ここで使用されるように、参照ポリペプチドに記載されアミノ酸の指定された割合を含むポリペプチドは、ポリペプチドと基準ポリペプチド間で共有される連続した同一のアミノ酸の割合を指します。たとえば、配列番号を記載設定のアミノ酸配列を有するポリペプチド基準に記載されアミノ酸の70%が含まれていますアイソフォームはSEQ ID NO: XXを持っています、そしてそれは147個のアミノ酸を列挙します、それは基準ポリペプチドが含まれていることを意味し、少なくとも103の連続アミノ酸は配列番号のアミノ酸配列SEQ ID NO: XXの前に置かれます。

【0171】

ここで使用されるように、整列順序がヌクレオチド又はアミノ酸の配列の対応する位置を揃えたとの相同性（類似性および／またはID）を使用することを指します。通常、50%以上のIDで関連している2つ以上の配列が整列されます。

配列の整列セットは、対応する位置に配置されゲノムDNA配列と整列のESTおよびその他のcDNAなどのRNAから由来する配列を、合わせて含めることができます2つ以上の配列を指します。

【0172】

ここで使用されるように、“プライマー”はDNAポリメラーゼなど他の異なるヌクレオシド三リン酸の存在下、重合剤、（例えば、4つの異なるヌクレオチドリン酸塩の存在、例えばDNAポリメラーゼ、また逆転写酵素）適切なバッファーと適切な温度の中で適切な条件下でテンプレート指向性DNAの開始点として機能することができます。これは、特定の核酸分子が、“プローブ”としてできることとして理解されるであろう“プライマー” “プライマー”として保存される。

しかし、3' ている拡張機能の水酸基を持っています。プライマーは、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素（RT）がPCR法は、RNA PCR法、LCR、マルチプレックスPCR、パンハンドルPCR法、キャプチャーPCR、発現PCR法、PCRの中の3'、5' RACE、連結媒介PCRおよびその他の増幅プロトコルを含んでいます。

ここで使用されるように、“プライマーのペアは”（PCRによるなど）および3'（下流）プライマーが増幅されるシーケンスの最後の5' 5ハイブリダイズ（上流）プライマーを'が含まれているプライマーのセットを参照してハイブリダイズは、増幅される配列の3' 末端の補数を含んでいます。

【0173】

ここで使用されるように、“特異的なハイブリダイズ”はアニールを参照して相補的塩基対合、標的核酸分子の核酸分子（オリゴヌクレオチドなど）に言及します。当業者は、試

10

20

30

40

50

験管内で、長さと特定の分子の組成などの特定のハイブリダイゼーションに影響を与える生体内のパラメータに精通している。ヴィボでのハイブリダイゼーションのパラメータは、特に関連します。さらにアニーリング温度、バッファー組成と塩濃度も含まれています。典型的な非具体的に高ストリンジェンシーで核酸分子を結合削除するための条件は洗浄 0.1 × 脳炎、0.1 % の SDS、65 °C、中ストリンジェンシーでは 0.2 × 脳炎、0.1 % SDS、50 °C。同等のストリンジェンシー条件は、当該技術分野において知られている。

当業者が容易に標的核酸分子、特定のアプリケーションに適切な核酸分子の特異的なハイブリダイゼーションを達成するためにこれらのパラメータを調整することができます。

ここで使用されるように、実質的に製品と同じ関心のあるプロパティは、十分に実質的に同一の製品は、製品の代わりに使用することができるように変更されていないように十分に類似したことを意味します。

【0174】

ここで使用されるように、それはまた、関連する当業者によって理解される用語は、“実質的に同一”または“類似”コンテキストを使用して変化することが理解されている。

【0175】

ここで使用されるように、対立遺伝子変異体または対立遺伝子変異を参照遺伝子と同じ染色体遺伝子座を占めるの2つ以上の代替形式のいずれかです。対立遺伝子変異は、突然変異で自然に発生する集団内表現型多型をもたらすことができます。遺伝子の突然変異、または（エンコードされたポリペプチドの変更なし）サイレントすることができるポリペプチドは、アミノ酸配列を変更したエンコードすることができます。この法律において“対立遺伝子変異体”も遺伝子の対立遺伝子変異体によってコードされるタンパク質を表すためにここで使用されています。一般的に遺伝子を参照の形では、野生型形式および／または集団や種の単一のリファレンスメンバーからのポリペプチドの主要な形式をエンコードします。典型的には、間に種亜種が含まれて対立遺伝子変異体は、通常、野生型および／または優勢な形態と同じ種の少なくとも80%、90%以上のアミノ酸同一性があります。アイデンティティの程度は、遺伝子に比較かどうか依存種間または種内です。一般的には、種内の対立遺伝子変異体がある野生型および／または野生型と96%、97%、98%、99%以上のIDを含め優勢な形態で約80%、85%、90%または95%の同一またはそれ以上、少なくともおよび／またはポリペプチドの優勢な形態です。対立遺伝子変異体への参照は、ここで一般的に同じ種のメンバーの間でタンパク質をn個のバリエーションに関連付けられています。

【0176】

ここで使用されるように、“対立遺伝子変異体”と同じ意味でここで使用される“対立遺伝子は、“遺伝子またはその一部の代替形式に関連付けられています。対立遺伝子は相同染色体上の同じ遺伝子座や位置を占めています。主題は遺伝子の2つの同一の遺伝子を持っている場合、件名は、その遺伝子や遺伝子のホモ接合体と言われている。

対象は、遺伝子の異なる2つの対立遺伝子を持っている場合は、件名は遺伝子のヘテロ接合体と言われている。

特定の遺伝子の対立遺伝子は、それぞれの単一のヌクレオチドまたは複数のヌクレオチドの他とは異なる場合置換、欠失、ヌクレオチドの挿入を含めることができます。遺伝子の対立遺伝子はまた、変異を含む遺伝子の形式することができます。

【0177】

ここで使用されるように、種の変異体は、マウスやヒトなど、さまざまな動物種を含む、さまざまな種間ポリペプチドの変種を参照してください。

【0178】

ここで使用されるように、スプライス変異体は、ゲノムDNAの一次転写産物の差分処理によって生成されるバリエーションを参照しているmRNAの複数のタイプの結果です。

【0179】

ここで使用されるように、用語のプロモーターは、RNAの結合ポリメラーゼと転写の開

10

20

30

40

50

始を提供するDNA配列を含む遺伝子の一部を意味します。プロモーター配列は、常にではありませんが、一般的にされている遺伝子の5'非コード領域にあります。

【0180】

ここで使用されるように分離またはポリペプチドまたはタンパク質を精製または生物学的活性部分は、その実質的に細胞材料や、そこからタンパク質が化学的前駆体または他の化学物質から実質的に、あるいは派生した細胞または組織から他の汚染タンパク質の無料です化学的に合成します。準備はもし薄層クロマトグラフィー（TLC）、ゲル電気泳動の技術者によって使用される高速液体クロマトグラフィー（HPLC）などの分析の標準的な方法で決定された容易に見つけられた不純を見つける十分に自由になると決定づけることができます。このような純度を評価したり、十分に純粋なようにさらに精製することは、化合物の精製を生産するための方法は、当事者のスキルとして知られています。実質的に化学的に純粋な化合物は、しかしながら異性体の混合物である。このような場合には、さらに精製することは、化合物の特定の活性を増加させる可能性があります。

任期は実質的に細胞物質の自由タンパク質が、そこから、または隔離され組換え的に生成細胞の細胞成分から分離されている蛋白質の準備が含まれています。一実施形態では、この期間は、実質的に細胞物質の自由を有するプロテアーゼ蛋白質の準備が含まれています。以下、非プロテアーゼタンパク質の約30%（乾燥重量）非プロテアーゼタンパク質（また混入タンパク質と称する）、一般的に以下の約20%以上の非プロテアーゼタンパク質または非プロテアーゼタンパク質の10%以下、非プロテアーゼ蛋白質の約5%。プロテアーゼタンパク質またはアクティブな部分は、その組換え生産されている場合、それはまた、実質的に培養液、すなわち、培養培地は、以下を表す無料ですより約または20%、10%またはプロテアーゼ蛋白製剤の体積の5%。

【0181】

ここで使用されるように、その期間は、実質的に化学的前駆体または他の化学物質の自由なタンパク質がタンパク質の合成に関与している化学前駆体又は他の化学物質から分離されているプロテアーゼ蛋白質の準備が含まれています。その期間は約30%（乾燥重量）20%、10%、5%以下の有するプロテアーゼの蛋白質化学的前駆体または非プロテアーゼの化学物質やプロテアーゼの蛋白質の準備が含まれています。

ここで使用されるように、たとえば、合成核酸分子または合成遺伝子または合成ペプチドのような合成体に言及されることは組換え方法および／または化学合成法によって生成される核酸分子またはポリペプチド分子を意味する。

【0182】

ここで使用されるように、組換えDNAの方法を使用して組換えによって生産がクローニングされたDNAがコードするタンパク質を表現するための分子生物学のよく知られているメソッドの使用を意味します。

【0183】

ここで使用されるように、個別の要素に言及されるベクトル（または、プラスミド）いずれかの式または複製物の細胞の中にある異種核酸を導入するために使用される個別の要素を指します。ベクターは、一般的には、エピソームままゲノムの染色体、そのへの遺伝子またはその一部の統合に影響を与えるように設計することができます。また、意図酵母人工染色体と哺乳動物人工染色体などの人工染色体はベクトルは考慮されます。選択とそのような車の使用は、当業者に知られている。

【0184】

ここで使用されるように、発現ベクターはベクトルを作動このようなDNA断片の発現をすることができるプロモーター領域などの調節配列、とリンクされているDNAを発現することができる事が含まれています。このような追加のセグメントは、プロモーターおよびターミネーター配列を含めることができる任意の複製の1つまたは複数の起源を、1つまたは複数の選択マーカー、エンハンサー、ポリアデニル化シグナルなどを含めることができます。発現ベクターは一般的に、またはプラスミドまたはウイルスDNAから誘導される両方の要素を含めることができます。したがって、発現ベクターは、組換えDNAま

たはRNA、プラスミド、ファージ、組換えウイルスまたはその他のベクトルなどの構築を参照していることは、適切な宿主細胞導入時に、クローニングされたDNAの発現の結果です。適切な発現ベクターは、当技術分野で当業者に知られており、その真核細胞および／または原核細胞、それらの宿主細胞ゲノムに統合し、又はエピソームままで複製的なものが挙げられます。

【0185】

ここで使用されるように、ベクターはまた、“ウイルスベクター”または含まれている“ウイルスベクター”をウイルスベクター作動細胞（車やシャトルなど）に転送するために外来性遺伝子を外来性遺伝子をリンクされている設計のウイルスがあります。

【0186】

ここで使用されるように作動または作動DNAセグメントを参照するときにリンクされているセグメントが、彼らは終端にコーディングセグメントを介して、例えば、自分の利用目的のためのコンサートのプロモーター、収益の転写開始を機能するように配置されていることを意味します。

【0187】

ここで使用されるように、生物学的サンプルでは、生きているか、またはウイルスのソースから得られた任意のサンプルを参照して、任意のセル型や組織を、そこから核酸やタンパク質、または他の高分子を得ることができる対象の含まれています。生物学的サンプルは、血液、血漿、血清、脳脊髄液、滑液、尿や汗、組織や動物や植物からの臓器サンプルなどの体液、も含まれますが、（ただしこれらに限定されない）、その土壌と水のサンプルやその他の環境試料、ウイルス、細菌、真菌、藻類、原生動物およびコンポーネントです。食品と環境のため細菌やウイルスやその他の汚染を評価することができます。方法はここで、生物試料を用いて実施されているようなプロファイリングのためのいくつかの実施形態では、また、任意のサンプルをテストするために使用することができます。

【0188】

ここで使用されるように、巨大分子が数百から数百万から最大分子量を有する任意の分子をに言及されます。高分子は、ペプチド、タンパク質、ヌクレオチド、核酸、一般的に生物学的生物によって合成される他のそのような分子を含む組換えの分子生物学の方法を使用して合成または調製することができます。

【0189】

ここで使用されるように、用語“生体高分子”は、2つ以上の単量体サブユニット、またはその誘導体、結合または高分子で結ばれている構成分子を含む生体分子です。生体高分子は、例えば、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、炭水化物、または脂質、またはその誘導体またはそれらの組み合わせ、例えば、それぞれペプチド核酸部や糖を含む核酸分子です。生体高分子は、核酸、タンパク質、糖、脂質、およびその他の高分子を含むがこれらに限定されない。核酸は、そのDNA、RNA、およびフラグメントが含まれています。核酸は、ゲノムDNA、RNA、ミトコンドリアの核酸、葉緑体の核酸、別の遺伝物質を持つ他の細胞小器官に由来することができます。

【0190】

ここで使用されるように、生体分子の性質はその誘導体で発見された化合物である。生体分子は、これらに限定されない：オリゴヌクレオチド、オリゴニュークリアサイド、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、ペプチド核酸（PNAは）、オリゴ糖と糖を含みます。

【0191】

ここで使用されるように、生物学的粒子は、使用の有無を含むカプセル化された核酸、単一のセルなしファージベクターまたはファージキャプシドを含む、パッケージ化された核酸、ファージ、なしウイルスベクターまたはウイルスキャプシドなど、ウイルスを参照して真核生物および原核細胞またはそのフラグメント、リポソームまたはミセルエージェントまたはその他の包装粒子、および他のそのような生物材料に言及されます。

【0192】

ここで使用されるように、組成物は、任意の混合物を意味する。これは、溶液、懸濁液、

10

20

30

40

50

液体、粉末、ペースト、水、非またはそれらの任意の組み合わせ水性することができます。

【0193】

ここで使用されるように、組み合わせの間または2つ以上の項目間の任意の関連付けを指します。組み合わせは、2つ以上のアイテムを1つの混合物、またはそれらの任意の変化など、その混合物であることができる2つの組成物または2つのコレクションなど、2つ以上の個別の項目に言及することができます。

【0194】

ここで使用されるように、キットには、それらの使用のためのパッケージの組み合わせに応じて含む命令および／または試薬を指します。

10

【0195】

ここで使用されるように、流体は流ることができる任意の組成を意味する。流体はこのように半固体、ペースト、ソリューション、水性混合物、ジェル、ローション、クリームなどのような組成物の形態である組成物を包含する。

【0196】

ここで使用されるように、抗原手段は、ポリペプチドが、免疫応答を誘導することを確認します。高抗原性ポリペプチドは、免疫応答を誘発するこれらのことは再現性と予想されます。

【0197】

ここで使用されるように、医薬効果や治療効果は効果を指し、病気や障害の治療やその症状の改善のために意図剤の投与時に観察します。

20

【0198】

ここで使用されるように、“病気や障害”は、原因や条件も含めてから得られた生物の病理学的条件を参照して、感染症、これらに限定されない条件を、遺伝的条件、取得し、特定の症状を特徴としています。病気や関心のある障害ここでこれらの者の標的タンパク質とそれらとは、ターゲットタンパク質が病因や病理学の役割を果たしているの仲介など、特定の標的タンパク質を関与しています。典型的な標的蛋白質と関連疾患や障害は、他の場所でここに記載されています。

【0199】

ここで、病気や条件で対象を“治療”を使用しているように対象者の症状は、部分的または完全に緩和されていること、または静的次の処理のままを意味します。したがって、治療は予防、治療および／または治療法を網羅しています。予防は／潜在的な病気の予防や症状や病気の進行の悪化の防止に関連付けられています。治療は、変更インターフェロンのいずれかの医薬用途を網羅し、組成物は、ここで提供されます。

30

【0200】

ここで使用されるように、治療薬、治療法、保護剤、または当業者に知られているワクチンを含む、化学療法の平均、従来の薬と薬物療法は放射線治療剤は当技術分野でよく知られている。

【0201】

ここで使用されるように、治療は、条件は、障害や病気やその他の表示の症状、または改善されるそれ以外の場合は有利に変更どのような方法を意味します。

40

【0202】

ここで用いられる治療効果は変化させるには、典型的に向上することや病気または状態の症状を改善するか、その治療法を疾患または状態の対象の治療に起因する効果を意味するように。治療に有効な量は、組成物、分子または化合物対象に投与後の治療効果をもたらすの量を意味します。

【0203】

ここで使用されるように、用語“テーマは”人間のような、哺乳動物など、動物を指します。

ここで使用されるように、患者が被験者に関連付けられています。

50

【0204】

ここで使用されるように、処理することにより、特定の疾病または障害の症状は、このような医薬組成物または治療他の投与によりとしての改善は、任意の軽減を意味するかどうかを永続的または一時的、永続的または一時的なことができる症状に起因する、または組成物または治療薬の投与に関連付けられています。

【0205】

ここで使用されるように、予防や予防は、発展途上の疾患または状態のリスクが低減されるメソッドを参照します。

【0206】

ここで使用されるように、有効量は治療剤、予防硬化改善、逮捕または部分的に疾病または障害の症状を逮捕するために必要な量です。

10

【0207】

ここで使用されるように、管理は、抗体またはブローションは、その、その標的タンパク質に接触している任意のメソッドに関連付けられています。管理は、ヴィボの中またはヴィボの外あるいはヴィトロの中で行うことができる。たとえば、ヴィボの外での管理のための体液は、血液など、対象から削除され、抗体またはその一部と本体の外側で接触します。ヴィボの中での投与のためには、抗体またはその一部などの導入、局所、全身ローカルおよび／または他の経路によるとして、体内に導入することができます。ヴィトロの中での管理は、細胞培養法などの方法を網羅しています。

20

【0208】

ここで使用されるように、単位用量形態は、物理的に分離ユニット人間と動物の対象に適しており、個別に当該技術分野において知られているパッケージに関連付けられています。

【0209】

ここで使用されるように、単一の投与製剤は、直接投与用の製剤を指します。

【0210】

ここで使用されるように、”製造の資料では、”作られ、販売されている製品です。このアプリケーションで使用されるように、用語がコンパイル生殖細胞抗体または抗体その包装の記事に含まれて得られた包含することを意図しています。

【0211】

ここで使用されるように、流体が流れることができる任意の組成を意味します。流体はこのように半固体、ペースト、ソリューション、水性混合物、ジェル、ローション、クリームなどのような組成物の形態である組成物を包含します。

30

【0212】

ここで使用されるように、人間を含む霊長類の全ての動物は、ゴリラやサルなどの霊長類に限定されていません。げっ歯類、マウス、ラットなど、家禽、鶏などの、反芻動物、ヤギ、牛、ヒツジ、鹿などの羊；、ブタなどの動物です。ヒト以外の動物が企図する動物としての人間を除外します。ここに記載して生殖細胞のセグメントは、その結果抗体、任意のソース、動物、植物、原核生物および真菌からです。ほとんどの生殖細胞のセグメントは、その結果抗体は、哺乳動物の起源など、動物由来のものです。

40

【0213】

ここで使用されるように、コントロールが実質的にすることを除いては、テストパラメータで処理されていない、または、それには、サンプルの血漿サンプルされている場合、テストサンプルと同じですが、サンプルを参照するには、罹患していない、通常のボランティアからすることができます関心のある状態です。コントロールは、内部統制することができます。

【0214】

ここで使用されるように、文脈が明らかに特記する場合を除いた複数形を含む単数形 ”a”、”an” と ”the” 指示が含まれています。したがって、”細胞外ドメイン” を含む、例えば、化合物を参照して、1つを有する化合物または細胞外ドメインが複数含まれ

50

ています。

【0215】

ここで使用されるように、範囲と金額は”約”特定の値または範囲として表現することができます。についても正確な金額が含まれています。したがって、”約5塩基”は”約5拠点”また”5拠点”も意味します。

ここで使用されているように、簡略化した保護基、アミノ酸および他の化合物の略語は、その一般的な使用方法と一致して、特に断らない限り、認識された省略形、または生化学命名に関するIUPAC命名—Iubインタフェース委員会を使用することはできません。(バイオ生物学(1972)11:1726参照)。

B 概略

与えられたものは機能抗体のライブラリ(例。コレクション)、と結果としてのライブラリを生成するためのメソッドです。

コレクション、またはライブラリは、先験的に知られているが、ここで、各アドレス内の抗体は、同じシーケンスを持っているアドレスの中で、コレクション内の各他のアドレスで抗体とは異なります。コレクションは、分類されることができる修正された物理的な配列またはメンバーとして提供することができる。抗体の配列のコレクションはその組み合わせ生殖部の完全なレパートリー、その選択した部分、またはコレクションの変更フォームの表すことができます。ライブラリのメンバーは個別に設計されており並べられている。このため、図書館は、他のライブラリよりもはるかに少ないメンバーとライブラリの作成を許可するが、より多様性を有し、非常に多岐にわたっています。ライブラリは、本文書に記載された102メンバーとしていくつか含まれており、一般的に含まれているのが、103、104、 2×10^4 3×10^4 4×10^4 5×10^4 、 6×10^4 7×10^4 、 8×10^4 9×10^4 または約106、107、108、109以上のユニークなメンバーを含む105以上のユニークなメンバーです。

【0216】

抗体のコレクションは、このような配列やその他のアドレス形式のように、アドレスされるように、各メンバーが識別されていることを各遺伝子座が同じであるか、各遺伝子座での同じ結合特異性を有する抗体を持っています。座、または物理的な軌跡をすることができますそれ以外の場合は特定のソート、化学ライブラリの記述方法でバーコード、化学タグに添付ファイルとラベルをRFタグ、添付ファイルのようなことができます。

【0217】

対照的に、他の抗体ライブラリーは、遺伝子座での抗体の混合物が含まれているように、またはライブラリの正体不明のメンバーが含まれて生産されています。そのようなライブラリの例としては、次のいずれかに記載されている：欧州特許出願第EP0368684およびEP89311731、国際公開特許出願WO92/001047、WO 02/38756、WO 97/08320、WO 2005/023993、WO 07/137616及びWO 2007/054816；米国特許第6593081、6989250号；米特許出願公開番号米2002/0102613、米2003/153038、米2003/0022240、米2005/0119455、米、2005/0079574および米2006/0234302およびオランダにより出版されます。(1989)学会国際、教育、科学。

U. S. A.、86:3833-3837；ワードら。(1989)自然、341:544-546、ヒューズら。(1989)科学、246:1275-1281、バートンら。(1991)文集。国立、教育、科学、U. S. A.、88:10134-10137；マークら。(1991)jモル、ボル、222:581-591。Hoogenboomら。(1991)J, モルボル、227:381-388。ニシンら。(1994)エンボJ13:692-698。Barbasら。(1992)文集。国立。科学。科学、U. S. A.、89:4457-4461；赤松ら。

(1993)jイミュノル、151:4651-1659；グリフィンら。(1994)エンボJ13:3245-3260。フェロウス(2004)PNA、101:1246

10

20

30

40

50

7-12472。パーソンら。(2006) j モルボル。357:607-620。キナピックら。

(2000) j モルボル。296:57-86;ロザら。(2008) j モルボル。376:1182-1200。モンドンら。バイオサイエンス(2008)フロンティア、13:1117-1129、そしてベアール、アイ(2007)エキスパートオピン。生物。、7;763-779。

【0218】

これらのライブラリの多くは(108-1010メンバーなど)のメンバーの多数が含まれていますが、また、すべてのメンバーが機能していることを確認することも、多様性を最大化するために、その生殖細胞系列の完全なレパートリーまたは選択された部分を表すためにメカニズムはありません。したがって、組成物は、多様なライブラリの最適化されていません。たとえば、多くの既存のライブラリは、生殖細胞系列のPCR増幅によって開発されています。PCR増幅は、結果の増幅産物にエラーが導入されています。加えて、いくつかのメソッドのハイブリッドプライマーは、個々のVの(D)J組セグメントの組換えを容易にするために使用されています。これは、組換えイベントが発生することができる”アウトフレームの”非機能メンバーの結果。また、このような方法を実施する上で、メンバーのいずれか(例えば、チューブ内やファージディスプレイを介して)プールされ、ターゲットへの結合一緒にスクリーンや基板個別に取得され、成長し混合し、植民地として宿主細胞に導入されます。肯定的な相互作用やその他の選択されたイベントの識別時に、任意の”ヒット”は、さらに注文識別することが特徴である必要があります。

【0219】

抗体の組み合わせアドレスのライブラリは、これらの問題を共有していない本サービスを提供します。コレクションの各メンバは、アドレス指定される各メンバが占めるようにユニークな軌跡は、例えば、空間的配列または他の配列やその他の個人アドレス(例えば、ウェルプレートでのプレゼンテーション用に、サポートやチップ、バーコーディングにバインドされている、色は、ラベル付きのRFタグをコード化されたサポートやその他のようなアドレス形式)。各メンバーを個別に生成されるため、アドレスを表示していますメンバーは、容易であるため、各メンバーの配列が知られている。メンバーの表示は、関数だけでなく、バインディングものメンバーのスクリーニングが可能任意の形式で達成することができます。”ヒット”は迅速に審査結果と一致して識別することができます。したがって、コレクションのメンバ間の構造/活性関係(SAR)は特性の間、または特定された”ヒット”の中の配列の類似性を識別するために行うことができます。薬物動態、用量反応はまた、スクリーニングまたはすぐに”ヒット”の識別以下が利用可能です。”ヒット”のさらなる最適化がこのような変異と反復スクリーニングとして実行することができます。したがって、メソッドは、アドレス指定可能な組合せ抗体のコレクションを生成するためにここに記載して結果のコレクションは、抗体医薬として使用するために、例えば、所望の特異性抗体および/または活動の同定に強力な代替手段を提供しています。

アドレス指定可能な組合せ抗体コレクションを生成する方法

【0220】

のいずれかの方法の例では、本サービスに提供では、ライブラリの変数(VH)が重い可変光(VL)のチェーンのメンバーが生殖細胞抗体配列を知られているので、またはその配列変更は、DNA合成により組換えまたは合成、生成されます。したがって、メンバーは、ナイーブな生殖細胞の全体のレパートリーを表すことができる”自己”タンパク質に対する選択に基づいて制限されていません。コレクション内の組合せの多様性は可変重鎖および個々のときV(V・またはV・)とJを構成する個々のV、DおよびJセグメントの組換え(例。ここに記載されたコンピュータソフトウェアによってシリコで実行)から存在している可変軽鎖(図1を参照)を構成するV(D)J・セグメント。配列は最大組合せの多様性を生成するV(D)Jセグメントのすべての組み合わせのランダムな組換えによって結合することができます。

別の方法としては、V(D)Jセグメントは、このような特定のシーケンスまたは配列の

サブセットは、ライブラリのメンバーを生成するために使用されていること、または半合理的な合理的なアプローチを使用して再結合することができます。たとえば、生殖細胞のセグメントが配列の類似性や相違点に基づいて選択するか、または共有の特性に基づいて（例えば、V領域の家族、およびC D R 3の長さや組成物または他の生化学的屬性）。

【0221】

本手法では、結果のメンバーの組み合わせの多様性は、完全な長さのポリペプチドをコードする配列に機能するために最適化されています。Vのすべての組み合わせが、（D）J組セグメントが再結合することができ、異なるV（D）J組配列の間のコンパイルされたシーケンス内の関節は、結果の配列がインフレームになるように選択されています。各機能を備えたメンバーは、コレクションのアドレス（もやチップの位置など）を占めている。ヴィボの中では、しかし、接合部の多様性はヌクレオチドは、しばしば接合で新しいアミノ酸をもたらすことができます接合領域で挿入されているようですV（D）J組換え時に存在しています。したがって、ここでのメソッドのいくつかの例では、結果のフレームメンバーが突然変異を受けることができ、例えば、接合領域（例えば、接合部の多様性）の多様性を紹介しています。このような例では、各遺伝子座は（挿入、削除またはアミノ酸の置換など）を1つまたは複数の突然変異によって同じV（D）Jセグメントを持つ抗体のプールが、異なる互いに含めることができます。

【0222】

ナイーブ抗体ライブラリを生成するに加えて、これらのメソッドはここでは、結果のメンバーが知られているターゲットに対して最適化されていることにより抗体ライブラリを生成するために使用することができます提供されます。例えば、重鎖および軽鎖の個々のV（D）Jセグメントの開始シーケンスがターゲットに対して既知の結合ペプチドを含むように生成することができます。そのようなライブラリ形式の目標は、たとえば、成長因子、サイトカイン、ホルモンや他の細胞活性化を治療標的を模倣するアゴニストまたはアンタゴニスト抗体の検出を可能にするプラットフォームを生成することです。

【0223】

一般的に、コレクションのメンバは、ここの全部又は可変光（VL）および可変重（VH）がチェーンの部分を含んで提供されるので、得られた抗体に限り、結合部位の抗原を形成するのに十分です。したがって、組み合わせの多様性に加えて、コレクション内の多様性がここに重鎖および軽鎖（図1）を組み合わせることにより、多様性を組み合わせることによって達成が提供される。したがって、個別に再結合VLとVH鎖は、それ自体がそのVLとVH鎖、またはサブセットのすべての可能な組み合わせのスケラブルなコレクションを生成するために様々な組み合わせで組み合わせることができる上記について討論しました。たとえば、ライブラリは、すべてのメンバは、同じVHのチェーンを持って全部又は個別に再結合VLのメンバーのサブセットと対になっています生成することができます。重鎖および軽鎖のメンバーは、直接的または間接的な結合により組み合わせることができます。重鎖および軽鎖の結果のペアは、完全な抗体は、Fabフォーム、一本鎖（sc）のFvをフォーム、またはそれらの任意の多量フォームなど、任意のライブラリ形式で提示することができます。

【0224】

2 結果の書庫

【0225】

本発明はここで核酸分子のエンコーディングのVL鎖の核酸分子のエンコーディングのVH鎖のライブラリのライブラリです。また、ここで最小まったく含有する抗体ライブラリまたはVLおよびVH鎖の部分は、ペアになっているコンビナトリアル抗体ライブラリです提供など、ライブラリ内の各結果のメンバーは、結合部位の抗原を形成するのに十分であることを確認します。ライブラリ、またはすべて、またはすべての可能な生殖細胞の抗体の一部を表すナイーブなライブラリをすることができ、そのフォームを変更することができます。ペア抗体コレクションの結果メンバーは、以下には、Fab、一本鎖（sc）のFvを、ジスルフィド、ビス-s c Fv、ディサボディ、トライアボディ、テトラボデ

10

20

30

40

50

ィ、ミニボディなど多量のフォーマットおよびFv安定化に限定されません。コードする核酸分子は、そのことができる終止コドンに欠けているため、コレクションの個々のメンバーは、ライブラリはここで、既存の抗体のコレクションとは異なり、抗体ライブラリーの場合、各メンバーが”生産”や”機能”が、それ以外完全な長さのポリペプチドを製造することができる前に、得られたタンパク質を切り捨てます。通常、すべてのライブラリは、ライブラリの各メンバーのアイデンティティは、そのローカスまたは”アドレス”に基づいて知られているように、アドレス可能な形式で、ここで提供される。抗体のコレクションの例としてはここでアドレス指定可能な組合せのFabライブラリなどの組み合わせのFabライブラリが提供されます。上記のライブラリのいずれかが102、103、104または105、またはそれ以上の異なるメンバを含めることができます。

10

3 ライブラリの応用

【0226】

結果としてのライブラリは、任意のアプリケーションや目的、必要に応じて使用することができます。彼らの多様性、特異性とエフェクター機能のため、抗体は、タンパク質ベースの治療のために魅力的な候補となります。様々な活動は、このような抗体医薬として使用するためのユニークな機能を有する抗体を識別するために、このように、ライブラリは、スクリーニングの方法で使用することができます。たとえば、抗体ライブラリーは、ここで関数に基づいて、または未知の、または、既知のターゲットに対して結合アッセイのスクリーニングに使用することができます。特に、それは結果のライブラリが選択したターゲットに対する新たなモノクローナル抗体（例えば、ファブ）を発見するには、セルベースのアッセイなどの機能アッセイに使用することができることがここで企図されています。したがって、ライブラリはここでは、彼らは、おそらく低親和性結合される抗体の識別を可能にするためのライブラリが、既存の利点を提供して提供される機能の理想的な抗体医薬の候補となります。したがって、両方のアゴニストとアンタゴニスト抗体を容易に発見することができます。

20

【0227】

結果の識別”ヒット”は、さらに抗体の検出（図2）の反復スクリーニング方法によって所望のターゲットに対して最適化することができます。たとえば、アクティビティベースのバインディングのスクリーニング法から同定抗体”ヒット”は、V(D)J組生殖細胞のV(D)Jは（配列同一または類似の例）、生殖細胞のセグメント関連を含み、さらにライブラリを生成するために使用することができるセグメント、ヒット識別されます。コレクションには知られているコレクション内の個々のメンバーのアイデンティティは、反復のアプローチが改善された治療への応用抗体”ヒット”を識別するために”ヒット”の急速な拡大に使用することができるように、配列されているという事実のおかげです。また、抗体”ヒット”は、重鎖および軽鎖を変更生成し、変更のVL鎖の核酸分子のエンコーディングのライブラリの歴代の突然変異誘発のための足場として使用することができます、コードする核酸分子のライブラリはVH鎖抗体ライブラリーを変更最小限のVLおよびVH鎖を変更を含みます。

30

【0228】

最後に、本書および／またはさらなるライブラリから特定された抗体”ヒット”が1つまたは複数のターゲットタンパク質の特異性のおかげで、ビトロ内での様々なおよびビトロ内のアプリケーションで使用することができ、反復スクリーニングおよび／または他の突然変異誘発法により最適化されます。たとえば、抗体は、診断方法で使用することができます。別の例では、抗体は、疾患または障害の発現や活性化、特定のターゲットタンパク質のに関連付けられている治療の治療や他の用途の方法で使用することができる抗体が調節することができます。

40

【0229】

以下のセクションでは、メソッドとライブラリの典型的なコンポーネントが、配列されたライブラリー、結果のライブラリおよびライブラリのアプリケーションを含む組み合わせ抗体ライブラリーを生成する方法について説明します。

50

【0230】

C. 抗体

【0231】

本発明はアドレス指定可能な組合せの抗体の生成ライブラリ、および結果のライブラリと抗体のメソッドです。ライブラリ中の抗体は、最小限の全部又は可変重鎖（VH）との一部および／または可変軽鎖を含む（VL）のチェーンはとても抗体限り十分な抗体結合部位が含まれています。たとえば、抗体のVH及びVL鎖ここに典型的に抗原結合部位を構成する三つのCDRのすべてに一般的に2つ以上、最大、1つまたは複数含まれて提供されます。いくつかの例では、抗体（フレデリックソンらなどを参照してください。結合および活性化ターゲットの監督に影響することにより既知のターゲットに対してペプチドは可変領域のCDR領域にグラフトされる合成CDRを含むように生成することができます。

10

（2006）PNAS 103：14307-14312）

必要に応じて、抗体は、すべて、または（CH1の、CH2のCH3とCH4および／または一定の重鎖（CL）のような1つまたは複数のCHドメインなど）を一定の重鎖の一部を含めることができます。したがって、抗体は、ライブラリに含まれてここでは、全長抗体であるまた、フラグメントまたはその一部を含む、例えば、例えばFab、Fab'を、のF(ab')₂、単鎖Fvs（scFv）を含むものが挙げられる将来価値、dsFv、diabody、FDおよびFdは'Fabフラグメント、Fdフラグメント、scFvフラグメント、およびscFabの断片を断片化します。たとえば、ライブラリ内の抗体は、ここでFabを含んで提供される。

20

【0232】

構造、シーケンス、抗体の機能の説明は、当業者の一つであり、当業者のいずれかの生殖細胞の多様性を生じさせるメカニズムに精通していることが知られている。これは、コンビナトリアル抗体のライブラリーは、B細胞分化に伴う生殖細胞組換えの過程を模倣する生殖細胞のDNA配列の組換えによって行うことができることはここで企図されている。またはここで説明したように、分子生物学の技術を使用して手動で実行することができるような組換え（コンピュータなど）シリコ内で行うことができます。組換え配列を個別に可変重鎖および軽鎖配列のすべての順列を生成するには、このようなDNA合成により、または組換えDNA技術により、生成することができます。抗体は、任意の形式で表現することができるいくつかのインスタンスでは、変数と定数の領域の組み合わせが達成することができます。その結果、組み合わせ抗体のライブラリ全体をナイーブ抗体レパートリーまたはそのサブセットを表すことができる本サービスに提供するということです。

30

【0233】

1 抗体ポリペプチド

【0234】

抗体は、膜結合型と分泌形でB細胞によって自然に生成されます。抗体は、具体的に同種の相互作用を介して結合する抗原エピトープと認識しています。抗体中和や毒素、病原体やその他の感染症のクリアランスを引き起こす複数のエフェクター機能を開始することができる抗原を同族に結合します。抗体特異性の多様性は、B細胞の開発中に組換えのイベントのために自然に発生します。これらのイベントを通じて、複数の抗体V、Dおよび抗体分子の可変領域をエンコードするJ遺伝子セグメント、様々な組み合わせが多様な抗体の多数の天然の抗体のレパートリーを生成するために一定の領域の遺伝子と結合されています。ヒト抗体のレパートリーは、1010以上の異なる抗原特異性が含まれているため、理論的に具体的に異物抗原を認識することができます。抗体は、すなわち、組換え、抗体フラグメントなどの抗体を生産などの自然に産生される抗体を、同様に総合的に含まれています。

40

【0235】

折り返し抗体ポリペプチドでは、結合特異性はスキップして、および／または軽鎖可変領域ドメイン重い部分を含む抗原結合部位のドメインにより付与されます。抗体分子の他のドメインはシグナル伝達との相互作用他の細胞、ポリペプチド、生体分子となどのイベ

50

ントに参加することでエフェクター機能を提供しています。これらのエフェクター機能は、中和および／または抗体によって認識される感染剤のクリアランスが発生します。

【0236】

2 抗体の構造と機能ドメイン

【0237】

フルレングスの抗体は、4つのポリペプチド鎖、2つの同一の重（H）鎖（それぞれは、通常、約440個のアミノ酸を含む）と2つの同一の軽（L）鎖（各約220個のアミノ酸を含む）が含まれています。軽鎖は κ （ $\cdot$ ）とラムダ（ $\cdot$ ）と呼ばれる2つの別個の形で存在しています。各チェーンは、変数（V）と定常（C）領域のドメインを含む免疫グロブリン（Ig）ドメインとして編成ドメインのシリーズで構成されています。軽鎖は、2つのドメインを、Cの領域（CL）とV領域（VL）に対応しています。重鎖は、C領域（CH1、CH2、CH3とCH4）の4つのドメインは、V領域（VH）と、3つまたは4つのドメインを持っており、いくつかのケースでは、ヒンジ領域です。四鎖は（2つの重りと2つの光）と非共有結合共有結合（ジスルフィド）結合の組み合わせによって一緒に保持されます。

【0238】

抗体は、フルの長さであるものと、すなわち、そのファブは、Fab'、のFab' 2、単鎖Fvs（scFv）、Fvを、dsFv、diabodyのFDとFd'断片を断片的なものが挙げられる。フラグメントは、単一の鎖または二量体のものが挙げられます。唯一のVHおよびVLドメインを含むFv断片、（例。全体の抗原結合部位を保持する最小の免疫グロブリンの断片、分子生物学、巻207のメソッド：組換え抗体癌治療方法およびプロトコルのための抗体（2003）；第1章p3-25、キプリアノグ）。FVの安定化は、ペプチドとの連携によりVHおよびそのような例としてのVL鎖の直接リンクによって達成され、ジスルフィド結合やノブに穴変異（単鎖Fvs（scFv）を生成します。Fabフラグメントは、対照的に、一緒に変数のチェーンを保持CH1とのCLのドメインの存在のために安定している。のみVHのドメインが含まれているFDの抗体は、完全な抗原結合部位を欠いている不溶性することができます。

【0239】

3 抗体配列と特異

重鎖および軽鎖の可変領域は、一領域、またはイントロンをコーディング以外で区切られた複数の生殖細胞の遺伝子セグメントによってコードされている多くの場合、異なる染色体上に存在しています。遺伝子、27の多様性（DH）の遺伝子、および6への参加（JH）の遺伝子、たとえば、免疫グロブリン重鎖領域の遺伝子は約65変数（VH）が含まれています。カッパ（ $\cdot$ ）とラムダ（ $\cdot$ ）軽鎖はまた、各VLとJL遺伝子セグメント、同様の数によってコードされている任意のD遺伝子セグメントが含まれていません。典型的なVH、DHは、JHとVL（V $\cdot$ またはV $\cdot$ ）とJL（J $\cdot$ またはJ $\cdot$ ）遺伝子セグメントは表3-5に記載されている生殖細胞です。

【0240】

B細胞の分化生殖細胞のDNAは、1つのDHと重鎖遺伝子座のいずれかのJH遺伝子セグメントが再結合することにより再配置され、VHの鎖をエンコードに替えVDJ遺伝子を形成する1のVH遺伝子セグメントの結合が続いています。転位は、対立遺伝子排除のプロセスによって、単一の重鎖遺伝子でのみ発生します。対立遺伝子排除は、インフレーションまたは約1変数重鎖のVDJ再結合の3分の1で発生しVDJセグメントの”生産”組換えによって規制されています。このような生産性の組換えイベントが最初のセルに発生すると、pre-B細胞の表面に発現して取得し、さらに重鎖の再結合を遮断する信号を送信することにより、対立遺伝子の発現を防止する μ 重鎖の生産の結果重鎖遺伝子座が生まれます。表面は μ 重鎖もして、転位のカッパ（ $\cdot$ ）遺伝子座を有効に機能表明します。 $\cdot$ 組換えは、両方の座に非生産的である場合、ラムダ（ $\cdot$ ）遺伝子座にのみ再アクティブになります。軽鎖転位のイベントは、VLとJLのセグメントが再結合されていることを除いて、重鎖と類似しています。それぞれの一次転写する前に、対応する定数鎖遺伝子

が追加されます。後続の転写とRNAスプライシングはそのまま軽鎖または重鎖に翻訳されてmRNAになります。

【0241】

抗体の可変領域は抗原結合および特異性と、それによって得られた組換えをコードする核酸配列の可変領域ドメイン、抗体の間で異なり、特定の抗体と抗原特異性を付与する個々の生殖細胞V、DおよびJセグメントの組換えのイベントのために付与します。しかし、バリエーション領域を決定する3つの相補(CDR1、CDR2、およびCDR3)に限定されます(H)と(L)重鎖可変領域のN末端ドメイン内にあります。CDRは、より保存されている地域が点在している”フレームワーク領域”(FR)と呼ばれます。フレームワーク領域およびCDRの程度は正確に確認、(カバット、E Aらを参照。(1991)免疫学の興味、たんぱく質の配列、第5版、保健社会福祉省、米国エネルギー省、NIH公報91-3242、およびチョシア、C.ら(1987)Jモルボル。196:901-917)。FR1、CDR1、FR2、CDR2および、FR3、CDR3およびFR4:各VHおよびVLは、一般的に3つのCDRと、次の順序でカルボキシ末端にアミノ末端から配置した4つのFRSで構成されています。VLおよびVHドメイン間でシーケンスの変動は、一般的に抗原結合部位を形成する領域であるCDRは、制限されています。例えば、重鎖は、一般的には、VH遺伝子はN末端3つのフレームワーク領域は、最初の2つの完全なCDRおよび第三CDRの最初の部分をエンコード、DHの遺伝子は第三CDRの中央部とJHをエンコード遺伝子は第三のCDRと4番目のフレームワーク領域の最後の部分をエンコードします。軽鎖については、VL遺伝子は第一のCDRおよび第2のCDRをエンコードします。第三CDRは(CDR L3)VLとJLの遺伝子セグメントの結合することにより形成されている。したがって、CDRの1と2は、排他的に生殖細胞V遺伝子セグメントシーケンスでエンコードされます。VHおよびVL鎖CDR3sはCDR1と2の定形外の境界と銀の結合部位の中心を形成し、FRSは、HとLのCDRを配向で足場をサポートしています。平均では、抗原結合部位は、通常、CDRの少なくとも4人が(例、ジャニス キュービィ、免疫学の変数をされると抗原結合するための特異性に貢献し、重鎖および軽鎖のCDR3と、抗原のエピトープと接触する必要があります。免疫学、第3版、ニューヨーク、WHのフリーマンアンドカンパニー、1998年、頁115から118)。D遺伝子セグメントのすべて含まれているCDRH3は、AB結合部位の中で最も多様なコンポーネントであり、通常、Abの特異性を定義する上で重要な役割を果たします。配列変異に加えて、(例12表26を参照)重鎖および軽鎖の間のCDRの長さのばらつきがあります。

【0242】

一方、一定の領域は、複数の抗体の間で保存されている配列によりエンコードされます。これらのドメインは、抗体の機能特性を付与します、例えば、能力は注文感染性病原体のクリアランスを引き起こすために免疫系の細胞および血清タンパク質と相互作用します。例えばIgMは、IGD、IgG、IgEとIgAのための抗体の別のクラスが、それらは、異なるエフェクター機能を扱うことができるように、別の定常領域を持っています。

【0243】

V、D、およびJのこれらの自然組換えのイベントは、両方の高い親和性と特異性とほぼ 2×10^7 異なる抗体を提供することができます。その他の多様性は、V領域の体細胞高頻度変異でも、塩基の挿入や削除を接合セグメント内で導入されています。その結果、約1010抗体個々の抗原特異性が異なる存在であるということです。

【0244】

メソッドは、ここでのメカニズムにより、様々な機能や他のプロパティをテストすることができる抗体のコレクションの生成を可能にして、間に生殖細胞抗体の多様性を生成するための責任を利用して提供します。

D. 形容詞抗体ライブラリーの生成会員の身元方法

【0245】

本発明はここで組み合わせた抗体ライブラリーの製造方法、結果のライブラリです。典型

的には、ライブラリ内の各メンバは、可変重鎖および可変軽鎖、またはその一部を抗原結合部位を形成するのに十分含まれています。メソッドは、本サービスに提供では、ライブラリの各抗体のメンバーは、（生殖細胞系列の公開データベースからなど）知られています（D）のJ遺伝子セグメントのシーケンスを組み合わせることにより、自然結合イベントを模倣することによって生成されるか、さまざまな組み合わせで、そのフォームの変更フレームでは、核酸配列をエンコード機能VHとVL鎖を複数生成します。たとえば、メソッドコードする核酸分子可変重のステップで（VH）チェーンが再結合する個々のV、DおよびJセグメントによって生成されます。核酸分子のエンコーディングは、可変光（VL）チェーンは、個々のときV（V・またはV・）とJ（J・、またはJ・）を可変軽鎖を構成するセグメント再結合によって生成されます。セグメントは、生殖細胞のセグメント10
することができるか、その配列を縮退しました。そのような例では、このメソッドによって生成される結果の抗体はナীব抗体です。これは、メソッドは、既知の生殖細胞系列のセグメントの変更されたフォームを使用して実行することができますただし、ここで意図されている、例えば、ライブラリに、さらに多様性を紹介しています。たとえば、このメソッドは、逆（反転IE）の補数のDH生殖セグメントの配列を使用して実行することができます。生殖細胞のセグメントを再結合のプロセスは、フレームの分子生物学の技術やシリコ内で（アルゴリズムを実行するようにプログラムされたコンピュータを使用するなど）を使用して手動で実行することができます。

【0246】

方法では、組換えは、各遺伝子のセグメントは、組換え核酸分子を得られた機能VHまたはVLポリペプチドをコードするように、インフレームされるように行われます。また、メソッドでは、各核酸分子は、個別に生成され、合成した方法では、ライブラリの結果のメンバーが表現すると、組み合わせ抗体メンバーは最低限そのVHとVLのチェーン、または一部を含む生成されるように組換え可変領域遺伝子を一緒にコードする核酸分子の共発現によって生産されています。メソッドは、VHおよびVL鎖をコードする遺伝子は、重鎖および軽鎖、リンカによって結合されていることにより、単一の核酸分子として表すことができるコードする核酸分子のいくつかの例です。メソッドは、コードする核酸分子の別の例ではVHとVL鎖が別々に一緒に発現のために提供することができることです。したがって、組換え核酸分子からの発現により、ライブラリの各別のメンバーは、多様性は、V（D）J組セグメントの組み合わせの多様性と重鎖および軽鎖の組み合わせの多様性によって達成されることにより、生殖細胞エンコードされた抗体を表しています。30
方法では、追加の多様性は、当技術分野で知られているアプローチの数のいずれかを使用して、ライブラリに導入することができる限定されないために、ランダムな突然変異誘発、半や合理的突然変異誘発合理的として紹介されます。

【0247】

うち1つ以上の方法のすべてのステップは、プロセス内の各メンバのIDがアドレス遺伝子座で、その場所で知られているように、アドレス指定可能な形式で行うことができます。したがって、ここでコードする核酸配列のVH鎖、核酸配列のエンコーディングのVL鎖を再結合生殖細胞のアドレス指定可能なライブラリを再結合生殖細胞のアドレスライブラリ、およびの核酸分子のエンコーディングのVL鎖の組み合わせとコードする核酸分子40
VHの鎖によって形成されたアドレスライブラリである提供各遺伝子座です。また、提供されるアドレス細胞は、組換え核酸分子のエンコーディングのさまざまな組み合わせを含む遺伝子座の各セルVLと再結合する核酸VHが与えられています。結果の抗体ライブラリーは、アドレス指定することができます。このようなアドレス抗体ライブラリーは、“ヒット”などの活動の様々なスクリーニングすることができるとの間の中で“ヒット”抗体の結果のライブラリ構造／活性関係の評価の迅速な同定をも可能に結合、増殖、細胞に限定されない低親和性が自己抗原、イオンチャネル、Gタンパク質共役型受容体、新規エピトープ、非タンパク質抗原およびアゴニスト抗体の発見などの困難な抗原に対してリードします。

【0248】

10

20

30

40

50

1 機能組換え生殖細胞の可変領域遺伝子の製造方法

【0249】

本発明はここでの生殖細胞系セグメントまたは変更されたフォームその、各コードする核酸分子重鎖または軽鎖のさまざまな機能可変領域の再結合によって生成された核酸分子を生成するためのメソッドです。可変遺伝子セグメントはVH、DHが、JH、V・、J・、V・およびJ・が含まれています。生殖細胞系列のセグメントはから選択することができるヒト、マウス、ラット、ヒツジ、ブタ、ヤギ馬、ウサギや犬の生殖細胞のセグメントに限定されません。典型的な生殖細胞のセグメントは、ヒト由来のものです。

【0250】

Aの可変遺伝子セグメント

10

i. 生殖細胞セグメント

本方法を実施するには、セグメントのシーケンスは、抗体生殖細胞系遺伝子セグメントを提供する任意のソースから得られる生殖細胞です。これらは、任意のデータベースや生殖細胞の遺伝子セグメントの記載の配列を設定公表されている文献が含まれています。典型的な抗体の生殖細胞のソースは含まれて国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）の、国際的な免疫情報システムのデータベースに限定されていない▲R▼（IMGT）、カバットのデータベースとトムリンソンのVBaseデータベース（Lefranc（2003）核酸研究所、31：307-310；マーティンら、治療用抗体、ワイリーVCH（2007）、頁104から107）のハンドブックの抗体工学のためのバイオインフォマティクスツール。必要に応じて、非ヒト生殖細胞系列のセグメントのための核酸配列はまた、公表されている文献や公開データベースから取得することができます。たとえば、例示的なマウスの生殖細胞のデータベースがibit.unam.mx/vir/v_mice.htmlデータベースを利用可能なクローラ式です。配列リストは、ここIMGTデータベースやその他の公共データベースから収集された配列の例示的なヒト生殖細胞のセグメントのシーケンス（例えば、参照配列番号：10-451および868）を提供できます。

20

【0251】

たとえば、例示的なヒト重鎖生殖セグメントは、（配列番号10から285）を表3に記載されています。典型的な人間の軽鎖カッパ生殖セグメントは、（配列番号286から364および配列番号868）を表4に記載されています。典型的な人間の軽鎖ラムダ生殖セグメントは、（配列番号365から451）の表5に記載されています。生殖細胞系列のセグメントは、IMGT遺伝子名と、以前はヒトゲノム機構（ヒューゴ）命名法委員会によって承認された定義を使用して記載されています。セグメントは、これにより最初の3文字の軌跡を（IGH、IGKまたはIGL）を示すIMGT命名法を使用して名前が付けられ、4文字目は、遺伝子（VはV遺伝子を、DはD遺伝子を、JはJ遺伝子を表す）、5番目の位置は、遺伝子数の分類を示すハイフンの後にサブグループの数を示しています。対立遺伝子については、IMGT名には、アスタリスクと2つの図番号が続いています。

30

【0252】

ヒトの重鎖V遺伝子、ヒト軽鎖カッパVの遺伝子、それぞれヒト軽鎖ラムダVの遺伝子（例。レフランク、M. - P. 経験Clinの免疫遺伝学、18：100-116（2001）、ツァッハウとHG免疫、4：49-54（1996）、Lefranc、M. - P. 経験Clinの免疫遺伝学、18：161-174（2000）、川崎ら、ゲノム研究所、7：250-261（1997）、Lefranc、M. - P. 経験Clinの免疫遺伝学、18：242-254（2001）。

40

任意の名前付け規則は、抗体の生殖細胞のセグメントを識別するために使用することができます。任意の名前付け規則を使用している核酸配列を識別することができる当業者の一つ（例。表22、参照）、組換え核酸配列を記述するここで目的のために、VHの生殖細胞のセグメントが識別されるすべての対立せずにIMGT命名法を使用して名前が付けられます。表6に、それぞれの対立遺伝子を有するIMGTの命名法とそれに対応するIM

50

G T命名法を記載してあります。V Kの生殖細胞のセグメントはツァッハウ命名法を使用して名前が付けられます。表7にツァッハウの命名法とそれに対応するI M G Tの名称を示しています。V Lの生殖細胞のセグメントは、川崎市の名称を使用して識別されます。表8は、川崎市の命名法とそれに対応するI M G Tの名称を示しています。のD H、公団、J KとJ Lの生殖細胞のセグメントはI M G T命名法を使用して名前が付けられます。

【0253】

【表3】

表3:ヒト重鎖生殖細胞系セグメント					
配列ID 番号	Vセグメント	配列ID 番号	Dセグメント	配列ID 番号	Jセグメント
10	IGHV1-18*01	239	IGHD1-1*01	273	IGHJ1*01
11	IGHV1-18*02	240	IGHD1-14*01	274	IGHJ2*01
12	IGHV1-2*01	241	IGHD1-20*01	275	IGHJ3*01
13	IGHV1-2*02	242	IGHD1-26*01	276	IGHJ3*02
14	IGHV1-2*03	243	IGHD1-7*01	277	IGHJ4*01
15	IGHV1-2*04	244	IGHD2-15*01	278	IGHJ4*02

16	IGHV1-24*01	245	IGHD2-2*01	279	IGHJ4*03
17	IGHV1-3*01	246	IGHD2-2*02	280	IGHJ5*01
18	IGHV1-3*02	247	IGHD2-2*03	281	IGHJ5*02
19	IGHV1-45*01	248	IGHD2-21*01	282	IGHJ6*01
20	IGHV1-45*02	249	IGHD2-21*02	283	IGHJ6*02
21	IGHV1-45*03	250	IGHD2-8*01	284	IGHJ6*03
22	IGHV1-46*01	251	IGHD2-8*02	285	IGHJ6*04
23	IGHV1-46*02	252	IGHD3-10*01		
24	IGHV1-46*03	253	IGHD3-10*02		
25	IGHV1-58*01	254	IGHD3-16*01		
26	IGHV1-58*02	255	IGHD3-16*02		
27	IGHV1-69*01	256	IGHD3-22*01		
28	IGHV1-69*02	257	IGHD3-3*01		
29	IGHV1-69*03	258	IGHD3-3*02		
30	IGHV1-69*04	259	IGHD3-9*01		
31	IGHV1-69*05	260	IGHD4-11*01		
32	IGHV1-69*06	261	IGHD4-17*01		
33	IGHV1-69*07	262	IGHD4-23*01		
34	IGHV1-69*08	263	IGHD4-4*01		
35	IGHV1-69*09	264	IGHD5-12*01		
36	IGHV1-69*10	265	IGHD5-18*01		
37	IGHV1-69*11	266	IGHD5-24*01		
38	IGHV1-69*12	267	IGHD5-5*01		
39	IGHV1-69*13	268	IGHD6-13*01		
40	IGHV1-8*01	269	IGHD6-19*01		
41	IGHV1-c*01	270	IGHD6-25*01		
42	IGHV1-f*01	271	IGHD6-6*01		
43	IGHV1-f*02	272	IGHD7-27*01		
44	IGHV2-26*01				
45	IGHV2-5*01				
46	IGHV2-5*02				
47	IGHV2-5*03				
48	IGHV2-5*04				
49	IGHV2-5*05				
50	IGHV2-5*06				
51	IGHV2-5*07				
52	IGHV2-5*08				
53	IGHV2-5*09				
54	IGHV2-5*10				
55	IGHV2-70*01				
56	IGHV2-70*02				
57	IGHV2-70*03				
58	IGHV2-70*04				
59	IGHV2-70*05				
60	IGHV2-70*06				
61	IGHV2-70*07				
62	IGHV2-70*08				
63	IGHV2-70*09				
64	IGHV2-70*10				
65	IGHV2-70*11				
66	IGHV2-70*12				
67	IGHV2-70*13				
68	IGHV3-11*01				
69	IGHV3-11*03				
70	IGHV3-13*01				
71	IGHV3-13*02				
72	IGHV3-13*02				

10

20

30

40

73	IGHV3-15*01				
74	IGHV3-15*02				
75	IGHV3-15*03				
76	IGHV3-15*04				
77	IGHV3-15*05				
78	IGHV3-15*06				
79	IGHV3-15*07				
80	IGHV3-15*08				
81	IGHV3-16*01				
82	IGHV3-16*02				
83	IGHV3-20*01				
84	IGHV3-21*01				
85	IGHV3-21*02				
86	IGHV3-23*01				
87	IGHV3-23*02				
88	IGHV3-23*03				
89	IGHV3-23*04				
90	IGHV3-23*05				
91	IGHV3-30*01				
92	IGHV3-30*02				
93	IGHV3-30*03				
94	IGHV3-30*04				
95	IGHV3-30*05				
96	IGHV3-30*06				
97	IGHV3-30*07				
98	IGHV3-30*08				
99	IGHV3-30*09				
100	IGHV3-30*10				
101	IGHV3-30*11				
102	IGHV3-30*12				
103	IGHV3-30*13				
104	IGHV3-30*14				
105	IGHV3-30*15				
106	IGHV3-30*16				
107	IGHV3-30*17				
108	IGHV3-30*18				
109	IGHV3-30*19				
110	IGHV3-30-3*01				
111	IGHV3-30-3*02				
112	IGHV3-33*01				
113	IGHV3-33*02				
114	IGHV3-33*03				
115	IGHV3-33*04				
116	IGHV3-33*05				
117	IGHV3-35*01				
118	IGHV3-38*01				
119	IGHV3-38*02				
120	IGHV3-43*01				
121	IGHV3-43*02				
122	IGHV3-48*01				
123	IGHV3-48*02				
124	IGHV3-48*03				
125	IGHV3-49*01				
126	IGHV3-49*02				
127	IGHV3-49*03				
128	IGHV3-49*04				
129	IGHV3-49*05				

10

20

30

40

130	IGHV3-53*01				
131	IGHV3-53*02				
132	IGHV3-53*03				
133	IGHV3-64*01				
134	IGHV3-64*02				
135	IGHV3-64*03				
136	IGHV3-64*04				
137	IGHV3-64*05				
138	IGHV3-66*01				
139	IGHV3-66*02				
140	IGHV3-66*03				
141	IGHV3-66*04				
142	IGHV3-7*01				
143	IGHV3-7*02				
144	IGHV3-72*01				
145	IGHV3-72*02				
146	IGHV3-73*01				
147	IGHV3-73*02				
148	IGHV3-74*01				
149	IGHV3-74*02				
150	IGHV3-74*03				
151	IGHV3-9*01				
152	IGHV3-d*0153				
153	IGHV4-28*01				
154	IGHV4-28*02				
155	IGHV4-28*03				
156	IGHV4-28*04				
157	IGHV4-28*05				
158	IGHV4-30-2*01				
159	IGHV4-30-2*02				
160	IGHV4-30-2*03				
161	IGHV4-30-2*04				
162	IGHV4-30-4*01				
163	IGHV4-30-4*02				
164	IGHV4-30-4*03				
165	IGHV4-30-4*04				
166	IGHV4-30-4*05				
167	IGHV4-30-4*06				
168	IGHV4-31*01				
169	IGHV4-31*02				
170	IGHV4-31*03				
171	IGHV4-31*04				
172	IGHV4-31*05				
173	IGHV4-31*06				
174	IGHV4-31*07				
175	IGHV4-31*08				
176	IGHV4-31*09				
177	IGHV4-31*10				
178	IGHV4-34*01				
179	IGHV4-34*02				
180	IGHV4-34*03				
181	IGHV4-34*04				
182	IGHV4-34*05				
183	IGHV4-34*06				
184	IGHV4-34*07				
185	IGHV4-34*08				
186	IGHV4-34*09				

10

20

30

40

187	IGHV4-34*10				
188	IGHV4-34*11				
189	IGHV4-34*12				
190	IGHV4-34*13				
191	IGHV4-39*01				
192	IGHV4-39*02				
193	IGHV4-39*03				
194	IGHV4-39*04				
195	IGHV4-39*05				
196	IGHV4-39*06				
197	IGHV4-39*07				
198	IGHV4-4*01				
199	IGHV4-4*02				
200	IGHV4-4*03				
201	IGHV4-4*04				
202	IGHV4-4*05				
203	IGHV4-4*06				
204	IGHV4-4*07				
205	IGHV4-59*01				
206	IGHV4-59*02				
207	IGHV4-59*03				
208	IGHV4-59*04				
209	IGHV4-59*05				
210	IGHV4-59*06				
211	IGHV4-59*07				
212	IGHV4-59*08				
213	IGHV4-59*09				
214	IGHV4-59*10				
215	IGHV4-61*01				
216	IGHV4-61*02				
217	IGHV4-61*03				
218	IGHV4-61*04				
219	IGHV4-61*05				
220	IGHV4-61*06				
221	IGHV4-61*07				
222	IGHV4-61*08				
223	IGHV4-b*01				
224	IGHV4-b*02				
225	IGHV5-51*01				
226	IGHV5-51*02				
227	IGHV5-51*03				
228	IGHV5-51*04				
229	IGHV5-51*05				
230	IGHV5-a*01				
231	IGHV5-a*03				
232	IGHV5-a*04				
233	IGHV6-1*01				
234	IGHV6-1*02				
235	IGHV7-4-1*01				
236	IGHV7-4-1*02				
237	IGHV7-4-1*03				
238	IGHV7-81*01				

10

20

30

40

【表 4】

表4:ヒト軽鎖カッパ生殖細胞系セグメント			
配列ID 番号	Vセグメント	配列ID 番号	Jセグメント
286	IGKV1-12*01	356	IGKJ1*01
287	IGKV1-12*02	357	IGKJ2*01
288	IGKV1-13*02	358	IGKJ2*02
289	IGKV1-16*01	359	IGKJ2*03
290	IGKV1-17*01	360	IGKJ2*04
291	IGKV1-17*02	361	IGKJ3*01
292	IGKV1-27*01	362	IGKJ4*01
293	IGKV1-33*01	363	IGKJ4*02
294	IGKV1-37*01	364	IGKJ5*01
295	IGKV1-39*01		
296	IGKV1-5*01		
297	IGKV1-5*02		
298	IGKV1-5*03		
299	IGKV1-6*01		
300	IGKV1-8*01		
301	IGKV1-9*01		
302	IGKV1-NL1*01		
303	IGKV1/OR2-0*01		
304	IGKV1/OR2-108*01		
305	IGKV1D-12*01		
306	IGKV1D-12*02		
307	IGKV1D-13*01		
308	IGKV1D-16*01		
309	IGKV1D-16*02		
310	IGKV1D-17*01		
311	IGKV1D-33*01		
312	IGKV1D-37*01		
313	IGKV1D-39*01		
314	IGKV1D-42*01		
315	IGKV1D-43*01		
316	IGKV1D-8*01		
317	IGKV2-24*01		
318	IGKV2-28*01		
319	IGKV2-29*02		
320	IGKV2-29*03		
321	IGKV2-30*01		
322	IGKV2-40*01		
323	IGKV2-40*02		
324	IGKV2D-24*01		
325	IGKV2D-26*01		
326	IGKV2D-26*02		
327	IGKV2D-28*01		
328	IGKV2D-29*01		
329	IGKV2D-29*02		
330	IGKV2D-30*01		
331	IGKV2D-40*01		
332	IGKV3-11*01		
333	IGKV3-11*02		
334	IGKV3-15*01		
335	IGKV3-20*01		
336	IGKV3-20*02		
337	IGKV3-7*01		
338	IGKV3-7*02		

10

20

30

40

339	IGKV3-7*03		
340	IGKV3-NL1*01		
341	IGKV3-NL2*01		
342	IGKV3-NL3*01		
343	IGKV3-NL4*01		
344	IGKV3-NL5*01		
345	IGKV3/OR2-268*01		
346	IGKV3/OR2-268*02		
347	IGKV3D-11*01		
348	IGKV3D-15*01		
349	IGKV3D-20*01		
350	IGKV3D-7*01		
351	IGKV4-1*01		
352	IGKV5-2*01		
353	IGKV6-21*01		
354	IGKV6D-21*01		
355	IGKV6D-41*01		
868	IGKV1-39*02		

【 0 2 5 5 】

【表 5】

表 5: ヒト軽鎖ラムダ生殖細胞系セグメント			
配列ID番号	Vセグメント	配列ID番号	Jセグメント
365	IGLV1-36*01	442	IGLJ1*01
366	IGLV1-40*01	443	IGLJ2*01
367	IGLV1-40*02	444	IGLJ3*01
368	IGLV1-40*03	445	IGLJ3*02
369	IGLV1-41*01	446	IGLJ4*01
370	IGLV1-44*01	447	IGLJ5*01
371	IGLV1-47*01	448	IGLJ5*02
372	IGLV1-47*02	449	IGLJ6*01
373	IGLV1-50*01	450	IGLJ7*01
374	IGLV1-51*01	451	IGLJ7*02
375	IGLV1-51*02		
376	IGLV10-54*01		
377	IGLV10-54*02		
378	IGLV10-54*03		
379	IGLV11-55*01		
380	IGLV2-11*01		
381	IGLV2-11*02		
382	IGLV2-11*03		
383	IGLV2-14*01		
384	IGLV2-14*02		
385	IGLV2-14*03		
386	IGLV2-14*04		
387	IGLV2-18*01		
388	IGLV2-18*02		
389	IGLV2-18*03		
390	IGLV2-18*04		
391	IGLV2-23*01		
392	IGLV2-23*02		
393	IGLV2-23*03		
394	IGLV2-33*01		
395	IGLV2-33*02		
396	IGLV2-33*03		
397	IGLV2-8*01		

10

20

30

398	IGLV2-8*02		
399	IGLV2-8*03		
400	IGLV3-1*01		
401	IGLV3-10*01		
402	IGLV3-10*02		
403	IGLV3-12*01		
404	IGLV3-12*02		
405	IGLV3-16*01		
406	IGLV3-19*01		
407	IGLV3-21*01		
408	IGLV3-21*02		
409	IGLV3-21*03		
410	IGLV3-22*01		
411	IGLV3-25*01		
412	IGLV3-25*02		
413	IGLV3-25*03		
414	IGLV3-27*01		
415	IGLV3-32*01		
416	IGLV3-9*01		
417	IGLV3-9*02		
418	IGLV4-3*01		
419	IGLV4-60*01		
420	IGLV4-60*02		
421	IGLV4-60*03		
422	IGLV4-69*01		
423	IGLV4-69*02		
424	IGLV5-37*01		
425	IGLV5-39*01		
426	IGLV5-39*02		
427	IGLV5-45*01		
428	IGLV5-45*02		
429	IGLV5-45*03		
430	IGLV5-48*01		
431	IGLV5-52*01		
432	IGLV6-57*01		
433	IGLV7-43*01		
434	IGLV7-46*01		
435	IGLV7-46*02		
436	IGLV8-61*01		
437	IGLV8-61*02		
438	IGLV8-61*03		
439	IGLV9-49*01		
440	IGLV9-49*02		
441	IGLV9-49*03		

10

20

30

【 0 2 5 6 】

【表 6】

表 6: ヒト重鎖 V 遺伝子		
IMGT 学名	対立遺伝子による IMGT 学名	配列ID番号
VH1-18	IGHV1-18*01	10
VH1-2	IGHV1-2*02	13
VH1-24	IGHV1-24*01	16
VH1-3	IGHV1-3*02	18
VH1-45	IGHV1-45*02	20
VH1-46	IGHV1-46*01	22
VH1-58	IGHV1-58*02	26
VH1-69	IGHV1-69*06	32
VH1-8	IGHV1-8*01	40
VH2-26	IGHV2-26*01	44
VH2-5	IGHV2-5*01	45
VH2-70	IGHV2-70*13	67
VH3-11	IGHV3-11*01	68

VH3-13	IGHV3-13*01	70
VH3-15	IGHV3-15*01	73
VH3-16	IGHV3-16*02	82
VH3-20	IGHV3-20*01	83
VH3-21	IGHV3-21*01	84
VH3-23	IGHV3-23*01	86
VH3-30	IGHV3-30*03	93
VH3-33	IGHV3-33*01	112
VH3-35	IGHV3-35*01	117
VH3-38	IGHV3-38*02	119
VH3-43	IGHV3-43*01	120
VH3-48	IGHV3-48*02	123
VH3-49	IGHV3-49*03	127
VH3-53	IGHV3-53*01	130
VH3-64	IGHV3-64*02	134
VH3-66	IGHV3-66*03	140
VH3-7	IGHV3-7*01	142
VH3-72	IGHV3-72*01	144
VH3-73	IGHV3-73*02	147
VH3-74	IGHV3-74*01	148
VH3-9	IGHV3-9*01	151
VH4-28	IGHV4-28*01	153
VH4-31	IGHV4-31*02	169
VH4-34	IGHV4-34*01	178
VH4-39	IGHV4-39*01	191
VH4-4	IGHV4-4*07	204
VH4-59	IGHV4-59*01	205
VH4-61	IGHV4-61*08	222
VH5-51	IGHV5-51*03	227
VH6-1	IGHV6-1*01	233
VH7-81	IGHV7-81*01	238

【 0 2 5 7 】

【表 7】

表 7: ヒト軽鎖カッパ V 遺伝子		
ツァッハウ学名	IMGT 学名	配列ID番号
A1	IGKV2D-30*01	330
A10	IGKV6D-21*01	354
A11	IGKV3D-20*01	349
A14	IGKV6D-41*01	355
A17	IGKV2-30*01	321
A18b	IGKV2-29*02	319
A19	IGKV2-28*01	318
A2	IGKV2D-29*01	328
A20	IGKV1-27*01	292
A23	IGKV2-24*01	317
A26	IGKV6D-21*01	354
A27	IGKV3-20*01	335
A3	IGKV2D-28*01	327
A30	IGKV1-17*01	290
A5	IGKV2D-26*01	325
A7	IGKV2D-24*01	324
B2	IGKV5-2*01	352
B3	IGKV4-1*01	351
L1	IGKV1-16*01	289
L10	IGKV3-7*01	337
L10a	IGKV3-7*02	338
L11	IGKV1-6*01	299
L12	IGKV1-5*01	296

10

20

L12a	IGKV1-5*03	298
L14	IGKV1D-17*01	310
L15	IGKV1D-16*01	308
L15a	IGKV1D-16*02	309
L16	IGKV3D-15*01	348
L18	IGKV1D-13*01	307
L19	IGKV1D-12*01	305
L2	IGKV3-15*01	334
L20	IGKV3D-11*01	347
L22	IGKV1D-42*01	314
L23	IGKV1D-43*01	315
L24	IGKV1D-8*01	316
L25	IGKV3D-7*01	350
L4/18a	IGKV1-13*02	288
L5	IGKV1-12*01	286
L6	IGKV3-11*01	332
L8	IGKV1-9*01	301
L9	IGKV1-8*01	300
O1	IGKV2D-40*01	331
O11	IGKV2-40*01	322
O11a	IGKV2-40*02	323
O12	IGKV1-39*01	295
O12a	IGKV1-39*02	868
O14	IGKV1-37*01	294
O18	IGKV1-33*01	293
O2	IGKV1D-39*01	313
O4	IGKV1D-37*01	312
O8	IGKV1D-33*01	311
Z0	IGKV1/OR2-0*01	303

10

20

【 0 2 5 8 】

【表 8】

表 8: ヒト軽鎖ラムダ V 遺伝子		
川崎名称	IMGT 名称	配列ID番号
V1-11	IGLV1-36*01	365
V1-13	IGLV1-40*01	366
V1-16	IGLV1-44*01	369
V1-17	IGLV1-47*02	372
V1-18	IGLV1-50*01	373
V1-19	IGLV1-51*01	374
V1-2	IGLV2-8*01	397
V1-20	IGLV10-54*02	377
V1-22	IGLV6-57*01	432
V1-3	IGLV2-11*01	380
V1-4	IGLV2-14*01	383
V1-5	IGLV2-18*01	387
V1-7	IGLV2-23*03	393
V1-9	IGLV2-33*01	394
V2-1	IGLV3-1*01	400
V2-11	IGLV3-16*01	405
V2-13	IGLV3-19*01	406
V2-14	IGLV3-21*02	408
V2-15	IGLV3-22*01	410
V2-17	IGLV3-25*02	412
V2-19	IGLV3-27*01	414
V2-6	IGLV3-9*01	416

V2-7	IGLV3-10*01	401
V2-8	IGLV3-12*02	404
V3-2	IGLV7-43*01	433
V3-3	IGLV7-46*02	435
V3-4	IGLV8-61*01	436
V4-1	IGLV5-37*01	424
V4-2	IGLV5-45*03	429
V4-3	IGLV5-48*01	430
V4-4	IGLV5-52*01	431
V4-6	IGLV11-55*01	379
V5-1	IGLV4-3*01	418
V5-2	IGLV9-49*2	440
V5-4	IGLV4-60*02	420
V5-6	IGLV4-69*01	422

【0259】

i i. 組み換え生殖細胞系セグメント

本書で、方法の応用は生殖細胞系の配列セグメントに限定されていないことが認められています。従って、組み換え V_H , D_H , J_H , V_K , J_K , V_λ および／または J_λ の配列セグメント、またはそれに類似した配列は方法の適用に使われます。配列セグメントを組み換え、その種類を増加することによって、ライブラリー、およびコンパイルされたセグメントの並べ替えの多様性を増加することもできます。生殖細胞系のセグメントは不規則または経験的に変更することができます。生殖細胞系のセグメントは不規則または経験によって変更することができます。または／加えて、生殖細胞系セグメントは、リンカー、制限酵素部位、あるいはこの方法の応用に必要な他のヌクレオチド配列（ここで指定された）の使用によって変更され、組み換え完全長核酸分子の生成を容易にすることができます。

【0260】

一般的に、変更された生殖細胞セグメントは、生殖細胞系配列に由来するものを含まず。生殖細胞セグメントは、不規則または経験的に生殖細胞系配列に変異を挿入することによって変更することができるが、また生殖細胞系のコンセンサス配列を生成するために変更することができます。たとえば、変更された J_H 生殖細胞系セグメントは配列 ID 番号 3450-3455 にあります。

【0261】

別の例では、生殖細胞セグメントの追加的な変更には、制限部位を提供する個々の生殖細胞系セグメントの 5' または 3' のいずれかまたは両方の末端にフランキング配列の追加の例があります。そういった変更は、DNA 合成、または PCR によって生殖細胞系列に組み込むことができます。例えば、制限酵素部位を組み込むことができるプライマーを利用します。後述の一例では、そういった制限部位を組み込むことによって生殖細胞系セグメントの接合を促すことができます。ただし、場合によっては、生殖細胞セグメントの組み換えは制限部位の除去を含みます。制限部位は、当技術分野で知られているあらゆる制限部位を含めます。典型的な制限部位の配列は表 15 に記載されています。一般的に、選択される制限部位は、後の生殖細胞セグメントの統合と適合性があり、また平滑末端ライゲーション、あるいは付着末端ライゲーションを容易にするために選択されることがあります。制限酵素の選択は普通であり、当業者のいずれかのレベルの範囲内にあります。

【0262】

いくつかの例では、モノクローナル抗体を含み、また特に治療抗体など、既知の抗体を、ここで指定される方法に利用できます。

モノクローナル抗体の抗原特異性がすでに承認されていることを踏まえ、由来の配列をこの方法に取り入れることによって、抗原に対して向上した特異性と機能性をもって抗体の識別が可能になります。生殖細胞系配列から由来するヌクレオチド配列、例えば V_H , D_H , J_H , V_K , J_K , V_λ および／あるいは J_λ の 1 つあるいはそれ以上に相当する物は、自らで生殖細胞系配列と組み込むことができます。当業者は、生殖細胞系配列から由来する特定の抗体をコードする核酸分子で相当する配列を識別することができます。以下の表 9 は、由来の生殖細胞系配列に関連する V、D および J の局所を特定します。

【0263】

【表 9】

表 9. 典型的なモノクローナル抗体配列 (V 局所は通常のフォント、D 局所は下線引き、J 局所は肉太活字)				
ターゲット	抗体	重鎖配列	タンパク質配列ID番号:	ヌクレオチド配列ID番号:
CD20	リツキサン (リツキシマブ)	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT SYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSY NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS A	1027	1043
EGFR	アービタックス(セツ キシマブ)	QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLT NYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWGGNTDYN TPFTSRLSINKDNSKSKQVFFKMNSLQSN DTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTTLVT VSA	1028	1044
Her2/Neu	ハーセプチン(トラ スツズマブ)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHVWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLVT VSS	1029	452
VEGFA	アバスタチン (ベバシズマブ)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFT NYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTY AADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAED TAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGT LVT VSS	1030	1045
VEGFA	ルセンテリス(ラニ ビズマブ)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFT HYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTY AADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAED TAVYYCAKYPYYGTSHWYFDVWGQGT LVT VSS	1031	1046
CD52	キャンパス(アレム ツズマブ)	QVQLQESGPGLVRPSQTLSTCTVSGFTFT DFYMNWVRQPPGRGLEWIGFIRDKAKGYTT EYNPSVKGRVTMLVDTSKNQFSLRLSSVTA ADTAVYYCAREGHTAAPFDYWGQGS LVTVS S	1032	1047
TNF α	ヒュミラ(アダリムマ ブ)	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRLSCAASGFTFD DYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDY ADSVVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAKVS $\underline{Y}$ LS $\underline{T}$ ASSLDYWGQGT LVTVS S	1033	1048

10

20

30

EGFR	ベクチヴィクス(パニツムマブ)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVS SGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTN YNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAA DTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTSS	1034	1049
ターゲット	抗体	軽鎖配列	タンパク質配列ID番号:	ヌクレオチド配列ID番号:
CD20	リツキシマブ(リツキシマブ)	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVS YIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVFVR FSGSGSGTYSYSLTISRVEAEDAATYYCQQW TSNPPTFGGGTKLEIK	1035	1050
EGFR	アービタックス(セツキシマブ)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIG TNIHWYQQRTNGSPRLIKYASESISGIPS RFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQ NNNWPTTFGAGTKLEIK	1036	1051
Her2/Ncu	ハーセプチン(トラストズマブ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVN TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ HYTTPPTFGQGTKVEIK	1037	818
VEGFA	アバスタチン(ベバシズマブ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDIS NYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQGTKVEIK	1038	1052
VEGFA	ルセンテリス(ラニズマブ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDIS NYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQGTKVEIK	1039	1053
CD52	キャンパス(アレムツズマブ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQND KYLWYQQKPGKAPKLLIYNTNNLQTVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQLQ HISRPRTFGQGTKVEIK	1040	1054
TNF α	ヒュミラ(アダリムマブ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIR NYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQR YNRAPYTFGQGTKVEIK	1041	1055
EGFR	ベクチヴィクス(パニツムマブ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDIS NYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYFCQH FDHLPLAFGGGTKVEIK	1042	1056

【0264】

例によって、組み換えられた生殖細胞系配列は、生殖細胞系配列の一部あるいは全てのヌクレオチドに取って代わるヌクレオチドの配列を含む場合もあります。例えば、ここで、 D_H と指定された組み替えの生殖細胞系配列は、ヌクレオチドのいかなる配列であると認められています。核酸分子の D_H のセグメントはCDRH3部の中部をエンコードし、抗原の特異性と変異性に大きな働きをしています。この局部は、抗体の中で最も変異性の高いだけに、さらに多くの組み換えを耐えることができます。また、抗原特異性を効かせる最も重要な局部です。一般的には D_H と指定されたセグメントは5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、あるいはそれ以上のヌクレオチドを含みます。ヌクレオチドの配列は、後述で説明される通り、インフレームで V_H および J_H と統合されると、抗原結合部位を十分に含む抗体分子あるいはその一部が生成されるように選択されます。ヌクレオチドは不規則または経験的に選択されます。場合によって、 D_H と指定されたヌクレオチドのセグメントは、ヌクレオチドの不規則配列を含む例もあります。別例で、ヌクレオチドのセグメントは、特定の抗原を対象するように選択されることもあります。例えば、ヌクレオチドのセグメントは、特定のペプチド模倣物をエンコードすることがあります(表16に参照)。他の例で、 D_H と指定されたヌクレオチドのセグメントは、既知の D_H 生殖細胞系配列に比べると逆の補完物であるヌクレオチドを含むかもしれません。これは、例14に説明されています。

【0265】

他の例で、生殖細胞系セグメントは、生殖細胞系セグメントの間のコンセンサス配列を生成するために組み替えられることがあります。一般的に、CDR局部間の変異性のため、コンセンサス配列は、フレームワーク局部で生成されます。そういった変更は、例えば組み合わせた抗体ライブラリーを手動で作っている場合、共通配列の操作を容易にすることによって、この方法の実行に貢献できます。これは、各 J_H が共通のフレームワーク局部F4を含むとして例1に例示されています。

【0266】

【0267】

b.

10

【0268】

生殖細胞系セグメント、あるいはそれに由来する組み換え配列の選択

【0269】

上記で説明された通り、それぞれの V_H 鎖および V_L 鎖は、遺伝子セグメント、一般生殖細胞系セグメント、あるいはそれに由来する物の組み合わせによって生成された核酸分子にエンコードされています。得られたライブラリーに属するものは、再び組み換えられる遺伝子を不規則または経験的に選ぶことによって、選択できます。当業者は、組み替え用の $V(D)J$ 遺伝子セグメントまたはそれによるサブセットを選択し、 V_H あるいは V_L をエンコードしながらインフレーム核酸分子を生成することができます。

【0270】

20

一例では、 $V(D)J$ 配列セグメントは不規則で組み換えられ、あらゆる既知の生殖細胞系配列（例えば、本書の配列一覧に記載された、あるいは公開データベースで利用可能な、あるいは当業者に知られている物、およびそれに由来する物）は全ての可能な並べ替えで組み換えられます。そういった例で、各 V_H 遺伝子セグメントは各 D_H と組み換えられ、そしてこれは再び各 J_H と組み換えられます。同様に、各 V_L (κ または λ) は各 J_L (κ または λ) と組み替えられます。そういった例で、組み換えで得られた生殖細胞系核酸分子は単純な V_H および V_L の全ての種類を代表します。例えば、生殖細胞系セグメントは3～5表に記載された既知の生殖細胞系セグメントと組み換えられる場合は、 V_H をエンコードする組み換え核酸分子の約10万種類あるいはそれ以上、 $V_L\kappa$ をエンコードする組み換え核酸の約600種類あるいはそれ以上、および $V_L\lambda$ をエンコードする組み

30

換え核酸分子の約700種類あるいはそれ以上が発生されます。したがって、可変重鎖、および軽鎖をエンコードする核酸のライブラリーは、あらゆる組み換え抗体可変領域をエンコードすることができます。加えて、変更、例えば上記に説明された突然変異生成、逆位 D_H 配列の組み入れ、あるいは指向性ペプチドを利用することによって、多様性をさらに増加することができます。

【0271】

別の方法としては、 $V(D)J$ セグメントは、使用される特定の生殖細胞系のセグメントの配列、あるいはサブセットがライブラリーの種類の生成に限られるように、合理的または半合理的なアプローチで組み換えられることは可能です。例えば、例14に説明された通り、ライブラリーのあらゆるメンバーはIGHV3-23*01の V_H 生殖細胞系セグメントを含みます。他の例では、変更された生殖細胞系セグメント、例えば不規則に生成された（例えば特定のCDRへの部位特異的突然変異生成によって）または試験的に生成された（例えば指向性ペプチド模倣物を含むように組み換えることによって）特定の局部の突然変異を含む物を選択できます。生殖細胞系セグメントの選択を可能にするおかげで、ここで提供されるライブラリーは多目的であり、ライブラリーのアプリケーションに基づいて合理的に設計できます。

40

【0272】

例えば、得られた核酸配列は配列の類似点、あるいは相違点、あるいはその他の共通点に基づいて制限されている場合は、抗体生殖細胞系セグメントを選択することができます。例えば、生殖細胞系セグメント配列は、セグメントの配列は、配列の類似点、あるいは相

50

違点、あるいはその他の共通点に基づいて選択されることは可能です（例えばV領域族、長さ、CDR3の長さや組成、種類、機能性、特異性、グループ、サブグループ、CDR内のパターン、特定のアミノ酸やその他の生化学的属性）。抗体組成データベース（例えばCATHデータベースは`cathtwww.biochem.ucl.ac.uk/`で、SACSデータベースは`bioinf.org.uk/abs/sacs/`で、IMGT 3D組成データベースは`imgt3d.igh.cnrs.fr/`でアクセス可能）、あるいはその他のデータベースは、選択可能な基準によって生殖細胞系セグメントを分類することができるように公開されています。あるいは、その選択を、配列アライメントを利用してなど、手動で分類することができます。

【0273】

別の例では、生殖細胞系セグメントはその配列における類似点または相違点に基づいて選択されます。当業者は、生殖細胞系配列の間の類似性、または配列において特有の類似性を共有する生殖細胞系セグメントを知っているあるいは識別することができます。一例では、 V_H , D_H , J_H , V_K , J_K , V_λ および/または J_λ のグループに属する生殖細胞系セグメント配列は、配列相同性に基づいて選択することができます。選択されたセグメント間の配列類似性は、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、あるいはそれ以上を含むことができるが、それに限りません。例えば、同サブグループあるいは同族である生殖細胞系セグメントのサブセットは選択できるが、一般的にこれらはより高い類似性（すなわち70%以上、通常は75%あるいはそれ以上）を共有します。上記の表3～5表は、同サブグループまたは同遺伝子族に属する生殖細胞系セグメントを特定します。例えば、表3で、IGHV7、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、IGHV5、IGHV6、およびIGHV7は、それぞれ V_H セグメントのサブグループを代表するが、グループ内の生殖細胞系セグメントは少なくとも75%の配列類似性を共有します。したがって、IGHV1内のすべての生殖細胞系セグメントが選択可能、IGHV2内のすべての生殖細胞系セグメントが選択可能、IGHV3内のすべての生殖細胞系セグメントが選択可能などになります。別例では、表3でIGHV1-18*01およびIGHV1-18*02は、対立遺伝子である生殖細胞系セグメントを有する遺伝子族を表します。したがって、同族である生殖細胞系セグメントは生殖細胞系配列のサブセットとして選択することができます。

【0274】

別の例で、生殖細胞系セグメントは、得られるサブセットが多様な種類の配列を表すように、配列の相違点に基づいて選択されます。当業者は、配列において特有の類似性を共有する生殖細胞系セグメントを知っているあるいは識別することができます。選択されたセグメント間の相違性は、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、あるいはそれ以下の類似性を示す例を含みます。例えば、それぞれ異なったサブグループからの生殖細胞系セグメントのサブセットを選択できます。したがって、例えば、 V_H セグメントは、IGHV1、IGHV2、IGHV3、IGHV4、IGHV5、IGHV6およびIGHV7のそれぞれのサブグループから選択できます。そして、一つのサブグループはIGHV1-18*01、IGHV1-26*01、IGHV3-11*01、IGHV4-28*01、IGHV6-1*01、IGHV7-4-1*03を含むことが可能です。別例で、 V_H セグメントは各遺伝子族から選択できます。例えば、サブセットはIGHV1-18*01、IGHV1-2*01、IGHV1-3*01、IGHV1-45*01、IGHV1-46*01、IGHV1-58*01、IGHV1-69*01、IGHV1-8*01、IGHV1-c*01、IGHV1-f*01、IGHV2-26*01、IGHV2-5*01、IGHV2-70*01、IGHV3-11*01、IGHV3-13*01、IGHV3-15*01、IGHV3-16*01、IGHV3-20*01、IGHV3-21*01、IGHV3-23*01、IGHV3-30*01、IGHV3-33*01、IGHV3-38*01、IGHV3-43*01、IGHV3

-48*01,IGHV3-49*01,IGHV3-53*01,IGHV3-64*01,IGHV3-66*01,IGHV3-7*01,IGHV3-72*01,IGHV3-73*01,IGHV3-74*01,IGHV3-9*01;IGHV4-28*01,IGHV4-30-2*01,IGHV4-31*01,IGHV4-34*01,IGHV4-39*01,IGHV4-59*01,IGHV4-61*01,IGHV5-51*01,IGHV6-1*01およびIGHV7-4-1*01を含むことが可能です。当業者は、生殖細胞系の配列における相違点に基づいて、希望の配列のサブセットを選択することができます。他の生殖細胞系セグメントのサブセットも配列における相違点に基づいて選択することができます。表10～12は、各遺伝子族につき少なくとも一つの生殖細胞系セグメントを代表する V_H , D_H , J_H , V_K , J_K , V_λ および/または J_λ の典型的な生殖細胞系セグメントの選択を示しています。

10

【0275】

【表10】

表10: 選択されたヒト重鎖生殖細胞系セグメント					
Vセグメント	配列ID 番号	Dセグメント	配列ID 番号	Jセグメント	配列ID 番号
IGHV1-18*01	10	IGHD1-1*01	239	IGHJ1*01	273
IGHV1-2*02	13	IGHD1-14*01	240	IGHJ2*01	274

IGHV1-24*01	16	IGHD1-20*01	241	IGHJ3*01	275
IGHV1-3*02	18	IGHD1-26*01	242	IGHJ4*01	277
IGHV1-45*02	20	IGHD1-7*01	243	IGHJ5*01	280
IGHV1-46*01	22	IGHD2-15*01	244	IGHJ6*01	282
IGHV1-58*02	26	IGHD2-2*01	245		
IGHV1-69*06	32	IGHD2-21*01	248		
IGHV1-8*01	40	IGHD2-8*01	250		
IGHV2-26*01	44	IGHD3-10*01	252		
IGHV2-5*01	45	IGHD3-16*01	254		
IGHV2-70*13	67	IGHD3-22*01	256		
IGHV3-11*01	68	IGHD3-3*01	257		
IGHV3-13*01	70	IGHD3-9*01	259		
IGHV3-15*01	73	IGHD4-11*01	260		
IGHV3-16*02	82	IGHD4-17*01	261		
IGHV3-20*01	83	IGHD4-23*01	262		
IGHV3-21*01	84	IGHD4-4*01	263		
IGHV3-23*01	86	IGHD5-12*01	264		
IGHV3-30*03	93	IGHD5-18*01	265		
IGHV3-35*01	117	IGHD5-24*01	266		
IGHV3-38*02	119	IGHD5-5*01	267		
IGHV3-43*01	120	IGHD6-13*01	268		
IGHV3-48*02	123	IGHD6-19*01	269		
IGHV3-49*03	127	IGHD6-25*01	270		
IGHV3-53*01	130	IGHD6-6*01	271		
IGHV3-64*02	134	IGHD7-27*01	272		
IGHV3-66*03	140				
IGHV3-7*01	142				
IGHV3-72*01	144				
IGHV3-73*02	147				
IGHV3-74*01	148				
IGHV3-9*01	151				
IGHV4-28*01	153				
IGHV4-31*02	169				
IGHV4-34*01	178				
IGHV4-39*01	191				
IGHV4-4*07	204				
IGHV4-59*01	205				
IGHV5-51*03	227				
IGHV6-1*01	233				
IGHV7-81*01	238				

10

20

30

【 0 2 7 6 】

【表 1 1】

表11:ヒト軽鎖カッパ生殖細胞系セグメント 【0277】 手動編集用に選択			
Vセグメント	配列ID 番号	Jセグメント	配列ID 番号
IGKV2D-30*01	330	IGKJ1*01	356
IGKV2-30*01	321	IGKJ2*01	357
IGKV2D-29*01	328	IGKJ3*01	361
IGKV1-27*01	292		
IGKV2-24*01	317		
IGKV6D-21*01	354		
IGKV3-20*01	335		
IGKV1-17*01	290		

10

IGKV5-2*01	352		
IGKV4-1*01	351		
IGKV1-6*01	299		
IGKV1-5*01	296		
IGKV1D-17*01	310		
IGKV3-15*01	334		
IGKV1D-42*01	314		
IGKV1D-43*01	315		
IGKV3D-7*01	350		
IGKV1-13*02	288		
IGKV1-12*01	286		
IGKV3-11*01	332		
IGKV1-9*01	301		
IGKV1-8*01	300		
IGKV2D-40*01	331		
IGKV1-39*01	295		
IGKV1-33*01	293		

20

30

【 0 2 7 8 】

【表 1 2】

表12:ヒト軽鎖ラムダ生殖細胞系セグメント 【0279】 手動編集用に選択			
Vセグメント	配列ID 番号	Jセグメント	配列ID 番号
IGLV1-36*01	365	IGLJ1*01	442
IGLV1-40*01	366	IGLJ2*01	443
IGLV1-44*01	369	IGLJ4*01	446
IGLV1-50*01	373	IGLJ5*01	447
IGLV2-8*01	397	IGLJ6*01	449
IGLV10-54*02	377	IGLJ7*01	450
IGLV6-57*01	432		
IGLV2-11*01	380		
IGLV2-14*01	383		
IGLV2-18*01	387		
IGLV2-23*03	393		
IGLV2-33*01	394		
IGLV3-1*01	400		
IGLV3-16*01	405		
IGLV3-19*01	406		
IGLV3-21*02	408		
IGLV3-22*01	410		
IGLV3-25*02	412		
IGLV3-27*01	414		
IGLV3-9*01	416		
IGLV3-10*01	401		
IGLV3-12*02	404		
IGLV7-43*01	433		
IGLV7-46*02	435		
IGLV8-61*01	436		
IGLV5-37*01	424		
IGLV5-45*03	429		
IGLV5-48*01	430		
IGLV5-52*01	431		
IGLV11-55*01	379		
IGLV4-60*02	420		

IGLV4-69*01	422		

【0280】

以上の全ての例では、類似性、相違性、あるいはその他の特徴による生殖細胞系セグメントの選択は、生殖細胞系セグメントの一つのグループだけに限定されることがあるが、（ V_H 、 D_H 、 J_H 、 V_K 、 J_K 、 V_λ および／または J_λ の中から）、2グループ、3グループ、4グループ、5グループ、6グループ、あるいは全ての7グループを含む場合もあります。従って、例えば、複数の鎖 V_H をエンコードするために遺伝子セグメントを組み換えるにあたって、 V_H 生殖細胞系セグメントだけは類似性、相違性、あるいはその他の特徴に基づいて限定され、また、 D_H および J_H セグメントは既知されている全ての D_H と J_H の生殖細胞系のセグメントを代表します。別の例で、それぞれの V_H 、 D_H および J_H の配列セグメントは、配列の類似性、相違性、あるいはその他の特徴に基づいて選択され、ここでコンパイルするための限定された生殖細胞系セグメント配列のサブセットという結果になります。また別の例で、複数の V_H 鎖をエンコードするための遺伝子セグメントを組み換えるにあたって、 D_H セグメントは、特定の対象に対するペプチド模倣物をエンコードするヌクレオチドの含有における変更に基づいて限定されます。そういっ

た例で、 V_H および J_H のセグメント配列は、限定された D_H の（例えば組み換えられた）サブセットと組み換えられる、知られている全ての生殖細胞系セグメント配列を代表します。ここで挙げられるコンパイル方法に使用される生殖細胞系セグメントの選択は、様々な要因によるが、例えばコンパイル結果のライブラリー、ライブラリー作成の初期的段階で特定の対象に対する生殖細胞系セグメント配列に関して持っている知識（以下の G. 4 で説明される通り）、およびライブラリーのサイズなどです。

【0281】

【0282】

【0283】

c.

【0284】

配列編集

【0285】

ここで挙げられるコンパイル方法では、可変遺伝子セグメントの配列は、重鎖可変領域（ $5' - V_H D_H J_H - 3'$ ）、カッパ軽鎖可変領域（ $5' - V_K J_K - 3'$ ）、およびラムダ軽鎖可変領域（ $5' - V_\lambda J_\lambda - 3'$ ）を生成するために組み換えられます。遺伝子セグメントは、完全長の可変領域、あるいは完全長以下の可変領域（すなわち完全長の一部）を生成するために組み換えることができるが、その長さは発言すると抗原結合部位を形成するのに十分であることは前提です。核酸配列は、結果の核酸分子がインフレームで機能性 VH または VL ポリペプチド（例えば抗原結合部位を形成するポリペプチド、あるいはそのための十分な部分）をエンコードするように、組み換えられます。

【0286】

【0287】

ここで提供される編集方法は当業者に知られているいかなる処置によって行うことができます。例えば、手動で、シルコ（すなわちコンピューターソフトウェア）で、あるいはこれらを組み合わせた方法によって行うことができます。以下で説明された他の例で、この編集方法は配列編集ソフトウェアによって行うこともできます。また、生殖細胞系セグメント配列、あるいはその他の公共バイオインフォマティクスツールを提供する公開データベースもこの方法の執行に使用することができます。

【0288】

一般的に、完全長の可変領域（ $5' - V_H D_H J_H - 3'$ ）、あるいはその一部は、 V_H セグメントが D_H セグメントと、そしてそれが J_H セグメントと組み換えられるように、組み換えられます。重鎖セグメントは常に、 V_H セグメントが D_H セグメントの $5'$ で、そしてそれが J_H セグメントの $5'$ になるように、組み合わせられます。正確な $V_H D_H J_H$ は、不規則または経験的に選択可能で、上記に述べられた通りに生殖細胞系セグメントまたはそれに由来する物を代表できます。この方法は分子生物学の技術を利用し手動で行う場合、生殖細胞系セグメントの両端に制限酵素を追加しセグメントの結合を容易にすることができると知られています。したがって、例によって、結果の VH 鎖では生殖細胞のセグメントの間でより多くのアミノ酸が見られる場合があります。例えば、本書の例で説明された通りに、 VH 鎖をエンコードし核酸分子ライブラリーに属する物は、 J_H 領域の $5'$ 末端で結合された D_H 領域の間でアミノ酸 SY を含む配列もエンコードする場合があります。

【0289】

この方法の一例では、 $V_H D_H J_H$ 遺伝子セグメントの全ての置換配列は可変重鎖をエンコードする核酸分子を生成するために組み換えることができます。したがって、各 V_H セグメント（例えば配列 ID 番号 10-238 に記載されたいずれもの項目）はそれぞれの D_H セグメント（例えば配列 ID 番号 239-272 に記載されたいずれもの項目）と、そしてそれが再びそれぞれの J_H セグメント（例えば配列 ID 番号 273-285 に記載されたいずれもの項目）と組み合わせられます。そういった例で、表 3 にある典型的な重鎖の生殖細胞系セグメントに基づいて、可変重（ VH ）鎖をエンコードする約 10 万ある

10

20

30

40

50

いはそれ以上の核酸分子が生成されます。別の例で、 $V_H D_H J_H$ 遺伝子セグメントは試験的に（例えば、以下に説明される通り、合理的または半合理的なアプローチによって）組み換えられることが可能です。例えば、以下に説明される通り V_H 、 D_H および／または J_H のいかなるサブセットは、組み換え核酸分子を生成するために選択可能です。いくつかの例で、個々の遺伝子セグメントは、多様性、同じ V 領域族、CDR3 の長さ、組成、あるいはその他の生化学的属性の共通特徴に基づいて選択されます。

【0290】

完全長のカップ軽鎖可変領域（ $5' - V_K J_K - 3'$ ）、あるいはその一部は、 V_K セグメントが J_K セグメントと組み合わせられるように、組み換えられます。完全長のラムダ軽鎖可変領域（ $5' - V_\lambda J_\lambda - 3'$ ）は、特定の V_λ セグメントが J_λ セグメントと組み合わせられるように、組み換えられます。軽鎖セグメントは常に、 V_L セグメントが J_L セグメントの $5'$ になるように組み合わせられます。正確な $V_K J_K$ あるいは $V_\lambda J_\lambda$ は、不規則または経験的に選択可能で、上記に述べられた通りに生殖細胞系セグメントまたはそれに由来する物を代表できます。この方法は分子生物学の技術を利用し手動で行う場合、生殖細胞系セグメントの両端に制限酵素を追加しセグメントの結合を容易にすることができると知られています。したがって、例によって、結果の V_L 鎖では生殖細胞のセグメントの間でより多くのアミノ酸が見られる場合があります。

【0291】

この方法の一例では、 $V_K J_K$ の全ての置換配列は可変カップ軽鎖をエンコードする核酸分子を生成するために組み換えることができます。したがって、各 V_K （例えば配列 ID 番号 286-355、868 に記載されたいずれもの項目）は、それぞれの J_K （例えば配列 ID 番号 356-364 に記載されたいずれもの項目）と組み合わせられます。そういった例で、表 4 にある典型的なカップ軽鎖に基づいて、可変カップ軽鎖をエンコードする約 600 あるいはそれ以上の核酸分子が生成されます。別の例では、 $V_\lambda J_\lambda$ の全ての置換配列は可変ラムダ軽鎖をエンコードする核酸分子を生成するために組み換えられます。したがって、各 V_λ （例えば配列 ID 番号 365-441 に記載されたいずれもの項目）は、それぞれの J_λ （例えば配列 ID 番号 442-451 に記載されたいずれもの項目）と組み合わせられます。そういった例で、表 5 にある典型的なラムダ軽鎖生殖細胞系セグメントに基づいて、可変ラムダ軽鎖をエンコードする約 700 あるいはそれ以上の核酸分子が生成されます。別の例で、 $V_K J_K$ あるいは $V_\lambda J_\lambda$ の遺伝子セグメントは本書の以下の説明の通りに試験的に組み換えられます。

【0292】

上記のすべての例で、組み換えセグメントは、組み換え完全長核酸が $5'$ の開始コドン（ATG）とフレーム内にあるように結合され、完全長ポリペプチドの発現を可能にします。 $V(D)J$ のいかなるコンビネーション、およびそれに伴う結合の変更は可能で、各配列のリーディングフレームを維持しながらインフレームのコンパイルされた $V(D)J$ 配列を生成します。接合部の変更の選択は、結合される $V(D)J$ のコンビネーションと各遺伝子セグメントのリーディングフレームの正確さの機能です。たとえば、可変遺伝子セグメントのいずれかが、コンパイルの時にリーディングフレーム 1、2、あるいは 3 に存在可能です。しかし、一般的に、本書の方法の応用にあたって、 V 配列（ V_H 、 V_K あるいは V_λ ）はいつもリーディングフレーム 1 に当たります。また、 J 配列のリーディングフレームは、結果の遺伝子セグメントが適切なアミノ酸を含むように、リーディングフレーム 1、2、あるいは 3 に設定されています。以下の

【0293】

【表 1 3】

表13は、典型的なJ生殖細胞系配列のリーディングフレームを示します。

表 13.符号化フレームにおける J 生殖細胞系セグメント配列		
重	配列	配列ID 番号
IGHJ1*01	GCT GAA TAC TTC CAG CAC TGG GGC CAG GGC ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G	273
IGHJ2*01	C TAC TGG TAC TTC GAT CTC TGG GGC CGT GGC ACC CTG GTC ACT GTC TCC TCA G	274
IGHJ3*01	T GAT GCT TTT GAT GTC TGG GGC CAA GGG ACA ATG GTC ACC GTC TCT TCA G	275
IGHJ3*02	T GAT GCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGG ACA ATG GTC ACC GTC TCT TCA G	276
IGHJ4*01	AC TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAA GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G	277
IGHJ4*02	AC TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G	278
IGHJ4*03	GC TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAA GGG ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G	279
IGHJ5*01	AC AAC TGG TTC GAC TCC TGG GGC CAA GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G	280
IGHJ5*02	AC AAC TGG TTC GAC CCC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G	281
IGHJ6*01	AT TAC TAC TAC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA G	282
IGHJ6*02	AT TAC TAC TAC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA	283
IGHJ6*03	AT TAC TAC TAC TAC TAC TAC ATG GAC GTC TGG GGC AAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA	284
IGHJ6*04	AT TAC TAC TAC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC AAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA G	285
軽カッパ	配列	配列ID 番号
IGKJ1*01	G TGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC AAG GTG GAA ATC AAA C	356
IGKJ2*01	TG TAC ACT TTT GGC CAG GGG ACC AAG CTG GAG ATC AAA C	357
IGKJ2*02	G TGC ACT TTT GGC CAG GGG ACC AAG CTG GAG ATC AAA C	358
IGKJ2*03	TG TAC AGT TTT GGC CAG GGG ACC AAG CTG GAG ATC AAA C	359
IGKJ2*04	TG TGC AGT TTT GGC CAG GGG ACC AAG CTG GAG ATC AAA C	360
IGKJ3*01	A TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC AAA C	361
IGKJ4*01	G CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA C	362
IGKJ4*02	G CTC ACG TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA C	363
IGKJ5*01	G ATC ACC TTC GGC CAA GGG ACA CGA CTG GAG ATT AAA C	364
軽ラムダ	配列	配列ID 番号
IGLJ1*01	T TAT GTC TTC GGA ACT GGG ACC AAG GTC ACC GTC CTA G	442
IGLJ2*01	T GTG GTA TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA G	443
IGLJ3*01	T GTG GTA TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA G	444
IGLJ3*02	T TGG GTG TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA G	445
IGLJ4*01	T TTT GTA TTT GGT GGA GGA ACC CAG CTG ATC ATT TTA G	446
IGLJ5*01	C TGG GTG TTT GGT GAG GGG ACC GAG CTG ACC GTC CTA G	447
IGLJ5*02	C TGG GTG TTT GGT GAG GGG ACG GAG CTG ACC GTC CTA G	448
IGLJ6*01	T AAT GTG TTC GGC AGT GGC ACC AAG GTG ACC GTC CTC G	449
IGLJ7*01	T GCT GTG TTC GGA GGA GGC ACC CAG CTG ACC GTC CTC G	450
IGLJ7*02	T GCT GTG TTC GGA GGA GGC ACC CAG CTG ACC GCC CTC G	451

【0 2 9 4】

重鎖に関しては、選択されたD可変遺伝子セグメント配列のリーディングフレームはVあるいはJ生殖細胞系セグメントの場合より柔軟です。これは、D遺伝子配列が抗原特異性に重要な役割を果たすCDRH3の中央部をエンコードしているおかげです。

したがって、D遺伝子セグメント配列においてアミノ酸の変動が見込まれています。したがって、たとえば、D_H遺伝子セグメントは、いかなるリーディングフレームに属するいかなるD_H遺伝子セグメント、あるいはそれに由来する逆位補完、あるいはD_Hと指定さ

10

20

30

40

50

れるいかなるヌクレオチド配列であるかもしれません。しかし、いくつかの例で、D生殖細胞系配列のリーディングフレームは、結果のエンコードされたアミノ酸は主に親水性であるように選択されます。CDR3が抗原結合部位なので、表面が露出した親水性の残基に富んでいます（参照は、Zanetti and Billetta, Antigenized Antibodies from Concepts to Applications (1996年)、Antibodies, Volume 2 (75~122ページ)、ハーウッドアカデミック出版社、またはPommie et al. (2004年) J Mol. Recognition 17:17~32)。当業者は、配列における疎水性もしくは親水性を測定する技術に精通しています。たとえば、親水性はタンパク質の水治療法総平均 (GRAVY) を利用することによって測定できるが、これは各残基の疎水性値を加えそして配列の長さで割り算を行うことによって疎水性値を測定できます（参照は、Kyte and Doolittle (1982年)、またはbioinformatics.org/sms2/protein_gravy.html)。GRAVY値は低ければ低いほど、配列の下の子水性は高いです。

【0295】

いくつかの例で、リーディングフレームを維持しながらインフレームの可変遺伝子セグメントのコンパイルは、組み換えやセグメントの結合などの変更の必要がありません。しかし他の例で、ただV(D)Jをコンパイルすることだけではリーディングフレームを維持することができません。したがって、遺伝子セグメント間の接合部が望ましいフレームにない場合、変更はセグメント間の接合部内のヌクレオチドに行われ、その結果は各遺伝子が望ましいセグメントにあり、完全長配列がインフレームにあります。核酸の変更は、ヌクレオチドあるいはそれに由来する合成の交換や置換、挿入、または削除を伴います。たとえば、VD接合部では、1つまたは複数のヌクレオチドがDの5'末端から除去、Vの3'末端から除去、あるいはVとDの間に1つまたは複数のヌクレオチドが挿入することができます（例えば、V3'末端にヌクレオチドを追加することは可能です）。他の例で、D-J接合部では、1つまたは複数のヌクレオチドがJの5'末端から除去、Dの3'末端から除去、あるいはDとJの間に1つまたは複数のヌクレオチドが挿入することができます（例えば、Dの3'末端にヌクレオチドを追加することは可能です）。さらに他の例で、V-J接合部では、軽鎖の生成で見られるように、1つまたは複数のヌクレオチドがJの5'末端から除去、Vの3'末端から除去、あるいはVとJの間に1つまたは複数のヌクレオチドが挿入することができます（例えば、Vの3'末端にヌクレオチドを追加することは可能です）。ヌクレオチドが挿入される例では、1つ以上のグアニン (G)、アデニン (A)、シトシン (C)、およびチミン (T) の中からのいかなるヌクレオチド挿入が見られます。いくつかの例で、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ (TdT) のグアニン残基への微妙な優先傾向のため、グアニン (G) は挿入に選ばれることがあります (Alt et al. 1982年)。

【0296】

この方法においては、重鎖セグメントが軽鎖遺伝子セグメント配列と別に組み換えられます。したがって、いずれかの核酸分子は重鎖 (VH)、または軽鎖 (VL) 可変領域をエンコードします。この方法では、VH鎖をエンコードする複数の核酸分子、およびVL鎖をエンコードする複数の核酸分子が生成されます。その配列の数は、組み合わせ可能なV、D、あるいはJ遺伝子セグメントによるいかなる可能な並べ替えの数と同じです。たとえば、既知の全ての生殖細胞がこの方法に使用される場合、完全に単純な抗体のライブラリーが作成されます。他の例で、組み換え遺伝子セグメントもこの方法に使用できます。あるいは、順列の数は、選択されたV、D、およびJの機能だが、これは全ての生殖細胞系セグメント、あるいはそれに由来する物のサブセットかもしれません。

【0297】

核酸配列は、一度コンパイルされら、コドンで削除するためにさらに変更され、出来上がる分子が機能分子（例えば、切断されていないポリペプチドをエンコードする）であることを確保します。たとえば、終止コドンで削除するための変更はヌクレオチドの置換を伴

10

20

30

40

50

います。そのような変更の典型的な例としては、終止コドン T A A をコドン T A T へ、終止コドン T G A をコドン T A T へ、および終止コドン T G A をコドン T C A への置き換えなどを含みます。

【0298】

d. 組み換え核酸配列の追加的な変更

上述のように、生殖細胞系セグメント配列は、本書のコンパイルを行う前に変更することができます。または、変更は直接に組換え核酸配列に行うことができます。したがって、コンパイルの前に後述の変更は個々の生殖細胞系セグメント配列に行うことができるが、リーディングフレームが維持されること、およびインフレームの組み換え核酸配列を生成するにあたって本書で説明されたコンパイルに当てはまるルールが遵守されることは前提です。

10

したがって、V H 鎖あるいは V L 鎖をエンコードする複数の組換え核酸のいずれもがさらに変更されることは可能です。

核酸配列の変更は、ヌクレオチドあるいはそれに由来する合成の交換や置換、挿入、または削除を伴います。核酸分子の変更がこの方法のおかげでできた V (D) J セグメントのリーディングフレームを維持するための接合部に影響を及ぼさない限り、当業者は適切と見なすいかなる核酸分子の変更を行うことができます。結果の完全長核酸が 5 ' 開始コドン (A T G) とフレーム内にあり、完全長の V H もしくは V L の発現、またはそこから抗原結合部位を生成するための十分な部分の発現は可能であることを確保するために、いかなる変更をチェックし、リーディングフレームに影響がないかを確認する必要があります。

20

【0299】

得られた組換え生殖細胞可変重鎖および軽鎖の核酸配列は、DNA 合成によって（例えば、核酸分子の合成によって行われた変更）、または標準分子生物学技術によって、さらに変更できます。したがって、一例で、希望のいかなる変更は、組換え可変重または可変軽鎖をエンコードする核酸分子に行うことができ、そして結果は、核酸分子が下記 e. の i i i で説明されるように行われた変更の通りに合成されます。遺伝子コードの退化のために、核酸配列は、不要な制限部位、スプライスドナー部位もしくはスプライス受容部位、あるいは潜在的に悪影響を及ぼすその他のヌクレオチドの有害な配列を含み、不要なヌクレオチド配列を避けるように設計できます。また、生物は場合によって、特定のコードの使用あるいは G C から A T への特定の半径をサポートする生物もあります。したがって、遺伝子コードの退化によって、特定の生物あるいは生物のグループ向けの発現の核酸配列の設計は可能になりました。また、核酸分子は、配列の最適化（または非最適化）によってさまざまな発現のレベルに設計することができます。別の例で、e. i i i で説明された通り、組み換えられた生殖細胞系 V H と V L 核酸分子は、P C R、部位特異的突然変異誘発法、制限酵素消化、連結反応、クローニングなどの標準分子生物学技術、あるいはその技術の組み合わせによってさらに組み換えることができます。そういった変更を DNA 合成中に行うかあるいは分子生物学技術を使用して行うかの決定は、最終使用者によるが、またその変更の目的、程度、およびタイミングなどの要因も影響を及ぼすかもしれません。

30

40

【0300】

V H もしくは V L をエンコードする組換え生殖細胞核酸分子の変更は、不規則または経験的に行うことができます。たとえば、抗体の特異性および親和性に貢献するいかなる C D R ループ領域の変更を代表例として、1 つあるいはそれ以上の領域のランダム突然変異はライブラリーの多様性を向上させます。そして、多様性が増加したこのライブラリーは抗体、それに由来する物、あるいはその部分もしくは断片の生成を可能にし、そしてそういった生成物は親和性の高い抗原と束縛される可能性があります。別の例で、変更は合理的または半合理的なアプローチで試験的に行うことができます。本書で見られる鎖と V L 鎖をエンコードする核酸分子の試験的な変更のうち、定方向ライブラリーの作成のための C D R 領域の変更、コドン使用を最適化するための変更、および／または例制限部位もしくは

50

は探知可能な分子部分を挿入するための変更なども含まれます。変更は、さらに不規則および経験的な変更の組み合わせも含むことがあります。

【0301】

i. コドンの使用

たとえば、核酸配列は、コドン使用を細菌発現などのような発現に適用させるように変更することができます。複数のコドンが同一のアミノ酸をエンコードすることで退化します。このように単一のアミノ酸が複数のコドンにエンコードされるが、特定の生物内でコドンの使用はアミノ酸によって異なります。ここで取り上げられる完全長核酸は、稀なコドンを特定の発現系で使用されるより豊富なコドンに換えるために変更されています。一般的に、変更はサイレント突然変異を含むおかげで、置換はコドンの特異性に影響を及ぼしません。コドン使用表は、特に一般的な発現系に関するものが当業者に知られています。例えば、細菌発現に関しては、コドン使用表が知られています（例えば、Grantham, R. et al., Nuc. Acids Res., 8:1892-1912 (1980年)、Grantham, R. et al., Nuc. Acids Res., 9:43-74 (1981年)、および表14を参考）。コドン使用表は、DNAもしくはRNA向けの3ヌクレオチドの全ての64可能なコドン、およびE. coli K12細菌におけるその使用率を記載します。表は、単一のアミノ酸が複数のコドンにエンコードされる（冗張）にもかかわらず、このコドンは特定のアミノ酸において同じ使用率で使用されていないことを示します。たとえば、アミノ酸のアルギニンが6つのコドンにエンコードされています：CGT、CGC、CGA、CGG、AGA、およびAGG。コドンCGCの使用率は22%である一方、コドンAGAは%2.0%に過ぎません。

【0302】

【表14】

E. coli K12におけるコドン使用率

フィールド:[トリプレット][周波数:1千ごとに] ([番号])

TTT 22.2 (30361)	TCT 8.4 (11498)	TAT 16.1 (22071)	TGT 5.1 (7020)
TTC 16.6 (22649)	TCC 8.6 (11804)	TAC 12.2 (16734)	TGC 6.4 (8787)
TTA 13.8 (18915)	TCA 7.1 (9706)	TAA 2.0 (2752)	TGA 0.9 (1261)
TTG 13.6 (18601)	TCG 8.9 (12156)	TAG 0.2 (321)	TGG 15.2 (20835)
CTT 11.0 (15043)	CCT 7.0 (9554)	CAT 12.9 (17656)	CGT 21.0 (28700)
CTC 11.1 (15183)	CCC 5.4 (7448)	CAC 9.7 (13329)	CGC 22.0 (30159)
CTA 3.9 (5303)	CCA 8.4 (11518)	CAA 15.3 (20970)	CGA 3.5 (4787)
CTG 52.9 (72403)	CCG 23.3 (31869)	CAG 28.9 (39560)	CGG 5.4 (7320)
ATT 30.4 (41551)	ACT 8.9 (12197)	AAT 17.7 (24192)	AGT 8.7 (11917)
ATC 25.2 (34426)	ACC 23.5 (32101)	AAC 21.7 (29656)	AGC 16.1 (21961)
ATA 4.3 (5827)	ACA 7.0 (9564)	AAA 33.7 (46044)	AGA 2.0 (2783)
ATG 27.8 (38012)	AGC 14.4 (19743)	AAG 10.3 (14043)	AGG 1.1 (1533)
GTT 18.3 (25079)	GCT 15.3 (20863)	GAT 32.2 (44103)	GGT 24.9 (34009)
GTC 15.3 (20913)	GCC 25.6 (35018)	GAC 19.2 (26201)	GGC 29.8 (40725)
GTA 10.9 (14885)	GCA 20.2 (27638)	GAA 39.7 (54267)	GGA 7.9 (10817)
GTG 26.3 (35960)	GCG 33.8 (46222)	GAG 17.8 (24414)	GGG 11.0 (15116)

【0303】

i i .

【0304】

制限酵素部位の追加または除去

別の例で、核酸の追加的な変更は、制限部位を提供する個々の組み換えVHまたはVL核酸配列の5'または3'のいずれかまたは両方の末端にフランキング配列の追加を含みます。そういった変更は、DNA合成中に、またはPCRによって生殖細胞系組み換え核酸分子に組み込むことができます。例えば、制限酵素部位を組み込むことができるプライマーを利用します。いくつかの例で、このような制限部位の追加は、選択されたベクターの方向で核酸のクローニングを容易にします。例えば、制限部位は、当技術分野で知られているあらゆる制限部位を含めます。典型的な制限部位の配列は表15に記載されています。一般的に、選択される制限部位は、発現ベクターと適合性があり、また平滑末端ライゲーション、あるいは付着末端ライゲーションを容易にするために選択されることがあります。制限酵素の選択は普通であり、当業者のいずれかのレベルの範囲内にあります。

【0305】

【表15】

表 15. 一般的な制限酵素切断認識部位		
制限酵素	切断配列	配列ID番号
NcoI	CCATGG	977
NheI	GCTAGC	978
AvrII	CCTAGG	979
BsiWI	CGTACG	980
SfiI	GGCCNNNNNGGCC	1889
NotI	GCGGCCGC	1890
HindIII	AAGCTT	1891
EcoRI	GAATTC	1892
BamHI	GGATCC	1893
EcoRV	GATATC	1894
PstI	CTGCAG	1895
SalI	GTCGAC	1896
SmaI	CCCGGG	1897
XmaI	CCCGGG	1898
BglII	GCCNNNNNGGC	1899
MfeI	CAATTG	1900
BsaI	GGTCTCN	3719

【0306】

いくつかの例で、そういった核酸は、核酸配列内における制限部位を除去するように変更されることがあります。特に、制限部位の除去は、後の消化、ライゲーション、およびクローニングの工程に影響を及ぼさないように行われます。例えば、前述に説明された通り、組み換え核酸分子の変更によって、フランキング制限部位の末端を持たせ、発現ベクターの方向でクローニングを容易にします。一般に、そういった制限部位が特別に選ばれ、フランキング末端にしか存在できないようにします。制限部位が特殊でなければ、核酸分子配列を変更し、相対する制限部位を除去します。当業者は、制限部位に精通しており、その部位を含む核酸配列を特定できます。表15は除去可能な典型的な制限部位を記載します。

【0307】

いくつかの例では、単一のヌクレオチドの変更だけで、制限部位の変更が可能です。他の例では、2つまたは3つのヌクレオチドを変更して初めて制限部位を除去することができます。前述に説明された通り、組み換え核酸分子に存在する制限部位の変更は、一般的に、コドンの使用を考えて行われます。たとえば、SalI制限部位(GTCGAC、配列ID番号:1896)の一つが、核酸内に存在するなら、バリン(V)をコードするGTCコドンは、GTA、GTG、GTT、あるいはGTCに変更することが可能です。

単に最後のCをGに変更するだけで、コドンGTC（使用率15.3%）をGTG（使用率26.3%）に変えることができ、これはコドンの使用率の11%の増加を示します。あるいは、最後のCをTに変更することで、アスパラギン（D）をコードするGACコドン（使用率19.2%）をGAT（使用率32.2%）に変更し、コドンの使用率の13%の増加を示します。この例で、上記のいずれの変更を行うことができます。一般的に、変更の目的はコドンの使用率の最も高くかつ有益な増加を達成することです。

【0308】

i i i. リンカー

追加的な例で、核酸分子はリンカー配列によって変更することができます。例えば、単鎖抗体（例えばscFv抗体）が望ましい場合は、可変重鎖および軽鎖を最初にリンカーによって結合することができます。そのつながりは直接またはリンカーを介して行うことができます。たとえば、ペプチドリリンカーをエンコードする核酸は、DNA合成中に、あるいは子生物学技術によって、第1配列（例えば可変重鎖）の5'末端、あるいは第2核酸配列（例えば、可変軽鎖）の3'末端に追加することができます。通常に、リンカーは結果のポリペプチドが可溶性があるように十分に長いです。リンカーとして使用される核酸配列は、約2あるいは2~60、あるいは約60のアミノ酸残基からなるペプチドリリンカーをエンコードすることができます。例えば、約5~40、あるいは約10~30、2~6、7、あるいは8アミノ酸残基。リンカー部分の例には、(Gly_mSer)_n、および(Ser_mGly)_nなどのペプチドも含まれるが、ここで、nは1~6（1~4、2~4も含まれる）であり、mは1~6（1~4、2~4も含まれる）です。そういったリンカーの典型的な例は、グリシン-セリン-ポリペプチドなどのペプチドリリンカーをエンコードするいかなる物だが、例えば、-Gly-Gly-, GGGGG（配列ID番号：981）、GGGGS（配列ID番号：982）あるいは(GGGGS)_n（配列ID番号：985）、SSSSG（配列ID番号：983）あるいは(SSSSG)_n（配列ID番号：1996）。リンカー部分は例えばHuston et al.（1988年）PNAS 85:5879-5883、Whitlow et al.（1993年）Protein Engineering 6:989-995、およびNewton et al.,（1996年）Biochemistry 35:545-553で見られます。他の適当なリンカーにはペプチドリリンカーを含むいかなるものだが、例えば米国特許4751180号、あるいは4935233号などだが、参考として本書に記載しました。希望のペプチドリリンカーをエンコードするポリヌクレオチドの挿入に関しては、適切で在来の技術を利用し、可変重鎖もしくは可変軽鎖の配列のどこでも、またはインフレームで末端5'もしくは3'でできます。たとえば、制限部位が重鎖配列の末端5'、および軽鎖配列の末端3'に追加される一方、リンカーセグメントをエンコードする核酸（例えば(Gly₄Ser)₃、配列ID番号：984）が重鎖配列の末端3'に追加され、軽鎖配列の末端5'との接続ができます。発現の上で、そういった核酸分子はscFv抗体をエンコードし、重鎖の可変領域が軽鎖の可変領域に機能的にリンクされています。

【0309】

i v.

【0310】

タグまたは探知可能な部分

加えて、小さなエピトープタグ、例えばmycタグ、Hisタグ、Flagタグなど、その他の小さなエピトープタグ、および／またはその他の追加的なDNA配列は、結合のために、可変重鎖、あるいは可変軽鎖をエンコードする核酸配列に追加されます（Arnau et al.（2006年）Protein Expression and Purification, 48:1-13）。場合によって、例えば、LPETGタグなど、定着を許すタグは追加され、リガーゼやソルターゼのタンパク質を利用し、領域指定変更を可能にします（Chan et al.（2007年）PLoS ONE, 2:e1164）。したがって、そういったタグの挿入では、定着が可能（例えば、ビアコアチップで）、および／またはソルターゼの存在で選択的な分類が可能になります。一般的に、

追加的なDNA配列が核酸分子の3'または5'の末端に追加され、組み換え可変配列が直接的または間接的にリンカーによってエンコードされます。あるいは、追加のDNA配列を希望の発現ベクターに組み込むことによって、発現の時に得られた抗体は、追加の配列を含むようになります。例えば、配列ID番号：1に記載されたプラスミドは3265-3306のヌクレオチドに属するHis-Flagタグを含みます（Flagは3265-3288のヌクレオチドに、Hisは3289-3306のヌクレオチドに当たります）。別の例で、配列ID番号：2に記載されているプラスミドDは3265-3288のヌクレオチドに属するFlagタグ、また3289-3303のヌクレオチドに属するLPETGタグを含みます。このように、重鎖が単独であるいは軽鎖と一緒に発現する際に、得られる抗体はFlagタグ反対あるいはHisタグ反対の試薬によって検出することができます。これは、例10に例示されています。当業者は、検出可能な配列あるいは分子部分を、組み換え可変重軽鎖配列をエンコードする核酸分子に追加し、得られる抗体の検出、および／または除去を容易にします。

10

【0311】

v.

【0312】

突然変異多様性

他の例で、変更は得られる核酸分子の突然変異多様性を促すためにも行われます。アミノ酸の置換、除去、あるいは追加などによって、不規則もしくは試験的にいかなる変更が可能です（例えば、組み換え核酸分子のいかなる領域もしくはセグメントの場合）。変更は、DNA合成中にあるいは分子生物学の通常技術、例えば部位特異的突然変異誘発法、制限酵素消化、および／またはクローニングなどを使用して行うことができます。

20

【0313】

例えば、変更は、VH鎖をエンコードする核酸分子、およびVL鎖をエンコードする核酸分子に組み込むことができます。また、変更はCDR1、CDR2、CDR3、FR1、FR2、FR3あるいはFR4の一つあるいは複数の領域に組み込むことができます。たとえば、変更は特定の可変領域の1つ、2つ、あるいは3つの全てのCDRに組み込むことができます。一例で、変更はCDR1およびCDR2に組み込まれます（例えば重鎖の可変領域の場合）。一般的に、変更は重鎖（CDRH3）のCDR3に組み込まれます。いかなる組み合わせが考えられます。当業者は、VHもしくはVLをエンコードする核酸分子のCDR1、CDR2、CDR3、FR1、FR2、FR3およびFR4の領域を知っており、識別することができます（例えば、Chothia et al. (1989年) Nature 342:877-883、Al-Lazikani et al. (1997年) J Mol. Biol., 273:927-948、WO/2007/137616、bioinf.org.uk/abs/、bioc.unizh.ch/antibody/Numbering/NumFrame.html、Martin et al., Bioinformatics Tools for Antibody Engineering in Handbook of Therapeutic Antibodies, Wiley-VCH (2007年), 96-103ページを参考）。たとえば、CDRは、配列アライメントに基づいてKabat番号付けを、または構造トポロジーに基づいてChothia番号付けを利用するVH鎖およびVL鎖に見られます。Kabat番号付け方式が配列アライメントから考案されて以来、番号付け方式に関連する配列への挿入は文字で（例えば、27、27A、27B、27C、など）、そして除去は相当する省略された数字に示されるようになりました。Kabat番号付けに基づく軽鎖と重鎖の6つのCDRに相当する残基はCDR-L1:L24-L34、CDR-L2:L50-L56、CDR-L3:L89-L97、CDR-H1:H31-H35B、CDR-H2:H50-H65、CDR-H3:H95-H102です。当業者は、CDRの長さが変動するものと了知し、アライメントとKabatの番号付け方式によって、相当する残基を識別することができます。

30

40

【0314】

50

v i .

【0315】

指向性ペプチド

いくつかの例で、変更は抗体、あるいはその部分もしくは断片の意図的な変更を含むが、その結果は、抗体、あるいはその部分もしくは断片は生物学的に活性なペプチドの対抗性を模倣します（例えば、International published PCT Application No. WO 2004/050017を参考）。受容体結合、活性化、および酵素活性などの重要な生物学的な機能は、アミノ酸残基、一定期間ペプチド、エピトープ、およびミモトープの限られた量を含む大きなタンパク分子の不連続部位に起因しています。ペプチドのこのエピトープとミモトープは、治療薬として使用することができ、サイズが小さく劣化が早いため、生体内で不安定です。しかし、ペプチドエピトープは、抗体の可変領域に組み込まれ、抗体は生物学的活性ペプチドの活動を模倣することができます。そういった抗体は、より安定で、より長い半減期を見せます。したがって、抗体あるいはその一部は、特定の対象のポリヌクレオチドに属する抗体の可変領域に配列を組み込むことによって、その対象あるいは機能に従って活動するように設定できます。多くの場合は、既知の対象の構造や機能に関する情報は入手可能です。これらのライブラリーは、将来の抗体ライブラリーのためのリード抗体を提供するので重要です。

10

【0316】

したがって、本書の変更は生殖細胞系組み換えVHおよびVLをエンコードする核酸配列を含むが、そこで1つあるいはそれ以上のCDRに相当するヌクレオチドは1つあるいはそれ以上のアミノ酸残基をエンコードするヌクレオチドに置き換えられます。一例で、生殖細胞系組み換えVHおよび／またはVLをエンコードする核酸分子の変更は、DNA合成中に起こる可能性があります。あるいは、変更は、生殖細胞系組み換えVHおよび／またはVLをエンコードする核酸分子に、制限酵素消化とその後に次ぐ希望のペプチドとのライゲーションによって組み込むことができます。必要に応じて、制限部位は、部位特異的突然変異誘発法あるいはPCRによって、CDRに生成され、ペプチドのライゲーションを容易にします。後者は本書の例12に例示されています。

20

【0317】

ヌクレオチドは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、16、20、25、またはそれ以上のアミノ酸を含むペプチドをエンコードすることができます。有用な特性を表すペプチドは抗体足場への組み込みに適切です。一般的に、ペプチドは具体的に対象の分子に結合されるものです。ペプチドはまた、例えば結合の後でアゴニストまたはアンタゴニストの作用など、特定の活動を表す物を含みます。ペプチドの活動と作用は、受容体、膜結合表面分子、配位子、酵素もしくは構造タンパク質の結合、または受容体、対象の薬物送達、酵素活性の活性化もしくは制限なども含みます。ペプチドの例としては、サイトカイン、成長因子もしくは成長抑制剤の受容体など、細胞表面の受容体に結合する物が挙げられます。組み換え生殖細胞VHまたはVLに組み込むペプチド模倣物は、米国特許7169905号、米国特許7396917号、米国特許7272508号、米国特許7019017号、U. S. published Patent 出願番号US200701344、published International 出願番号WO2005060642、Johnson et al. (2000年) Nephrol Dial. Transplant, 15:1274-1277.に記載されたいかなる物を含みます。そういったペプチドの典型的な例は表16にあります。組み換え生殖細胞系核酸にエンコードされるVHとVLに組み込むためのその他のペプチドは分野で既に知られており（例は上記のいかなるの参考へ）、および／または対象によって特定できます。

30

40

【0318】

【表 16】

表16.典型的なペプチド模倣物		
ペプチド	配列	配列ID番号:
TPO	IEGPTLRQWLAARA	987
	GGCADGPTLREWISFCGGK	988
	GGCADGPTLREWISFCGG	989
	LAI EGPTLRQWLHGNGRDT	990
	GNADGPTLRQWLEGRPKN	991
	TIKGPTLRQWLKSREHTS	992
EPO	TYSCHFGLTWVCKPQ	891
	DYHCRMGLTWVCKPLGG	993
	GGTYSCHFGLTWVCKPQGG	994
	DREGCRRGWVGQCKAWFN	995
	QRVEILEGRTECVLSNLRGRTRY	996
G-CSF	EEDCK	997
IL-5	TGGGDGYVCVEWARCPTCK	998
	EGYVCVEWAACPTCR	999
ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (hBNP-32)	CFGRKMDRISSSSGLGC	1000
	FGRKMDRISSSSGLG	1001
エキセンジン4	HGEGRFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS	1002

GLP-1	HAEGTFTSDVSSYLEGQMKEFIWLKGR	1003
GLP-2	HADGSFSDENMTILDNLAAARDFINWLIQTKITDR	1004
グルカゴン	HSQGTFTSDYSKYLDSSRAQDRVQWLMNT	1005
PACAP-38	HSDGIFTSDYSRYRKQMAVKKYLA AVL GKRYKQRVKKNK	1006
CD209L	RYWNSGEPNNSGNEDEAEFSGSGWNCNRCVDN	1007
TNF	YCFTASENH CY	1008
	YCFTNSENH CY	1009
VEGF	VEPNCDIHVMWEWECFERL	1010
	GERWCDFGLTWVCGEES	1011
MMP 抑制剤	CTTHWGFTLC	1012
CTLA-4	CSLHWGFWWC	1013
	GFVCSGIFAVGVGRC	1014

【0319】

組み換え生殖細胞系VHもしくはVLをエンコードする核酸分子は、ペプチドをエンコードするヌクレオチドの置換、またはCDR1、CDR2、CDR3、FR1、FR2、FR3あるいはFR4の1つあるいはそれ以上への挿入によって変更されます。たとえば、組み換え生殖細胞系VHもしくはVLをエンコードする核酸分子は、完全なCDRを、ペプチドをエンコードするヌクレオチドに置き換えることによって変更されます。ペプチドによって置き換えられるCDRはCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、および／またはCDRL3です。たとえば、結果のVH鎖もしくはVL鎖では1つあるいは複数のCDRがペプチドによって置き換えられます。そして、共同のペプチドの可能性もあります。他の例で、組み換えヒト生殖細胞系VHもしくはVLをエンコードする核酸分子は、CDRの一部を、ペプチドをエンコードするヌクレオチドに置き換えることによって変更されます。ペプチドによって置き換えられるCDRの一部はCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2、および／またはCDRL3の一部です。ヌクレオチドによって置き換えられたCDRの一部は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、16、20、25、またはそれ以上のアミノ酸を含むペプチドをエンコードすることができます。他の例で、1つあるいは複数のCDRの1つあるいは複数の部分がペプチドをエンコードするヌクレオチドによって置き換えられます。そして、得られるペプチドは共同、または別々の可能性があります。さらに他の例で、組み換えヒト生殖細胞系VHもしくはVLをエンコードする核酸分子は、抗体のCDRの2つのヌクレオチドの真ん中にペプチドをエンコードするヌクレオチドの挿入によって変更されます。ペ

プチドを挿入されたCDRはCDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, および／またはCDRL3です。いくつかの例で、結果のVH鎖もしくはVL鎖は1つあるいは複数のCDRに挿入された1つあるいは複数のペプチドを含みます。そして、CDRに挿入されたペプチドは共同、または別々の可能性があります。

【0320】

ペプチドのカルボキシ、あるいはN末端にフランキング配列を追加することで、足場抗体内のペプチドの存在を変え、生物学的活性を増加できることは証明されています。したがって、核酸分子は、カルボキシあるいはN末端にフランキング配列を追加されたペプチドをエンコードするように変更することができます。フランキング配列は1、2、3、4、5、またはそれ以上のアミノ酸をエンコードすることができます。フランキング配列はいかなるアミノ酸またはアミノ酸のいかなる組み合わせをエンコードすることができます。グリシンは、最も小さく単純なアミノ酸で、側鎖にただ1つの水素原子を含みます。グリシンはサイズが小さいので限られた空間に入り込んだり、他のアミノ酸ができない特定の構造ができます。プロリンは立体的に拘束されているアミノ酸で、ペプチド配列(REF)を隣接するとペプチドの活性を高める効果を表します。一般的に、フランキング配列はグリシンまたはプロリンをエンコードします。普通は、フランキング配列はプロリンをエンコードします。例えば、核酸分子は、配列ID番号: 891に記載されたEPOペプチドのN-あるいはC-末端に追加されたプロリンおよび／またはグリシンを含むペプチドを、エンコードすることができます。フランキング配列を含む核酸分子の典型的な例は配列ID番号874-895に記載されたEPOペプチドのいずれもをエンコードします。

【0321】

e.

【0322】

可変重鎖・軽鎖配列、および核酸分子の生成

本書の方法によってコンパイルされたVH鎖およびVL鎖をエンコードする組み換え核酸分子配列は収集、保管されています。

収集された配列は、例えば他の組み換え配列との類似性などによって、特定のいかなる特性で分析することができます。そして配列はその多様性に基づいて並べられます。組換え配列の全て、またはそのサブセットは、DNA合成および／または組み換えDNA技術によって、組み換え核酸分子に仕上げるすることができます。例えば、配列のサブセットは、抗体ライブラリー作成における配列の類似点または相違点に基づいて選択されます。

【0323】

i.

【0324】

収集および保存

この方法によって組み換えられた配列は、収集、保存されます。一般的に、収集と保存はアドレス可能な形式で行われ、各配列がそれぞれの遺伝子座によって確認されます。たとえば、配列はデータベースやリストなどで保存できます。さらに、各核酸配列の遺伝子セグメントの個々のコンポーネントが知られており、組換え核酸配列がコンポーネントのセグメントによって特定されています。たとえば、VH1-18_I_GHD1-26*01_I_GHJ2*01と呼ばれる核酸配列は、DH生殖細胞系セグメントI_GHD1-26*01、JH生殖細胞系セグメントI_GHJ2*01、およびVH生殖細胞系セグメントVH1-18(命名法によってVH1-18*01とも呼ばれる)を含む可変重鎖をエンコードする核酸配列を特定できます。当業者は、希望の命名法によって核酸配列を特定できるが、コンポーネントのセグメントの特定は容易であることを前提とします。

【0325】

一般的に、VH鎖をエンコードする配列は、VL鎖と別に組み換え、収集、保存されます。さらに、VL鎖の中で、Vカップ軽鎖をエンコードする配列は、Vラムダ鎖をエンコードする配列と別に組み換え、収集、保存されます。各遺伝子座の核酸配列のIDは知られており、アドレス可能な形式内の全ての核酸分子の配列を含むアウトプットファイルにマ

ッピングすることは可能です。

【0326】

本書の目的において、配列はアドレスできるように保存され、配列あるいはそのコンポーネントを容易に特定することができます。

上記の方法を執行することで、VH鎖をエンコードする複数で多様の核酸分子が生成され、これらは組み換えセグメントあるいはそのコンポーネントのいかなる可能な置換配列を表します。例えば、10, 100, 500, 1000 (10^3), 2×10^3 , 4×10^3 , 6×10^3 , 8×10^3 , 10^4 , 2×10^4 , 3×10^4 , 4×10^4 , 5×10^4 , 6×10^4 , 7×10^4 , 8×10^4 , 9×10^4 , 10^5 , 2×10^5 , 3×10^5 , 4×10^5 , 5×10^5 , 6×10^5 , 7×10^5 , 8×10^5 , 9×10^5 , 10^6 , 10^7 あるいはそれ以上のVH核酸配列の生成が可能です。上記の方法を執行することで、VL鎖をエンコードする複数で多様の核酸分子が生成され、これらは組み換えセグメントあるいはそのコンポーネントのいかなる可能な置換配列を表します。例えば、10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 (10^3), 2×10^3 , 3×10^3 , 4×10^3 , 5×10^3 , 6×10^3 , 7×10^3 , 8×10^3 , 9×10^3 , 10^4 , 5×10^4 , 10^5 あるいはそれ以上のVL核酸配列の生成が可能です。

10

【0327】

これらの例は、本書の方法によってコンパイルされた配列を、SequenceHistory.txtファイルに収集、保存する例です。そのようなファイルは、例で、例示ソフトウェアによって生成され、DNA合成に指令された配列を表しています。配列はまた、スプレッドシートやリストなど、手動で保存することもできます。

20

【0328】

i i.

【0329】

収集された核酸配列の多様性の確定

いくつか例で、組み換え核酸分子は配列の多様性によって収集、保存されます。ライブラリーメンバーの配列の多様性に関する知識は、以下に説明される通り、合成および発現のために、VH鎖およびVL鎖をエンコードする核酸配列の制限されたサブセットの選択に用いることができます。したがって、得られる抗体ライブラリーはメンバーの間の配列相違点によって、その配列多様性を増加することができます。あるいは、得られる抗体ライブラリーはメンバーの間の配列相同性によって、その配列多様性を減少することができます。したがって、たとえば、選択された組み換え核酸の配列がライブラリー内のその他の全ての配列と比較し、異なる物（例えば、10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%など70%以下の相同生の物）は選択されます。別の例で、初期的検索で”ヒット”が見つかったら、全てのメンバーがより高い配列相同性（例えば、70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%あるいはそれ以上）を共有する別のライブラリーを作成することができます。上記の割合はただの例だけです。当業者は、特定のライブラリーに記載する配列を選択するにあたって、配列相同性に希望に従って限度を付けることができます。

30

40

【0330】

組み換え核酸配列の間で配列相同性あるいは相違性を確定するにあたって、収集された全ての核酸配列に基づいて配列の多様性は判断されます。一般的に、遺伝コードの縮退のため、まず組み換え核酸配列がアミノ酸配列に移動され、アミノ酸に配列を持たせ、そして得られたアミノ酸の配列相同性が確定されます。その移動は遺伝子コードに基づいて行われ、64のコドンが20のアミノ酸、また3つの終止コドンエンコードする場合に行われます。各配列の移動は、手動で、あるいはコンピューターやその他の自動化法によって行うことができます。当業者は、タンパク質を移動する方法に精通しています。複数の配列はその配列多様性に基づいて分類や保存されます。

【0331】

50

一般的に、配列多様性は、2つあるいはそれ以上の配列の配列相同性を行うことによって行われるが、例えばアライメントによって確定することができます。当業者は、配列の間で配列相同性（いわゆるアイデンティティ）を確定するために様々な技術に精通しています。たとえば、配列相同性は、配列の間でヌクレオチドの相違点を確定することなど、手動で確定することができます。ヌクレオチドあるいはアミノ酸配列の配列類似性や配列相同性は、通常のソフトウェアやコンピュータプログラムを使用し決定することもできます。このようなアルゴリズムは当業者によく知られています。たとえば、最良のセグメントまたは配列の類似性を確定するには、BLAST (Altschul et al (1990年) J. Mol. Biol. 215:403-410 and Lipman et al (1990年) J. Mol. Biol. 215:403-410), FASTA (Lipman et al (1985年) Science 227:1435-1441), あるいはSmith and Waterman (Smith and Waterman (1981年) J. Mol. Biol. 147:195-197) ホモロジー検索プログラムを利用することができます。グローバルアライメントを行うには、利用できるのは、配列アライメントプログラムのCLUSTALW (Thompson et al (1994年) Nucleic Acids Research 22:4673-4680) です。

10

【0332】

例えば、核酸またはアミノ酸配列は、BLASTを使用し、その配列類似性を確定することができます。関係性を決定する十分な類似性のパラメータは、統計的類似度を計算する、よく知られている方法に基づいて計算されます。BLASTアルゴリズムを使用し2つ以上の配列の関連性を決定する典型的なパラメータの例は、以下の通りです。簡単に言えば、アミノ酸の配列アライメントはBLASTP2.0.8バージョン(1999年1月5日)と次のパラメータを使用し行うことができます: Matrix: 0

20

BLOSUM62, gap open: 11, gap extension: 1, x_dropoff: 50, expect: 10.0, wordsize: 3, filter: on. 核酸の配列アライメントはBLASTN2.0.6バージョン(1998年9月16日)と次のパラメータを使用し行うことができます: Match: 1, mismatch: -2, gap open: 5, gap extension: 2, x_dropoff: 50, expect: 10.0, wordsize: 11, filter: off.

30

当業者は、上記のパラメータにおいて、例えば比較の厳格さを増強したり緩和したりなど、どの変更を行い、2つ以上の配列の関係性を決定できるかを知っています。BLASTプログラムは、BLASTビットスコアというアウトプット指標を提供するが、これは整列された各配列に関連するギャップや置換の数で計算される指数です。スコアが高いほど、整列の重要性が高まります。ビットスコアは、他の選択された各配列に対して最少の配列多様性、あるいは最多の配列多様性を表す配列を選択するに利用されます。

【0333】

別の例で、配列多様性は、アライメント方法（例えばCLUSTAL方法）で2つ以上のアミノ酸、または核酸配列を比較することによって確定できます。（例えば、Higgins, D. G. and P. M. Sharp (1988年) Gene 73:237-244を参考）。CLUSTALアルゴリズムは、すべてのペアの間の距離を調べることによって、配列をクラスターに分類します。クラスターをペアで整列され、そしてグループに分類されます。例えば、配列Aと配列Bなど、2つのアミノ酸配列との間の類似性の割合は、配列Aの長さ引く配列Aのギャップ残基の数引く配列Bのギャップ残基の数、割る配列AとBの共同の残基の数、その100回で計算されます。類似性が低い、あるいは類似性がないアミノ酸配列のペアのギャップは類似性の割合決定に計算されません。核酸配列の間の配列類似性（例えば配列相同性）は、例えばJotun Hein方法など、当分野で知られている他の方法でも計算されます。

40

（例えば、Hein, J. (1990年) Methods Enzymol. 183:626-645を参考。）核酸配列の間の相同性は、例えばハイブリダイゼーションの条件

50

を変更することなど、当分野で知られている他の方法でも確定されます。BLASTclustはクラスタ分析に使用できるその他のプログラムです。BLASTclustは、例で説明されたソフトウェアコンパイルプログラムで使用されます。

【0334】

多様性とクラスター情報だけでなく、BLASTビットスコア情報も、配列の選択にあたってユーザーに様々なオプションを提供します。たとえば、選択された配列ができる限り多様性がある場合、ユーザーは抗体ライブラリーを作成することができます。こうするために、ユーザーは多様性スコアおよびクラスター情報を使用し、最高の多様性を示す別のクラスターから配列を選択することができます。あるいは、ユーザーは、例えば、選択される配列が既定された配列にできるだけ類似するなど、そういった抗体ライブラリーを作成することもできます。これはBLAST機能を利用することによって行います。ユーザーは、選択された最初の配列をBLASTし、ライブラリー用のその他の配列をBLASTビットスコアによって、最高のスコアおよび最も高い配列類似性を示す配列を選択できます。たとえば、例5はソフトウェアコンパイルプログラムを使用し組み換え配列の間の配列多様性を確定する方法を説明します。例は、BLASTがすべての配列に適用し、BLASTビットスコアが配列の間に配列類似性あるいは相違性を確定するように計算されることを例示します。

10

【0335】

iii.

【0336】

組み換え配列から核酸分子を生成する

20

【0337】

【0338】

【0339】

a) 合成

【0340】

必要に応じて、配列は個別に核酸分子に合成されます。収集されたすべての配列あるいはそのサブセットは合成する可能です。VH鎖あるいはVL鎖をエンコードする核酸分子は、合成遺伝子法を利用し、当業者に知られている方法で合成されます（例えば、米国特許4,652,639号、5,132,215号、5,093,251号、6,110,668号、6,472,184号、公開された米国出願US20060281113号、US20070004041号、US20070122817号、および国際PCT公開された出願WO98/15567号、WO99/47536号、WO00/75364号、WO2004035781号、WO2005071077号を参考）。これらは連結されている一本鎖オリゴの合成を含む標準的な固相ポリペプチド合成法を包括します。方法はまた、配列の全ての可能な組み合わせを代表する普遍的なビルディングブロックとして使用される標準的なトリプレットを使用する方法もあり、反応段階で組み合わせることができます（Slonomics ▲R▼）。

30

【0341】

核酸が合成され20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000あるいはそれ以上の塩基対を含むようになります。遺伝子合成は自動化法で行うことができます。核酸分子を生成するには既知のいかなる合成法を利用することができます。たとえば、オリゴヌクレオチドや遺伝子の合成を目的とする企業があります。例えば、Integrated DNA Technologies社（IDT）（コーラルビル、アイオワ州）、TriLink Biotechnologies社（サンディエゴ、カリフォルニア州）、Blue Heron Gene Synthesis社（ボセル、ワシントン州）、およびSloning Biotechnology社（プッフハイム、ドイツ）。

40

【0342】

合成で使用するヌクレオチドモノマーは、プリンおよびピリミジンのデオキシリボヌク

50

レオチド（アデノシン（A）、シチジン（C）、グアノシン（G）、およびチミジン（T））、またはリボヌクレオチド（A、G、CおよびU（ウリジン））、またはこのヌクレオチドの類似体もしくはその派生物、例えばペプチド核酸（PNA）、ホスホロチオエートDNA、およびそのような類似体および生物またはその組み合わせかもしれません。他のヌクレオチド類似体は、当分野で知られており、ここで記載されるオリゴヌクレオチドの合成に使用することができます。

【0343】

ヌクレオチドを変更することによって、核酸分子は合成されます。一例で、各オリゴヌクレオチドは、例えば5'リン酸基など、末端リン酸基を含みます。例えば本書の方法によって、2つのオリゴヌクレオチドを共同で反対のポリヌクレオチドへのハイブリダイゼーションの後で、隣接する2つのオリゴヌクレオチドのギャップを消えるために、特定のオリゴヌクレオチドの3'末端と結合されるオリゴヌクレオチドの末端5'にリン酸基が追加されます。一例で、5'リン酸基（PO₄）は、オリゴヌクレオチド合成中に追加されます。

別の例で、5'リン酸基の追加のために、T4ポリヌクレオチド・キナーゼ（T4PK）などのキナーゼはオリゴヌクレオチドに追加されます。他のオリゴヌクレオチドの変更は、よく知られており、本書で提供される方法と利用できます。

【0344】

合成オリゴヌクレオチドは化学的に合成することができます。オリゴヌクレオチドの化学合成の方法はよく知られており、オリゴヌクレオチドの成長鎖へのヌクレオチド単量体もしくは三量体の添加を含みます。一般的に、合成オリゴヌクレオチドは、保護基を含むヌクレオチド単量体もしくは三量体を化学的に結合することによって生成されます。たとえば、保護基を含む単一ヌクレオチド、つまりホスホルアミダイトは、一度に1つずつ追加することができます。合成は、普通にオリゴヌクレオチドの3'末端から始まります。ホスホルアミダイトを最も含む3'が固体に付着され、合成は5'末端に各ホスホルアミダイトを追加することによって進行します。追加した度に、保護基が5'リン酸基の最後に追加された塩基から除去され、別のホスホルアミダイトの追加が可能になります。例えば、Behlke et al. "Chemical Synthesis of Oligonucleotides" Integrated DNA Technologies 社（2005年）、1-12、Allen et al. "Ultramers™—The Longest Oligonucleotides Available with Mass Spectrometry" Integrated DNA Technologies 社 技術報告書（2007年）、およびMcBride and Caruthers Tetrahedron Lett. 24:245-248を参考できるが、これらは標準シアノエチル化学（ホスホラミダイトモノマーおよびテトラゾール触媒を使用するもの）を使用し、オリゴヌクレオチドの合成を説明します。このような方法は、普通に100~200の塩基を含むオリゴヌクレオチドの生成につながります。

【0345】

したがって、より大きな遺伝子を合成するには、より微細なオリゴヌクレオチド一連をアニーリングする方法もあります。この方法では、特定のアニーリングによって接続、浄化され、標準的なライゲーションやポリメラーゼ反応を利用する自動DNA合成装置などによって、個別に指定されたオリゴヌクレオチドが生成されます。一般的に、オリゴは、アニーリングを可能にする共通配列の重複ストレッチを有するように設計されます。遺伝子合成の様々な方法が説明されたが、例えば、重複するリン酸化オリゴヌクレオチドのライゲーション（Gupta, N. K. et al. (1968年) Studies on polynucleotides, 88. Enzymatic joining of chemically synthesized segments corresponding to the gene for alanine-tRNA. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 60, 1338-1344; Fuhrmann et al., A synthetic gene coding for the

10

20

30

40

50

green fluorescent protein (GFP) is a versatile reporter in *Chlamydomonas reinhardtii*. Plant J. 1999年8月; 19 (3) : 353-61)、ウルトラマーを利用したデノボ遺伝子構成 (Allen et al. "Ultramers™-The Longest Oligonucleotides Available with Mass Spectrometry" Integrated DNA Technologies, Technical Report (2007)、Fok I 法 (Mandecki, W. and Bolling, T. J. (1988年) Fok I method of gene synthesis. Gene, 68, 101-107)、遺伝子合成向けの変更系リガーゼ連鎖反応、完全長分子が重複する累進的な伸長によって生成されるPCR組み立て (Stemmer, W. P., Cramer, A., Ha, K. D., Brennan, T. M. and Heyneker, H. L. (1995年) Single-step assembly of a gene and entire plasmid from large numbers of oligodeoxyribonucleotides. Gene, 164, 49-53)、熱力学的平衡インサイドアウト (Gao X, Yo P, Keith A, Ragan TJ, Harrys TK. Thermodynamically balanced inside-out (TBIO) PCR-based gene synthesis: a novel method of primer design for high-fidelity assembly of longer gene sequences. Nucleic Acids Res. 2003年11月15日; 31 (22) e143)、あるいは組み合わせたアプローチ (Young L, Dong Q. Two-step total gene synthesis method. Nucleic Acids Res. 2004年4月15日; 32 (7) : e59) など含むがこれらに限りません。オリゴヌクレオチドが長いほどエラーの頻度が高くなるため、より短いオリゴヌクレオチド (200以下の塩基対) の組み合わせを利用する方法は普通です。

【0346】

合成された分子は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE)、および脱塩など、よく知られている多くの方法によって浄化することができます。

【0347】

一実施形態で、合成された核酸は、マルチウェルプレートに配列され、そこで各プレートはそれぞれの核酸に相当します。具体的には、プレートの各遺伝子座は、重鎖か軽鎖かを問わず抗体可変領域をエンコードする核酸を含みます。マルチウェルプレートの各ウェルに含まれている核酸のアイデンティティは知られているものであり、プレート内の全ての核酸の配列を含むアウトプットファイルにマッピングされます。マルチウェルプレートプレートは、96ウェルプレート、384ウェルプレート、および1536ウェルプレートを含むことができるがそれだけに限りません。実施例で、核酸は空間的に96ウェルプレートに配列されています。

【0348】

合成時に、結果として得られる核酸分子は、個別に遺伝子座 (ウェル、チップ、タグ、およびその他のアドレス可能な形式など) に記載されます。プレートの各遺伝子座は、合成されたおよび組み換えられた別々の核酸分子を含むことができるが、その核酸分子は重鎖可変領域または軽鎖可変領域またはアドレスに対応するその一部をエンコードします。各遺伝子座の核酸分子のIDは知られており、アドレス可能な形式内の全ての核酸分子の配列を含むアウトプットファイルにマッピングすることは可能です。例えば、核酸分子は空間的配列によってマルチウェルプレートプレートにアドレスされ、プレートの個々遺伝子座は個別で1つの核酸分子を含みます。マルチウェルプレートプレートは、12ウェルプレート、24ウェルプレート、96ウェルプレート、384ウェルプレート、および1536ウェルプレートを含むことができるがそれだけに限りません。

【0349】

b) 組換え生成

いくつかの例で、組み換えVH配列および／またはVL配列またはそのサブセットは、組み換えDNA技術を利用し組み換え核酸分子に仕上げることができます。当業者は、例えば、PCR、クローニング、および制限酵素消化などをも含み、DNA組み換え技術に精通しています。このような技術は、上記に説明された通り、生殖細胞系セグメントを組み合わせて、インフレームで組み換え核酸分子を生成するために利用できます。一般的に、各ベクトルが個別で生み出され、各ベクトルはクローニングプロセスによって配列のIDを表します。したがって、組み合わせ抗体ライブラリーの組換え生成はアドレス可能です。

【0350】

DNA組み換え技術を使用し組み合わせ抗体ライブラリーを生成する方法では、生殖細胞系セグメントは、リンカーによって直接または間接的につながっており、得られる核酸分子はインフレームで機能的であり、生産性抗体という結果になります。リンカーは、ペプチド、ポリペプチド、またはアミノ酸です。たとえば、制限酵素などの組み換えDNA技術を利用することによって、アミノ酸はV-D、D-J、およびV-Jの接合部に挿入され、生殖細胞系セグメントの結合を容易にすることができると知られています。

本書の例14にあるように、リンカーの典型的な例として、D_H生殖細胞系セグメントの3'末端とJ_H生殖細胞系セグメントの5'末端の間にSYをエンコードするヌクレオチド配列が挙げられます。

【0351】

組換えDNA技術によって組み合わせ抗体ライブラリーを作成する方法では、ライブラリーメンバーの間で共同の核酸配列を含む親ベクトルの一つまたは複数が生成されるかもしれません。例えば、ベクトルはライブラリーのメンバーの間で共同であるV_H、D_Hおよび／またはJ_H生殖細胞系セグメントの核酸配列、その派生物、あるいはその一部、および／またはV_Lおよび／またはJ_Lを含むように生成できます。セグメントの挿入は、本書で説明されるように、リーディングフレームに関して行われ、結果として得られるコンパイル核酸分子はインフレームであることは知られています。以下の説明は、組換えDNA技術を使用し組み合わせ抗体ライブラリーを作成する方法の総括的な要約です。参照は例示のためであると知られています。本書の説明を使用することによって、当業者は生殖細胞系セグメントからコンパイルされた核酸、あるいはその派生物を含む類似したベクトルを生成し、インフレームで組み換えのVH鎖またはVL鎖を生成することができます。例えば、V_H／D_H／J_HあるいはV_L／J_Lセグメントを組み換えベクトルに添加する順番は不規則であることは知られているが、最終的なヌクレオチド配列のクローンはインフレームで組み換えVH鎖もしくはVL鎖をエンコードすることは前提とします。

【0352】

したがって、普通に親ベクトルは、ライブラリーの全てのメンバーに共有される配列を含むように生成されます。たとえば、全てのベクトルが共通の生殖細胞系V_Hを共有する場合、適切なリーディングフレームにV_Hを含むベクトルが生成され、これは他の生殖細胞系セグメントの組み込みのために操作できます。例えば、V_H生殖細胞系配列は、D_H生殖細胞系配列との結合のために、3'末端で制限酵素部位を含むように変更されます。別の例で、ベクトルはV_H、D_HあるいはJ_Hの生殖細胞系配列の一部を含むように生成されます。たとえば、ベクトルは本書で規定されるように共通フレームワーク配列を含むように生成されます。これは例14で例示されているが、そこで組み換えプラスミドベクトルは、J_H生殖細胞系セグメントの共通フレームワーク4領域を含むように生成されました。本書の方法によって組み合わせ抗体ライブラリーを作成するに使用される親ベクトルの典型的な例は配列ID番号：2051に取り上げられるが、そのベクトルは、共通のV_H生殖細胞系セグメント(VH3-23(IGHV3-23*01)内部の制限部位を除去し3'末端に追加的な制限部位を加えるように変更できる)、およびJ_H生殖細胞系セグメントの共通フレームワーク4領域を含みます。

【0353】

そこで親ベクトルはさらに残りの生殖細胞系セグメント、その派生物、あるいはその一部を挿入するために使用され、最終的で複数のベクトルはそれぞれ組み換えVH鎖および／またはVL鎖をエンコードする核酸配列を含むように生成されます。親ベクトルから最終的なベクトルまでの生成は段階的に起こることもあるので、したがって、少なくとも1つの中間ベクトルが生み出されます。

一般的に、後続の生殖細胞系セグメント、その派生物、あるいはその一部のための核酸配列は、親ベクトルもしくは中間ベクトルへの後続のクローニングに向けて、オリゴヌクレオチドとして生成されます。終止コドンがいかなる段階で挿入される場合、その終止コドンは本書で説明された方法で除去されるか終止コドンを含む特定のセグメントがクローンされないかという結果になると知られています。隣接する核酸配列の結合を容易にするために、オリゴヌクレオチドは3'および／または5'末端で補完的な制限酵素部位を含むように生成されます。

【0354】

たとえば、親ベクトルに含まれるコンポーネントによって、中間ベクトルは生殖細胞系セグメント、その派生物、あるいはその一部を含むように生成されます。例えば、中間ベクトルは上記の親ベクトル（配列ID番号：2051に記載された）から生成されるが、そこで各ベクトルは適切なリーディングフレームで別々のJ_Hセグメントを含みます。J_Hセグメントは、生殖細胞系セグメント、あるいはそれによる派生物です。変更されたJ_Hセグメントの典型的な例は配列ID番号：3450-3455、およびJ_H領域をエンコードする例は配列ID番号：3456-3461に記載されています。J_Hセグメントの全体、あるいは一部は既存の親ベクトル、あるいは中間ベクトルに追加されます。例えば、上記に説明された通り、親ベクトルは共通フレームワーク4領域を含むように生成された場合、J_HセグメントのCDR3の最終部分に相当するヌクレオチドを含むJ_Hセグメントの一部を挿入することができます。例えば、別々のJ_Hセグメントなど、様々なセグメントを追加することで、ライブラリーの多様性を増加することができます。したがって、複数の中間ベクトルが生成されます。たとえば、例14で6つの中間ベクトルが生成されます（配列ID番号：2064-2069のいかなる配列）。

【0355】

コンパイル生殖細胞系配列のすべてのコンポーネントを含む複数の最終ベクトルが生成されます。上記の通り、ベクトルに挿入される残りのヌクレオチドはオリゴヌクレオチドとして生成され、また普通に3'末端および／または5'末端で補完的な制限酵素部位を含みます。上記に述べられた通り、オリゴヌクレオチドは挿入されたセグメントのための適切なリーディングフレームを提供し、終止コドンを含みません。加えて、オリゴヌクレオチドは親ベクトルもしくは中間ベクトルに含まれるセグメントの既存のリーディングフレームを維持するために生成されます。例えば、説明された通り、D_H領域のリーディングフレームは重要ではないと知られています。したがって、D_H生殖細胞系セグメントを含むD_Hセグメントは、いかなるリーディングフレームに挿入したり、不規則なヌクレオチド配列だったりします。例14はD_H生殖細胞系セグメント（例えば、配列ID番号：239-245, 248, 250, 252, 254, 256, 258-272に記載されているもの）、またはそれによる逆位セグメント（例えば、配列ID番号：3462-3488に記載されているもの）を全ての3つのセグメントに挿入することによって複数の最終ベクトルが生成されるプロセスを例示します。しかし、オリゴヌクレオチドを生成するにあたって、1つまたは複数のヌクレオチドは3'または5'末端から除去され、隣接するJ_Hセグメントのリーディングフレームを維持します。これは例14で見られるように、リーディングフレームを維持するためにヌクレオチドを追加もしくは除去する条件があります。

【0356】

得られた最終ベクトルは、VH鎖もしくはVL鎖をエンコードするコンパイル済みV_H／D_H／J_HあるいはV_L／J_L生殖細胞系セグメント、あるいはそれに派生する物を含みます。各最終ベクトルは個別であり、個別の組み換えVH鎖もしくはVL鎖をエンコード

10

20

30

40

50

する個別の核酸配列を含みます。核酸分子はすでに発現ベクターにクローン化されているので、上記に説明された通り、直接に発現系に変換することができます。

【0357】

f.

【0358】

抗体あるいはその一部あるいはその断片の発現および生成

本書の方法では、合成組換え核酸分子、または組み換え生成による組み換え核酸分子などの核酸分子は、発現ベクターにクローン化されます。ポリヌクレオチドは、普通に制限酵素消化およびライゲーションによって、ベクトルに挿入されます。当業者に知られている従来のいかなるベクトルは、真核生物や原核細胞での発現に使用することができます。典型的なベクトルには、以下に記載されている通り、プラスミドA、C、およびDがあります。ベクターは、適合性のある発現系が、核酸の増幅および／またはエンコードされた可変重・可変軽鎖ポリペプチドの発現に利用できるように変更できます。

10

【0359】

一般的に、ベクターへのライゲーションは、そこで発現される組み換えポリペプチドのアイデンティティを確認できるように、アドレス可能な形式で行われます。例えば、核酸を含むベクトルは空間的にマルチウェルプレートプレートに配列にされ、プレートの個々遺伝子座は個別で1つの核酸を挿入されたベクトルを含みます。具体的には、プレートの各遺伝子座は、重鎖または軽鎖をエンコードするベクトルを含みます。マルチウェルプレートの各ウェルに含まれている核酸のアイデンティティは、例えば上記の合成や編集で収集され保存された配列にマッピングすることによって知られています。たとえば、ベクトルへのライゲーションは、既に上記の核酸分子を含むマルチウェルプレートに直接に行うことができます。マルチウェルプレートプレートは、96ウェルプレート、384ウェルプレート、および1536ウェルプレートを含むことができるがそれだけに限りません。実施例で、核酸は空間的に96ウェルプレートに配列されています。

20

【0360】

一般的に、本書の方法を利用するにあたって、可変重鎖をエンコードする核酸分子は最初のベクトルに連結されます。可変軽鎖をエンコードする核酸分子は2番目のベクトルに連結されます。最初のベクトルと2番目のベクトルは、可変重鎖および可変軽鎖の共発現のために、同じ発現宿主に変換することができます。ポリペプチドは、発現時に、可変重鎖と可変軽鎖のポリペプチドの相互作用のおかげで、機能するようになります。いくつかの例で、核酸分子は、発現の前に、リンカーの利用などによって直接に結合することが可能です。そのような例で、単一の核酸分子は、可変重鎖および可変軽鎖をコードし、単一のベクトルに連結し発現することができます。

30

【0361】

ここで挙げられる全ての方法では、発現した抗体は、最小限に、抗原結合部位を形成するためのVH鎖およびVL鎖、またはその一部を含みます。加えて、必要に応じて、発現のために一定鎖は、可変鎖との効果的なつながりで挿入されます。方法に関する全ての例では、組換え核酸は抗体やその断片をエンコードするが、例えば、IgGを1つ、Fab断片を1つ、F(ab')₂断片を1つ、あるいはFv断片（例えば、ジスフィドで結合されたFvあるいはFv単鎖）を1つなども含まれるがこれらに限りません。典型的な抗体の例は、Fab断片です。このような抗体またはその断片は、当業者に知られているいかなる方法で浄化されます。

40

【0362】

セクションFは、抗体またはその断片を発現、浄化させる方法について説明します。

2. オートメーション

【0363】

上記の方法におけるいかなる段階は、自動化および／または高生産性および／またはいかなる方法で合理化されることは可能です。当業者は、インシリコデータベースの設置、コンピュータープログラムのアプリケーション、ロボット工学技術、および／またはその他

50

の高生産性化を含み、システムやプロセスの自動化に精通しています。本書の方法におけるプロセスの全体、または特定のステップが自動化できると考えられます。オートメーションの程度はユーザーによります。以下の説明と例は、方法の様々なプロセスの自動化を例示しています。

【0364】

a. ユーザーによるデータベース

本書の方法を応用するにあたって、生殖細胞系セグメントまたはそれによる派生物が必要です。そういったセグメントは当業者に知られている物で、上記に挙げられた市販のデータベースで入手できます。そういった生殖細胞系セグメントは上記の表3～5の配列リストに記載されています。変更されたJH生殖細胞系セグメントの例は配列ID番号3450-3455にあります。手軽なアクセスのために、配列はユーザーが作成したデータベースにコンパイルすることもできます。配列の全ての情報を含むファイルまたはデータベースの作成によって、この配列への即時アクセスが可能になります。加えて、配列ファイルは他のシステムやプロセスに接続し、方法の応用を容易にすることができます。例えば、図9、例4で見られるように、データベースは、入力ファイルとして配列コンパイルアルゴリズムにリンクされ、配列コンパイルのためのV(D)Jの重鎖および軽鎖配列を特定しています。

【0365】

データベースは生殖細胞系V_H, D_H, J_H, V_K, J_K, V_λおよびJ_λセグメントのための配列を記載しています。特に、データベースファイルは、配列ID番号: 10-451、868、に記載されている核酸、あるいはそのサブセットの配列を含みます。配列は、FASTA形式で指定され、全ての配列はその間に空白を含むとさらに便利です。本書の方法の応用に当たって、J_H, J_KおよびJ_λセグメント配列は、それぞれの最適なリーディングフレーム(表13に記載)に対応するフレームトリプレットをエンコードしながら、データベースファイルに記載されています。配列は、特定ののためにデータベースファイル内で名前を与えられます。例えば、生殖細胞系セグメントは[VH], [DH], [JH], [VK], [JK], [VL], および[JL]のセクションヘッディングで特定されています。そのデータベースファイルは例で(例えば例3で)SequenceDatabase.txt.fileと記載されている。図11は、配列データベースのファイル形式の概略図を示しています。

【0366】

加えて、データベースは、方法を応用する際に使用される配列を含むこともあります。たとえば、データベースは、制限部位向けの核酸配列を含む場合に、[制限部位]のセクションヘッディングによって示すことができます。これらの配列は、以下に説明されている通り、特定のプログラムプロセスによってアクセスし、また、組み換え核酸分子内に存在する制限部位に対応する核酸配列を特定することができます。データベースに記載されている制限部位配列は配列ID番号: 977-980, 1889-1900にあるいかなる物を含みます。当業者に知られている従来のいかなる制限部位配列は、データベースファイルに記載することができます。

たとえば、図11にあるようにデータベースファイルの略図は制限酵素Mfe I向けの配列を含みます。

【0367】

データベースファイルは定期的にアップデートされ、内容の配列が増えると思なされています。加えて、データベースファイルは、方法の応用に使用できると思なされる配列を含むように、さらにアップロードできます。たとえば、抗体生殖セグメント以外のタンパク質をエンコードする核酸配列は、FASTA形式を使用して、適切なヘッディングでデータベースに入力することができます。それで、この配列は生殖細胞抗体配列に組み換えられることが可能です。たとえば、セクションタイトル[DH]の下にペプチドをエンコードする核酸配列を追加することによって、抗体のD_Hにペプチド配列を挿入することは可能です。

【0368】

b.

配列編集

【0369】

配列の編集方法は、例えば以下のソフトウェアを使用し行うことができます。本書の方法に従って生殖細胞系セグメントを編集する可能なアルゴリズムもしくはプロセスを行うように設定されたいかなるソフトウェア、またはいかなる適切な方法を利用することができます。ソフトウェアプログラミングに精通している当業者は、そういったアルゴリズムもしくはプロセスを行うプログラムを作ることができます。一般的に、そのソフトウェアは、次のいずれかのプロセスを実行するように設計されています：

(a) ユーザーがインシリコで作成した全ての利用可能な生殖細胞系セグメント (V_H , D_H , J_H , V_K , J_K , V_λ および J_λ) のデータベースへアクセスできます。

(b) アルゴリズムを利用し、重鎖向けの組み換え完全長核酸配列の全ての組み合わせ ($5' - V_H - D_H - J_H - 3'$ の組み合わせ) を生成、カッパ軽鎖向けの組み換え完全長核酸配列の全ての組み合わせ ($5' - V_K - J_K - 3'$ の組み合わせ) を生成、およびラムダ軽鎖向けの組み換え完全長核酸配列の全ての組み合わせ ($5' - V_\lambda - J_\lambda - 3'$ の組み合わせ) を生成できます。

(c) アルゴリズムを利用することによって、接合部の核酸配列を変更し、核酸配列がインフレームにある結果を生み出します。

(d) 結合によって得られた核酸配列を変更し、偶然に生成された終止コドン除去します。

(e) 結果として得られる完全長核酸を変更し、細菌発現に対するコドンの作用を最適化します。

(d) 得られた核酸配列を変更し、不要な制限部位を除去します。

(g) 最適化された完全長核酸配列の $5'$ および $3'$ 末端でクローニングを行うために、制限部位を含むフランキング核酸を挿入します。

(h) 配列多様性に基づいて組み換え核酸配列に順番を付けます。

(g) 組み換え核酸配列のライブラリーから組み換え核酸配列 (重鎖可変領域または軽鎖可変領域を含む物) を選択します。

(h) 選択された核酸配列を、アドレス可能な形式の特有の遺伝子座に移動します。

(i) 個別の重鎖または軽鎖の配列を記載するアドレス形式に基づいて、全ての組み換え核酸配列を含むアウトプットファイルを生成し、各遺伝子座がアドレス可能、またアドレスされた形式の遺伝子座であることを確保します。

【0370】

本書の方法を本書の説明に従って利用するために、ここで、ソフトウェア、コンピューター可読媒体、およびコンピューターシステムを提案しました。例は、典型的なソフトウェア、コンピューター可読媒体、およびコンピューターシステムを表します。当業者はそのソフトウェア、コンピューター可読媒体、およびコンピューターシステムの公開後、それぞれを変更できると認められているが、またその変更の内容をここに記入されると見なされます。

【0371】

たとえば、本書に取り上げられる方法の各プロセスは、本書の例に登場する模範的なコンピューターソフトウェアによって実行されます。たとえば、例2、図8、図9は、生殖細胞系セグメント編集の模範的なプロセスを例示します。図9の流れ図は、上記の (a) - (d) および (f) の各ステップのプロセスを例示します。たとえば、例2、および図10は、配列多様性に基づいて配列に順番を付ける模範的なプロセスを例示します。図10の流れ図は、配列多様性スコア確定に次ぐ配列順番づけプロセスを例示します。

また、図17はその順番の例を挙げています。

【0372】

c. タンパク質の発現および浄化のオートメーション

タンパク質の発現および浄化を自動化する方法は当業者に知られています（例えば、Lesley et al. (2001年) Protein Expression and Purification, 22:159-164、Acton TB et al. (2005年) Methods Enzymol., 394:210-43、Nguyen et al. (2004年) Journal of Structural and Functional Genomics, 5:23-27を参考）。このようなプロセスは、普通に機械的な方法で行われます。

【0373】

タンパク質の発現および浄化の高生産性自動化の典型的な例はPiccoloTM (Wollerton et al. (2006年) JALA, 11:291-303) です。PiccoloTM システムは、E. coli、およびバキュロウイルスによる細胞昆虫発現系からのタンパク質の発現と浄化を自動化します。Piccoloは複数で異なるタンパク質の発現と浄化を同時に行うことができます。Piccoloシステムは、複数のサンプルの発現、浄化を同時にサポートする曝気アセンブリによる24位の培養容器ブロック(CVB)を使用します。Piccoloシステムは以下の機能を行う4つのモジュールで構成されています。液体ハンドリングモジュール、CVBインキュベーター、遠心分離機、およびストレージカルーセル。ルール取り付け6軸RX60L Spinal Transferロボット(ST Robot; Staubli, Horgen, スイス)は液体ハンドリングモジュール、CVBインキュベーター、遠心分離機、およびストレージカルーセルの間に実験器具を移動させます。システムは、ユーザーが発現と浄化プロセスの条件を制御できるようにするソフトウェアによって動作します。

【0374】

発現プロセスは細菌培養物などの入力接種材料を伴う適切な増殖培地を含むCVBプレートの接種からはじめることができます。24培養容器ブロックに対して合計で、576培養物のユニットが同時に生殖することができます。プレートはユーザーが指定した期間内と条件に従って培養されます。典型的な成長および誘導温度は16℃～37℃の範囲で変動し、成長および誘導に最適な温度の選択は当業者の基本的な技術です。細菌増殖は監視する可能です。必要に応じて、CVBプレートの組み立てに誘導物質の適切な量を添加し、そして適切な条件の下で増殖することによって、タンパク質の発現を誘導することができます。タンパク質の発現は、イソプロピルβ-D-1-チオガラクトピラノシド(IPTG)など、発現ベクターとの適合性のある誘導物質を添加することによって、誘導することができます。発現時間は2～48時間です。最適な発現時間の選択は当業者の基本的な技術です。引き続きの発現プレートは冷却条件で保管されます。例えば、例9に説明されている通り、空間的に整列された形質転換細胞は、細胞増殖やタンパク質の発現向けの24-ウェル培養容器ブロックに位置付けられます。形質転換細胞の96-ウェルプレートにつき、培養容器の4つが生成され、それぞれの96-ウェルプレートに対する複数のFabが増殖します。

【0375】

希望のタンパク質の発現の後、PiccoloTM システムは得られたタンパク質の残りを浄化するのに精製するために使用できます。

Piccolo機は溶解および浄化のプロセスを行うために設定されています。細胞は採取され、浄化技術との適合性のある適切な溶解バッファーを使用し溶解されます。溶解バッファーの選択は当業者の基本的な技術です。そして、得られる浮遊物は、カラムクロマトグラフィーによって、anti-flag樹脂あるいはNi-charged樹脂などの適切な改質樹脂で浄化されます。当業者は、本書で説明された通り、タンパク質浄化に適切な樹脂を特定することができます。樹脂は、実行を開始する前に、適切な洗浄バッファーで手動で平衡化する必要があります。結合タンパク質は、適切な溶出バッファーによって溶離され、そしてその溶出液は出力プレートで収集されます。出力プレートは、オペレータに回収されるまで、冷温（例えば、6℃）で保管されます。

【0376】

純度はゲル電気泳動、染色法、および分光技術など、分野で知られているいかなる方法で判定されます。本書で説明されたように、他の浄化方法はP i c c o l oと組み合わせることができます。たとえば、タンパク質はタンパク質浄化の直交二次高生産性方法を利用し、さらに浄化できます（例えば、例10を参考）。また、適合性のある樹脂、A k t a浄化装置（G Eヘルスケア社）、およびオートサンプラを使用することによってカラムクロマトグラフィーをさらに行うことができます。浄化抗体の典型的な例として、タンパクG樹脂を利用することができます。

【0377】

E. ライブラリー

ここでライブラリーを紹介します。ライブラリーにはV H鎖およびV L鎖をエンコードする核酸ライブラリー、組み換え核酸分子によって変性したベクトルライブラリー、および抗体ライブラリーがあります。いくつかの例では、各ライブラリーに属するメンバーは、例えばセクションE. 2. に取り上げられたいかなるアドレス可能な形式で処理されています。ライブラリーに属するメンバー、そして結果として出来上がるライブラリは上記で挙げられた方法によって作成されます。

10

【0378】

1. V H核酸ライブラリー、およびそれによるベクトルライブラリー

ここで、V H鎖をエンコードする組み換え核酸ライブラリーを紹介します。ここで取り上げられるライブラリーは完全にV_H, D_HおよびJ_H生殖細胞系セグメントあるいはそれに由来する物で構成されている核酸分子を含みます。V_H, D_HおよびJ_H生殖細胞系セグメントは、上記の表3 vに記載されているいかなるセグメント、あるいはそれに由来する物を含みます。いかなる置換配列は可能です。ライブラリーの核酸分子は、配列があるが、V HセグメントはD Hセグメントの5'で、そしてD HセグメントはJ Hセグメントの5'です。セグメントは直接的または間接的にペプチドリinkerによって、リンクされています。

20

【0379】

ライブラリー内の核酸分子が生殖細胞系セグメントの派生物なので、そういった核酸ライブラリーに属するメンバーは、V L鎖をエンコードする核酸との共同発現の時に、ナイーブ抗体をエンコードすることができる。ライブラリーはナイーブで、生殖細胞から由来すると見なされるにもかかわらず、本書の方法を利用するにあたって、結合セグメントの接合領域は変更され、核酸分子をエンコードする生成物はインフレームで生み出されます。しかし、このような変更は軽微なものであり、一般的に生殖細胞系セグメントの1つだけの単一ヌクレオチドの様々な挿入、あるいは除去を伴います。加えて、終止コドンや制限酵素部位の除去など、本書で取り上げられる方法によって組み換え核酸配列を変更することも、ナイーブ抗体の生成につながります。

30

【0380】

ライブラリーは、生殖細胞系セグメントを含む配列からコンパイルされ作成されることも可能です。場合によって、ライブラリーには、V_HおよびJ_H生殖細胞系セグメントの間のヌクレオチド配列、また完全にV_HおよびJ_H生殖細胞系セグメントで構成されている組み換え核酸分子を含むライブラリーもあります。その領域はC D R H 3の中部を含むが、C D R H 3は結果として得られる抗体の抗原特異性の決定に重要な役を果たしています。ヌクレオチド配列は不規則のいかなるヌクレオチド配列が可能です。いくつかの例で、ヌクレオチド配列は、特定の対象に対するペプチド模倣物をエンコードする配列、例えば細胞表面の受容体などが可能です。典型的なペプチド模倣物は表16に記載されています。一般的に、ヌクレオチド配列は約5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90あるいはそれ以上の長さのヌクレオチドで構成されています。結果として得られる核酸分子は、ライブラリーで、V Hセグメントは不規則ヌクレオチド配列の5'で、そして不規則ヌクレオチド配列はJ Hセグメントの5'という配列を示しています。場合によって、不規則ヌクレオチド配列はD_H生殖細胞系セグメントです。

40

【0381】

50

別の例では、ここで取り上げられるライブラリーは組み換え核酸分子を含むが、そこで含まれる V_H 、 D_H および J_H 生殖細胞系セグメントの1つあるいは2つあるいは全ては、例えば、アミノ酸の添加あるいは除去、挿入などによって変更されました。たとえば、ライブラリーは指向性ペプチドをエンコードする配列を含有する核酸分子を含みます。ライブラリーはまた、アミノ酸置換（例えば、CDRの1つあるいはそれ以上のアミノ酸）をエンコードするヌクレオチド突然変異を含む組み換え核酸分子も包括します。

さらに他の例で、ここで取り上げられるライブラリーは組み換え核酸分子を含むが、そこで、 VH 鎖をエンコードする核酸分子の部分あるいは全部、または少なくとも1つあるいはそれ以上の V_H 、 D_H および J_H は既存のモノクローナル抗体（例えば、表9に記載されているいかなる物も含む）から派生します。ここで取り上げられるライブラリーの典型的な例は、例えば、配列ID番号：1043もしくは配列ID番号：1058（末端制限部位配列を含む配列ID番号：453）に記載されている anti-CD20 抗体の VH 鎖、または配列ID番号：1057（末端制限部位配列を含む配列ID番号：452）に記載されているハーセプチンをエンコードする核酸分子を含むことは可能です。

【0382】

ここで取り上げられる組み換え核酸分子のライブラリーは、上記の例の1つ、複数、あるいは全てを代表するメンバーを含むことは可能です。また、ここで取り上げられるいかなるライブラリーは、異種配列のメンバーを含むことも可能です。例えば、制限部位配列、リンカー配列、タグやその他の探知可能な部分を含む配列、あるいはそれ以外の配列などです。

【0383】

ここで取り上げられる VH 核酸ライブラリーでは、組み換え核酸分子の各メンバーは生産性があり、 VH 鎖をエンコードする核酸分子と共同で発現すると、抗原結合部位を形成するために十分な機能性のある抗体あるいはその一部を生成します。加えて、ここで取り上げられる VH 核酸ライブラリーでは、ライブラリーに属する核酸はそれぞれ異なります。ここで取り上げられる VH 核酸ライブラリーは10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 20000, 30000, 40000, 50000, 60000, 70000, 80000, 90000, 100000 (10⁴), 2 x 10⁴, 3 x 10⁴, 4 x 10⁴, 5 x 10⁴, 6 x 10⁴, 7 x 10⁴, 8 x 10⁴, 9 x 10⁴, 10⁵, 2 x 10⁵, 3 x 10⁵, 4 x 10⁵, 5 x 10⁵, 6 x 10⁵, 7 x 10⁵, 8 x 10⁵, 9 x 10⁵, 10⁶ あるいはそれ以上のメンバーを含むことができます。ここで取り上げられる核酸メンバーはアドレス可能な形式で提供され、アドレスされると、配列内の位置によってそのアイデンティティが確認できます。

【0384】

たとえば、模範的な VH 核酸ライブラリーは、配列ID番号：454-805に記載されているメンバーを含み、各メンバーは V_H 、 D_H および J_H 生殖細胞系セグメントの別々の組み換え核酸分子を代表します。このようなライブラリーは3'および5'末端で制限部位向けの異種配列を含みます。ライブラリーに属するメンバーは、配列ID番号：1059-1410に記載されている物のように、異種配列を含まない配列を有するものも含むことができます。

【0385】

他の例で、模範的な VH 核酸ライブラリーは、配列ID番号：2070-2759に記載されているメンバーを含み、各メンバーは VH 、 DH および JH 生殖細胞系セグメント、あるいはそれに由来するものの別々の組み換え核酸分子を代表します。このようなライブラリーは制限部位向けの異種配列を含むメンバーを包括するが、そのメンバーは異種配列の位置によって、CTAGCに相当する3'末端に含むメンバー（配列ID番号：1903に記載された）、およびCCATGGCAに相当する5'末端に含むメンバー（配列ID番号：1901に記載された）です。ライブラリーに属するメンバーには、配列ID番号：2070-2759に記載されている物のように、3'および5'または両方の末端

10

20

30

40

50

で異種配列を含まない配列を有するものも含まれると知られています。

【0386】

VH核酸ライブラリーはここで取り上げられる他のいかなるライブラリーあるいはそのサブセットに属するいずれものメンバーを含むこともできます。例えば、VH核酸ライブラリーは配列ID番号：454-805および2070-2759、あるいはそのサブセットに記載されているメンバーをも含みます。ライブラリーに属するメンバーには、3'あるいは5'末端で異種配列を含むメンバー、および/または異種配列を含まないメンバーも含まれます。

【0387】

いくつかの例では、ここで取り上げられるライブラリーのいかなる核酸配列はベクトルライブラリーを作成するためにベクトルに組み込むことができます。ベクトルライブラリーの例としては、重要なプラスミドAもしくはプラスミドBに含まれているVH鎖をエンコードする組み換え核酸分子のライブラリーが挙げられます。

【0388】

2、VLの核酸ライブラリとベクトルライブラリ

本発明は再結合されたVLチェーンを含む核酸ライブラリです。ライブラリは、ラムダ或いはガンマライトチェーン、またはその組み合わせが含まれています。したがって、ここでいうライブラリは完全にVκとJκ生殖細胞と・またはVλとJλ生殖細胞のセグメントから再結合された核酸分子です。

VκとJκと・或いはVλとJλの生殖細胞セグメントは上記表4-5のすべてまたはそのひとつのサブセットが含まれています。任意の置換が可能です。

【0389】

ライブラリ内で形成した核酸分子には、VLセグメント（Vκ或いはVλ）が5'対JLセグメント（Jκ或いはJλ）という配列があります。

ライブラリ内の核酸分子は生殖細胞セグメントから得たもので、VHチェーンをエンコードする核酸と共同に表現された場合、この核酸ライブラリはナイーブ抗体をエンコードすることができます。

このライブラリは単純で、かつ生殖細胞から由来すると考えられています。それにもかかわらず、この方法を実施した上で、セグメントの共同領域は、結局にフレーム内にて核酸分子がエンコードされることになります。

【0390】

しかし、このような変化は、軽微なものであり、かつ、普通はさまざまな単一の生殖細胞セグメントのヌクレオチドの挿入または削除が含まれています。また、他の組替核酸配列に対する変更も、前記する方法を採用すれば、たとえば、終止コドンと制限酵素部位配列の削除すれば、やはりナイーブ抗体になれます。

【0391】

いくつかの例では、ここでいうライブラリは、再結合された核酸分子を含みます。かつ、核酸分子に含まれている最低ひとつ或いは二つのVκ、とJκ生殖セグメントまたはVλとJλ生殖セグメントは変更されたものです。アミノ酸の挿入、削除または添加による変更とか挙げられます。

たとえば、ライブラリは主導ペプチド配列がある核酸分子を含みます。ライブラリはまた、再結合されたアミノ酸置換をエンコードする塩基変異がある核酸分子を含みます。CDRの1つまたは複数のアミノ酸とか挙げられます。

【0392】

もう一つの例では、ここで言うライブラリは再結合された核酸分子を含みます。当該核酸分子のうちに、少なくとも一部の核酸分子、たとえば、VHチェーン付きの核酸分子全体、或いは少なくとも一つ或いは一つ以上のVκ、とJκ或いはVλaとJλは既存のモノクローナル抗体に由来するもので、表9に掲げるモノクローナル抗体を含むが、これに限りません。

【0393】

たとえば、配列番号 1 4 2 3（配列番号：8 1 8、末端制限部位配列を含む）に記載されているように、例示的なライブラリはハーセプチンの V L チェーン付きの核酸分子を含めることができます。でなければ、質問番号：1 0 5 0 或いは配列番号：1 4 4 0（配列番号：8 3 5 末端制限部位配列を含む）に記載されているように、ライブラリは反 C D 2 0 抗体の V L チェーン付きの核酸分子を含めることができます。ここでいう組替核酸分子のライブラリは、上記の例の中の一つか一部、あるいはそのすべてを含めることができます。ここでいうライブラリのいずれも、異種配列付きの配列を含むメンバーを含めることができます。たとえば、制限部位の配列、リンカー配列、タグ或いはその他の検出可能な部分をエンコードする配列、またはその他の配列とか挙げられます。

【0 3 9 4】

10

ここでいう V L 核酸ライブラリは、その各組替核酸分子メンバーが生産性あり、また、共同で V H チェーン付きの核酸分子で表す場合は、機能的な抗体またはその一部を生成し、かつ、十分な抗原結合部位が含まれています。

【0 3 9 5】

また、ここにいう V L 核酸ライブラリがお互いに異なっています。V L 核酸ライブラリは 1 0, 2 0, 3 0, 4 0, 5 0, 6 0, 7 0, 8 0, 9 0, 1 0 0, 2 0 0, 3 0 0, 4 0 0, 5 0 0, 6 0 0, 7 0 0, 8 0 0, 9 0 0, 1 0 0 0, 2 0 0 0, 3 0 0 0, 4 0 0 0, 5 0 0 0, 6 0 0 0, 7 0 0 0, 8 0 0 0, 9 0 0 0, 1 0, 0 0 0 (1 0 4), 2 x 1 0 4, 3 x 1 0 4, 4 x 1 0 4, 5 x 1 0 4, 6 x 1 0 4, 7 x 1 0 4, 8 x 1 0 4, 9 x 1 0 4, 1 0 5, 2 x 1 0 5, 3 x 1 0 5, 4 x 1 0 5, 5 x 1 0 5, 6 x 1 0 5, 7 x 1 0 5, 8 x 1 0 5, 9 x 1 0 5, 1 0 6 或いはこれ以上の異なるメンバーを含めることができます。核酸メンバーは、アドレスが指定されたので、配列内でのローケーションは各核酸のアイデンティティを識別できます。

20

【0 3 9 6】

たとえば、例示的な V L 核酸ライブラリには、配列番号 8 0 6－8 1 5, 8 1 7, 8 1 9－8 3 4, 8 3 6－8 6 7 のメンバーが含まれています。それぞれは V κ, と J κ 生殖セグメントの異なっている組替核酸分子を表します。

【0 3 9 7】

このようなライブラリには、3' 末端と 5 末端に位置する制限部位に対する異種配列メンバーが含まれています。配列番号 1 4 1 1－1 4 2 2, 1 4 2 4－1 4 3 9, 1 4 4 1－1 4 7 2 のいずれかに記載されているように、ライブラリのメンバーは異種配列がない配列を含めることができると理解されています。

30

【0 3 9 8】

いくつかの例では、ライブラリ内の核酸配列のいずれかはベクトルに含まれているし、ライブラリを生成することができます。典型的なベクトルライブラリは、再結合されたバックボーンプラスミド C 或いはプラスミド E に含まれる V L チェーン付きの組替核酸分子のライブラリです。

3、核酸ライブラリ対或いはベクターライブラリ

【0 3 9 9】

また、ここでいうライブラリは再結合された V L チェーン付きの組替核酸分子と V H チェーン付きの核酸分子、及び i. e. 核酸ライブラリ対です。このライブラリ対はセクション E における V H 核酸ライブラリーのいずれかの核酸メンバーの最初の核酸分子を含めることができます。

40

【0 4 0 0】

一つ以上と第二核酸分子は、第 E. 2 セクションにおける V L 核酸ライブラリーのいずれかの核酸メンバーです。ライブラリ対における核酸メンバーには、異種配列ありの方も異種配列がない方も含まれています。

いくつかの例では、核酸分子対の一つは、異種配列（タグやその他の検出可能な部分など）を含めることができます。その他のライブラリ内の核酸分子対は異種配列を含みません。

50

相補的核酸対ライブラリは対処ライブラリとして提供することができます。これらのライブラリには、対応フォーマットの各遺伝子座は、あるVHチェーンをエンコードする一本の核酸分子及びあるVLチェーンをエンコードする一本の核酸分子を含みます。他に対応したすべての遺伝子座の核酸対と比較すると、核酸対（すなわちVHチェーンをエンコードする核酸分子とVLチェーンをエンコードする核酸分子の組合）はそれぞれ異なります。

【0401】

いくつかの例では、核酸分子はペアベクトルライブラリを生産するベクトルを含めることができます。これらのライブラリには、対応ライブラリの各遺伝子座はVLチェーンをエンコードする核酸分子のベクトルとVHチェーンをエンコードする核酸分子のベクトルを含みます。

10

【0402】

いくつかの例では、核酸対ライブラリは共通のVLチェーンをエンコードする（対処ライブラリには、各遺伝子座は同じ核酸分子がある）核酸分子を含めることができます。その他の例では、核酸対ライブラリは共通のVHチェーンをエンコードする（対処ライブラリには、各遺伝子座は同じ核酸分子がある）核酸分子を含めることができます。一般的に、対処ライブラリには1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 5, 000, 10, 000あるいはさらに多い、VLチェーンをエンコードする核酸分子及び、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 5, 000, 10, 000或いはさらに多い、VLチェーンをエンコードする核酸分子が含まれています。その結果、組み合わせたライブラリ対は10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10, 000 (104), 2 x 104, 3 x 104, 4 x 104, 5 x 104, 6 x 104, 7 x 104, 8 x 104, 9 x 104, 105, 2 x 105, 3 x 105, 4 x 105, 5 x 105, 6 x 105, 7 x 105, 8 x 105, 9 x 105, 106, 107, 108, 109, 1010或いはさらに多い、異なる分子対が含まれています。

20

30

【0403】

ここで記述したように、第一核酸分子及び第二核酸分子（例えば、VHチェーンをエンコードする核酸分子とライトチェーンをエンコードする核酸分子）の共同表現を通じて、抗体ライブラリを生成することができます。さらに、核酸分子にはCHをエンコードする配列が含まれる場合、ファブライブラリを生成することもできます。すなわち、ライブラリ内のすべての分子は一つのCHを通じてつながったVHチェーン及びVLチェーンを含有します。

【0404】

例えば、典型的な核酸対ライブラリが含んだ第一核酸分子はいずれかの一つ或いは複数の核酸分子の配列番号の表示が454-805或いは2070-2759（VHチェーンをエンコードするもの）です。また、第二核酸分子について、配列番号の表示が806-815, 817, 819-834, 及び836-867（VLチェーンをエンコードするもの）です。上記の配列は制限部位の3'及び5'の末端にある異種配列を含めます。また、核酸ライブラリには異種配列なしでも配列を生成できると知られています。したがって、いくつかの例では、ライブラリのメンバーはそれら異種配列なしの配列を含めることもできます。例えば、典型的な核酸対ライブラリが含んだ核酸分子配列は、配列番号の表示が1059-1410或いは2070-2759（3'及び5'の制限部位を除く）（VHチェーンをエンコードするもの）である第一核酸分子、及び配列番号の表示が1411-1422, 1424-1439と1441-1471である第二核酸分子の制限部位の3'及び5'の末端において、異種配列が含まれていません。このようなライブラリは

40

50

上記の核酸対の配列のいかなる配列を含めます。したがって、対ライブラリは概ね 1.5×10^5 , 2.1×10^5 , 2.5×10^5 , 3.5×10^5 , 4×10^5 , 4.2×10^5 , 4.4×10^5 , 4.6×10^5 , 4.8×10^5 , 5×10^5 , 5.2×10^5 , 5.4×10^5 , 5.6×10^5 , 5.8×10^5 , 6×10^5 あるいはさらに大きい分子、若しくは 500, 600, 700, 800, 900, 103, 5×10^3 , 104, 5×10^4 , 105 或いはさらに大きいサブライブラリを含めることができます。

【0405】

テーブル 17 は典型的な対ライブラリの例を示しています。各行はライブラリの異なる遺伝子座を表示します。テーブルには、核酸分子の配列番号は「RS」（異種制限部位の配列を含む）と、「NO RS」（異種制限部位の配列を含んでいない）と表示されます。

【0406】

【表 17】

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
2	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
3	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
4	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
5	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
6	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
7	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
8	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
9	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
10	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
11	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
12	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
13	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
14	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
15	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
16	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
17	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
18	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
19	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
20	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
21	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
22	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
23	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
24	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
25	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
26	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
27	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
28	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
29	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
30	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
31	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
32	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
33	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
34	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
35	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
36	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
37	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
38	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
39	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
40	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
41	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
42	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
43	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
44	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
45	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
46	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
47	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
48	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
49	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	796	1401	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
50	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
51	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
52	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
53	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
54	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
55	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
56	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
57	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
58	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
59	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
60	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
61	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
62	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
63	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
64	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
65	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
66	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
67	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
68	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
69	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
70	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
71	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
72	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
73	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
74	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
75	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
76	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
77	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
78	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
79	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
80	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
81	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
82	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
83	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
84	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
85	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
86	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
87	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
88	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
89	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
90	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
91	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
92	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
93	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
94	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
95	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
96	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
97	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
98	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
99	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
100	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
101	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
102	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
103	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
104	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
105	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
106	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
107	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
108	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
109	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
110	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
111	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
112	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
113	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
114	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
115	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
116	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
117	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
118	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
119	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
120	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
121	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
122	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
123	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
124	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
125	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
126	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
127	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
128	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
129	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
130	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
131	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
132	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
133	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
134	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
135	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
136	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
137	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
138	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
139	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
140	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
141	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
142	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
143	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
144	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
145	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
146	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
147	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
148	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
149	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
150	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
151	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
152	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
153	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
154	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
155	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
156	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
157	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
158	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
159	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
160	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
161	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
162	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
163	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
164	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
165	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
166	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
167	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
168	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
169	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
170	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
171	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
172	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
173	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
174	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
175	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
176	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
177	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
178	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
179	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
180	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
181	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
182	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
183	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
184	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
185	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
186	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
187	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
188	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
189	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
190	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
191	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
192	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
193	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
194	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
195	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
196	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
197	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
198	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
199	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
200	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
201	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
202	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
203	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
204	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
205	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
206	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
207	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
208	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
209	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
210	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
211	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
212	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
213	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
214	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
215	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
216	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
217	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
218	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
219	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
220	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
221	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
222	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
223	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
224	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
225	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
226	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
227	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
228	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
229	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
230	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
231	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
232	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
233	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
234	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
235	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
236	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
237	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
238	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
239	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
240	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
241	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
242	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
243	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
244	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
245	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
246	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
247	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
248	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
249	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
250	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
251	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
252	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
253	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
254	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
255	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
256	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
257	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
258	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
259	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
260	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
261	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
262	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
263	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
264	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
265	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
266	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
267	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
268	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
269	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
270	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
271	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
272	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
273	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
274	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
275	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
276	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
277	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
278	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
279	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
280	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
281	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
282	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
283	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
284	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
285	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
286	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
287	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
288	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
289	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
290	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
291	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
292	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
293	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
294	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
295	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
296	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
297	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
298	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
299	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
300	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
301	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
302	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
303	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
304	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
305	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
306	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
307	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
308	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
309	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
310	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
311	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
312	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
313	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
314	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
315	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
316	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
317	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
318	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
319	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
320	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
321	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
322	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
323	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
324	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
325	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
326	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
327	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
328	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
329	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
330	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
331	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
332	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
333	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
334	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
335	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
336	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
337	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
338	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
339	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
340	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
341	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
342	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
343	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
344	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
345	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
346	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
347	gn Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
348	gn Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
349	gn Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
350	gn Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
351	gn Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
352	gn Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
353	gn Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
354	gn Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
355	gn Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
356	gn Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
357	gn Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
358	gn Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
359	gn Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
360	gn Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
361	gn Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
362	gn Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
363	gn Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
364	gn Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
365	gn Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
366	gn Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
367	gn Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
368	gn Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
369	gn Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
370	gn Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gn Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
371	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
372	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
373	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
374	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
375	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
376	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
377	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
378	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
379	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
380	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
381	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
382	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
383	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
384	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
385	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
386	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
387	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
388	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
389	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
390	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
391	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
392	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
393	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
394	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
395	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
396	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
397	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
398	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
399	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
400	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
401	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
402	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
403	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
404	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
405	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
406	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
407	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
408	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
409	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
410	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
411	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
412	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
413	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
414	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
415	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
416	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
417	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
418	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
419	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
420	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
421	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
422	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
423	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
424	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
425	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
426	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
427	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
428	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
429	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
430	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
431	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
432	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
433	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
434	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
435	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
436	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
437	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
438	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
439	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
440	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
441	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
442	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
443	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
444	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
445	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
446	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
447	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
448	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
449	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
450	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
451	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
452	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
453	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
454	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
455	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
456	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
457	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
458	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
459	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
460	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
461	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
462	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
463	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
464	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
465	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
466	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
467	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
468	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
469	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
470	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
471	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
472	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
473	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
474	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
475	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
476	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
477	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
478	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
479	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
480	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
481	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
482	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
483	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
484	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
485	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
486	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
487	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
488	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
489	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
490	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
491	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
492	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
493	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
494	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
495	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
496	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
497	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
498	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
499	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
500	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
501	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
502	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
503	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
504	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
505	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
506	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
507	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
508	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
509	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
510	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
511	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
512	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
513	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
514	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
515	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
516	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
517	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
518	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
519	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
520	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
521	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
522	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
523	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
524	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
525	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
526	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
527	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
528	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
529	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
530	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
531	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
532	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
533	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
534	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
535	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
536	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
537	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
538	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
539	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
540	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
541	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
542	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
543	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
544	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
545	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
546	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
547	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
548	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
549	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
550	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
551	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
552	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
553	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
554	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
555	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
556	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
557	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
558	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
559	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
560	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
561	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
562	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
563	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
564	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
565	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
566	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
567	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
568	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
569	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
570	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
571	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
572	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
573	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
574	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
575	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
576	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
577	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
578	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
579	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
580	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
581	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
582	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
583	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
584	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
585	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
586	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
587	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
588	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
589	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
590	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
591	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
592	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
593	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
594	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
595	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
596	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
597	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
598	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
599	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
600	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
601	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
602	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
603	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
604	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
605	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
606	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
607	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
608	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
609	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
610	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
611	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
612	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
613	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
614	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
615	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
616	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
617	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
618	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
619	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
620	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
621	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
622	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
623	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
624	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
625	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
626	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
627	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
628	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
629	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
630	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
631	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
632	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
633	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
634	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
635	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
636	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
637	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
638	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
639	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
640	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
641	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
642	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
643	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
644	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
645	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
646	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
647	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
648	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
649	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
650	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
651	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
652	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
653	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
654	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
655	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
656	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
657	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
658	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
659	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
660	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
661	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
662	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
663	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
664	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
665	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
666	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
667	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
668	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
669	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
670	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
671	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
672	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
673	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
674	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
675	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
676	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
677	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
678	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
679	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
680	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
681	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
682	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
683	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
684	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
685	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
686	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
687	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
688	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
689	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
690	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
691	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
692	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
693	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
694	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
695	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
696	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
697	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
698	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
699	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
700	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
701	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
702	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
703	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
704	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
705	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
706	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
707	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
708	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
709	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
710	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
711	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
712	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
713	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
714	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
715	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
716	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
717	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
718	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
719	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
720	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
721	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
722	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
723	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
724	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
725	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
726	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
727	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
728	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
729	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
730	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
731	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
732	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
733	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
734	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
735	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
736	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
737	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
738	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
739	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
740	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
741	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
742	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
743	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
744	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
745	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
746	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
747	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
748	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
749	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
750	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
751	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
752	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
753	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
754	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
755	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
756	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
757	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
758	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
759	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
760	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
761	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
762	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
763	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
764	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
765	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
766	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
767	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
768	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
769	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
770	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
771	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
772	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
773	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
774	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
775	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
776	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
777	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
778	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
779	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
780	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
781	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
782	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
783	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
784	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
785	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
786	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
787	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
788	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
789	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
790	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
791	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
792	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
793	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
794	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
795	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
796	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
797	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
798	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
799	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
800	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
801	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
802	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
803	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
804	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
805	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
806	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
807	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
808	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
809	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
810	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
811	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
812	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
813	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
814	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
815	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
816	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
817	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
818	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
819	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
820	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
821	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
822	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
823	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
824	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
825	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
826	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
827	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
828	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
829	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
830	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
831	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
832	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
833	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
834	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
835	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
836	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
837	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
838	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
839	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
840	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
841	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
842	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
843	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
844	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
845	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
846	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
847	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
848	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
849	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
850	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
851	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
852	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
853	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
854	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
855	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
856	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
857	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
858	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
859	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
860	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
861	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
862	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
863	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
864	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
865	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
866	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
867	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
868	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
869	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
870	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
871	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
872	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
873	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
874	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
875	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
876	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
877	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
878	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
879	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
880	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
881	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
882	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
883	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
884	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
885	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
886	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
887	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
888	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
889	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
890	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
891	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
892	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
893	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
894	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
895	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
896	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
897	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
898	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
899	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
900	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
901	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
902	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
903	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
904	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
905	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
906	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
907	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
908	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
909	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
910	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
911	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
912	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
913	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
914	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
915	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
916	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
917	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
918	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
919	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
920	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
921	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
922	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
923	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
924	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
925	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
926	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
927	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
928	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
929	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
930	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
931	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
932	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
933	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
934	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
935	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
936	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
937	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
938	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
939	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
940	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
941	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
942	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
943	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
944	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
945	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
946	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
947	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
948	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
949	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
950	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
951	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
952	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
953	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
954	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
955	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
956	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
957	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
958	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
959	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
960	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus OI_IGKJ1*01	832	1437
961	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
962	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
963	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
964	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
965	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
966	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
967	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
968	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
969	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
970	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
971	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
972	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
973	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
974	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
975	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
976	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
977	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
978	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
979	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
980	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
981	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
982	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
983	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
984	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
985	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
986	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
987	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
988	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
989	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
990	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
991	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
992	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
993	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
994	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
995	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
996	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
997	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
998	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
999	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1000	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1001	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1002	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1003	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1004	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1005	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1006	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1007	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1008	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1009	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1010	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1011	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1012	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1013	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1014	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1015	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1016	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1017	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1018	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1019	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1020	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1021	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1022	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1023	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1024	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1025	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1026	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1027	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1028	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1029	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1030	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1031	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1032	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1033	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1034	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1035	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1036	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1037	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1038	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1039	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1040	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1041	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1042	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1043	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1044	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1045	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1046	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1047	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1048	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1049	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1050	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1051	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1052	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1053	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1054	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1055	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1056	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1057	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1058	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1059	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1060	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1061	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1062	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1063	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1064	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1065	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1066	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1067	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1068	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1069	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1070	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1071	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1072	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1073	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1074	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1075	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1076	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1077	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1078	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1079	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1080	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1081	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1082	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1083	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1084	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1085	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1086	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1087	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1088	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1089	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1090	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1091	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1092	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1093	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1094	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1095	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1096	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1097	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1098	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1099	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1100	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1101	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1102	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1103	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1104	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1105	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1106	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1107	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1108	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1109	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1110	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1111	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1112	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1113	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1114	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1115	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1116	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1117	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1118	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1119	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1120	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1121	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1122	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1123	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1124	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1125	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1126	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1127	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1128	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1129	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1130	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1131	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1132	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1133	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1134	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1135	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1136	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1137	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1138	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1139	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1140	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1141	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1142	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1143	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1144	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1145	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1146	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1147	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1148	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1149	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1150	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1151	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1152	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1153	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1154	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1155	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1156	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1157	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1158	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1159	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1160	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1161	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1162	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1163	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1164	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1165	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1166	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1167	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1168	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1169	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1170	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1171	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1172	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1173	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1174	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1175	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1176	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1177	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1178	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1179	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1180	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1181	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1182	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1183	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1184	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1185	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1186	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1187	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1188	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1189	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1190	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1191	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1192	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1193	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1194	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1195	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1196	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1197	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1198	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1199	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1200	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1201	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1202	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1203	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1204	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1205	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1206	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1207	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1208	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1209	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1210	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1211	gn Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1212	gn Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1213	gn Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1214	gn Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1215	gn Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1216	gn Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1217	gn Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1218	gn Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1219	gn Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1220	gn Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1221	gn Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1222	gn Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1223	gn Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1224	gn Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1225	gn Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1226	gn Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1227	gn Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1228	gn Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1229	gn Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1230	gn Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1231	gn Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1232	gn Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1233	gn Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1234	gn Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gn Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1235	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1236	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1237	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1238	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1239	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1240	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1241	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1242	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1243	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1244	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1245	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1246	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1247	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1248	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1249	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595	1200	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1250	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598	1203	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1251	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602	1207	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1252	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604	1209	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1253	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606	1211	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1254	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608	1213	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1255	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609	1214	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1256	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612	1217	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1257	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613	1218	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1258	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502	1107	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1259	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503	1108	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1260	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504	1109	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1261	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505	1110	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1262	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506	1111	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1263	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508	1113	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1264	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509	1114	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1265	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511	1116	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1266	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513	1118	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1267	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749	1354	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1268	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750	1355	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1269	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751	1356	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1270	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753	1358	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1271	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754	1359	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1272	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755	1360	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1273	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756	1361	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1274	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758	1363	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1275	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521	1126	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1276	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523	1128	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1277	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524	1129	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1278	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526	1131	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1279	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528	1133	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1280	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529	1134	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1281	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530	1135	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1282	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776	1381	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1283	gn Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778	1383	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1284	gn Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780	1385	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1285	gn Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781	1386	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1286	gn Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782	1387	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1287	gn Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783	1388	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1288	gn Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784	1389	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1289	gn Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785	1390	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1290	gn Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786	1391	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1291	gn Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788	1393	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1292	gn Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791	1396	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1293	gn Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793	1398	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1294	gn Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792	1397	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1295	gn Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794	1399	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1296	gn Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795	1400	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1297	gn Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796	1401	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1298	gn Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797	1402	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1299	gn Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775	1380	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1300	gn Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655	1260	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1301	gn Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625	1230	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1302	gn Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681	1286	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1303	gn Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670	1275	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1304	gn Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536	1141	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1305	gn Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543	1148	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423
1306	gn Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567	1172	gn Fabrus HerceptinLC	818	1423

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1307	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565	1170	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1308	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662	1267	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1309	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663	1268	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1310	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699	1304	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1311	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701	1306	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1312	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709	1314	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1313	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708	1313	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1314	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650	1255	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1315	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653	1258	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1316	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724	1329	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1317	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721	1326	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1318	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727	1332	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1319	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762	1367	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1320	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766	1371	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1321	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460	1065	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1322	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467	1072	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1323	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461	1066	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1324	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475	1080	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1325	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480	1085	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1326	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486	1091	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1327	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800	1405	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1328	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542	1147	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1329	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496	1101	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1330	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799	1404	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1331	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734	1339	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1332	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740	1345	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1333	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535	1140	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1334	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515	1120	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1335	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540	1145	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1336	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639	1244	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1337	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570	1175	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1338	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706	1311	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1339	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548	1153	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1340	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552	1157	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1341	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584	1189	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1342	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571	1176	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1343	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692	1297	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1344	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576	1181	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1345	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
1346	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
1347	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
1348	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
1349	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L14_IGKJ1*01	821	1426
1350	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
1351	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
1352	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
1353	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L23_IGKJ1*01	824	1429
1354	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1355	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
1356	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
1357	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A17_IGKJ1*01	807	1412
1358	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1359	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A23_IGKJ1*01	810	1415
1360	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A27_IGKJ3*01	813	1418
1361	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L2_IGKJ1*01	822	1427
1362	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L6_IGKJ1*01	829	1434
1363	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L25_IGKJ1*01	825	1430
1364	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus B3_IGKJ1*01	817	1422
1365	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus B2_IGKJ1*01	815	1420
1366	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A26_IGKJ1*01	811	1416
1367	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A14_IGKJ1*01	806	1411
1368	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L9_IGKJ2*01	831	1436
1369	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1370	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus B2_IGKJ3*01	816	1421
1371	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1372	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus RituxanLC	835	1440
1373	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus L22_IGKJ3*01	823	1428
1374	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600	1205	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1375	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
1376	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
1377	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
1378	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1379	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L14_IGKJ1*01	821	1426
1380	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
1381	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
1382	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
1383	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L23_IGKJ1*01	824	1429
1384	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
1385	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
1386	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
1387	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A17_IGKJ1*01	807	1412
1388	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1389	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A23_IGKJ1*01	810	1415
1390	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A27_IGKJ3*01	813	1418
1391	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L2_IGKJ1*01	822	1427
1392	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L6_IGKJ1*01	829	1434
1393	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L25_IGKJ1*01	825	1430
1394	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus B3_IGKJ1*01	817	1422
1395	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus B2_IGKJ1*01	815	1420
1396	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A26_IGKJ1*01	811	1416
1397	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A14_IGKJ1*01	806	1411
1398	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L9_IGKJ2*01	831	1436
1399	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1400	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus B2_IGKJ3*01	816	1421
1401	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1402	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus RituxanLC	835	1440

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1403	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus L22_IGKJ3*01	823	1428
1404	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747	1352	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1405	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
1406	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
1407	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
1408	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
1409	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L14_IGKJ1*01	821	1426
1410	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
1411	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
1412	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
1413	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L23_IGKJ1*01	824	1429
1414	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
1415	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
1416	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
1417	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A17_IGKJ1*01	807	1412
1418	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1419	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A23_IGKJ1*01	810	1415
1420	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A27_IGKJ3*01	813	1418
1421	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L2_IGKJ1*01	822	1427
1422	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L6_IGKJ1*01	829	1434
1423	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L25_IGKJ1*01	825	1430
1424	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus B3_IGKJ1*01	817	1422
1425	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus B2_IGKJ1*01	815	1420
1426	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A26_IGKJ1*01	811	1416
1427	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A14_IGKJ1*01	806	1411
1428	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L9_IGKJ2*01	831	1436
1429	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1430	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus B2_IGKJ3*01	816	1421
1431	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1432	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus RituxanLC	835	1440
1433	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus L22_IGKJ3*01	823	1428
1434	gnl Fabrus RituxanHC	453	1058	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423
1435	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus O12_IGKJ1*01	833	1438
1436	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus O18_IGKJ1*01	834	1439
1437	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809	1414
1438	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814	1419
1439	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L14_IGKJ1*01	821	1426
1440	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827	1432
1441	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828	1433
1442	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L8_IGKJ1*01	830	1435
1443	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L23_IGKJ1*01	824	1429
1444	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819	1424
1445	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820	1425
1446	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus O1_IGKJ1*01	832	1437
1447	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A17_IGKJ1*01	807	1412
1448	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808	1413
1449	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A23_IGKJ1*01	810	1415
1450	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A27_IGKJ3*01	813	1418
1451	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L2_IGKJ1*01	822	1427
1452	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L6_IGKJ1*01	829	1434
1453	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L25_IGKJ1*01	825	1430
1454	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus B3_IGKJ1*01	817	1422
1455	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus B2_IGKJ1*01	815	1420
1456	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A26_IGKJ1*01	811	1416
1457	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A14_IGKJ1*01	806	1411

10

20

30

40

テーブル 17 は典型的な対ライブラリ核酸						
	重鎖	RS	NO RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1458	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L9_IGKJ2*01	831	1436
1459	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812	1417
1460	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus B2_IGKJ3*01	816	1421
1461	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826	1431
1462	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus RituxanLC	835	1440
1463	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus L22_IGKJ3*01	823	1428
1464	gnl Fabrus HerceptinHC	452	1057	gnl Fabrus HerceptinLC	818	1423

10

テーブル 17 は典型的な対ライブラリの例を追加表示します。各行はライブラリの異なる遺伝子座を表示します。

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
	名前	配列番号	名前	配列番号	配列番号
1	VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ1*01	2070	O12_IGKJ1*01	833	1438
2	VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ1*01	2071	O12_IGKJ1*01	833	1438
3	VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ1*01	2072	O12_IGKJ1*01	833	1438
4	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ1*01	2073	O12_IGKJ1*01	833	1438
5	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ1*01	2074	O12_IGKJ1*01	833	1438
6	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ1*01	2075	O12_IGKJ1*01	833	1438
7	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ1*01	2076	O12_IGKJ1*01	833	1438
8	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ1*01	2077	O12_IGKJ1*01	833	1438
9	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ1*01	2078	O12_IGKJ1*01	833	1438
10	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ1*01	2079	O12_IGKJ1*01	833	1438
11	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ1*01	2080	O12_IGKJ1*01	833	1438
12	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ1*01	2081	O12_IGKJ1*01	833	1438
13	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ1*01	2082	O12_IGKJ1*01	833	1438
14	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ1*01	2083	O12_IGKJ1*01	833	1438
15	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ1*01	2084	O12_IGKJ1*01	833	1438
16	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ1*01	2085	O12_IGKJ1*01	833	1438
17	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ1*01	2086	O12_IGKJ1*01	833	1438
18	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ1*01	2087	O12_IGKJ1*01	833	1438
19	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ1*01	2088	O12_IGKJ1*01	833	1438
20	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ1*01	2089	O12_IGKJ1*01	833	1438
21	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ1*01	2090	O12_IGKJ1*01	833	1438
22	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ1*01	2091	O12_IGKJ1*01	833	1438
23	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ1*01	2092	O12_IGKJ1*01	833	1438
24	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ1*01	2093	O12_IGKJ1*01	833	1438
25	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ1*01	2094	O12_IGKJ1*01	833	1438
26	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ1*01	2095	O12_IGKJ1*01	833	1438

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
27	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ1*01	2096	O12_IGKJ1*01	833	1438
28	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ1*01	2097	O12_IGKJ1*01	833	1438
29	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ1*01	2098	O12_IGKJ1*01	833	1438
30	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ1*01	2099	O12_IGKJ1*01	833	1438
31	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ1*01	2100	O12_IGKJ1*01	833	1438
32	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ1*01	2101	O12_IGKJ1*01	833	1438
33	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ1*01	2102	O12_IGKJ1*01	833	1438
34	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ1*01	2103	O12_IGKJ1*01	833	1438
35	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ1*01	2104	O12_IGKJ1*01	833	1438
36	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ1*01	2105	O12_IGKJ1*01	833	1438
37	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ1*01	2106	O12_IGKJ1*01	833	1438
38	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ1*01	2107	O12_IGKJ1*01	833	1438
39	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ1*01	2108	O12_IGKJ1*01	833	1438
40	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ1*01	2109	O12_IGKJ1*01	833	1438
41	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ1*01	2110	O12_IGKJ1*01	833	1438
42	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ1*01	2111	O12_IGKJ1*01	833	1438
43	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ1*01	2112	O12_IGKJ1*01	833	1438
44	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ1*01	2113	O12_IGKJ1*01	833	1438
45	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ1*01	2114	O12_IGKJ1*01	833	1438
46	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ1*01	2115	O12_IGKJ1*01	833	1438
47	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ1*01	2116	O12_IGKJ1*01	833	1438
48	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ1*01	2117	O12_IGKJ1*01	833	1438
49	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ1*01	2127	O12_IGKJ1*01	833	1438
50	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ1*01	2128	O12_IGKJ1*01	833	1438
51	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ1*01	2129	O12_IGKJ1*01	833	1438
52	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ1*01	2130	O12_IGKJ1*01	833	1438
53	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ1*01	2131	O12_IGKJ1*01	833	1438
54	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ1*01	2132	O12_IGKJ1*01	833	1438
55	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ1*01	2133	O12_IGKJ1*01	833	1438
56	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ1*01	2134	O12_IGKJ1*01	833	1438
57	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ1*01	2135	O12_IGKJ1*01	833	1438
58	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ1*01	2136	O12_IGKJ1*01	833	1438
59	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ1*01	2137	O12_IGKJ1*01	833	1438
60	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ1*01	2138	O12_IGKJ1*01	833	1438
61	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ1*01	2139	O12_IGKJ1*01	833	1438
62	VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ1*01	2140	O12_IGKJ1*01	833	1438
63	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ1*01	2141	O12_IGKJ1*01	833	1438
64	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ1*01	2142	O12_IGKJ1*01	833	1438
65	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ1*01	2143	O12_IGKJ1*01	833	1438
66	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ1*01	2144	O12_IGKJ1*01	833	1438
67	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ1*01	2145	O12_IGKJ1*01	833	1438
68	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ1*01	2146	O12_IGKJ1*01	833	1438
69	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ1*01	2147	O12_IGKJ1*01	833	1438
70	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ1*01	2148	O12_IGKJ1*01	833	1438
71	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ1*01	2149	O12_IGKJ1*01	833	1438
72	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ1*01	2150	O12_IGKJ1*01	833	1438
73	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ1*01	2151	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
74	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ1*01	2152	O12_IGKJ1*01	833	1438
75	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ1*01	2153	O12_IGKJ1*01	833	1438
76	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ1*01	2154	O12_IGKJ1*01	833	1438
77	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ1*01	2155	O12_IGKJ1*01	833	1438
78	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ1*01	2156	O12_IGKJ1*01	833	1438
79	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ1*01	2157	O12_IGKJ1*01	833	1438
80	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ1*01	2158	O12_IGKJ1*01	833	1438
81	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ1*01	2159	O12_IGKJ1*01	833	1438
82	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ1*01	2160	O12_IGKJ1*01	833	1438
83	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ1*01	2161	O12_IGKJ1*01	833	1438
84	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ1*01	2162	O12_IGKJ1*01	833	1438
85	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ1*01	2163	O12_IGKJ1*01	833	1438
86	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ1*01	2164	O12_IGKJ1*01	833	1438
87	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ1*01	2165	O12_IGKJ1*01	833	1438
88	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ1*01	2166	O12_IGKJ1*01	833	1438
89	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ1*01	2167	O12_IGKJ1*01	833	1438
90	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ1*01	2168	O12_IGKJ1*01	833	1438
91	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ1*01	2169	O12_IGKJ1*01	833	1438
92	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ1*01	2170	O12_IGKJ1*01	833	1438
93	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ1*01	2171	O12_IGKJ1*01	833	1438
94	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ1*01	2172	O12_IGKJ1*01	833	1438
95	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ1*01	2173	O12_IGKJ1*01	833	1438
96	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ1*01	2174	O12_IGKJ1*01	833	1438
97	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ1*01	2118	O12_IGKJ1*01	833	1438
98	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2119	O12_IGKJ1*01	833	1438
99	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2120	O12_IGKJ1*01	833	1438
100	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2121	O12_IGKJ1*01	833	1438
101	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2122	O12_IGKJ1*01	833	1438
102	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2123	O12_IGKJ1*01	833	1438
103	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ1*01	2124	O12_IGKJ1*01	833	1438
104	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01	2125	O12_IGKJ1*01	833	1438
105	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ1*01	2126	O12_IGKJ1*01	833	1438
106	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2175	O12_IGKJ1*01	833	1438
107	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2176	O12_IGKJ1*01	833	1438
108	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01_B	2177	O12_IGKJ1*01	833	1438
109	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2178	O12_IGKJ1*01	833	1438
110	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2179	O12_IGKJ1*01	833	1438
111	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01_B	2180	O12_IGKJ1*01	833	1438
112	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2181	O12_IGKJ1*01	833	1438
113	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ1*01	2182	O12_IGKJ1*01	833	1438
114	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01_B	2183	O12_IGKJ1*01	833	1438
115	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ1*01	2184	O12_IGKJ1*01	833	1438
116	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ2*01	2185	O12_IGKJ1*01	833	1438
117	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ2*01	2186	O12_IGKJ1*01	833	1438
118	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ2*01	2187	O12_IGKJ1*01	833	1438
119	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ2*01	2188	O12_IGKJ1*01	833	1438
120	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ2*01	2189	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
121	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ2*01	2190	O12_IGKJ1*01	833	1438
122	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ2*01	2191	O12_IGKJ1*01	833	1438
123	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ2*01	2192	O12_IGKJ1*01	833	1438
124	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ2*01	2193	O12_IGKJ1*01	833	1438
125	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ2*01	2194	O12_IGKJ1*01	833	1438
126	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ2*01	2195	O12_IGKJ1*01	833	1438
127	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ2*01	2196	O12_IGKJ1*01	833	1438
128	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ2*01	2197	O12_IGKJ1*01	833	1438
129	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ2*01	2198	O12_IGKJ1*01	833	1438
130	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ2*01	2199	O12_IGKJ1*01	833	1438
131	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ2*01	2200	O12_IGKJ1*01	833	1438
132	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ2*01	2201	O12_IGKJ1*01	833	1438
133	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ2*01	2202	O12_IGKJ1*01	833	1438
134	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ2*01	2203	O12_IGKJ1*01	833	1438
135	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ2*01	2204	O12_IGKJ1*01	833	1438
136	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ2*01	2205	O12_IGKJ1*01	833	1438
137	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ2*01	2206	O12_IGKJ1*01	833	1438
138	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ2*01	2207	O12_IGKJ1*01	833	1438
139	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ2*01	2208	O12_IGKJ1*01	833	1438
140	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ2*01	2209	O12_IGKJ1*01	833	1438
141	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ2*01	2210	O12_IGKJ1*01	833	1438
142	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ2*01	2211	O12_IGKJ1*01	833	1438
143	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ2*01	2212	O12_IGKJ1*01	833	1438
144	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ2*01	2213	O12_IGKJ1*01	833	1438
145	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ2*01	2214	O12_IGKJ1*01	833	1438
146	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ2*01	2215	O12_IGKJ1*01	833	1438
147	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ2*01	2216	O12_IGKJ1*01	833	1438
148	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ2*01	2217	O12_IGKJ1*01	833	1438
149	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ2*01	2218	O12_IGKJ1*01	833	1438
150	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ2*01	2219	O12_IGKJ1*01	833	1438
151	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ2*01	2220	O12_IGKJ1*01	833	1438
152	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ2*01	2221	O12_IGKJ1*01	833	1438
153	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ2*01	2222	O12_IGKJ1*01	833	1438
154	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ2*01	2223	O12_IGKJ1*01	833	1438
155	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ2*01	2224	O12_IGKJ1*01	833	1438
156	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ2*01	2225	O12_IGKJ1*01	833	1438
157	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ2*01	2226	O12_IGKJ1*01	833	1438
158	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ2*01	2227	O12_IGKJ1*01	833	1438
159	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ2*01	2228	O12_IGKJ1*01	833	1438
160	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ2*01	2229	O12_IGKJ1*01	833	1438
161	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ2*01	2230	O12_IGKJ1*01	833	1438
162	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ2*01	2231	O12_IGKJ1*01	833	1438
163	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ2*01	2232	O12_IGKJ1*01	833	1438
164	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ2*01	2242	O12_IGKJ1*01	833	1438
165	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ2*01	2243	O12_IGKJ1*01	833	1438
166	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ2*01	2244	O12_IGKJ1*01	833	1438
167	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ2*01	2245	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
168	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ2*01	2246	O12_IGKJ1*01	833	1438
169	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ2*01	2247	O12_IGKJ1*01	833	1438
170	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ2*01	2248	O12_IGKJ1*01	833	1438
171	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ2*01	2249	O12_IGKJ1*01	833	1438
172	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ2*01	2250	O12_IGKJ1*01	833	1438
173	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ2*01	2251	O12_IGKJ1*01	833	1438
174	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ2*01	2252	O12_IGKJ1*01	833	1438
175	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ2*01	2253	O12_IGKJ1*01	833	1438
176	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ2*01_B	2254	O12_IGKJ1*01	833	1438
177	VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ2*01	2255	O12_IGKJ1*01	833	1438
178	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ2*01	2256	O12_IGKJ1*01	833	1438
179	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ2*01	2257	O12_IGKJ1*01	833	1438
180	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ2*01	2258	O12_IGKJ1*01	833	1438
181	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ2*01	2259	O12_IGKJ1*01	833	1438
182	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ2*01	2260	O12_IGKJ1*01	833	1438
183	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ2*01	2261	O12_IGKJ1*01	833	1438
184	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ2*01	2262	O12_IGKJ1*01	833	1438
185	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ2*01	2263	O12_IGKJ1*01	833	1438
186	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ2*01	2264	O12_IGKJ1*01	833	1438
187	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ2*01	2265	O12_IGKJ1*01	833	1438
188	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ2*01	2266	O12_IGKJ1*01	833	1438
189	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ2*01	2267	O12_IGKJ1*01	833	1438
190	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ2*01	2268	O12_IGKJ1*01	833	1438
191	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ2*01	2269	O12_IGKJ1*01	833	1438
192	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ2*01	2270	O12_IGKJ1*01	833	1438
193	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ2*01	2271	O12_IGKJ1*01	833	1438
194	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ2*01	2272	O12_IGKJ1*01	833	1438
195	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ2*01	2273	O12_IGKJ1*01	833	1438
196	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ2*01	2274	O12_IGKJ1*01	833	1438
197	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ2*01	2275	O12_IGKJ1*01	833	1438
198	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ2*01	2276	O12_IGKJ1*01	833	1438
199	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ2*01	2277	O12_IGKJ1*01	833	1438
200	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ2*01	2278	O12_IGKJ1*01	833	1438
201	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ2*01	2279	O12_IGKJ1*01	833	1438
202	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ2*01	2280	O12_IGKJ1*01	833	1438
203	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ2*01	2281	O12_IGKJ1*01	833	1438
204	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ2*01	2282	O12_IGKJ1*01	833	1438
205	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ2*01	2283	O12_IGKJ1*01	833	1438
206	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ2*01	2284	O12_IGKJ1*01	833	1438
207	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ2*01	2285	O12_IGKJ1*01	833	1438
208	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ2*01	2286	O12_IGKJ1*01	833	1438
209	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ2*01	2287	O12_IGKJ1*01	833	1438
210	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ2*01	2288	O12_IGKJ1*01	833	1438
211	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ2*01	2289	O12_IGKJ1*01	833	1438
212	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ2*01	2233	O12_IGKJ1*01	833	1438
213	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2234	O12_IGKJ1*01	833	1438
214	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2235	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
215	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ2*01	2236	O12_IGKJ1*01	833	1438
216	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01	2237	O12_IGKJ1*01	833	1438
217	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ2*01	2238	O12_IGKJ1*01	833	1438
218	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ2*01	2239	O12_IGKJ1*01	833	1438
219	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ2*01	2240	O12_IGKJ1*01	833	1438
220	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ2*01	2241	O12_IGKJ1*01	833	1438
221	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2290	O12_IGKJ1*01	833	1438
222	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2291	O12_IGKJ1*01	833	1438
223	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01_B	2292	O12_IGKJ1*01	833	1438
224	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2293	O12_IGKJ1*01	833	1438
225	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2294	O12_IGKJ1*01	833	1438
226	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01_B	2295	O12_IGKJ1*01	833	1438
227	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2296	O12_IGKJ1*01	833	1438
228	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ2*01	2297	O12_IGKJ1*01	833	1438
229	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2298	O12_IGKJ1*01	833	1438
230	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ2*01	2299	O12_IGKJ1*01	833	1438
231	VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ3*01	2300	O12_IGKJ1*01	833	1438
232	VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ3*01	2301	O12_IGKJ1*01	833	1438
233	VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ3*01	2302	O12_IGKJ1*01	833	1438
234	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ3*01	2303	O12_IGKJ1*01	833	1438
235	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ3*01	2304	O12_IGKJ1*01	833	1438
236	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ3*01	2305	O12_IGKJ1*01	833	1438
237	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ3*01	2306	O12_IGKJ1*01	833	1438
238	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ3*01	2307	O12_IGKJ1*01	833	1438
239	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ3*01	2308	O12_IGKJ1*01	833	1438
240	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ3*01	2309	O12_IGKJ1*01	833	1438
241	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ3*01	2310	O12_IGKJ1*01	833	1438
242	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ3*01	2311	O12_IGKJ1*01	833	1438
243	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ3*01	2312	O12_IGKJ1*01	833	1438
244	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ3*01	2313	O12_IGKJ1*01	833	1438
245	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ3*01	2314	O12_IGKJ1*01	833	1438
246	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ3*01	2315	O12_IGKJ1*01	833	1438
247	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ3*01	2316	O12_IGKJ1*01	833	1438
248	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ3*01	2317	O12_IGKJ1*01	833	1438
249	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ3*01	2318	O12_IGKJ1*01	833	1438
250	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ3*01	2319	O12_IGKJ1*01	833	1438
251	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ3*01	2320	O12_IGKJ1*01	833	1438
252	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ3*01	2321	O12_IGKJ1*01	833	1438
253	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ3*01	2322	O12_IGKJ1*01	833	1438
254	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ3*01	2323	O12_IGKJ1*01	833	1438
255	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ3*01	2324	O12_IGKJ1*01	833	1438
256	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ3*01	2325	O12_IGKJ1*01	833	1438
257	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ3*01	2326	O12_IGKJ1*01	833	1438
258	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ3*01	2327	O12_IGKJ1*01	833	1438
259	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ3*01	2328	O12_IGKJ1*01	833	1438
260	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ3*01	2329	O12_IGKJ1*01	833	1438
261	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ3*01	2330	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
262	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >2_IGHJ3*01	2331	O12_IGKJ1*01	833	1438
263	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3_IGHJ3*01	2332	O12_IGKJ1*01	833	1438
264	VH3-23_IGHD4-17*01 >2_IGHJ3*01	2333	O12_IGKJ1*01	833	1438
265	VH3-23_IGHD4-17*01 >3_IGHJ3*01	2334	O12_IGKJ1*01	833	1438
266	VH3-23_IGHD4-23*01 >2_IGHJ3*01	2335	O12_IGKJ1*01	833	1438
267	VH3-23_IGHD4-23*01 >3_IGHJ3*01	2336	O12_IGKJ1*01	833	1438
268	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1_IGHJ3*01	2337	O12_IGKJ1*01	833	1438
269	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2_IGHJ3*01	2338	O12_IGKJ1*01	833	1438
270	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3_IGHJ3*01	2339	O12_IGKJ1*01	833	1438
271	VH3-23_IGHD5-12*01 >1_IGHJ3*01	2340	O12_IGKJ1*01	833	1438
272	VH3-23_IGHD5-12*01 >3_IGHJ3*01	2341	O12_IGKJ1*01	833	1438
273	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ3*01	2342	O12_IGKJ1*01	833	1438
274	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ3*01	2343	O12_IGKJ1*01	833	1438
275	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ3*01	2344	O12_IGKJ1*01	833	1438
276	VH3-23_IGHD5-24*01 >1_IGHJ3*01	2345	O12_IGKJ1*01	833	1438
277	VH3-23_IGHD5-24*01 >3_IGHJ3*01	2346	O12_IGKJ1*01	833	1438
278	VH3-23_IGHD6-6*01 >1_IGHJ3*01	2347	O12_IGKJ1*01	833	1438
279	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ3*01	2357	O12_IGKJ1*01	833	1438
280	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ3*01	2358	O12_IGKJ1*01	833	1438
281	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ3*01	2359	O12_IGKJ1*01	833	1438
282	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ3*01	2360	O12_IGKJ1*01	833	1438
283	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ3*01	2361	O12_IGKJ1*01	833	1438
284	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ3*01	2362	O12_IGKJ1*01	833	1438
285	VH3-23_IGHD1-14*01 >2'_IGHJ3*01	2363	O12_IGKJ1*01	833	1438
286	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ3*01	2364	O12_IGKJ1*01	833	1438
287	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ3*01	2365	O12_IGKJ1*01	833	1438
288	VH3-23_IGHD1-20*01 >2'_IGHJ3*01	2366	O12_IGKJ1*01	833	1438
289	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ3*01	2367	O12_IGKJ1*01	833	1438
290	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ3*01	2368	O12_IGKJ1*01	833	1438
291	VH3-23_IGHD1-26*01 >3'_IGHJ3*01	2369	O12_IGKJ1*01	833	1438
292	VH3-23_IGHD2-2*01 >1'_IGHJ3*01	2370	O12_IGKJ1*01	833	1438
293	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ3*01	2371	O12_IGKJ1*01	833	1438
294	VH3-23_IGHD2-8*01 >1'_IGHJ3*01	2372	O12_IGKJ1*01	833	1438
295	VH3-23_IGHD2-15*01 >1'_IGHJ3*01	2373	O12_IGKJ1*01	833	1438
296	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ3*01	2374	O12_IGKJ1*01	833	1438
297	VH3-23_IGHD2-21*01 >1'_IGHJ3*01	2375	O12_IGKJ1*01	833	1438
298	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ3*01	2376	O12_IGKJ1*01	833	1438
299	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ3*01	2377	O12_IGKJ1*01	833	1438
300	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ3*01	2378	O12_IGKJ1*01	833	1438
301	VH3-23_IGHD3-9*01 >1'_IGHJ3*01	2379	O12_IGKJ1*01	833	1438
302	VH3-23_IGHD3-9*01 >3'_IGHJ3*01	2380	O12_IGKJ1*01	833	1438
303	VH3-23_IGHD3-10*01 >1'_IGHJ3*01	2381	O12_IGKJ1*01	833	1438
304	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ3*01	2382	O12_IGKJ1*01	833	1438
305	VH3-23_IGHD3-16*01 >1'_IGHJ3*01	2383	O12_IGKJ1*01	833	1438
306	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ3*01	2384	O12_IGKJ1*01	833	1438
307	VH3-23_IGHD3-22*01 >1'_IGHJ3*01	2385	O12_IGKJ1*01	833	1438
308	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ3*01	2386	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
309	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ3*01	2387	O12_IGKJ1*01	833	1438
310	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ3*01	2388	O12_IGKJ1*01	833	1438
311	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ3*01	2389	O12_IGKJ1*01	833	1438
312	VH3-23_IGHD4-17*01 >1'_IGHJ3*01	2390	O12_IGKJ1*01	833	1438
313	VH3-23_IGHD4-17*01 >3'_IGHJ3*01	2391	O12_IGKJ1*01	833	1438
314	VH3-23_IGHD4-23*01 >1'_IGHJ3*01	2392	O12_IGKJ1*01	833	1438
315	VH3-23_IGHD4-23*01 >3'_IGHJ3*01	2393	O12_IGKJ1*01	833	1438
316	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ3*01	2394	O12_IGKJ1*01	833	1438
317	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ3*01	2395	O12_IGKJ1*01	833	1438
318	VH3-23_IGHD5-12*01 >1'_IGHJ3*01	2396	O12_IGKJ1*01	833	1438
319	VH3-23_IGHD5-12*01 >3'_IGHJ3*01	2397	O12_IGKJ1*01	833	1438
320	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ3*01	2398	O12_IGKJ1*01	833	1438
321	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ3*01	2399	O12_IGKJ1*01	833	1438
322	VH3-23_IGHD5-24*01 >1'_IGHJ3*01	2400	O12_IGKJ1*01	833	1438
323	VH3-23_IGHD5-24*01 >3'_IGHJ3*01	2401	O12_IGKJ1*01	833	1438
324	VH3-23_IGHD6-6*01 >1'_IGHJ3*01	2402	O12_IGKJ1*01	833	1438
325	VH3-23_IGHD6-6*01 >2'_IGHJ3*01	2403	O12_IGKJ1*01	833	1438
326	VH3-23_IGHD6-6*01 >3'_IGHJ3*01	2404	O12_IGKJ1*01	833	1438
327	VH3-23_IGHD6-6*01 >2'_IGHJ3*01	2348	O12_IGKJ1*01	833	1438
328	VH3-23_IGHD6-13*01 >1'_IGHJ3*01	2349	O12_IGKJ1*01	833	1438
329	VH3-23_IGHD6-13*01 >2'_IGHJ3*01	2350	O12_IGKJ1*01	833	1438
330	VH3-23_IGHD6-19*01 >1'_IGHJ3*01	2351	O12_IGKJ1*01	833	1438
331	VH3-23_IGHD6-19*01 >2'_IGHJ3*01	2352	O12_IGKJ1*01	833	1438
332	VH3-23_IGHD6-25*01 >1'_IGHJ3*01	2353	O12_IGKJ1*01	833	1438
333	VH3-23_IGHD6-25*01 >2'_IGHJ3*01	2354	O12_IGKJ1*01	833	1438
334	VH3-23_IGHD7-27*01 >1'_IGHJ3*01	2355	O12_IGKJ1*01	833	1438
335	VH3-23_IGHD7-27*01 >3'_IGHJ3*01	2356	O12_IGKJ1*01	833	1438
336	VH3-23_IGHD6-13*01 >1'_IGHJ3*01	2405	O12_IGKJ1*01	833	1438
337	VH3-23_IGHD6-13*01 >2'_IGHJ3*01	2406	O12_IGKJ1*01	833	1438
338	VH3-23_IGHD6-13*01 >1'_IGHJ6*01	2407	O12_IGKJ1*01	833	1438
339	VH3-23_IGHD6-19*01 >1'_IGHJ3*01	2408	O12_IGKJ1*01	833	1438
340	VH3-23_IGHD6-19*01 >2'_IGHJ3*01	2409	O12_IGKJ1*01	833	1438
341	VH3-23_IGHD6-19*01 >3'_IGHJ3*01	2410	O12_IGKJ1*01	833	1438
342	VH3-23_IGHD6-25*01 >1'_IGHJ3*01	2411	O12_IGKJ1*01	833	1438
343	VH3-23_IGHD6-25*01 >3'_IGHJ3*01	2412	O12_IGKJ1*01	833	1438
344	VH3-23_IGHD7-27*01 >1'_IGHJ3*01	2413	O12_IGKJ1*01	833	1438
345	VH3-23_IGHD7-27*01 >2'_IGHJ3*01	2414	O12_IGKJ1*01	833	1438
346	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ4*01	2415	O12_IGKJ1*01	833	1438
347	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ4*01	2416	O12_IGKJ1*01	833	1438
348	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ4*01	2417	O12_IGKJ1*01	833	1438
349	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ4*01	2418	O12_IGKJ1*01	833	1438
350	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ4*01	2419	O12_IGKJ1*01	833	1438
351	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ4*01	2420	O12_IGKJ1*01	833	1438
352	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ4*01	2421	O12_IGKJ1*01	833	1438
353	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ4*01	2422	O12_IGKJ1*01	833	1438
354	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ4*01	2423	O12_IGKJ1*01	833	1438
355	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ4*01	2424	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
356	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ4*01	2425	O12_IGKJ1*01	833	1438
357	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ4*01	2426	O12_IGKJ1*01	833	1438
358	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ4*01	2427	O12_IGKJ1*01	833	1438
359	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ4*01	2428	O12_IGKJ1*01	833	1438
360	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ4*01	2429	O12_IGKJ1*01	833	1438
361	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ4*01	2430	O12_IGKJ1*01	833	1438
362	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ4*01	2431	O12_IGKJ1*01	833	1438
363	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ4*01	2432	O12_IGKJ1*01	833	1438
364	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ4*01	2433	O12_IGKJ1*01	833	1438
365	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ4*01	2434	O12_IGKJ1*01	833	1438
366	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ4*01	2435	O12_IGKJ1*01	833	1438
367	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ4*01	2436	O12_IGKJ1*01	833	1438
368	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ4*01	2437	O12_IGKJ1*01	833	1438
369	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ4*01	2438	O12_IGKJ1*01	833	1438
370	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ4*01	2439	O12_IGKJ1*01	833	1438
371	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ4*01	2440	O12_IGKJ1*01	833	1438
372	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ4*01	2441	O12_IGKJ1*01	833	1438
373	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ4*01	2442	O12_IGKJ1*01	833	1438
374	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ4*01	2443	O12_IGKJ1*01	833	1438
375	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ4*01	2444	O12_IGKJ1*01	833	1438
376	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ4*01	2445	O12_IGKJ1*01	833	1438
377	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ4*01	2446	O12_IGKJ1*01	833	1438
378	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ4*01	2447	O12_IGKJ1*01	833	1438
379	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ4*01	2448	O12_IGKJ1*01	833	1438
380	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ4*01	2449	O12_IGKJ1*01	833	1438
381	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ4*01	2450	O12_IGKJ1*01	833	1438
382	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ4*01	2451	O12_IGKJ1*01	833	1438
383	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ4*01	2452	O12_IGKJ1*01	833	1438
384	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ4*01	2453	O12_IGKJ1*01	833	1438
385	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ4*01	2454	O12_IGKJ1*01	833	1438
386	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ4*01	2455	O12_IGKJ1*01	833	1438
387	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ4*01	2456	O12_IGKJ1*01	833	1438
388	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ4*01	2457	O12_IGKJ1*01	833	1438
389	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ4*01	2458	O12_IGKJ1*01	833	1438
390	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ4*01	2459	O12_IGKJ1*01	833	1438
391	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ4*01	2460	O12_IGKJ1*01	833	1438
392	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ4*01	2461	O12_IGKJ1*01	833	1438
393	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ4*01	2462	O12_IGKJ1*01	833	1438
394	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ4*01	2472	O12_IGKJ1*01	833	1438
395	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ4*01	2473	O12_IGKJ1*01	833	1438
396	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ4*01	2474	O12_IGKJ1*01	833	1438
397	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ4*01	2475	O12_IGKJ1*01	833	1438
398	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ4*01	2476	O12_IGKJ1*01	833	1438
399	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ4*01	2477	O12_IGKJ1*01	833	1438
400	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ4*01	2478	O12_IGKJ1*01	833	1438
401	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ4*01	2479	O12_IGKJ1*01	833	1438
402	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ4*01	2480	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
403	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ4*01	2481	O12_IGKJ1*01	833	1438
404	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ4*01	2482	O12_IGKJ1*01	833	1438
405	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ4*01	2483	O12_IGKJ1*01	833	1438
406	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ4*01_B	2484	O12_IGKJ1*01	833	1438
407	VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ4*01	2485	O12_IGKJ1*01	833	1438
408	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ4*01	2486	O12_IGKJ1*01	833	1438
409	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ4*01	2487	O12_IGKJ1*01	833	1438
410	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ4*01	2488	O12_IGKJ1*01	833	1438
411	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ4*01	2489	O12_IGKJ1*01	833	1438
412	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ4*01	2490	O12_IGKJ1*01	833	1438
413	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ4*01	2491	O12_IGKJ1*01	833	1438
414	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ4*01	2492	O12_IGKJ1*01	833	1438
415	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ4*01	2493	O12_IGKJ1*01	833	1438
416	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ4*01	2494	O12_IGKJ1*01	833	1438
417	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ4*01	2495	O12_IGKJ1*01	833	1438
418	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ4*01	2496	O12_IGKJ1*01	833	1438
419	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ4*01	2497	O12_IGKJ1*01	833	1438
420	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ4*01	2498	O12_IGKJ1*01	833	1438
421	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ4*01	2499	O12_IGKJ1*01	833	1438
422	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ4*01	2500	O12_IGKJ1*01	833	1438
423	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ4*01	2501	O12_IGKJ1*01	833	1438
424	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ4*01	2502	O12_IGKJ1*01	833	1438
425	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ4*01	2503	O12_IGKJ1*01	833	1438
426	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ4*01	2504	O12_IGKJ1*01	833	1438
427	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ4*01	2505	O12_IGKJ1*01	833	1438
428	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ4*01	2506	O12_IGKJ1*01	833	1438
429	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ4*01	2507	O12_IGKJ1*01	833	1438
430	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ4*01	2508	O12_IGKJ1*01	833	1438
431	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ4*01	2509	O12_IGKJ1*01	833	1438
432	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ4*01	2510	O12_IGKJ1*01	833	1438
433	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ4*01	2511	O12_IGKJ1*01	833	1438
434	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ4*01	2512	O12_IGKJ1*01	833	1438
435	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ4*01	2513	O12_IGKJ1*01	833	1438
436	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ4*01	2514	O12_IGKJ1*01	833	1438
437	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ4*01	2515	O12_IGKJ1*01	833	1438
438	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ4*01	2516	O12_IGKJ1*01	833	1438
439	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ4*01	2517	O12_IGKJ1*01	833	1438
440	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ4*01	2518	O12_IGKJ1*01	833	1438
441	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ4*01	2519	O12_IGKJ1*01	833	1438
442	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ4*01	2463	O12_IGKJ1*01	833	1438
443	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2464	O12_IGKJ1*01	833	1438
444	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2465	O12_IGKJ1*01	833	1438
445	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2466	O12_IGKJ1*01	833	1438
446	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2467	O12_IGKJ1*01	833	1438
447	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2468	O12_IGKJ1*01	833	1438
448	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ4*01	2469	O12_IGKJ1*01	833	1438
449	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2470	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
450	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ4*01	2471	O12_IGKJ1*01	833	1438
451	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2520	O12_IGKJ1*01	833	1438
452	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2521	O12_IGKJ1*01	833	1438
453	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01_B	2522	O12_IGKJ1*01	833	1438
454	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2523	O12_IGKJ1*01	833	1438
455	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2524	O12_IGKJ1*01	833	1438
456	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ4*01_B	2525	O12_IGKJ1*01	833	1438
457	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2526	O12_IGKJ1*01	833	1438
458	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ4*01	2527	O12_IGKJ1*01	833	1438
459	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2528	O12_IGKJ1*01	833	1438
460	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ4*01	2529	O12_IGKJ1*01	833	1438
461	VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ5*01	2530	O12_IGKJ1*01	833	1438
462	VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ5*01	2531	O12_IGKJ1*01	833	1438
463	VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ5*01	2532	O12_IGKJ1*01	833	1438
464	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ5*01	2533	O12_IGKJ1*01	833	1438
465	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ5*01	2534	O12_IGKJ1*01	833	1438
466	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ5*01	2535	O12_IGKJ1*01	833	1438
467	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ5*01	2536	O12_IGKJ1*01	833	1438
468	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ5*01	2537	O12_IGKJ1*01	833	1438
469	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ5*01	2538	O12_IGKJ1*01	833	1438
470	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ5*01	2539	O12_IGKJ1*01	833	1438
471	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ5*01	2540	O12_IGKJ1*01	833	1438
472	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ5*01	2541	O12_IGKJ1*01	833	1438
473	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ5*01	2542	O12_IGKJ1*01	833	1438
474	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ5*01	2543	O12_IGKJ1*01	833	1438
475	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ5*01	2544	O12_IGKJ1*01	833	1438
476	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ5*01	2545	O12_IGKJ1*01	833	1438
477	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ5*01	2546	O12_IGKJ1*01	833	1438
478	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ5*01	2547	O12_IGKJ1*01	833	1438
479	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ5*01	2548	O12_IGKJ1*01	833	1438
480	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ5*01	2549	O12_IGKJ1*01	833	1438
481	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ5*01	2550	O12_IGKJ1*01	833	1438
482	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ5*01	2551	O12_IGKJ1*01	833	1438
483	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ5*01	2552	O12_IGKJ1*01	833	1438
484	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ5*01	2553	O12_IGKJ1*01	833	1438
485	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ5*01	2554	O12_IGKJ1*01	833	1438
486	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ5*01	2555	O12_IGKJ1*01	833	1438
487	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ5*01	2556	O12_IGKJ1*01	833	1438
488	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ5*01	2557	O12_IGKJ1*01	833	1438
489	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ5*01	2558	O12_IGKJ1*01	833	1438
490	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ5*01	2559	O12_IGKJ1*01	833	1438
491	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ5*01	2560	O12_IGKJ1*01	833	1438
492	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ5*01	2561	O12_IGKJ1*01	833	1438
493	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ5*01	2562	O12_IGKJ1*01	833	1438
494	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ5*01	2563	O12_IGKJ1*01	833	1438
495	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ5*01	2564	O12_IGKJ1*01	833	1438
496	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ5*01	2565	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
497	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ5*01	2566	O12_IGKJ1*01	833	1438
498	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1_IGHJ5*01	2567	O12_IGKJ1*01	833	1438
499	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2_IGHJ5*01	2568	O12_IGKJ1*01	833	1438
500	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3_IGHJ5*01	2569	O12_IGKJ1*01	833	1438
501	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ5*01	2570	O12_IGKJ1*01	833	1438
502	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ5*01	2571	O12_IGKJ1*01	833	1438
503	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ5*01	2572	O12_IGKJ1*01	833	1438
504	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ5*01	2573	O12_IGKJ1*01	833	1438
505	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ5*01	2574	O12_IGKJ1*01	833	1438
506	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ5*01	2575	O12_IGKJ1*01	833	1438
507	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ5*01	2576	O12_IGKJ1*01	833	1438
508	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ5*01	2577	O12_IGKJ1*01	833	1438
509	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ5*01	2587	O12_IGKJ1*01	833	1438
510	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ5*01	2588	O12_IGKJ1*01	833	1438
511	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ5*01	2589	O12_IGKJ1*01	833	1438
512	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ5*01	2590	O12_IGKJ1*01	833	1438
513	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ5*01	2591	O12_IGKJ1*01	833	1438
514	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ5*01	2592	O12_IGKJ1*01	833	1438
515	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ5*01	2593	O12_IGKJ1*01	833	1438
516	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ5*01	2594	O12_IGKJ1*01	833	1438
517	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ5*01	2595	O12_IGKJ1*01	833	1438
518	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ5*01	2596	O12_IGKJ1*01	833	1438
519	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ5*01	2597	O12_IGKJ1*01	833	1438
520	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ5*01	2598	O12_IGKJ1*01	833	1438
521	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ5*01	2599	O12_IGKJ1*01	833	1438
522	VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ5*01	2600	O12_IGKJ1*01	833	1438
523	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ5*01	2601	O12_IGKJ1*01	833	1438
524	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ5*01	2602	O12_IGKJ1*01	833	1438
525	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ5*01	2603	O12_IGKJ1*01	833	1438
526	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ5*01	2604	O12_IGKJ1*01	833	1438
527	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ5*01	2605	O12_IGKJ1*01	833	1438
528	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ5*01	2606	O12_IGKJ1*01	833	1438
529	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ5*01	2607	O12_IGKJ1*01	833	1438
530	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ5*01	2608	O12_IGKJ1*01	833	1438
531	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ5*01	2609	O12_IGKJ1*01	833	1438
532	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ5*01	2610	O12_IGKJ1*01	833	1438
533	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ5*01	2611	O12_IGKJ1*01	833	1438
534	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ5*01	2612	O12_IGKJ1*01	833	1438
535	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ5*01	2613	O12_IGKJ1*01	833	1438
536	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ5*01	2614	O12_IGKJ1*01	833	1438
537	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ5*01	2615	O12_IGKJ1*01	833	1438
538	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2616	O12_IGKJ1*01	833	1438
539	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2617	O12_IGKJ1*01	833	1438
540	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2618	O12_IGKJ1*01	833	1438
541	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2619	O12_IGKJ1*01	833	1438
542	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ5*01	2620	O12_IGKJ1*01	833	1438
543	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ5*01	2621	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
544	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ5*01	2622	O12_IGKJ1*01	833	1438
545	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ5*01	2623	O12_IGKJ1*01	833	1438
546	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ5*01	2624	O12_IGKJ1*01	833	1438
547	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ5*01	2625	O12_IGKJ1*01	833	1438
548	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ5*01	2626	O12_IGKJ1*01	833	1438
549	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ5*01	2627	O12_IGKJ1*01	833	1438
550	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ5*01	2628	O12_IGKJ1*01	833	1438
551	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ5*01	2629	O12_IGKJ1*01	833	1438
552	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ5*01	2630	O12_IGKJ1*01	833	1438
553	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ5*01	2631	O12_IGKJ1*01	833	1438
554	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ5*01	2632	O12_IGKJ1*01	833	1438
555	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2633	O12_IGKJ1*01	833	1438
556	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ5*01	2634	O12_IGKJ1*01	833	1438
557	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2578	O12_IGKJ1*01	833	1438
558	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2579	O12_IGKJ1*01	833	1438
559	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2580	O12_IGKJ1*01	833	1438
560	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2581	O12_IGKJ1*01	833	1438
561	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2582	O12_IGKJ1*01	833	1438
562	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2583	O12_IGKJ1*01	833	1438
563	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ5*01	2584	O12_IGKJ1*01	833	1438
564	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2585	O12_IGKJ1*01	833	1438
565	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ5*01	2586	O12_IGKJ1*01	833	1438
566	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2635	O12_IGKJ1*01	833	1438
567	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2636	O12_IGKJ1*01	833	1438
568	VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ5*01	2637	O12_IGKJ1*01	833	1438
569	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2638	O12_IGKJ1*01	833	1438
570	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2639	O12_IGKJ1*01	833	1438
571	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01_B	2640	O12_IGKJ1*01	833	1438
572	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2641	O12_IGKJ1*01	833	1438
573	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ5*01	2642	O12_IGKJ1*01	833	1438
574	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2643	O12_IGKJ1*01	833	1438
575	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ5*01	2644	O12_IGKJ1*01	833	1438
576	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	O12_IGKJ1*01	833	1438
577	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2646	O12_IGKJ1*01	833	1438
578	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2647	O12_IGKJ1*01	833	1438
579	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2648	O12_IGKJ1*01	833	1438
580	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2649	O12_IGKJ1*01	833	1438
581	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2650	O12_IGKJ1*01	833	1438
582	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2651	O12_IGKJ1*01	833	1438
583	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2652	O12_IGKJ1*01	833	1438
584	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2653	O12_IGKJ1*01	833	1438
585	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2654	O12_IGKJ1*01	833	1438
586	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ6*01	2655	O12_IGKJ1*01	833	1438
587	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01	2656	O12_IGKJ1*01	833	1438
588	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2657	O12_IGKJ1*01	833	1438
589	VH3-23_IGHD2-8*01>2'_IGHJ6*01	2658	O12_IGKJ1*01	833	1438
590	VH3-23_IGHD2-8*01>3'_IGHJ6*01	2659	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
591	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	O12_IGKJ1*01	833	1438
592	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	O12_IGKJ1*01	833	1438
593	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	O12_IGKJ1*01	833	1438
594	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	O12_IGKJ1*01	833	1438
595	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	O12_IGKJ1*01	833	1438
596	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	O12_IGKJ1*01	833	1438
597	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	O12_IGKJ1*01	833	1438
598	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	O12_IGKJ1*01	833	1438
599	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	O12_IGKJ1*01	833	1438
600	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	O12_IGKJ1*01	833	1438
601	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	O12_IGKJ1*01	833	1438
602	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	O12_IGKJ1*01	833	1438
603	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	O12_IGKJ1*01	833	1438
604	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	O12_IGKJ1*01	833	1438
605	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >2_IGHJ6*01	2674	O12_IGKJ1*01	833	1438
606	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3_IGHJ6*01	2675	O12_IGKJ1*01	833	1438
607	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >2_IGHJ6*01	2676	O12_IGKJ1*01	833	1438
608	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3_IGHJ6*01	2677	O12_IGKJ1*01	833	1438
609	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	O12_IGKJ1*01	833	1438
610	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	O12_IGKJ1*01	833	1438
611	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	O12_IGKJ1*01	833	1438
612	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	O12_IGKJ1*01	833	1438
613	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1_IGHJ6*01	2682	O12_IGKJ1*01	833	1438
614	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2_IGHJ6*01	2683	O12_IGKJ1*01	833	1438
615	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3_IGHJ6*01	2684	O12_IGKJ1*01	833	1438
616	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	O12_IGKJ1*01	833	1438
617	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	O12_IGKJ1*01	833	1438
618	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ6*01	2687	O12_IGKJ1*01	833	1438
619	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ6*01	2688	O12_IGKJ1*01	833	1438
620	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ6*01	2689	O12_IGKJ1*01	833	1438
621	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	O12_IGKJ1*01	833	1438
622	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	O12_IGKJ1*01	833	1438
623	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	O12_IGKJ1*01	833	1438
624	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ6*01	2693	O12_IGKJ1*01	833	1438
625	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	O12_IGKJ1*01	833	1438
626	VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1'_IGHJ6*01	2743	O12_IGKJ1*01	833	1438
627	VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3'_IGHJ6*01	2744	O12_IGKJ1*01	833	1438
628	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	O12_IGKJ1*01	833	1438
629	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	O12_IGKJ1*01	833	1438
630	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	O12_IGKJ1*01	833	1438
631	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	O12_IGKJ1*01	833	1438
632	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	O12_IGKJ1*01	833	1438
633	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	O12_IGKJ1*01	833	1438
634	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	O12_IGKJ1*01	833	1438
635	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	O12_IGKJ1*01	833	1438
636	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	O12_IGKJ1*01	833	1438
637	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
638	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	O12_IGKJ1*01	833	1438
639	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	O12_IGKJ1*01	833	1438
640	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	O12_IGKJ1*01	833	1438
641	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	O12_IGKJ1*01	833	1438
642	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	O12_IGKJ1*01	833	1438
643	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	O12_IGKJ1*01	833	1438
644	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	O12_IGKJ1*01	833	1438
645	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	O12_IGKJ1*01	833	1438
646	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01_B	2715	O12_IGKJ1*01	833	1438
647	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	O12_IGKJ1*01	833	1438
648	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	O12_IGKJ1*01	833	1438
649	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	O12_IGKJ1*01	833	1438
650	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	O12_IGKJ1*01	833	1438
651	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	O12_IGKJ1*01	833	1438
652	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	O12_IGKJ1*01	833	1438
653	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	O12_IGKJ1*01	833	1438
654	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	O12_IGKJ1*01	833	1438
655	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	O12_IGKJ1*01	833	1438
656	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	O12_IGKJ1*01	833	1438
657	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	O12_IGKJ1*01	833	1438
658	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	O12_IGKJ1*01	833	1438
659	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	O12_IGKJ1*01	833	1438
660	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	O12_IGKJ1*01	833	1438
661	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	O12_IGKJ1*01	833	1438
662	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ6*01	2731	O12_IGKJ1*01	833	1438
663	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2732	O12_IGKJ1*01	833	1438
664	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ6*01	2733	O12_IGKJ1*01	833	1438
665	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2734	O12_IGKJ1*01	833	1438
666	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	O12_IGKJ1*01	833	1438
667	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	O12_IGKJ1*01	833	1438
668	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	O12_IGKJ1*01	833	1438
669	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	O12_IGKJ1*01	833	1438
670	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2739	O12_IGKJ1*01	833	1438
671	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2740	O12_IGKJ1*01	833	1438
672	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	O12_IGKJ1*01	833	1438
673	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	O12_IGKJ1*01	833	1438
674	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2743	O12_IGKJ1*01	833	1438
675	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2744	O12_IGKJ1*01	833	1438
676	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	O12_IGKJ1*01	833	1438
677	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	O12_IGKJ1*01	833	1438
678	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	O12_IGKJ1*01	833	1438
679	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	O12_IGKJ1*01	833	1438
680	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	O12_IGKJ1*01	833	1438
681	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ6*01	2750	O12_IGKJ1*01	833	1438
682	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ6*01	2751	O12_IGKJ1*01	833	1438
683	VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ6*01	2752	O12_IGKJ1*01	833	1438
684	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ6*01	2753	O12_IGKJ1*01	833	1438

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
685	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ6*01	2754	O12_IGKJ1*01	833	1438
686	VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ6*01	2755	O12_IGKJ1*01	833	1438
687	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ6*01	2756	O12_IGKJ1*01	833	1438
688	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ6*01	2757	O12_IGKJ1*01	833	1438
689	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ6*01	2758	O12_IGKJ1*01	833	1438
690	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ6*01	2759	O12_IGKJ1*01	833	1438
691	VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ1*01	2070	O18_IGKJ1*01	834	1439
692	VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ1*01	2071	O18_IGKJ1*01	834	1439
693	VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ1*01	2072	O18_IGKJ1*01	834	1439
694	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ1*01	2073	O18_IGKJ1*01	834	1439
695	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ1*01	2074	O18_IGKJ1*01	834	1439
696	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ1*01	2075	O18_IGKJ1*01	834	1439
697	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ1*01	2076	O18_IGKJ1*01	834	1439
698	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ1*01	2077	O18_IGKJ1*01	834	1439
699	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ1*01	2078	O18_IGKJ1*01	834	1439
700	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ1*01	2079	O18_IGKJ1*01	834	1439
701	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ1*01	2080	O18_IGKJ1*01	834	1439
702	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ1*01	2081	O18_IGKJ1*01	834	1439
703	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ1*01	2082	O18_IGKJ1*01	834	1439
704	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ1*01	2083	O18_IGKJ1*01	834	1439
705	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ1*01	2084	O18_IGKJ1*01	834	1439
706	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ1*01	2085	O18_IGKJ1*01	834	1439
707	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ1*01	2086	O18_IGKJ1*01	834	1439
708	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ1*01	2087	O18_IGKJ1*01	834	1439
709	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ1*01	2088	O18_IGKJ1*01	834	1439
710	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ1*01	2089	O18_IGKJ1*01	834	1439
711	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ1*01	2090	O18_IGKJ1*01	834	1439
712	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ1*01	2091	O18_IGKJ1*01	834	1439
713	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ1*01	2092	O18_IGKJ1*01	834	1439
714	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ1*01	2093	O18_IGKJ1*01	834	1439
715	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ1*01	2094	O18_IGKJ1*01	834	1439
716	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ1*01	2095	O18_IGKJ1*01	834	1439
717	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ1*01	2096	O18_IGKJ1*01	834	1439
718	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ1*01	2097	O18_IGKJ1*01	834	1439
719	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ1*01	2098	O18_IGKJ1*01	834	1439
720	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ1*01	2099	O18_IGKJ1*01	834	1439
721	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ1*01	2100	O18_IGKJ1*01	834	1439
722	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ1*01	2101	O18_IGKJ1*01	834	1439
723	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ1*01	2102	O18_IGKJ1*01	834	1439
724	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ1*01	2103	O18_IGKJ1*01	834	1439
725	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ1*01	2104	O18_IGKJ1*01	834	1439
726	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ1*01	2105	O18_IGKJ1*01	834	1439
727	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ1*01	2106	O18_IGKJ1*01	834	1439
728	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ1*01	2107	O18_IGKJ1*01	834	1439
729	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ1*01	2108	O18_IGKJ1*01	834	1439
730	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ1*01	2109	O18_IGKJ1*01	834	1439
731	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ1*01	2110	O18_IGKJ1*01	834	1439

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
732	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ1*01	2111	O18_IGKJ1*01	834	1439
733	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ1*01	2112	O18_IGKJ1*01	834	1439
734	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ1*01	2113	O18_IGKJ1*01	834	1439
735	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ1*01	2114	O18_IGKJ1*01	834	1439
736	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ1*01	2115	O18_IGKJ1*01	834	1439
737	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ1*01	2116	O18_IGKJ1*01	834	1439
738	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ1*01	2117	O18_IGKJ1*01	834	1439
739	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ1*01	2127	O18_IGKJ1*01	834	1439
740	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ1*01	2128	O18_IGKJ1*01	834	1439
741	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ1*01	2129	O18_IGKJ1*01	834	1439
742	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ1*01	2130	O18_IGKJ1*01	834	1439
743	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ1*01	2131	O18_IGKJ1*01	834	1439
744	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ1*01	2132	O18_IGKJ1*01	834	1439
745	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ1*01	2133	O18_IGKJ1*01	834	1439
746	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ1*01	2134	O18_IGKJ1*01	834	1439
747	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ1*01	2135	O18_IGKJ1*01	834	1439
748	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ1*01	2136	O18_IGKJ1*01	834	1439
749	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ1*01	2137	O18_IGKJ1*01	834	1439
750	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ1*01	2138	O18_IGKJ1*01	834	1439
751	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ1*01	2139	O18_IGKJ1*01	834	1439
752	VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ1*01	2140	O18_IGKJ1*01	834	1439
753	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ1*01	2141	O18_IGKJ1*01	834	1439
754	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ1*01	2142	O18_IGKJ1*01	834	1439
755	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ1*01	2143	O18_IGKJ1*01	834	1439
756	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ1*01	2144	O18_IGKJ1*01	834	1439
757	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ1*01	2145	O18_IGKJ1*01	834	1439
758	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ1*01	2146	O18_IGKJ1*01	834	1439
759	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ1*01	2147	O18_IGKJ1*01	834	1439
760	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ1*01	2148	O18_IGKJ1*01	834	1439
761	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ1*01	2149	O18_IGKJ1*01	834	1439
762	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ1*01	2150	O18_IGKJ1*01	834	1439
763	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ1*01	2151	O18_IGKJ1*01	834	1439
764	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ1*01	2152	O18_IGKJ1*01	834	1439
765	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ1*01	2153	O18_IGKJ1*01	834	1439
766	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ1*01	2154	O18_IGKJ1*01	834	1439
767	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ1*01	2155	O18_IGKJ1*01	834	1439
768	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ1*01	2156	O18_IGKJ1*01	834	1439
769	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ1*01	2157	O18_IGKJ1*01	834	1439
770	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ1*01	2158	O18_IGKJ1*01	834	1439
771	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ1*01	2159	O18_IGKJ1*01	834	1439
772	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ1*01	2160	O18_IGKJ1*01	834	1439
773	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ1*01	2161	O18_IGKJ1*01	834	1439
774	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ1*01	2162	O18_IGKJ1*01	834	1439
775	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ1*01	2163	O18_IGKJ1*01	834	1439
776	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ1*01	2164	O18_IGKJ1*01	834	1439
777	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ1*01	2165	O18_IGKJ1*01	834	1439
778	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ1*01	2166	O18_IGKJ1*01	834	1439

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
779	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ1*01	2167	O18_IGKJ1*01	834	1439
780	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ1*01	2168	O18_IGKJ1*01	834	1439
781	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ1*01	2169	O18_IGKJ1*01	834	1439
782	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ1*01	2170	O18_IGKJ1*01	834	1439
783	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ1*01	2171	O18_IGKJ1*01	834	1439
784	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ1*01	2172	O18_IGKJ1*01	834	1439
785	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ1*01	2173	O18_IGKJ1*01	834	1439
786	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ1*01	2174	O18_IGKJ1*01	834	1439
787	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ6*01	2758	O18_IGKJ1*01	834	1439
788	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ6*01	2695	O18_IGKJ1*01	834	1439
789	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ6*01	2696	O18_IGKJ1*01	834	1439
790	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ6*01	2697	O18_IGKJ1*01	834	1439
791	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ6*01	2698	O18_IGKJ1*01	834	1439
792	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ6*01	2699	O18_IGKJ1*01	834	1439
793	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ6*01	2700	O18_IGKJ1*01	834	1439
794	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ6*01	2701	O18_IGKJ1*01	834	1439
795	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ6*01	2750	O18_IGKJ1*01	834	1439
796	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ6*01	2751	O18_IGKJ1*01	834	1439
797	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ6*01_B	2695	O18_IGKJ1*01	834	1439
798	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ6*01	2753	O18_IGKJ1*01	834	1439
799	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ6*01	2754	O18_IGKJ1*01	834	1439
800	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ6*01_B	2698	O18_IGKJ1*01	834	1439
801	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ6*01	2756	O18_IGKJ1*01	834	1439
802	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ6*01	2757	O18_IGKJ1*01	834	1439
803	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ6*01	2758	O18_IGKJ1*01	834	1439
804	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ6*01	2759	O18_IGKJ1*01	834	1439
805	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ6*01	2758	A20_IGKJ1*01	809	1414
806	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ6*01	2695	A20_IGKJ1*01	809	1414
807	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ6*01	2696	A20_IGKJ1*01	809	1414
808	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ6*01	2697	A20_IGKJ1*01	809	1414
809	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ6*01	2698	A20_IGKJ1*01	809	1414
810	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ6*01	2699	A20_IGKJ1*01	809	1414
811	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ6*01	2700	A20_IGKJ1*01	809	1414
812	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ6*01	2701	A20_IGKJ1*01	809	1414
813	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ6*01	2750	A20_IGKJ1*01	809	1414
814	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ6*01	2751	A20_IGKJ1*01	809	1414
815	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ6*01_B	2695	A20_IGKJ1*01	809	1414
816	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ6*01	2753	A20_IGKJ1*01	809	1414
817	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ6*01	2754	A20_IGKJ1*01	809	1414
818	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ6*01_B	2698	A20_IGKJ1*01	809	1414
819	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ6*01	2756	A20_IGKJ1*01	809	1414
820	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ6*01	2757	A20_IGKJ1*01	809	1414
821	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ6*01	2758	A20_IGKJ1*01	809	1414
822	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ6*01	2759	A20_IGKJ1*01	809	1414
823	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	L11_IGKJ1*01	819	1424
824	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2646	L11_IGKJ1*01	819	1424
825	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2647	L11_IGKJ1*01	819	1424

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
826	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ6*01	2648	L11_IGKJ1*01	819	1424
827	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ6*01	2649	L11_IGKJ1*01	819	1424
828	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ6*01	2650	L11_IGKJ1*01	819	1424
829	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ6*01	2651	L11_IGKJ1*01	819	1424
830	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ6*01	2652	L11_IGKJ1*01	819	1424
831	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ6*01	2653	L11_IGKJ1*01	819	1424
832	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01	2654	L11_IGKJ1*01	819	1424
833	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ6*01	2655	L11_IGKJ1*01	819	1424
834	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	L11_IGKJ1*01	819	1424
835	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	L11_IGKJ1*01	819	1424
836	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	L11_IGKJ1*01	819	1424
837	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	L11_IGKJ1*01	819	1424
838	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	L11_IGKJ1*01	819	1424
839	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	L11_IGKJ1*01	819	1424
840	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	L11_IGKJ1*01	819	1424
841	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	L11_IGKJ1*01	819	1424
842	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	L11_IGKJ1*01	819	1424
843	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	L11_IGKJ1*01	819	1424
844	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	L11_IGKJ1*01	819	1424
845	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	L11_IGKJ1*01	819	1424
846	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	L11_IGKJ1*01	819	1424
847	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	L11_IGKJ1*01	819	1424
848	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	L11_IGKJ1*01	819	1424
849	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	L11_IGKJ1*01	819	1424
850	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	L11_IGKJ1*01	819	1424
851	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	L11_IGKJ1*01	819	1424
852	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ6*01	2674	L11_IGKJ1*01	819	1424
853	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ6*01	2675	L11_IGKJ1*01	819	1424
854	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ6*01	2676	L11_IGKJ1*01	819	1424
855	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ6*01	2677	L11_IGKJ1*01	819	1424
856	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	L11_IGKJ1*01	819	1424
857	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	L11_IGKJ1*01	819	1424
858	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	L11_IGKJ1*01	819	1424
859	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	L11_IGKJ1*01	819	1424
860	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ6*01	2682	L11_IGKJ1*01	819	1424
861	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ6*01	2683	L11_IGKJ1*01	819	1424
862	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ6*01	2684	L11_IGKJ1*01	819	1424
863	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	L11_IGKJ1*01	819	1424
864	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	L11_IGKJ1*01	819	1424
865	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ6*01	2687	L11_IGKJ1*01	819	1424
866	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ6*01	2688	L11_IGKJ1*01	819	1424
867	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ6*01	2689	L11_IGKJ1*01	819	1424
868	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	L11_IGKJ1*01	819	1424
869	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	L11_IGKJ1*01	819	1424
870	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	L11_IGKJ1*01	819	1424
871	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	L11_IGKJ1*01	819	1424
872	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	L11_IGKJ1*01	819	1424

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
873	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	L11_IGKJ1*01	819	1424
874	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	L11_IGKJ1*01	819	1424
875	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	L11_IGKJ1*01	819	1424
876	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	L11_IGKJ1*01	819	1424
877	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	L11_IGKJ1*01	819	1424
878	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	L11_IGKJ1*01	819	1424
879	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	L11_IGKJ1*01	819	1424
880	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	L11_IGKJ1*01	819	1424
881	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	L11_IGKJ1*01	819	1424
882	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	L11_IGKJ1*01	819	1424
883	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	L11_IGKJ1*01	819	1424
884	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01_B	2715	L11_IGKJ1*01	819	1424
885	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	L11_IGKJ1*01	819	1424
886	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	L11_IGKJ1*01	819	1424
887	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	L11_IGKJ1*01	819	1424
888	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	L11_IGKJ1*01	819	1424
889	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	L11_IGKJ1*01	819	1424
890	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	L11_IGKJ1*01	819	1424
891	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	L11_IGKJ1*01	819	1424
892	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	L11_IGKJ1*01	819	1424
893	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	L11_IGKJ1*01	819	1424
894	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	L11_IGKJ1*01	819	1424
895	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	L11_IGKJ1*01	819	1424
896	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	L11_IGKJ1*01	819	1424
897	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	L11_IGKJ1*01	819	1424
898	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	L11_IGKJ1*01	819	1424
899	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	L11_IGKJ1*01	819	1424
900	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ6*01	2731	L11_IGKJ1*01	819	1424
901	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2732	L11_IGKJ1*01	819	1424
902	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ6*01	2733	L11_IGKJ1*01	819	1424
903	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2734	L11_IGKJ1*01	819	1424
904	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	L11_IGKJ1*01	819	1424
905	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	L11_IGKJ1*01	819	1424
906	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	L11_IGKJ1*01	819	1424
907	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	L11_IGKJ1*01	819	1424
908	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2739	L11_IGKJ1*01	819	1424
909	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2740	L11_IGKJ1*01	819	1424
910	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	L11_IGKJ1*01	819	1424
911	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	L11_IGKJ1*01	819	1424
912	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2743	L11_IGKJ1*01	819	1424
913	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2744	L11_IGKJ1*01	819	1424
914	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	L11_IGKJ1*01	819	1424
915	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	L11_IGKJ1*01	819	1424
916	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	L11_IGKJ1*01	819	1424
917	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	L11_IGKJ1*01	819	1424
918	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	L11_IGKJ1*01	819	1424
919	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	L12_IGKJ1*01	820	1425

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
920	VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ6*01	2646	L12_IGKJ1*01	820	1425
921	VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ6*01	2647	L12_IGKJ1*01	820	1425
922	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ6*01	2648	L12_IGKJ1*01	820	1425
923	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ6*01	2649	L12_IGKJ1*01	820	1425
924	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ6*01	2650	L12_IGKJ1*01	820	1425
925	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ6*01	2651	L12_IGKJ1*01	820	1425
926	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ6*01	2652	L12_IGKJ1*01	820	1425
927	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ6*01	2653	L12_IGKJ1*01	820	1425
928	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01	2654	L12_IGKJ1*01	820	1425
929	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ6*01	2655	L12_IGKJ1*01	820	1425
930	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	L12_IGKJ1*01	820	1425
931	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	L12_IGKJ1*01	820	1425
932	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	L12_IGKJ1*01	820	1425
933	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	L12_IGKJ1*01	820	1425
934	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	L12_IGKJ1*01	820	1425
935	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	L12_IGKJ1*01	820	1425
936	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	L12_IGKJ1*01	820	1425
937	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	L12_IGKJ1*01	820	1425
938	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	L12_IGKJ1*01	820	1425
939	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	L12_IGKJ1*01	820	1425
940	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	L12_IGKJ1*01	820	1425
941	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	L12_IGKJ1*01	820	1425
942	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	L12_IGKJ1*01	820	1425
943	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	L12_IGKJ1*01	820	1425
944	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	L12_IGKJ1*01	820	1425
945	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	L12_IGKJ1*01	820	1425
946	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	L12_IGKJ1*01	820	1425
947	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	L12_IGKJ1*01	820	1425
948	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ6*01	2674	L12_IGKJ1*01	820	1425
949	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ6*01	2675	L12_IGKJ1*01	820	1425
950	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ6*01	2676	L12_IGKJ1*01	820	1425
951	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ6*01	2677	L12_IGKJ1*01	820	1425
952	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	L12_IGKJ1*01	820	1425
953	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	L12_IGKJ1*01	820	1425
954	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	L12_IGKJ1*01	820	1425
955	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	L12_IGKJ1*01	820	1425
956	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ6*01	2682	L12_IGKJ1*01	820	1425
957	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ6*01	2683	L12_IGKJ1*01	820	1425
958	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ6*01	2684	L12_IGKJ1*01	820	1425
959	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	L12_IGKJ1*01	820	1425
960	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	L12_IGKJ1*01	820	1425
961	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ6*01	2687	L12_IGKJ1*01	820	1425
962	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ6*01	2688	L12_IGKJ1*01	820	1425
963	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ6*01	2689	L12_IGKJ1*01	820	1425
964	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	L12_IGKJ1*01	820	1425
965	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	L12_IGKJ1*01	820	1425
966	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	L12_IGKJ1*01	820	1425

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
967	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	L12_IGKJ1*01	820	1425
968	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	L12_IGKJ1*01	820	1425
969	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	L12_IGKJ1*01	820	1425
970	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	L12_IGKJ1*01	820	1425
971	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	L12_IGKJ1*01	820	1425
972	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	L12_IGKJ1*01	820	1425
973	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	L12_IGKJ1*01	820	1425
974	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	L12_IGKJ1*01	820	1425
975	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	L12_IGKJ1*01	820	1425
976	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	L12_IGKJ1*01	820	1425
977	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	L12_IGKJ1*01	820	1425
978	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	L12_IGKJ1*01	820	1425
979	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	L12_IGKJ1*01	820	1425
980	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01_B	2715	L12_IGKJ1*01	820	1425
981	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	L12_IGKJ1*01	820	1425
982	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	L12_IGKJ1*01	820	1425
983	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	L12_IGKJ1*01	820	1425
984	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	L12_IGKJ1*01	820	1425
985	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	L12_IGKJ1*01	820	1425
986	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	L12_IGKJ1*01	820	1425
987	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	L12_IGKJ1*01	820	1425
988	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	L12_IGKJ1*01	820	1425
989	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	L12_IGKJ1*01	820	1425
990	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	L12_IGKJ1*01	820	1425
991	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	L12_IGKJ1*01	820	1425
992	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	L12_IGKJ1*01	820	1425
993	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	L12_IGKJ1*01	820	1425
994	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	L12_IGKJ1*01	820	1425
995	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	L12_IGKJ1*01	820	1425
996	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2731	L12_IGKJ1*01	820	1425
997	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2732	L12_IGKJ1*01	820	1425
998	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2733	L12_IGKJ1*01	820	1425
999	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2734	L12_IGKJ1*01	820	1425
1000	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	L12_IGKJ1*01	820	1425
1001	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	L12_IGKJ1*01	820	1425
1002	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	L12_IGKJ1*01	820	1425
1003	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	L12_IGKJ1*01	820	1425
1004	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2739	L12_IGKJ1*01	820	1425
1005	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2740	L12_IGKJ1*01	820	1425
1006	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	L12_IGKJ1*01	820	1425
1007	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	L12_IGKJ1*01	820	1425
1008	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2743	L12_IGKJ1*01	820	1425
1009	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2744	L12_IGKJ1*01	820	1425
1010	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	L12_IGKJ1*01	820	1425
1011	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	L12_IGKJ1*01	820	1425
1012	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	L12_IGKJ1*01	820	1425
1013	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	L12_IGKJ1*01	820	1425

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1014	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	L12_IGKJ1*01	820	1425
1015	VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ6*01	2645	O1_IGKJ1*01	832	1437
1016	VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ6*01	2646	O1_IGKJ1*01	832	1437
1017	VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ6*01	2647	O1_IGKJ1*01	832	1437
1018	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ6*01	2648	O1_IGKJ1*01	832	1437
1019	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ6*01	2649	O1_IGKJ1*01	832	1437
1020	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ6*01	2650	O1_IGKJ1*01	832	1437
1021	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ6*01	2651	O1_IGKJ1*01	832	1437
1022	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ6*01	2652	O1_IGKJ1*01	832	1437
1023	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ6*01	2653	O1_IGKJ1*01	832	1437
1024	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01	2654	O1_IGKJ1*01	832	1437
1025	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ6*01	2655	O1_IGKJ1*01	832	1437
1026	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	O1_IGKJ1*01	832	1437
1027	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	O1_IGKJ1*01	832	1437
1028	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	O1_IGKJ1*01	832	1437
1029	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	O1_IGKJ1*01	832	1437
1030	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	O1_IGKJ1*01	832	1437
1031	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	O1_IGKJ1*01	832	1437
1032	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	O1_IGKJ1*01	832	1437
1033	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	O1_IGKJ1*01	832	1437
1034	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	O1_IGKJ1*01	832	1437
1035	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	O1_IGKJ1*01	832	1437
1036	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	O1_IGKJ1*01	832	1437
1037	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	O1_IGKJ1*01	832	1437
1038	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	O1_IGKJ1*01	832	1437
1039	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	O1_IGKJ1*01	832	1437
1040	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	O1_IGKJ1*01	832	1437
1041	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	O1_IGKJ1*01	832	1437
1042	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	O1_IGKJ1*01	832	1437
1043	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	O1_IGKJ1*01	832	1437
1044	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >2_IGHJ6*01	2674	O1_IGKJ1*01	832	1437
1045	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3_IGHJ6*01	2675	O1_IGKJ1*01	832	1437
1046	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >2_IGHJ6*01	2676	O1_IGKJ1*01	832	1437
1047	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3_IGHJ6*01	2677	O1_IGKJ1*01	832	1437
1048	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	O1_IGKJ1*01	832	1437
1049	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	O1_IGKJ1*01	832	1437
1050	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	O1_IGKJ1*01	832	1437
1051	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	O1_IGKJ1*01	832	1437
1052	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1_IGHJ6*01	2682	O1_IGKJ1*01	832	1437
1053	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2_IGHJ6*01	2683	O1_IGKJ1*01	832	1437
1054	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3_IGHJ6*01	2684	O1_IGKJ1*01	832	1437
1055	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	O1_IGKJ1*01	832	1437
1056	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	O1_IGKJ1*01	832	1437
1057	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ6*01	2687	O1_IGKJ1*01	832	1437
1058	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ6*01	2688	O1_IGKJ1*01	832	1437
1059	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ6*01	2689	O1_IGKJ1*01	832	1437
1060	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	O1_IGKJ1*01	832	1437

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1061	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2691	O1_IGKJ1*01	832	1437
1062	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2692	O1_IGKJ1*01	832	1437
1063	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	O1_IGKJ1*01	832	1437
1064	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	O1_IGKJ1*01	832	1437
1065	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	O1_IGKJ1*01	832	1437
1066	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	O1_IGKJ1*01	832	1437
1067	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	O1_IGKJ1*01	832	1437
1068	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	O1_IGKJ1*01	832	1437
1069	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	O1_IGKJ1*01	832	1437
1070	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	O1_IGKJ1*01	832	1437
1071	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	O1_IGKJ1*01	832	1437
1072	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	O1_IGKJ1*01	832	1437
1073	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	O1_IGKJ1*01	832	1437
1074	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	O1_IGKJ1*01	832	1437
1075	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	O1_IGKJ1*01	832	1437
1076	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01_B	2715	O1_IGKJ1*01	832	1437
1077	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	O1_IGKJ1*01	832	1437
1078	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	O1_IGKJ1*01	832	1437
1079	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	O1_IGKJ1*01	832	1437
1080	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	O1_IGKJ1*01	832	1437
1081	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	O1_IGKJ1*01	832	1437
1082	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	O1_IGKJ1*01	832	1437
1083	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	O1_IGKJ1*01	832	1437
1084	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	O1_IGKJ1*01	832	1437
1085	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	O1_IGKJ1*01	832	1437
1086	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	O1_IGKJ1*01	832	1437
1087	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	O1_IGKJ1*01	832	1437
1088	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	O1_IGKJ1*01	832	1437
1089	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	O1_IGKJ1*01	832	1437
1090	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	O1_IGKJ1*01	832	1437
1091	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	O1_IGKJ1*01	832	1437
1092	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2731	O1_IGKJ1*01	832	1437
1093	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2732	O1_IGKJ1*01	832	1437
1094	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2733	O1_IGKJ1*01	832	1437
1095	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2734	O1_IGKJ1*01	832	1437
1096	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	O1_IGKJ1*01	832	1437
1097	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	O1_IGKJ1*01	832	1437
1098	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	O1_IGKJ1*01	832	1437
1099	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	O1_IGKJ1*01	832	1437
1100	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2739	O1_IGKJ1*01	832	1437
1101	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2740	O1_IGKJ1*01	832	1437
1102	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	O1_IGKJ1*01	832	1437
1103	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	O1_IGKJ1*01	832	1437
1104	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2743	O1_IGKJ1*01	832	1437
1105	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2744	O1_IGKJ1*01	832	1437
1106	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	O1_IGKJ1*01	832	1437
1107	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	O1_IGKJ1*01	832	1437

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1108	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	O1_IGKJ1*01	832	1437
1109	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	O1_IGKJ1*01	832	1437
1110	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	O1_IGKJ1*01	832	1437
1111	VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ5*01	2530	A2_IGKJ1*01	808	1413
1112	VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ5*01	2531	A2_IGKJ1*01	808	1413
1113	VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ5*01	2532	A2_IGKJ1*01	808	1413
1114	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ5*01	2533	A2_IGKJ1*01	808	1413
1115	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ5*01	2534	A2_IGKJ1*01	808	1413
1116	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ5*01	2535	A2_IGKJ1*01	808	1413
1117	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ5*01	2536	A2_IGKJ1*01	808	1413
1118	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ5*01	2537	A2_IGKJ1*01	808	1413
1119	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ5*01	2538	A2_IGKJ1*01	808	1413
1120	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ5*01	2539	A2_IGKJ1*01	808	1413
1121	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ5*01	2540	A2_IGKJ1*01	808	1413
1122	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ5*01	2541	A2_IGKJ1*01	808	1413
1123	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ5*01	2542	A2_IGKJ1*01	808	1413
1124	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ5*01	2543	A2_IGKJ1*01	808	1413
1125	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ5*01	2544	A2_IGKJ1*01	808	1413
1126	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ5*01	2545	A2_IGKJ1*01	808	1413
1127	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ5*01	2546	A2_IGKJ1*01	808	1413
1128	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ5*01	2547	A2_IGKJ1*01	808	1413
1129	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ5*01	2548	A2_IGKJ1*01	808	1413
1130	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ5*01	2549	A2_IGKJ1*01	808	1413
1131	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ5*01	2550	A2_IGKJ1*01	808	1413
1132	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ5*01	2551	A2_IGKJ1*01	808	1413
1133	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ5*01	2552	A2_IGKJ1*01	808	1413
1134	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ5*01	2553	A2_IGKJ1*01	808	1413
1135	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ5*01	2554	A2_IGKJ1*01	808	1413
1136	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ5*01	2555	A2_IGKJ1*01	808	1413
1137	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ5*01	2556	A2_IGKJ1*01	808	1413
1138	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ5*01	2557	A2_IGKJ1*01	808	1413
1139	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ5*01	2558	A2_IGKJ1*01	808	1413
1140	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ5*01	2559	A2_IGKJ1*01	808	1413
1141	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ5*01	2560	A2_IGKJ1*01	808	1413
1142	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ5*01	2561	A2_IGKJ1*01	808	1413
1143	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ5*01	2562	A2_IGKJ1*01	808	1413
1144	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ5*01	2563	A2_IGKJ1*01	808	1413
1145	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ5*01	2564	A2_IGKJ1*01	808	1413
1146	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ5*01	2565	A2_IGKJ1*01	808	1413
1147	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ5*01	2566	A2_IGKJ1*01	808	1413
1148	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ5*01	2567	A2_IGKJ1*01	808	1413
1149	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ5*01	2568	A2_IGKJ1*01	808	1413
1150	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ5*01	2569	A2_IGKJ1*01	808	1413
1151	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ5*01	2570	A2_IGKJ1*01	808	1413
1152	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ5*01	2571	A2_IGKJ1*01	808	1413
1153	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ5*01	2572	A2_IGKJ1*01	808	1413
1154	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ5*01	2573	A2_IGKJ1*01	808	1413

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1155	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ5*01	2574	A2_IGKJ1*01	808	1413
1156	VH3-23_IGHD5-24*01 >1_IGHJ5*01	2575	A2_IGKJ1*01	808	1413
1157	VH3-23_IGHD5-24*01 >3_IGHJ5*01	2576	A2_IGKJ1*01	808	1413
1158	VH3-23_IGHD6-6*01 >1_IGHJ5*01	2577	A2_IGKJ1*01	808	1413
1159	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ5*01	2587	A2_IGKJ1*01	808	1413
1160	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ5*01	2588	A2_IGKJ1*01	808	1413
1161	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ5*01	2589	A2_IGKJ1*01	808	1413
1162	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ5*01	2590	A2_IGKJ1*01	808	1413
1163	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ5*01	2591	A2_IGKJ1*01	808	1413
1164	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ5*01	2592	A2_IGKJ1*01	808	1413
1165	VH3-23_IGHD1-14*01 >2'_IGHJ5*01	2593	A2_IGKJ1*01	808	1413
1166	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ5*01	2594	A2_IGKJ1*01	808	1413
1167	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ5*01	2595	A2_IGKJ1*01	808	1413
1168	VH3-23_IGHD1-20*01 >2'_IGHJ5*01	2596	A2_IGKJ1*01	808	1413
1169	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ5*01	2597	A2_IGKJ1*01	808	1413
1170	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ5*01	2598	A2_IGKJ1*01	808	1413
1171	VH3-23_IGHD1-26*01 >3'_IGHJ5*01	2599	A2_IGKJ1*01	808	1413
1172	VH3-23_IGHD2-2*01 >1'_IGHJ5*01	2600	A2_IGKJ1*01	808	1413
1173	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ5*01	2601	A2_IGKJ1*01	808	1413
1174	VH3-23_IGHD2-8*01 >1'_IGHJ5*01	2602	A2_IGKJ1*01	808	1413
1175	VH3-23_IGHD2-15*01 >1'_IGHJ5*01	2603	A2_IGKJ1*01	808	1413
1176	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ5*01	2604	A2_IGKJ1*01	808	1413
1177	VH3-23_IGHD2-21*01 >1'_IGHJ5*01	2605	A2_IGKJ1*01	808	1413
1178	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ5*01	2606	A2_IGKJ1*01	808	1413
1179	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ5*01	2607	A2_IGKJ1*01	808	1413
1180	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ5*01	2608	A2_IGKJ1*01	808	1413
1181	VH3-23_IGHD3-9*01 >1'_IGHJ5*01	2609	A2_IGKJ1*01	808	1413
1182	VH3-23_IGHD3-9*01 >3'_IGHJ5*01	2610	A2_IGKJ1*01	808	1413
1183	VH3-23_IGHD3-10*01 >1'_IGHJ5*01	2611	A2_IGKJ1*01	808	1413
1184	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ5*01	2612	A2_IGKJ1*01	808	1413
1185	VH3-23_IGHD3-16*01 >1'_IGHJ5*01	2613	A2_IGKJ1*01	808	1413
1186	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ5*01	2614	A2_IGKJ1*01	808	1413
1187	VH3-23_IGHD3-22*01 >1'_IGHJ5*01	2615	A2_IGKJ1*01	808	1413
1188	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2616	A2_IGKJ1*01	808	1413
1189	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2617	A2_IGKJ1*01	808	1413
1190	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2618	A2_IGKJ1*01	808	1413
1191	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2619	A2_IGKJ1*01	808	1413
1192	VH3-23_IGHD4-17*01 >1'_IGHJ5*01	2620	A2_IGKJ1*01	808	1413
1193	VH3-23_IGHD4-17*01 >3'_IGHJ5*01	2621	A2_IGKJ1*01	808	1413
1194	VH3-23_IGHD4-23*01 >1'_IGHJ5*01	2622	A2_IGKJ1*01	808	1413
1195	VH3-23_IGHD4-23*01 >3'_IGHJ5*01	2623	A2_IGKJ1*01	808	1413
1196	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ5*01	2624	A2_IGKJ1*01	808	1413
1197	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ5*01	2625	A2_IGKJ1*01	808	1413
1198	VH3-23_IGHD5-12*01 >1'_IGHJ5*01	2626	A2_IGKJ1*01	808	1413
1199	VH3-23_IGHD5-12*01 >3'_IGHJ5*01	2627	A2_IGKJ1*01	808	1413
1200	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ5*01	2628	A2_IGKJ1*01	808	1413
1201	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ5*01	2629	A2_IGKJ1*01	808	1413

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1202	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ5*01	2630	A2_IGKJ1*01	808	1413
1203	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ5*01	2631	A2_IGKJ1*01	808	1413
1204	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ5*01	2632	A2_IGKJ1*01	808	1413
1205	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2633	A2_IGKJ1*01	808	1413
1206	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ5*01	2634	A2_IGKJ1*01	808	1413
1207	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	L2_IGKJ1*01	822	1427
1208	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2646	L2_IGKJ1*01	822	1427
1209	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2647	L2_IGKJ1*01	822	1427
1210	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2648	L2_IGKJ1*01	822	1427
1211	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2649	L2_IGKJ1*01	822	1427
1212	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2650	L2_IGKJ1*01	822	1427
1213	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2651	L2_IGKJ1*01	822	1427
1214	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2652	L2_IGKJ1*01	822	1427
1215	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2653	L2_IGKJ1*01	822	1427
1216	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2654	L2_IGKJ1*01	822	1427
1217	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ6*01	2655	L2_IGKJ1*01	822	1427
1218	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01	2656	L2_IGKJ1*01	822	1427
1219	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2657	L2_IGKJ1*01	822	1427
1220	VH3-23_IGHD2-8*01>2'_IGHJ6*01	2658	L2_IGKJ1*01	822	1427
1221	VH3-23_IGHD2-8*01>3'_IGHJ6*01	2659	L2_IGKJ1*01	822	1427
1222	VH3-23_IGHD2-15*01>2'_IGHJ6*01	2660	L2_IGKJ1*01	822	1427
1223	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2661	L2_IGKJ1*01	822	1427
1224	VH3-23_IGHD2-21*01>2'_IGHJ6*01	2662	L2_IGKJ1*01	822	1427
1225	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2663	L2_IGKJ1*01	822	1427
1226	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2664	L2_IGKJ1*01	822	1427
1227	VH3-23_IGHD3-3*01>2'_IGHJ6*01	2665	L2_IGKJ1*01	822	1427
1228	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2666	L2_IGKJ1*01	822	1427
1229	VH3-23_IGHD3-9*01>2'_IGHJ6*01	2667	L2_IGKJ1*01	822	1427
1230	VH3-23_IGHD3-10*01>2'_IGHJ6*01	2668	L2_IGKJ1*01	822	1427
1231	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2669	L2_IGKJ1*01	822	1427
1232	VH3-23_IGHD3-16*01>2'_IGHJ6*01	2670	L2_IGKJ1*01	822	1427
1233	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2671	L2_IGKJ1*01	822	1427
1234	VH3-23_IGHD3-22*01>2'_IGHJ6*01	2672	L2_IGKJ1*01	822	1427
1235	VH3-23_IGHD3-22*01>3'_IGHJ6*01	2673	L2_IGKJ1*01	822	1427
1236	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >2'_IGHJ6*01	2674	L2_IGKJ1*01	822	1427
1237	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2675	L2_IGKJ1*01	822	1427
1238	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >2'_IGHJ6*01	2676	L2_IGKJ1*01	822	1427
1239	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2677	L2_IGKJ1*01	822	1427
1240	VH3-23_IGHD4-17*01>2'_IGHJ6*01	2678	L2_IGKJ1*01	822	1427
1241	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2679	L2_IGKJ1*01	822	1427
1242	VH3-23_IGHD4-23*01>2'_IGHJ6*01	2680	L2_IGKJ1*01	822	1427
1243	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2681	L2_IGKJ1*01	822	1427
1244	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2682	L2_IGKJ1*01	822	1427
1245	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2'_IGHJ6*01	2683	L2_IGKJ1*01	822	1427
1246	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2684	L2_IGKJ1*01	822	1427
1247	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2685	L2_IGKJ1*01	822	1427
1248	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2686	L2_IGKJ1*01	822	1427

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1249	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ6*01	2687	L2_IGKJ1*01	822	1427
1250	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ6*01	2688	L2_IGKJ1*01	822	1427
1251	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ6*01	2689	L2_IGKJ1*01	822	1427
1252	VH3-23_IGHD5-24*01 >1_IGHJ6*01	2690	L2_IGKJ1*01	822	1427
1253	VH3-23_IGHD5-24*01 >3_IGHJ6*01	2691	L2_IGKJ1*01	822	1427
1254	VH3-23_IGHD6-6*01 >1_IGHJ6*01	2692	L2_IGKJ1*01	822	1427
1255	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ6*01	2702	L2_IGKJ1*01	822	1427
1256	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ6*01	2703	L2_IGKJ1*01	822	1427
1257	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ6*01	2704	L2_IGKJ1*01	822	1427
1258	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ6*01	2705	L2_IGKJ1*01	822	1427
1259	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ6*01	2706	L2_IGKJ1*01	822	1427
1260	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ6*01	2707	L2_IGKJ1*01	822	1427
1261	VH3-23_IGHD1-14*01 >2'_IGHJ6*01	2708	L2_IGKJ1*01	822	1427
1262	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ6*01	2709	L2_IGKJ1*01	822	1427
1263	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ6*01	2710	L2_IGKJ1*01	822	1427
1264	VH3-23_IGHD1-20*01 >2'_IGHJ6*01	2711	L2_IGKJ1*01	822	1427
1265	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ6*01	2712	L2_IGKJ1*01	822	1427
1266	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ6*01	2713	L2_IGKJ1*01	822	1427
1267	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ6*01_B	2714	L2_IGKJ1*01	822	1427
1268	VH3-23_IGHD2-2*01 >2_IGHJ6*01_B	2715	L2_IGKJ1*01	822	1427
1269	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ6*01	2716	L2_IGKJ1*01	822	1427
1270	VH3-23_IGHD2-8*01 >1'_IGHJ6*01	2717	L2_IGKJ1*01	822	1427
1271	VH3-23_IGHD2-15*01 >1'_IGHJ6*01	2718	L2_IGKJ1*01	822	1427
1272	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ6*01	2719	L2_IGKJ1*01	822	1427
1273	VH3-23_IGHD2-21*01 >1'_IGHJ6*01	2720	L2_IGKJ1*01	822	1427
1274	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ6*01	2721	L2_IGKJ1*01	822	1427
1275	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ6*01	2722	L2_IGKJ1*01	822	1427
1276	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ6*01	2723	L2_IGKJ1*01	822	1427
1277	VH3-23_IGHD3-9*01 >1'_IGHJ6*01	2724	L2_IGKJ1*01	822	1427
1278	VH3-23_IGHD3-9*01 >3'_IGHJ6*01	2725	L2_IGKJ1*01	822	1427
1279	VH3-23_IGHD3-10*01 >1'_IGHJ6*01	2726	L2_IGKJ1*01	822	1427
1280	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ6*01	2727	L2_IGKJ1*01	822	1427
1281	VH3-23_IGHD3-16*01 >1'_IGHJ6*01	2728	L2_IGKJ1*01	822	1427
1282	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ6*01	2729	L2_IGKJ1*01	822	1427
1283	VH3-23_IGHD3-22*01 >1'_IGHJ6*01	2730	L2_IGKJ1*01	822	1427
1284	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ6*01	2731	L2_IGKJ1*01	822	1427
1285	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2732	L2_IGKJ1*01	822	1427
1286	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ6*01	2733	L2_IGKJ1*01	822	1427
1287	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2734	L2_IGKJ1*01	822	1427
1288	VH3-23_IGHD4-17*01 >1'_IGHJ6*01	2735	L2_IGKJ1*01	822	1427
1289	VH3-23_IGHD4-17*01 >3'_IGHJ6*01	2736	L2_IGKJ1*01	822	1427
1290	VH3-23_IGHD4-23*01 >1'_IGHJ6*01	2737	L2_IGKJ1*01	822	1427
1291	VH3-23_IGHD4-23*01 >3'_IGHJ6*01	2738	L2_IGKJ1*01	822	1427
1292	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2739	L2_IGKJ1*01	822	1427
1293	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2740	L2_IGKJ1*01	822	1427
1294	VH3-23_IGHD5-12*01 >1'_IGHJ6*01	2741	L2_IGKJ1*01	822	1427
1295	VH3-23_IGHD5-12*01 >3'_IGHJ6*01	2742	L2_IGKJ1*01	822	1427

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1296	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2743	L2_IGKJ1*01	822	1427
1297	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2744	L2_IGKJ1*01	822	1427
1298	VH3-23_IGHD5-24*01 >1'_IGHJ6*01	2745	L2_IGKJ1*01	822	1427
1299	VH3-23_IGHD5-24*01 >3'_IGHJ6*01	2746	L2_IGKJ1*01	822	1427
1300	VH3-23_IGHD6-6*01 >1'_IGHJ6*01	2747	L2_IGKJ1*01	822	1427
1301	VH3-23_IGHD6-6*01 >2'_IGHJ6*01	2748	L2_IGKJ1*01	822	1427
1302	VH3-23_IGHD6-6*01 >3'_IGHJ6*01	2749	L2_IGKJ1*01	822	1427
1303	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ6*01	2645	L6_IGKJ1*01	829	1434
1304	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ6*01	2646	L6_IGKJ1*01	829	1434
1305	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ6*01	2647	L6_IGKJ1*01	829	1434
1306	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ6*01	2648	L6_IGKJ1*01	829	1434
1307	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ6*01	2649	L6_IGKJ1*01	829	1434
1308	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ6*01	2650	L6_IGKJ1*01	829	1434
1309	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ6*01	2651	L6_IGKJ1*01	829	1434
1310	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ6*01	2652	L6_IGKJ1*01	829	1434
1311	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ6*01	2653	L6_IGKJ1*01	829	1434
1312	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ6*01	2654	L6_IGKJ1*01	829	1434
1313	VH3-23_IGHD1-26*01 >3'_IGHJ6*01	2655	L6_IGKJ1*01	829	1434
1314	VH3-23_IGHD2-2*01 >2'_IGHJ6*01	2656	L6_IGKJ1*01	829	1434
1315	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ6*01	2657	L6_IGKJ1*01	829	1434
1316	VH3-23_IGHD2-8*01 >2'_IGHJ6*01	2658	L6_IGKJ1*01	829	1434
1317	VH3-23_IGHD2-8*01 >3'_IGHJ6*01	2659	L6_IGKJ1*01	829	1434
1318	VH3-23_IGHD2-15*01 >2'_IGHJ6*01	2660	L6_IGKJ1*01	829	1434
1319	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ6*01	2661	L6_IGKJ1*01	829	1434
1320	VH3-23_IGHD2-21*01 >2'_IGHJ6*01	2662	L6_IGKJ1*01	829	1434
1321	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ6*01	2663	L6_IGKJ1*01	829	1434
1322	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ6*01	2664	L6_IGKJ1*01	829	1434
1323	VH3-23_IGHD3-3*01 >2'_IGHJ6*01	2665	L6_IGKJ1*01	829	1434
1324	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ6*01	2666	L6_IGKJ1*01	829	1434
1325	VH3-23_IGHD3-9*01 >2'_IGHJ6*01	2667	L6_IGKJ1*01	829	1434
1326	VH3-23_IGHD3-10*01 >2'_IGHJ6*01	2668	L6_IGKJ1*01	829	1434
1327	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ6*01	2669	L6_IGKJ1*01	829	1434
1328	VH3-23_IGHD3-16*01 >2'_IGHJ6*01	2670	L6_IGKJ1*01	829	1434
1329	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ6*01	2671	L6_IGKJ1*01	829	1434
1330	VH3-23_IGHD3-22*01 >2'_IGHJ6*01	2672	L6_IGKJ1*01	829	1434
1331	VH3-23_IGHD3-22*01 >3'_IGHJ6*01	2673	L6_IGKJ1*01	829	1434
1332	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >2'_IGHJ6*01	2674	L6_IGKJ1*01	829	1434
1333	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2675	L6_IGKJ1*01	829	1434
1334	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >2'_IGHJ6*01	2676	L6_IGKJ1*01	829	1434
1335	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2677	L6_IGKJ1*01	829	1434
1336	VH3-23_IGHD4-17*01 >2'_IGHJ6*01	2678	L6_IGKJ1*01	829	1434
1337	VH3-23_IGHD4-17*01 >3'_IGHJ6*01	2679	L6_IGKJ1*01	829	1434
1338	VH3-23_IGHD4-23*01 >2'_IGHJ6*01	2680	L6_IGKJ1*01	829	1434
1339	VH3-23_IGHD4-23*01 >3'_IGHJ6*01	2681	L6_IGKJ1*01	829	1434
1340	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2682	L6_IGKJ1*01	829	1434
1341	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2'_IGHJ6*01	2683	L6_IGKJ1*01	829	1434
1342	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2684	L6_IGKJ1*01	829	1434

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1343	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	L6_IGKJ1*01	829	1434
1344	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	L6_IGKJ1*01	829	1434
1345	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ6*01	2687	L6_IGKJ1*01	829	1434
1346	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ6*01	2688	L6_IGKJ1*01	829	1434
1347	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ6*01	2689	L6_IGKJ1*01	829	1434
1348	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	L6_IGKJ1*01	829	1434
1349	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	L6_IGKJ1*01	829	1434
1350	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	L6_IGKJ1*01	829	1434
1351	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	L6_IGKJ1*01	829	1434
1352	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	L6_IGKJ1*01	829	1434
1353	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	L6_IGKJ1*01	829	1434
1354	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	L6_IGKJ1*01	829	1434
1355	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	L6_IGKJ1*01	829	1434
1356	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	L6_IGKJ1*01	829	1434
1357	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	L6_IGKJ1*01	829	1434
1358	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	L6_IGKJ1*01	829	1434
1359	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	L6_IGKJ1*01	829	1434
1360	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	L6_IGKJ1*01	829	1434
1361	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	L6_IGKJ1*01	829	1434
1362	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	L6_IGKJ1*01	829	1434
1363	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01_B	2714	L6_IGKJ1*01	829	1434
1364	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01_B	2715	L6_IGKJ1*01	829	1434
1365	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	L6_IGKJ1*01	829	1434
1366	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	L6_IGKJ1*01	829	1434
1367	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	L6_IGKJ1*01	829	1434
1368	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	L6_IGKJ1*01	829	1434
1369	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	L6_IGKJ1*01	829	1434
1370	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	L6_IGKJ1*01	829	1434
1371	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	L6_IGKJ1*01	829	1434
1372	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	L6_IGKJ1*01	829	1434
1373	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	L6_IGKJ1*01	829	1434
1374	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	L6_IGKJ1*01	829	1434
1375	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	L6_IGKJ1*01	829	1434
1376	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	L6_IGKJ1*01	829	1434
1377	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	L6_IGKJ1*01	829	1434
1378	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	L6_IGKJ1*01	829	1434
1379	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	L6_IGKJ1*01	829	1434
1380	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2731	L6_IGKJ1*01	829	1434
1381	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2732	L6_IGKJ1*01	829	1434
1382	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2733	L6_IGKJ1*01	829	1434
1383	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2734	L6_IGKJ1*01	829	1434
1384	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	L6_IGKJ1*01	829	1434
1385	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	L6_IGKJ1*01	829	1434
1386	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	L6_IGKJ1*01	829	1434
1387	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	L6_IGKJ1*01	829	1434
1388	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2739	L6_IGKJ1*01	829	1434
1389	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2740	L6_IGKJ1*01	829	1434

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1390	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	L6_IGKJ1*01	829	1434
1391	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	L6_IGKJ1*01	829	1434
1392	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2743	L6_IGKJ1*01	829	1434
1393	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2744	L6_IGKJ1*01	829	1434
1394	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	L6_IGKJ1*01	829	1434
1395	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	L6_IGKJ1*01	829	1434
1396	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	L6_IGKJ1*01	829	1434
1397	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	L6_IGKJ1*01	829	1434
1398	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	L6_IGKJ1*01	829	1434
1399	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ5*01	2530	L25_IGKJ1*01	826	1431
1400	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ5*01	2531	L25_IGKJ1*01	826	1431
1401	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ5*01	2532	L25_IGKJ1*01	826	1431
1402	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ5*01	2533	L25_IGKJ1*01	826	1431
1403	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ5*01	2534	L25_IGKJ1*01	826	1431
1404	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ5*01	2535	L25_IGKJ1*01	826	1431
1405	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ5*01	2536	L25_IGKJ1*01	826	1431
1406	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ5*01	2537	L25_IGKJ1*01	826	1431
1407	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ5*01	2538	L25_IGKJ1*01	826	1431
1408	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ5*01	2539	L25_IGKJ1*01	826	1431
1409	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ5*01	2540	L25_IGKJ1*01	826	1431
1410	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ5*01	2541	L25_IGKJ1*01	826	1431
1411	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ5*01	2542	L25_IGKJ1*01	826	1431
1412	VH3-23_IGHD2-8*01>2'_IGHJ5*01	2543	L25_IGKJ1*01	826	1431
1413	VH3-23_IGHD2-8*01>3'_IGHJ5*01	2544	L25_IGKJ1*01	826	1431
1414	VH3-23_IGHD2-15*01>2'_IGHJ5*01	2545	L25_IGKJ1*01	826	1431
1415	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ5*01	2546	L25_IGKJ1*01	826	1431
1416	VH3-23_IGHD2-21*01>2'_IGHJ5*01	2547	L25_IGKJ1*01	826	1431
1417	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ5*01	2548	L25_IGKJ1*01	826	1431
1418	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ5*01	2549	L25_IGKJ1*01	826	1431
1419	VH3-23_IGHD3-3*01>2'_IGHJ5*01	2550	L25_IGKJ1*01	826	1431
1420	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ5*01	2551	L25_IGKJ1*01	826	1431
1421	VH3-23_IGHD3-9*01>2'_IGHJ5*01	2552	L25_IGKJ1*01	826	1431
1422	VH3-23_IGHD3-10*01>2'_IGHJ5*01	2553	L25_IGKJ1*01	826	1431
1423	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ5*01	2554	L25_IGKJ1*01	826	1431
1424	VH3-23_IGHD3-16*01>2'_IGHJ5*01	2555	L25_IGKJ1*01	826	1431
1425	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ5*01	2556	L25_IGKJ1*01	826	1431
1426	VH3-23_IGHD3-22*01>2'_IGHJ5*01	2557	L25_IGKJ1*01	826	1431
1427	VH3-23_IGHD3-22*01>3'_IGHJ5*01	2558	L25_IGKJ1*01	826	1431
1428	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2'_IGHJ5*01	2559	L25_IGKJ1*01	826	1431
1429	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2560	L25_IGKJ1*01	826	1431
1430	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2'_IGHJ5*01	2561	L25_IGKJ1*01	826	1431
1431	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2562	L25_IGKJ1*01	826	1431
1432	VH3-23_IGHD4-17*01>2'_IGHJ5*01	2563	L25_IGKJ1*01	826	1431
1433	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ5*01	2564	L25_IGKJ1*01	826	1431
1434	VH3-23_IGHD4-23*01>2'_IGHJ5*01	2565	L25_IGKJ1*01	826	1431
1435	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ5*01	2566	L25_IGKJ1*01	826	1431
1436	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ5*01	2567	L25_IGKJ1*01	826	1431

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1437	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2_IGHJ5*01	2568	L25_IGKJ1*01	826	1431
1438	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3_IGHJ5*01	2569	L25_IGKJ1*01	826	1431
1439	VH3-23_IGHD5-12*01 >1_IGHJ5*01	2570	L25_IGKJ1*01	826	1431
1440	VH3-23_IGHD5-12*01 >3_IGHJ5*01	2571	L25_IGKJ1*01	826	1431
1441	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ5*01	2572	L25_IGKJ1*01	826	1431
1442	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ5*01	2573	L25_IGKJ1*01	826	1431
1443	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ5*01	2574	L25_IGKJ1*01	826	1431
1444	VH3-23_IGHD5-24*01 >1_IGHJ5*01	2575	L25_IGKJ1*01	826	1431
1445	VH3-23_IGHD5-24*01 >3_IGHJ5*01	2576	L25_IGKJ1*01	826	1431
1446	VH3-23_IGHD6-6*01 >1_IGHJ5*01	2577	L25_IGKJ1*01	826	1431
1447	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ5*01	2587	L25_IGKJ1*01	826	1431
1448	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ5*01	2588	L25_IGKJ1*01	826	1431
1449	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ5*01	2589	L25_IGKJ1*01	826	1431
1450	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ5*01	2590	L25_IGKJ1*01	826	1431
1451	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ5*01	2591	L25_IGKJ1*01	826	1431
1452	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ5*01	2592	L25_IGKJ1*01	826	1431
1453	VH3-23_IGHD1-14*01 >2'_IGHJ5*01	2593	L25_IGKJ1*01	826	1431
1454	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ5*01	2594	L25_IGKJ1*01	826	1431
1455	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ5*01	2595	L25_IGKJ1*01	826	1431
1456	VH3-23_IGHD1-20*01 >2'_IGHJ5*01	2596	L25_IGKJ1*01	826	1431
1457	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ5*01	2597	L25_IGKJ1*01	826	1431
1458	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ5*01	2598	L25_IGKJ1*01	826	1431
1459	VH3-23_IGHD1-26*01 >3'_IGHJ5*01	2599	L25_IGKJ1*01	826	1431
1460	VH3-23_IGHD2-2*01 >1'_IGHJ5*01	2600	L25_IGKJ1*01	826	1431
1461	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ5*01	2601	L25_IGKJ1*01	826	1431
1462	VH3-23_IGHD2-8*01 >1'_IGHJ5*01	2602	L25_IGKJ1*01	826	1431
1463	VH3-23_IGHD2-15*01 >1'_IGHJ5*01	2603	L25_IGKJ1*01	826	1431
1464	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ5*01	2604	L25_IGKJ1*01	826	1431
1465	VH3-23_IGHD2-21*01 >1'_IGHJ5*01	2605	L25_IGKJ1*01	826	1431
1466	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ5*01	2606	L25_IGKJ1*01	826	1431
1467	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ5*01	2607	L25_IGKJ1*01	826	1431
1468	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ5*01	2608	L25_IGKJ1*01	826	1431
1469	VH3-23_IGHD3-9*01 >1'_IGHJ5*01	2609	L25_IGKJ1*01	826	1431
1470	VH3-23_IGHD3-9*01 >3'_IGHJ5*01	2610	L25_IGKJ1*01	826	1431
1471	VH3-23_IGHD3-10*01 >1'_IGHJ5*01	2611	L25_IGKJ1*01	826	1431
1472	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ5*01	2612	L25_IGKJ1*01	826	1431
1473	VH3-23_IGHD3-16*01 >1'_IGHJ5*01	2613	L25_IGKJ1*01	826	1431
1474	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ5*01	2614	L25_IGKJ1*01	826	1431
1475	VH3-23_IGHD3-22*01 >1'_IGHJ5*01	2615	L25_IGKJ1*01	826	1431
1476	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2616	L25_IGKJ1*01	826	1431
1477	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2617	L25_IGKJ1*01	826	1431
1478	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2618	L25_IGKJ1*01	826	1431
1479	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2619	L25_IGKJ1*01	826	1431
1480	VH3-23_IGHD4-17*01 >1'_IGHJ5*01	2620	L25_IGKJ1*01	826	1431
1481	VH3-23_IGHD4-17*01 >3'_IGHJ5*01	2621	L25_IGKJ1*01	826	1431
1482	VH3-23_IGHD4-23*01 >1'_IGHJ5*01	2622	L25_IGKJ1*01	826	1431
1483	VH3-23_IGHD4-23*01 >3'_IGHJ5*01	2623	L25_IGKJ1*01	826	1431

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1484	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ5*01	2624	L25_IGKJ1*01	826	1431
1485	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ5*01	2625	L25_IGKJ1*01	826	1431
1486	VH3-23_IGHD5-12*01 >1'_IGHJ5*01	2626	L25_IGKJ1*01	826	1431
1487	VH3-23_IGHD5-12*01 >3'_IGHJ5*01	2627	L25_IGKJ1*01	826	1431
1488	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ5*01	2628	L25_IGKJ1*01	826	1431
1489	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ5*01	2629	L25_IGKJ1*01	826	1431
1490	VH3-23_IGHD5-24*01 >1'_IGHJ5*01	2630	L25_IGKJ1*01	826	1431
1491	VH3-23_IGHD5-24*01 >3'_IGHJ5*01	2631	L25_IGKJ1*01	826	1431
1492	VH3-23_IGHD6-6*01 >1'_IGHJ5*01	2632	L25_IGKJ1*01	826	1431
1493	VH3-23_IGHD6-6*01 >2'_IGHJ5*01	2633	L25_IGKJ1*01	826	1431
1494	VH3-23_IGHD6-6*01 >3'_IGHJ5*01	2634	L25_IGKJ1*01	826	1431
1495	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ5*01	2530	B3_IGKJ1*01	817	1422
1496	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ5*01	2531	B3_IGKJ1*01	817	1422
1497	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ5*01	2532	B3_IGKJ1*01	817	1422
1498	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ5*01	2533	B3_IGKJ1*01	817	1422
1499	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ5*01	2534	B3_IGKJ1*01	817	1422
1500	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ5*01	2535	B3_IGKJ1*01	817	1422
1501	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ5*01	2536	B3_IGKJ1*01	817	1422
1502	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ5*01	2537	B3_IGKJ1*01	817	1422
1503	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ5*01	2538	B3_IGKJ1*01	817	1422
1504	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ5*01	2539	B3_IGKJ1*01	817	1422
1505	VH3-23_IGHD1-26*01 >3'_IGHJ5*01	2540	B3_IGKJ1*01	817	1422
1506	VH3-23_IGHD2-2*01 >2'_IGHJ5*01	2541	B3_IGKJ1*01	817	1422
1507	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ5*01	2542	B3_IGKJ1*01	817	1422
1508	VH3-23_IGHD2-8*01 >2'_IGHJ5*01	2543	B3_IGKJ1*01	817	1422
1509	VH3-23_IGHD2-8*01 >3'_IGHJ5*01	2544	B3_IGKJ1*01	817	1422
1510	VH3-23_IGHD2-15*01 >2'_IGHJ5*01	2545	B3_IGKJ1*01	817	1422
1511	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ5*01	2546	B3_IGKJ1*01	817	1422
1512	VH3-23_IGHD2-21*01 >2'_IGHJ5*01	2547	B3_IGKJ1*01	817	1422
1513	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ5*01	2548	B3_IGKJ1*01	817	1422
1514	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ5*01	2549	B3_IGKJ1*01	817	1422
1515	VH3-23_IGHD3-3*01 >2'_IGHJ5*01	2550	B3_IGKJ1*01	817	1422
1516	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ5*01	2551	B3_IGKJ1*01	817	1422
1517	VH3-23_IGHD3-9*01 >2'_IGHJ5*01	2552	B3_IGKJ1*01	817	1422
1518	VH3-23_IGHD3-10*01 >2'_IGHJ5*01	2553	B3_IGKJ1*01	817	1422
1519	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ5*01	2554	B3_IGKJ1*01	817	1422
1520	VH3-23_IGHD3-16*01 >2'_IGHJ5*01	2555	B3_IGKJ1*01	817	1422
1521	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ5*01	2556	B3_IGKJ1*01	817	1422
1522	VH3-23_IGHD3-22*01 >2'_IGHJ5*01	2557	B3_IGKJ1*01	817	1422
1523	VH3-23_IGHD3-22*01 >3'_IGHJ5*01	2558	B3_IGKJ1*01	817	1422
1524	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >2'_IGHJ5*01	2559	B3_IGKJ1*01	817	1422
1525	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2560	B3_IGKJ1*01	817	1422
1526	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >2'_IGHJ5*01	2561	B3_IGKJ1*01	817	1422
1527	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2562	B3_IGKJ1*01	817	1422
1528	VH3-23_IGHD4-17*01 >2'_IGHJ5*01	2563	B3_IGKJ1*01	817	1422
1529	VH3-23_IGHD4-17*01 >3'_IGHJ5*01	2564	B3_IGKJ1*01	817	1422
1530	VH3-23_IGHD4-23*01 >2'_IGHJ5*01	2565	B3_IGKJ1*01	817	1422

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1531	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ5*01	2566	B3_IGKJ1*01	817	1422
1532	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ5*01	2567	B3_IGKJ1*01	817	1422
1533	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ5*01	2568	B3_IGKJ1*01	817	1422
1534	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ5*01	2569	B3_IGKJ1*01	817	1422
1535	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ5*01	2570	B3_IGKJ1*01	817	1422
1536	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ5*01	2571	B3_IGKJ1*01	817	1422
1537	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ5*01	2572	B3_IGKJ1*01	817	1422
1538	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ5*01	2573	B3_IGKJ1*01	817	1422
1539	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ5*01	2574	B3_IGKJ1*01	817	1422
1540	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ5*01	2575	B3_IGKJ1*01	817	1422
1541	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ5*01	2576	B3_IGKJ1*01	817	1422
1542	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ5*01	2577	B3_IGKJ1*01	817	1422
1543	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ5*01	2587	B3_IGKJ1*01	817	1422
1544	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ5*01	2588	B3_IGKJ1*01	817	1422
1545	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ5*01	2589	B3_IGKJ1*01	817	1422
1546	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ5*01	2590	B3_IGKJ1*01	817	1422
1547	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ5*01	2591	B3_IGKJ1*01	817	1422
1548	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ5*01	2592	B3_IGKJ1*01	817	1422
1549	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ5*01	2593	B3_IGKJ1*01	817	1422
1550	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ5*01	2594	B3_IGKJ1*01	817	1422
1551	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ5*01	2595	B3_IGKJ1*01	817	1422
1552	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ5*01	2596	B3_IGKJ1*01	817	1422
1553	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ5*01	2597	B3_IGKJ1*01	817	1422
1554	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ5*01	2598	B3_IGKJ1*01	817	1422
1555	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ5*01	2599	B3_IGKJ1*01	817	1422
1556	VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ5*01	2600	B3_IGKJ1*01	817	1422
1557	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ5*01	2601	B3_IGKJ1*01	817	1422
1558	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ5*01	2602	B3_IGKJ1*01	817	1422
1559	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ5*01	2603	B3_IGKJ1*01	817	1422
1560	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ5*01	2604	B3_IGKJ1*01	817	1422
1561	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ5*01	2605	B3_IGKJ1*01	817	1422
1562	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ5*01	2606	B3_IGKJ1*01	817	1422
1563	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ5*01	2607	B3_IGKJ1*01	817	1422
1564	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ5*01	2608	B3_IGKJ1*01	817	1422
1565	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ5*01	2609	B3_IGKJ1*01	817	1422
1566	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ5*01	2610	B3_IGKJ1*01	817	1422
1567	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ5*01	2611	B3_IGKJ1*01	817	1422
1568	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ5*01	2612	B3_IGKJ1*01	817	1422
1569	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ5*01	2613	B3_IGKJ1*01	817	1422
1570	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ5*01	2614	B3_IGKJ1*01	817	1422
1571	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ5*01	2615	B3_IGKJ1*01	817	1422
1572	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ5*01	2616	B3_IGKJ1*01	817	1422
1573	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2617	B3_IGKJ1*01	817	1422
1574	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ5*01	2618	B3_IGKJ1*01	817	1422
1575	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2619	B3_IGKJ1*01	817	1422
1576	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ5*01	2620	B3_IGKJ1*01	817	1422
1577	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ5*01	2621	B3_IGKJ1*01	817	1422

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1578	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ5*01	2622	B3_IGKJ1*01	817	1422
1579	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ5*01	2623	B3_IGKJ1*01	817	1422
1580	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ5*01	2624	B3_IGKJ1*01	817	1422
1581	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ5*01	2625	B3_IGKJ1*01	817	1422
1582	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ5*01	2626	B3_IGKJ1*01	817	1422
1583	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ5*01	2627	B3_IGKJ1*01	817	1422
1584	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ5*01	2628	B3_IGKJ1*01	817	1422
1585	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ5*01	2629	B3_IGKJ1*01	817	1422
1586	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ5*01	2630	B3_IGKJ1*01	817	1422
1587	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ5*01	2631	B3_IGKJ1*01	817	1422
1588	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ5*01	2632	B3_IGKJ1*01	817	1422
1589	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2633	B3_IGKJ1*01	817	1422
1590	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ5*01	2634	B3_IGKJ1*01	817	1422
1591	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ5*01	2530	A26_IGKJ1*01	811	1416
1592	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ5*01	2531	A26_IGKJ1*01	811	1416
1593	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ5*01	2532	A26_IGKJ1*01	811	1416
1594	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ5*01	2533	A26_IGKJ1*01	811	1416
1595	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ5*01	2534	A26_IGKJ1*01	811	1416
1596	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ5*01	2535	A26_IGKJ1*01	811	1416
1597	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ5*01	2536	A26_IGKJ1*01	811	1416
1598	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ5*01	2537	A26_IGKJ1*01	811	1416
1599	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ5*01	2538	A26_IGKJ1*01	811	1416
1600	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ5*01	2539	A26_IGKJ1*01	811	1416
1601	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ5*01	2540	A26_IGKJ1*01	811	1416
1602	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ5*01	2541	A26_IGKJ1*01	811	1416
1603	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ5*01	2542	A26_IGKJ1*01	811	1416
1604	VH3-23_IGHD2-8*01>2'_IGHJ5*01	2543	A26_IGKJ1*01	811	1416
1605	VH3-23_IGHD2-8*01>3'_IGHJ5*01	2544	A26_IGKJ1*01	811	1416
1606	VH3-23_IGHD2-15*01>2'_IGHJ5*01	2545	A26_IGKJ1*01	811	1416
1607	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ5*01	2546	A26_IGKJ1*01	811	1416
1608	VH3-23_IGHD2-21*01>2'_IGHJ5*01	2547	A26_IGKJ1*01	811	1416
1609	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ5*01	2548	A26_IGKJ1*01	811	1416
1610	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ5*01	2549	A26_IGKJ1*01	811	1416
1611	VH3-23_IGHD3-3*01>2'_IGHJ5*01	2550	A26_IGKJ1*01	811	1416
1612	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ5*01	2551	A26_IGKJ1*01	811	1416
1613	VH3-23_IGHD3-9*01>2'_IGHJ5*01	2552	A26_IGKJ1*01	811	1416
1614	VH3-23_IGHD3-10*01>2'_IGHJ5*01	2553	A26_IGKJ1*01	811	1416
1615	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ5*01	2554	A26_IGKJ1*01	811	1416
1616	VH3-23_IGHD3-16*01>2'_IGHJ5*01	2555	A26_IGKJ1*01	811	1416
1617	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ5*01	2556	A26_IGKJ1*01	811	1416
1618	VH3-23_IGHD3-22*01>2'_IGHJ5*01	2557	A26_IGKJ1*01	811	1416
1619	VH3-23_IGHD3-22*01>3'_IGHJ5*01	2558	A26_IGKJ1*01	811	1416
1620	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2'_IGHJ5*01	2559	A26_IGKJ1*01	811	1416
1621	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2560	A26_IGKJ1*01	811	1416
1622	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2'_IGHJ5*01	2561	A26_IGKJ1*01	811	1416
1623	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2562	A26_IGKJ1*01	811	1416
1624	VH3-23_IGHD4-17*01>2'_IGHJ5*01	2563	A26_IGKJ1*01	811	1416

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1625	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ5*01	2564	A26_IGKJ1*01	811	1416
1626	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ5*01	2565	A26_IGKJ1*01	811	1416
1627	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ5*01	2566	A26_IGKJ1*01	811	1416
1628	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ5*01	2567	A26_IGKJ1*01	811	1416
1629	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ5*01	2568	A26_IGKJ1*01	811	1416
1630	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ5*01	2569	A26_IGKJ1*01	811	1416
1631	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ5*01	2570	A26_IGKJ1*01	811	1416
1632	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ5*01	2571	A26_IGKJ1*01	811	1416
1633	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ5*01	2572	A26_IGKJ1*01	811	1416
1634	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ5*01	2573	A26_IGKJ1*01	811	1416
1635	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ5*01	2574	A26_IGKJ1*01	811	1416
1636	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ5*01	2575	A26_IGKJ1*01	811	1416
1637	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ5*01	2576	A26_IGKJ1*01	811	1416
1638	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ5*01	2577	A26_IGKJ1*01	811	1416
1639	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ5*01	2587	A26_IGKJ1*01	811	1416
1640	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ5*01	2588	A26_IGKJ1*01	811	1416
1641	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ5*01	2589	A26_IGKJ1*01	811	1416
1642	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ5*01	2590	A26_IGKJ1*01	811	1416
1643	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ5*01	2591	A26_IGKJ1*01	811	1416
1644	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ5*01	2592	A26_IGKJ1*01	811	1416
1645	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ5*01	2593	A26_IGKJ1*01	811	1416
1646	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ5*01	2594	A26_IGKJ1*01	811	1416
1647	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ5*01	2595	A26_IGKJ1*01	811	1416
1648	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ5*01	2596	A26_IGKJ1*01	811	1416
1649	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ5*01	2597	A26_IGKJ1*01	811	1416
1650	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ5*01	2598	A26_IGKJ1*01	811	1416
1651	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ5*01	2599	A26_IGKJ1*01	811	1416
1652	VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ5*01	2600	A26_IGKJ1*01	811	1416
1653	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ5*01	2601	A26_IGKJ1*01	811	1416
1654	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ5*01	2602	A26_IGKJ1*01	811	1416
1655	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ5*01	2603	A26_IGKJ1*01	811	1416
1656	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ5*01	2604	A26_IGKJ1*01	811	1416
1657	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ5*01	2605	A26_IGKJ1*01	811	1416
1658	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ5*01	2606	A26_IGKJ1*01	811	1416
1659	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ5*01	2607	A26_IGKJ1*01	811	1416
1660	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ5*01	2608	A26_IGKJ1*01	811	1416
1661	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ5*01	2609	A26_IGKJ1*01	811	1416
1662	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ5*01	2610	A26_IGKJ1*01	811	1416
1663	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ5*01	2611	A26_IGKJ1*01	811	1416
1664	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ5*01	2612	A26_IGKJ1*01	811	1416
1665	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ5*01	2613	A26_IGKJ1*01	811	1416
1666	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ5*01	2614	A26_IGKJ1*01	811	1416
1667	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ5*01	2615	A26_IGKJ1*01	811	1416
1668	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ5*01	2616	A26_IGKJ1*01	811	1416
1669	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2617	A26_IGKJ1*01	811	1416
1670	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ5*01	2618	A26_IGKJ1*01	811	1416
1671	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2619	A26_IGKJ1*01	811	1416

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1672	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ5*01	2620	A26_IGKJ1*01	811	1416
1673	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ5*01	2621	A26_IGKJ1*01	811	1416
1674	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ5*01	2622	A26_IGKJ1*01	811	1416
1675	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ5*01	2623	A26_IGKJ1*01	811	1416
1676	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ5*01	2624	A26_IGKJ1*01	811	1416
1677	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ5*01	2625	A26_IGKJ1*01	811	1416
1678	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ5*01	2626	A26_IGKJ1*01	811	1416
1679	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ5*01	2627	A26_IGKJ1*01	811	1416
1680	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ5*01	2628	A26_IGKJ1*01	811	1416
1681	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ5*01	2629	A26_IGKJ1*01	811	1416
1682	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ5*01	2630	A26_IGKJ1*01	811	1416
1683	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ5*01	2631	A26_IGKJ1*01	811	1416
1684	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ5*01	2632	A26_IGKJ1*01	811	1416
1685	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2633	A26_IGKJ1*01	811	1416
1686	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ5*01	2634	A26_IGKJ1*01	811	1416
1687	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ5*01	2530	A14_IGKJ1*01	806	1411
1688	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ5*01	2531	A14_IGKJ1*01	806	1411
1689	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ5*01	2532	A14_IGKJ1*01	806	1411
1690	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ5*01	2533	A14_IGKJ1*01	806	1411
1691	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ5*01	2534	A14_IGKJ1*01	806	1411
1692	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ5*01	2535	A14_IGKJ1*01	806	1411
1693	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ5*01	2536	A14_IGKJ1*01	806	1411
1694	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ5*01	2537	A14_IGKJ1*01	806	1411
1695	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ5*01	2538	A14_IGKJ1*01	806	1411
1696	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ5*01	2539	A14_IGKJ1*01	806	1411
1697	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ5*01	2540	A14_IGKJ1*01	806	1411
1698	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ5*01	2541	A14_IGKJ1*01	806	1411
1699	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ5*01	2542	A14_IGKJ1*01	806	1411
1700	VH3-23_IGHD2-8*01>2'_IGHJ5*01	2543	A14_IGKJ1*01	806	1411
1701	VH3-23_IGHD2-8*01>3'_IGHJ5*01	2544	A14_IGKJ1*01	806	1411
1702	VH3-23_IGHD2-15*01>2'_IGHJ5*01	2545	A14_IGKJ1*01	806	1411
1703	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ5*01	2546	A14_IGKJ1*01	806	1411
1704	VH3-23_IGHD2-21*01>2'_IGHJ5*01	2547	A14_IGKJ1*01	806	1411
1705	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ5*01	2548	A14_IGKJ1*01	806	1411
1706	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ5*01	2549	A14_IGKJ1*01	806	1411
1707	VH3-23_IGHD3-3*01>2'_IGHJ5*01	2550	A14_IGKJ1*01	806	1411
1708	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ5*01	2551	A14_IGKJ1*01	806	1411
1709	VH3-23_IGHD3-9*01>2'_IGHJ5*01	2552	A14_IGKJ1*01	806	1411
1710	VH3-23_IGHD3-10*01>2'_IGHJ5*01	2553	A14_IGKJ1*01	806	1411
1711	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ5*01	2554	A14_IGKJ1*01	806	1411
1712	VH3-23_IGHD3-16*01>2'_IGHJ5*01	2555	A14_IGKJ1*01	806	1411
1713	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ5*01	2556	A14_IGKJ1*01	806	1411
1714	VH3-23_IGHD3-22*01>2'_IGHJ5*01	2557	A14_IGKJ1*01	806	1411
1715	VH3-23_IGHD3-22*01>3'_IGHJ5*01	2558	A14_IGKJ1*01	806	1411
1716	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2'_IGHJ5*01	2559	A14_IGKJ1*01	806	1411
1717	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ5*01	2560	A14_IGKJ1*01	806	1411
1718	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2'_IGHJ5*01	2561	A14_IGKJ1*01	806	1411

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1719	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3_IGHJ5*01	2562	A14_IGKJ1*01	806	1411
1720	VH3-23_IGHD4-17*01 >2_IGHJ5*01	2563	A14_IGKJ1*01	806	1411
1721	VH3-23_IGHD4-17*01 >3_IGHJ5*01	2564	A14_IGKJ1*01	806	1411
1722	VH3-23_IGHD4-23*01 >2_IGHJ5*01	2565	A14_IGKJ1*01	806	1411
1723	VH3-23_IGHD4-23*01 >3_IGHJ5*01	2566	A14_IGKJ1*01	806	1411
1724	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1_IGHJ5*01	2567	A14_IGKJ1*01	806	1411
1725	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2_IGHJ5*01	2568	A14_IGKJ1*01	806	1411
1726	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3_IGHJ5*01	2569	A14_IGKJ1*01	806	1411
1727	VH3-23_IGHD5-12*01 >1_IGHJ5*01	2570	A14_IGKJ1*01	806	1411
1728	VH3-23_IGHD5-12*01 >3_IGHJ5*01	2571	A14_IGKJ1*01	806	1411
1729	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ5*01	2572	A14_IGKJ1*01	806	1411
1730	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ5*01	2573	A14_IGKJ1*01	806	1411
1731	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ5*01	2574	A14_IGKJ1*01	806	1411
1732	VH3-23_IGHD5-24*01 >1_IGHJ5*01	2575	A14_IGKJ1*01	806	1411
1733	VH3-23_IGHD5-24*01 >3_IGHJ5*01	2576	A14_IGKJ1*01	806	1411
1734	VH3-23_IGHD6-6*01 >1_IGHJ5*01	2577	A14_IGKJ1*01	806	1411
1735	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ5*01	2587	A14_IGKJ1*01	806	1411
1736	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ5*01	2588	A14_IGKJ1*01	806	1411
1737	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ5*01	2589	A14_IGKJ1*01	806	1411
1738	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ5*01	2590	A14_IGKJ1*01	806	1411
1739	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ5*01	2591	A14_IGKJ1*01	806	1411
1740	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ5*01	2592	A14_IGKJ1*01	806	1411
1741	VH3-23_IGHD1-14*01 >2'_IGHJ5*01	2593	A14_IGKJ1*01	806	1411
1742	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ5*01	2594	A14_IGKJ1*01	806	1411
1743	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ5*01	2595	A14_IGKJ1*01	806	1411
1744	VH3-23_IGHD1-20*01 >2'_IGHJ5*01	2596	A14_IGKJ1*01	806	1411
1745	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ5*01	2597	A14_IGKJ1*01	806	1411
1746	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ5*01	2598	A14_IGKJ1*01	806	1411
1747	VH3-23_IGHD1-26*01 >3'_IGHJ5*01	2599	A14_IGKJ1*01	806	1411
1748	VH3-23_IGHD2-2*01 >1'_IGHJ5*01	2600	A14_IGKJ1*01	806	1411
1749	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ5*01	2601	A14_IGKJ1*01	806	1411
1750	VH3-23_IGHD2-8*01 >1'_IGHJ5*01	2602	A14_IGKJ1*01	806	1411
1751	VH3-23_IGHD2-15*01 >1'_IGHJ5*01	2603	A14_IGKJ1*01	806	1411
1752	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ5*01	2604	A14_IGKJ1*01	806	1411
1753	VH3-23_IGHD2-21*01 >1'_IGHJ5*01	2605	A14_IGKJ1*01	806	1411
1754	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ5*01	2606	A14_IGKJ1*01	806	1411
1755	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ5*01	2607	A14_IGKJ1*01	806	1411
1756	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ5*01	2608	A14_IGKJ1*01	806	1411
1757	VH3-23_IGHD3-9*01 >1'_IGHJ5*01	2609	A14_IGKJ1*01	806	1411
1758	VH3-23_IGHD3-9*01 >3'_IGHJ5*01	2610	A14_IGKJ1*01	806	1411
1759	VH3-23_IGHD3-10*01 >1'_IGHJ5*01	2611	A14_IGKJ1*01	806	1411
1760	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ5*01	2612	A14_IGKJ1*01	806	1411
1761	VH3-23_IGHD3-16*01 >1'_IGHJ5*01	2613	A14_IGKJ1*01	806	1411
1762	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ5*01	2614	A14_IGKJ1*01	806	1411
1763	VH3-23_IGHD3-22*01 >1'_IGHJ5*01	2615	A14_IGKJ1*01	806	1411
1764	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2616	A14_IGKJ1*01	806	1411
1765	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2617	A14_IGKJ1*01	806	1411

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1766	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2618	A14_IGKJ1*01	806	1411
1767	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2619	A14_IGKJ1*01	806	1411
1768	VH3-23_IGHD4-17*01 >1'_IGHJ5*01	2620	A14_IGKJ1*01	806	1411
1769	VH3-23_IGHD4-17*01 >3'_IGHJ5*01	2621	A14_IGKJ1*01	806	1411
1770	VH3-23_IGHD4-23*01 >1'_IGHJ5*01	2622	A14_IGKJ1*01	806	1411
1771	VH3-23_IGHD4-23*01 >3'_IGHJ5*01	2623	A14_IGKJ1*01	806	1411
1772	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ5*01	2624	A14_IGKJ1*01	806	1411
1773	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ5*01	2625	A14_IGKJ1*01	806	1411
1774	VH3-23_IGHD5-12*01 >1'_IGHJ5*01	2626	A14_IGKJ1*01	806	1411
1775	VH3-23_IGHD5-12*01 >3'_IGHJ5*01	2627	A14_IGKJ1*01	806	1411
1776	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ5*01	2628	A14_IGKJ1*01	806	1411
1777	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ5*01	2629	A14_IGKJ1*01	806	1411
1778	VH3-23_IGHD5-24*01 >1'_IGHJ5*01	2630	A14_IGKJ1*01	806	1411
1779	VH3-23_IGHD5-24*01 >3'_IGHJ5*01	2631	A14_IGKJ1*01	806	1411
1780	VH3-23_IGHD6-6*01 >1'_IGHJ5*01	2632	A14_IGKJ1*01	806	1411
1781	VH3-23_IGHD6-6*01 >2'_IGHJ5*01	2633	A14_IGKJ1*01	806	1411
1782	VH3-23_IGHD6-6*01 >3'_IGHJ5*01	2634	A14_IGKJ1*01	806	1411
1783	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ5*01	2530	A27_IGKJ1*01	812	1417
1784	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ5*01	2531	A27_IGKJ1*01	812	1417
1785	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ5*01	2532	A27_IGKJ1*01	812	1417
1786	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ5*01	2533	A27_IGKJ1*01	812	1417
1787	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ5*01	2534	A27_IGKJ1*01	812	1417
1788	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ5*01	2535	A27_IGKJ1*01	812	1417
1789	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ5*01	2536	A27_IGKJ1*01	812	1417
1790	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ5*01	2537	A27_IGKJ1*01	812	1417
1791	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ5*01	2538	A27_IGKJ1*01	812	1417
1792	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ5*01	2539	A27_IGKJ1*01	812	1417
1793	VH3-23_IGHD1-26*01 >3'_IGHJ5*01	2540	A27_IGKJ1*01	812	1417
1794	VH3-23_IGHD2-2*01 >2'_IGHJ5*01	2541	A27_IGKJ1*01	812	1417
1795	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ5*01	2542	A27_IGKJ1*01	812	1417
1796	VH3-23_IGHD2-8*01 >2'_IGHJ5*01	2543	A27_IGKJ1*01	812	1417
1797	VH3-23_IGHD2-8*01 >3'_IGHJ5*01	2544	A27_IGKJ1*01	812	1417
1798	VH3-23_IGHD2-15*01 >2'_IGHJ5*01	2545	A27_IGKJ1*01	812	1417
1799	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ5*01	2546	A27_IGKJ1*01	812	1417
1800	VH3-23_IGHD2-21*01 >2'_IGHJ5*01	2547	A27_IGKJ1*01	812	1417
1801	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ5*01	2548	A27_IGKJ1*01	812	1417
1802	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ5*01	2549	A27_IGKJ1*01	812	1417
1803	VH3-23_IGHD3-3*01 >2'_IGHJ5*01	2550	A27_IGKJ1*01	812	1417
1804	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ5*01	2551	A27_IGKJ1*01	812	1417
1805	VH3-23_IGHD3-9*01 >2'_IGHJ5*01	2552	A27_IGKJ1*01	812	1417
1806	VH3-23_IGHD3-10*01 >2'_IGHJ5*01	2553	A27_IGKJ1*01	812	1417
1807	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ5*01	2554	A27_IGKJ1*01	812	1417
1808	VH3-23_IGHD3-16*01 >2'_IGHJ5*01	2555	A27_IGKJ1*01	812	1417
1809	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ5*01	2556	A27_IGKJ1*01	812	1417
1810	VH3-23_IGHD3-22*01 >2'_IGHJ5*01	2557	A27_IGKJ1*01	812	1417
1811	VH3-23_IGHD3-22*01 >3'_IGHJ5*01	2558	A27_IGKJ1*01	812	1417
1812	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >2'_IGHJ5*01	2559	A27_IGKJ1*01	812	1417

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1813	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3_IGHJ5*01	2560	A27_IGKJ1*01	812	1417
1814	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >2_IGHJ5*01	2561	A27_IGKJ1*01	812	1417
1815	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3_IGHJ5*01	2562	A27_IGKJ1*01	812	1417
1816	VH3-23_IGHD4-17*01 >2_IGHJ5*01	2563	A27_IGKJ1*01	812	1417
1817	VH3-23_IGHD4-17*01 >3_IGHJ5*01	2564	A27_IGKJ1*01	812	1417
1818	VH3-23_IGHD4-23*01 >2_IGHJ5*01	2565	A27_IGKJ1*01	812	1417
1819	VH3-23_IGHD4-23*01 >3_IGHJ5*01	2566	A27_IGKJ1*01	812	1417
1820	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1_IGHJ5*01	2567	A27_IGKJ1*01	812	1417
1821	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2_IGHJ5*01	2568	A27_IGKJ1*01	812	1417
1822	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3_IGHJ5*01	2569	A27_IGKJ1*01	812	1417
1823	VH3-23_IGHD5-12*01 >1_IGHJ5*01	2570	A27_IGKJ1*01	812	1417
1824	VH3-23_IGHD5-12*01 >3_IGHJ5*01	2571	A27_IGKJ1*01	812	1417
1825	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ5*01	2572	A27_IGKJ1*01	812	1417
1826	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ5*01	2573	A27_IGKJ1*01	812	1417
1827	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ5*01	2574	A27_IGKJ1*01	812	1417
1828	VH3-23_IGHD5-24*01 >1_IGHJ5*01	2575	A27_IGKJ1*01	812	1417
1829	VH3-23_IGHD5-24*01 >3_IGHJ5*01	2576	A27_IGKJ1*01	812	1417
1830	VH3-23_IGHD6-6*01 >1_IGHJ5*01	2577	A27_IGKJ1*01	812	1417
1831	VH3-23_IGHD1-1*01 >1'_IGHJ5*01	2587	A27_IGKJ1*01	812	1417
1832	VH3-23_IGHD1-1*01 >2'_IGHJ5*01	2588	A27_IGKJ1*01	812	1417
1833	VH3-23_IGHD1-1*01 >3'_IGHJ5*01	2589	A27_IGKJ1*01	812	1417
1834	VH3-23_IGHD1-7*01 >1'_IGHJ5*01	2590	A27_IGKJ1*01	812	1417
1835	VH3-23_IGHD1-7*01 >3'_IGHJ5*01	2591	A27_IGKJ1*01	812	1417
1836	VH3-23_IGHD1-14*01 >1'_IGHJ5*01	2592	A27_IGKJ1*01	812	1417
1837	VH3-23_IGHD1-14*01 >2'_IGHJ5*01	2593	A27_IGKJ1*01	812	1417
1838	VH3-23_IGHD1-14*01 >3'_IGHJ5*01	2594	A27_IGKJ1*01	812	1417
1839	VH3-23_IGHD1-20*01 >1'_IGHJ5*01	2595	A27_IGKJ1*01	812	1417
1840	VH3-23_IGHD1-20*01 >2'_IGHJ5*01	2596	A27_IGKJ1*01	812	1417
1841	VH3-23_IGHD1-20*01 >3'_IGHJ5*01	2597	A27_IGKJ1*01	812	1417
1842	VH3-23_IGHD1-26*01 >1'_IGHJ5*01	2598	A27_IGKJ1*01	812	1417
1843	VH3-23_IGHD1-26*01 >3'_IGHJ5*01	2599	A27_IGKJ1*01	812	1417
1844	VH3-23_IGHD2-2*01 >1'_IGHJ5*01	2600	A27_IGKJ1*01	812	1417
1845	VH3-23_IGHD2-2*01 >3'_IGHJ5*01	2601	A27_IGKJ1*01	812	1417
1846	VH3-23_IGHD2-8*01 >1'_IGHJ5*01	2602	A27_IGKJ1*01	812	1417
1847	VH3-23_IGHD2-15*01 >1'_IGHJ5*01	2603	A27_IGKJ1*01	812	1417
1848	VH3-23_IGHD2-15*01 >3'_IGHJ5*01	2604	A27_IGKJ1*01	812	1417
1849	VH3-23_IGHD2-21*01 >1'_IGHJ5*01	2605	A27_IGKJ1*01	812	1417
1850	VH3-23_IGHD2-21*01 >3'_IGHJ5*01	2606	A27_IGKJ1*01	812	1417
1851	VH3-23_IGHD3-3*01 >1'_IGHJ5*01	2607	A27_IGKJ1*01	812	1417
1852	VH3-23_IGHD3-3*01 >3'_IGHJ5*01	2608	A27_IGKJ1*01	812	1417
1853	VH3-23_IGHD3-9*01 >1'_IGHJ5*01	2609	A27_IGKJ1*01	812	1417
1854	VH3-23_IGHD3-9*01 >3'_IGHJ5*01	2610	A27_IGKJ1*01	812	1417
1855	VH3-23_IGHD3-10*01 >1'_IGHJ5*01	2611	A27_IGKJ1*01	812	1417
1856	VH3-23_IGHD3-10*01 >3'_IGHJ5*01	2612	A27_IGKJ1*01	812	1417
1857	VH3-23_IGHD3-16*01 >1'_IGHJ5*01	2613	A27_IGKJ1*01	812	1417
1858	VH3-23_IGHD3-16*01 >3'_IGHJ5*01	2614	A27_IGKJ1*01	812	1417
1859	VH3-23_IGHD3-22*01 >1'_IGHJ5*01	2615	A27_IGKJ1*01	812	1417

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1860	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2616	A27_IGKJ1*01	812	1417
1861	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2617	A27_IGKJ1*01	812	1417
1862	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ5*01	2618	A27_IGKJ1*01	812	1417
1863	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ5*01	2619	A27_IGKJ1*01	812	1417
1864	VH3-23_IGHD4-17*01 >1'_IGHJ5*01	2620	A27_IGKJ1*01	812	1417
1865	VH3-23_IGHD4-17*01 >3'_IGHJ5*01	2621	A27_IGKJ1*01	812	1417
1866	VH3-23_IGHD4-23*01 >1'_IGHJ5*01	2622	A27_IGKJ1*01	812	1417
1867	VH3-23_IGHD4-23*01 >3'_IGHJ5*01	2623	A27_IGKJ1*01	812	1417
1868	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ5*01	2624	A27_IGKJ1*01	812	1417
1869	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ5*01	2625	A27_IGKJ1*01	812	1417
1870	VH3-23_IGHD5-12*01 >1'_IGHJ5*01	2626	A27_IGKJ1*01	812	1417
1871	VH3-23_IGHD5-12*01 >3'_IGHJ5*01	2627	A27_IGKJ1*01	812	1417
1872	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ5*01	2628	A27_IGKJ1*01	812	1417
1873	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ5*01	2629	A27_IGKJ1*01	812	1417
1874	VH3-23_IGHD5-24*01 >1'_IGHJ5*01	2630	A27_IGKJ1*01	812	1417
1875	VH3-23_IGHD5-24*01 >3'_IGHJ5*01	2631	A27_IGKJ1*01	812	1417
1876	VH3-23_IGHD6-6*01 >1'_IGHJ5*01	2632	A27_IGKJ1*01	812	1417
1877	VH3-23_IGHD6-6*01 >2'_IGHJ5*01	2633	A27_IGKJ1*01	812	1417
1878	VH3-23_IGHD6-6*01 >3'_IGHJ5*01	2634	A27_IGKJ1*01	812	1417
1879	VH3-23_IGHD6-6*01 >2'_IGHJ1*01	2118	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1880	VH3-23_IGHD6-13*01 >1'_IGHJ1*01	2119	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1881	VH3-23_IGHD6-13*01 >2'_IGHJ1*01	2120	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1882	VH3-23_IGHD6-19*01 >1'_IGHJ1*01	2121	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1883	VH3-23_IGHD6-19*01 >2'_IGHJ1*01	2122	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1884	VH3-23_IGHD6-25*01 >1'_IGHJ1*01	2123	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1885	VH3-23_IGHD6-25*01 >2'_IGHJ1*01	2124	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1886	VH3-23_IGHD7-27*01 >1'_IGHJ1*01	2125	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1887	VH3-23_IGHD7-27*01 >3'_IGHJ1*01	2126	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1888	VH3-23_IGHD6-13*01 >1'_IGHJ1*01	2175	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1889	VH3-23_IGHD6-13*01 >2'_IGHJ1*01	2176	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1890	VH3-23_IGHD6-13*01 >2'_IGHJ1*01_B	2177	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1891	VH3-23_IGHD6-19*01 >1'_IGHJ1*01	2178	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1892	VH3-23_IGHD6-19*01 >2'_IGHJ1*01	2179	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1893	VH3-23_IGHD6-19*01 >2'_IGHJ1*01_B	2180	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1894	VH3-23_IGHD6-25*01 >1'_IGHJ1*01	2181	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1895	VH3-23_IGHD6-25*01 >3'_IGHJ1*01	2182	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1896	VH3-23_IGHD7-27*01 >1'_IGHJ1*01_B	2183	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1897	VH3-23_IGHD7-27*01 >2'_IGHJ1*01	2184	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1898	VH3-23_IGHD6-6*01 >2'_IGHJ2*01	2233	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1899	VH3-23_IGHD6-13*01 >1'_IGHJ2*01	2234	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1900	VH3-23_IGHD6-13*01 >2'_IGHJ2*01	2235	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1901	VH3-23_IGHD6-19*01 >1'_IGHJ2*01	2236	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1902	VH3-23_IGHD6-19*01 >2'_IGHJ2*01	2237	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1903	VH3-23_IGHD6-25*01 >1'_IGHJ2*01	2238	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1904	VH3-23_IGHD6-25*01 >2'_IGHJ2*01	2239	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1905	VH3-23_IGHD7-27*01 >1'_IGHJ2*01	2240	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1906	VH3-23_IGHD7-27*01 >3'_IGHJ2*01	2241	V1-11_IGLJ2*01	836	1441

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1907	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2290	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1908	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2291	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1909	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01_B	2292	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1910	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2293	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1911	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2294	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1912	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01_B	2295	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1913	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2296	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1914	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ2*01	2297	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1915	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2298	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1916	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ2*01	2299	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1917	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ3*01	2348	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1918	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2349	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1919	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2350	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1920	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2351	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1921	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2352	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1922	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2353	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1923	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ3*01	2354	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1924	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2355	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1925	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ3*01	2356	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1926	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2405	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1927	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2406	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1928	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ6*01	2407	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1929	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2408	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1930	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2409	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1931	VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ3*01	2410	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1932	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2411	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1933	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ3*01	2412	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1934	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2413	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1935	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ3*01	2414	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1936	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ4*01	2463	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1937	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2464	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1938	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2465	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1939	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2466	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1940	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2467	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1941	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2468	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1942	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ4*01	2469	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1943	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2470	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1944	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ4*01	2471	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1945	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2520	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1946	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2521	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1947	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01_B	2522	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1948	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2523	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1949	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2524	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1950	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01_B	2525	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1951	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2526	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1952	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ4*01	2527	V1-11_IGLJ2*01	836	1441
1953	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2528	V1-11_IGLJ2*01	836	1441

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
1954	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ4*01	2529	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1955	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2578	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1956	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2579	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1957	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2580	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1958	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2581	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1959	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2582	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1960	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2583	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1961	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ5*01	2584	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1962	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2585	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1963	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ5*01	2586	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1964	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2635	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1965	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2636	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1966	VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ5*01	2637	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1967	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2638	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1968	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2639	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1969	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01_B	2640	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1970	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2641	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1971	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ5*01	2642	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1972	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2643	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1973	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ5*01	2644	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1974	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2693	VI-11_IGLJ2*01	836	1441
1975	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ1*01	2118	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1976	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2119	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1977	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2120	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1978	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2121	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1979	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2122	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1980	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2123	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1981	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ1*01	2124	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1982	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01	2125	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1983	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ1*01	2126	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1984	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2175	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1985	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2176	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1986	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01_B	2177	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1987	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2178	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1988	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2179	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1989	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01_B	2180	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1990	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2181	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1991	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ1*01	2182	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1992	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01_B	2183	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1993	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ1*01	2184	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1994	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ2*01	2233	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1995	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2234	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1996	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2235	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1997	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2236	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1998	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2237	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
1999	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2238	VI-13_IGLJ5*01	837	1442
2000	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ2*01	2239	VI-13_IGLJ5*01	837	1442

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2001	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ2*01	2240	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2002	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ2*01	2241	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2003	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2290	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2004	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2291	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2005	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01_B	2292	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2006	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2293	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2007	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2294	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2008	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01_B	2295	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2009	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2296	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2010	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ2*01	2297	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2011	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2298	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2012	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ2*01	2299	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2013	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ3*01	2348	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2014	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ3*01	2349	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2015	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ3*01	2350	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2016	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ3*01	2351	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2017	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ3*01	2352	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2018	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ3*01	2353	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2019	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ3*01	2354	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2020	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ3*01	2355	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2021	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ3*01	2356	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2022	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2405	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2023	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2406	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2024	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ6*01	2407	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2025	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2408	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2026	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2409	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2027	VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ3*01	2410	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2028	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2411	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2029	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ3*01	2412	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2030	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2413	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2031	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ3*01	2414	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2032	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ4*01	2463	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2033	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ4*01	2464	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2034	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01	2465	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2035	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ4*01	2466	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2036	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ4*01	2467	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2037	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ4*01	2468	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2038	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ4*01	2469	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2039	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ4*01	2470	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2040	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ4*01	2471	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2041	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2520	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2042	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2521	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2043	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01_B	2522	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2044	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2523	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2045	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2524	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2046	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ4*01_B	2525	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2047	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2526	V1-13_IGLJ5*01	837	1442

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2048	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ4*01	2527	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2049	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2528	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2050	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ4*01	2529	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2051	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ5*01	2578	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2052	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ5*01	2579	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2053	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ5*01	2580	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2054	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ5*01	2581	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2055	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ5*01	2582	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2056	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ5*01	2583	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2057	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ5*01	2584	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2058	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ5*01	2585	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2059	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ5*01	2586	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2060	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2635	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2061	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2636	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2062	VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ5*01	2637	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2063	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2638	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2064	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2639	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2065	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ5*01_B	2640	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2066	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2641	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2067	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ5*01	2642	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2068	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2643	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2069	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ5*01	2644	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2070	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ6*01	2693	V1-13_IGLJ5*01	837	1442
2071	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ1*01	2118	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2072	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ1*01	2119	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2073	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ1*01	2120	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2074	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ1*01	2121	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2075	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ1*01	2122	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2076	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ1*01	2123	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2077	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ1*01	2124	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2078	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ1*01	2125	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2079	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ1*01	2126	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2080	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2175	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2081	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2176	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2082	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ1*01_B	2177	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2083	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2178	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2084	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2179	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2085	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ1*01_B	2180	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2086	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2181	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2087	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ1*01	2182	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2088	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01_B	2183	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2089	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ1*01	2184	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2090	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ2*01	2233	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2091	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ2*01	2234	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2092	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01	2235	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2093	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ2*01	2236	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2094	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01	2237	V1-16_IGLJ6*01	838	1443

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2095	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ2*01	2238	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2096	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ2*01	2239	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2097	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ2*01	2240	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2098	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ2*01	2241	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2099	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2290	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2100	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2291	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2101	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01_B	2292	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2102	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2293	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2103	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2294	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2104	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01_B	2295	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2105	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2296	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2106	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ2*01	2297	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2107	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2298	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2108	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ2*01	2299	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2109	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ3*01	2348	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2110	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ3*01	2349	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2111	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ3*01	2350	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2112	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ3*01	2351	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2113	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ3*01	2352	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2114	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ3*01	2353	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2115	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ3*01	2354	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2116	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ3*01	2355	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2117	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ3*01	2356	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2118	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2405	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2119	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2406	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2120	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ6*01	2407	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2121	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2408	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2122	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2409	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2123	VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ3*01	2410	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2124	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2411	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2125	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ3*01	2412	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2126	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2413	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2127	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ3*01	2414	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2128	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ4*01	2463	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2129	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ4*01	2464	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2130	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01	2465	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2131	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ4*01	2466	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2132	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ4*01	2467	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2133	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ4*01	2468	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2134	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ4*01	2469	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2135	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ4*01	2470	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2136	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ4*01	2471	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2137	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2520	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2138	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2521	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2139	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01_B	2522	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2140	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2523	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2141	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2524	V1-16_IGLJ6*01	838	1443

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2142	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ4*01_B	2525	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2143	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2526	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2144	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ4*01	2527	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2145	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2528	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2146	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ4*01	2529	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2147	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ5*01	2578	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2148	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ5*01	2579	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2149	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ5*01	2580	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2150	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ5*01	2581	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2151	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ5*01	2582	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2152	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ5*01	2583	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2153	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ5*01	2584	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2154	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ5*01	2585	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2155	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ5*01	2586	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2156	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2635	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2157	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2636	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2158	VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ5*01	2637	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2159	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2638	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2160	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2639	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2161	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ5*01_B	2640	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2162	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2641	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2163	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ5*01	2642	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2164	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2643	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2165	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ5*01	2644	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2166	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ6*01	2693	V1-16_IGLJ6*01	838	1443
2167	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ1*01	2118	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2168	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ1*01	2119	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2169	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ1*01	2120	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2170	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ1*01	2121	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2171	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ1*01	2122	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2172	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ1*01	2123	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2173	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ1*01	2124	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2174	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ1*01	2125	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2175	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ1*01	2126	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2176	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2175	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2177	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2176	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2178	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ1*01_B	2177	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2179	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2178	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2180	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2179	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2181	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ1*01_B	2180	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2182	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2181	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2183	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ1*01	2182	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2184	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01_B	2183	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2185	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ1*01	2184	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2186	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ2*01	2233	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2187	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ2*01	2234	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2188	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01	2235	V1-2_IGLJ7*01	840	1445

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2189	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ2*01	2236	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2190	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01	2237	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2191	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ2*01	2238	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2192	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ2*01	2239	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2193	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ2*01	2240	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2194	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ2*01	2241	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2195	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2290	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2196	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2291	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2197	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01_B	2292	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2198	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2293	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2199	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2294	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2200	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01_B	2295	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2201	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2296	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2202	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ2*01	2297	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2203	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2298	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2204	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ2*01	2299	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2205	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ3*01	2348	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2206	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ3*01	2349	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2207	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ3*01	2350	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2208	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ3*01	2351	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2209	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ3*01	2352	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2210	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ3*01	2353	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2211	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ3*01	2354	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2212	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ3*01	2355	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2213	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ3*01	2356	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2214	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2405	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2215	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2406	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2216	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ6*01	2407	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2217	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2408	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2218	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2409	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2219	VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ3*01	2410	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2220	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2411	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2221	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ3*01	2412	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2222	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2413	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2223	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ3*01	2414	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2224	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ4*01	2463	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2225	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ4*01	2464	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2226	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01	2465	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2227	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ4*01	2466	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2228	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ4*01	2467	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2229	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ4*01	2468	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2230	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ4*01	2469	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2231	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ4*01	2470	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2232	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ4*01	2471	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2233	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2520	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2234	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2521	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2235	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01_B	2522	V1-2_IGLJ7*01	840	1445

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2236	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2523	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2237	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2524	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2238	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01_B	2525	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2239	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2526	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2240	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ4*01	2527	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2241	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2528	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2242	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ4*01	2529	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2243	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2578	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2244	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2579	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2245	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2580	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2246	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2581	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2247	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2582	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2248	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2583	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2249	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ5*01	2584	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2250	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2585	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2251	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ5*01	2586	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2252	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2635	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2253	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2636	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2254	VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ5*01	2637	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2255	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2638	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2256	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2639	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2257	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01_B	2640	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2258	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2641	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2259	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ5*01	2642	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2260	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2643	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2261	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ5*01	2644	V1-2_IGLJ7*01	840	1445
2262	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2693	V1-2_IGLJ6*01	840	1445
2263	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ1*01	2118	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2264	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2119	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2265	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2120	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2266	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2121	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2267	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2122	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2268	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2123	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2269	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ1*01	2124	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2270	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01	2125	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2271	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ1*01	2126	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2272	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2175	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2273	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2176	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2274	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01_B	2177	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2275	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2178	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2276	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2179	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2277	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01_B	2180	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2278	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2181	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2279	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ1*01	2182	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2280	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01_B	2183	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2281	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ1*01	2184	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2282	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ2*01	2233	V1-20_IGLJ6*01	841	1446

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2283	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ2*01	2234	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2284	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01	2235	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2285	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ2*01	2236	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2286	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01	2237	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2287	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ2*01	2238	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2288	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ2*01	2239	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2289	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ2*01	2240	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2290	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ2*01	2241	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2291	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2290	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2292	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2291	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2293	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01_B	2292	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2294	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2293	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2295	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2294	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2296	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01_B	2295	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2297	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2296	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2298	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ2*01	2297	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2299	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2298	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2300	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ2*01	2299	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2301	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ3*01	2348	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2302	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ3*01	2349	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2303	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ3*01	2350	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2304	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ3*01	2351	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2305	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ3*01	2352	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2306	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ3*01	2353	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2307	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ3*01	2354	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2308	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ3*01	2355	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2309	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ3*01	2356	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2310	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2405	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2311	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2406	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2312	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ6*01	2407	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2313	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2408	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2314	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2409	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2315	VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ3*01	2410	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2316	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2411	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2317	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ3*01	2412	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2318	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2413	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2319	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ3*01	2414	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2320	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ4*01	2463	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2321	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ4*01	2464	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2322	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01	2465	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2323	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ4*01	2466	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2324	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ4*01	2467	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2325	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ4*01	2468	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2326	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ4*01	2469	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2327	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ4*01	2470	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2328	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ4*01	2471	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2329	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2520	V1-20_IGLJ6*01	841	1446

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2330	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2521	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2331	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01_B	2522	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2332	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2523	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2333	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2524	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2334	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01_B	2525	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2335	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2526	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2336	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ4*01	2527	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2337	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2528	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2338	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ4*01	2529	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2339	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2578	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2340	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2579	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2341	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2580	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2342	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2581	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2343	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2582	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2344	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2583	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2345	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ5*01	2584	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2346	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2585	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2347	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ5*01	2586	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2348	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2635	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2349	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2636	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2350	VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ5*01	2637	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2351	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2638	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2352	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2639	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2353	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01_B	2640	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2354	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2641	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2355	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ5*01	2642	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2356	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2643	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2357	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ5*01	2644	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2358	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2693	V1-20_IGLJ6*01	841	1446
2359	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ1*01	2118	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2360	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2119	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2361	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2120	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2362	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2121	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2363	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2122	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2364	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2123	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2365	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ1*01	2124	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2366	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01	2125	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2367	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ1*01	2126	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2368	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2175	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2369	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2176	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2370	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01_B	2177	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2371	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2178	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2372	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2179	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2373	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01_B	2180	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2374	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2181	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2375	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ1*01	2182	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2376	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01_B	2183	V1-3_IGLJ1*01	842	1447

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2377	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ1*01	2184	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2378	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ2*01	2233	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2379	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2234	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2380	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2235	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2381	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2236	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2382	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2237	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2383	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2238	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2384	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ2*01	2239	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2385	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2240	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2386	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ2*01	2241	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2387	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2290	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2388	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2291	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2389	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01_B	2292	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2390	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2293	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2391	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2294	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2392	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01_B	2295	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2393	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2296	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2394	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ2*01	2297	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2395	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2298	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2396	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ2*01	2299	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2397	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ3*01	2348	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2398	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2349	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2399	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2350	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2400	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2351	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2401	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2352	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2402	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2353	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2403	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ3*01	2354	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2404	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2355	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2405	VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ3*01	2356	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2406	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2405	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2407	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2406	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2408	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ6*01	2407	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2409	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2408	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2410	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2409	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2411	VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ3*01	2410	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2412	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2411	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2413	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ3*01	2412	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2414	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2413	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2415	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ3*01	2414	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2416	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ4*01	2463	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2417	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2464	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2418	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2465	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2419	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2466	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2420	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2467	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2421	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2468	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2422	VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ4*01	2469	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2423	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2470	V1-3_IGLJ1*01	842	1447

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2424	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ4*01	2471	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2425	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2520	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2426	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2521	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2427	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ4*01_B	2522	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2428	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2523	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2429	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2524	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2430	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ4*01_B	2525	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2431	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2526	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2432	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ4*01	2527	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2433	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2528	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2434	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ4*01	2529	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2435	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ5*01	2578	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2436	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ5*01	2579	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2437	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ5*01	2580	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2438	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ5*01	2581	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2439	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ5*01	2582	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2440	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ5*01	2583	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2441	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ5*01	2584	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2442	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ5*01	2585	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2443	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ5*01	2586	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2444	VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2635	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2445	VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2636	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2446	VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ5*01	2637	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2447	VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2638	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2448	VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2639	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2449	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ5*01_B	2640	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2450	VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2641	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2451	VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ5*01	2642	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2452	VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2643	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2453	VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ5*01	2644	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2454	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ6*01	2693	V1-3_IGLJ1*01	842	1447
2455	VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ6*01	2645	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2456	VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ6*01	2646	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2457	VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ6*01	2647	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2458	VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ6*01	2648	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2459	VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ6*01	2649	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2460	VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ6*01	2650	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2461	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ6*01	2651	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2462	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ6*01	2652	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2463	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ6*01	2653	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2464	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01	2654	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2465	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ6*01	2655	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2466	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2467	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2468	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2469	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2470	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	V2-13_IGLJ2*01	849	1454

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2471	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2472	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2473	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2474	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2475	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2476	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2477	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2478	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2479	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2480	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2481	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2482	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2483	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2484	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ6*01	2674	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2485	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ6*01	2675	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2486	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ6*01	2676	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2487	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ6*01	2677	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2488	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2489	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2490	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2491	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2492	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ6*01	2682	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2493	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ6*01	2683	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2494	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ6*01	2684	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2495	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2496	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2497	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ6*01	2687	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2498	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ6*01	2688	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2499	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ6*01	2689	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2500	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2501	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2502	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2503	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2504	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2505	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2506	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2507	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2508	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2509	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2510	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2511	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2512	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2513	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2514	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2515	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01_B	2714	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2516	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01_B	2715	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2517	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	V2-13_IGLJ2*01	849	1454

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2518	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2519	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2520	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2521	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2522	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2523	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2524	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2525	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2526	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2527	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2528	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2529	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2530	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2531	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2532	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2731	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2533	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2732	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2534	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2733	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2535	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2734	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2536	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2537	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2538	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2539	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2540	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2739	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2541	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2740	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2542	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2543	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2544	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2743	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2545	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2744	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2546	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2547	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2548	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2549	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2550	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	V2-13_IGLJ2*01	849	1454
2551	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2552	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2646	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2553	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2647	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2554	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2648	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2555	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2649	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2556	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2650	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2557	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2651	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2558	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2652	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2559	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2653	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2560	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2654	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2561	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ6*01	2655	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2562	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01	2656	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2563	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2657	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2564	VH3-23_IGHD2-8*01>2'_IGHJ6*01	2658	V2-14_IGLJ4*01	850	1455

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2565	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2566	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2567	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2568	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2569	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2570	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2571	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2572	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2573	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2574	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2575	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2576	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2577	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2578	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2579	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2580	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ6*01	2674	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2581	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ6*01	2675	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2582	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ6*01	2676	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2583	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ6*01	2677	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2584	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2585	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2586	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2587	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2588	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ6*01	2682	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2589	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ6*01	2683	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2590	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ6*01	2684	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2591	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2592	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2593	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ6*01	2687	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2594	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ6*01	2688	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2595	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ6*01	2689	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2596	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2597	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2598	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2599	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2600	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2601	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2602	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2603	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2604	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2605	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2606	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2607	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2608	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2609	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2610	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2611	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	V2-14_IGLJ4*01	850	1455

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2612	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01_B	2715	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2613	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2614	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2615	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2616	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2617	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2618	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2619	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2620	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2621	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2622	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2623	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2624	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2625	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2626	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2627	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2628	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2731	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2629	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2732	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2630	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2733	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2631	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2734	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2632	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2633	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2634	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2635	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2636	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2739	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2637	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2740	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2638	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2639	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2640	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2743	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2641	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2744	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2642	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2643	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2644	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2645	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2646	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	V2-14_IGLJ4*01	850	1455
2647	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	V2-15_IGLJ7*01	850	1455
2648	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2646	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2649	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2647	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2650	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2648	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2651	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2649	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2652	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2650	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2653	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2651	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2654	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2652	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2655	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2653	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2656	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2654	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2657	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ6*01	2655	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2658	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	V2-15_IGLJ7*01	851	1456

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2659	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2660	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2661	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2662	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2663	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2664	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2665	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2666	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2667	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2668	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2669	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2670	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2671	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2672	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2673	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2674	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2675	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2676	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >2_IGHJ6*01	2674	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2677	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3_IGHJ6*01	2675	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2678	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >2_IGHJ6*01	2676	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2679	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3_IGHJ6*01	2677	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2680	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2681	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2682	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2683	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2684	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1_IGHJ6*01	2682	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2685	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >2_IGHJ6*01	2683	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2686	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3_IGHJ6*01	2684	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2687	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2688	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2689	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1_IGHJ6*01	2687	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2690	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >2_IGHJ6*01	2688	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2691	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3_IGHJ6*01	2689	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2692	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2693	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2694	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2695	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2696	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2697	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2698	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2699	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2700	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2701	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2702	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2703	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2704	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2705	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	V2-15_IGLJ7*01	851	1456

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2706	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2707	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2708	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01_B	2715	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2709	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2710	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2711	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2712	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2713	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2714	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2715	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2716	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2717	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2718	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2719	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2720	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2721	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2722	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2723	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2724	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2731	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2725	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2732	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2726	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2733	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2727	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2734	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2728	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2729	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2730	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2731	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2732	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2739	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2733	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2740	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2734	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2735	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2736	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2743	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2737	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2744	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2738	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2739	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2740	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2741	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2742	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	V2-15_IGLJ7*01	851	1456
2743	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2744	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2646	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2745	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2647	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2746	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2648	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2747	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2649	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2748	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2650	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2749	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2651	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2750	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2652	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2751	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2653	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2752	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2654	V2-17_IGLJ2*01	852	1457

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2753	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ6*01	2655	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2754	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2755	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2756	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2757	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2758	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2759	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2760	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2761	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2762	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2763	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2764	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2765	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2766	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2767	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2768	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2769	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2770	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2771	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2772	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ6*01	2674	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2773	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ6*01	2675	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2774	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ6*01	2676	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2775	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ6*01	2677	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2776	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2777	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2778	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2779	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2780	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ6*01	2682	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2781	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ6*01	2683	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2782	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ6*01	2684	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2783	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2784	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2785	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ6*01	2687	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2786	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ6*01	2688	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2787	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ6*01	2689	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2788	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2789	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2790	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2791	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2792	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2793	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2794	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2795	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2796	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2797	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2798	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2799	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	V2-17_IGLJ2*01	852	1457

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2800	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2801	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2802	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2803	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2804	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01_B	2715	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2805	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2806	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2807	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2808	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2809	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2810	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2811	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2812	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2813	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2814	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2815	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2816	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2817	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2818	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2819	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2820	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2731	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2821	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2732	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2822	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2733	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2823	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2734	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2824	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2825	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2826	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2827	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2828	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2739	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2829	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2740	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2830	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2831	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2832	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2743	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2833	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2744	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2834	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2835	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2836	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2837	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2838	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	V2-17_IGLJ2*01	852	1457
2839	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2840	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2646	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2841	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2647	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2842	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2648	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2843	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2649	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2844	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2650	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2845	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2651	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2846	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2652	V2-6_IGLJ4*01	854	1459

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2847	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ6*01	2653	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2848	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01	2654	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2849	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ6*01	2655	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2850	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2851	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2852	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2853	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2854	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2855	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2856	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2857	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2858	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2859	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2860	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2861	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2862	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2863	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2864	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2865	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2866	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2867	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2868	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ6*01	2674	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2869	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ6*01	2675	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2870	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ6*01	2676	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2871	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ6*01	2677	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2872	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2873	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2874	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2875	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2876	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ6*01	2682	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2877	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ6*01	2683	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2878	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ6*01	2684	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2879	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2880	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2881	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ6*01	2687	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2882	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ6*01	2688	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2883	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ6*01	2689	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2884	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2885	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2886	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2887	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2888	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2889	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2890	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2891	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2892	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2893	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	V2-6_IGLJ4*01	854	1459

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2894	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2895	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2896	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2897	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2898	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2899	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2900	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01_B	2715	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2901	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2902	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2903	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2904	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2905	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2906	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2907	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2908	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2909	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2910	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2911	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2912	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2913	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2914	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2915	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2916	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >1'_IGHJ6*01	2731	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2917	VH3-23_IGHD4-4*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2732	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2918	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >1'_IGHJ6*01	2733	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2919	VH3-23_IGHD4-11*01 (1) >3'_IGHJ6*01	2734	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2920	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2921	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2922	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2923	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2924	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2739	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2925	VH3-23_IGHD5-5*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2740	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2926	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2927	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2928	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >1'_IGHJ6*01	2743	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2929	VH3-23_IGHD5-18*01 (2) >3'_IGHJ6*01	2744	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2930	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2931	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2932	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2933	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2934	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	V2-6_IGLJ4*01	854	1459
2935	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2645	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2936	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2646	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2937	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2647	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2938	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2648	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2939	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2649	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2940	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2650	V2-7_IGLJ2*01	855	1460

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸					
	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2941	VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ6*01	2651	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2942	VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ6*01	2652	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2943	VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ6*01	2653	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2944	VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01	2654	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2945	VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ6*01	2655	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2946	VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2947	VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2948	VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2949	VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2950	VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2951	VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2952	VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2953	VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2954	VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2955	VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2956	VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2957	VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2958	VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2959	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2960	VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2961	VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2962	VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2963	VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2964	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>2_IGHJ6*01	2674	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2965	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3_IGHJ6*01	2675	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2966	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>2_IGHJ6*01	2676	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2967	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3_IGHJ6*01	2677	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2968	VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2969	VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2970	VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2971	VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2972	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1_IGHJ6*01	2682	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2973	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>2_IGHJ6*01	2683	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2974	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3_IGHJ6*01	2684	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2975	VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2976	VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2977	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1_IGHJ6*01	2687	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2978	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>2_IGHJ6*01	2688	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2979	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3_IGHJ6*01	2689	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2980	VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2981	VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2982	VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2983	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2984	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2985	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2986	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2987	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	V2-7_IGLJ2*01	855	1460

10

20

30

40

テーブル 17A は典型的な対ライブラリ核酸

	重鎖	RS	ライトチェーン	RS	NO RS
2988	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2989	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2990	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2991	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2992	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2993	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2994	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2995	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01_B	2714	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2996	VH3-23_IGHD2-2*01>2'_IGHJ6*01_B	2715	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2997	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2998	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
2999	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3000	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3001	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3002	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3003	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3004	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3005	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3006	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3007	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3008	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3009	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3010	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3011	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3012	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2731	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3013	VH3-23_IGHD4-4*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2732	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3014	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>1'_IGHJ6*01	2733	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3015	VH3-23_IGHD4-11*01 (1)>3'_IGHJ6*01	2734	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3016	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3017	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3018	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3019	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3020	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2739	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3021	VH3-23_IGHD5-5*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2740	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3022	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3023	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3024	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>1'_IGHJ6*01	2743	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3025	VH3-23_IGHD5-18*01 (2)>3'_IGHJ6*01	2744	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3026	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3027	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3028	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3029	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	V2-7_IGLJ2*01	855	1460
3030	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	V2-7_IGLJ2*01	855	1460

【 0 4 0 7 】

4 抗体ライブラリ

ここで述べている抗体ライブラリはその部分が少なくとも V H チェーンと V L チェーンを含み、あるいは、その一部が十分な抗原結合部位を含みます。V H チェーンあるいは抗体ライブラリの一部の抗体全体は上記 E 1 段落で表示した核酸ライブラリの任意核酸分子

10

20

30

40

50

にエンコードされます。したがって、抗体ライブラリ内の抗体は生殖セグメント配列の全部或いは一部から派生され、及び／或いは変更された配列から派生されます。いくつかの例では、これらのライブラリは対応ライブラリとして提供されています。

【0408】

また、抗体ライブラリにおいて、機能多様である十分な抗原結合部位を含んだ抗体の種類は複雑多様です。抗体ライブラリの遺伝子座は他の遺伝子座と異なる抗体を含みます。したがって、本段落で述べている抗体ライブラリは高い抗体の多様性を展示しています。これらの抗体ライブラリは一般的には、概ね103, 104, 2x104, 3x104, 4x104, 5x104, 6x104, 7x104, 8x104, 9x104, 105及びさらにユニークな、その中には、概ね106, 107, 108, 109及びさらにユニークな、102異なる抗体を含みます。自然再結合過程及び抗体レパートリーの自然構造の多様性を模倣する方法を通じて、ここでのべている抗体ライブラリを生成することができます。

10

【0409】

VHチェーン及びVLチェーン或いは十分な抗原結合部位の一部を除けば、ここで述べているライブラリ内の結果抗体は一部の定常領域を含めることができます。例えば、抗体は一つ或いはいくつかのCH1, CH2, CH3或いはCL部分を含めることができます。一般的に、抗体或いはその部分は一つのCH1領域を含みます。結果抗体或いはその部分は、完全長抗体に限定しないFab, Fab', F(ab')₂, シングルチェーンFvs(scFv), Fv, dsFv, diabody, Fd and Fd'の断片を含みます。ここで述べている典型的な対応抗体ライブラリはFabライブラリです。

20

【0410】

当抗体ライブラリ内の抗体の数は限りがあります。配列の類似性或いは相違点或いは共有の特性（例えば、V領域のファミリー、CDR3の長さ或いはその他の生化学の属性）に基づいて抗体ライブラリの数を選択します。例えば、抗体ライブラリ内の抗体の選択を通じて、結果抗体におけるVLチェーン或いはVHチェーンをエンコードする個々の生殖セグメントは属性（例は同じサブグループ或いは遺伝子ファミリーである）を共有し、または、それ以外の場合は類似或いは異なる配列の配列番号を有します。したがって、その他の例では、抗体ライブラリ内の抗体は、VHチェーン或いはVLチェーンの配列の多様性によって、選択されます。抗体ライブラリ内の抗体はその配列の多様性あるいは類似性を代表し選択されます。したがって、いくつかのインスタンスでは、抗体ライブラリ内の抗体は高い多様性の抗体グループを代表するが、その他のインスタンスでは、抗体ライブラリ内の抗体は類似性があり、多様性がない抗体グループを代表します。例えば抗体ライブラリ内の抗体は他の抗体と比べると、VHチェーン或いはVLチェーンにおいて、40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% or 99%の配列が類似します。抗体ライブラリの選択はアプリケーションの機能によって、技術レベルの範囲内にて行われます。

30

【0411】

いくつかの例では、当対応ライブラリは人間ナイーブライブラリです。抗体ライブラリ内の抗体全体は人間の生殖セグメントの配列からである、と意味します。例えば、すべての抗体のVHチェーンはVH, DH及びJH生殖セグメントの組み合わせた核酸分子でエンコードされます。例えば、上記のテーブル3或いはあるサブテーブルの表示によると、このようにできた核酸分子はVHチェーンの5'からDH領域の5'までの配列を有します。すべての抗体のVLチェーンはVkとJk生殖セグメント及び／或いはVλとJλ生殖セグメントが組み合わせてエンコードするものです。例えば、上記のテーブル3-4或いはその中のサブテーブルの表示によると、このようにできた核酸分子はVLチェーンの5'（Vλ及びJλ）からJL領域（Jk或いはJλ）までの配列を有します。

40

【0412】

当ライブラリはナイーブで生殖セグメントから派生されると考えられます。にもかかわらず、実践の方法によると、セグメントの共同領域はフレーム内のコーディングの結果分

50

子を表示するために変更されている。しかし、このような変更は、一般的に軽微またさまざまな生殖セグメントの単一塩基の挿入或いは削除を含みます。また、当方法の実践によると、例えば、終始コドンと酵素制約部位の削除による組換え核酸分子配列のその他の変更は、抗体を生成する原因にもなります。当ナイーブ抗体ライブラリ内のナイーブ抗体の全部或いはその一つのサブ配列を有することができます。例えば、当ナイーブ抗体ライブラリは103, 104, 2 x 104, 3 x 104, 4 x 104, 5 x 104, 6 x 104, 4 x 104, 7 x 104, 8 x 104, 9 x 104, 105及びさらにユニークな抗体、その中に106あるいは107あるいは、さらに多い抗体を含みます。

【0413】

特定の例では、抗体ライブラリ内の抗体のVHチェーンはVHとJHの生殖セグメントのみが組み合わせたヌクレオチドの配列で構成され、VHとJHの生殖セグメントのヌクレオチドの配列でエンコードされます。コーディング核酸分子におけるVHセグメントは5'からJHまでのヌクレオチドのランダムな配列です。したがって、できた抗体ライブラリ内の抗体は当領域のアミノ酸のランダムな配列を含みます。また、当領域はCDRH3の中心部分を含む。それは最大限に抗体の抗原特異性の生成を担当します。当ヌクレオチドの配列はヌクレオチドのランダムな配列である可能性がある。いくつかのインスタントでは、ヌクレオチドの配列は任意のターゲットがペプチド類似物の抑制をエンコードする配列です。例えば、細胞表面の受容体は典型的なペプチド類似物はテーブル16のようです。その他の例では、ランダムなヌクレオチド配列はDH生殖セグメント或いはその中の変更部分です。一般的には、ヌクレオチド配列は概ね5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90或いはさらに多いヌクレオチドです。

【0414】

また、抗体ライブラリ内の抗体は少なくともその一部が変更された生殖セグメントの配列から派生されます。いくつかの例では、すべてのコーディング生殖セグメントが変更されました。例えば、ランダムな突然変異。その他の例では、特に生殖セグメントは変更されるターゲットです。例えば、変更された生殖セグメントの配列は変更された、一つ或いは複数のCDRのアミノ酸の突然変異を含めることができます。特に、抗体ライブラリの抗体は変更されたCDR、例えばCDRH3を含めることができます。したがって、ナイーブ抗体と比べると、抗体ライブラリ内の抗体は一つ或いはアルミ酸のCDR置換を含めることができます。

【0415】

いくつかの例では、抗体ライブラリ内の抗体は、ナイーブ抗体の可変領域に気になるヌクレオチドターゲットに対する配列の取り込みによって、目的のターゲット或いは機能に向かって導かれることができます。したがって、組換え或いは挿入による結合した配列を除けば、その多くの抗体は生殖セグメントの配列を代表します。これらの整合された配列はペプチドのみでなく、モノクローナル抗体の部分も含まれます。

【0416】

例えば、抗体は特定ターゲットの模倣として機能するダイレクトペプチドを含めることができます。一般的に、このような抗体は、目標に向かってアゴニストとして機能するいくつかのインスタントでは、拮抗することができます。ペプチドは抗体のいかなる部位に含まれる可能性がある。しかし、一般的には可変部位に含まれます。また、一つ或いは複数のCDRの部位に広く含まれます。特に、ダイレクトペプチドは抗体のCDR3部位に含まれます。抗体ライブラリの抗体は同じダイレクトペプチド及び/或いは異なるダイレクトペプチドに変更されます。

【0417】

関連の例では、このような抗体は既知のモノクローナル抗体の配列部分を含めることができます。当部分は既知のモノクローナル抗体に対応する一つ或いは複数のCDR部分も含めることができます。その他のインスタントでは、抗体ライブラリの抗体はモノクローナル抗体可変領域全体（例えばライトチェーン領域或いは重鎖領域）を含めることができます。例えば、抗体ライブラリの抗体は知られているモノクローナル抗体を含めることが

できます。当抗体は叙述のように、生殖セグメントの派生によってライトチェーン可変領域或いは重鎖可変領域とつながります。上記のテーブル9のように、これは典型的な抗体ライブラリです。

当抗体ライブラリ内の一つ或いは複数の抗体は既知の任意のモノクローナル抗体のライトチェーン可変領域或いは重鎖可変領域を有します。

【0418】

ここで述べている抗体ライブラリは上記の例の一つ、一部或いは全部を代表する抗体を含みます。ここで述べている抗体ライブラリでは、単一のV Lチェーン或いはV Hチェーン或いはその一部は当抗体ライブラリの異なる抗体のV LチェーンとV Hチェーンと同じである可能性があります。これはV HチェーンとV Lチェーンの組み合わせです。この組み合わせは抗体ライブラリの抗体がそれぞれ異なる原因です。例えば、各遺伝子座に対応された抗体。したがって、ライブラリは共通のV Hチェーン、及び異なるV Lチェーンを含めることができます。そのため、できたライブラリ内の抗体はそれぞれV HチェーンとV Lチェーンのコンビネーションを含みます。

10

【0419】

ここで述べている抗体ライブラリは配列番号がいずれか454-805（V Hチェーンをエンコードするもの）である核酸にエンコードされる重鎖、及び配列番号がいずれか806-815, 817, 819-834, 及び836-867（V Lチェーンをエンコードするもの）である核酸分子にエンコードされるライトチェーン、或いは制限部位の3'及び5'の末端に異種配列なしの配列、及びサブライブラリを含みます。当抗体ライブラリは配列番号がいずれか2070-2759（V Hチェーンをエンコードするもの）である核酸にエンコードされる重鎖、及び配列番号がいずれか806-815, 817, 819-834, 及び836-867（V Lチェーンをエンコードするもの）である核酸分子にエンコードされるライトチェーン、或いは制限部位の3'及び5'の末端に異種配列なしの配列、及びサブライブラリも含めることもできます。上記の再組換えの任意のV Hチェーン或いはV Lチェーンの組み合わせによって、抗体ライブラリを生成できます。当抗体ライブラリのコンビネーション、規模、種類（例えば抗原結合の断片、フルレンジ抗体など）も変更される可能性があります。

20

【0420】

テーブル17は核酸分子の配列をエンコードするV Hチェーン及びV Lチェーンを含める抗体ライブラリを表示します。また、典型的な抗体ライブラリはテーブル17が表示するサブライブラリを含みます。そのサブライブラリにはテーブル22が表示する核酸配列をエンコードするV HチェーンとV Lチェーンが含まれます。例えば、配列番号のいずれかが1475-1826を表示するV Hチェーンは配列番号のいずれかが1827-1838, 1840-1855, 1857-1888を表示するV Lチェーンと、ペアになります。このようにできた抗体ライブラリは、例9のようにC Hを表示する場合、抗原結合断片のライブラリです。V HチェーンとV Lチェーンのコンビネーションによって、できた抗体ライブラリは概ね2.1.0x10⁵或いはさらに多い抗体、或いはサブライブラリがあります。生殖セグメントにエンコードされる一つの抗体は、一つのナイーブ抗体を代表します。

30

40

【0421】

ここで述べている典型的な抗体ライブラリは上記のテーブル17のように、核酸分子の配列にエンコードされるV HチェーンとV Lチェーンを含みます。

【0422】

5 アドレス指定可能なフォーマット

これらの抗体ライブラリは対応ライブラリを含みます。その対応ライブラリはそれぞれ唯一のアドレスを有し、当ライブラリの他の遺伝子座と比べると、他のアドレスを通じて識別される異なる抗体を含みます。例えば、ある遺伝子座での抗体は改めてその唯一をコピーすること、或いは、唯一のマークから認識されます。対応ライブラリは核酸ライブラリ的一种であり、遺伝子座ごとに一つの核酸分子を有します。その分子はその他のすべて

50

の遺伝子座の核酸分子と異なります。遺伝子座は一つの抗体ライブラリがあります。遺伝子座ごとには一つの抗体或いはその他と異なる抗体の一部、或いは、抗体ライブラリ内のその他の遺伝子座と異なる抗体を含みます。

【0423】

当抗体ライブラリはアドレス指定可能な機能を表示できます。アドレス指定は表面、或いは物理的な奇跡などの影響を受け、或いは、その他の方式及び／或いは並べ替え可能なマーク、例えばバーコード付のラベル或いはその他のラベル、化学品タグ、電子、RFタグ、カラーコード或いはその他の類似な標識。さまざまなアドレス指定機能が精通されています。これらの模範は、一つのアレーとされます。当ライブラリ内の抗体或いは固定或いは付属の陳列を通して、ソリューションを提供することができます。

10

【0424】

任意の核酸分子或いは抗体は重複或いはマルチウェルプレートのような配列をランダムに提供できます。また、抗体ライブラリは空間アレーで現れます。そのため、すべての核酸分子或いは抗体は異なる区域に設けられた、その他のいかなる抗体或いは核酸分子の区域と重複することになりません。当抗体はアドレス指定の機能は既知の抗体に読み取られます。

【0425】

a. マルチウェルプレート

核酸分子或いは抗体はマルチウェルプレートにおいて空間的な配列を行います。このため、軌跡プレートあたりに一つの抗体を対応します。マルチウェルプレートは12、24、48、96、384、及び1436マルチウェルプレートを含みますが、しかし、これらに限りません。こんなインスタントでは、マルチウェルプレートでの抗体のIDは既知です。当抗体はソリューションを解決する、或いは、ソリューションの解決に役立っています。例えば、当技術の長所の一つは抗体がソリューションの解決を提出するので、当ソリューションは完全に折りたたむとともに、機能化させます。タンパク質は濾過器、ペーンの表面、あるいはペーンに置かれる場合に、その活性の損失が消えたことが認知します。また、抗体である場合、当抗体は任意の目標活動をスクリーニングできます。抗体はバイディング、細胞の毒性、分化或いは細胞の増殖、遺伝子表示の変化を含めます。しかしながら、これらを限定しません。すべての抗体のIDが既知であるので、構造活性相関(SAR)の情報はすぐ利用されます。最後、スクリーニングを行う、或いは、「インパクト」を認識または導いて合成する過程に、薬物動態及び／用量反応実験を行います。

20

30

ほかの例では、核酸分子と抗体はマルチウェルプレートに空間的に配列できます。このため、すべての奇跡プレートは抗体対を対応します。こんなインスタントで、任意の特定のマルチウェルプレートにある抗体対のIDは既知です。抗体対は2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、10あるいはさらに多い抗体、或いはさらに多い核酸分子を含めることができます。例えば、抗体或いは核酸分子はランダム或いはニーズに応じて分けられます。例えば、同じVファミリーは同じ長さのCDR3のアルミ酸、長さ、或いはその他のすべての生化学属性を有します。抗体である場合、対処した抗体対は目標活動によって、スクリーニングできます。バイディング、細胞の毒性、分化或いは細胞の増殖、遺伝子表示の変化を含めますが、これらを限定しません。抗体ライブラリのスクリーニングにおいて、指定の時間内に、もっと多い抗体をスクリーニングできます。そのため、大部分の抗体の多様性をカバーしてしまいます。また、「インパクト」認識或いはコンビネーション引導を行います。コンビネーション内のすべての抗体のIDは既知であるので、現有の抗体は単一、個体の抗体はすぐコンビネーション内に認識され、その「活性」を確認できます。

40

【0426】

i i. ソリッドサポート

核酸と抗体アレーは硬い支持体に固定されたそれらの抗体を含みます。例えばペーンに固定された抗体。例えば、付属物或いは硬い支持体に固定された（この限りでなく）濾過

50

機、ペーン表面或いはセルロースの捺印及び親和性タグペーンの使用。いくつかの例では、変異細胞の表現ペプチドは自然にビーズを吸着することができます。これらのビーズあたりに一つのシングル細胞を有します（フリーマン *et al.* 生物学。Bioeng（2004）86：196－200）。固定ガラスの支持によると、シングル細胞のクローンを培養できます。色または蛍光気質でスクリーニングすることができます。米国特権番号 6 3 7 2 4 8 3, 6 3 5 2 8 4 2, 6 3 4 6 4 1 6 及び 6 2 4 2 2 6 6 を参照ください。

【0427】

例えば、抗体ライブラリ内の抗体はペーンに固定されると仮定します。ペーンモールド B I A c o r e 用のペーンを含めます。タンパク質は目標分子を指定する能力を確定しま

10

す。例えば、リアルタイムな生体分子の相互作用の分析（B I A）技術の使用。S j o l a n d e r, S. 及び U r b a n i c z k y は（1991）Anal. Chem. 63：2338－2345 and Szabo *et al.*（1995）Curr. Opin. 結核と訳されます。生物学。5：699－705。B i a c o r e はタンパク質の相互作用及び親和力を測る方法です。当技術は光学現象のプラズモン共鳴（S P R）の表面によって、リアルタイムに標識なしのタンパク質の相互作用を監視できます。（W e l f o r d K. 1991, Opt. Quant. Elect. 23：1；M o r t o n and M y s z k a, 1998, 酵素方法 295：268）。性能比生物センサーは生物分子の相互作用をリアルタイムに観測する用であり、両方の親和力と動力学によって、集中、スクリーニング及び認識の積極性を確定します。

20

B I A c o r e 分析は結合速度定数、解離速度定数、親和定数を便利に得られます。

【0428】

方法論は、共有カルボキシメチルデキストランの薄層を接続されている長いヒドロキシアルキルチオール単分子膜で覆われて金膜を有するガラス基板で構成されるセンサーチップの表面に配位子の固定に依存しています。固定手順において、センサーチップと同時に操作し、性能比によって、継続的に観測を行います。未知のサンプルまたはライゲーション溶液を固定されたリガンドで利用して装置に導入されています。リガンドとライゲーションとの間の相互作用は、表面プラズモン共鳴技術と B i a l o g u e [ファルマシア]などのプログラムを介してコンピュータに記録された測定によって直接観察されます。

【0429】

30

6. その他の表示方法

他の表示方法他の非アドレス可能な形式にライブラリも提供できます。そのようなもので模範的他の非アドレス可能な形式が表示で、特に、いずれもスクリーンするのを容易にする活動か活動のためのライブラリのメンバーの書式を含みます。一般に、抗体ライブラリーにそのような形式を使用しますが、望んでいるなら、また、核酸かベクトルライブラリーに提供できます。ライブラリー（表現型）とそれらをコード化する遺伝情報（遺伝子型）の個別分子の間の物理的なリンクがあるように、通常、ライブラリーは、ディスプレイ技術を使用することでスクリーンされます。これらの方法は、セル表示、ファージ提示法、m R N A 表示、リボゾーム表示、および D N A が表示するということを包含しますが、制限されない。

40

【0430】

a. セル表示

バクテリア E . c o l i、イースト S . c e r e v i s i a e、および哺乳類細胞を含むセルの表面に細胞表面で急送されるタンパク質でそれらを溶断することによって選別のための抗体ライブラリーを表すことができます。セル表示は、目標抗原の固定が不要である抗体ライブラリーをスクリーンするのに使用される技術です。代わりに、希望の抗体を特定するのに、蛍光活性化細胞分類などのテクニック（F A C S）を使用できます。レーザー光線を通り抜けるとき、F A C S は彼らの光散乱の特性に基づいてセルの分集団の分離を可能にします。米国が公開した特許出願番号の例を参照してください。E . c o l i 外部の表面で以前に細菌表面に異種タンパク質を向けるために見せられたタンパク質にそれ

50

らを溶断することによって、単一のチェーン抗体を表現できます。

(Francisco et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 90:10444-10448). イースト菌の表面に単一のチェーンとFab抗体を表示できます、そして、形質転換細胞のライブラリを発生させるのにイーストの相同組換えを利用できます。(see e.g. Kieck et al., (1997) Prot. Eng., 10:1303-1310; Weaver-Feldhaus et al., (2004) FEBS Lett., 564:24-34; and Swers et al., (2004) Nucleic Acids Res., 32:e36). 哺乳類細胞表示は、免疫グロブリンと同様に scFv ライブラリをスクリーニングのに利用されました。(Ho et al., (2005) J. Biol. Chem., 280:617).

10

【0431】

b. ファージ提示法

ファージ提示法は選別抗体ライブラリーへの特定の抗原に付く彼らの能力に関する広く使用された方法です。ファージ提示法はタンパク質かペプチドが融合としてファージの表面で個別にコートタンパク質に急送されるセルベースの方法です；同じファージ粒子がファージのタンパク質かペプチドをコード化するDNAを運ぶ間（スミスG. P. (1985) 科学228:1315-1317）。ファージ選択は、タンパク質かペプチドのためのDNAが回復されて、伝播されるか、または表現されるために特定のファージが隔離されて、クローンを作られるのを可能にして、タンパク質かペプチドの認識にかかわる特定の結合反応とを通して達成されます。ファージ提示法の使用は増幅と伝播のためのE. coliへの依頼なので急速であって、軽快です。典型的な使用法は、固定された抗原に対してファージライブラリーを撮影することを伴います。

20

【0432】

c. mRNA表示とリボゾーム表示

mRNA表示とリボゾーム表示の使用は抗体ライブラリーの完全に生体外の建設を許可します。mRNA表示は新生タンパク質がプロマイシンリンクを通してmRNAに電子対を共有して付くことが引き起こされる、タンパク質かペプチドを表示する方法です（Roberts et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A. 64:12297-12302）。プロマイシンは、aminacyl tRNAの物真似として機能して、リボゾームAサイトに入ります、そして、新生タンパク質はリボゾームのペプチジルトランスフェラーゼ活動でそれに電子対を共有して制限されています。選択がリボゾームの解離の後にこれらのタンパク質-mRNA融合に行われます。あるいはまた、リボゾーム表示はリボゾームの表面に初期のフォームにタンパク質かペプチドを表示する方法です、コード化するmRNAのある安定の複合体が形成されるように；複合体がタンパク質かペプチドのために配位子と共に選択されて、遺伝情報が孤立しているmRNAの逆転写によって得られる（United States Patent Nos. US 5,643,768 and US 5,658,754をみてください）。選択のテクニックは固定された抗原に対してリボゾーム表示ライブラリーが撮影されるファージ提示法のものと同様です。

30

40

【0433】

d. DNA表示

DNA表示では、ペプチドをコード化するDNAは、ペプチドにリンクされます。非共有原子価のDNA表示では、それ自身のテンプレートのDNAと統合された複製配列の起源と同様にバクテリアのRepAタンパク質の認識でDNAタンパク質リンケージを促進します（Odegrip et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A. 101:2806-2810）。あるいはまた、ビオチン-ストレプトアビジン相互作用を利用できます。共有原子価のDNA表示では、抗体フラグメントに遺伝学的に溶かされたバクテリオファージP2タンパク質は、それ自身のDNA配列に固まります（Reiersen et al. (2005) Nucl. 酸Res. 33:e

50

10) . あるいはまた、DNAとペプチドを分類できます、水中油型乳剤などのように。選択のテクニックは固定された抗原に対してリボゾ u 1 2 5 4 0 りム表 u 3 1 0 3 4 示ライブラリが撮影されるファージ提示法のものと同様です。例えば、International Patent Publication No. WO98/037186. F. を参考してください。抗体の生成の方法

【0434】

当業者に知られているどんな方法でもここに提供されたライブラリの核酸分子と抗体メンバーを作ることができます。そのような手順は、日常的であり、技能職人にとって、よく知られています。

彼らは遺伝子合成、PCR、血管結紮、クローニング、移入、および浄化のテクニックを含む通常の分子生物学のテクニックを含んでいます。そのような手順の記述を以下に提供します。

【0435】

例えば、上でここに議論するように、遺伝子合成手法を使用することで核酸配列を構成できます。ヌクレオチドの効果挿入、削除、添加または交換に遺伝子合成か通常の分子生物学のテクニックも使用できます。例えば、付加的ヌクレオチド系列を核酸配列に接合できます。1つの例ので、リンカー配列加えることができます、合成の遺伝子のベクトルにクローンを作る目的のための制限酵素サイトを含む系列などのように、例えば、抗体定常領域コード化DNA配列の増幅のために設計されたタンパク質の発現ベクトルまたはベクトル。その上、作動的に機能的なDNA要素を指定する付加的ヌクレオチド系列は核酸分子をコード化する再結合している生殖細胞にリンクできます。そのような系列の例は、タンパク質分泌を容易にするように設計したプロモーター系列、および細胞内タンパク質の発現を容易にするのを設計したリーダー・ペプチド系列を包含しますが、有限であることではありません。また、タンパク質結合領域を指定する系列などの付加的ヌクレオチド系列を核酸配列にリンクできます。そのような領域はが特定の標的細胞の中へ再結合させた抗体かその断片を理解力容易にするか、またはそうでなければ、合成の遺伝子の薬物動力学を機能アップする系列を包含しますが、制限されない。

【0436】

変異体抗体を発生させるように変異誘発などのようにここに説明されるように、さらに核酸配列を設計できます。遺伝子合成で変異誘発は完全に作用できます。例えば、統合が変異体抗体をコードするように、核酸分子は手動かシリコで設計される場合があります。遺伝子合成法を使用するメリットは変異が作用できるということであるので、得られた核酸分子は上でここに議論するように組み立てになるか「生産的」です。統合の他の方法は遺伝子合成の間に無作為化を達成できるところに存在しています。例えば、オリゴヌクレオチドのどの統合が非ネイティブの phosphoramidites で「ドーピングされるか」によってプロトコルは開発されました、ランダム変異導入法のために狙う遺伝子部のシリコセクションのランダム化をもたらして (ワングとフーバー (1997) J. Bacteriol., 179: 5812-9). この方法はランダム置換率を保有している間、位置の選択のコントロールを許します。あるいはまた、他の分子生物学のテクニックで変異誘発は作用できます。一般に、部位特異的変異処理戦略は使うことができます。

【0437】

テンプレート核酸分子か分子から変異体抗体ライブラリーを創設するのに他の現行手法を使用できます、ナイーブ抗体をコードする生殖細胞系列再結合させた核酸分子のように。そのような方法が、変異性ポリメラーゼ連鎖反応を含んでいます制限されない (コールドウェルとジョイス (1992); グラム et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., 89: 3576-80)。その内の特定の領域を最適化するカセット突然変異誘発は、総合的突然変異誘発オリゴヌクレオチドと置き換えられます。(Stemmer and Morris (1992) Biotechniques. 13: 214-20); Arkin and Youvan (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., 89: 7811-7815; Oliphant et al. (19

10

20

30

40

50

86) Gene, 44:177-83; Hermes et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci, 87:696-700); 突然変異頻度を追加するための宿主細胞のミューテータ緊張の使用 (Greener et al. (1997) Mol. Biotechnol., 7:189-95); DNA shuffling (Cramer et al. (1998) Nature, 391:288-291; U. S. Patent No. 6,177,263; U. S. Patent No. 5,965,408; Ostermeier et al. (1999) Nat. Biotechnol., 17:1205-1209); そして、他のランダム変異導入法方法。

【0438】

1. ベクトル

ここに提供しているのは、再結合している抗体をコード化する核酸を含むベクトルかその部分です。抗体ポリペプチドをコード化する核酸は、原核生物のか真核セルの中への変化の前に通常中間的ベクトルにクローンされます。ベクトルのこの選択は希望のアプリケーション次第であることができます。例えば、核酸の挿入の後に、ベクトルは、例えば、レプリケーション、そして／または、その表現のための再結合している抗体の遺伝子を拡張するために宿主細胞を変えるのに通常使用されます。

そのような例では、高い平らな表現に適したベクトルは使用されています。他の場合では、細胞表面における表現されたポリペプチドの表示と互換性があるベクトルは選ばれています。

【0439】

再結合している抗体かその部分の式のために、多くの発現ベクターが利用できるか、そして、当業者に知られてます。宿主発現系の選択で発現ベクターの選択は影響を及ぼされます。熟練した職人の技能のレベルのかなり中にそのような選択はあります。

一般的には、発現ベクターは、転写プロモーターおよび必要に応じエンハンサー、翻訳シグナル、転写および翻訳終止シグナルを含めることができます。安定な形質転換に使用される発現ベクターは、形質転換細胞の選択と維持を許す選択可能なマーカーを持っています。いくつかのケースでは、レプリケーションの起源は、細胞内のベクトルのコピー数を増幅するために使用することができます。一般に、ベクトルも連結核酸分子（例えば、彼のタグ、フラグタグ）に手術可能にリンクされた付加的ヌクレオチド系列を含むことができます。一般に、目的のために、ここに、ベクトルは定常領域をコード化する系列を含んでいます。

したがって、タンパク質融合として再結合している抗体かその部分も表現できます。例えば、溶融は、ポリペプチドに追加機能性を加えるために発生できます。例えば融合タンパク質は、タンパク質分泌、そして／または、膜結合性を指示するための信号の系列の融合と、ローカライズ、例えば、his6タグ、mycタグ、または浄化のためのタグ、例えば、GST溶融、およびタンパク質分泌、そして／または、膜結合性を指示するための系列を包含しますが、制限されない。

【0440】

例えば、当技術分野で知られているどんなプロモーター／エンハンサーもタンパク質の表現を制御できます。適当なバクテリアのプロモーターは、当技術分野でよく知られて、以下でここに説明されます。哺乳類細胞、イースト菌、および昆虫細胞のための他の適当なプロモーターは芸術でよく知られて、そして、或るものは以下で例示されます。異種核酸の表現を指示するのに使用されるプロモーターの選択は特定用途によります。使用できるプロモーターは 'SV40早期プロモーター含む真核細胞発現ベクター (304-310 Bernoistとジャンボン、ネイチャー290: (1981))、ラウス肉腫ウイルスの3の'長い末端反復に含まれたプロモーターを含んでいます、制限されません。(山本 et al. Cell 22:787-797 (1980))、ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター (Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1441-1445 (1981))、メタロチオネイン遺伝子 (Brinster et al., Nature 296:39-42 (1982))

；・ーラクタマーゼプロモーターのような原核生物発現ベクター（Jay et al., (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:5543）またはTACプロモーターは、（（DeBoer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:21-25 (1983)）；また、”組換え細菌の有用なタンパク質”を参照してください：サイエンティフィックアメリカン242:79-94 (1980)）で、ノパリン合成プロモーターを含む植物発現ベクター（Herrera-Estrella et al., 自然303:209-213 (1984)）またはカリフラワーモザイクウイルスの35S RNAプロモーター（Gardner et al., Nucleic Acids Res. 9:2871 (1981)）、および光合成酵素リブローズ二リン酸カルボキシラーゼのプロモーター（Herrera-Estrella et al., Nature 310:115-120 (1984)；酵母GAL4のプロモーターのような他の真菌のプロモーター要素、アルコール脱水素酵素のプロモーター、phosphoglycerolキナーゼプロモーター、アルカリホスファターゼプロモーター、そして、組織特異性を示す、遺伝形質転換動物で使用されました以下の動物転写支配領域：膵臓腺房細胞でアクティブになっているエラスターゼI遺伝子の制御領域（スウィフトら、Cell 38:639-646 (1984)；Ornitz et al., コールドスプリングハーバーシンポジウムクアント生物50:399-409 (1986)；マクドナルド、消化7:425-515 (1987)）；膵β細胞（ハナハンら、Nature 315:115-122 (1985)リンパ球系細胞でアクティブになっている）、免疫グロブリン遺伝子制御領域（Grosschedlら、セル38:647でアクティブになっているインスリン遺伝子制御領域-658 (1984)；アダムset al., 自然318:533-538 (1985)；アレキサンダーら、モル。細胞生物7:1436-1444 (1987)）精巣がん、乳がん、リンパ球とマスト細胞でアクティブになっているマウス乳腺腫瘍ウイルスの制御領域、（レダー et al., 細胞45:485-495 (1986)）、肝臓でアクティブになっているアルブミン遺伝子制御領域、（Pinckert et al., 遺伝子および開発 1:268-276 (1987)）肝臓でアクティブになっているα-フェトプロテインの遺伝子の制御領域、（Krumlauf et al., 分子細胞生物5:1639-1648 (1985年)；ハンマー et al., 科学235:53-58 (1987)）、肝臓でアクティブになっているα-1アンチトリプシン遺伝子の制御領域（Kelsey et al., 遺伝子および開発。1:161-171 (1987)）骨髄細胞でアクティブになっているβグロビン遺伝子の制御領域（Magrath et al., 自然315:338-340 (1985)；コリアset al., Cell 46:89-94 (1986.))、脳のオリゴデンドロサイト細胞でアクティブになっているミエリン塩基性タンパク質遺伝子の制御領域（リードヘッドら、細胞48:703-712 (1987)）、骨格筋でアクティブになっているミオシン軽鎖-2遺伝子の制御領域（Shani, 自然314:283-286 (1985)）、および視床下部のgonadotrophsでアクティブになっている性腺刺激ホルモン放出ホルモン遺伝子の制御領域（メイソンら、科学234:1372-1378 (1986)）。

【0441】

プロモーターに加えて、発現ベクターは、通常、宿主細胞内では、抗体がその一部の発現のために必要なすべての追加要素を含む転写単位または発現カセットを含まれています。典型的な発現カセットは生殖細胞系列抗体チェーンをコード化する核酸配列に手術可能にリンクされたプロモーターを含みます、そして、信号が転写、リボゾーム結合部位、および翻訳終結の効率的なポリアデニル化に必要です。カセットの追加要素はエンハンサを含むことができます。また、カセットは、通常、転写終結領域を効率的に終端を提供するために構造遺伝子の下流に含まれています。終端領域をプロモーター配列と同じ遺伝子から得ることができるか、または異なった遺伝子から得ることができます。

【0442】

いくつかの発現系には、チミジンキナーゼやジヒドロ葉酸還元酵素などの遺伝子増幅を提

10

20

30

40

50

供するマーカーがあります。あるいはまた、また、遺伝子増幅にかかわらない高い利回り発現系も適当です、昆虫細胞の中でバキュロ・ウイルスベクトルを使用するのなどように、核酸配列が多面体プロモーターか他の強いバキュロ・ウイルスプロモーターの指示に基づき生殖細胞系列抗体チェーンをコード化していて。

【0443】

目的のために、がここに提供したベクトルは、抗体の再結合している可変部をコード化する核酸配列に操作可能にリンクされた抗体の定常領域をコード化するヌクレオチド配列を含んでいます。ベクトルはCH1かCH2かCH3かCH4、そして／または、CLの1かすべてのための系列を含むことができます。一般にFabsの表現などのようなベクトルはCH1かCLのための系列を含んでいます。そのようなベクトルが重鎖定常領域の遺伝子（例えば、CH1）を含むのにおいて模範的であるのは、ここに説明された、核外遺伝子AとDです。そのようなベクトルが軽いチェーン定常領域の遺伝子を含むのにおいて模範的であるのは、ここに説明された、核外遺伝子CとEです。

10

【0444】

模範的発現ベクターは例えば、pCMVなどのどんな哺乳類発現ベクトルも含んでいます。細菌発現のために、そのようなベクトルはMBPや、GSTやLacZなどのpBR322、pUC、pSKF、pET23D、および溶融ベクトルを含んでいます。そのようなベクトルが模範的であるのは、例、核外遺伝子A、核外遺伝子C、核外遺伝子D、および核外遺伝子Eのためにここに説明されるように、細菌発現ベクトルです。例えば真核細胞発現ベクターとして真核生物ウイルスからの調節要素を含むいくらの他の真核ベクトルは、使用できます。これらは、例えば、SV40ベクトル、乳頭腫ウイルスベクトル、およびがエプスタインバーウイルスに由来したベクトルを包含します。他の模範的真核ベクトルがpMSG、pAV009A+、pMT010A+、pMAMneo-5、バキュロ・ウイルスpDSC E、そして、真核生物に有効表現するCMVプロモーター、SV40早期プロモーター、SV40後期プロモーター、金属結合性蛋白質プロモーター、ネズミ科の乳房の腫瘍ウイルスプロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーター、多面体プロモーター、または見せられた他のプロモーターの指示に基づき、タンパク質の表現を許容するいかなるの他のベクトルを含んでいます。

20

【0445】

E. coliセルの変換のための模範的核外遺伝子ベクトルは、例えばここに説明されたColE1模写ベクトルを含みます。これらのすべてのベクトルに共通のいくつかの特徴が(a) pBAD誘導プロモーター。(b) AraCの遺伝子（それは、pBADプロモーターをコントロールします）。(c) 効率的な翻訳のための合成のリボソーム結合部位(RBS)。(d) 高いコピー表現を許容する模写のColE1の起源。(e) 表現されたタンパク質がペリプラズムに転位されるのを許容するSTIIリーダー・シーケンス。(f) 模写のf1の起源。(g) そして、抗生物質耐性を与えるための遺伝子。そのような核外遺伝子は核外遺伝子A（図3）、核外遺伝子C（図5）、核外遺伝子D（図4）、および核外遺伝子E（図6）を含んでいます。重鎖可変部のための挿入遺伝子に操作可能にリンクされた重鎖定常領域(CH1)のための遺伝子を含んでいて、核外遺伝子AとプラスミドDは重鎖抗体の遺伝子の表現に利用されます。ベクトルはNheIとここに説明された再結合している抗体の遺伝子のクローニングのために許容するNcoI制限サイトを含んでいます。両方のベクトルはレプリケーションのpUCの起源、レプリケーションのColE1タイプの起源、およびアミノグルコシドのホスホトランスフェラーゼ遺伝子の協議しているカナマイシン耐性を含んでいます。プラスミドAは、(彼の)6タグタンパク質精製用にフラグを設定するタグが含まれています。プラスミドDは(彼の)6TagとFlag Tagの両方とsortaseを使用することで得られたタンパク質の共有結合を許容する追加LPETGタグを含んでいます。軽いチェーン可変部のための挿入遺伝子に操作可能にリンクされた軽いチェーン定常領域(CL)のための遺伝子を含んでいて、核外遺伝子CとプラスミドEは中で軽いチェーン抗体の遺伝子の表現に利用されます。プラスミドCは、カッパの軽いチェーンに特定であり、とここに説明された再結合して

30

40

50

いる抗体の遺伝子のクローニング許容するためにN c o I 制限サイトとB s e W I を含んでいます。

プラスミドEは、カッパの軽いチェーンに特定であり、ここに説明された再結合している抗体の遺伝子のクローニング許容するためにN c o I 制限サイトとA c r I I I を含んでいます。両方のベクトルはレプリケーションの3' 3'の起源、レプリケーションのC o l E 1タイプの起源、および遺伝子の協議しているクロラムフェニコール耐性を含んでいます。上で説明されたベクトルは、軽いチェーンベクトルに重いチェーンベクトルに共同変成するデュアルなベクター系で利用されるように設計されています。したがって、それらは二つ異なってコンパチブル、利用したレプリケーションのC o l E 1の起源を含んでいます、重いチェーンと軽いチェーンのためにの2'、1'。ベクトルが共同変えられて、表されるとき、これは、抗体の両方のチェーンの効率的な発現を許容します。

10

【0446】

抗体チェーンをコード化する核酸を含む発現ベクターを構成するのに芸術における技能がベクトルへのDNA断片の挿入でそれらに知られているどんな方法も使用できます。これらの方法は生体外の組み換えDNA、合成的技法、および生体内の組換え型（遺伝的組換え）を含むことができます。例えば、補足的な粘着末端を持っているクローニングベクトルにDNA断片を結紮することによって、クローニングベクトルへの挿入を実行できます。

【0447】

DNA断片に使用する相補的な制限部位は、クローニングベクター内に存在しない場合は、DNA分子の両端が酵素変更することができます。あるいはまた、ヌクレオチド系列（リンカ）をDNA末端に結紮することによって、望まれていたどんなサイトも製作できます。これらの結紮リンカは制限酵素認識配列をコード化する特定の化学的に統合された核酸を含むことができます。

20

【0448】

2. セルと発現系

ベクトルを含むセルも供給します。一般に異種のDNAを表現するために設計できて、分泌経路を持っているどんな細胞種類も、適当です。表現ホストは細菌性細胞（例えば、大腸菌）や、イースト菌や、真菌細胞や、古細菌や、植物細胞や、昆虫細胞やヒト細胞を含む動物細胞などの原核生物のと真核有機体を含みます。表現ホストは表現されたタンパク質に存在している翻訳後修飾のタイプとしてまた、彼らのタンパク質産生レベルにおいて異なることができます。さらに、表現ホストの選択は、ベクトル、転写、および使用した翻訳要素の選択にしばしば関連します。例えば、表現ホストの選択はしばしば、しかし、いつもでない系列が利用した先駆の選択に依存しています。例えば、同じ種の宿主細胞の中に多くの異種のシグナル配列を表すことができるだけです（すなわち、昆虫細胞シグナル配列は昆虫細胞の中に最適に表されます）。対照的に、他のシグナル配列は、次のような異種のホストで使用することができます、例えば、酵母、昆虫、または哺乳動物宿主細胞とした組織プラスミノゲン活性化因子プリ／プロのシーケンスだけで動作するヒト血清アルブミン（hHSA）シグナル配列昆虫および哺乳動物細胞内で機能することが実証され（Tan et al（2002）タンパク質工学。15：337）。これらと他の要素に基づいて表現ホストの選択をすることができます、浄化のための規定と安全問題や、生産費や、必要性や方法などのように；したがって、ベクター系は使用される宿主細胞と互換性があるに違いありません。

30

40

【0449】

真核生物宿主での発現は、酵母とピキア酵母、ショウジョウバエの細胞と鱗翅目細胞、植物、タバコ、トウモロコシ、コメ、藻類などの植物細胞などの昆虫細胞、ウキクサなどの酵母の式を含めることができます。真核生物の細胞はまた、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞やベビーハムスター腎臓（脾）細胞などの哺乳動物細胞株が含まれています。また、例えば、血清、ミルク、および卵にの生産を含んでいて、真核生物発現ホストは遺伝形質転換動物での生産を含みます。

50

【0450】

遺伝子系列の多くのコピーが発生するように、例えば、変化、移入、感染、電気穿孔法、および微小気泡を通して組み換え分子を宿主細胞に挿入できます。一般に、標準の移入方法は、バクテリアの、そして、哺乳類のイースト、または大量の抗体チェーンを急送する昆虫細胞株を作り出すのに使用されます、次に標準的方法を使用することで浄化されるもの。(例えば、Coll (1989) J. Biol. Chem参照してください。、264:17619-17622; 酵素学の方法でタンパク質精製ガイド、Enzymology, vol. 182 (Deutscher, ed.), 1990)。真核および原核細胞の形質転換は標準的な手法に応じて実行されます(例えば、Morrison (1977) J. Bact. 132:349-351; 参照してください。; Clark-Curtiss and Curtiss (1983) Methods in Enzymology, 101, 347-362)。例えば、外国ヌクレオチド系列を宿主細胞の中に紹介するための周知の手順のどれかを用いることができます。これらはリン酸カルシウム移入、ポリブレン、原形質融合、電気穿孔法、バイオリスティクス、リポソーム、顕微注入法、プラズマベクトル、ウイルス・ベクターの使用、またいかなる他のもクロノのゲノムDNA、cDNA、合成のDNAまたは他の外国産の遺伝子の資料をホストセルに紹介するための他のよく知られている方法を含んでいます。一般に、宿主細胞は、目的のための、ここに、最初のベクトルが少なくともVHチェーンをコード化している状態でトランスフェクトされていて少なくともVLチェーンをコード化する2番目のベクトルです。

10

【0451】

したがって、それだけで、特定の遺伝子工学的手法が正常に宿主細胞生殖細胞、またはそれらの変更されたフォームを、抗体のポリペプチド発現することができるには少なくとも、両方の遺伝子を導入することができなければ使用されている必要があります。

20

【0452】

分離された組換え可変領域遺伝子、cDNA、または合成DNA配列を組み込む組換えDNA分子で宿主細胞の形質転換は、遺伝子の複数のコピーを生成することができます。したがって、遺伝子は形質転換体を成長させ、形質転換体から組換えDNA分子を分離し、必要な場合、単離された組換えDNAから挿入された遺伝子を取得することによって大量に得ることができます。一般的に、発現ベクターを細胞に導入された後、トランスフェクトした細胞は、以下に示す標準的な精製技術を用いて培養物から回収される生殖鎖の発現を支持する条件下で培養されます。

30

【0453】

A生体内外の方法を含むタンパク質産生で芸術で知られているどんな方法でも高処理量アプローチを使用することで抗体とその部分を生産できます。例えば、再結合している抗体かその部分を宿主細胞かホスト動物にコード化する核酸分子の導入そして、生体外に再結合している抗体をコード化する核酸分子からの表現のように。原始核細胞(特に大腸菌)は、その多量の再結合している抗体か部分を生産するシステムを提供して、高処理量式のアプリケーションとタンパク質の浄化で特に希望しています。大腸菌の変化は当業者によく知られている簡単で急速なテクニックです。高処理量表現のための大腸菌宿主株が制限されないcoli、BL21 (EMD 生命科学)、およびLMG194 (ATCC) 含んでいます。そのような大腸菌宿主株で模範的であるのは、BL21です。ハイスループット発現ベクターは、pBR322のとpUC系ベクターを含められますが限定されていません。

40

そのような模範的ベクトルは、プラスミドAを、表現と浄化のプラスミドC、プラスミドD、およびプラスミドE含む、ここに説明されたベクトルです。表現と浄化のオートメーションは高処理量式を容易にすることができます。例えば、自動収穫か溶解させるのと浄化ユニットか、他の同様のロボットシステムかまた全自動のシステムに細胞培養を合併するピッコロ・システムの使用は使うことができます。

【0454】

a. 原核生物の表現原始核細胞(特に大腸菌)はその多量の再結合している抗体か部分

50

を生産するシステムを提供します。

大腸菌の変化は当業者によく知られている簡単に急速なテクニックです。大腸菌のための発現ベクターは高いレベルのタンパク質の発現を引き起こして、何らかの毒性を宿主細胞に示すタンパク質を急送することの役に立つ誘導プロモーターを含むことができます。誘導性プロモーターの例は、*lac*プロモーター、*trp*プロモーター、ハイブリッド *tac*プロモーター、T7およびSP6のRNAのプロモーターと λ PLプロモーター調節温度が含まれています。

【0455】

大腸菌の細胞質環境で再結合している抗体かその部分を表現できます。細胞質は還元環境です、いくつかの分子のために、これは不溶性の封入体の形成をもたらすことができます。タンパク質を再可溶するのに、ジチオスレイトールや β メルカプトエタノールなどの還元剤と変性剤（例えば、グアニジン-HClや尿素などの）を使用できます。模範的代替的アプローチは酸化環境と可溶性タンパクの生産につながる分子シャペロンのよう、そして、二硫化異性化元素を供給するバクテリアのペリプラズムスペースの再結合している抗体かその断片の表現です。通常、リーダー・シーケンスはペリプラズムにタンパク質を向ける、表現されるべきタンパク質に溶断されます。そして、リーダーはペリプラズムにおけるシグナル・ペプチダーゼによって除去されます。TAT経路に発現したタンパク質を移すに3つの主要な経路があります、すなわちペリプラズム、すなわち秒経路、SRPの経路。ペリプラズムを狙うリーダー・シーケンスの例はペクチン酸塩リアーゼ遺伝子、StIIリーダー・シーケンス、およびDsbAリーダー・シーケンスからのpelBリーダーを含んでいます。模範的リーダー・シーケンスはDsbAリーダー・シーケンスです。

いくつかの場合、ペリプラズム表現は表現されたタンパク質の漏出を培地の中に許容します。タンパク質の分泌は培養上清から迅速で簡単な浄化を許します。浸透性の病勢減退はペリプラズムから分泌されないタンパク質を入手できます。細胞表現と同様です、いくつかの場合、タンパク質が解決不能になることができ、変性剤と還元剤は、可溶化を容易にするのに使用されて、リフォールディングすることができます。誘導の温度と成長も表現レベルと溶解度に影響を及ぼすことができます。

25°Cと37°Cの間の温度は通常、使用されています。表現されたタンパク質の溶解度を増加させるのに突然変異も使用できます。通常、バクテリアはaglycosylatedタンパク質を生産します。したがって、タンパク質が機能のために糖鎖付加を必要とするなら、浄化の後に宿主細胞から糖鎖付加を生体外に加えることができます。

【0456】

b. 酵母

出芽酵母、分裂酵母、解脂耶氏酵母、マルシアヌスダニ、およびピキア酵母などの酵母は、組換え抗体またはその一部のための便利な表現のホストです。エピソーム複製ベクターか相同組換えによる安定した染色体の統合で酵母を変えることができます。通常、誘導プロモーターは、遺伝子発現を規制するのに使用されます。そのようなプロモーターの例はCUP1などのAOX1、GAL1、GAL7、GAL5、および金属結合性蛋白質プロモーターを含んでいます。表現ベクターはしばしば変成しているDNAの選択とメンテナンスのためのLEU2や、TRP1や、HIS3や、URA3などの選択可能なマーカーを含んでいます。

イーストで表現されたタンパク質は、しばしば可溶性です。Bipやタンパク質ジスルフィドイソメラーゼなどの分子シャペロンがある共同表現は表現レベルと溶解度を改良できます。さらに、サッカロミセス酵母から酵母の接合型 α -因子分泌シグナルなどの分泌シグナルペプチド融合とAgap2p嵌合接着受容体などの酵母細胞表面タンパク質またはArxula adeninivoransグルコアミラーゼとの融合を使用することで酵母で表現されたタンパク質は指示できます。Kex-2蛋白酵素などの蛋白酵素切断部位、分泌経路を出るとき、表現されたポリペプチドから溶断された系列を取り除くために設計できます。酵母もAsn-X-Ser/Thrモチーフにグリコシル化することができ

ます。

【0457】

c 昆虫

昆虫特にバキュロウイルス表現を使用して、昆虫細胞は抗体かその部分を表現することの役に立ちます。昆虫細胞は、

高いレベルのタンパク質を還表現して、高等真核生物によって使用された翻訳後修飾の大部分ができます。バキュロ・ウイル

スには、安全を改良して、真核生物発現の規定の関心を減少させる制限している宿主域があります。典型的な発現ベクターはポリヘドリンプロモーターやバキュロ・ウイルスのp10プロモーターなどの高い平らな表現にプロモーターを使用します。一般的に使用されたバキュロウイルス系はタマナギンウワバ californicaの核多角体病ウイルス(AcNPV)や、カイコガ属のmoriの核多角体病ウイルス(BmNPV)などのバキュロ・ウイルスとSpodoptera frugiperdaから得られたSf9やTrichoplusia Niから得られたTNなどの昆虫細胞株を含んでいます。高レベルの発現において、表現されるべき分子のヌクレオチド系列はすぐに、ウイルスのポリヘドリン開始コドンの下流に溶断されます。人間の抗体を表現できるバキュロ・ウイルス組換え型、pAcUW51などの二重表現転送(PharMingen)を発生させるのは、利用されています。哺乳類の分泌シグナルを昆虫細胞の中で正確に処理して、培地の中に表現されたタンパク質を分泌するのに使用できます。

【0458】

昆虫細胞の代替表現系は安定して形質転換細胞を使用することです。Spodoptera frugiperdaからのSf9派生したセルなどの細胞株か、そして、表現にTrichoplusia NiからのTNの派生した細胞株は使用できます。一貫したレベルの表現を引き起こすのにバキュロ・ウイルス前初期遺伝子プロモーターIE1を使用できます。典型的な発現ベクターはpIE1-3とpI31-4転送ベクトル(Novagen)を含んでいます。現ベクターはネオマイシンやハイグロマイシンなどの選択可能なマーカーの使用で通常維持されます。

【0459】

d 哺乳類細胞抗体かその部分を表現するのに哺乳類発現システムを使用できます。アデノウイルスなどのウイルス感染かダイレクトDNA転送によるリボソームなどの哺乳類細胞、DEAE-デキストランと電気穿孔法や顕微注入法などの物理的な手段によるリン酸カルシウムに表現構造物を移すことができます。哺乳類細胞のための発現ベクターはmRNAキャップ部位、TATAボックス、翻訳開始系列(コーザックコンセンサス配列)、およびポリアデニル化要素を通常含んでいます。そのようなベクトルはしばしば多量発現のための転写プロモーターエンハンサーを含んでいます、例えば、SV40のプロモーターエンハンサー、ヒトサイトメガロ・ウイルス(CMV)プロモーター、およびラウス肉腫ウイルス(RSV)の長い末端反復など。これらのプロモーターエンハンサーは多くの細胞種類でアクティブです。表現に組織と細胞種類プロモーターとエンハンサー領域も使用できます。模範的プロモーター/エンハンサー領域は、エラスターゼI、インスリン、免疫グロブリン、マウス乳腺腫瘍ウイルス、アルブミン、アルファフェトプロテイン、 $\alpha 1$ アンチトリプシン、 β グロビン、ミエリン塩基性タンパク質、ミオシン軽鎖2、性腺刺激ホルモン放出ホルモン遺伝子制御エラスターゼなどの遺伝子からのそれらを含んでいます。制限されない。表現構造物でセルを選択して、維持するのに選択可能なマーカーを使用できます。選択可能なマーカーの遺伝子の例は、ハイグロマイシンBリン酸、アデノシンデアミナーゼ、キサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、アミノグリコシド系リン酸、ジヒドロ葉酸還元酵素およびチミジンキナーゼを包含しますが制限されない。抗体は、NEOR/G418システム、ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)システムまたはグルタミン合成酵素(GS)システムを使用することで通常生産されます。GSシステムは、重鎖と軽いチェーンの両方を表現するのにpEE12/pEE6などの共同表現ベクターを使用します。細胞表面がTCR- ζ やFc ϵ R1- γ などの分子に合図してい

る溶融は細胞表面で活動的な状態のタンパク質の表現を指示できます。

【0460】

多くの細胞株がマウス、ネズミ人間、猿、鶏肉、およびハムスター細胞を含む哺乳類発現に利用可能です。模範的細胞株はCHO、Balb/3T3、HeLa、MT2、マウスNSO（非分泌）、他の骨髓腫細胞株、雑種細胞、heterohybridoma細胞株、リンパ球、線維芽細胞、Sp2/0、COS、NIH3T3、HEK293、293、2B8、およびHKBセルを含んでいますが、限られていません。

細胞株もセル培地から分泌タンパク質の浄化を容易にする無血清培地に適合していた状態で利用可能です。その一例は血清の無料のEBNA-1細胞株（ファム他、（2003）Biotechnol. Bioeng 84:332-42）です。

10

【0461】

e 植物ここにそれについて説明されたどんな抗体や部分などのタンパク質も表現するのにトランスジェニック植物細胞と植物を使用できます。プロトプラストにマイクロプロジェクタ衝撃とPEG-仲介転送などの直接的なDNAの転送を使用するか、およびアグロバクテリウム媒介形質転換で表現構造物を植物に通常移します。表現ベクターはプロモーター、エンハンサー配列、転写終結要素、および翻訳調節要素を含むことができます。通常、発現ベクターおよび変換技術は、シロイヌナズナ、タバコなどの双子葉植物ホストとトウモロコシや米などの単子葉植物のホスト間で、分割されます。表現に使用される植物プロモーターの例はカリフラワーモザイクウイルスCaMV35年代のプロモーター、ノパリンシンターゼプロモーター、リボース二リン酸カルボキシラーゼプロモーター、およびトウモロコシユビキチン-1（ubi-1）プロモータープロモーターを含んでいます。ハイグロマイシンや、phosphomannose異性化元素やネオマイシンホストトランスフェラーゼなどの選択可能なマーカーは、形質転換細胞の選択と維持を容易にするのにしばしば使用されます。形質転換植物細胞をセル、集合（組織をたこにならせる）として培養で維持するか、または全植物体に作り直すことができます。遺伝子導入植物セルも蛋白酵素か変更された蛋白酵素を生産するために設計された藻を含むことができます（例えば、メイフィールド et al.（2003）PNAS 100:438-442）を見てください）。植物には哺乳類細胞と異なった糖鎖付加パターンがあるので、これはこれらのホストで作られ出されたタンパク質の選択に影響を及ぼすことができます。

20

【0462】

3. 浄化抗体とその部分は当業者に知られているどんな手順でも浄化されます。芸術で知られている標準タンパク質浄化のテクニックを使用することで再結合している生殖細胞系列抗体をかなりの純粋さに浄化できます、SDS-ページカ粒群とサイズ排除クロマトグラフィーか、硫酸アンモニウム降水量か、はさみ状のクロマトグラフィーか、イオン交換クロマトグラフィーかカラムクロマトグラフィーを含んでいますが限られない。例えば、カラムクロマトグラフィーで抗体を浄化できます。抗体を浄化するための模範的方法は、カラムクロマトグラフィーを使用することです、この中に、高親和性免疫グロブリンを結合するプロテインG、連鎖球菌から細胞表面結合蛋白質にリンクされています。60%か70%か80%の純度と通常少なくとも90%か、91%か、92%か、93%か、94%か、95%か、96%か、97%か、98%か99%の純度に抗体を浄化できます。純度は、このようなSDS-PAGEおよびクマシー染色により標準的な方法で評価することができます。

30

40

【0463】

宿主細胞からの再結合している抗体かその部分の浄化のための方法は選ばれた宿主細胞と発現系によります。一般に、分泌された分子に関しては、セルを取り除いた後に、タンパク質は培地から精製されます。細胞内発現において、セルを溶解させることができました、そして、タンパク質は抽出から浄化しました。遺伝子導入植物や動物などのトランスジェニック生物が表現に使用されるとき、溶解させている細胞抽出物をするように材料を始動するとして組織か器官を使用できます。さらに、トランスジェニック動物生産がミルクか卵におけるポリペプチドの生産を含むことができます、卵を集めることができで芸術

50

の標準方法を使用することでタンパク質を必要ならさらに、抽出して、さらに精製できます。

【0464】

抗体が多量で変成しているバクテリアによって表現されるとき、表現は構成している場合がありますが、通常プロモーター誘導の後に、ポリペプチドは不溶性凝集体を形成することができる。芸術には技能が1つに知られているポリペプチド封入体の浄化に適したいくつかのプロトコルがあります。多数の変化は当業者に明らかになるでしょう。

【0465】

例えば、一般に、1つのメソッドで、セルサスペンションは遠心分離されます、そして、封入体を含むペレットは、溶けません、封入体を洗うバッファで再懸濁します。例えば 20mM Tris-HCl (pH 7.2)、1mM EDTA、150mM NaCl、および2%でトリトン-X100、非イオン性洗剤。できるだけ多量の細胞残屑を取り除くために洗濯ステップを繰り返すのが、必要である場合があります。封入体の残っているペレットは適切なバッファ（例えば、20mMリン酸ナトリウム、pH 6.8、150mM NaCl）で再懸濁することができます。他の適切なバッファは当業者に明らかです。

【0466】

あるいはまた、バクテリアペリプラズムから抗体を浄化できます。ポリペプチドがバクテリアのペリプラズムに輸出されるところに当業者それらに知られている他の方法に加えて、冷たい浸透圧衝撃でバクテリアのペリプラズム部分を遊離させられることができます。例えば、ペリプラズムからの孤立している組換え型のポリペプチドへの1つの方法で、細菌性細胞は、ペレットを形成するために遠心分離されます。ペレットは20%の蔗糖を含むバッファで再懸濁します。ペレットは、セルを溶解させるために、バクテリアが遠心分離されて、氷のように冷たい5mM MgSO₄で再懸濁して約10分間氷浴に保たれます。セルサスペンションは遠心分離されます、そして、表面に浮かぶのは、注いで、保存されます。宿主タンパク質と芸術における技能のものによく知られている標準の分離のテクニックで表面に浮かぶところの現在の組換え型のポリペプチドを切り離すことができます。これらのメソッドは、含まれて、次の手順、これらに限定されない：

溶解分、サイズの差動濾過、カラムクロマトグラフィー。

【0467】

G. ライブラリのアプリケーションと用途

ここに提供しているのは、目標の活動を変更するか、または調節する（増減します）抗体か抗体を特定するか、または選択するためのここに提供されたスクリーニングするための抗体ライブラリーを使用する方法です。上で議論するように、ここに提供された抗体ライブラリーは、ライブラリーに他のすべてのメンバーとそれぞれ異なったメンバー1）そして、それぞれ生産的で機能的な2）を含みます。これらの特性によって、ライブラリーは、スクリーニング機能に多様かつ堅牢です。例えば、提供されたライブラリーを使用して、機能か活動を望んでいて、ここに、小ライブラリー（例えば、1000人以下のメンバーを含む）をスクリーニンして、抗体を特定するのは、可能です。これは960人のメンバーだけのライブラリーが様々な目標に付くのにスクリーニング検定に使用された例13で例示されます、いくつかの高の親近感（ナノモルの親近感）抗体の識別をもたらして。

選別の方法で、ここに、含みますが限られないセルの他の結合、細胞毒性、分化または増殖を含んでいる細胞移動、アポトーシス、新脈管形成、および遺伝子発現変化のためにどんな希望の活動についても検査できます。例えば、治療標的に対してアゴニストか敵対者抗体の発見のために結果として起こるライブラリーをスクリーニンできます、例えば細胞増殖と分化にかかわる目標や、細胞移動や、アポトーシスやangiogenesisなどのように。このような目標は、成長因子、サイトカイン、リンパ球抗原、他の細胞活性化と受容体をふくみますが限定されない。

【0468】

他の例では、あらかじめ目標に関する特定の知識を必要とせずに興味がある観察可能な生

10

20

30

40

50

物学的過程を測定するのに“ブラインド”の機能的なスクリーンを使用することでライブラリをスクリーンできます。例えば、強い機能的活動によって、特定の目標を特定するためにさらに分析評価をスクリーンしながらそのようなもので特定されるどんなヒットも分析できます。“ブラインド”分析的なアプローチは、任意の観測生物学的結果に適用することができます。例えば、容易にB細胞のアポトーシスについて検査できます、そして、増加するB細胞アポトーシスのためのスクリーンはB細胞殺害を促進する抗体ヒットをもたらすことができます。そのような抗体は、CD-20のような知られているB細胞表面タンパクを縛るか、または目新しい目標を縛ることができます。別の例では、酵素結合免疫吸着検定法で、骨髄細胞などのセルの人口から特定のサイトカインの増加する（または、減少する）分泌（例えば、インターフェロン・アルファ）について検査できます、これらのタンパク質の分泌を変更する抗体のためにスクリーンするのを許容して。スクリーンされた結果を獲得するメカニズムに関する先験的などんな知識も必要ではありません、そして、効果が強いなら、後で特定の抗体目標は追求できます。また、確信している細胞種類で形態変化を引き起こす、または先祖細胞集団で細胞分化を促進しても、抗体がそれであることがわかるためにブラインドの機能分析をハイコンテンツスクリーニングアプローチに合併できます。

10

【0469】

ここに提供された選別の方法は、ターゲットプロテイン、ペプチドまたは抗原を表現するターゲットプロテインがここに提供された抗体ライブラリー、ペプチド、抗原またはセルの各器官が単に細胞集団に接触すること、そして、ターゲットプロテインかセルの活動を調節する（増減します）抗体メンバーを特定することを含みます。例えば、ターゲットプロテインに固まる抗体を特定するためにライブラリのメンバーに接触できます。別の例では、目標の機能的活動の変調のために抗体をスクリーンできます。機能分析はアゴニストと敵対者抗体の識別を可能にします。ここに熟考されて、そのこれほどスクリーンしている分析評価が特に受容体目標や他のシグナリング分子などの膜結合タンパクに対して役に立つということです。

20

【0470】

スクリーンすることを許可する形式でここに提供された抗体ライブラリーは提示できます、例えば空間的なアレイを含むアドレス可能なライブラリ、そして、イースト表示、哺乳類の表示、ファージ提示法、リボゾーム表示を含むmRNA表示、およびDNA表示を含むセル表示ライブラリとして。例えば、選別はアドレス可能な抗体ライブラリーに実行されます、例えば空間的な整列させられたライブラリのように、場所（例えば、井戸）におけるそれぞれの抗体メンバーは、ターゲットプロテインがタンパク質に対してライブラリの他のすべてのメンバーから別々に接触されて、検査されます。したがって、“ヒット”の識別のときに、抗体メンバーのアイデンティティはすぐに、アレイの位置から更なる充実、増幅またはその配列のための少しも要件なしで知られています。

30

ライブラリ・スクリーニングは、選別数百から数千に関する高処理量か同じスクリーニング検定で、より多くの抗体であるかもしれません。ここに抗体スクリーニングが希望の活動を持っている抗体メンバーを特定するのに当業者に知られているどんなテクニックも使用できます。典型的な高処理量スクリーンに関しては、マイクロタイタープレートのセットは発生されます、それによってマイクロプレートにおける各ウェルは異なったライブラリメンバーを含みます。例えば、プレートのあらゆるウェルが同じ抗体重鎖を含む抗体を含むところでプレートを作成できますが、各ウェルが異なった軽いチェーンを含むので、各ウェルの対にされた抗体（重くて軽いチェーン）はプレートの他のすべてのウェルの抗体と異なっています。すべてのウェルに次に、スクリーニング検定（例えば、標的タンパク質かセル、バッファ、分析評価試薬を表現するターゲットプロテイン、）を実行するのに必要な一定の要素に積んで、適切な時期のためにかえられて、選択の読み取りのために検査されます。シングルの浄化した標的分子またはセルを含む反応が、読み取りを与えるために十分であるところで結合があるか他の機能分析などの活動のための選別にこの方法を使用できます。

40

50

【0471】

例えば、そのような方法で、目標（例えばその配位子の存在下で）の効果活性化にセルベースの分析評価を実行できます、そして、活性化（例えばシグナリング、分化、増殖、走化性、アポトーシスまたは他の後続加工を評価などなど）は抗体の存在下で評価されます。

【0472】

一般に、このような機能アッセイの性能は、水溶性タンパク質の存在を必要とする。したがって、それは、彼らが可溶性の形式でスクリーンすることを許可する、ここに提供された抗体ライブラリーの利点です。例えば、抗体は例えば、多層のプレートのウェルにを対処できます。各場所におけるそれぞれの抗体は異なっています。したがって、活動の評価するとき”ヒット”のアイデンティティはすぐに、決定できます。

10

【0473】

スクリーンの初期のラウンドに続いて、繰り返しの選別指示された発生法で特定された”ヒット”をさらに最適化できます。例えば、”ヒット”の識別に続いて、第一のスクリーンライブラリから獲得された情報を使用することで‘集中している’ライブラリを創設できます。それらが”ヒット”のものに関連する生殖細胞系列セグメントの部品から作成されるので、集中しているライブラリはオリジナルの第一のライブラリの基礎を表します。彼らは1つに選択された”ヒット”の特性を洗練させることができます、結合があるか関連している機能的活動の親近感を増加させるのなどように。

【0474】

20

抗体のアイデンティティはアドレスによって知られています。一度特定されていて、抗体 H i t s はフルの長さの I g G としてまたは F a b、F a b ’ を、F a b ’ の - S H および F (a b ’) 2 フラグメントとして発生できます。組換え型のテクニックと酵素の消化を使用などなどの伝統的な手段でその抗体か断片を作成できます。抗体かその断片が、キメラであるか人間化できます。以下に詳しく説明されるように、診断していて治療法の目的にその抗体か断片を使用できます。

【0475】

1. 結合アッセイ

当業者に知られているどんな方法でも選択された目標を縛る彼らの能力のために、ここに提供された抗体ライブラリーはスクリーンできます。模範的目標抗原は以下で説明されます。結合アッセイは、溶液、懸濁液または固体支持体上で実行することができます。例えば、目標抗原を固定票（例えば、炭素、プラスチック表面またはチップ）に固定して、抗体で接触できます。

30

非結合抗体また標的タンパク質は、洗い流すことができる、結合複合体は、次に検出することができます。非特異的結合を抑える条件のもとで結合分析を実行できます、非イオン系洗剤（例えば、0.1%のトリトンX-100かトゥイーン20）がある高イオン強度バッファ（例えば、0.3-0.4M NaCl）を使用する、そして／または、タンパク質（例えば、ウシ血清アルブミンかゼラチン）ををブロックするのなどように。ネガティブコントロールは、背景の尺度の結合などのアッセイを含むことができます。結合親和力は、スキッチャードの分析を使用することで決定している場合があります。（マンソン et al、アナル。生物化学、107:220（1980））、ピアコアまたは当業者に知られている他の方法。

40

【0476】

ウエスタンブロット、ラジオイムノアッセイ、ELISA法（免疫測定法をリンクされている酵素）、”サンドイッチ”免疫、メソスケールディスクバリー（MSDは、ゲイサーズバーグ、メリーランド州）、免疫アッセイ、ELISPOTアッ、沈降反応、ゲル拡散沈降反応、免疫アッセイ、などの技術を用いた凝集反応アッセイ、補体結合アッセイ、免疫放射アッセイ、蛍光イムノアッセイ、タンパク質イムノアッセイなどの技術を使用する模範的結合アッセイは、競争力か非競争のアッセイシステムなどの免疫学的検定法含みますが限られない。そのような分析評価は、技術分野（例えば、Ausubel et

50

al、編、1994年、分子生物学の現在のプロトコル、第1巻、ジョンワイリー&サンズを、Inc.、ニューヨーク、その全体がここで参考として援用される）で通常であってよく知られています。他のアッセイ形式は、バインドする特定の分子（例えば、抗体）するように設計されリポソームを使用して、カプセル化された試薬やマーカーを解放するリポソームイムノアッセイ（LIA）を含まれています。次に、標準的方法によると、リリースされた化学物質は検出されます（Monroe et al., (1986) Amer. Clin. Prod. Rev. 5: 34-41を見てください）。

【0477】

一般に、結合は通常目標にまたは、望まれているなら直接ライブラリの抗体メンバーに付く検出可能な半分がラベル（例えば、酵素、放射性核種、蛍光プローブ、「電気-化学発光」ラベル、またはカラー染料）を使用して検出されます。あるいはまた、結合はラベルされているか、または検出可能の一層の3番目の試薬によって検出されます。たとえば、ターゲットタンパク質に結合した抗体の検出は、サンドイッチ法の形式でラベルキャプチャ分子を用いて達成することができます。ラベルエージェントとして明確にタンパク質Aかタンパク質Gなどの免疫グロブリン定常領域を結合することができる他のタンパク質も使用できます。これらのタンパク質が免疫グロブリン定常領域でさまざまな種から強い非免疫原性の反応性を示します（see, e.g., Kronval et al., (1973) J. Immunol. 111: 1401-1406; Akerstrom et al., (1985) J. Immunol. 135: 2589-2542）。ビオチンなどの検出可能な半分で検出エージェントを変更できます、これにストレプトアビジンなどの別の分子が明確に結合することができます。さまざまな検出可能な半分か業者によく知られています。

【0478】

分析評価に使用されるラベルか検出可能なグループの選択は重要ではありません、分析評価に使用される抗体の特異結合をかなり妨げない限り。一般に、この選択は必要である感度、化合物がある活用の容易さ、安定性要件、利用可能な計装、および処分条項次第です。当業者の一つ技能は、ラベルに精通して、使われる分析評価との適当でコンパチブル検出可能なラベルを特定できます。

【0479】

検出可能なグループは検出可能な物理的であるか化学の性質があるどんな材料であってもよいです。そのような検出可能なラベルは免疫学的検定法の分野でよく開発しています、そして、一般に、いずれもそのような方法で役に立つとラベルする大部分を本発明に適用できます。したがって、ラベルが分光器、そして、光化学、そして、生化学、免疫、電気、光学、または、化学の手段で検出可能な構成のいずれかです。本発明における役に立つラベルは電磁ビーズ（例えば、ダイナビーズ）、蛍光染料（例えば、フルオレセインイソチオシアネート、テキサス赤、ローダミン、および同様のもの）、放射（例えば、 ^3H 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、または ^{32}P ）；酵素（例えば酵素結合免疫吸着検定法に一般的に使用される、山葵ペルオキシダーゼ類、アルカリ・ホスファターゼ、および他のもの）か、化学発光ラベル（ルシフェリンと2、3-dihydroptahlazinediones、例えば、ルミノール）と、コロイド金か色ガラスなどの比色分析のラベルかプラスチックビーズ（例えば、ポリスチレン、ポリプロピレン、ラテックスなど）を含んでいます。使用できる様々なラベリングか信号生産システムのレビューに関しては、例えば、合衆国はNo. 4, 391, 904の特許を見てください。

【0480】

ラベルを検出する手段は、当業者にによく知られています。したがって、例えば、ラベルが放射性標識であるところでは、検出のための手段は放射線写真法のようにシンチレーション・カウンタか写真用フィルムを含んでいます。ラベルが蛍光標識であるところでは、光の適切な波長がある蛍光色素を励起して、結果として起こる蛍光を検出することによって、それを検出できます。

電荷撮像素子（CCDs）か光電子増倍管やおよび同様のものなどの電子感知器の使用で

10

20

30

40

50

目視により蛍光を検出できます。

同様に、適切な基板を酵素に提供して、得られた反応生成物を検出することによって、酵素のラベルは検出できます。単にラベルに関連している色を観測することによって、最終的に簡単な比色分析のラベルを検出できます。

【0481】

いくつかの分析評価形式はラベルされたコンポーネントの使用を必要としません。例えば、目標抗体の存在を検出するのに接着分析評価を使用できます。この場合、抗原でコーティングされた粒子は目標抗体を含むサンプルによって膠着させられています。この形式では、コンポーネントのどれかはラベルされる必要はありません、そして、目標抗体の存在は簡単な目視検査によって検出されます。

10

【0482】

あるいはまた、セルに付く彼らの能力のためにここに提供された抗体ライブラリーはスクリーンできます、全細胞撮影を使用して、減算の撮影のあるなしにかかわらず。スクリーニングは生きている細胞に対して、またはそのまま、軽度固定標的細胞に対して行うことができます。全細胞撮影のための方法は以前に、説明されます（例えばSiegel et al. はここに参照で盛込まれた（1997）J. Immunol. 方法206:73-85を見てください）。適用できる選別のための他のテクニックは蛍光活性セルソーティング（FACS）を含んでいます；

【0483】

ハイスループットスクリーニングのために、アッセイは、多重化することができます。その結果、多くの異なったターゲットプロテインへの抗体の結合親和力はすぐに、決定できます。1つの例では、異なるターゲットタンパク質が別々に異なる検出部分ラベルを付けることができます。例えば、色分けされたビーズと異なった抗原を結合できる、（Shubank et al. (2007) Mol. Cell. Prot., 6:125-132）。別の例では、マルチスポットプレートを使用できます、それは最大100個のタンパク質についてプレートの場所で吸収を多重送信する分析評価を許容します（例えば、メソスケールディスクバリーから多アレイか多スポットプレートを使用します；MSD、ゲイザースバーグ（MD）。）。そのような例では、マルチスポットプレートの各ウェルへの異なった抗体メンバーの追加でここに提供された抗体ライブラリーはスクリーンできます。アッセイは、容易に多数の標的タンパク質に対する一度に抗体の何千ものスクリーニングを可能にします。これは例13でここに例示されます。

20

30

【0484】

スクリーンの方法で、ここに、抗体の結合親和力は、ターゲットプロテインのために高い親近感を持っている抗体を特定するか、または選択するために決定しています。10-6 M、10-7 M、10-8 M、10-9 M、10-10 M、10-11 M、10-12 Mに関してある、または低い結合親和力がある抗体は、通常、選択されるか、または特定されます。一般に、抗体がナノモルかサブナノモル結合親和力を持ちながら特定されるまで、抗体はスクリーンされます。希望の結合親和力を持っていない選別の最初のラウンドで特定された”ヒット”は、繰り返しの選別、そして／または、指示された発生法で最適化して、高い結合親和力を持っている抗体を特定するために目標抗原に付くようにさらにスクリーンできます。

40

【0485】

当業者に知られている任意のメソッドは、抗体の結合親和性を測定するために使用することができます。例えば、飽和結合分析評価、例えば飽和酵素結合免疫吸着検定法を実行することによって、抗体の結合特性を評価できます、例えばターゲットプロテインに付くのは酵素結合免疫吸着検定法によって増加する量の抗体で評価されます。そのような実験では、結合が線量依存性そして／または、可飽和であるかどうか評価する可能です。さらに、50%の結合がある信号から結合親和力を推定できます。その結合定数（ k_a ）か解離定数（ K_d ）で通常、見かけの結合親和力は測定されます、そしてスキッチャードの分析を使用することで決定されます（ムンソン et al.、Anal 生物化学、107:、

50

220 (1980)。例えば、ラベルされていないタンパク質の増加する濃縮が加えられるところでの競争結合分析でターゲットプロテインへの結合親和力を評価できます、放射線検定法 (RIA) や ELISA などのように。ビアコア動態解析を使用することで結合親和力も分析できます。これは、それらの表面で固定されたターゲットプロテインを含むチップから抗体メンバーの結合と解離を分析することを含めます。ビアコア評価ソフトウェアは、データを相互作用モデルに合わせることによって、 K_a と K_d の値を発生させます。結合親和性のすべてのアッセイは、大まかな近似を提供しますが、使われた分析評価と条件によって、抗体の結合親和力が異なることができるのが理解されます。様々な条件のもとで様々な分析評価を実行することによって、抗体の結合親和力を見積もるのは、可能です。

10

【0486】

さらに、抗体の構造によって、結合親和力は異なることができます。一般に二価抗体、例えば、二価の $F(ab')_2$ フラグメントまたは完全な長さの IgG は一価の Fab 抗体より良い結合親和力を持っています。したがって、Fab には特定の目標のための指定された結合親和力があるところで結合親和力が二価である完全な長さ免疫グロブリンがさらに大きいのが、除外されているのが理解されます。

【0487】

2. 機能的活動当業者が1つに知られているどんな方法による目標の機能的活動も調節する彼らの能力のために、抗体ライブラリーがここに提供した機能的な活動をスクリーンできます。分析評価は、細胞の表面にある受容体を結合する、そして／または、調節できる抗体を特定するように設計される場合があります。そのような抗体は、受容体結合の正常な効果をまねるアゴニストか、または受容体結合の正常な効果を抑制する敵対者のどちらかであるかもしれません。特定関心は受容体に結合して、細胞内合図を調節するエージェントの識別です。

20

【0488】

何らかの例では、そのような分析評価はセルベースの分析評価です。一般に、分析評価は、興味がある目標を表現するのが知られている細胞株を使用することで実行されます。このような細胞は、当業者のいずれかに知られています。たとえば、いずれかの細胞を識別するために ATCC 受託カタログ (atcc.org) 相談することができます。また、そのようなセル、そして／または、彼らの即座に手があいているソースを得るための手段は、特定の細胞種類が望まれているなら当業者に知られています。

30

科学的文学の分析は容易にセルがどんな希望の目標も表現するのが適当な選択を明らかにすることができます。表18はここに提供された抗体ライブラリーに対してここに機能的活動でスクリーンできる興味がある目標を表現する模範的セル線を記載します。

【0489】

【表18】

表 18. 目標を表現する細胞株		
目標	細胞株	参照
GP IIb/IIIa	MEG-01 慢性骨髄性白血病巨核芽球細胞(ATCC CRL-2021); UT-7 ヒト白血病細胞株	小倉 et al. 正フィラデルフィア染色体を持つ新規なヒト巨核芽球性白血病細胞株、脳磁図-01の確立。血液 66: 1384-1392, 1985; コマツ et al. 巨核球の特徴をもつ人間の白血病細胞の設立と特性評価: 成長と生存のための顆粒球マクロファージコロニー刺激因子に関する依存、インターロイキン 3、またはエリスロポイエチ

40

		ン。癌の研究 51: 341-348(1991)
GM-CSF-R	VA ES-BJ epitheloid 肉腫細胞(ATCC CRL-2138); TF1-HaRas; TF1-vRaf; TF1-vSrc; HL-60 (ATCC CCL-240); U-937 (ATCC CRL-1593.2); ML-2	Int J Oncol1995; 7: 51-56。アリ、ハビブ et al. 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体を狙うウロキナーゼ活性の組換え型のジフテリア毒素は、選択的に人間の急性骨髄性白血病芽球に細胞毒です。血液 104(7): 2143-2148(2004)。カイザー et al. 免疫抑制マウスにおけるヒト骨髄性白血病細胞の癌遺伝子依存移植。白血病 15(5): 814-818(2001)
VEGFA	人間の A673 横紋筋肉腫細胞(ATCC CRL-1598); 乳癌 MDA MB435 セル(ATCC)。うし科の副腎の外皮で誘導された毛細血管内皮細胞	ガーバー et al. 胎児型性横紋筋肉腫異種移植の成長と新生血管形成の完全阻害は腫瘍とホスト血管内皮成長因子の両方の封鎖を必要とします。癌研究所。60(22):6253-8 (2000); Presta et al. 充実性腫瘍と他の異状の療法のための反血管内皮成長因子モノクローナル抗体のヒューマニゼーション。癌の研究、57(20): 4593-4599 (1997)
CD3	Jurkat E6.1 ヒト白血病 T セルリンパ芽細胞(シグマオルドリッチ 88042803)	ビュラー et al. 前立腺特有の膜の抗原と CD3 に対して向けられた二重特異性 ダブル機能抗体は、前立腺癌細胞の T 細胞の調停された病勢減退を引き起こします。癌免疫 Immunother. 57(1):43-52 (2008)
EGFR	DiFi の人間の結腸直腸癌細胞; A431 セル(ATCC CRL-1555); Caco-2 結腸直腸腺癌細胞(ATCC HTB-37); HRT-18 結腸直腸腺癌細胞(ATCC CCL-244); HT-29 結腸直腸腺癌細胞(ATCC HTB-38)	オリブ et al. 家族性大腸腺腫症の患者に由来する DiFi 直腸癌細胞株の特徴は。生体外のセルデーウ生物。29A、(3 Pt1): 239-248(1993)。ウー et al. 抗上皮増殖因子受容体モノクローナル抗体によって人間の大腸癌細胞株とインシュリンによるその遅れで引き起こされたアポトーシス。Clin. Invest. 95(4): 1897-1905 (1995)
EPO receptor	A2780 卵巣癌細胞; UT-7 ヒト白血病細胞株	鄭 et al. エリスロポエチン受容体の特殊化とエリスロポエチン表現と人間の卵巣癌細胞の中の機能。Int J 癌。122(2):274-280 (2008); Elliott et al. 二価反 EPO レセプタ抗体によるエリスロポエチン(EPO)受容体の起動。J Biol Chem. 271(40):24691-24697 (1996)
Her2/Neu receptor	BT-474 腺管癌乳癌細胞(ATCC HTB-20); SK-BR-3 悪性腺腫乳癌細胞(ATCC HTB-30); MDA MB453 転移性癌細胞株(ATCC HTB-131)	Le et al. ヒト乳癌細胞にサイクリン G2 表現を規則するのにヒト上皮成長因子受容体 2、c - Jun NH2 の末端キナーゼ、ホスホイノシチド 3-キナーゼ、と p70 S6 キナーゼ経路の役割。mol 癌 Ther. 6(11):2843-2857 (2007)
cMet	H1993 肺の腺癌細胞(ATCC CRL-5909);H1838 肺の腺癌細胞(ATCC CRL-5899); SW900 肺の扁平上皮細胞癌細胞(ATCC HTB-59); H358 肺の bronchioalveolar 癌細胞(ATCC CRL-5807); SK Lu1 肺の腺癌細胞(ATCC HTB-57); H441 非小細胞肺癌細胞(ATCC HTB-174)	Ma et al. c-Me の機能表現と変異と SU11274 とのその治療法の抑制、そして、小型非小細胞肺癌の RNA 干渉。癌研究所。65(4):1479-1488 (2005); Ma et al. 選択小分子、c- MET の阻害剤は PHA665752、ラパマイシンと協力しています。Clin 癌の Res 11(6): 2312-2319(2005)
CD20	ラモスバーキットリンパ腫 B 細胞(ATCC CRL-1596); Raji バーキットリンパ腫 B	Jazirehi et al. Rituximab(反 CD20)は選択的に要素-1(Apaf-1)表現を起動する Bcl-xL とアポトーシス蛋白酵素を変更します、そして、人間の非ホジキンリンパ腫 B 細胞株をバクテリキセル誘導性

10

20

30

40

	細胞(ATCC CCL-86): ダウディバーキットリンパ腫 B 細胞(ATCC CCL-213): 2F7Burkitt のリンパ腫 B 細胞	アポトーシスに敏感にします。mol 癌 Ther. 2(11):1183-1193 (2003)

【0490】

さらに、興味がある目標を急送するセル線は発現ベクターが興味がある目標を表現している一時的であるが安定した移入で発生できます。

【0491】

カウフマンら、トランスフェクションと表現の方法は、当業者が知られている（カウフマンの R J（1990）酵素学のメソッド 185：537-566 カウフマン et al.（1990）酵素学メソッド 185：537-566 の）。さらに、特定の目標（例えば、セルの表面マーカー）の表現のためにどんなプライマリセルや細胞株も評価できます。抗体と FACS とラベルされた蛍光を使用することでセルの表面マーカーについて検査できます。適当な細胞株は A549（肺）、HeLa、Jurkat、BJAB、Colo 205、H1299、MCF7、MDA MB231、PC3、HUMEC、HUVEC、および PREC を含んでいます。

【0492】

ここに説明されるように、どんな適当な機能的効果も測定できます。例えば細胞形態学（例えば、細胞体積、核体積、セル周辺、および核周辺）、リガンド結合、基質結合、ヌクレアーゼ活性、アポトーシス、走化性か細胞移動と、細胞表面マーカー式と、細胞増殖と、GFP の陽性と色素希釈分析評価（例えば、細胞膜に固まる染料によるセル追跡者分析評価）、DNA 合成アッセイ（FACS 分析と BrdU のか Hoechst 色素など例えば、3H-チミジン、蛍光 DNA 結合染料）と核巢アッセイなどのすべての適当な分析評価が、セルベースのシステムを使用することで潜在的変調器を特定することになっています。測定できる他の機能的活動は、リガンド結合、基質結合、エンドヌクレアーゼ、そして／または、エキソヌクレアーゼ活性、両方の知られていると未同定の遺伝的マーカー（例えば、ノーザンブロット）への転写の変更、遺伝子マーカー（例えば、北しみ）を非特異化しました、細胞の代謝における変化、と変化はヌードネズミ、および他のものにおける細胞増殖とセル表面マーカー表現と DNA 統合とマーカーと色素希釈分析評価（例えば、GFP とセル追跡者分析評価）、コンタクトインヒビション、腫瘍の成長ヌードマウス、およびその他を包含します。

【0493】

例えば、彼らのターゲットプロテインを表現するのが知られているセルの 1 つ以上の表現型の変調のためにここに提供されたライブラリの抗体かその部分を評価できます。彼らの使用のための表現型分析、キット、および試薬は、当業者によく知られて、抗体ライブラリーをスクリーンするのにここに使用されます。いくつかの商業業者のどれかから購入できる代表的な表現型アッセイは細胞の生存を決定するためのそれら、細胞毒性、増殖または細胞生存（分子プローブ、ユージン、オレゴン；パーキンエルマー、ボストン、マサチューセッツ州）（酵素の分析評価（Panvera、LLC、マディソン、ウィスコンシン州；BD 生命科学、フランクリン・レイクス、N. J.；がん遺伝子リサーチ商品、サンディエゴ、カリフォルニア）、細胞調節を含むタンパク質ベースの分析評価）がトランスダクションを示します、炎症；酸化過程、アポトーシス（分析評価デザイン Inc.、アナーバー、ミシガン州）、トリグリセリド蓄積（σ-オールドリッチ、セントルイス、ミズーリ州）、新脈管形成分析評価、管形成分析評価、サイトカイン、ホルモン分析評価、および新陳代謝の分析評価（ケミコンの国際 Inc.、テメキュラ、カリフォルニア；アマーシャム生命科学、ピスカタウェイ（ニュージャージー州）を含みます。

【0494】

特定の表現型分析（すなわち、A549 細胞、HeLa 細胞、ジャー、BJAB、Col

10

20

30

40

50

o 205、H1299、MCF7、したMDA-MB-231、PC3のHUMEC、H UVECの、とprecと関心の対象を表現するために知られている任意の他)に適切であると決心しているセルは抗体、またコントロール化合物と処理されます。必要なら、受容体目標のための配位子が含まれているので、受容体の起動は作用しています。処理の期間の終わりに、扱われて未処置のセルは分析評価が表現型の結果、終点を決定するように特定の1つ以上の方法で分析されます。

【0495】

表現型のエンドポイントはタンパク質、脂質、核酸、ホルモン、糖類や金属などの細胞成分の濃度の変化か時間や処理量以上の細胞形態の変化を含んでいます。細胞周期は、吸気または細胞による生物学的指標の排泄の段階をpHが含む細胞状態の測定はた、興味のあるエンドポイントです。

10

【0496】

ターゲットプロテインの上に抗体の直接効果を評価するために分析評価を実行できます。例えば、ターゲットプロテインが細胞の表面にある受容体であれば、ターゲットプロテインが直接変調するかどうか評価するために抗体を加えることができます、受容体の刺激、活動または機能などのように。そういった場合には、抗体はアゴニスト抗体であると考えられます。他の例では、配位子か他の刺激剤の面前でターゲットプロテインが細胞の表面にある受容体であれば、抗体が抗体の作用を調節するかどうか(例えば、禁止します)決定するために抗体の存在か不在で受容体の活動を刺激できます。例えば、抗体は、配位子が受容体と対話する、そして/または、そうでなければ否定的刺激性シグナルを引き起こす能力を妨げることによって、行動できます。このような場合では、抗体が受容体拮抗薬と考えられます。したがって、選別の方法はここに機能的活動でアゴニストと敵対者抗体の識別を可能にします。

20

【0497】

a. 分化

物理的であるか、化学的であるか表現型な変化の検出を許すどんな分析評価も使用することで細胞分化を分析できます。

様々な分析評価は、量的に外部刺激に対応して細胞増殖と起動を決定するのに使用されます。セル増殖分析は、細胞分裂で新たに統合されたセルのDNAに試薬を組み入れることによって量的に細胞増殖を決定するのに使用されます。そのような試薬は3H-チミジン、ブロモ-2分の5デオキシウリジン(BrdU)、および蛍光ヘキスト染料に含んでいますが、限られていません。染料でセルに染色して、染料がいくつのセル理解力を基礎づけたかを測定することによって細胞生存率アッセイは、細胞が染料を除くという事実でサンプルの正常細胞の数を測定するのに使用されます。そのような染料が3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-diphenyltetrazolium臭化(MTT)、2,3-ビス(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-2Hの-テトラゾリウム-5-carboxanilide内部塩(xtt)、4-[3-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-2Hの-5-tetrazolio]-1,3-ベンゼンジスルホン(WST-1)を含みますが限らない。試薬の取り込みは、いずれかの測色分光光度計を使用するか、またはシンチレーションカウンターで放射を測定することによって測定されます。これらのメソッドの詳細はよく、当業者に知られています。たとえば、例12は、細胞の増殖を評価するためにMTTの増殖アッセイを例証します。

30

40

【0498】

蛍光染料はさまざまなセルベースの分析評価における生細胞と主要な機能的活動の検出に一般的に使用されます。細胞代謝に依存していないいくつかの非放射性、蛍光ベースのアッセイがあります。蛍光染料は核酸を結合します、そして、次に、量的または質的に蛍光は測定できます。このような染料は、ヨウヨウ化とHoechst33342を含みますが限定されない。セル番号が蛍光に基づいて定量することができます。また、イメージ器具で利用可能なツールを使用することでDNA含量を定量されることがあります。これら

50

のメソッドの詳細については、よく、当業者に知られています。

【0499】

異常な細胞増殖と腫瘍成長を抑制できる抗体を特定するのに分析評価としてマトリゲルへの生体内侵入性の度合いがある他の細胞外液母材成分を使用できます。腫瘍細胞はセルの悪性と生体内侵入性との良い相関関係をマトリゲル1かある他の細胞外液母材成分に示します。この分析評価では、発癌性細胞は宿主細胞として通常使用されます。したがって、宿主細胞の間の生体内侵入性のレベルにおける測定変化は潜在的変調器の導入の前後に抗体を特定できます。

【0500】

簡潔に、マトリゲルと共にコーティングされたフィルタかある他の細胞外液母材成分を使用することによって、宿主細胞の侵入のレベルを測定できます。フィルタの遠位側か皿の下部で細胞数と動かされた距離、125Iと共にセルを前ラベルして、または放射能を数えることによってゲル、フィルタの遠位側に突き抜けることへの浸透は、生体内侵入性として評定されて、組織学的であると評定されます。動物細胞の基本法のマニュアルの、フレッシュニー、文化などを参照してください第3版、ワイリーリスは、ニューヨーク(1994)、ここに引用して援用)。

【0501】

b. 遺伝子発現変化

生物反応を検出することによって、抗体による結合の検出、そして／または、目標の変調を実行できます、レポーター遺伝子の例えば、測定するCa²⁺イオン流出、cAMP、IP₃、PIP₃または転写などのように。また、処理の後のセル(レポーター遺伝子分析評価を使用するセルの遺伝子の1つ以上の表現の測定)の遺伝子型の分析は効力のインディケータか抗体の力として使用されます。ホールマークの遺伝子か、信号変換経路に関連しているように疑われたそれらの遺伝子は、扱われたものと同様に未処置のセルの中で測定されます。

【0502】

レポーター遺伝子の起動を測定する分析評価は実行できます。適当なレポーター遺伝子は熟練した職人にとって、身近な標準方法のいずれでもセルに挿入される外来遺伝子と同様に内在性遺伝子を含んでいます、移入や、電気穿孔法や、リポフェクションやウイルス感染などのように。例えば、組換え受容体を発現する細胞は(例えば、クロラムフェニコールアセチル転移酵素、蛍ルシフェラーゼ、細菌ルシフェラーゼ、βガラクトシダーゼ、およびアルカリ・ホスファターゼ)がレポーター遺伝子をトランスフェクトすることができで作動応答要素にリンクされている。次に、セルは抗体でかえされます、そして、レポーター遺伝子の表現は表現していませんが、組み換え受容体が本質的にはその他の点では同じ対照細胞の中で表現にたとえられます。受容体発現細胞におけるレポーター遺伝子発現における統計的に重要な変化は受容体と対話するテスト化合物を暗示しています。また、目的のタンパク質は、赤や緑色蛍光タンパク質などの第2のレポーターに添付ファイルを介して間接的にレポーターとして使用することができます(例えば、Mistilli & Spector, (1997) Nature Biotechnology 15:961-964参照してください。)

【0503】

構築レポーターは、通常、細胞にトランスフェクトされます。潜在的な変調器で処理した後、レポーター遺伝子の転写、翻訳、または活動の量は当業者に知られている標準技術に準拠して測定されます。ルシフェラーゼを用いたレポーター遺伝子アッセイを使用すると、STAT5が直接、または実施例12で実証されているサイクリンDのプロモーターの誘導活性化を測定します。

【0504】

c. 細胞毒性活動

直接アポトーシスカプログラム細胞死を引き起こすか、または増殖因子受容体、その結果事実上人目についている増殖を妨げることによって間接的にアポトーシスを引き起こす彼

10

20

30

40

50

らの能力のために抗体をスクリーンできます。また、補体依存性細胞傷害（CDC）として知られている、ダイレクト細胞毒性に通じて、抗体は補数を結合します。したがって、補体依存性細胞傷害を評価するために分析評価を実行できます。

【0505】

アッセイの様々な評価する。アポトーシスは、当業者のいずれかに知られている。たとえば、アポトーシスアッセイは、アポトーシスに参与する酵素であるカスパーゼの活性化をアッセイするこれらを含まれています。カスパーゼアッセイは、活性酵素、タンパク分解活性にチモーゲン処理の測定に基づいています。市販のキットおよび試薬の数は、カスパーゼ関数に基づいて、アポトーシスを評価するために利用可能です、PhiPhiLux（OncoImmunin、Inc.）は、カスパーゼ3活性アッセイ（ロシュアプライドサイエンス）、均質カスパーゼ法（ロシュダイアグノスティックス）、カスパーゼグロアッセイ（Promega）、アポ-ONEの均一カスパーゼ3/7アッセイ（Promega）を、CaspACEアッセイシステム比色またはFluormetric（メガ）、EnzCheckカスパーゼ3アッセイキット（Invitrogen社）、ImageのITライブ緑色のCaspase-3および7の検出キット（Invitrogen）は、Activeカスパーゼ3の検出キット（Stratagene）、カスパーゼによるアポトーシス製品（BioVision）とカスパーゼのアポトーシス測定キット（Genotech）を含みますが限らない。例11は、カスパーゼ分析評価を使用することでアポトーシスのための含有を例示します。

【0506】

アポトーシスのための分析評価はTUNELとヌクレアーゼの起動とDNAのその後の分裂を180-200塩基対の増分に測定するDNA断片化分析評価を含んでいます。そのような分析評価とキットが商業的に利用可能であり、アポトーシスのDNAラダーキット（科学応ロシュ）、細胞DNAの断片化酵素免疫測定法（応用科学ロシュ）、細胞死検出ELISAPLUS（ロシュダイアグノスティックス）、その場細胞死検出キット（科学応用ロシュ）、デッドエンドFluorometricや色彩TUNELのシステム（Promega）、APO-BrdUのTUNELのアッセイキット（Invitrogen）、およびTUNELアポトーシス検出キット（州北部）包含しますが、限らない。

【0507】

アポトーシスを評価する他の分析評価は例えば膜の保全の損失を評価するセル透過性測定を含んでいます。例えば、抗体が細胞死を引き起こすことができるかどうか決定するために、未処置のセルに比例してプロピジウムヨウ化物（PI）、トリパンブルー、または7-aminoactinomycin Dの摂取によって評価される膜の保全（7AAD）の損失を評価できます。さらに、アポトーシスを測定するのにAPOPercentageアッセイ（Biocolorアッセイ）などの市販キットを使用できます。アネキシンV分析評価も使うことができます。アネキシンVはホスファチジルセリンに結合します、通常、それは、細胞膜の木裏で見つけられます。アポトーシスの間、ホスファチジルセリンを外表面に転位して、アネキシンV、Forの例で検出できて、蛍光ラベルされたアネキシンVを使用する標準の結合分析は使用できます（例えば、インビトロジェンからの、アネキシンV、アレックスFluor350Conjugate）。タンパク質切断を評価して、アポトーシスの他のマーカーの存在を評価するミトコンドリアとATP/ADP分析評価でアポトーシスも測定できます。このようなアッセイは、ルーチンと当業者に知られています。例えば、RKO、HCT116、または興味があるターゲットプロテインを急送する他のセルなどのような細胞株を使用することで機能的抗体を特定するのに分析評価としてアポトーシス分析を使用できます。細胞が共同緑色蛍光タンパク質、またはセルのトラッカー色素をコードする遺伝子などのマーカー遺伝子を含む構築物とトランスフェクトすることができます。アポトーシス変化は、当技術分野で知られている方法を使用することで決定できます、蛍光顕微鏡を使用する、DAPI汚損やTUNEL分析評価のように。そして、TUNEL分析評価に、商業的に利用可能なキットを使用できる（例えば、フルオレセインFragELのDNA断片化検出キット（癌遺伝子研究製品、猫#

10

20

30

40

50

Q I A 3 9) とテトラメチルローダミン-5-d U T P を (ロシュ、猫、(C a t # 1 5 3 4 3 7 8)) . # 1 5 3 4 3 7 8)) . 抗体で接触されたセルは、例えば、対照群に比べ増加したアポトーシスを展示します。

生体外に、補数と免疫がある効果細胞がないとき抗体依存性細胞傷害 (A D C C) か補体依存性細胞傷害 (C D C) によって引き起こされた細胞死を区別することを決定できます。したがって、細胞死のアッセイは、不活化血清 (補体の存在下で、すなわち) と免疫エフェクター細胞の非存在下で熱を使用して実行することができます。

【0508】

3. 目標

ここに提供された選別法で、抗体はどんな活動のためにもスクリーンされます、結合か他の機能的活動などのように、目標に対して。活動は、目標のアゴニストかアンタゴニスト活性であるかもしれません。スクリーニング法は、任意の企図目標に基づいて設計することができます。このようなターゲットの例は膜結合タンパク質、受容体とリガンド物；イオンチャネル、Gタンパク質共役型受容体、新規なエピトープ、および非タンパク質抗原を含みます。どんな活動も、評価できて、目標の興味がある機能です。当業者は、様々な目標の活動になじみ深く、そのような知られている活動に基づくスクリーニング検定を選ぶことができます。模範的目標のためのこれらの活動の多くが以下でここに例示されます。すべての目標のために結合活性を評価できます。

【0509】

膜結合タンパク質、受容体とそのリガンド

模範的目標は、特に多細胞生物の構成、分化、および維持における重要な役割を果たすことができる、膜結合タンパクと、受容体とその配位子です。これらの機能を妨げる抗体を特定するのは熟考されます。例えば、多くの個別細胞の運命 (例えば、他のセルとの増殖、移動、分化、または相互作用) は、他のセルから受け取られた情報、そして／または、じかに接する環境によって通常決定されます。さまざまなセル受容体か膜結合タンパクによって順番に受け取られて、解釈される分泌されたポリペプチド (例えば、マイトジェン因子、生存因子、細胞傷害性因子、分化因子、神経ペプチド、およびホルモン) によってこの情報はしばしば伝えられます。これらの分泌されたポリペプチド、または、シグナリング分子は、通常それらの細胞外環境における動作の場所に達するようにセル分泌経路を通り抜けます。したがって、そのような目標 (受容体か配位子) のいずれか以上に対する抗体の識別は重要な経路疾患を調節できます、その結果、病気を変調して、症状を改善します。

【0510】

このような膜結合タンパク質および細胞受容体はサイトカイン受容体、受容体キナーゼ、受容体の脱リン酸化、細胞間相互作用に關与する受容体、カドヘリン、インテグリンのような細胞接着因子の分子、およびそのような受容体のリガンドを含みます限られない。このようなターゲットの例としては、細胞表面の受容体などの膜結合型受容体が含まれて V E G F R-1、V E G F R-2、V E G F R-3 (血管内皮細胞増殖因子受容体 1、2、4)、上皮増殖因子受容体 (E G F R)、E r b B-2、E r b B-b 3、I G F-R 1、C-M e t (また、肝細胞増殖因子受容体として知られている。H G F R)、D L L 4、D D R 1 (ディスコイジンドメイン受容体)、キット (c-キットのため r e c e t p r)、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 4 (線維芽細胞増殖因子受容体 1、2、4)、ロン ((r e c e p t e u r 原産地 n a n t a i s ; また、マクロファージ刺激する 1 受容体として知られている)、T E K (内皮特異的受容体チロシンキナーゼ)、T I E (免疫グロブリンがあるチロシン・キナーゼと e p i m e r m a l 増殖因子相同ドメイン受容体)、C S F 1 R (刺激因子 1 つの c o l n g l y 受容体)、P D G F R B (血小板由来増殖因子受容体 B)、E P H A 1、E P H A 2、E P H B 1 (エリスロポエチン産生細胞受容体 A 1、A 2 および B 1)、T N F-R 1、T N F-R 2、H V E M、L T-β R、C D 2 0、C D 3、C D 2 5、ノッチ、G-C S F-R、G M-C S F の-R および E P O-R を含みますが、これらに限定されない。他のターゲットは、カドヘリン、インテグ

10

20

30

40

50

リン、CD52またはCD44の中から選択のような膜結合タンパク質が含まれています。ここに選別法の目標であることができる模範的配位子は、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PIGF、EGF、HGF、TNF- α 、LIGHT、BTLA、リンホトキシン(LT)、IGE、G-CSF、GM-CSF、およびEPOを包含していますが、限られない。

【0511】

当業者は、活動や様々な標的タンパク質の機能に精通しています。したがって、スクリーニング検定(例えば、結合があるか機能的な分析評価)は上で説明した結合、増殖またはアポトーシス分析評価のいずれも例のように、ここに抗体ライブラリーをスクリーンするためにそのようなものを選ぶことができます。表18Aはそのようなターゲットプロテインをスクリーンするのに使うことができる模範的ターゲットプロテインの活動と知られている機能、模範的分析評価の概要および模範的分析評価を提供します。別の例では、ターゲットプロテインのための結合親和力のために抗体かその断片をスクリーニングできます。ターゲットプロテインの既知のエピトープ、または、目新しいエピトープに結合ができます、以下でここに説明されるように、特定できます。表18Bは治療抗体によって認識された模範的ターゲットプロテインに知られているエピトープの例を供給します。

10

さらにも従うセクションは、ターゲットプロテインの活動と機能を例示します、模範的スクリーニング検定とその結果特定された抗体を含んでいます。ターゲットプロテインへの高い親近感を示す、そして/または、そうでなければターゲットプロテインの活動を調節する抗体を特定するために興味があるどんなターゲットプロテインに対して同様の分析評価を使うことができるのが理解されます。

20

【0512】

【表18A】

表 18A:: ターゲットプロテイン

ターゲット	SEQ ID NO	スクリーニングアッセイ	機能/活動	既存の抗体 医薬
CD20	2011	表面の CD20 を表現する B 細胞 リンパ腫細胞株のアポトーシス	B 細胞リンパ腫	リツキサン
HER2/ ノイ受容 体	1999	癌細胞増殖の HER2/Neu 受容 体と抑制に結合します。	乳癌	ハーセプチン
VEGFA	2012	結合	結腸直腸癌、非小肺 癌、新生血管加齢黄 斑変性症	アバスチン、 ルセンティス
EGFR	2000	結合	結腸直腸、頭頸部、転 移癌	アービタック ス、Vectibix
CD52	2013	T と B 細胞の上で CD52 に結合し ます。	B 細胞慢性リンパ性白 血病	キャンパス
TNF α	2014	炎症マーカー、CRP、ESR、IL6 の レベルを減少させて、p55 と p75 受 容体との相互作用を TNF ブロック まで結合します。	関節リウマチ	ヒュミラ、レミ ケード
CD25	2015	CD25(IL2 受容体)に付くのはリン パ球活性化を抑制します。	同種移植の拒絶反応に 対する予防	Simulect, Zenapax
CD3	2016(デルタ) 2017(ガンマ) 2018(ゼータ) 2019(イプシロン)	ブロック T 細胞を結合する機能。	同種移植の拒絶反応、 鋭い腎臓と肝臓	オルソクロン ン
IgE	2020(定数) 2021 (FcER1) 2022 (FcERII)	高の親近感 IgE に付くのは炎症性 メディエータの肥満細胞の起動、好 塩基球、および解放を抑えます。	喘息	ゾーレア
IIb/IIIa イ ンテグリン 受容体	2023 (IIIa) 2024 (IIb)	受容体に付くのは血小板凝集を禁 止します。	心臓の乏血の防止	レオプロ
EPO-R	2009	EPO 結合は、STAT を動かして、 赤血球造血を刺激します。	貧血	エポゲン
G-CSF 受容体	2025	G-CSF 結合は neutrophil 増殖 を刺激します。	Neutropaenia	Neupogen, Neulasta
GM-CSF 受容体	2026	GM-CSF の結合が好中球、好酸 性、および単核細胞の増殖と分化 を刺激します。	Leukopaenia	Lukine

10

20

30

【 0 5 1 3 】

【表 1 8 B】

表 18B:: エピトープ			
目標	抗体	アミノ酸配列	配列 ID NO
DLL4	YW26.82	ECIPHNGCRHGTCTPWQCTCDEGWGGLFCD (252-282)	2029
EpoR	Mab 71 and Mab 73	PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV (49-78)	2030
ErbB2	7C2 and 7F3	STQVCTGTDMLRLPASPETHLDMLRHLYQGC (22-53)	2031
	4D5	LPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPDFCVA RCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQP (561-625)	2032
	3H4	VEECRVLQGLPREYVNRHCLPCHPECQPQNGSVTCFG PEADQCVACAHYKDPDFCVAR (541-599)	2033
Her2/Neu	Herceptin	PEADQ(557-561)+DPPF(570-573)+KFPDEEGACQP(593-603)	2034
	C24	Q156+H245+YF(252, 257)+T268+DVGSCTPLH(2	2035

40

	(Pertuzumab)	85-290, 294-296)+K311	
EGFR	IMC-C225 (Erbix)	R353+Q384+QHFVS(408-409, 412, 417-418)+ISK(438, 440, 443)+KIISN(465-468, 473)	2036
	EGFR antibody [1i8k]	KK(293-294)+G+NYVVT(298-303)	2037
VEGFA	Fab12 (Avastin)	[fy(17, 21)] + [yk(45, 48)+qIMRIkhqGQhiGEM(79-84, 86-94)]	2038
	G6	[FMYQY(17, 18, 21, 22, 25) +Del(63, 64, 66)+cp(104, 106)] + [k48+mIHqgQhI(81, 83, 86-91)]	2039
	B20-4	[kFMDYqRYCH(16-19, 21-23, 25-27) +cnd1(61-63, 66)+nkec(100, 101, 103, 104)] + [e30+k48+qmiQi(79, 81, 83, 89, 91)]	2040
	Fab 12 variant Y0317	Y(71)+K(74)+QIMRIK(105-110) +HQGQHIGEM(112-120)+F(43)+Y(47)	2041
	Fab 12 variant Y0317	F(43)+Y(47)+Y(71)+K(74)+QIMRIK(105-110) +HQGQHIGEM(112-120)	2042
CD52	Campath	G+TSSPSA(32-37)+D	2043
CD20	C2h7	EPANPSEK 168-175	2044
	C2b8 (Rituxan)	I(164)+NCEPANPSE(166-174)	2045
	C2b8 (Rituxan)	IYNCEPANP(164-172)+K(175)	2046
CD40	5c8	EASS(129-132)+EKGYY(142-146) +C178+C218+SQVSHG(245-250)	2047
CD41 (GPIIb)	10E5	RNVGSQ(77-82) +N149+N158+SRLWH(206, 208, 213-215)	2048
TPO	TN1	ETKAQ(57-61) +RGALQSLLGTQLPPQ(98, 102-115)	2049

10

20

30

【0514】

i. ノッチとノッチリガンド

a) ノッチ蛋白質

ノッチ蛋白質（ノッチ1はSEQ ID番号：2002により；ノッチ2はSEQ ID番号：2003により；ノッチ3はSEQ ID番号：2004により；ノッチ4はSEQ ID番号：2005により）は細胞間交流に決定的な役割を果たしている一方通行の膜貫通レセプター蛋白質であります。ノッチ族の細胞表面レセプターは各種の幹細胞と無差別前駆細胞など多種の細胞の上に、胎芽にせよ、出生後の自己更新組織にせよ、発見されます。ArtavanはTsakonasなどの（1995）科学268：225-32をご参照に。例えば、人初代マクロファージは全てのノッチレセプターを搾り出し、マクロファージ差異化の間にノッチ3を選択的に増やします（Fungなどの（2007）循環、115：2948-2956をご参考に）。特に内皮細胞にも発見されたノッチ4は血管新生に役立ちます。ノッチはリンパ細胞の上にも存在します。ここでノッチシグナリングはリンパ細胞の成長や、成熟や、活性化や、転換などに参与します。

40

【0515】

五種類のノッチリガンドがあり、それぞれはデルタ様1、デルタ様3、デルタ様4、ジャグド1、ジャグド2と命名されます。ノッチがリガンドに活性化されるとき、その細胞内ドメインは蛋白分解性に切り裂かれて細胞核に運ばれ、CSL(CBF-1/Su(H)/Lag-1/RBP-J_K)転写因子と一緒に下流エフェクターの転移を活性化します

50

。生じたエフェクターは他のジーンエンコーディング転移因子が末端差異化に入るために取る転移活性を抑制します。

【0516】

ノッチシグナリング通路（NSP）は各種の細胞の成長と組織内バランスの期間に、差異化や、細胞運命決定や、幹細胞維持や、細胞活性性や、増殖や、細胞死亡など多数の細胞過程に存在します。ノッチシグナリングは多種の癌の場合に調節不全になります。間違ったシグナリングは多数の疾患に関わります。例えば、T-A L L（T細胞性急性リンパ性白血病）や、C A D A S I L（皮質下梗塞および白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症）や、多発性硬化症（MS）や、ファロー四徴症や、アラジール症候群や、多発性骨髄腫や、他の症状などであります。それでノッチは蛋白質治療学の主な目標になります（アメリカ特許番号6083904をご参考に）。

10

【0517】

ここで提供された抗体ライブラリーは、ノッチレセプターとの結合及び／または機能活性を測定することより、活性調節用により分けられます。機能活性は増殖、細胞活性性、細胞死亡などノッチレセプターを発見する活性であります。例13はここでノッチ1と結合する抗体を選択し、または確認するように提供された抗体ライブラリーについての結合測定を例示します。測定はR B P-J κ /C B F-1 蛍光素酵素レポーター測定などを利用するシグナル転換測定をも含みます（F u n gなどの（2007）循環、115：2948-2956をご参考に）。ノッチリガンドがあるにせよ、ないにせよ、測定を行えます。例えば、D L L 4をあらわす各細胞のコインキュベーションにより（F u n gなどの（2007）循環、115：2948-2956をご参考に）、またはリガンドの固定化により（L e f o r tなどの（2003）実験血液学、34：1720-1729をご参考に）測定を行います。例えば、F u n gなどの記述によると、細胞は安定的にD L L 4を発見した構造により形質移入されることも、ノッチを発見した人初期マクロファージを覆うことも、抗体ライブラリーメンバーがある場合に測定を受けることもできます。

20

【0518】

ノッチレセプター（ノッチ、ノッチ2、ノッチ3及び／またはノッチ4）の活性を調節するここで提供されたライブラリーから確認されたその抗体または部分はノッチの発見及び／または活性に関する病気の治療または予防に使用されます。これらの抗体はこの治療に反抗体または反反抗体として使われます。例えば、ノッチの反抗体は癌細胞の成長または増殖を抑制したり減少したりするように使われます。例えば、前立腺癌と白血病などのさまざまな癌の治療に使われます（U S 6 6 8 9 7 4 4をご参考に）。

30

【0519】

ここで提供された反抗体はT細胞急性リンパ性白血病、リンパ腫、異常血管分布に関わる肝臓病、糖尿病、卵巣癌、血管細胞運命に関わる病気、関節リウマチ、膵臓癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫やプラズマ細胞白血病や髄外性形質細胞腫などのプラズマ細胞腫瘍、神経芽腫などへの治療にも使われます。多発性骨髄腫などのプラズマ細胞不調、血管新生、乳癌や結腸直腸癌や肺癌や膵臓癌や前立腺癌肝癌や卵巣癌や頭頸部腫瘍や、皮膚腫瘍や脳腫や血液腫瘍などの肉腫や癌への治療にも使われます（U S 2 0 0 8 0 2 2 6 6 2 1、W O 2 0 0 8 / 0 9 1 6 4 1、W O 2 0 0 5 / 0 5 4 4 3 4をご参考に）。ノッチシグナリングは皮膚と血管と脂肪の発育に関わりますが、活性化されたレセプターは乳腺上皮を変質させます。そのゆえ、ノッチの反抗体は乳腫瘍の治療に使用されます（U S 2 0 0 8 0 2 0 6 7 5 3をご参考に）。

40

ここで提供されたのはノッチ1の活性を調節する抗体であるから、ノッチ1の発見や活性に関わる病気または状況の治療に使用されます。この抗体は、生殖細胞系セグメントからなる塩基配列によりコード化されたV HチェーンとV Lチェーンを有する抗体、またはそれから最適化された抗体を含みます。その一例はF a b抗体であります。この抗体はさらに定常域を含みます。この抗体はノッチ1と結合親和力を持つ抗体を含みます。そのノッチ1は 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} Mまたはその以下であり、特にナノモルまたはサブナノモルと結合親和力を

50

持っています。

ここで提供されたアンチノッチ1抗体はせめて一つのCDRを有する抗体を含み、CDRはCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及び／またはCDRL3であります。例えば、CDRH1はGYTFTSYMH（アミノ酸26-35、配列同一性番号は1512）であります；CDRH2はINPSGGSTSYAQKFQG（アミノ酸50-66、配列同一性番号は1512）であります；CDRH3はEGYS SSWYDYFDY（アミノ酸99-111、配列同一性番号は1512）であります；CDRH3はeyyygsgsyndyfdy（アミノ酸99-114、配列同一性番号は1509）であります；CDRL1はRASQSVSSNLA（アミノ酸24-34、配列同一性番号は1843）であります；CDRL1はRASQSVSSSYLA（アミノ酸24-35、配列同一性番号は1833）であります；CDRL1はRASQSはSWLA（アミノ酸24-34、配列同一性番号は1841）であります；CDRL2はGASTRAT（アミノ酸50-56、配列同一性番号は1843）であります；CDRL2はGASSRAT（アミノ酸51-57、配列同一性番号1833）であります；CDRL2はDASSLES（アミノ酸50-56、配列同一性番号は1841）であります；CDRL3はQQYNNWPPWT（アミノ酸8-98、配列同一性番号は1843）であります；CDRL3はQQYGSSPPWT（アミノ酸90-99、配列同一性番号は1833）であります；CDRL3はQQYnSYSPWT（アミノ酸89-98、配列同一性番号は1841）であります。ここで提供されたもう一つのCDRは以上の各CDRと比べて60%、65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはその以上の配列同一性を発見します。

例えば、ノッチ1の活性を調節する抗体はIGHV1（たとえば、配列同一性番号1-43に規定されたもの）であるV_H生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む延期配列によりコード化されたVHチェーンを含む抗体を含みます。またはIGHV1（例えば、配列同一性番号268-271に規定されたもの）であるD_H生殖細胞セグメント、あるいはIGHJ4（例えば、配列同一性番号278または279に規定されたもの）であるJ_H生殖細胞セグメントであります。このような抗体はIGKV1（配列同一性番号286-316により規定されたもの）またはIGKV3（配列同一性番号332-350により規定されたもの）であるV_K生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む塩基配列によりコード化されたVLチェーンを含む抗体をも含みます。またはIGKJ1であるJ_K塩基セグメント（配列同一性番号356により規定されたもの）であります。このような抗体は上述の生殖セグメントの異形である生殖セグメントを含む塩基配列によりコード化された抗体をも含みます。異形の原因は、保守突然変異または他の突然変異であります。ただし、条件は生じられた抗体は機能性または生産性の抗体である上にノッチ1と結合することであり、それに／または機能性活性を調節することであります。

ノッチ1に反する抗体の例はVHチェーンがIGHV1-46（例えば、IGHV1-46*01、IGHV1-46*02またはIGHV1-46*03）であるV_H生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化される場所である抗体であります。またはIGHD3-10（例えば、IGHD3-10*01、IGHD3-10*02）であるD_H生殖細胞セグメントであり、IGHJ4（例えば、IGHJ4*01、IGHJ4*02、IGHJ4*03）であるJ_H生殖セグメントであります。VLチェーンはIGKV3-15（例えば、IGKV3-15*01）や、IGKV3-20（例えば、IGKV3-20*01、IGKV3-20*02）や、またはIGKV1-5（例えば、IGKV1-5*01、IGKV1-5*02、IGKV1-5*03）であるV_K生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されます。またはIGKJ1*01であるJ_K生殖細胞セグメントであります。ノッチ1の活性を調節するここで提供された抗体の例は表18Cにより規定されます。

【0520】

【表 18C】

表 18C: 抗ノッチ 1 抗体					
重鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号		軽鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号	
	塩基	アミノ酸		塩基	アミノ酸
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1843
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01;	1096	1512	IGKV3-20*01; IGKJ1*01	1417	1833

IGHJ4*01					
IGHV1-46*01; IGHD3-10*01; IGHJ4*01	1093	1509	IGKV1-5*01; IGKJ1*01	1425	1841

b)

【0521】

DLL4

DLL4（配列同一性番号2010により規定され）はノッチ膜貫通レセプター用の膜貫通蛋白質リガンドであります。それは各種の組織内に幅広く発見されますが、その発見は圧倒的に血管系統に位置しています。DLL4はノッチ1とノッチ4レセプターを活性化します。それは正常の血管発育に対して必要であり、腫瘍血管の上に発見されます。それは腫瘍血管新生の間に血管内に上向き調節され、その発見はVEGFシグナリングを頼りにします。血管新生内皮細胞の上のDLL4発見は血管新生を生産的に進ませることにより血管発育の消極的な調節器のように働きます（Ridgwayなどの（2006）自然、444：1083；Noguera-Troheなどの（2006）自然、444：1032をご参考に）。それは内皮細胞の増殖を抑制するように働きます。しかしながら、DLL4の妨害は血管の伸ばしや別れを特徴にする血管新生の増加と、血管機能の減少と、その結果としての腫瘍成長の低減に関わります（Ridgwayなどの（2006）自然、444：1083；Noguera-Troheなどの（2006）自然、444：1032を参考に）。

これで、DLL4機能は腫瘍成長と腫瘍血管密度の切離しに関わります。DLL4は炎症誘発刺激物に暴露された活性化マクロファージの上にも発見されます。刺激物はリポ多糖や、インターロイキン-1 β や、Toll様レセプター4リガンドや、他の炎症誘発刺激物を含みます。ノッチ通路を通過するDLL4のシグナリングはマクロファージ活性化を特徴としての炎症状況に加担します（Fungなどの（2007）循環、115：2948-2956をご参考に）。

【0522】

ここで提供された抗体ライブラリーはDLL4との結合を測定すること及び／または機能活性を測定することにより活性の調節のためにえり分けられます。例13はDLL4と結合する抗体を選択しまたは確認するためにここで提供された抗体ライブラリーをえり分けるような結合測定を例示します。各測定は抗DLL4抗体が存在する場合にDLL4-ノッチの相互作用への抑制を評価する結合測定をも含みます。このような測定は反抗体を確認するように使用されます。例17はこれを例示します。機能活性の測定は上述のよう

10

20

30

40

50

なシグナル転換及び／または下流機能活性の測定によりDLL4によるノッチシグナリングの活性化を評価する測定を含みます。ノッチの活性化は、例を挙げれば、DLL4を発見する細胞とのコインキュベーションによりも、DLL4の固定化によりも、抗体成分が存在する場合に行われる測定によりも実現されます。このような測定には、例を挙げれば、DLL4により引き起こされた内皮細胞増殖の抗体の効果が測定できます（Ridgwayなどの（2006）自然、444：1083をご参考に）。一部の例には、抗体はノッチを発見する細胞の差異化に対する影響を測定するように使用されます。これらの細胞はDLL4またはJag1などリガンドを表現する細胞と一緒に培養されます。差異化を促進する抗体を確認するためには（例えば、ノッチの活性化を干渉する）、抗体はこの測定に添えられることができます。例示的な測定は例18をご参考になさい。

10

【0523】

それで、ここで提供されたライブラリーから確認された抗体、またはここで提供された抗体はDLL4と結合し（例えば特別に結合する）、一部の場合にはDLL4関連の効果の一つまたはその以上の方面を調製することができます。これらの方面はノッチレセプター活性化の任意の一つまたはその以上の減少または閉塞や、ノッチレセプター下流分子シグナリングの減少または閉塞や、DLL4と結合するノッチレセプターの中断または閉塞や、内皮細胞増殖の促進や、内皮細胞差異化の抑制や、動脈差異化の抑制や、腫瘍血管注入や、腫瘍の治療と予防や、細胞増殖異常または癌や、DLL4発見関連の障害の治療と予防や、ノッチレセプター発見及び／または活性関連障害の治療と予防などを含みます。一部の場合には、抗体は特別にDLL4と結合します。一部の場合には、抗体は特別にDLL4細胞外ドメイン（ECD）と結合します。一部の場合には、生体内及び／または生体外のDLL4活性を減少し、抑制し、閉塞します。一部の場合には、抗体はDLL4リガンドと結合するために競争します（DLL4と結合するノッチレセプターを減少し、閉塞します）。

20

【0524】

ここで提供されたライブラリーから確認された、DLL4の活性を調節するこの抗体またはその部分は、DLL4の発見及び／または活性と関連する疾患の治療と予防のために使用されます。例えば、増えた発見及び／または活性や、望まれない発見及び／または活性であります（アメリカ発表された応用序列番号US20080175847と国際発表されたPCT応用番号WO2008060705、WO2008091222をご参考に）。治療は腫瘍及び非腫瘍異常を含みます。例えば、これらの抗体またはその部分は腫瘍や癌（例えば、結腸癌や肺がんや乳癌や）や、細胞増殖異常や、血管新生（例えば、眼内血管新生疾患）に関連する症状の治療のために使用されます。特別に、これらの抗体またはその部分は抗VEGF治療法との協力及び／または抗VEGF治療に抵抗する治療に使用されます。

30

【0525】

血管新生は多種の障害の病因にかかわります。これらの不調には、固形腫瘍と腫瘍転移や、動脈硬化や、後水晶体線維形成や、血管腫や、慢性炎症や、増殖網膜症（例えば糖尿病網膜症）など眼内血管新生疾患や、加齢黄斑変性（AMD）や、血管新生緑内障や、移植された角膜組織及びほかの組織の免疫拒絶や、関節リウマチや、乾癬などがあります。FolkmanなどのJ. Biol. Chem. 267：10931-34（1992）；KlagsbrunなどのAnnu. Rev. Physiol. 53：217-39（1991）；Garner A.、眼疾病理生物学における「血管疾患」、動態方法、Garner A.、Klintworth GK、eds.、第二版（Marcel Dekker、NY、1994）、ページ1625-1710。

40

【0526】

腫瘍成長の場合、血管新生は増生から新生物までの推移にも、腫瘍の生長と転移に栄養を提供することにも肝心まいであります。Folkmanなどの自然339：58（1989）。血管新生は腫瘍細胞が正常細胞と比べて生長優勢と増殖自主性を獲得することを許します。腫瘍は普通単一の異常細胞から始まります。毛細血管床から遠く離れているか

50

ら、この異常細胞は幾つ立方ミリメートルのサイズまでしか増殖できなく、生長も散布もなく「睡眠状態」に長い間に渡って留まっています。後で一部の腫瘍細胞は血管新生表現型に変わって内皮細胞を活性化します。これらの内皮細胞は新しい毛細血管まで増殖し成熟します。新しく形成されたこれらの血管は初期腫瘍の引き続ける生長をも、転移性腫瘍細胞の散布と再繁殖をも許します。従って、腫瘍薄片における微小血管の密度と乳癌及びいくつかのほかの腫瘍に掛かる患者の生き残りとの相互関係が分かりました。WeidnerなどのN. Engl. J. Med. 324:1-6 (1991); Horakなどのランセット340:1120-24 (1992); Macchiariniなどのランセット340:145-46 (1992)。血管新生のスイッチをコントロールするメカニズムはまだ判明していませんが、多数の血管新生刺激物と抑制物とのネットバランスから腫瘍塊の血管新生が生じると信じられます (Folkman, Nat. Med. 1(1):27-31 (1995))。

それに加えて、これらの抗体またはその部分是非腫瘍異常の治療に使用されます。非腫瘍異常は望まれないまたは異常肥大や、関節炎や、リウマチ関節炎(RA)や、乾癬や、乾癬性歯垢や、類肉腫症や、動脈硬化や、動脈硬化性歯垢や、心筋梗塞による浮腫や、糖尿病と増殖網膜症(早期網膜症)や、後水晶体線維形成や、血管新生緑内障や、加齢黄斑変性や、糖尿病黄斑浮腫や、角膜血管新生や、角膜移植血管新生や、角膜移植拒絶や、網膜/脈絡血管新生や、隅角血管新生(虹彩)や、眼血管新生疾患や、血管再狭窄や、脳動静脈畸形(AVM)や、髄膜腫や、血管腫や、血管線維腫や、甲状腺肥大や(グレーブス病を含み)や、角膜及びほかの組織移植や、慢性炎症や、肺炎や、急性肺損傷/ARDSや、敗血症や、初期肺高血圧や、悪性肺液浸出や、脳浮腫(例えば、急性発作/閉塞性頭部損傷/創傷に関わる場合)や、滑膜炎や、RA内のパンヌス形成や、骨化性筋炎や、肥大骨形成や、変形性関節症(OA)や、難治性腹水や、多嚢胞性卵巣症候群や、子宮内膜症や、液体病の第三間隔(脾炎や、隔壁腔症候群や、火傷や、大腸疾患や)や、子宮筋腫や、早産や、IBD(クローン病と潰瘍性大腸炎)などの慢性炎症や、同種移植腎拒絶や、炎症性大腸疾患や、ネフローゼ症候群や、望まれないまたは異常組織塊生長(非癌)や、肥満や、脂肪組織塊生長や、血友病関節や、肥大傷跡や、髪成長抑制や、オースラーウェバー症候群や、化膿性肉芽腫後水晶体線維形成や、強皮症や、トラコーマや、血管癒着や、滑膜炎や、皮膚炎や、子癇前症や、腹水や、心膜液浸出(例えば、心膜炎に関わり)や、肋膜液浸出などを含みます。

ここで提供された抗体はDLL4活性を調節しますので、DLL4の発見または活性に関連する疾患や症状やの治療にも使われることができます。このような抗体は、生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されたVHチェーンとVLチェーンを持っている抗体、またはそれから最適化された抗体を含みます。その一例はFab抗体であります。この抗体はさらに定常域を含みます。この抗体はDDL4と結合親和力を持つ抗体を含みます。このDDL4は 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} Mまたはその以下であり、特にナノモルまたはサブナノモルと合親和力を持っています。

【0527】

ここで提供された抗DLL4はCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2および/またはCDRL3。例えば、CDRH1はGYTFTSYMH(アミノ酸26-35配列同一性番号:1513); CDRH1はGYSFTSYWIG(アミノ酸26-35配列同一性番号:1803); CDRH1はGDSVSSNSAAWN(アミノ酸26-37配列同一性番号:1812); CDRH1はGGSFSGYYWS(アミノ酸26-35配列同一性番号:1779); CDRH1はGYTFTSYAMH(アミノ酸26-35配列同一性番号:1494); CDRH1はGYTFTSYDIN(アミノ酸26-35配列同一性番号:1537); CDRH1はGGSはSGGYWS(アミノ酸26-37配列同一性番号:1761); CDRH2はIINPSGGSTSYAQKFQG(アミノ酸50-66配列同一性番号:1513); CDRh2はIIYPGDS DTRYSPSFQG(アミノ酸50-66配列同一性番号:1803); CDR

H2はRTYYRSKWYNDYAVSVKS（アミノ酸52-69配列同一性番号：1812）；CDRH2はEINHSGSTNYNPSLKS（アミノ酸50-65配列同一性番号：1779）；CDRH2はWSNAGNGNTKYSEQEFG（アミノ酸50-66配列同一性番号：1494）；CDRH2はWMNPN SGNTGYAQKFQ G（アミノ酸50-66配列同一性番号：1537）；CDRH2は（アミノ酸52-67配列同一性番号：1761）；CDRH3はEYSSSSSAEYKQH（アミノ酸99-111配列同一性番号：1513）；CDRH3はRGYSYGYDYFDY（アミノ酸99-110配列同一性番号：1803）；CDRH3はEYYDFWSGYTYDYFD（アミノ酸102-117配列同一性番号：1812）；CDRH3はEGYSSSWYDYFDY（アミノ酸99-111配列同一性番号：1512）；a CDRH3はANWGDYFDY（アミノ酸89-106配列同一性番号1779）；CDRH3はANWGYWYFDL（アミノ酸99-108配列同一性番号：1514）；CDRH3はDDYGGNSDYFDY（アミノ酸99-110配列同一性番号：1494）；CDRH3はEGYCSGGSCYSYWFYFDL（アミノ酸99-115配列同一性番号：1508）；CDRH3はEYYYGSGSYNDYFDY（アミノ酸99-114配列同一性番号：1509）；CDRH3はGGYCSSTSCYADY YYY YGMDV（アミノ酸99-119配列同一性番号：1537）；CDRH3はEGYCSGGSCYSYWFYFDL（アミノ酸100-116配列同一性番号：1761）；CDRL1はRASQSVSSYLA（アミノ酸24-34配列同一性番号：1850）；CDRL1はGLSSGSVSTSYYP S（アミノ酸23-36配列同一性番号：1881）；CDRL1はTLRSGINLGSYRIF（アミノ酸23-36配列同一性番号：1884）；CDRL1はRASQSVSSNLA（アミノ酸24-34配列同一性番号：1843）；CDRL1はRASQGはSWLA（アミノ酸24-34配列同一性番号：1849）；CDRL1はRASQSVSSSYLA（アミノ酸24-35配列同一性番号：1833）；CDRL1はRASQSはSWLA（アミノ酸24-34配列同一性番号：1841）；CDRL1はRSSQSLLDSDDGNTYLD（アミノ酸24-40配列同一性番号：1853）；CDRL1はTGTS SDVGGYNYVS（アミノ酸23-36配列同一性番号：1864）；CDRL1はTSSDLSVGGKNMF（アミノ酸23-36配列同一性番号：1886）；CDRL2はDASNRA T（アミノ酸50-56配列同一性番号：1850）；CDRL2はSTNTRSS（アミノ酸52-58配列同一性番号：1881）；CDRL2はYYS DSSK（アミノ酸52-58配列同一性番号：1884）；CDRL2はGASTRA T（アミノ酸50-56配列同一性番号：1843）；CDRL2はAASSLQS（アミノ酸50-56配列同一性番号：1849）；CDRL2はGASSRA T（アミノ酸51-57配列同一性番号：1833）；CDRL2はDASSLES（アミノ酸50-56配列同一性番号：1841）；CDRL2はTLSYRAS（アミノ酸56-62配列同一性番号：1853）；CDRL2はEVS NRPS（アミノ酸52-58配列同一性番号：1864）；CDRL2はHYS DSDK（アミノ酸52-58配列同一性番号：1886）；CDRL3はQQR SNWPPWT（アミノ酸89-98配列同一性番号：1850）；CDRL3はVLY MGS GはYV（アミノ酸91-101配列同一性番号：1881）；CDRL3はMI WHSSAS FV（アミノ酸97-106配列同一性番号：1884）；CDRL3はQYNNWPPWT（アミノ酸89-98配列同一性番号：1843）；CDRL3はQQANSFP PWT（アミノ酸89-98配列同一性番号：1849）；CORL3はQQYGSSP PWT（アミノ酸90-99配列同一性番号：1833）；CDRL3はQQYNSYSPWT（アミノ酸89-98配列同一性番号：1841）；CDRL3はMQRIEFPSWT（アミノ酸95-104配列同一性番号：1853）；CDRL3はSSYTSSSTLFV（アミノ酸91-101配列同一性番号：1864）；CDRL3はQVYES SANFV（アミノ酸89-98配列同一性番号：1886）であるCDRをせめて一つ持っている抗体を含みます。以上の各CDRに対して60%、65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、9

10

20

30

40

50

８％、９９％又はその以上の配列同一性を示したＣＤＲもここで提供されます。

【０５２８】

例えば、ＤＬＬ４の活性を調節する抗体は、Ｖ_H生殖細胞セグメントやＤ_H生殖セグメントやＪ_H生殖セグメントなどからなる生殖細胞成分を含めた塩基配列によりコード化されたＶ_Hチェーンを含めた抗体を含みます。Ｖ_H生殖細胞セグメントは以下のものを含みます。IGHV１（例えば、配列同一性番号１０－４３により規定されたもの）；IGHV４（例えば、配列同一性番号１５３－２２４により規定されたもの）；IGHV５（例えば、配列同一性番号２２５－２３２により規定されたもの）またはIGHV６（例えば、配列同一性番号２３３または２３４により規定されたもの）。Ｄ_H生殖細胞セグメントは以下の物を含みます。IGHD６（例えば、配列同一性番号２６８－２７１により規定されたもの）；IGHD５（例えば、配列同一性番号２６４－２６７に規定されたもの）；IGHD４（配列同一性番号２６０－２６３により規定されたもの）；IGHD２（配列同一性番号２４４－２５１により規定されたもの）；IGHD３（例えば配列同一性番号２５２－２５９により規定されたもの）；IGHD６（配列同一性番号２６８－２７１により規定されたもの）；IGHD７（配列同一性番号２７２により規定されたもの）；Ｊ_H生殖細胞セグメントは以下のものを含みます。IGHJ１（配列同一性番号２７３により規定されたもの）；IGHJ２（配列同一性番号２７４により規定されたもの）；IGHJ４（配列同一性番号２７７－２７９により規定されたもの）；IGHJ６（配列同一性番号２８２－２８５により規定されたもの）。これらの抗体はＶ_κ生殖細胞セグメントや、Ｊ_κ生殖細胞セグメントや、Ｖ_λ生殖細胞セグメントや、Ｊ_λ生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含めた塩基配列によりコード化されたＶ_Lチェーンを含めた抗体を含みます。Ｖ_κ生殖細胞セグメントは以下のものを含みます。IGKV１（例えば、配列同一性番号２８６－３１６により規定されたもの）；IGKV２（例えば、配列同一性番号３１７－３３１により規定されたもの）；IGKV３（例えば、配列同一性番号３３２－３５０により規定されたもの）。Ｊ_κ生殖細胞セグメントはIGKJ１（例えば、３５６により規定されたもの）であります。Ｖ_λ生殖細胞セグメントは以下のものを含みます。IGLV２（例えば、配列同一性番号３８０－３９９により規定されたもの）；IGLV８（例えば、配列同一性番号４３６－４３８により規定されたもの）；IGLV１１（例えば、配列同一性番号３７９により規定されたもの）；IGLV５（例えば、配列同一性番号４２４－４３１により規定されたもの）。

【０５２９】

Ｊ_λ生殖細胞セグメントはIGLJ１（例えば、配列同一性番号４４２により規定されたもの）またはIGLJ４（例えば、配列同一性番号４４６により規定されたもの）であります。このような抗体は上述の生殖セグメントの異形である生殖セグメントを含む塩基配列によりコード化された抗体をも含みます。異形の原因は、保守突然変異または他の塩基突然変異であります。ただし、条件は生じられた抗体は機能性または生産性の抗体である上にＤＬＬ４と結合することであり、それに／または機能活性を調節することであります。

【０５３０】

ＤＬＬ４に反する典型的な抗体はＶ_Hチェーンが以下のＶ_H生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化された場所である抗体を含みます。IGHV１－３（例えばIGHV１－３＊０１、IGHV１－３＊０２）、IGHV１－８＊０１、IGHV１－４６（例えばIGHV１－４６＊０１、IGHV１－４６＊０２やIGHV１－４６＊０３）、IGHV４－３１（例えばIGHV４－３１＊０１、IGHV４－３１＊０２、IGHV４－３１＊０３、IGHV４－３１＊０４、IGHV４－３１＊０５、IGHV４－３１＊０６、IGHV４－３１＊０７、IGHV４－３１＊０８、IGHV４－３１＊０９、IGHV４－３１＊１０）、IGHV４－３４（例えばIGHV４－３４＊０１、IGHV４－３４＊０２、IGHV４－３４＊０３、IGHV４－３４＊０４、IGHV４－３４＊０５、IGHV４－３４＊０６、IGHV４－３４＊０７、IGHV４－３４＊０８、IGHV４－３４＊０９、IGHV４－３４＊１０、IGHV４－３４＊１１、IGH

10

20

30

40

50

HV4-34*12、IGHV4-34*13)、IGHV5-51(例えば、IGHV1-5-51*01、IGHV1-5-51*02、IGHV1-5-51*03、IGHV1-5-51*04やIGHV1-5-51*05)やはIGHV6-1(例えばIGHV6-1*01やIGHV6-1*02);であるV_H生殖細胞セグメントや、IGHD2-2、(例えばIGHD2-2*01、IGHD2-2*02)、IGHD2-15*01、IGHD4-23*01、IGHD6-6(例えばIGHD6-6*01)、IGHD6-13*01、IGHD5-18(例えばIGHD5-18*01)、IGHD3-3(例えばIGHD3-3*01やIGHD3-3*02)、IGHD3-10(例えばIGHD3-10*01、IGHD3-10*02)、やIGHD7-27*01;とJ_H生殖細胞系列のセグメントそのはIGHJ1*01、IGHJ2*01、IGHJ4*01、IGHJ4*02、IGHJ4*03、やIGHJ6(例えばIGHJ6*01、IGHJ6*02、IGHJ6*03、IGHJ6*04)。であるD_H生殖細胞セグメントや、IGHJ1*01であるJ_H生殖細胞セグメントであります。VLチェーンは以下の生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されます。IGKV1-5(例えばIGKV1-5*01、IGKV1-5*02、IGKV1-5*03)、IGKV1-12(例えばIGKV1-12*01、IGKV1-12*02)、IGKV2-D-40*01、IGKV3-11(例えばIGKV3-11*01やIGKV3-11*02)、IGKV3-15*01、IGKV3-20(例えばIGKV3-20*01、IGKV3-20*02)であるV_K生殖細胞セグメントや、IGKJ1*01であるJ_K生殖細胞セグメントや、IGLV2-14(例えばIGLV2-14*01、IGLV2-14*02、IGLV2-14*03、IGLV2-14*04)、IGLV8-61(例えばIGLV8-61*01、IGLV8-61*02やIGLV8-61*03)、an IGLV5(例えばIGLV5-48*01)、やIGLV11-55*01であるV_λ、生殖細胞セグメントや、IGLJ1*01又はIGLJ4*01であるJ_λ生殖細胞セグメントであります。DLL4活性を調節する、ここで提供された典型的な抗体は表18Dにより規定されます。

【0531】

10

20

【表 18D】

表 18D: 抗-DLL4 抗体					
重鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号		軽鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号	
	塩基	アミノ酸		塩基	アミノ酸
IGHV1-46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	1097	1513	IGKV3-11*01; IGKJ1*01	1434	1850
IGHV5-51*03; IGHD5-18*01>3; IGHJ4*01	1387	1803	IGLV8-61*01; IGLJ1*01	1465	1881
IGHV6-1*01; IGHD3-3*01; IGHJ4*01	1396	1812	IGLV5-48*01; IGLJ4*01	1468	1884
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1843
IGHV4-34*01; IGHD7-27*01; IGHJ4*01	1363	1779	IGKV1-12*01; IGKJ1*01	1433	1849
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV3-20*01; IGKJ1*01	1417	1833
IGHV1-3*02; IGHD4-23*01; IGHJ4*01	1078	1494	IGKV1-5*01; IGKJ1*01	1425	1841
IGHV1-46*01; IGHD2-15*01; IGHJ2*01	1092	1508	IGKV1-5*01; IGKJ1*01	1425	1841
IGHV1-46*01; IGHD3-10*01;	1093	1509	IGKV1-5*01; IGKJ1*01	1425	1841

10

20

30

IGHJ4*01					
IGHV1-8*01; IGHD2-2*01; IGHJ6*01	1121	1537	IGKV1-5*01; IGKJ1*01	1425	1841
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV2D-40*01; IGKJ1*01	1437	1853
IGHV4-34*01; IGHD7-27*01; IGHJ4*01	1363	1779	IGLV2-14*01; IGLJ4*01	1448	1864
IGHV4-31*02; IGHD2-15*01; IGHJ2*01	1345	1761	IGLV2-14*01; IGLJ4*01	1448	1864
IGHV4-34*01; IGHD7-27*01; IGHJ4*01	1363	1779	IGLV11-55*01; IGLJ4*01	1470	1886

【0532】

ここで提供された抗DLL4抗体は確認された抗DLL4生殖細胞ヒットと比べて最適化されました。これらの抗体は確認された生殖細胞ヒットと比べて、VHにおける一つまたはその以上の突然変異、及び／またはVLにおける一つまたはその以上の突然変異を含みます。例えば、対応する抗体生殖細胞ヒットと比べて、これらの抗体は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20またはその以上のアミノ酸置換を含めることができます。突然変異はVHチェーンにおいて起こる可能性があります。例えば、V_H、D_HまたはJ_H域の一つまたはその以上のアミノ酸残留分において。その代わりに、あるいはそれに加えて、突然変異はVLチェーンにおいて起こる可能性があります。例えば、V_LまたはJ_L域のひとつまたはその以上のアミノ酸残留物において。一つ又はその以上の突然変異を含めた最適化された抗体は母抗体（例えば、変形を含めない生殖細胞ヒット）と比べて改良された活性を展示します。これらの最適化された抗体はDLL4標的蛋白質に対して改良された作動的なまたは拮抗的な機能活性を展示します。他の例において、最適化された抗体はDLL4との改良された結合親和力を示しました。一般的には、母抗体（例えば、変形を含めない生殖細胞ヒット）と比べて、活性または結合親和力は1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100-fold倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍まで、またはその以上まで増えます。

【0533】

例えば、これらの例に見るように、ここで提供された最適化された抗DLL4抗体は、母抗体と比べて、100倍以上まで向上した結合親和力を示しました。このような抗体はナノモルの親和力を示します。

【0534】

例えば、ここで提供された最適化された抗DLL4抗体は抗DLL4ヒットのVHチェーンにおいて一つ又はその以上の変形を含みます。例に挙げれば、配列同一性番号1494、1508-1509、1512-1513、1537、1761、1779、1803、1812により規定されたものであります。一つの例において、一つ又はその以上の変形はD_H域の変形を含みます。例えば、ここで提供された抗DLL4抗体は、配列同一性番号3736に規定されたアミノ酸残留物に対応する（配列同一性番号1803に規定さ

10

20

30

40

50

れた抗D L L 4ヒットのV Hチェーンにより規定されたアミノ酸残留物G 1 0 0及び／又はG 1 0 4にも対応する) G 1 及び／又はG 5の位置における変形を含むD_H域をコード化するI G H D 5-1 8*0 1の変形体からなる生殖細胞セグメントを含むV Hチェーンを含むことができます。変形は他の任意のアミノ酸残留物に対するものであり、特にリシン(K)、アルギニン(R)、トレオニン(T)であります。

典型的な変形は配列同一性番号3 7 3 6により規定されたD_H域におけるアミノ酸置換に対応するG 1 K、G 1 R及び／又はG 5 Tであります(配列同一性番号1 8 0 3により規定された抗D L L 4ヒットのV Hチェーンにおけるアミノ酸置換G 1 0 0 K、G 1 0 0 R及び／又はG 1 0 4 Tにも対応します)。例えば、ここで提供された抗D L L 4抗体は、配列同一性番号3 7 3 7に規定されたアミノ酸残留物に対応する(配列同一性番号1 5 1 3に規定された抗D L L 4ヒットのV Hチェーンにより規定されたアミノ酸残留物S 1 0 2、S 1 0 3及び／またはS 1 0 4にも対応します) S 3、S 4及び／またはS 5の位置における変形を含むD_H域をコード化するI G H D 6-6*0 1の変形体からなる生殖細胞セグメントを含むV Hチェーンを含むことができます。変形は他の任意のアミノ酸残留物に対するものであり、特にアラニン(A)、プロリン(P)、フェニルアラニン(F)であります。このような変形の例は配列同一性番号3 7 3 7により規定されたD_H域におけるアミノ酸置換に対応するS 3 A、S 4 P、S 5 F及び／又はS 5 Aであります(配列同一性番号1 5 1 3により規定された抗D L L 4ヒットのV Hチェーンにおけるアミノ酸置換S 1 0 2 A、S 1 0 3 P、S 1 0 4 F及びS 1 0 4 Aにも対応します)。

【0 5 3 5】

それに加えて、ここで提供された最適化された抗D L L 4抗体は抗D L L 4ヒットのV HチェーンのJ_H域における一つ又はその以上の変形を含みます。例えば、ここで提供された抗D L L 4抗体は、配列同一性番号3 7 3 8に規定されたアミノ酸残留物に対応するH 6の位置における変形を含むJ_H域をコード化するI G H J*0 1の変形体からなる生殖細胞セグメントを含むV Hチェーンを含むことができます(配列同一性番号1 5 1 3に規定された抗D L L 4ヒットのV Hチェーンにおけるアミノ酸残留物H 1 1 1にも対応します)。変形は他の任意のアミノ酸残留物に対するものであり、特にフェニルアラニン(F)又はチロシン(Y)であります。

典型的な変形は配列同一性番号3 7 3 8により規定されたJ_H域におけるアミノ酸置換に対応するH 6 F及びH 6 Yであります(配列同一性番号1 5 1 3により規定された抗D L L 4ヒットのV HチェーンのJ_H域におけるアミノ酸置換H 1 1 1 F及びH 1 1 1 Yにも対応します)。表1 8 Eにリストされたのは抗D L L 4ヒットのV HチェーンのJ_H域における一つ又はその以上の変形を含む典型的な抗D L L 4抗体の変形体であります。

【0 5 3 6】

ここで提供された最適化された抗D L L 4抗体はV Lチェーンにおける一つ又はその以上のアミノ酸変形をも含みます。例えば、ここで提供された最適化された抗D L L 4抗体は、抗D L L 4ヒットのV HチェーンのV_K域における一つ又はその以上の変形を含みます。例えば、ここで提供された抗D L L 4抗体は、配列同一性番号3 7 3 9に規定されたアミノ酸残留物に対応するS 2 8、S 3 0及び／又はS 3の位置における変形を含むV_K域をコード化するI G K V 3-1 1の変形体(例えば、I G K V 3-1 1*0 1又はI G K V 3-1 1*0 2)からなる生殖細胞セグメントを含むV Lチェーンを含むことができます(配列同一性番号1 8 5 0に規定された抗D L L 4ヒットのV Lチェーンにおけるアミノ酸残留物S 2 8、S 3 0及び／又はS 3 1にも対応します)。変形は他の任意のアミノ酸残留物に対するものであり、特にプロリン(P)、アスパラギン(N)、リシン(K)であります。典型的な変形は配列同一性番号3 7 3 9により規定されたV_K域におけるアミノ酸置換に対応するS 2 8 P、S 3 0 N及び／又はS 3 1 Kであります(配列同一性番号1 8 5 0により規定された抗D L L 4ヒットのV LチェーンのV_K域におけるアミノ酸置換S 2 8 P、S 3 0 N及び／又はS 3 1 Kにも対応します)。表1 8 Eにリストされたのは抗D L L 4ヒットのV LチェーンのV_K域における一つ又はその以上の変形を含む典型的な抗D L L 4抗体の変形体であります。

【 0 5 3 7 】

【 表 1 8 E 】

表 18E: 抗 DLL4 抗体変体							
母抗 DLL4 VH チェーンヒ ット	突然変異	配列同一性番号		母抗 DLL4 VH チェーンヒ ット	突然変異	配列同一性番号	
		塩基	アミノ酸			塩基	アミノ酸
IGHV5- 51*03; IGHD5- 18*01>3; IGHJ4*01	G100K	3741	3720	IGLV8- 61*01; IGLJ1*01	n/a	1465	1881
IGHV5- 51*03; IGHD5- 18*01>3; IGHJ4*01	G100R	3742	3721	IGLV8- 61*01; IGLJ1*01	n/a	1465	1881
IGHV5- 51*03; IGHD5- 18*01>3; IGHJ4*01	G104T	3745	3724	IGLV8- 61*01; IGLJ1*01	n/a	1465	1881
IGHV5- 51*03; IGHD5- 18*01>3; IGHJ4*01	G100K/ G104T	3749	3728	IGLV8- 61*01; IGLJ1*01	n/a	1465	1881
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S104F	3743	3722	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	n/a	1434	1850
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S104A	3744	3723	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	n/a	1434	1850
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S103P	3746	3725	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	n/a	1434	1850
IGHV1- 46*01;	S102A	3747	3726	IGKV3- 11*01;	n/a	1434	1850

10

20

30

40

50

IGHD6-6*01; IGHJ1*01				IGKJ1*01			
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S102A/ S103P/ S104F	3748	3727	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	n/a	1434	1850
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S102A/ S103P/ S104F/ H111F	3750	3729	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	n/a	1434	1850
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S102A/ S103P/ S104F/ H111Y	3751	3730	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	n/a	1434	1850
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S102A/ S103P/ S104Y/ H111Y	3752	3731	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	n/a	1434	1850
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S102A/ S103P/ S104F	3748	3727	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	S28P	3753	3735
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S102A/ S103P/ S104F	3748	3727	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	S30N	3754	3733
IGHV1- 46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	S102A/ S103P/ S104F	3748	3727	IGKV3- 11*01; IGKJ1*01	S31K	3755	3734

【0538】

i i. E r b B 族

E G F R (E r b B - 1) 、 H E R 2 / c - n e u (E r b B - 2) 、 H e r 3 (E r b B - 3) 及び H e r 4 (E r b B - 4) を含むグループ I レセプターチロシン・キナーゼは、上皮細胞の、間葉細胞の及び神経細胞の組織において広く発見され、増殖と差異化において根本的な役割をします。彼らは様々にレセプターと結合する一族のリガンドにより活性化されます。例えば、上皮成長因子 (E G F) 、形質転換成長因子アルファ (T G F - a l p h a) 、アンフィレグリンは E r b B 1 と結合しますが、他のレセプターとは結合しません。ニューレグリンは E r b B 3 及び E r b B 4 に結合します。最後に、b-セルリン (B T C) 、ヘパリン結合 E G F 、エピレグリンは E r b B 1 及び E r b B 4 に結合します。E r b B 2 は特徴付けのリガンドを持っていませんが、他の E r b B 族のメンバーと一緒にヘテロ二量体化により転送される間にホモ二量体化により活性化されるこ

10

20

30

40

50

とができます。

【0539】

a) 上皮成長因子レセプター (EGFR)

上皮成長因子レセプター（配列同一性番号2000により規定されたEGFR、ErbB-1、人体におけるHER1）は、細胞外蛋白質リガンドの上皮成長因子族（EGF族）の成員を受け入れる細胞表面レセプターであります。リガンド上皮成長因子（EGF）と結合したら、EGFRは二量体化し、その固有細胞内蛋白質チロシン・キナーゼ活性を刺激します。この自己リン酸化は幾つかのほかの蛋白質による下流活性化とシグナリングを誘発します。これらの蛋白質は自分のホスホチロシン結合SH2ドメインを通じてリン酸化チロシンに関連します。これらの下流シグナリング蛋白質はMAPKやAktやJNK経路など幾つかのシグナル転換カスケードを始め、DNA合成及び細胞増殖を引き起こします。これらの蛋白質は細胞変形、癒着、増殖など表現型を調節します。そのゆえ、EGFR発見または活性に影響を及ぼした変形は癌を引き起こします。

EGFRの向上調節は間違った癌予知に関連します。ERBITUX▲R▼（セツキシマブ）は大腸直腸及び／又は頭頸部腫瘍の治療に対して認可されたキメラ型モノクローナル抗体であります。ERBITUX▲R▼はEGFRに結合し、DNA合成及び細胞増殖に関連する細胞内シグナリングを防止します。VECTIBIX▲R▼（パニツムマブ）はEGFR発見の転移性結腸直腸癌の治療に対して認可された完全人モノクローナル抗体であります。ERBITUX▲R▼もVECTIBIX▲R▼も、単独にせよ、化学療法薬と共同にせよ、使用されます。

【0540】

ここで提供された抗体ライブラリーはえり分けられ、EGFRとの結合及び／又は機能活性の測定により活性を調節することができます。機能活性はシグナル転換や細胞変形や癒着や増殖などを含みます。EGFリガンドが存在してもしなくても、機能測定が行われることができます。例13はEGFRと結合する抗体を選択しまたは確認するためにここで提供された抗体ライブラリーをえり分けるような結合分析を例示します。

【0541】

ここで提供されたライブラリーから確認された、EGFR活性を調節する抗体又はその部分は、EGFRの発見及び／又は活性に関連する疾患症状の治療又は予防のために使用されることができます。例えば、これらの抗体又はその部分は、各種類の癌の治療のために使用されることができます。神経膠芽腫や、頭頸部腫瘍や、膵臓癌や、大腸直腸癌や、肺癌や、神経系統癌や、胃腸癌や、前立腺癌や、卵巣癌や、乳癌や、悪性腎臓腫瘍や、網膜癌や、皮膚癌や、肝癌や、泌尿生殖器癌や、膀胱癌や、肺腺癌や肺扁平上皮癌や非小細胞肺癌などの肺癌を含みますがそれらに限りません。

【0542】

ここで提供された抗体はEGFR活性を調節しますので、EGFRの発見または活性に関連する疾患や症状やの治療にも使われることができます。このような抗体は、生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されたVHチェーンとVLチェーンを持っている抗体、またはそれから最適化された抗体を含みます。その一例はFab抗体であります。この抗体はさらに定常域を含みます。この抗体はEGFRと結合親和力を持つ抗体を含みます。このEGFRは 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} Mまたはその以下であり、ナノモルまたはサブナノモルと結合親和力を持っています。

【0543】

ここで提供された抗EGFR抗体はCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及び／又はCDRL3であるCDRをせめて一つ持っている抗体を含みます。例えば、CDRH1はGYTF TSY YMH（配列同一性番号1508によるアミノ酸26-35）であります、CDRH2はI I N P S G G S T S Y A Q K F Q G（アミノ酸50-66配列同一性番号：1508）、CDRH3はE G Y C S G G S C Y S Y W Y F D

10

20

30

40

50

L (アミノ酸 99-115 配列同一性番号: 1508)、CDRH3 は EGYSSSWYDYFDY (アミノ酸 99-111 配列同一性番号: 1512)、CDRL1 は RASQSVSSNLA (アミノ酸 24-34 配列同一性番号: 1843)、CDRL1 は RASQS は SWLA (アミノ酸 24-34 配列同一性番号: 1841)、CDRL2 は GAS TRAT (アミノ酸 50-56 配列同一性番号: 1843)、CDRL2 は DASSLES (アミノ酸 50-56 配列同一性番号: 1841)、CDRL3 は QQYNNWPPWT (アミノ酸 89-98 配列同一性番号: 1843)、や CDRL3 は QQYNSYSPWT (アミノ酸 89-98 配列同一性番号: 1841)。以上の各 CDR に対して 60%、65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又はその以上の配列同一性を示した CDR もここで提供されます。

10

【0544】

例えば、EGFR 活性を調節する抗体はIGHV1 (たとえば、配列同一性番号 1-43 に規定されたもの) であるV_H 生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む延期配列によりコード化されたVH チェーンを含む抗体を含みます。またはIGHD6 (例えば、配列同一性番号 268-271 に規定されたもの) であるD_H 生殖細胞セグメント、IGHD2 (例えば、配列同一性番号 244-251 に規定されたもの) であるJ_H 生殖細胞セグメント、IGHJ2 (例えば、配列同一性番号 274 により規定されたもの) であるJ_H 生殖セグメント、IGHJ4 (例えば、配列同一性番号 278 または 279 により規定されたもの) である生殖セグメントであります。このような抗体はIGKV1 (配列同一性番号 286-316 により規定されたもの) またはIGKV3 (配列同一性番号 332-350 により規定されたもの) であるV_κ 生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む塩基配列によりコード化されたVL チェーンを含む抗体をも含みます。またはIGKJ1 であるJ_κ 塩基セグメント (配列同一性番号 356 により規定されたもの) であります。このような抗体は上述の生殖セグメントの異形である生殖セグメントを含む塩基配列によりコード化された抗体をも含みます。

20

【0545】

異形の原因は、保守突然変異または他の突然変異であります。ただし、条件は生じられた抗体は機能性または生産性の抗体である上にEGFR と結合することであり、それに／または機能活性を調節することあります。

30

EGFR に反する抗体の例はVH チェーンがIGHV1-46 (例えば、IGHV1-46*01、IGHV1-46*02 または IGHV1-46*03) であるV_H 生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化される場所である抗体であります。またはIGHD2-15 (例えば、IGHD2-15*01) であるD_H 生殖細胞セグメント、IGHJ2*01 または IGHJ4 (例えば、IGHJ4*01、IGHJ4*02、IGHJ4*03) であるJ_H 生殖セグメントであります。VL チェーンはIGKV1-5 (例えばIGKV1-5*01、IGKV1-5*02、IGKV1-5*03) 又はIGKV3-15 (例えば、IGHV3-15*01) であるV_κ 生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されます。またはIGKJ1*01 であるJ_κ 生殖細胞セグメントであります。EGFR 活性を調節する、ここで提供された典型的な抗体は表18Cに

40

【0546】

【表 18 F】

表 18F: 抗 EGFR 抗体					
重鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号		軽鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号	
	塩基	アミノ酸		塩基	アミノ酸
IGHV1-46*01; IGHD2-15*01; IGHJ2*01	1092	1508	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1841
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1841
IGHV1-46*01; IGHD2-15*01; IGHJ2*01	1092	1508	IGKV1-5*01; IGKJ1*01	1425	1843

10

【0547】

20

b) 人間上皮成長因子レセプター 2 (HER2/neu)
HER2/neu (配列同一性番号 1999 により規定された ErbB-2) は、細胞成長及び差異化を引き起こすシグナル転換経路に通常に関わる細胞薄膜表面結合のレセプターチロシンキナーゼであります。ErbB-2 は EGF 族の何のものにも活性化されませんので、オーファン・レセプターだと思われています。しかしながら、ErbB レセプターはリガンド結合の上に二量体化しますが、ErbB-2 は ErbB 族のほかのメンバーに対して優先の二量体化パートナーであります。ErbB2 はキナーゼ活性化及び細胞増殖を引き起こします。ErbB-2 は乳癌の発病に関わりますから、治療の標的として注意すべきであります。実は、25-30% の初期乳癌に ErbB-2 蛋白質の過剰発現が見つかりました。HERCEPTIN▲R▼ (トラスツズマブ) は組み合わせ DNA から得る人モノクローナル抗体であり、選択的に ErbB-2 の細胞内ドメインに結合する乳癌の治療に使用されます。なので、ErbB-2 はもう一つの蛋白質治療法における注目すべき標的であります。Carter など、(1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89: 4285-4289; アメリカパテント番号 5,725,856 をご参考。

30

【0548】

ここで提供された抗体ライブラリーはえり分けられ、ErbB-2 との結合及び／又は機能活性の測定により活性を調節することができます。機能活性はシグナル転換や細胞変形や癒着や増殖などを含みます。例えば、ErbB-2 を発見する細胞は、抗体又はその部分がある場合又はない場合における増殖のために、測定されることができます。その代わりに、レポーターシステム測定は構築されることができます。それにより、蛍光素酵素のようなリポーター蛋白質の発見は ErbB2 の活性化を頼りにします (例えば、Ueda など、(2004) J Biol. Chem.、279: 24505-24513 をご参考に)。測定は、ErbB-2 結合パートナーのリガンドである EGF、TGF 又は他の ErbB リガンドがある場合に行われることができます。例 13 は ErbB-2 と結合する抗体を選択しまたは確認するためにここで提供された抗体ライブラリーをえり分けるような結合分析を例示します。

40

【0549】

ここで提供されたライブラリーから確認された、ErbB-2 活性を調整する抗体又はその部分は、ErbB-2 の発見及び／又は活性に関連する疾患症状の治療又は予防のため

50

に使用されることができます。例えば、これらの抗体又はその部分は乳癌や卵巣癌や結腸癌や肺癌や前立腺癌など各種の癌のような増殖疾患の治療に使用されることができます。ここで提供されたのはE r b B-2の行動を調整する抗体であるから、E r b B-2の発見や行動に関わる病気または状況の治療に使用されます。この抗体は、生殖細胞系セグメントからなる塩基順列によりコード化されたVHチェーンとVLチェーンを有する抗体、またはそれから最適化された抗体を含みます。その一例はF a b抗体であります。この抗体はさらに定常域を含みます。

この抗体はE r b B-2と結合親和力を持つ抗体を含み、または 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} Mまたはその以下で、ナノモルまたはサブナノモルの結合親和力を持っています。

ここで提供された抗E r b B-2抗体はCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及び／またはCDRL3であるCDRをせめて一つ持っている抗体を含みます。例えば、CDRH1はGGSはSGGYWWS（配列同一性番号1760によるアミノ酸26-37）であります、CDRH1はGYTF TSY YMH（によるアミノ酸26-35配列同一性番号：1512）；CDRH1はGFSLSTSGVGVG（によるアミノ酸26-37配列同一性番号：1559）；CDRH1はGGTFSSYAは（によるアミノ酸26-35配列同一性番号：1522）；CDRH2はYIYYSGSTY YNP SLKS（によるアミノ酸52-67配列同一性番号：1760）；CDRH2はIINPSGGSTSYAQKFQG（によるアミノ酸50-66配列同一性番号：1512）；CDRH2はLIYWND DKRYSPSLKS（によるアミノ酸52-67配列同一性番号：1559）；CDRH2はGIIPIFGTANYAQKFQG（によるアミノ酸50-66配列同一性番号：1522）；CDRH3はEGYSSSWYDYF DY（によるアミノ酸100-112配列同一性番号：1760）；CDRH3はGYS GSYYWYFDL（によるアミノ酸99-111配列同一性番号：1512）；CDRH3はEEYSSSSAEYKQH（によるアミノ酸99-111配列同一性番号：1513）；CDRH3はRPNWGYWYFDL（によるアミノ酸100-110配列同一性番号：1559）；CDRH3はGYNWNDDY YYY YGMDV（によるアミノ酸99-114配列同一性番号：1522）；CDRL1はRASQSVSSSYLA（によるアミノ酸24-35配列同一性番号：1833）；CDRL1はKSSQSVLYSSNNKNYLA（によるアミノ酸24-40配列同一性番号：1838）；CDRL1はRASQSVSSNLA（によるアミノ酸24-34配列同一性番号：1843）；CDRL1はRSSQSLVYSDGNTYLN（によるアミノ酸24-39配列同一性番号：1828）；CDRL2はGASSRAT（によるアミノ酸51-57配列同一性番号：1833）；CDRL2はWASTRES（によるアミノ酸56-62配列同一性番号：1838）；CDRL2はGASTRAT（によるアミノ酸50-56配列同一性番号：1843）；CDRL2はKVSNDRS（によるアミノ酸55-61配列同一性番号：1828）；CDRL3はQQYGSSPPWT（によるアミノ酸90-99配列同一性番号：1833）；CDRL3はQQYYSTPPWT（によるアミノ酸95-104配列同一性番号：1838）；CDRL3はQQYNNWPPWT（によるアミノ酸89-98配列同一性番号：1843）；やCDRL3はMQGTHWPPWT（によるアミノ酸94-103配列同一性番号：1828）。以上の各CDRに対して60%、65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はその以上の配列同一性を示したCDRもここで提供されます。

【0550】

例えば、E r b B-2活性を調節する抗体はIGHV4（例えば、配列同一性番号153-224により規定されたもの）やIGHV1（例えば、配列同一性番号10-43により規定されたもの）であるV_H生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む塩基配列によりコード化されたVHチェーンを含む抗体を含みます。又はIGHD6（例えば、配列同一性番号268-271により規定されたもの）やIGHD1（例えば、配列同一性番号239-243により規定されたもの）やIGHD7（例えば、配列同一性番号2

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 5 5 2 】

【表 18 G】

表 18G: 抗 ErbB2 抗体					
重鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号		軽鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号	
	塩基	アミノ酸		塩基	アミノ酸
IGHV4-31*02; IGHD1-26*01; IGHJ2*01	1344	1760	IGKV3-20*01; IGKJ1*01	1417	1833
IGHV1-46*01、 IGHD6-6*01 and	1097	1513	IGKV4-1*01; IGKJ1*01	1422	1838

IGHJ1*01					
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV4-1*01; IGKJ1*01	1422	1838
IGHV2-5*01; IGHD7- 27*01; IGHJ2*01	1143	1559	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1843
IGHV1-69*06; IGHD1-1*01; IGHJ6*01	1106	1522	IGKV2-30*01; IGKJ1*01	1412	1828

【0553】

i i i .

I G F - R 1 (インスリン様成長因子1レセプター)

インスリン様成長因子1レセプター（配列同一性番号2007により規定されたI G F - R 1）は、インスリン様成長因子1（I G F - 1）及びインスリン様成長因子2（I G F - 2）により活性化された膜組織貫通レセプターであります。インスリン様成長因子レセプター1の過剰発見は幾つかの癌細胞系及び腫瘍組織に見つかりました。I G F R 1の過剰発見は40%の乳癌細胞系に（P a n d i n i など、（1999）C a n c e r R e s . 5 : 1935をご参考に）、15%の肺癌細胞系に見つかりました。乳癌腫瘍組織において、I G F R 1は6-14倍まで過剰発見され、正常の組織より2-4倍高いキナーゼ活性を示します（W e b s t e r など、（1996）C a n c e r R e s . 56 : 2781及びP e k o n e n など、（1998）C a n c e r R e s . 48 : 1343をご参考に）。それに、報告によりますと、大腸直腸癌組織は強く高まったI G F R 1レベルを示します（W e b e r など、C a n c e r 95（10） : 2086-95（2002）をご参考に）。正常の子宮腔部細胞と比べて、初期頸部癌細胞培養及び頸部癌細胞系に対する分析はそれぞれ3倍及び5倍のI G F R 1過剰発見を示します（S t e l l e r など、（1996）C a n c e r R e s . 56 : 1762をご参考に）。滑膜肉腫細胞におけるI G F R 1の発見は攻撃表現型と関連します（つまり、腫瘍移転及び増殖の高い比率；X i e など、（1999）C a n c e r R e s . 59 : 3588をご参考に）

【0554】

I G F - R 1の活性化は有糸分裂細胞の残存と増殖、それに骨格筋や心筋などの組織の成長を引き起こします。I G F - 1レセプターは幾つかの癌に関わります。一番注目すべきのは乳癌であります。I G F - R 1は、腫瘍の血管新生促進能力を推測することにより、

腫瘍転移の可能性を高めます。それに加えて、IGF-R1の抗細胞死亡の特性の御蔭で、癌細胞は化学療法薬又は放射療法の細胞毒素特性を避けます。IGF-R1とEGFRとの間に行った相互干渉は、EGFR抑制物がある場合にもEGFRシグナリングを回復させます。IGF-1Rにより伝えられたシグナリングの抑制は、化学療法と他の分子標的療法により、腫瘍成長の速度を減らし、細胞死亡を増やし、腫瘍殺しを増やすことを示します。

【0555】

腫瘍のIGF-1R機能を抑制することを目的に取る実験方法は励みとなりましたが、成功は限られます。その癌治療に対する効果はまだ臨床の確認が必要であります。IGF-R1機能を抑制するという抗体の能力は、IGF-1Rの α サブユニットにおける未知の抗原分子を対象にする鼠のモノクローナル抗体(α -IR3)において初めて見つかりました(Kullなど、(1983) J. Biol. Chem. 258:6561-66を参考に)。後には、IGF-1Rの α サブユニットまで発展した他の抗体は、さまざまな実験性癌モデルにおいて様々の程度までIGF-R1機能を抑制することが分かりました。癌及び癌転移など各種の腫瘍疾患の治療には、違う、又は改良された結合や効果や安全の特性を持っているIGF-1R抗体が必要であります。

【0556】

ここで提供された抗体ライブラリーはIGF-R1との結合を分析すること及び／または機能運動を分析することにより運動の調整のためにえり分けられます。例えば、細胞増殖であります。IGF-1又はIGF-2がある場合に測定が行われることができます。例13は、IGF-R1と結合する抗体を選択し又は確認するためにここで提供する抗体ライブラリーをえり分ける結合測定を例示します。

【0557】

ここで提供されたライブラリーから確認された、IGF-R1活性を調整する抗体又はその部分は、IGF-R1の発見及び／又は活性に関連する疾患症状の治療又は予防のために使用されることができます。例えば、これらの抗体又はその部分は、リウマチ関節炎や、グレーブス病や、多発性硬化症や、全身性紅斑性狼瘡や、橋本甲状腺疾患や、重症筋無力症や、自己免疫性甲状腺疾患や、ベーチェット病や、先端巨大症や、膀胱癌や、ウィルムス腫瘍や、卵巣癌や、膵臓癌や、良性の前立腺過形成や、乳癌、前立腺癌や、骨癌や、肺癌や、結腸直腸癌や、子宮頸癌や、滑膜肉腫や、転移性癌に関連する下痢や、血管作動性腸管分泌腫瘍や、巨大症や、乾癬や、動脈硬化や、血管の平滑筋再狭窄又は不適当な微小血管増殖などの治療に使われることができます。

【0558】

i v. C-Met

C-Met (又は配列同一性番号2001により規定された肝細胞成長因子レセプターHGF-R) 上皮由来の細胞(幹細胞及び前駆細胞を含み)において見つかった薄膜レセプターであります。c-Metはそのリガンドである肝細胞成長因子(HGF)により刺激される時、幾つかの生物学反応を引き起こし、それは又有糸分裂形成や運動形成や器官形成など侵入成長を誘発します。

【0559】

C-Metは腫瘍細胞系にも、それぞれの人固形腫瘍にも発見されました。癌細胞における異常のc-Met活性は間違った予知に関連し、腫瘍成長や血管新生や転移を誘発します。C-Metは以下のような多数の発癌シグナル転換経路を引き起こします。器官形成を引き起こすRASや、細胞運動性に関連するPI3Kや、分枝形態形成を引き起こすSTATや、複数のジーンの転写制御に参与するベタ・カテニンなどであります。HGFは、c-Metを通じて、特定な細胞種類の分裂促進因子であることが見つかりました。これらの細胞種類は黒色素胞や、尿細管性細胞や、ケラチノサイトや、特定な内皮細胞と上皮細胞を含みます(Matsumotoなど、Biochem. Biophys. Res. Commun. 176:45-51(1991); Igawaなど、Biochem. Biophys. Res. Commun. 174:831-838(1991); Han

など、Biochem.、30:9768-9780(1991);Rubinなど、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、88:415-419(1991)をご参考に)。

【0560】

幾つかの癌治療法はc-Metシグナリングへの干渉を必要としています。これらの治療法は以下のものを含みます。キナーゼ抑制物はATPがリン酸基転移防止のc-Metと結合することを防ぎます。HGF抑制物はc-MetのHGF活性を防ぎます。デコイMET抑制物はリガンド結合及びホモ二量体化を防ぎます。免疫療法は受動免疫療法と主動免疫療法を含みます。前者はCDC又はADCCを活性化します。後者は細胞因子を利用して免疫細胞の非特定刺激を誘発します。しかしながら、この経路が様々な病理症状の重要な病因になると見れば、治療剤の開発に最適な臨床特性を持つ薬剤が引き続けて必要であることが明らかになります。

10

【0561】

ここで提供された抗体ライブラリーはc-Metとの結合を分析すること及び／または機能運動を分析することにより運動の調整のためにえり分けられます。例えば、細胞増殖又は細胞シグナリングであります。HGFがある場合に、測定が行われることができます。例13はc-Metと結合する抗体を選択しまたは確認するためにここで提供された抗体ライブラリーをえり分けるような結合分析を例示します。

【0562】

ここで提供されたライブラリーから確認された、c-Met活性を調整する抗体又はその部分は、c-Metの発見及び／又は活性に関連する疾患症状の治療又は予防のために使用されることができます。例えば、これらの抗体又はその部分は以下の疾患の治療に使われることができます。肺癌や、骨癌や、膵臓癌や、皮膚癌や、頭頸部癌や、皮膚又は眼内黒色腫や、子宮癌や、直腸癌や、肛門部癌や、胃癌や、結腸癌や、乳癌や、婦人科腫瘍(例えば、子宮肉腫や、卵管癌や、子宮内膜癌や、子宮頸部癌や、膣癌や、外陰癌)や、ホジキン病や、食道癌や、小腸癌や、内分泌系癌(例えば、甲状腺や副甲状腺や副腎などの癌)や、軟組織肉腫や、尿道癌や、陰茎癌や、前立腺癌や、慢性又は急性白血病や、小児固形腫瘍や、リンパ性リンパ腫や、膀胱がんや、腎臓又は尿管癌(例えば、腎細胞癌や腎盂癌)や、中枢神経系統新生物(例えば、初期CNSリンパ腫や、脊椎軸腫瘍や、脳幹膠腫や、下垂体腺腫や)などであります。

20

ここで提供された抗c-Met抗体はCDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及び／又はCDRL3であるCDRをせめて一つ持っている抗体を含みます。例えば、CDRH1はGFTTSSSYAMS(配列同一性番号によるアミノ酸26-35)であります、CDRH2はSはSGGGSTYYADSVKG(によるアミノ酸50-66配列同一性番号:3353)、CDRH3はEHIVVVIAYYYYGYGMDV(によるアミノ酸99-118配列同一性番号:3353)、CDRH3はEDIVVVPAAMSYYYYYGYGMDV(によるアミノ酸99-119配列同一性番号:3347)、CDRH3はEDIVLMVYAAYYYYGYGMDV(によるアミノ酸99-119配列同一性番号:3349)、CDRH3はEDIVVVVAATSYYYYGYGMDV(によるアミノ酸99-119配列同一性番号:3351)、CDRL1はQGDSLRSYYAS(によるアミノ酸22-33配列同一性番号:1870)、CDRL2はGKNNRPS(によるアミノ酸49-55配列同一性番号:1870)、やCDRL3はNSRDS SGNHLVV(によるアミノ酸88-99配列同一性番号:1870)。以上の各CDRに対して60%、65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はその以上の配列同一性を示したCDRもここで提供されます。

30

40

【0563】

例えば、c-Met活性を調整する抗体はIGHV3(たとえば、配列同一性番号68-152により規定されたもの)であるV_H生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む延期配列によりコード化されたV_Hチェーンを含む抗体を含みます。またはIGHV2

50

(例えば、配列同一性番号 2 4 4 - 2 5 1 により規定されたもの) である D_H 生殖細胞セグメントや、IGHJ6 (例えば、配列同一性番号 2 8 2 - 2 8 5 により規定されたもの) である J_H 生殖細胞セグメントや、又は J_H 生殖細胞セグメントの組み換え形式 (例えば、配列同一性番号 3 4 5 5 により規定されたもの) であります。これらの抗体は以下の生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む塩基配列によりコード化された VL チェーンを含む抗体をも含みます。IGLV3 (例えば、配列同一性番号 4 0 0 - 4 1 7 により規定されたもの) である V_λ 生殖細胞セグメント及び IGLJ2 (例えば、配列同一性番号 4 4 3 により規定されたもの) である J_λ 生殖細胞セグメントであります。このような抗体は上述の生殖セグメントの異形である生殖セグメントを含む塩基配列によりコード化された抗体をも含みます。異形の原因は、保守突然変異または他の塩基突然変異であります。ただし、条件は生じられた抗体は機能性または生産性の抗体である上に c-Met と結合することであり、それに／または機能活性を調整することであります。

10

【0564】

c-Met に反する典型的な抗体は VH チェーンが以下の生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化される場所としての抗体を含みます。IGHV3-23 (例えば、IGHV3-23*01、IGHV3-23*02、IGHV3-23*03、IGHV3-23*04、又は IGHV3-23*05) である V_H 生殖細胞セグメントや、IGHD2-15*01、IGHD2-2 (例えば、IGHD2-2*01、IGHD2-2*02 又は IGHD2-2*03)、IGHD2-8 (例えば、IGHD2-8*01 又は IGHD2-8*02)、又は IGHD2-21 (例えば、IGHD2-21*01 又は IGHD2-21*02) である D_H 生殖細胞セグメントや、IGHJ6 (例えば、IGHJ6*01、GHJ6*02、GHJ6*03、GHJ6*04) 又はその組み換え形式 (例えば、配列同一性番号 3 4 5 5 により規定されたもの) である J_H 生殖細胞セグメントなどであります。VL チェーンは IGLV3-19*01 である V_λ 生殖セグメント及び IGLJ2*01 である J_λ 生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されます。Ep や活性を調節する、ここで提供された典型的な抗体は表 18H により規定されます。

20

【0565】

【表 18 H】

表 18H: 抗 HGFR 抗体					
重鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号		軽鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号	
	塩基	アミノ酸		塩基	アミノ酸
IGHV3-23*01; IGHD2-21*01>3; IGHJ6*01	2663	3353	IGLV3-19*01; IGLJ2*01	1454	1870
IGHV3-23*01; IGHD2-2*01>3; IGHJ6*01	2657	3347	IGLV3-19*01; IGLJ2*01	1454	1870
IGHV3-23*01; IGHD2-8*01>3; IGHJ6*01	2659	3349	IGLV3-19*01; IGLJ2*01	1454	1870
IGHV3-23*01; IGHD2-15*01>3; IGHJ6*01	2661	3351	IGLV3-19*01; IGLJ2*01	1454	1870

【0566】

v. CD20-B-リンパ性抗原

CD20（配列同一性番号2011により規定された人Bリンパ球限定差異化抗原であるBp35）はプレB及び成熟Bリンパ球に位置する恐水病膜組織貫通蛋白質であります。CD20は周辺血液又はリンパ系器官からの90%以上のB細胞の表面に見つかり、早期プレB細胞形成の間に発見され、形質細胞差異化まで止まります。CD20は正常のB細胞にも悪性B細胞にも存在します。特に、CD20は90%以上のB細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）に発見されますが（Andersonなど（1984）Blood63（6）：1424-1433）、造血幹細胞や、ブプレB細胞や、正常の形質細胞や、または他の正常の組織には見つかりません（Tedderなど（1985）J. Immunol. 135（2）：973-979）。CD20はNHLなどの腫瘍細胞にも発見されます。

【0567】

CD20は細胞周期開始及び差異化の活性過程における早期ステップを制御します。CD20はイオン・チャンネルとして働き、BCRにより引き起こされた細胞内貯蔵所の空虚化に従って細胞内カルシウムの進出を促進するカルシウム貯蔵所として営みます。幹細胞ではなくて、殆ど全てのB細胞において発見されたCD20の原因で、これはmAbにより引き起こした抗体依存性細胞毒性及び補足依存性細胞毒性を通じて抗原調節の標的であります。それに加えて、抗体により引き起こされたら、CD20は成長を制御し腫瘍細胞死亡を誘発するシグナリングを始めます（Teelingなど（2006）J Immunol. 177：362-371）。

【0568】

CD20はRITUXAN▲R▼（Rituximab）により癌細胞標的として証明されました。RITUXAN▲R▼（Rituximab）は、正常及び悪性のBリンパ球の表面において発見されたCD20抗原に対するジーン組換えのキメラ型鼠／人モノクローナル抗体であります（例えば、アメリカ・パテント番号5、736、137をご参考に）。RITUXAN▲R▼は細胞死亡や、補足依存性の細胞毒性（CDC）や、ADCC

を通じてB細胞溶解を引き起こすことが見つかりました。

【0569】

ここで提供された抗体ライブラリーは、CD20との結合及び／又は機能活性の測定による活性調節のためにえり分けられることができます。例えば、補足依存性細胞媒介毒性や、細胞殺しや、CD20発見細胞の細胞死亡測定であります。例13はCD20と結合する抗体を選択しまたは確認するためにここで提供された抗体ライブラリーをえり分けるような結合分析を例示します。例11は、架橋Fab抗体機能の評価のためのリンパ球細胞死亡測定を例示します。

【0570】

ここで提供されたライブラリーから確認された、CD20活性を調整する抗体又はその部分は、CD20の発見及び／又は活性に関連する疾患症状の治療又は予防のために使用されることができます。例えば、これらの抗体またはその部分はリンパ球や、自己免疫疾患や、移植拒絶などの治療に使われることができます（例えば、自己免疫反応を抑制することにより器官や組織移植の拒絶を防ぐために）。リンパ球は、非ホジキン・リンパ球（高級リンパ球や、中級リンパ球や、低級リンパ球や）や、ホジキン病や、急性リンパ性白血病や、骨髄腫や、慢性リンパ性白血病や、骨髄芽球性白血病などを含みますが、それらに限りません。自己免疫疾患は、全身性紅斑性狼瘡（SLE）や、リウマチ関節炎や、クローン病や、乾癬や、自己免疫血小板減少性紫斑病や、多発性硬化症や、強直性脊椎炎や、重症筋無力症や、尋常性天疱瘡などを含みますが、それらに限りません。

【0571】

vii. エリスロポエチン・レセプター（Epo-R）

エリスロポエチン（配列同一性番号2009により規定されたEpo）は赤血球系前駆細胞の増殖及び差異化を引き起こす糖蛋白質ホルモンであります。Epoは成熟赤血球細胞を形成させる赤血球系前駆細胞の成長や差異化や残存を促進するという責任を負います。血液及び組織における酸素レベルの変化に対して反応する時、エリスロポエチンは未熟赤芽球の増殖と差異化を刺激しそうです。それは、成長因子としても働き、赤血球系前駆細胞の有条不紊分裂活性（例えば、赤血球増殖及び群落を形成させるユニット）を刺激します。これは差異化因子としても働き、赤血球群落を形成させるユニットから前赤芽球への転換を誘発します（Erslev, A., New Eng. J. Med., 316:101-103 (1987) をご参考に）。

Epo活性はエリスロポエチン・レセプター（Epo-R）と呼ぶ細胞表面レセプターの結合と活性化を通じて調節されます。リガンドがない場合に、Epoレセプターは行われた二量体に存在します。Epoがそのレセプターとの結合は構造変化を引き起こします。例えば、細胞質ドメインが互いに近く置かれます。「二量化」がレセプターの活性化に役立つという考えは不十分な理解であります。

Epoレセプターの活性化は複数の生物学効果を引き起こします。これらの活性の一部は増殖の刺激や、差異化の刺激や、細胞死亡の抑制やを含みます（U. S. Pat. No. 6,319,499, Liboi など、PNAS USA, 90:11351 (1993)、Koury, Science, 248:378 (1990) をご参考に）。エリスロポエチン・レセプターの欠陥は赤白血病と一族性赤血球増加を引き起こすことができます。

【0572】

エリスロポエチンは、赤血球細胞増殖（RBC）の刺激が望まれた各治療法に使われる重要な薬品であります。Epo-gen・（エポエチン-アルファ）は組換え糖蛋白質であり、赤血球細胞増殖を刺激し、それにより貧血症を治療するように使われます（例えば、アメリカ・パテント番号4,703,008及び5,955,422をご参考に）。

【0573】

ここで提供された抗体ライブラリーはEpo-Rとの結合を分析すること及び／または機能運動を分析することにより運動の調整のためにえり分けられます。例えば、細胞増殖、細胞死亡又は細胞シグナリングであります。例13はEpo-Rと結合する抗体を選択しまたは確

認するためにここで提供された抗体ライブラリーをえり分けるような結合分析を例示します。例12と例18はE pやにより引き起こされた細胞増殖又は細胞死亡の調節を評価する測定を例示します。その故に、このような分析は主動抗体を確認するように使用されます。

【0574】

ここで提供されたライブラリーから確認された、E pや活性を調整する抗体又はその部分は、E pやの発見及び／又は活性に関連する疾患症状の治療又は予防のために使用されることができます。例えば、これらの抗体又はその部分は低い赤血球のレベル及び／又は減少された血色素レベル（例えば、貧血症）を特徴にする不調の治療に使われることができます。それに加えて、これらの抗体又はその部分は、血液又は組織における低下の又は正常以下の酸素レベルを特徴にする不調の治療に使われることができます。例えば、低酸素血症又は慢性組織低酸素症であります。又は不十分な血液循環又は低下の血流量を特徴にする疾患であります。これらの抗体又は抗原結合部分は、創傷治癒を促進するように、又は脳髄／脊髄損傷や卒中などにより引き起こされた神経細胞及び／又は組織損害を保護するように使われることができます。抗体により治療される症状は、貧血（例えば、化学療法による貧血）や、貧血に関連する癌や、慢性疾患の貧血や、H I V関連貧血や、骨髄移植関連貧血などや、心不全や、虚（乏）血性心臓病や、腎不全などを含みますが、それに限りません。

ここで提供された抗体はE pや活性を調整しますので、E pやの発見または活性に関連する疾患や症状やの治療にも使われることができます。このような抗体は、生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されたV HチェーンとV Lチェーンを持っている抗体、またはそれから最適化された抗体を含みます。その一例はF a b抗体であります。この抗体はさらに定常域を含みます。この抗体はE G F Rと結合親和力を持つ抗体を含みます。このE pやは 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} またはその以下であり、ナノモルまたはサブナノモルと結合親和力を持っています。

【0575】

ここで提供された抗E pや抗体はC D R H 1及び／又はC D R L 3であるC D Rをせめて一つ持っている抗体を含みます。例えば、C D R H 1はG Y T F T S Y Y M H（配列同一性番号1509によるアミノ酸26-35）であります。C D R H 1はS G Y SはS S N W W G（によるアミノ酸26-37配列同一性番号：1759）、C D R H 1はG G SはS G G Y Y W S（によるアミノ酸26-37配列同一性番号：1769）、C D R H 1はG F T F S S Y A M S（によるアミノ酸26-35配列同一性番号：3359）、C D R H 2はI I N P S G G S T S Y A Q K F Q G（によるアミノ酸50-66配列同一性番号：1509）、C D R H 2はY I Y Y S G S T Y Y N P S L K S（によるアミノ酸51-66配列同一性番号：1759）、C D R H 2はY I Y Y S G S T Y Y N P S L K S（によるアミノ酸52-67配列同一性番号：1769）、C D R H 2はSはG S G G S T Y Y A D S V K G（によるアミノ酸50-66配列同一性番号：3359）、C D R H 3はE Y Y Y G S G S Y Y N D Y F D Y（によるアミノ酸99-114配列同一性番号：1509）、C D R H 3はE G Y S S S W Y D Y F D Y（によるアミノ酸99-111配列同一性番号：1512）、C D R H 3はT N W G A E Y F Q H（によるアミノ酸99-108配列同一性番号：1759）、C D R H 3はA N W G D N W F D S（によるアミノ酸100-109配列同一性番号：1769）、C D R H 3はA N W G Y W Y F D L（によるアミノ酸99-108配列同一性番号：1514）、C D R H 3はE G Y C S G G S C Y S Y W Y F D L（によるアミノ酸99-115配列同一性番号：1508）、C D R H 3はG I T M V R G V IはY Y Y Y Y Y G M D V（によるアミノ酸99-119配列同一性番号：3359）、C D R L 1はR A S Q S V S S S Y L A（によるアミノ酸24-35配列同一性番号：1833）、C D R L 1はK S S Q S V L Y S S N N K N Y L A（によるアミノ酸24-40配列同一性番号：1838）、C D R L 1はR A S Q S V S S N L A（によるアミノ酸24-34配列同一性番号：1843）、C D R L 1はR A S Q S

はSWLA（によるアミノ酸24-34配列同一性番号：1841）、CDRL1はRSSQSLLDSDDGNTYLD（によるアミノ酸24-40配列同一性番号：1853）、CDRL1はRASQSはSYLN（によるアミノ酸24-34配列同一性番号：1854）、CDRL1はQGDSLRSYYAS（によるアミノ酸23-33配列同一性番号：1870）、CDRL2はGASSRAT（によるアミノ酸51-57配列同一性番号：1833）、CDRL2はWASTRES（によるアミノ酸56-62配列同一性番号：1838）、CDRL2はGASTRAT（によるアミノ酸50-56配列同一性番号：1843）、CDRL2はDASSLES（によるアミノ酸50-56配列同一性番号：1841）、CDRL2はTLSYRAS（によるアミノ酸56-62配列同一性番号：1853）、CDRL2はAASSLQS（によるアミノ酸50-56配列同一性番号：1854）、CDRL2はGKNNRPS（によるアミノ酸49-55配列同一性番号：1870）、CDRL3はQQYGSPPWT（によるアミノ酸90-99配列同一性番号：1833）、CDRL3はQQYYSTPPWT（によるアミノ酸95-104配列同一性番号：1838）、CDRL3はQQYNNWPPWT（によるアミノ酸89-98配列同一性番号：1843）、CDRL3はQQYNSYSPWT（によるアミノ酸89-98配列同一性番号：1841）、CDRL3はMQRIEFPSWT（によるアミノ酸95-104配列同一性番号：1853）、CDRL3はQQSYSTPPWT（によるアミノ酸89-98配列同一性番号：1854）、やCDRL3はNSRDS SGNHLVV（によるアミノ酸88-99配列同一性番号：1870）。以上の各CDRに対して60%、65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はその以上の配列同一性を示したCDRもここで提供されます。

【0576】

例えば、Epや活性を調節する抗体は以下の生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む塩基配列によりコード化されたVHチェーンを含む抗体を含みます。IGHV1（例えば、配列同一性番号10-43により規定されたもの）や、ICHV3（例えば、配列同一性番号68-152により規定されたもの）や、IGHV4（例えば、配列同一性番号153-224により規定されたもの）であるV_H生殖細胞セグメントや、IGHD6（例えば、配列同一性番号208-271により規定されたもの）や、IGHD3（例えば、配列同一性番号252-259により規定されたもの）や、IGHD7（例えば、配列同一性番号272により規定されたもの）や、IGHD2（例えば、配列同一性番号244-251により規定されたもの）であるD_H生殖細胞セグメントや、IGHJ1（例えば、配列同一性番号273により規定されたもの）や、IGHJ4（例えば、配列同一性番号277-279により規定されたもの）や、IGHJ5（例えば、配列同一性番号280又は281により規定されたもの）や、IGHJ2（例えば、配列同一性番号274により規定されたもの）や、IGHJ6（例えば、配列同一性番号282-285により規定されたもの）であるJ_H生殖細胞セグメントや、又はJH生殖細胞セグメントの組み換え形式（例えば、配列同一性番号3450-3455により規定されたもの）であります。

【0577】

このような抗体は以下の生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む塩基配列により規定されたVLチェーンを含む抗体をも含みます。IGKV4（例えば、配列同一性番号351により規定されたもの）や、IGKV3（例えば、配列同一性番号332-350により規定されたもの）や、IGKV1（例えば、配列同一性番号286-316及び868により規定されたもの）や、IGKV2（例えば、配列同一性番号317-331により規定されたもの）であるV_K生殖細胞セグメントや、IGKJ1（例えば、配列同一性番号356により規定されたもの）であるJ_K生殖細胞セグメントや、IGLV3（例えば、配列同一性番号400-417により規定されたもの）であるV_L生殖細胞セグメントや、IGLJ2（例えば、配列同一性番号443により規定されたもの）であるV_L生殖細胞セグメントであります。

【0578】

このような抗体は上述の生殖セグメントの異形である生殖セグメントを含む塩基配列によりコード化された抗体をも含みます。

異形の原因は、保守突然変異または他の塩基突然変異であります。ただし、条件は生じられた抗体は機能性または生産性の抗体である上にE pやと結合することであり、それに／または機能活性を調整することであります。

【0579】

E pやに対する典型的な抗体はV_Hチェーンが以下の生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されます。IGHV1-46（例えばIGHV1-46*01、IGHV1-46*02、IGHV1-46*03）、IGHV3-23（例えばIGHV3-23*01、IGHV3-23*02、IGHV3-23*03、IGHV3-23*04、IGHV3-23*05）、IGHV4-28（例えばIGHV4-28*01、IGHV4-28*02、IGHV4-28*03、IGHV4-28*04、IGHV4-28*05）、やIGHV4-31（例えばIGHV4-31*01、IGHV4-31*02、IGHV4-31*03；IGHV4-31*04、IGHV4-31*05、IGHV4-31*06、IGHV4-31*07、IGHV4-31*08、IGHV4-31*09、IGHV4-31*10）；であるV_H生殖細胞系セグメントや、IGHD6-6（例えばIGHD6-6*01）、IGHD6-13（例えばIGHD6-13*01）、IGHD3-10（例えばIGHD3-10*01 or IGH D3-10*02）、IGHD7-27*01、IGHD2-15*01、or IGH D6-13*01であるD_H生殖細胞系セグメントや、IGHJ1*01、IGHJ4（例えばIGHJ4*01、IGHJ4*02 or IGHJ4*03）、IGHJ5（例えばIGHJ5*01、IGHJ5*02）、IGHJ6（例えばIGHJ6*01、IGHJ6*02、IGHJ6*03、IGHJ6*04）、であるJ_H生殖細胞系セグメントや、又はこれらの組替え形式（例えば、配列同一性番号3455により規定されたもの）であります。VLチェーンは以下の生殖細胞系セグメントからなる塩基配列によりコード化されます。IGKV4-1（例えばIGKV4-1*01）、IGKV3-15*01、IGKV3-20（例えばIGKV3*01、IGKV3*02）、IGKV1-5（例えばIGKV1-5*01、IGKV1-5*02、IGKV1-5*03）、IGKV1-39*01、or IGKV2D-40*01；であるV_K生殖細胞系セグメントや、IGKJ1*01であるJ_K生殖細胞系セグメントや、IGLV3-19*01であるV_L生殖細胞セグメントや、ILGJ2*01であるJ_L生殖細胞セグメントなどあります。E pや活性を調節する、ここで提供された典型的な抗体は表18Iにより規定されます。

【0580】

【表18I】

表 18I: 抗 E _p や抗体					
重鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号		軽鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号	
	塩基	アミノ酸		塩基	アミノ酸
IGHV1-46*01; IGHD3-10*01;	1093	1509	IGKV4-1*01; IGKJ1*01	1422	1838

10

20

30

40

IGHJ4*01					
IGHV1-46*01; IGHD6-6*01; IGHJ1*01	1097	1513	IGKV4-1*01; IGKJ1*01	1422	1838
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV4-1*01; IGKJ1*01	1422	1838
IGHV4-28*01; IGHD7-27*01; IGHJ1*01	1343	1759	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1843
IGHV4-31*02; IGHD7-27*01; IGHJ5*01	1353	1769	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1843
IGHV1-46*01; IGHD7-27*01; IGHJ2*01	1098	1514	IGKV3-20*01; IGKJ1*01	1417	1833
IGHV1-46*01; IGHD2-15*01; IGHJ2*01	1092	1508	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1843
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1843
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV3-20*01; IGKJ1*01	1417	1833
IGHV1-46*01; IGHD2-15*01; IGHJ2*01	1092	1508	IGKV1-5*01; IGKJ1*01	1425	1841
IGHV1-46*01; IGHD3-10*01; IGHJ4*01	1093	1509	IGKV2D-40*01; IGKJ1*01	1437	1853
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV2D-40*01; IGKJ1*01	1437	1853
IGHV3-23*01; IGHD3-10*01>3; IGHJ6*01	2669	3359	IGKV1-39*01; IGKJ1*01	1438	1854
IGHV3-23*01; IGHD3-10*01>3;	2669	3359	IGLV3-19*01; IGLJ2*01	1454	1870

10

20

30

40

IGHJ6*01

【0581】

v i i i . カドヘリン

カドヘリンは一群のカルシウムによるタイプ1の膜組織貫通の糖蛋白質であり、細胞癒着にかかわり、組織内細胞の相互結合を確保します。多数の群のカドヘリン分子があり、Nカドヘリンや、Eカドヘリンや、Pカドヘリンを含みますが、それらに限りません。この一族のメンバーはカルシウムによる同種親和性相互作用を示し、選択性の細胞間認識及び癒着に責任があります。

10

それは器官形成の間に様々の細胞タイプを適切な位置に配置します。カドヘリンは多細胞構造の統合を維持することに重要な役割をもちます。胎芽形態形成の間に、カドヘリン一族の多様なメンバーの発見は空間的に臨時的に制御され、様々の細胞タイプを機能構造へ順序に組み立てることを促進します。カドヘリンは癌の細胞連結及び転移細胞において重大な役割をすると思われます。

【0582】

a) P-カドヘリン (P-cad/CDH3)

P-カドヘリン (配列同一性番号2008により規定されたP-cad) は胎盤において見つかった単スパンタイプ1膜組織貫通糖蛋白質であり、E-カドヘリン (上皮カドヘリン、E-cad) と異形同源であります。P-cadもE-cadもアルファ-カテニンによる細胞骨格と相互に作用します。他のカドヘリンのように、P-カドヘリンは上皮細胞間癒着に役割をします。他の主な役割は細胞表現型の決定及び細胞動態との関連を含みます。細胞動態は腫瘍細胞の移転及び散布を含みます。上皮組織におけるP-cadの発見は細胞群を増殖活性に参与させそうであり、細胞差異化に従って減少します。

20

【0583】

P-カドヘリン発見は、カルシウムによる細胞癒着蛋白質として、不完全に差異化する侵略膀胱癌細胞に見つかりました。このような膀胱癌細胞は減少したEカドヘリン発見を示します。(Mialhe A. など、J. Urol. 164:826 (2000))。Eカドヘリン及びPカドヘリンの下向き調節は培養された腫瘍前立腺細胞にも関連します。

30

(Wang J. など、Urol. Res. 5:308 (2000))。人大腸直腸癌の形成は、Eカドヘリン/カテニン複合体の細胞レベルの低下を、せめて部分的に、引き起こします。(Debruyne P. など、Acta Gastroenterol. Belg. 62 (4):393 (1999))。最近の報告によりますと、Pカドヘリンの異常上向き調節は増殖細胞表現型に関連します。増殖細胞表現型は胃腸管組織の腫瘍変形に関わり、特に異形成及び腺腫性ポリープに関わります。(Sanders D. S. など、J. Pathol. 190 (5):526 (2000))。その故、特定の癌タイプ、特に一部の消化系統癌タイプ (例えば、結腸癌) は、正常細胞と比べて、Pカドヘリンの上向き調節や過剰発見を特徴にします。Pカドヘリンは癌の診断、予防又は治療の有効標的であります (アメリカ発表のпатент申請番号2003/0194406と国際発表のпатент申請番号WO02/097395をご参考に)。

40

【0584】

ここで提供された抗体ライブラリーはpCadとの結合を分析すること及び/または機能運動を分析することにより運動の調整のためにえり分けられます。機能活性の測定は、増殖や、腫瘍細胞癒着や、ADCC又はCDC活性を評価する測定や、抗細胞死亡測定や、細胞周期チェックポイント測定などを含みます。例13はpCadと結合する抗体を選択しまたは確認するためにここで提供された抗体ライブラリーをえり分けるような結合分析を例示します。例20はPカドヘリンに引き起こされた細胞間癒着に与えた抗体効果を評価する測定であります。例えば、Pカドヘリン機能を抑制する抗体は、自分がある場合に細胞群生が失敗することにより、確認されます。

50

【0585】

ここで提供されたライブラリーから確認された、pC a d 活性を調整する抗体又はその部分は、pC a d の発見及び／又は活性に関連する疾患症状の治療又は予防のために使用されることができます。例えば、これらの抗体又はその部分は結腸癌や胃癌や肝癌などの消化系癌及び肺癌や乳癌など他の癌の治療に使われることができます。

ここで提供された抗体はPカドヘリン活性を調整しますので、Pカドヘリンの発見または活性に関連する疾患や症状やの治療にも使われることができます。このような抗体は、生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されたVHチェーンとVLチェーンを持っている抗体、またはそれから最適化された抗体を含みます。その一例はF a b 抗体であります。この抗体はさらに定常域を含みます。この抗体はPカドヘリンと結合親和力を持つ抗体を含みます。このPカドヘリンは 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} Mまたはその以下であり、ナノモルまたはサブナノモルと結合親和力を持っています。

10

【0586】

ここで提供さ抗Pカドヘリン抗体や抗体はCDRH1, CDRH2, CDRH3, CDR L1, CDR L2及び／又はCDR L3であるCDRをせめて一つ持っている抗体を含みます。例えば、CDRH1はGYTF TSY YMH (配列同一性番号1512によるアミノ酸26-35)であります、aCDRH1はGFT FSSYAMS (によるアミノ酸26-35配列同一性番号: 3559)、CDRH2はI I N P S G G S T S Y A Q K F Q G (によるアミノ酸50-66配列同一性番号: 1512)、CDRH2はSはG S G G S T Y Y A D S V K G (によるアミノ酸50-66配列同一性番号: 3359)、CDRH3はE G Y S S S W Y D Y F D Y (によるアミノ酸99-111配列同一性番号: 1512)、CDRH3はA N W G Y W Y F D L (によるアミノ酸99-108配列同一性番号: 1514)、CDRH3はE Y Y Y G S G S Y Y N D Y F D Y (によるアミノ酸99-114 of 1509)、CDRH3はG I T M V R G V I はY Y Y Y Y Y G M D V (によるアミノ酸99-119配列同一性番号: 3359)、CDRH3はV I I T P R T I V はY A F D V (によるアミノ酸99-114配列同一性番号: 3071、CDR L1はR A S Q S V S S N L A (によるアミノ酸24-35配列同一性番号: 1843)、CDR L1はR A S Q S V S S S Y L A (によるアミノ酸24-35配列同一性番号: 1833)、CDR L1はR A S Q S はS W L A (によるアミノ酸24-34配列同一性番号: 1841)、CDR L1はR A S Q S はS Y L N (によるアミノ酸24-34配列同一性番号: 1854)、CDR L1はQ G D S L R S Y Y A S (によるアミノ酸23-33配列同一性番号: 1870、CDR L2はG A S T R A T (によるアミノ酸50-56配列同一性番号: 1843)、CDR L2はG A S S R A T (によるアミノ酸51-57配列同一性番号: 1833)、CDR L2はD A S S L E S (によるアミノ酸50-56配列同一性番号: 1841)、CDR L2はA A S S L Q S (によるアミノ酸50-56配列同一性番号: 1854)、CDR L2はG K N N R P S (によるアミノ酸49-55配列同一性番号: 1870)、CDR L3はQ Q Y N N W P P W T (によるアミノ酸89-98配列同一性番号: 1843)、CDR L3はQ Q Y G S S P P W T (によるアミノ酸90-99配列同一性番号: 1833)、CDR L3はQ Q Y N S Y S P W T (によるアミノ酸89-98配列同一性番号: 1841)、CDR L3はQ Q S Y S T P P W T (によるアミノ酸89-98配列同一性番号: 1854)、やCDR L3はN S R D S S G N H L V V (によるアミノ酸88-99配列同一性番号: 1870)。

20

30

40

以上の各CDRに対して60%、65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はその以上の配列同一性を示したCDRもここで提供されます。

【0587】

例えば、Pカドヘリン活性を調整する抗体は以下の生殖細胞セグメントを含む塩基配列によりコード化されたVHチェーンを含む抗体を含みます。IGHV1 (たとえば、配列同一性番号1-43に規定されたもの) 又はIGHV3 (例えば、配列同一性番号68-1

50

52により規定されたもの)であるV_H生殖細胞セグメントや、IGHD3(例えば、配列同一性番号252-259に規定されたもの)や、IGHD6(例えば、配列同一性番号268-271により規定されたもの)や、IGHD7(例えば、配列同一性番号272により規定されたもの)であるD_H生殖細胞セグメントや、IGHJ2(例えば、配列同一性番号274により規定されたもの)や、IGHJ3(例えば、配列同一性番号275又は276により規定されたもの)や、IGHJ4(例えば、配列同一性番号278又は279により規定されたもの)や、IGHJ6(例えば、配列同一性番号282-285により規定されたもの)であるJ_H生殖細胞セグメントや、又はJ_H生殖細胞セグメントの組換え形式(例えば、配列同一性番号3450-3455により規定されたもの)であります。

10

【0588】

このような抗体は以下の生殖細胞セグメントからなる生殖細胞成分を含む塩基配列により規定されたVLチェーンを含む抗体をも含みます。IGKV1(例えば、配列同一性番号286-316により規定されたもの)や、IGKV3(例えば、配列同一性番号332-350により規定されたもの)であるV_K生殖細胞セグメントや、IGKJ1(例えば、配列同一性番号356により規定されたもの)であるJ_K生殖細胞セグメントや、IGLV3(例えば、配列同一性番号400-417により規定されたもの)であるV_L生殖細胞セグメントや、IGLJ2(例えば、配列同一性番号443により規定されたもの)であるV_L生殖細胞セグメントであります。このような抗体は上述の生殖セグメントの異形である生殖セグメントを含む塩基配列によりコード化された抗体をも含みます。異形の原因は、保守突然変異または他の突然変異であります。ただし、条件は生じられた抗体は機能性または生産性の抗体である上にPカドヘリンと結合することであり、それに／または機能活性を調整することでありあります。

20

Pカドヘリンに対する典型的な抗体は、V_Hチェーンが以下の生殖セグメントからなる塩基配列によりコード化される場所である抗体を含みます。IGHV1-46(例えば、IGHV1-46*01、IGHV1-46*01、又はIGHV1-46*03)又はIGHV3-23(例えば、IGHV3-23*01、IGHV3-23*02、IGHV3-3*03、IGHV3-23*04、IGHV3-23*05)であるV_H生殖細胞セグメントや、IGHD3-10(例えばIGHD3-10*01、IGHD3-10*02)又はIGHD6-13(例えば、IGHD6-13*01)又はIGHD7-27*01であるD_H生殖細胞セグメントや、IGHJ3(例えば、IGHJ3*01、IGHJ3*02)や、IGHJ4(例えば、IGHJ4*01、IGHJ4*02、IGHJ4*03)や、IGHJ6(例えば、IGHJ6*01、IGHJ6*2、IGHJ6*03、IGHJ6*04)や、IGHJ2*01であるJ_H生殖細胞セグメントや、又は配列同一性番号3458及び3461によりそれぞれに規定されたJ_H域をコード化するこれらの組換え形式(例えば、配列同一性番号3452及び3455により規定されたもの)であります。VLチェーンは以下の生殖細胞セグメントからなる塩基配列によりコード化されます。IGKV1-5(例えば、IGKV1-5*01、IGKV1-5*02、IGKV1-5*03)、IGKV1-39*01、IGKV3-15(例えば、IGKV3-15*01)、IGKV3-20(例えば、IGKV3-20*01、IGKV3-20*02)又はIGKV3-11(例えば、IGKV3-11*01、IGKV3-11*02)であるV_K生殖細胞セグメントや、IGKJ1*01であるJ_K生殖細胞セグメントや、IGLV3-19*01であるV_L生殖細胞セグメントや、ILGJ2*0であるJ_L生殖細胞セグメントであります。Pカドヘリン活性を調節する、ここで提供された典型的な抗体は表18Jにより規定されます。

30

40

【0589】

【表 18 J】

表 18J: 抗 P カドヘリン抗体					
重鎖生殖細胞系セグメント又はその組替え形式	配列同一性番号		軽鎖生殖細胞系セグメント	配列同一性番号	
	塩基	アミノ酸		塩基	アミノ酸
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV3-15*01; IGKJ1*01	1427	1843
IGHV1-46*01; IGHD6-13*01; IGHJ4*01	1096	1512	IGKV3-20*01; IGKJ1*01	1417	1833
IGHV1-46*01; IGHD7-27*01; IGHJ2*01	1098	1514	IGKV3-11*01; IGKJ1*01	1434	1850
IGHV1-46*01; IGHD3-10*01; IGHJ4*01	1093	1509	IGKV1-5*01; IGKJ1*01	1425	1841
IGHV3-23*01; IGHD3-10*01>3; IGHJ6*01	2669	3359	IGKV1-39*01; IGKJ1*01	1438	1854
IGHV3-23*01; IGHD3-10*01>1'; IGHJ3*01	2381	3071	IGKV1-39*01; IGKJ1*01	1438	1854
IGHV3-23*01; IGHD3-10*01>3; IGHJ6*01	2669	3359	IGLV3-19*01; IGLJ2*01	1454	1870

【0590】

i x. CD44

配列 ID 番号: 2006 に記載されている CD44 は、細胞間作用、細胞接着、および細胞移動に関与している細胞表面内在性膜糖タンパク質です。CD44 遺伝子の転写物は、選択的かつ複雑なスプライシングを経て、様々な機能性アイソフォーム変異を生み出します。CD44 は様々なアイソフォームで多種多様な細胞種類の表面で発現されるタンパク質です。最小のアイソフォームである標準 CD44 (CD44s) は、様々な細胞で発現されるほか、細胞外基質成分への細胞接着を仲介したり、リンパ球や単球の活性化に共同刺激を与えたりすると見なされます。一方、細胞外領域で v6 ドメイン (CD44v6) を含む CD44 のスプライス変異の発現は上皮のサブセットに限ります。

【0591】

CD44 はリンパ球の活性化、再循環、ホーミング、造血、および腫瘍転移を含み、多種多様な細胞機能に関わっています。

CD44 は、ヒアルロン酸の受容体で、E-セレクトインおよび L-セレクトインなどの他のリガンドと、またオステオポンチン、コラーゲン、およびマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) などの他のリガンドと相互作用することができます。MMP は、血管壁の強度を維持するタンパク質を分解させ、内皮細胞が間質マトリックスに漏れ出、血管形成の発生につながります。MMP を抑制することによって、新生毛細血管の形成が防止されます。CD44 はヒアルロン酸と相互作用し、細胞接着を仲介します。この相互作用を混乱させる治療はいくつかの病状の治療に採用できます。

【0592】

CD44 のいくつかの変異体は乳癌、前立腺癌細胞の細胞表面マーカーの役を果たします。CD44 の過剰発現は、特にリンパ腫をはじめ、多様な悪性腫瘍の発生や拡大に関連していると見なされます。CD44v6 は、変異エクソン (CD44v3, CD44v5, CD44v7/v8, CD44v10) と同様に、腫瘍関連抗原と見なされ、ヒト腫瘍お

よび正常組織においての良好な発現パターンを示しています (Heider K H et al. Eur. J. Cancer 31A: 2385-2391, 1995年、Heider K H et al. Cancer Immunology Immunotherapy 43: 245-253, 1996年、Dall et al., 1996年、Beham-Schmid et al., 1998年、Tempfer et al., 1998年、Wagner et al., 1998年)。また、特に腫瘍の放射免疫治療 (RIT) をはじめ、抗原に基づいた診断および治療法の対象となりました (Stroemer J W et al. Clin Cancer Res 6 (8): 3046-55, 2000, WO 95/33771, WO 97/21104)。CD44は抗癌治療開発の対象となりました (米国特許5,990,299号を参考)。

10

【0593】

本書で取り上げられる抗体ライブラリーでは、CD44との結合や機能の活性化を分析することによって、活動の調整を検索することができます。13例は、結合の分析によって、ここで取り上げられる抗体ライブラリーを分析し、pCadと結合する抗体を特定または選択する例を示します。

【0594】

ここで取り上げられたライブラリーで特定された、CD44の活性を調整する抗体またはその一部は、CD44あるいはそれによる変異体の発現および／または活性に関連している病状の治療あるいは予防に利用することができます。たとえば、抗体またはその一部は、頭頸部扁平上皮癌 (SCC)、食道SCC、肺SCC、皮膚SCC、乳腺腺癌 (AC)、肺AC、頸部SCC、膵臓AC、コロンAC、あるいは胃ACなどの癌の治療に採用することができます。抗体あるいはその一部はまた、関節リウマチの治療にも採用することができます。

20

【0595】

4. 反復検索

“ヒット”が取得された後、セクションCで記述された方法で、本書で取り上げられる分析方法を適用するための新規ライブラリーを作成することができます。抗体がアドレス可能な形式で記載されているおかげで、“ヒット”を取得するだけで活性と構成の関係性をすぐに特定、測定することができます。たとえば、“ヒット”が取得される直後に、エンコードされた抗体のコンポーネント生殖細胞系セグメントが特定されます。その後、特定された“ヒット”に関連する生殖細胞系セグメントから派生した核酸分子によってエンコードされた抗体を含む新規作成のライブラリーを作ることができます。生殖細胞系セグメントは普通に、配列類似性に関連しているが、その他に、CDR、指向性ペプチド、あるいはそれ以外の生化学的性質によって関連していることもあります。

30

【0596】

一般的に、反復検索で抗体の新規ライブラリーを生成するにあたって、“ヒット”に含まれる生殖細胞系セグメントの遺伝子族が特定されます。 V_H 、 D_H および J_H 遺伝子族セグメントは、あらゆる可能な並べ替え、あるいは希望のサブセット内で組み合わせられ、 V_H 鎖をエンコードする核酸分子を生成します。 V_K および J_K 、または V_λ および J_λ 遺伝子族セグメントは、あらゆる可能な並べ替え、あるいは希望のサブセット内で組み合わせられ、 V_L 鎖をエンコードする核酸分子を生成します。様々なペアに組み合わされた V_H および V_L を表すベクターは、抗体ライブラリー作成のために生成された発現タンパク質、および純化された抗体メンバーです。以降の抗体ライブラリーはアドレス形式で作成されます。以降のライブラリーは上記に説明された通りに、検索を最適化するためにスクリーニング検定に利用することができます。

40

【0597】

加えてライブラリーの各メンバーのアイデンティティが知られている場合に作成されるので、既に特定の関係のあるメンバーが記載されているライブラリーがあることは可と見なされます。したがって、そういったメンバーが、関係のある“ヒット”のサブライブラリーに編集され、本書の方法を再びに行わず検索することが可能になります。

50

【0598】

また、指向進化などによって、“ヒット”や後続のライブラリーのメンバーに突然変異を起こさせ、“ヒット”を最適化することができます。

【0599】

5. 指向進化

本書のスクリーニング方法によって特定された抗体の“ヒット”が突然変異生成などによって変更され、変更された抗体のライブラリーを作成することができます。そして、機能性が高まった（例えば向上した結合性や安定性、延長したインビボ安定性、および／または向上した機能的活性の調節性）1つあるいはそれ以上の例を特定するために、変更された抗体を測定します。特定のタンパク質に対する向上した機能性を検索、選択するために、新たに変更された“ヒット”のライブラリーを作成することができます。ライブラリーはアドレス可能な形式、または上記に説明された他の表示形式で検索することができます。たとえば、より厳格かつより高度な結合や洗浄の条件を採択することなどによって、2番目のライブラリーでより高親和性結合タンパク質を特定することができます。その他のスクリーニング技術を利用することもできます。

【0600】

突然変異ライブラリーを作るためには様々なアプローチが採択されたが、例えば、チェーンシャフリング (Marks et al. (1992年) Bio/Technology 10:779およびClackson et al. (1991年) Nature 352:624)、変異性PCR (Hawkins et al. (1992年) J. Mol. Biol. 226:889およびLeung et al. (1989年) Technique 1:11-15)、E. coli突然変異誘発株の利用 (Low et al. (1996年) J. Mol. Biol. 260, 359)、組換え（例えば、米国出版2004-0005709号を参考）、ランダム開裂を利用したDNAシャフリング (Stemmer (1994年) Nature 389-391、termed “nucleic acid shuffling”)、RACHITT▲R▼ (Coco et al. (2001年) Nature Biotech. 19:354)、あるいは、抗体分子の相補性決定領域 (CDR) への特定のアプローチ、例えばCDRウォーキング (Barbas et al. (1994年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3809 and Yang et al. (1995年) J. Mol. Biol. 254:392)、部位特異的突然変異誘発 (Zoller et al. (1987年) Nucl Acids Res 10:6487-6504)、カセット式変異誘発 (Reidhaar-Olson (1991年) Methods Enzymol. 208:564-586) および縮重オリゴヌクレオチドの取り込み (Griffiths et al. (1994年) EMBO J 13:3245)。

【0601】

取り込みによって、突然変異誘発は既知の領域、あるいは結合界面にある可能性の高い領域を対象とする突然変異生成があります。例えば、突然変異誘発は本書で説明される通り、重鎖または軽鎖のCDR領域に起こさせることができます。また、突然変異誘発はCDRに隣接する、あるいは近くのフレームワーク領域、特にCDRの接合部の10、5つ、あるいは3つのアミノ酸の間のCDRフレームワーク領域に起こさせます。加えて、突然変異誘発はCDRの1つあるいは限られたCDRに起こさせることができます。

【0602】

a. ランダム変異導入法

抗体と抗原がCDRの残基によって結合されます。ですから、CDR突然変異誘発は広く、抗体のFabおよびFv断片の親和性を向上させるのに利用されます。ランダム変異導入法には例えば、E. coli XL1 red、UV放射、または脱アミノ化、アルキル化、あるいは塩基類似突然変異原などによる化学修飾、またはDNAシャフリング、カセット式変異誘発、部位特異的なランダム変異導入法、変異性PCRなどのPCR法（例えば、米国出願2006-0115874号を参考）、あるいはGeneMorph P

CRによるランダム変異導入キット (Stratagene)、あるいは多様化ランダム変異導入キット (Clontech) など、市販のランダム突然変異誘発キットを利用する方法があります。多様化ランダム変異導入キットでは、反応混合物のdGTP、およびマンガン (Mn^{2+}) の量を変更することによって、特定のDNA配列の変異率を調整することができます。増加するマンガンの量は当初、突然変異率を引き上げます。これは増加したdGTPの濃度がもたらしたより高い突然変異率によります。PCRを再び行うことによって突然変異率をさらに高めることができます。以上の全てのアプローチはCDR突然変異の抗体の発現ライブラリーの作成、およびよりいいバインダーの選択が必要です。突然変異生成による指向タンパク進化への様々なアプローチのいずれも採択することができます。このアプローチのいずれも、あるいは組み合わせたアプローチでリード抗原を変更させ、希望の特性を持たせることができます。当分野で知られているいかなる方法でリード抗体を変更、修飾することができます。

10

【0603】

飽和突然変異誘発

典型的な例で、飽和突然変異誘発法はCDRの残基が可能なアミノ酸の全ての20個に突然変異を起こさせる場合に利用されます (例えば、the Kunkle method, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc., Media Pa. および米国特許6,562,594号を参考)。この方法では、選択されたアミノ酸をエンコードする希望のコドンでヌクレオチドがランダム化された縮重変異原性オリゴヌクレオチドプライマーが合成されます。典型的な無作為化方式には、NNS—あるいはNNKNランダム化があるが、ここで、Nはいかなるヌクレオチドを、Sはグアニン、あるいはシトシン、およびKはグアニン、あるいはチミンを表しています。縮重変異原性プライマーは一本鎖DNAテンプレートにアニールされ、そしてテンプレートの相補鎖を合成するためにDNAポリメラーゼが添加されます。ライゲーション後、二本鎖DNAテンプレートを増幅するためにE. coliに変化されます。また、単一アミノ酸の変更は、QuickChange (Stratagene) など、市販の部位特異的突然変異誘発キットを利用し行われます。他の実施形態では、当分野で一般に知られている部位特異的アミノ酸変異の方法を利用することができます。

20

【0604】

i i. 変異性PCR

変異性PCRによって、特定の核酸配列にランダム突然変異を導入することができます (例えば、Hawkins et al., (1992年) J. Mol. Biol. 226 (3): 889-96を参考)。簡単に言えば、変異性PCRは複製の正確さに悪影響を与える条件の下で行われるので、当業者の能力をもってランダム突然変異が導入されます。生成後、このランダムな変異体を遺伝子表示形式に配置、パンに置かれ、そして評価されます。

30

【0605】

i i i. 細胞株

E. coli mutD5 またはEpicurian Coli▲R▼XL1-Red Competent cells (Stratagene, La Jolla, Calif.) などの突然変異誘発株は、プラスミド複製中に、単一ヌクレオチド点変異を含む抗体ライブラリーを作成するのに利用されます。そして、遺伝子表示形式を利用し、生物学的活性に基づいてランダム変異体ライブラリーを分析します。

40

【0606】

i v. DNAシャッフリング/抗体鎖シャッフリング

DNAシャッフリングリードによってリード抗体の活性を調節することができます。DNAシャッフリングで、変異DNA分子が生成される方法には、インウィトロ相同的組み換え、あるいは親DNAの不規則分解があり、そしてその後次ぐPCRを利用した再組み立てによって、不規則点変異の導入という結果につながります (例えば、Stemmer (1

50

994年) Nature 370:389-391、Stemmer (1994年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:10747-10751、米国特許5,605,793号と5,811,238号と5,830,721号、および国際出版WO95/022625号とWO97/20078号を参考)。対立遺伝子多型、あるいは多種のDNA分子などの親DNA分子のファミリーを利用することによって、プロセスの機能性を増やすようにこの方法を変更することができます。希望の活性の選択あるいはスクリーニング、またそれに次ぐ突然変異生成の追加的な繰り返しおよび分析では、希望の突然変異誘発を決めながら、有害な変化を裂けて選択することが可能なので、配列の急速な”進化”を促します。

【0607】

10

抗体鎖シャッフルでは、選択された特定のVHが、複数のVL配列と組み合わせられ、新たなVH/VLのペアを生み出します(例えば、Kang et al. (1991年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:11120-11123、Collet et al. (1992年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10026-10030、およびMarks et al. (1992年) Bio/Technology 10:779を参考)。

【0608】

v. CDRウォーキング

別の例では、より高い親和性抗体の生成、あるいは選択は、第三免疫選択プロセスを模倣するCDRウォーキング突然変異によって行われます。たとえば、抗体のCDRの飽和突然変異を介して繊維状バクテリオファージの表面上に表示される1つあるいは複数の抗体断片のライブラリーを作成し、そして固定した抗原を利用して重要な抗体を選択します。そして、逐次および並列最適化戦略によって最も高い親和性の抗体を選択できます(例えば、Barbas et al. (1994年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3809-3813、およびYang et al. (1995年) J. Mol. Biol. 254(3):392-403を参考)。

20

【0609】

vi. フレームワークの安定化

フレームワーク領域または定常領域で変異を起こさせ、抗体の半減期を延ばすことができます。フレームワーク領域あるいは定常領域で変異を起こすことはまた、抗体の免疫原性を変更するため、特定の分子への共有結合あるいは非共有結合サイトを提供するため、あるいは補体結合やFcR結合や抗体依存性細胞毒性の特性(ADCC)を変更するために行われます。単一抗体は、1つあるいは複数のCDR、あるいは可変領域のフレームワーク領域、あるいは定常領域で変異を持つことが可能です。例えば、PCT公開WO00/09560号、Ewert et al. (2003年) Biochemistry 42(6):1517-1528、Ewert et al. (2004年) Methods 23(2):184-99、およびKnappik et al. (1995年) Protein Engineering 8:81-89を参考。

30

【0610】

6. エピトープマッピング

40

“ヒット”が出たら、その結合エピトープを決定することができる。したがって、ここで提供される抗体ライブラリーによって、既知抗原内の未知のエピトープ、あるいは未知抗体内の新たなエピトープ(例えば癌細胞株)など新たなエピトープを特定することができます。エピトープマッピングの方法は当業者に知られています(例えば、Olwyn M. R. Westwood and Frank C. Hay. Epitope Mapping. オックスフォード大学出版局2001年、Sigma Catalog # Z373990 Epitope Mapping Protocols: Methods in Molecular Biology, Vol. 66を参考)。抗体によって特定されるエピトープのマッピング方法には、BIAcoreあるいはELISAを利用した結合分析(Reineke et al. 1999年)、ELISPOT、予測ソフ

50

トウェア、表面台（例えばタンパク質チップ）でのペプチドライブラリーのコンビナトリアル合成そしてその後に抗体表面への露出、タンパク抗原配列から由来するペプチドライブラリーのファージ提示法、質量分析法、MALDIを利用した方法、水素重水交換（see e. g. Baerga-Ortiz et al. (2002年) Protein Science, 11:1300-1308）、および表面プラズマ共鳴などの方法があります。

【0611】

7. 該当ヒットのインビボ分析

特定の対象の“ヒット”が特定されたら、対象の異常な活性との関係をインビボ分析で判定できます。一般的に、この方法では、非ヒト動物モデルにある疾患や症状に対して抗原を投与し、そしてその生体モデルで抗体の効果を評価します。インビボ分析は適切な制御対策としては、抗体の欠乏に備えてサンプルを用意しておく方法も含まれます。一般的には、様々な抗体の濃度で様々な分析を組み合わせ、並列に実行することによって、抗体の各濃度に対してそれぞれの反応が得られます。通常、この濃度から適切なものを負の制御として採択されます（例えば、濃度ゼロあるいは検出レベル以下）。望ましい抗体とは、抗体がない場合と比較すると、動物生態モデルの疾患あるいは症状を、約10%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約45%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、またはそれ以上で調節（軽減や増加）できる抗体です。一般的には、望ましい抗体は、疾患や症状にかかった動物生態が健康な動物生態になるように貢献します。

【0612】

非ヒト動物モデルには、疾患の進行を監視するために抗体を投与する前に、疾患および／または表現型誘導の物質を注射された非ヒト動物モデルも含まれます。遺伝モデルも利用できます。ネズミなどの動物は、1つあるいはそれ以上の遺伝子の過剰発現、低発現、あるいは無力化によって疾患または状態を模倣するように生成されます。そのような動物は、当分野でよく知られているトランスジェニック動物生成技術、または天然あるいは誘導変異株によって生成されます。当業者は、特定の対象に関する様々な動物モデルに馴染みがあります。

【0613】

このような動物モデルには、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヒツジ、ヤギ、豚、およびヒト以外の霊長類、例えば、ヒヒ、チンパンジー、サルなども含まれます。当分野でよく知られているいかなる動物生体を使用することができます。プロセスのいくつかの側面は異なる場合があるが、例えば、抗体投与の期間制度（例えば、予防薬および／または治療剤）、抗体が個別投与か併用投与かの投与の様式、および抗体の投与頻度なども含まれます。

【0614】

組み換え（トランスジェニック）動物モデルは、トランスジェニック動物を生成する標準的な技術を利用して、ここで特定された遺伝子のコーディング部分を希望の動物ゲノムに導入することによって生成されます。こトランスジェニック操作の対象になれる動物モデルには、ネズミ、ラット、ウサギ、モルモット、ヒツジ、ヤギ、豚、およびヒト以外の霊長類、例えば、ヒヒ、チンパンジー、およびサルを例外なしに含まれます。このような動物にトランス遺伝子を導入する技術には、前核マイクロインジェクション（米国特許4, 873, 191号）、生殖細胞系へのレトロウイルス媒介遺伝子移入（例えば、Vander Putten et al., (1985年) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:6148-615）、胚幹細胞における遺伝子標的化（Thompson et al., (1989年) Cell 56:313-321）、胚のエレクトロポレーション（Lo, (1983) Mol. Cell. Biol. 3:1803-1814）、精子媒介遺伝子移入（Lavitrano et al., (1989年) Cell 57:717-73）。例えば、米国特許4, 736, 866号を参考。

【0615】

動物モデルによって、ここで取り上げられる抗体、組成物、あるいは併用療法の効力を評価することができます。肺癌向けの動物モデルには、肺癌動物モデル（例えば、Zhang et al., (1994年) *In Vivo* 8 (5): 755-69を参考）、およびp53機能障害を持ったトランスジェニックマウスモデル（例えば、Morris et al., (1998年) *J La State Med Soc* 150 (4): 179-85を参考）などのモデルも含まれます。乳癌向けの動物モデルには、サイクリンD1を過剰発現するトランスジェニックマウス（例えば、Hosokawa et al., (2001年) *Transgenic Res* 10 (5): 471-8を参考）などのモデルもあります。結腸癌向けの動物モデルには、TCR b およびp53のダブルノックアウトマウス（例えば、Kado et al., (2001年), *Cancer Res* 61 (6): 2395-8を参考）などのモデルもあります。膵癌向けの動物モデルには、Panc02マウス膵臓腺癌の転移モデル（例えば、Wang et al., (2001年) 皮下膵臓腫瘍で発生したヌーヌーマウス（例えば、Ghaneh et al., (2001年) *Gene Ther* 8 (3): 199-208を参考）などのモデルもあります。非ホジキンリンパ腫向けの動物モデルには、重症複合免疫不全症（“SCID”）マウス（例えば、Bryant et al., (2000年) *Lab Invest* 80 (4): 553-73参考）、およびIgHmu-HOX11トランスジェニックネズ（例えば、Hough et al., (1998年) *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (23): 13853-8を参考）などのモデルも含まれます。食道癌向けの動物モデルには、ヒトパピローマウイルス16E7型癌遺伝子向けのマウストランスジェニック（例えば、Herber et al., (1996年) *J Virol* 70 (3): 1873-81を参考）などのモデルもあります。結腸直腸癌向けの動物モデルには、Apcマウスモデル（例えば、Fodde & Smits, (2001年) *Trends Mol Med* 7 (8): 369-73 およびKuraguchi et al., (2000年) *Oncogene* 19 (50): 5755-63を参考）などのモデルもあります。

【0616】

関節炎向けの動物モデルには、関節リウマチラット（例えば、Pearson, (1956年) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91: 95-101を参考）、およびマウスやラット生体内におけるコラーゲン誘導関節炎（例えば、Current Protocols in Immunology, Eds. J. E. Cologan, A. M. Kruisbeek, D. H. Margulies, E. M. Shevach および W. Strober, John Wiley & Sons, Inc., 1994年を参考）などのモデルもあります。喘息向けの動物モデルには、肺過敏性のマウスモデル（例えば、Riese et al. (1998) *J. Clin. Invest.* 101: 2351-2363 and Shi, et al. (1999年) *Immunity* 10: 197-206を参考）などのモデルもあります。同種免疫拒絶反応向けの動物モデルには、ラット同種心臓移植モデル（例えば、Tanabe et al. (1994年) *Transplantation* 58: 23-27 および Tinubu et al. (1994年) *J. Immunol.* 153: 4330-4338を参考）、また、拒絶反応153: 4330-4338）とラット異種心臓同種移植の拒絶反応（例えば、Jae-Hyuck Sim et al. (2002年) *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 99 (16): 10617-10622を参考）などのモデルもあります。ヒト再生不良性貧血のモデルには、鋼マウスが利用されています（例えば、Jones, (1983年) *Exp. Hematol.*, 11: 571-580を参考）。貧血向けの動物モデルには、溶血性貧血モルモット肺過敏性のマウスモデル（例えば、Schreiber, et al. (1972年) *J. Clin. Invest.* 51: 575を参考）などのモデルもあります。好中球減少症向けの動物モデルには、好中球減少症の好中球減少性CDラット（例えば、Nohynek et al. (1997年) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 39: 259-266を参

10

20

30

40

50

考)などのモデルもあります。

【0617】

8. 製造品／キット

選択された抗体あるいは選択された抗体をエンコードする核酸を含む医薬品、またはそれによる派生物あるいは生物学的に活性のある部分は、製造品として包装され、包装材、および疾患や障害の治療に効果がある医薬組成物、および選択された抗体あるいは核酸分子が該当する疾患あるいは障害の治療に使用できることを表示するラベルを含むべきです。

【0618】

本書で取り上げられる製造品は包装材を含みます。医薬品に使用される包装材は当業者によく知られているものです。たとえば、米国特許5323907号、5052558号および5033252号を参考。それぞれは本書で全体的に取り上げています。医薬品包装材の例としては、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、小瓶、容器、注射器、ボトル、および選択された処方、投与と治療方法に適切な包装材なども挙げられます。本書で取り上げられる医学品や組成物の多様な処方、いかなるEPO媒介性疾患あるいは障害、または治療ポリペプチド媒介性疾患あるいは障害の選択的な治療法として認められています。

【0619】

抗体および抗体をエンコードする核酸分子はキットとして提供されます。キットにはここで説明された医薬組成物、および投与物を1つ含むキットもあります。たとえば、選択された抗体は、注射、吸入器、投与カップ、点滴器、または塗布器などの投与器具と一緒にキットとして提供される場合もあります。また、選択の上、キットは、用量、投与方式・方法に関する使用方法などの説明書を含む場合もあります。キットにはここで説明された医薬組成物、および診断道具を含むキットもあります。たとえば、キットは生体内の抗体の濃度、量、あるいは活性を測定する道具と一緒に提供される場合もあります。

【0620】

9. 抗体およびポリペプチドの調合／投与および用法

ここで取り上げられる抗体は投与のために調合される場合があります。活性成分は単独で投与できるにもかかわらず、調合は医薬製剤として提示する方が好ましいです。製剤は少なくとも1つの活性成分、また1つあるいは複数の適切な担体を含みます。各担体は、他の成分と適合性があり患者に薬学的にも生理学的にも害を与えない物でなければなりません。

製剤には、経口投与、経鼻投与、直腸投与、または非経口投与（皮下投与、筋肉投与、静脈内投与、および皮内投与を含む）に相応しい物があります。製剤は状況によって単位剤形で提示され薬学分野で知られている方法調製されます。例えば、Gilman, et al. (eds. 1990年) Goodman and Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press、およびRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (1990年). マック出版社., Easton, Pa., Avis, et al. (eds. 1993年) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Dekker, NY、Lieberman, et al. (eds. 1990年) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Dekker, NY、およびLieberman, et al. (eds. 1990年) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Dekker, NY. を参考。

【0621】

抗体の投与の経路は、当分野で知られている方法に従うが、例えば静脈内、腹腔内、脳内、筋肉、皮下、眼内、動脈内、髄腔内、吸入、または病巣内経路、局部または下記の持続放出性システムなどの投与方法があります。抗体は、なるべく注入またはボーラス注射に

10

20

30

40

50

よって継続的に投与されます。抗体は局部投与または全身投与で投与できます。

【0622】

ここで取り上げられる抗体は薬剤分野で認められる担体との混合物で調合される場合があります。この製剤の調合、投与の方法に関しては”Remington's Pharmaceutical Sciences”、マック出版社、Easton, Pa. 最新版を参照。この治療組成物はなるべく液体あるいは粉体エアゾール（凍結乾燥）の形で、静脈内経路、経鼻、あるいは経肺で投与できます。そして、この組成物は非経口、または皮下など、希望の経路で投与できます。体系的に投与される場合、治療組成物は消毒された状態、ピロゲンなし、または非経口で投与できる、pHや等張性や安定性に適した水薬でなければなりません。これらの条件は当業者に知られているものです。

10

【0623】

治療製剤は多くの従来の投与量処方投与できます。簡単に言えば、ここで取り上げられる抗体の製剤は、生理学的に認められる担体、賦形剤、あるいは安定剤と混合し希望の精度を持たせ、投与あるいは保管するために調合されます。このような材料は、指定された投与量および濃度で被投与者にいかなる害を与えることなく、また次の要素を含めます：トリス塩酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸塩、およびその他の有機酸塩などの緩衝剤、および／またはアスコルビン酸などの抗酸化剤、および／またはポリアルギニンなどの低分子量（約10残基未満）ペプチド、および／または血清アルブミン、ゼラチン、あるいは免疫グロブリンなどのタンパク質、および／またはポリビニルピロリドン；などの親水性ポリマー、および／またはグリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、あるいはアルギニンなどのアミノ酸、および／または単糖類、二糖類、およびセルロースあるいはそれに由来する派生物を含む他の炭水化物、グルコース、マンノース、あるいはデキストリン、および／またはEDTAなどのキレート剤、および／またはマンニトールあるいはソルビトールなどの糖アルコール、および／またはナトリウムなどの対イオン、および／またはTWEEEN、PLURONICS、あるいはポリエチレングリコールなどの非イオン性表面活性剤など。

20

【0624】

インビボで投与される場合、抗体製剤は消毒するべきで、従来の方法で調合することができます。これは、消毒された濾過膜の濾過作用のおかげで、凍結乾燥の前後を問わず、容易に行うことができます。抗体は通常、凍結乾燥状態あるいは液剤として保管されます。ゴマ、ピーナツなどのような自然発生油、または綿実油あるいはオレイン酸エチルなどのような合成脂肪酸賦形剤、あるいはそれに類似する物が望ましいです。緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤などの添加剤は医薬分野で認められる方法で添加できます。

30

【0625】

医薬組成物は、合理的に設計され目的達成のために適切な量で添加された抗体を含んで初めて利用可能になります。当業者は特に本書で公開された詳細を踏まえて、治療に有効な量を測定能力があります。治療的に有効な用量は、インビボやインビトロを利用することによって測定できます。

【0626】

治療的に効果のある抗体の量は、例えば、治療目的、投与経路、患者の状態などによります。また、主治医は、疾患の種類や深刻度、体重、性別、食事習慣、投与の経路や時間、併用の薬剤、およびその他の関連する臨床的因子など、様々な要因を考慮しながら薬の作用を変更することができます。したがって、セラピストは最適な治療効果を得るために、投与量を調整し、必要に応じて投与経路を変更する場合もあります。臨床医は通常、希望の効果を生み出す投与量が決まるまで抗体の投与を続けます。この治療の進行は従来の分析によって監視されます。

40

【0627】

ペプチドを含むいかなる抗体に関しては、治療に有効な投与量は細胞培養分析によって事前に推定できます。たとえば、動物モデルでは用量は、細胞培養で指定されるEC50値を含む血中濃度領域を生み出すように処方されます（例えば、細胞の増殖や分化を促進ま

50

たは阻害する試験分子の濃度)。このような情報を踏まえて、人体に効果的な用量をより正確に決定することができます。

【0628】

ここで取り上げられる抗体分子の毒性および治療効果性は、細胞培養あるいは実験動物において医学の標準的な方式によって決定されるが、例えば、LD50値（人口50%に対する致死量）やED50値（人口50%に治療効果のある用量）を測定する場合。毒性と治療効果性の比率は治療指数と言い、LD50値とED50値の比率として説明することもできます。より高い治療指数を表す分子の方が望ましいです。この細胞培養分析および動物実験から得られたデータはヒト用量の範囲を測定するために利用されます。このような分子の投与量は、ED50値と小量あるいはゼロ毒性を含む血中濃度の範囲内にあります。

10

投与量は範囲内で投与の方法や経路によって変動します。医師は患者の状態に基づいて正確な製剤、投与経路、および投与量を決定することができます。（例えば、Finglet al., 1975年, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Ch. 1, p. 1を参考）。

【0629】

投与の量と間隔は、細胞の増殖、分化、あるいは最小有効濃度（MEC）を促進あるいは抑制する十分な抗体の血漿中濃度を生み出すために個別に調整することができます。MECは各抗体によって異なりますが、説明された分析によってインビトロデータから推定できます。MECを生み出すに必要な投与量は個別の特徴および投与経路によります。しかし、HPLCアッセイまたはバイオアッセイによって血漿中濃度を測定することができます。

20

【0630】

投与間隔もMEC値によって測定できます。抗体分子を投与する制度では血漿中濃度が期間の10～90%の間にMEC値を上回るが、これは普通30～90%の間、また最も一般的に50～90%の間です。

【0631】

局部投与または選択的取り込みの場合、抗体の効果的な局部濃度は血漿中濃度に関連していないものとします。

1日投与量は以上の条件によって一般的に、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1000\text{mg}/\text{kg}$ 以上です。臨床医は通常、希望の効果を生み出す投与量が決まるまで分子の投与を続けます。この治療の進行は従来の分析によって監視されます。

30

【0632】

定期的で複数の投与、あるいは継続的な注入によって患者に投与する可能な投与量に関しては、疾患の種類や深刻度によって、例えば、拮抗薬、あるいはアゴニスト抗体の約0.001mg/kg～約1000mg/kgまで、もっと一般的に約0.01mg～100mg/kgまで、もっと一般的に約0.010～20mg/kgまでの用量は初期的な投与に勧められます。数日間あるいは長い期間かけて投与する場合、病状によって、治療は症状が抑制されるまで、あるいは患者が望ましく改善するまで繰り返されます。

しかし、他の投薬計画も認められます。

40

【0633】

H. 例示

次の例は、例示だけで、本発明の範囲を限定するものではありません。

【0634】

例1

材料と方法

1. プラスミドAおよびC

【0635】

図3～6に挙げられるプラスミドA（配列番号：1）、プラスミドC（配列番号：3）、プラスミドD（配列番号：2）、およびプラスミドE（配列番号：4）は、組換えFab

50

抗体を生成するのに使用されます。このプラスミドはE. coliと適合性のある高コピー、ColE1複製起点を含みます。また、プラスミドAとDのColE1複製起点はプラスミドCとEのColE1複製起点と適合性があります。

さらに、同じE. coli細胞で培養されると同様のコピー数で複製されます。プラスミドは、Fabをペリプラズムに移動させ、より優れた折りたたみ機能を生み出すSTIIリーダー配列、並びにアラビノース誘導性遺伝子発現向けのアラ・プロモーターを含みます。プラスミドAはFab重鎖の生成向けの重鎖定常領域、およびタンパク質の純化に向けたFlagとHisタグを含みます。プラスミドDはFab重鎖の生成向けの重鎖定常領域、並びにタンパク質の純化およびタンパク質のリガーゼやソルターゼを利用する部位特異的修飾に向けたFlag、LPETG、およびHisタグを含みます。プラスミドCはカップFab軽鎖の生成に向けたカップ軽鎖定常領域を、プラスミドEはラムダFab軽鎖の生成に向けたラムダ軽鎖定常領域を含みます。したがって、プラスミドAとDはFab重鎖を、プラスミドCとEはFab軽鎖をエンコードします。Fabは、E. coliが重鎖をエンコードするプラスミドおよび軽鎖をエンコードするプラスミドとの同時形質転換、および重鎖や軽鎖の遺伝子発現のプロモーターの誘導の上で生成されます。

【0636】

2. 細胞株

E. coliのBL21株(EMD Biosciences)およびLMG194株(ATCC)はFabの発現に使用されました。RamosBリンパ球細胞(ATCC)およびJurkat Tリンパ球細胞(ATCC)はアポ-ONE相同性カスパーゼ3/7アッセイに使用されました。BaF3マウス末梢血細胞株(Harvey Lodish、マサチューセッツ工科大学)はEPO Fabライブラリー細胞に基づいたアッセイに使用されました。

【0637】

3. DNA配列編集ソフトウェア

DNA配列編集ソフトウェアここで挙げられます。抗体の生殖細胞系の活性を維持しながら、重鎖V_H、D、およびJセグメント配列、また軽鎖V_LおよびJセグメントを組み換えるインシリコの方法を導入ソフトウェアです。本ソフトウェアは、組織的にV_H、D_HおよびJ_HおよびV_LおよびJ_L生殖細胞系セグメントをエンコードするDNA、あるいはV_H、D_HおよびJ_HおよびV_LおよびJ_L生殖細胞系セグメントのサブセット組み合わせ、Fabライブラリー作成向けの核酸分子の生成のために、組み換え重鎖や軽鎖の可変領域の配列を生み出します。生殖細胞系セグメントはデータベースから入力されます。例2はソフトウェアの説明です。例3は、ソフトウェアの使用法、例4は、組み換え生殖細胞系配列を編集しDNA合成に使われる配列を出力する説明です。

【0638】

4. PiccoloTM自動化システム

PiccoloTMシステムは完全に自動化されたシステムで、"The Automation Partnership"(TAP)によって販売されています(例えば、システムを説明するWollerton et al. (2006年) JALA, 11: 291-303を参考)。本システムは細胞培養、自動化収穫、溶解、および純化機を組み合わせるシステムです。例9は、PiccoloTMのシステム運用を詳しく説明します。

【0639】

例2

DNA配列編集ソフトウェアデザイン

この例ではDNA配列編集ソフトウェアについて説明します。

【0640】

A. 概要

V_H、D_HおよびJ_HおよびV_LおよびJ_L生殖細胞系セグメントに関しては、配列は例えばSequence Database. txtなどのデータベースファイルを利用し

10

20

30

40

50

て入力されます。ソフトウェアの機能は、1) V_H , D_H および J_H および V_L および J_L のいかなる可能な組み換えを生成し、可変重 (VH) 鎖、および可変軽 (VL) 鎖をエンコードする配列を生成すること、2) 配列を翻訳、フレームチェックを行うこと、3) 配列を `SequenceHistory.txt` ファイルに保存し、ヌクレオチドフォーマットによる配列追跡を可能にすること、および、4) DNA 合成に向けて整列された 96 ウェルのプレートを表示するファイルとして配列を出力することです。出力は様々な重鎖や軽鎖配列を整列として表示する 96 ウェルプレートファイルの形で出され、また、整列の各遺伝子座に相当する 96 ウェルプの各プレートが指定されます。この出力に基づいて DNA 分子は 96 ウェルプレートで合成されます。加えて、ソフトウェアは配列に順序を付け、多様のスコアを出すことができます。ソフトウェアは自動的に VH 鎖と VL 鎖 (カップ及びラムダ) をエンコードする組換え核酸配列のいかなる順列を生成します。ユーザーは必要に応じて、ソフトウェアが組み換える生殖細胞系セグメントを予め選択すること、あるいは順序付け機能を利用して十分に異なる配列を選択することによって、出力ファイルを手動で制限することができます。

10

【0641】

B. ソフトウェアの説明

【0642】

DNA 配列編集ソフトウェアは、ビジュアルスタジオ (Visual Studio) 2005 年 Professional 版開発ツールを使用して C# プログラミング言語で作られています。DNA 配列コンパイルソフトウェアは、Windows XP および Vista の 32 ビット版のオペレーティングシステムで Microsoft .NET framework を実行する必要があります。ソフトウェアは、10 モジュールで構成されています (図 7 を参考)。このモジュールには、本書で挙げられる (a) 多様性コンバーターへの BLAST、(b) DNA 配列編集 GUI、(c) DNA 配列編集コントロール、(d) DNA 配列編集ルール、および (e) DNA 配列編集テストなどがあります。他の 5 モジュールはパブリックドメインソフトウェアから入手できます。それらは (f) N ユニット、(g) フォフォーマット db、(h) BLAST、(i) BLAST Cluster、および (j) XP エクスプローラーバーです。

20

【0643】

モジュールにはクラスがあります。クラスはオブジェクトの公式的な定義です。クラスは、実行時にオブジェクトの実例が作成されるテンプレートとして機能します。クラスはオブジェクトのプロパティ、およびその動作を制御する方法を特定します。シングルトンクラスは、グローバルに、他のすべてのクラスによってアクセスできるクラスです。この場合、シングルトンクラスは、配列編集に関するあらゆるルールを持つ配列編集モジュールです。静的クラスは、クラスの実例を作成しなくてもアクセスできる機能およびデータを含みます。静的なクラスメンバーは特定のオブジェクトに特有のデータや動作の分類に使用することができます。オブジェクトに変更があっても、このデータや機能は変更しません。

30

【0644】

また、ソフトウェアは 4 層に分類されます：1) グラフィカルユーザーインターフェイス (GUI)、2) GUI コントロール、3) 編集のルール、4) NCBI ツールです。4 層は、

40

GUI-GUI は、コンピューターオペレータへの情報提示、あるいはコンピューターオペレータとの相互作用です。GUI は多様のコンバーターへの BLAST、DNA 配列編集 GUI、および N ユニットで構成されています。

GUI コントロール-GUI に再使用される GUI カスタム表示 Windows コントロール。GUI コントロールは XP エクスプローラーバー、および DNA 配列編集コントロールで構成されています。

編集ルール-DNA 配列編集ルールの導入。編集ルールは DNA 配列編集ルール、および DNA 配列編集ルールテストで構成されています。

50

NCBI ツールーNCBI で入手可能、ローカルコンピュータでの検索を可能にするツールのセットです。

【0645】

1. モジュール

a. DNA 配列編集 GUI

DNA 配列編集 GUI は主なアプリケーションです。ユーザーと相互作用し、機能性を完全に利用可能にします。DNA 配列編集 GUI は全体的に、配列編集に使われる生殖細胞系セグメントを選択し制限すること、全ての配列を自動的に編集すること、配列多様性、クラスタ、あるいは類似性に基づいて全ての配列に順序を付けること、および 96 ウェルプレートに配置する編集 DNA 配列を選択することを可能にします。

10

DNA 配列編集 GUI は次のクラスに分けられます：

Program (プログラム) —アプリケーション実行のエントリポイントを含む、自動的に生成された静的クラスです。

SplashScreen (スプラッシュ画面) —アプリケーションの起動時、終了時にスプラッシュ画面を表示するユーザーコントロールです。

MainForm (メインフォーム) —ユーザーに利用可能な機能を全て包括する形態です。MainForm はまた、DNA 配列編集コントロールモジュールに導入されたユーザーコントロールを表示したり、DNA 配列編集規則モジュールで定義された配列編集シングルTONを初期化します。

【0646】

20

Release (リソース) —スプラッシュ画面の画像を表示するリソースファイル。設定—自動的に生成されたクラスで、5' 制限部位および 3' 制限部位に関するユーザー設定を含むが、この制限部位は IDT 整列を完成するために配列と配置されます。

AboutBox (オートボックス) —アプリケーションの情報をユーザーに表示する形態です。ユーザーと相互作用し、機能性を完全に利用可能にします。

a. DNA 配列編集コントロール

【0647】

DNA 配列編集コントロールモジュールは、GUI で使用されるウィンドウカスタムコントロールを含みます。次のクラスが含まれます：

FabrusDataGridViewer. NET フレームワーク DataGridView の導出クラスで、列のヘッダーに列号を表示します。NET フレームワークは Windows オペレーティングシステムの一部で、一般的なプログラミング問題に対する既定のソリューションの大規模なライブラリーを提供するほか、フレームワーク専用のプログラム実行を管理します。DataGridView コントロールは、カスタマイズ可能なデータ表示テーブルを提供します。

30

【0648】

WellPlateControl (ウェルプレートコントロール) —96 ウェルプレートの情報を表示するカスタムコントロールです。

AutoHeavySequenceControl (自動重配列コントロール) —自動的に編集された DNA 配列をデータグリッドで表示し、ユーザーが 96 ウェルプレートに選択できるようにするカスタムコントロールです。また、表示順位、多様性、スコア、クラスタ、V(D)J 配列の識別子、および DNA 配列タンパク質配列も表示できます。

40

AutoLightSequenceControl (自動軽配列コントロール) —自動的に編集された DNA 配列をデータグリッドで表示し、ユーザーが 96 ウェルプレートに選択できるようにするカスタムコントロールです。また、表示順位、多様性、スコア、クラスタ、V(D)J 配列の識別子、および DNA 配列タンパク質配列も表示できます。

ManualHeavySequenceControl (手動重配列コントロール) —重鎖 DNA 配列を編集するために V_H, D_H および J_H 配列を手動で選択できるようにするカスタムコントロールです。

ManualLightSequenceControl (手動軽配列コントロール) —

50

重鎖DNA配列を編集するためにVH, DHおよびJHの配列を手動で選択できるようにするカスタムコントロールです。

Light Sequence Blast Form (軽配列BLAST形態) —他の軽鎖に対して軽配列のBLAST結果をグリッド形式で表示するカスタムコントロールです。

Heavy Sequence Blast Form (重配列BLAST形態) —他の重鎖に対して重配列のBLAST結果をグリッド形式で表示するカスタムコントロールです。

【0649】

c. DNA配列編集規則モジュール

DNA配列編集規則モジュールは、DNA配列編集向けのビジネスロジックを包括します。このモジュールは、編集、接合部の生成、終止コドン除去、および配列順位付けを含み、機能的かつ組み換えVDJおよびVJ抗体配列編集の規則を包括します。

【0650】

DNA配列コンパイルモジュールでは、主に6つのクラスがあります：

Sequence CompilerはDNA配列の機能性を全て提供するシングルトンクラスです。このクラスでは、V(D)J配列、およびその関連情報から、組み合わせDNA配列を自動的にまたは手動で生成することは可能になります。

Blast Tableは多様性スコア、クラスター番号に関する情報を提供し、特定の配列のBLAST検索を行います。

Sequence HistorianはDNA合成会社が注文したDNA配列をヌクレオチドフォーマットで追跡するクラスです（例えば、IDT, Genscript, Invitrogen, およびそれに類似するものです）。SequenceHistory.txtというファイルで持続が可能だが、このファイルはDNA合成会社が注文したDNAの全ての配列をヌクレオチドフォーマットで追跡を続けます。

Sequence Containerは全てのV(D)J配列情報と制限部位をSequencesDatabase.txtテキストファイルで記載された通りに保存するクラスです。

DnaSequenceはHeavyChainDnaSequenceおよびLightChainDnaSequenceクラスによって、それぞれ重鎖および軽鎖配列を模倣する親クラスです。

WellPlate_8x12は96ウェルプレートを模倣するクラスです。DNA配列の例への参考を含み、また注文ファイルに保存されるようにします。

加えて、DNA配列編集規則には3つの補充クラスがあります：

CodonUsageTableはE.coli K12向けのコドン使用表を包括するクラスです。

Translatorは64のコドンを、遺伝子コードに基づいて相当するアミノ酸に翻訳する静的クラスです。

【0651】

ProtoParamはGRAVY値を計算する静的クラスです。

次はDNA配列編集規則モジュールの主要な6つのクラス(i-vi)、および補充の3つのクラス(vii-ix)をそれぞれ分析したものです。

【0652】

i. Sequence Compiler (配列編集機能)

Sequence CompilerはDNA配列の機能性を全て提供するシングルトンクラスです。このクラスでは、V(D)J配列、およびその関連情報から、組み合わせDNA配列を自動的にまたは手動で生成することは可能になります。

Sequence Compilerには次の機能があります。

【0653】

1) 自動的DNA配列編集向けのアルゴリズム

Sequence Compilerは図8に示されるアルゴリズムを使用し、軽鎖および重鎖の全ての可能なV(D)J配列の組み合わせを計算することによって、編集された

10

20

30

40

50

配列を生み出します。アルゴリズムはただ、軽鎖および重鎖の全ての可能なV (D) J配列の組み合わせを計算することに同等です。

たとえば、V_Hが3つ、D_Hが3つ、およびJ_Hが3つの配列がある場合、アルゴリズムは3*3*3のコンビを計算し、可能な27コンビを生み出します。同様に、V_Kが4つ、およびJ_Kが4つの配列がある場合、アルゴリズムは4*4のコンビを計算し、可能な16コンビを生み出します。加えて、アルゴリズムはラムダ軽鎖、およびカッパ軽鎖を別々で計算します。

【0654】

2) 配列編集

【0655】

実際の配列編集にあたってはまず、SequenceDatabase.txtファイルから、重鎖および軽鎖向けのV_H、D_H、およびJ_H配列、またはV_LおよびJ_L配列をそれぞれ特定することは第一歩です。個々のセグメントは例4に説明された通りに特定されます。

個々のセグメントが特定された後で、V (D) J接合部が生成され、ヌクレオチドの部分（セグメントと結合部）が結合され、配列は編集されます（図9を参考）。接合部の生成、終止コドンの除去、および制限部位に関する規則は、“V (D) J接合部生成”、“終止コドンの除去”、および“コドン使用テーブル”セクションのヘッディングの下に記載されています。

【0656】

3) V (D) J接合部の生成

個々のV (D) J配列の間の組み換え配列の接合部は、結果の配列がインフレームになるように選択されます。

SequenceCompilerは以下の3つの規則によってリーディングフレームを特定します。

【0657】

1. V配列は常にリーディングフレーム1です。
2. D配列は最も負のGRAVY（疎水性総平均）を生み出すフレームを持っています。
3. J配列はSequenceDatabase.txtで指定されたようなリーディングフレームを持っています（例4. 1 “V (D) J配列データベースファイル作成”で説明されるように、J配列はリーディングフレームの特定のために3つのコドンで表示されます。表13も参考）。

【0658】

以上の規則に基づいて、いずれもの配列の塩基を組み換えるだけでコドンが配列の間の接合部で自動的に生成されるわけではありません。SequenceCompilerは新しいコドンを生成するために、表19に記載されている規則に従います。たとえば、V配列がリーディングフレーム1、およびJ配列がリーディングフレーム2にあるという軽鎖V-J接合部を作成する時に、“G”ヌクレオチドがV-J接合部の真ん中に挿入され、セグメント全体のリーディングフレームを保ちます。

【0659】

10

20

30

40

【表 19】

表19.V(D)J 接合部の生成

V-D結合部 (重鎖)		フレーム	規則
V	D		
0	0	0	変更なし
0	1	1	Dの末端5'から1ヌクレオチドを削除
0	2	2	V-Dの間に"G"を追加
1	0	1	Vの末端3'から1ヌクレオチドを削除
1	1	2	V-Dの間に"G"を追加
1	2	3	変更なし
2	0	2	V-Dの間に"G"を追加
2	1	3	変更なし
2	2	4	Vの末端3'から1ヌクレオチドを削除

D-J結合部 (重鎖)		フレーム	規則
D	J		
0	0	0	変更なし
0	1	1	Jの末端5'から1ヌクレオチドを削除
0	2	2	D-Jの間に"G"を追加
1	0	1	Dの末端3'から1ヌクレオチドを削除
1	1	2	D-Jの間に"G"を追加
1	2	3	変更なし
2	0	2	D-Jの間に"G"を追加
2	1	3	変更なし
2	2	4	Dの末端3'から1ヌクレオチドを削除

V-J結合部 (軽鎖)		フレーム	規則
V	J		
0	0	0	変更なし
0	1	1	Jの末端5'から1ヌクレオチドを削除
0	2	2	V-Jの間に"G"を追加
1	0	1	Vの末端3'から1ヌクレオチドを削除
1	1	2	V-Jの間に"G"を追加
1	2	3	変更なし
2	0	2	V-Jの間に"G"を追加
2	1	3	変更なし
2	2	4	Vの末端3'から1ヌクレオチドを削除

【0660】

4) 終止コドンの除去

場合によって、V (D) J 接合部の生成は終止コドン (TAA, TAGあるいはTGA) を生み出す場合があります。

Sequence Compilerは次の規則に従って、有害な終止コドン除去し、終止コドンをエンコードするヌクレオチドは指定された新しいコドンに置き換えられます：

終止コドン	新しいコドン
TAA	TAT
TAG	TAT
TGA	TCA

Sequence CompilerはV (D) J 接合部生成、および終止コドン除去の完了した後で、タンパク質配列は完成で機能的です。

【0661】

5) 配列に順位を付けるアルゴリズム

一度配列が編集された後で、各配列が順位づけられ、最高多様性から最低多様性の順番でユーザーに例示されます（表 20、図 17、図 19 を参考）。このような配列のランキング表示のおかげで、ユーザーは色々な選択肢から 96 ウェルプレートの注文書ファイルに配列を選ぶことができます。ユーザーは最も多様な配列、または最も類似性のある配列を選択することができます。

【0662】

ソフトウェアは配列の多様性のスコアとクラスター番号情報によって、編集された配列に順位をつけます。多様性のスコアは、セクション B. 1. e に記載された通りに多様性コンバーターへの BLAST によって、また、クラスター情報は、B. 1. i. に記載された通りに BLAST Clust によって生成されます。配列順位のアルゴリズムの流れ図は図 10 にあります。アルゴリズムは、各クラスターから最も低い多様性のスコアの配列を選び出し、その配列を多様性に基づいて最も低いから最も高い多様性（低い多様性スコアは低い類似性ということで、最も高い多様性を表している）の順番で並べ、その順番に従って配列に順位を付け、その配列をそれぞれのクラスターから削除し、そして全ての配列が順位付けられるまでこのプロセスを繰り返します。

【0663】

アルゴリズムによる順位付けの例は表 20 にあります。表の配列は最も高いから最も低い多様性の順番で並べてあります。最も多様性の低いスコアの配列は最も高い多様性を表し 1 位にあります。2 番目の配列は同じクラスターに属しているが、64 位にあります。配列 001 および配列 002 は両方 39 クラスターにあり、多様性スコアで連続しているので、ユーザーはこのデータを踏まえて特定されたクラスターが合計で 63 があると分かります。

【0664】

【表 20】

	選択された	順位	クラスター	多様性スコア	V配列	J配列	アミノ酸配列	配列ID番号
001		1	39	73.202	V3-4	IGLJ6*01	QTWTQEPSPFSVSP...	1905
002		64	39	73.305	V3-4	IGLJ7*01	QTWTQEPSPFSVSP...	1906
003		2	21	73.560	V4-2	IGLJ6*01	QAVLTQPSSLSASP...	1907
004		65	32	73.603	V4-2	IGLJ7*01	QAVLTQPSSLSASP...	1908
005		3	32	73.876	V1-22	IGLJ6*01	NFMLTQPHSVSES...	1909
006		66	24	74.017	V1-22	IGLJ7*01	NFMLTQPHSVSES...	1910
007		4	24	74.040	V5-1	IGLJ7*01	LPVLTQPPSASALL...	1911
008		67	39	74.056	V5-1	IGLJ6*01	LPVLTQPPSASALL...	1912
009		127	39	74.081	V3-4	IGLJ1*01	QTWTQEPSPFSVSP...	1881
010		190	21	74.399	V3-4	IGLJ4*01	QTWTQEPSPFSVSP...	1913
011		128	39	74.458	V4-2	IGLJ1*01	QAVLTQPSSLSASP...	1914
012		253	21	74.571	V3-4	IGLJ5*01	QTWTQEPSPFSVSP...	1915
013		191	21	74.577	V4-2	IGLJ4*01	QAVLTQPSSLSASP...	1883

【0665】

i i. Blast Table (BLAST 表)

Blast Table は多様性スコア、クラスター番号に関する情報を提供し、特定の配列の BLAST 検索を行います。

【0666】

i i i. Sequence Historian (配列歴史)

Sequence Historian は DNA 合成会社が注文した DNA 配列をヌクレオチドフォーマットで追跡するクラスです。SequenceHistory.txt というファイルで持続が可能です。

【0667】

i v. Sequence Container (配列コンテナ)

Sequence Container はテキストファイルから V (D) J 配列、および制限部位を読み込み、そして、手動でまたは自動的な編集のための将来の検索に向けてメ

モリーに保存します。

【0668】

v. DnaSequence (DNA配列)

DnaSequenceはHeavyChainDnaSequenceおよびLightChainDnaSequenceクラスによって、それぞれ重鎖および軽鎖配列を模倣する親クラスです。HeavyChainDnaSequenceとLightChainDnaSequenceクラスの唯一相違点は、配列を編集する方式にあるが、これは各クラスのコンストラクターに実装されています。

各クラスには、フィールド、プロパティ、およびメソッドがあります。加えて、親DnaSequenceクラスはイベントやネストタイプを含みます。したがって、DnaSequenceは重鎖および軽鎖配列に共通されるすべての機能を実装しています。これには、アミノ酸、クラスター、DiversityScore (多様性スコア)、SEQ_ID (配列ID)、名前、注意項目、ヌクレオチド、順位、およびRestrictionSites (制御部位) などのフィールド、並びに制限部位の除去、終止コドンの除去、および制限部位のサイレンシングなどのメソッドがあります。HeavyChainDnaSequenceクラスは、V_H、J_HとD_H配列、V_H-J_HとJ_H-D_Hの接合部、およびV_H-J_HとJ_H-D_H接合部を生成するメソッドを含みます。LightChainDnaSequenceクラスは、V_LとJ_L配列、V_L-J_L接合部、およびV_L-J_L接合部を生成するメソッドのフィールドを含みます。

【0669】

vi. WellPlate_8x12 (ウェルプレート_8x12)

WellPlate_8x12は96ウェルプレートを模倣するクラスです。DNA配列の例への参考を含み、また注文ファイルに保存されるようにします。

【0670】

vii. CodonUsageTable (コドン使用表)

CodonUsageTableはE. coli K12向けのコドン使用表を包括するクラスです。ソフトウェアはCodonUsageTableを利用し、リーディングフレームの問題を解決したり、制限部位サイレンシングを解除したりできます。ソフトウェアは希望のプラスミドにDNAを挿入するのに使用される制限部位を特定するように設定されています。DNA配列で制限部位が特定されると、ソフトウェアは適切なアミノ酸配列を維持しながら、不要な制限部位を修正するためにヌクレオチド配列を変更します。上記のコドン重複性はコドンを変更するためです。コドンの変更によって、新しく使用された可能なコドンの使用頻度を有利に増加させることができます。また、コドンの1番、2番目の塩基を変更するより、コドンの最後の塩基を変更する方が望ましいです。

【0671】

viii. Translator (翻訳機能)

Translatorは64のコドンを、遺伝子コードに基づいて相当するアミノ酸に翻訳する静的クラスです。

【0672】

【表20】

表 20DNAコドン表

アミノ酸	SLC	DNAコドン
イソロイシン	I	ATT, ATC, ATA
ロイシン	L	CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG
バリン	V	GTT, GTC, GTA, GTG
フェニルアラニン	F	TTT, TTC

10

20

30

40

メチオニン	M	ATG
システイン	C	TGT, TGC
アラニン	A	GCT, GCC, GCA, GCG
グリシン	G	GGT, GGC, GGA, GGG
プロリン	P	CCT, CCC, CCA, CCG
スレオニン	T	ACT, ACC, ACA, ACG
セリン	S	TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC
チロシン	Y	TAT, TAC
トリプトファン	W	TGG
グルタミン	Q	CAA, CAG
アスパラギン	N	AAT, AAC
ヒスチジン	H	CAT, CAC
グルタミン酸	E	GAA, GAG
アスパラギン酸	D	GAT, GAC
リジン	K	AAA, AAG
アルギニン	R	CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
終止コドン	終止	TAA, TAG, TGA
この表では、タンパク質に見られる 20 種類のアミノ酸、およびデータベース内でこのアミノ酸を代表する1文字コードが表示されています。各アミノ酸を表す DNA のコドンも記載されています。DNAコードユニットの T、C、A、およびGの全ての 64 可能なコンビは、このアミノ酸の1つをエンコードするため、また、配列の末端を示す3つの終止コドンの1つとして使用されます。DNA が明確にデコードできるにもかかわらず、DNA 配列はそのタンパク質の配列から予測することはできません。ほとんどのアミノ酸は複数のコドンを持っているため、複数の可能な DNA 配列は同じタンパク質配列を表すことがあります。		

10

20

【0673】

ix. ProtoParam

ProtoParamはGRAVY値を計算する静的クラスです。特定のペプチドあるいはタンパクに対するGRAVY（疎水性総平均）値は、全てのアミノ酸の疎水性を足し配列内の塩基数で割って計算されます。基本的には、GRAVY値はタンパク質の疎水性残基の相対的な値です。V(D)J接合部生成ソフトウェアは、D配列のリーディングフレームを計算する時にこの情報を使用します。このリーディングフレームは最も負のGRAVY値で決定されます。

30

【0674】

【表21】

表 21 疎水性値	
アミノ酸	疎水性値
Ala	1.800
Arg	-4.500
Asn	-3.500
Asp	-3.500
Cys	2.500
Gln	-3.500
Glu	-3.500
Gly	-0.400
His	-3.200
Ile	4.500
Leu	3.800
Lys	-3.900
Met	1.900

40

Phe	2.800
Pro	-1.600
Ser	-0.800
Thr	-0.700
Trp	-0.900
Tyr	-1.300
Val	4.200

【0675】

d. DNA配列編集規則テストモジュール

10

DNA配列編集規則テストモジュールは、自動化されたN単体の複数のテストで、各クラスの単体テストを実行します。このテストによって、個々のモジュールとクラスが正常に動作していることを確認できます。9つのクラスは：

BlastTableTest;
 CodonUsageTableTest;
 HeavyChainDnaSequenceTester;
 LightChainDnaSequenceTester;
 ProtoParamTest;
 SequenceCompilerTest,
 SequenceContainerTest;
 TranslatorTest; and
 TranslatorWrapper.

20

【0676】

e. 多様性コンバーターへのBLASTモジュール

多様性コンバーターへのBLASTは、BLASTの出力ファイルによって多様性のスコアを出力できるプログラムです。5つクラスを含みます：

Program (プログラム) —アプリケーション実行のエントリポイントを含む、自動的に生成された静的クラスです。

Main Form (メインフォーム) —オペレーターが変更するファイルを選択する時に押すボタンです。

30

リソース—デフォルトで作成される空のファイルリソースです。

設定—ユーザの設定を記録する、自動的に生成されたクラスです。

【0677】

BlastConverter (BLASTコンバーター) —BLAST出力ファイルを多様性スコアファイルへの変換実装を含むクラスです。

【0678】

i. BLASTコンバーターアルゴリズム

BLASTコンバーターアルゴリズムはBLAST出力ファイルで次の方程式を行い配列多様性スコアを計算します。

【0679】

40

【数1】

$$DiversityScore(seq_i) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1, k \neq i}^N BLAST(i, k)^2}$$

このアルゴリズムは、個々のBLAST数を、2乗し、その2乗を足し、サンプル(N)の数で規格化し、そして平方根を求めることによって、BLASTスコアの標準偏差を計算します。

50

【0680】

たとえば、配列多様性スコアは次のBLAST出力ファイルでアルゴリズムを行うことによって計算されました（-m9 BLASTスイッチ、例えば、コメントライン付き表、配列ビューオプション、B. 1. hを参考）。

```
# BLASTP 2.2.17
# Query: gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ2*01
# Database: AllLightChainSequences.txt
# Fields: Query id, Subject id, % identity, alignment length, mismatches, gap openings, q.
start, q. end, s. start, s. end, e-value, bit score
gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ2*01    gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ2*01    100.00  116    0    0    1
      116      1      116      1e-050  186
gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ2*01    gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ7*01    98.28   116    2    0    1
      116      1      116      2e-049  182
...
gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ2*01    gnl|Fabrus|A5_IGKJ1*01 38.82   85     46    3    31    115
      34      112      2e-007  43.1
# BLASTP 2.2.17
# Query: gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ1*01
# Database: AllLightChainSequences.txt
# Fields: Query id, Subject id, % identity, alignment length, mismatches, gap openings, q.
start, q. end, s. start, s. end, e-value, bit score
gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ1*01    gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ1*01    100.00  116    0    0    1
      116      1      116      3e-050  185
gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ1*01    gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ6*01    98.28   116    2    0    1
      116      1      116      4e-049  181
...
```

【0681】

それぞれの可変鎖配列の多様性スコアを出す次の出力ファイルは生成されます。最も低い多様性スコアは配列と次の最も類似性のある配列との間の類似性を表し、また最も高い多様性を持っています。

```
gnl|Fabrus|VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ2*01    119.675348536301
gnl|Fabrus|VH3-15_IGHD5-24*01_IGHJ2*01    136.102291820977
gnl|Fabrus|VH2-26_IGHD1-7*01_IGHJ4*01      111.073223319952
gnl|Fabrus|VH3-13_IGHD1-14*01_IGHJ1*01     136.760646289454
gnl|Fabrus|VH3-30_IGHD6-13*01_IGHJ6*01     139.423052600581
```

【0682】

f. N単体

N単体はすべての.NET言語向けの単体テストフレームワークです。N単体テストツールは、オブジェクトモデルをテストする手段の1つで、そのアプリケーションとロジックが正常に動作する限り、有用なツールです。当初はJ単体から移植されたが、現在の2.4.2バージョンの発売はMicrosoft.NET向けのx単体ベーステストツールの5番目重要です。完全にC#で書き込まれました。また、例えば、カスタム属性、およびその他に関連する機能など、様々な.NET言語特徴を取り入れるように再設計されました。N単体はx単体をすべての.NET言語に取り入れます。N単体はN単体機関から公衆に無料で公開されています。

【0683】

g. Formatdb

Formatdbは、タンパク質あるいはヌクレオチドのデータベースがblastall, blastpgpあるいはMegaBLASTに検索される前に、そのソースデー

10

20

30

40

50

データベースをフォーマットするために利用されます。ソースデータベースは、FASTAあるいはASN. 1形式です。ソースデータベースがformatdbによってフォーマットされたら、BLASTに必要ではなくなります。

次のコマンドラインオプションはformatdbで出力ファイルを生成する時に利用されます。

- －i フォーマットのファイルを入力
- －p ファイルの種類（タンパク質、ヌクレオチド、デフォルト＝T）
- －o 構文解析オプション

T＝正しい：構文解析配列IDおよびインデックス作成

F＝正しくない：IDの構文解析を行わないインデックスを作成しない

10

現在、win32-ia32（2. 2. 17）バージョンが使われています。Formatdbは、国立情報バイオテクノロジーセンターからダウンロードすることができます。

h. 基本的局所配列検索ツール（BLAST）

基本的局所配列検索ツール（BLAST）は、なローカル配列検索ツールは、配列間の局所類似の領域を検索します。このプログラムは、ヌクレオチドあるいはタンパク質の配列を配列データベースと対比し、一致件数の統計的有意性を計ります。BLASTは配列の間に機能的または進化的関係を推測するだけでなく、遺伝子族メンバーの特定にも貢献します。

次のコマンドラインオプションはblastallで出力ファイルを生成する時に利用されます。

20

- －p プログラム名（“blastp”, “blastn”, “blastx”, “tblastn”, あるいは“tblastx”）
- －d データベース
- －l クエリーファイル
- －o BLAST レポート出力ファイル
- －m 配列ビューオプション（0＝デフォルト、9＝コメントライン付き表）
- －b (B) [Integer] の配列を表示するデータベース配列番号。

現在、win32-ia32（2. 2. 17）バージョンが使われています。BLASTは、国立情報バイオテクノロジーセンターからダウンロードすることができます。

【0684】

30

i. BLASTClust

BLASTClustは、タンパク質またはヌクレオチドの配列をクラスターにするためのスタンドアロンBLASTパッケージ内のプログラムの1つです。このプログラムは対マッチで始まり、特定の配列はクラスター内の少なくとも1つの配列と一致する場合、クラスター内に取り入れられます。ヌクレオチド配列の場合は、Megablastアルゴリズム、タンパク質の場合は、blastpアルゴリズムを利用し、対マッチを計算します。

最も簡単な例ではBLASTClustは入力として、連結FASTA形式の配列を含むファイルを利用し、各配列は定義線の先頭に特有の識別子を持っています。BLASTClustは入力配列をフォーマットし、一時的BLASTデータベースを作成し、クラスタリングを実行し、そして完了時にデータベースを削除します。したがって、BLASTClustを使用する前に予めformatdbを実行する必要はありません。BLASTClust出力は、1本線あたりに1つのクラスターが付いた、スペースで区切られた配列識別子のファイルです。クラスターは最大から最小への順番で分別されています。

40

次のコマンドラインオプションはblastclustで出力ファイルを生成する時に利用されます。

- －d 配列データベース名
- －o クラスターリストを保存する出力ファイル
- －S 類似性境界

50

もし＜3の場合は、境界はBLASTスコア濃度（0.0～0.3、デフォルト＝1.75）に設定されます。

もし＞3の場合は、境界は同一の残基のパーセンテージ（3～100）で設定されます。現在、win32-ia32（2.2.17）バージョンが使われています。BLAST Clustは、国立情報バイオテクノロジーセンターからダウンロードすることができます。

【0685】

j. XPExplorerBar

XPExplorerBarは完全にカスタム可能なWindows XP式エクスプローラーバーで、Windows XPテーマや動画を使った拡大／縮小機能をサポートします。XPエクスプローラーバーはパブリックドメインソフトウェアとして無料で入手可能です。

【0686】

例3

配列データベース

DNA配列編集ソフトウェアは、配列情報が記録されたファイルが必要で、このファイルを利用して配列編集規則に従って配列編集を実行することができます。このファイルはSequenceDatabase.txtです。全ての組み換え配列はファイル内のは例つデータから生み出されます。したがってファイルは、ソフトウェアが配列編集の実行に使用するすべての配列を含みます。

たとえば、ファイルは希望の生殖細胞系セグメント向けのヌクレオチド配列、および制限酵素向けのヌクレオチド認識配列を含みます。データベース内の配列にはあらゆる既知配列が含まれ、また、配列は随時手動で更新することができます。ヒト由来のV、D、およびJ抗体生殖細胞系配列は、NCBI IgBLASTデータベース（国立バイオテクノロジー情報センターから入手可能）、および国際免疫遺伝情報システム（IMGT）から得られたもので、配列データベースファイルに入力されました。データベースファイルは配列編集ソフトウェアに入力ファイルとして提供されます。

SequenceData.txtファイルのフォーマットは図11で例示されています。SequencesDatabase.txtファイルは次の規則に従って手動で新しい配列を追加するだけで更新できます：

- すべての配列はFASTA形式で指定するべきです。
- Jの配列に3文字コドン指定するべきです。
- すべての配列の間に”空線”を引くべきです。
- //は無関係なコメントのある線の先頭に記すべきです。
- セクションのタイトルは次の通りに示すべきです：
 - [VH] — 続きのV_H配列リスト：
 - [DH] — 続きのD_H配列リスト：
 - [JH] — 続きのJ_H配列リスト：
 - [VK] — 続きのV_K配列リスト：
 - [JK] — 続きのJ_K配列リスト：
 - [VL] — 続きのV_L配列リスト：
 - [JL] — 続きのJ_L配列リスト：
 - [Restriction Sites] — 続きの制限部位リスト：

【0687】

例4

重鎖と軽鎖DNAファイル作成、および順位分析

【0688】

この例では、DNA配列編集ソフトウェアで使用する組み換え重鎖および軽鎖配列ファイルを作成する方法について説明します。ファイルはソフトウェアがインストールされた直後に作成されました。ファイルは、データベース内の配列の多様性やクラスターに関す

10

20

30

40

50

る情報を計算するために、SequenceDatabase.txt ファイルから作成され、NCBIのformatdb、BLAST、およびBLASTclustなどのパブリックドメインソフトウェアによって分析されています。ソフトウェアの順位付け機能は自動的だが、ユーザーはこの機能を任意に利用し、DNA合成に使われる配列に順位を付け、選択や並べることができるようにします。

【0689】

配列ファイルを作成する前に、希望の全てのV、(D)、およびJ可変領域配列のためのDNA配列を含むデータベースが作成されました(例3を参考)。DNA配列編集ソフトウェアは機械的に、全ての重鎖可変生殖細胞系セグメント、および軽鎖可変生殖細胞系セグメント配列を、データベースに、機能性アミノ酸配列をエンコードする核酸分子に組み換えました。ソフトウェアは核酸配列をアミノ酸配列に翻訳し、配列ファイルを生成しました。組み換えアミノ酸配列は、各編集配列と他のそれぞれの編集配列の間の類似性を計算するために比較され、その類似性は測定されたが、後で多様性スコアの測定にも利用されました。

最後に、編集配列は配列類似性によってクラスター化されました。ソフトウェアの様々なステップはソフトウェアを初期化した直後に行われたのだが、そのステップは以下のとおりです。

【0690】

1. 重鎖と軽鎖の編集

データベースファイルが更新され、全ての必要なV(D)J配列を含んだ後、DNA配列編集ソフトウェアは、例2、セクションB.1.cに説明されている通りにDNA配列編集規則に従って、データベースファイルを入力ファイルとして使用し完全長の重鎖あるいは軽鎖配列を機械的に編集しました。ソフトウェアは、編集された可変重鎖および軽鎖の生殖細胞系セグメントにエンコードされた完全長のアミノ酸配列を含むファイルを作成しました。次のファイルに含まれています：

● TempLightChainSequences.txt—このファイルはアミノ酸フォーマットの kappa および lambda の全ての軽鎖配列の組み合わせを含みます。

● TempLightChainSequences.txt—このファイルはアミノ酸フォーマットの全ての重鎖配列の組み合わせを含みます。

編集された軽鎖および重鎖アミノ酸配列は特有のIDによって示されています(gnl | Fabrus | V__ (D) __ J)。その例は以下にあります。

```
>gnl|Fabrus|V4-2_IGLJ2*01 (SEQ ID NO:2027)
```

```
QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLRSGINVGTYRIYWYQQKPGSPQYLLRYKSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANAG
```

```
ILLISGLQSEDEADYYCMIWHSSASVVFGGGTKLTVL
```

```
>gnl|Fabrus|VH1-2_IGHD2-21*01_IGHJ1*01 (SEQ ID NO:2028)
```

```
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTDRDTSISTA
```

```
YMELSRRLRSDDTAVYYCAREAYCGGDCYSAEYFQHWGQGLTVTVSS
```

【0691】

2. 組み換え可変重鎖と軽鎖の順位付け

ソフトウェアによって、組み換え可変重鎖および軽鎖は、配列類似性で、全ての組み換え配列と比較されました。これは、NCBIユーティリティBLASTで実行されます。Blastビットスコアで多様性スコアを計算します。組み換え可変重鎖および軽鎖はまた、クラスター分析ツール(例えばBLASTclust)によって、配列類似性が分析されました。

10

20

30

40

50

【0692】

例2、“配列に順位を付けるアルゴリズム”のヘッディングの下で説明された通り、編集された配列は、多様性スコアとクラスター番号情報に基づいてソフトウェアによって順位付けられました。順位付けは、プログラムの起動後に自動的に行われ、以下の例5で説明されるように、ユーザーが自動編集機能で観察することができます。たとえば、図17、図19、自動配列後のスクリーンショットを例示し、クラスター、多様性スコア、模範的な重鎖と軽鎖配列の順位を表示するコラムを示します。

【0693】

以下のセクションでは、例2で説明されたアルゴリズムを利用し、多様性スコアやクラスターを特定し配列に順位を付けるための様々なステップを説明します。

10

【0694】

a. 編集された配列の類似性および多様性スコアを計算

編集された配列は、配列の間の類似性を測定するために比較されました。この情報に基づいて多様性スコアが測定されたのです。最初は、TempLightChainSequences.txtとTempHeavyChainSequences.txtのファイルがフォルダ（ユーザーが作成したもの）にコピーされ、DOSコマンドプロンプトウィンドウが開かれました。NCBI DNAユーティリティformatdbによって、まず軽鎖や重鎖にそれぞれ相当する次のコマンドプロンプトを使用し、BLAST用のファイルを準備しました。

```
Run formatdb -i TempLightChainSequences.
txt -p T -o F
```

20

```
Run formatdb -i TempHeavyChainSequences.
txt -p T -o F
```

DOSコマンドプロンプトウィンドウを開いたフォルダにFormatdbがインストールされていることは必須条件です。そうでなければ、ユーティリティは見つかりません。また、パスによってDOSコマンドに、formatdbが以前にインストールされたフォルダから直接に利用するように指示できます。例えば、すべてのNCBIユーティリティは“NCBIUtilities”というフォルダにダウンロードされた場合、コマンドプロンプトは次の通りです：

```
Run NCBIUtilities¥bin¥formatdb -i TempLi
ghtChainSequences. txt -p T -o F
```

30

```
Run NCBIUtilities¥bin¥formatdb -i TempHe
avyChainSequences. txt -p T -o F
```

そして、BLASTコマンドプロンプトによって、HeavyChainBlastResults.txtとLightChainBlastResults.txtの出力ファイルが生成されました。コマンドプロンプトは以下の通りです：

```
● Run blastall -p blastp -d TempLightChai
nSequences. txt -I TempLightChainSequences
. txt -o LightChainBlastResults. txt -m 9 -b
500
```

40

（-b値はBLASTの配列数より大きくなければなりません）、

```
● Run blastall -p blastp -d TempHeavyChai
nSequences. txt -I TempHeavyChainSequences
. txt -o HeavyChainBlastResults. txt -m 9 -
b 8000
```

（-b値はBLASTの配列数より大きくなければなりません）。

BLASTの出力ファイルが生成された後、例2、“BLASTコンバーターアルゴリズム”のサブセクションで示されたアルゴリズム、およびBLASTのビットスコアによって、以下のコマンドに従って、各配列の多様性スコアが計算されました。

```
(a) Run BlastToDiversityConverter. exe (ソ
```

50

フトウェアが起動されるとこのファイルは自動的に実行します)。

(b) LightChainBlastResults.txt ファイルを開きます。

(c) ファイルを AllLightChainSequencesDiversityScores.txt として保存します。

(d) HeavyChainBlastResults.txt ファイルを開きます。

(e) このファイルを AllHeavyChainSequencesDiversityScores.txt として保存します。

【0695】

b. 配列類似性によって編集された配列をクラスターにする

最後に、NCBIユーティリティBLASTClustを使用して対マッチを作り、配列類似性に基づいて配列はクラスタ化されます。BLASTClustによって AllLightChainsBlastClust.txt と AllHeavyChainsBlastClust.txt の2つの出力ファイルが生成されます。この例では、2つの配列は類似性が95%あるいは96%に達して初めて対マッチとして見なされます。コマンドプロンプトは以下の通りです：

● Run blastclust-d TempLightChainSequences.txt -o AllLightChainsBlastClust.txt -S 95

● Run blastclust-d TempHeavyChainSequences.txt -o AllHeavyChainsBlastClust.txt -S 96

BlastClust設定(-S)は必要に応じて変更することができます。

すべてのファイルが(上記の通りに)生成された後、次のファイルはDNA配列編集ツールのインストールフォルダに手動でコピーされます：

(a) AllHeavyChainsBlastClust.txt
 (b) AllLightChainsBlastClust.txt
 (c) AllLightChainSequencesDiversityScores.txt

(d) AllHeavyChainSequencesDiversityScores.txt

例5

DNA配列編集ツールソフトウェアのインストールとグラフィカルユーザーインターフェース

【0696】

DNA配列編集ソフトウェアによって、重鎖および軽鎖抗体配列を組み換え、そして96ウェルプレート出力ファイルに記載する希望の配列を選択するが、このファイルはDNA合成会社からヌクレオチドフォーマットでDNA配列を購入する際に注文ファイルとして使用されます。この例はまた、DNA配列編集ソフトウェアを利用する時に、メインメニュー、オプション、エクスプローラバーを含んで、ユーザーが接触するソフトウェアの要件や制御を例示します。

【0697】

A. ソフトウェアの概要

ソフトウェアは、オペレーティング・システムとしてWindows XP又はWindows Vistaを使用するコンピュータで実行するように設計されている。ソフトウェアは、実行ファイルsetup.exeを実行し、ユーザ選択のフォルダーにおけるプログラムを設定することによりインストールされる。インストールすると、ユーザは、メイン・メニュー・オプション及びエクスプローラ・バー・オプションが目に入る。詳細については下記で説明する。

10

20

30

40

50

【0698】

1 システムの必要条件

DNA配列編集ソフトウェアは、スタンドアロン・アプリケーションとしてローカル・マシンで実行するよう設計されている。

【0699】

オペレーティング・システム：Windows XP/Vista 32ビット版

インターネット接続：必要なし

データベース・サーバ：なし

【0700】

2 DNA配列編集ツールプログラムのインストール

10

該プログラムをインストールするため、実行ファイル `setup.exe` を実行し、各自で選択するフォルダーのプログラムをインストールする。

【0701】

3 メイン・メニュー・オプション（図12を参照）

3つのメイン・メニュー・オプションがある。

ファイル・メニューを使用して、アプリケーションを終了させる。

ウェルプレート・メニューを使用して、注文を作成し、全プレート又は選択するウェルを消去し、又はウェルプレートの注文作成に対して制限部位を設定する。

ヘルプ・メニューを使用して、実行中のソフトウェアのバージョンを確認する。

【0702】

20

4 エクスプローラ・バー・オプション

3つのエクスプローラ・バー・オプションがある（図12、左欄を参照）：

手動編集－手動編集は、生殖細胞系セグメントのユーザ選択を可能にする軽鎖又は重鎖の手動編集形式を表示するのに使用される項目を含む。

自動編集－自動編集は、軽鎖又は重鎖の自動編集形式を表示するのに使用される項目を含む。

ウェルプレート－ウェルプレートは、ウェルプレート形式を表示するのに使用される項目を含む。

【0703】

C. アプリケーションの起動

30

すべてのプログラムのWindowsメニューでFabrus DNA編集ツールをクリック、又はデスクトップでFabrus DNA編集ツールのショートカットをダブルクリックすることのいずれかにより、ソフトウェアを起動させる。

スプラッシュ画面（図13）が、アプリケーションの起動時に現われ、その後目立たなくなる。

【0704】

D. DNA配列編集ソフトウェアを使用して出力プレートを作成

DNA配列編集ソフトウェアを使用し、重鎖及び軽鎖抗体配列を組換え、続いて目的の配列を選択して、DNA Synthesis Companyからヌクレオチド形式でDNA配列を入手するための注文ファイルとして役割りを果たす96ウェルプレートの出力ファイルを作成する。プレートファイルに加え、SequenceHistory.txt ファイルを作成し、注文される全配列を把握する。ユーザは、配列を生成し、続いて下記のセクションC. 2-4に記載のとおり、96ウェルプレートのグリッドへの含有物に対する個々の配列を選択するため、手動編集又は自動編集のいずれかを選択できる。また、ソフトウェアプログラムは、全配列の多様性スコアも算出する。以下のセクションは、DNA合成の注文に対して可変重鎖及び軽鎖をコードする生殖細胞系配列の選択及び編集するユーザオプションについて説明する。

40

【0705】

1. 96 ウェルプレート画面

アプリケーションの起動時、96ウェルプレート画面が表示される。図12で示すとおり

50

、96ウェルプレートは、アプリケーションの起動時は空である。メイン・メニューは、DNA配列編集のタイトルの下で、画面上部に沿って横長である。エクスプローラ・バーは、画面の左側で縦長である。ユーザは、手動編集機能又は自動編集機能のいずれかを使用し、本明細書の以下で説明されるとおり、製作用に選択されるだろうDNA配列を空の96ウェルプレートに追加する必要がある。96ウェルプレート画面の追加を可能にする前記プレート内のオペレーティング機能は、以下を含む：

【0706】

a. ウェルプレートの制限部位を選択

【0707】

ユーザにより、Sequencedatabase.txtファイルから制限酵素配列が選択され、クローニング目的で、5'末端及び3'末端において編集されたDNA配列に追加する。以下のコマンドを使用し、抗体の鎖タイプによってプレートの注文に追加される5'及び3'制限部位を特定する。

重鎖：

● ウェルプレート＞設定＞重鎖＞5'末端→選択、及びウェルプレート＞設定＞重鎖＞3'末端→選択

カップ軽鎖：

● ウェルプレート＞設定＞カップ軽鎖＞5'末端→選択、及びウェルプレート＞設定＞カップ軽鎖＞3'末端→選択

ラムダ軽鎖：

● ウェルプレート＞設定＞ラムダ軽鎖＞5'末端→選択、及びウェルプレート＞設定＞ラムダ軽鎖＞3'末端→選択

【0708】

これは、注文ファイルの各配列の鎖タイプに前置及び後置される制限部位を定義し、IDT注文ウェルプレート開始／終了制限部位ボックスで見ることができる（図12及び図14を参照）。編集ソフトウェアは、選択される制限部位に対し編集された配列を内部で検索し、クローニング目的に対して非適合であり得る内部のあらゆる制限部位を削除するためコドン使用を踏まえてヌクレオチド配列を修飾する機能を含む。これは、「抑制された制限部位を伴う」こうした配列のみが注文される、注文用のウェルプレートで配列を置く前に完了する。これは、セクションのタイトルが「コドン使用表」の実施例2、及び以下のセクション2で説明される。

【0709】

b. ウェルプレートで配列を位置付け

【0710】

配列の選択は、以下のセクションC. 2及びC. 3で説明されるとおり、手動編集又は自動編集のいずれかの画面から実行する。下記のとおり、手動編集又は自動編集画面において、編集後、「選択する」の縦列にチェックマークを付け（自動編集）又は「ウェルプレートに追加する」ボタンをクリック（手動編集）することで、配列を選択する。

c. ウェル配列情報の表示

ウェルで置かれ、編集された配列は、ウェルをクリックして表示する。選択する配列のウェルはハイライトされる。例えば、図14は、ユーザが注文するため選択した編集配列を含む単一の96ウェルプレートに対するモデル画面を示す。前記図の横列Aにおいて、縦列1-3（中間グレーの影）は、編集された重鎖配列のセルを示し、縦列3-6（薄いグレーの影）は、編集された軽鎖配列のセルを示す。ハイライトされたセルは（横列A、縦列5、濃い影で示す）、個々のデータが画面底部の配列情報ボックスのセルを示す。

【0711】

次いで、配列情報テキストボックスは、そのウェルに関する配列情報で更新される。配列情報ボックスは、名称を含む特定の配列、ヌクレオチド配列、アミノ酸配列、多様性スコア及びV(D)J組換えの個々の構成要素のタイトルに関する全ての関連情報を列挙する。例えば、図14において、ハイライトされた配列は、V_L生殖細胞系セグメントV3-

10

20

30

40

50

4 及び J_L 生殖細胞系セグメント I G L J 7 * 0 1 から編集された可変軽鎖である。

【0712】

d. 注文の生成

96 ウェルプレートから注文され得る 1 から 96 個の配列など、プレートに入れる試料の数がいくつであっても、注文は 96 ウェルプレートに対し生成される。注文を生成するためには、ウェルプレート＞注文の生成オプションを選択し、ファイル名を必要に応じて入力する。注文ファイルは、カンマ区切り変数 (. csv) 形式で保存される。実施例 4 は、ソフトウェア編集のソフトウェアを使用して編集される例示的配列の編集、出力及び注文を説明する。

【0713】

e. ウェルプレートにおいて選択するウェルを消去

プレートにおける特定のウェルを消去するため、選択するウェルをクリックし、次いでウェルプレート＞消去＞選択するウェルを選択し、或いは目的のウェルを右クリックして「選択するウェルの消去」を選ぶ。

【0714】

f. 全ウェルプレートから全ての配列を消去

ウェルプレートは、注文が生成されると自動的に消去されるわけではない。全ウェルプレートを消去するためには、ウェルプレート＞消去＞全プレートを選擇する。

【0715】

2. 配列の手動編集

手動編集オプションを使用するユーザの選択により、編集された配列を手動で生成することができる。

【0716】

a. 軽鎖の手動編集

軽鎖を手動で編集するため、エクスプローラ・バーから手動編集＞軽鎖オプションを選択する。手動編集画面は、図 15 で示す。手動編集経鎖の画面は、ユーザがラムダ又はカッパ配列のいずれかを編集することを可能にする。このオプションは、ヘディングタイプにおいて利用可能で、画面上部のラムダ又はカッパのいずれかの前にある丸を選択することで選ぶ。該ソフトウェアは、V_λ 及び J_κ 配列の組合せ又はその逆も認めない。

【0717】

i. ラムダ軽鎖の編集

ラムダ経鎖の編集方法を以下の段階で示す。

- タイプ＞ラムダを選択する

● V_L 配列コンボ・ボックスから目的の V_λ 配列を選択する。Sequence Database . txt ファイルで入力される利用可能な全ての V_λ ヌクレオチド配列が、下のドロップダウン・メニュー・ボックスに現れる。

● J_L 配列コンボ・ボックスから目的の J_λ 配列を選択する。Sequence Database . txt ファイルで入力される利用可能な全ての J_λ ヌクレオチド配列が、下のドロップダウン・メニュー・ボックスに現れる。

● 「ウェルプレートへ追加する」ボタンをクリックし、ウェルプレートに編集された配列を追加する。

【0718】

DNA 配列ヘディングにおいて、2つのボックスが見られる。「制限部位の抑制なし」ボックスは、個々の V_λ 及び J_λ ヌクレオチド配列に加え、配列編集規則を踏まえて生成されたあらゆる V-J 結合部を表示する。対応のコードされたアミノ酸配列も表示される。例えば、図 15 において、「制限部位の抑制なし」ボックスで表示される最初の配列は、選択される V_λ 配列に対応する（この場合は V1-11）。これに続くのは、プロリン (P) をコードする 3つのヌクレオチド「cct」の記述で、それは機能的な核酸分子を生成するため、編集法の実行により作成される連結領域に対応する。表示される最後の配列は、選択される J_λ 配列（この場合は I G L J 1 * 0 1）に対応する。「抑制される制限

10

20

30

40

50

部位を伴う」ボックスは、制限部位を抑制する配列に対して必要なあらゆるヌクレオチド修飾を含む編集配列を表示するが、一方でコドン使用を維持する。ソフトウェアによって抑制される全ての制限部位は、「注記」ボックスで表示される。抑制される制限部位を伴う配列は、注文ファイルに入れられる配列である。

【0719】

(i i) カッパ軽鎖の編集

カッパ軽鎖の編集方法を以下の段階で示す。

- タイプ>カッパを選択する。
- V_K配列コンボ・ボックスから目的のV_K配列を選択する。Sequence Database . txtファイルで入力される利用可能な全てのV_Kヌクレオチド配列が、下のボックスに現れる。
- J_K配列コンボ・ボックスから目的のJ_K配列を選択する。Sequence Database . txtファイルで入力される利用可能な全てのJ_Kヌクレオチド配列が、下のボックスに現れる。
- 「ウェルプレートへ追加する」ボタンをクリックし、ウェルプレートに編集された配列を追加する。編集される全配列は、DNA合成の注文のためウェルプレートに追加される。

上記のラムダ軽鎖配列の編集のとおり、DNA配列ヘディングにおいて、2つのボックスが見られる。

「制限部位の抑制なし」ボックスが、個々のV_K及びJ_K配列に加え、生成されるあらゆるV-J結合部を表示する。「抑制される制限部位を伴う」ボックスは、選択する制限部位を抑制するあらゆる配列の修飾を伴い編集された配列を表示する。ソフトウェアによって抑制される全ての制限部位は、「注記」ボックスに表示される。抑制される制限部位を伴う配列は、注文ファイルに入れる配列である。

【0720】

b. 重鎖の手動編集

重鎖を手動で編集するため、エクスプローラ・バーで手動編集>重鎖オプションを選択する。手動編集画面は、図16で示す。手動編集重鎖画面は、ユーザがV_H、D_H及びJ_H配列を連結することを可能にする。以下の段階は、重鎖を編集する方法を示す。

- V_H配列コンボ・ボックスから目的のV_H配列を選択する。Sequence Database . txtファイルに入れられる利用可能な全V_Hヌクレオチド配列が、下のドロップダウン・メニュー・ボックスに現れる。
- D_H配列コンボ・ボックスから目的のD_H配列を選択する。Sequence Database . txtファイルに入れる利用可能な全D_Hヌクレオチド配列が、下のドロップダウン・メニュー・ボックスに現れる。
- D_Hリーディング・フレーム・ボックスから目的のD_Hリーディング・フレームを選択する。GRAVY値は、リーディング・フレームの選択によって更新される。ユーザは、最低のGRAVY値に対応するリーディング・フレームを選択すべきである。
- J_H配列コンボ・ボックスから目的のJ_H配列を選択する。Sequence Database . txtファイルに入れる利用可能な全J_Hヌクレオチド配列が、下のボックスに現れる。

● 「ウェルプレートへ追加する」ボタンをクリックし、ウェルプレートに編集配列を追加する。編集される全配列は、DNA合成の注文のためウェルプレートに追加される。

【0721】

DNA配列ヘディングにおいて、2つのボックスがある。「制限部位の抑制なし」ボックスは、個々のV_H、D_H及びJ_H配列に加え、配列編集規則を踏まえて生成されたあらゆるV-D結合部を表示する。

対応のコードされたアミノ酸配列も表示される。例えば、図16において、「制限部位の抑制なし」ボックスで表示される最初の配列は、選択するV_H配列に対応する（この場合はV1-18）。これに続くのは、グルタミン酸（E）をコードする3つのヌクレオチド

「g a g」の記述で、それは機能的な核酸分子を生成するため、編集法の実行により作成されるV-D連結領域に対応する。表示される次の配列は、選択されるD_H配列（この場合はI G L J 1 * 0 1）に対応する。その配列は、トレオニン（T）をコードする3つのヌクレオチド「a c g」の記述に続き、それは機能的な核酸分子を生成するため、編集法の実行により作成されるD-J連結領域に対応する。表示される最後の配列は、選択されるJ_H配列（この場合はI G H J 1 * 0 1）に対応する。「抑制される制限部位を伴う」ボックスは、現在抑制されるあらゆる制限部位を伴う編集配列を表示する。抑制される全ての制限部位は、「注記」ボックスで表示される。抑制される制限部位を伴う配列は、注文ファイルに入れる配列である。

【0722】

10

3 配列の自動編集

編集される鎖は、自動編集オプションを使用することで自動的に生成される。実施例4で説明されるとおり、全配列の編集は、初期化においてコンピュータにより機械的に実行され、ファイルに保存される。自動編集機能は、ユーザがこれらの配列を見ることを可能にする。

【0723】

a. 軽鎖の自動編集

軽鎖を自動的に編集するため、エクスプローラ・バーで自動編集>軽鎖オプションを選択する。自動編集画面は、図17で表示される。自動編集軽鎖の画面は、V_K及びJ_K並びにV_λ及びJ_λ配列の可能な全ての組合せを表示する。

20

自動編集画面は、以下の縦列でグリッドを表示する：

● 選択する—この縦列は、チェックマークを付ける又はチェックマークを外して、ウェルプレートへ配列を追加又はウェルプレートから配列を排除するボックスを含む。

● 順位—この縦列は、多様性の観点から順位を示す。値1は、最も多様な配列を示す。

● 集団—この縦列は、配列が分けられる集団を列挙する。集団番号は、単に識別子で、その数値は、いずれの順位付けにも関連しない。

● 多様性スコア—この縦列は、リストの他の全ての配列に対し、本配列のBLASTビットスコア結果の二乗平均に基づいたスコアを列挙する。低値は、より多様な配列を示す。

30

● V配列—この縦列は、本配列に対して使用されるV配列識別子を列挙する。

● J配列—この縦列は、本配列に対して使用されるJ配列識別子を列挙する。

● アミノ酸配列—この縦列は、タンパク質構成において編集される配列を列挙する。

【0724】

b. 重鎖の自動編集

重鎖を自動的に編集するため、エクスプローラ・バーで自動編集>重鎖オプションを選択する。自動編集画面は、図19で表示される。自動編集重鎖の画面は、V_H、D_H及びJ_H配列の可能な全ての組合せを表示する。

自動編集画面は、以下の縦列でグリッドを表示する：

● 選択する—この縦列は、チェックマークを付ける又はチェックマークを外して、ウェルプレートへ配列を追加又はウェルプレートから配列を排除するボックスを含む。

40

● 順位—この縦列は、多様性の観点から順位を示す。値1は、最も多様な配列を示す。

● 集団—この縦列は、配列が分けられる集団を列挙する。集団番号は、単に識別子で、その数値は、いずれの順位付けにも関連しない。

● 多様性スコア—この縦列は、リストの他の全ての配列に対し、本配列のBLASTビットスコア結果の二乗平均に基づいたスコアを列挙する。低値は、より多様な配列を示す。

● V配列—この縦列は、本配列に対して使用されるV配列識別子を列挙する。

● D配列—この縦列は、本配列に対して使用されるD配列識別子を列挙する。

50

- J 配列—この縦列は、本配列に対して使用される J 配列識別子を列挙する。
- アミノ酸配列—この縦列は、タンパク質構成において編集される配列を列挙する。

【0725】

4 軽鎖及び重鎖配列の編集と関連する他の機能性

a. 自動編集画面のソート・オプションを変更

自動編集画面で列挙される配列の一覧は、所望の縦列ヘッダをクリックすることで再編成され得る。例えば、多様性スコアに基づいて配列を表示するため、縦列ヘッダの「多様性スコア」をクリックし、配列は、最低から最高の多様性スコアの観点から再注文される。

b. 状態指標

自動編集画面は、編集される配列の状態を識別するため色彩規則を使用する。例えば、灰色は、配列がすでに注文されていることを示し、青色は、配列が注文されておらず、96 ウェルプレートに入れられていないことを示し、及び濃い青色は、配列が96 ウェルプレートに入れられたことを示す。例えば、図17の横列022、023及び024においてホールドの項目は、編集された配列が、注文のため96 ウェルプレートに入れられたことを示し、また「選択する」の縦列にチェックマークを付けることによっても示される。例えば、図19の横列0103-0107においてボールドの項目は、編集された配列が、注文のため96 ウェルプレートに入れられたことを示し、また「選択する」の縦列にチェックマークを付けることによっても示される。

c. 96 ウェルプレートに複数の配列を入れること

複数の選択する配列のボックスをクリックすることで、複数の配列を96 ウェルプレートに入れることが可能である。これは、マウスで最初の配列を選択し、次いでシフト・キーを押さえ、最後に選択された配列のボックスをクリックして行うことができる。或いは、Ctrl キーを押さえ、選択する全ての配列のそれぞれのボックスをクリックすることで、Ctrl キーを使用して個々の配列を選択することができる。一旦VL配列を選択して96 ウェルプレートに加えると、列ヘッダを右クリックして「ウェルプレートにコピーする」を選択する。選択する全ての配列は、DNA合成の注文のため、ウェルプレートへ加えられる。

d. 96 ウェルプレートに単一配列を入れること

単一配列を96 ウェルプレートに入れるため、「選択する」の縦列にあるボックスをクリックし、或いは、配列の列ヘッダを右クリックして「ウェルプレートにコピーする」をクリックする。選択される配列のみが、DNA合成の注文のため、ウェルプレートへ加えられる。

e. 編集における他の全ての配列に対し、選択する配列でBLAST

配列が自動編集で編集されると、ソフトウェアは、ユーザがリストの他の全ての配列に対し、単一配列のBLAST検索を実行するオプションを可能にする。この機能は、出力インジケータ、BLASTビットスコアを提供し、それは整列された各配列と関連するギャップ及び置換の数から算出される値である。スコアが高くなればなるほど、アライメントが重要である。このデータは、ユーザが、他の全ての選択する配列に対し、最も高い多様性、或いは最も低い多様性のいずれかを有する配列を選択しようと試みる場合に有用である。選択するVL配列に対し生成されるデータの例は、図18で説明しており、選択するVH配列に対し生成されるデータの例は、図20で説明している。

次いで、編集配列は、編集される各配列と他の全ての編集される配列との類似性を決定するため比較し、この情報を使用して、多様性スコアを生成する。例えば、NCBI ユーティリティのBLASTを使用して、ヌクレオチド又はタンパク質の配列を比較し、一致配列の統計的有意性を算出することにより、配列間の局所類似性の領域を見つけることが可能である。

BLASTを実行するため、比較する配列は、配列上でクリックすることで選択される。ユーザは、配列を右クリックしてBLASTオプションを選択できる。例えば、VL配列に対し、図18は、手動編集又は自動編集の画面上のV4-2__IGLJ2*01配列

10

20

30

40

50

で選択することにより、続いて配列を右クリックしてB L A S Tを選択することにより、生成されるB L A S Tグリッド形式を例示する。図18で例示される新しいグリッド形式が生成され、選択する配列と整列する他の編集配列のB L A S Tビットスコアを提供する。例えば、V H配列に対し、図20では、手動編集又は自動編集の画面のV H 4-39-I G H D 5-24*01-I G H J 6*01配列で選択することにより、次いで配列を右クリックしてB L A S Tを選択することにより、生成されるB L A S Tグリッド形式を例示する。図20で例示する新しいグリッドを生成し、選択する配列と整列する他の編集配列のB L A S Tビットスコアを提供する。配列は、「選択する」の縦列のボックスにチェックマークを付けることにより、D N A合成を注文するため、96ウェルプレート・ファイルへの挿入に対し、この新しいグリッド形式から選択できる。

10

B L A S T形式は、縦列でのグリッドである：

● 選択する—この縦列は、チェックマークを付ける又はチェックマークを外して、ウェルプレートへ配列を追加又はウェルプレートから配列を排除するボックスを含む。

● 順位—この縦列は、多様性の観点から順位を示す。値1は、最も多様な配列を示す。

● B L A S Tビットスコア—この縦列は、選択する配列に対し、特にこの配列のB L A S Tビットスコアを示す。

● V配列—この縦列は、本配列に対して使用されるV配列識別子を列挙する。

● J配列—この縦列は、本配列に対して使用されるJ配列識別子を列挙する。

● アミノ酸配列—この縦列は、タンパク質構成において編集される配列を列挙する。

20

【0726】

実施例6

重鎖及び軽鎖生殖細胞系組換えD N A配列の生成

この実施例では、D N A配列編集ソフトウェアによって、重鎖及び軽鎖D N A配列を生成する方法を説明する。編集の第一段階は、上記の実施例5に記載のとおり、配列の手動編集又は自動編集のいずれかを選択することである。手動編集は、選択する配列においてユーザが完全に制御できるため有用である。これは、全ての配列が、同じ特定のセグメントを含むライブラリーを産生し、又は異なる配列を選択することによって多様性をコントロールすることで、ユーザが、希望するあらゆる状況にライブラリーを提供することを可能にする（異なる遺伝子ファミリーなど）。

30

【0727】

手動編集を使用し、生殖細胞系セグメントは、V_H、D_H、J_H、V_K、J_K、V_λ又はJ_λ生殖細胞系セグメントの各遺伝子ファミリーから生殖細胞系セグメントを選ぶことにより、選択された。可変重鎖の編集は、軽鎖とは別に実行された。また、可変カッパ軽鎖の編集は、可変ラムダ鎖とは別に実行された。こうして、別の96ウェルプレート・ファイルは、可変重鎖、可変カッパ軽鎖及び可変ラムダ軽鎖に対し作成された。

【0728】

例えば、可変重鎖に対し、例えばI G H V 1-18*01などのI G H V 1-18遺伝子ファミリーから1つのV_H生殖細胞系セグメントが選択され、例えば、I G H V 1-2*01などのI G H V 1-2遺伝子ファミリーから1つのV_H生殖細胞系セグメントが選択される。D_H生殖細胞系セグメント及びJ_H生殖細胞系セグメントに対し、同様の選択を行った。D_H生殖細胞系セグメントをリーディングフレームで選択し、可能であれば最も低いG R A V Yスコアを提供した。手動編集画面において、V_HD_HJ_H生殖細胞系セグメントの組合せを1つずつ産生した。更に、制限酵素部位N c o I及びN h e Iは、適切なベクターにサブクローニングすることを可能にするため、組換えられたセグメントの5'末端及び3'末端における含有物に対し、各々のV_HD_HJ_Hの組合せに対する「ウェルプレート」メニューから選択された（実施例8を参照）。これは、ソフトウェアが自動的にD N A配列ウィンドウで、「制限部位の抑制なし」及び「抑制される制限部位を伴う」の選択する配列を表示する（この場合は、配列において内部に存在するあらゆるN c o I又はN h e I制限部位が、コドン使用表を用いた修飾により抑制された）。生成される

40

50

V-D結合部及びD-J結合部もまた、配列編集規則に従って、ソフトウェアによって生成され、DNA配列ウィンドウで示された（例示的配列を図16で示す）。再編成された配列に対する生殖細胞系セグメントの構成要素を選択すると、それは「ウェルプレートへ追加する」であった。全ての可変重鎖生殖細胞系セグメントの全組合せに対し、これを繰り返した。

【0729】

V κ 及びJ κ 生殖細胞系セグメントの組合せを選択することにより、同様の選択もV κ 及びJ κ 軽鎖生殖細胞系に対し行われ（各生殖細胞系セグメントから1つの遺伝子ファミリーのメンバーのみがこれまでに選択された）、手動編集画面において1つずつである。更に、制限酵素部位NcoI及びBsiWIは、適切なベクターにサブクロニングすること
10
を可能にするため、組換えられたセグメントの5'末端及び3'末端における含有物に対し、各々のV κ 及びJ κ の組合せに対する「ウェルプレート」メニューから選択された（実施例8を参照）。これは、ソフトウェアが自動的にDNA配列ウィンドウで、「制限部位の抑制なし」及び「抑制される制限部位を伴う」の選択する配列を表示する（この場合は、配列において内部に存在するあらゆるNcoI又はBsiWI制限部位が、コドン使用表を用いたヌクレオチド修飾により抑制された）。生成されるV-J結合部もまた、配列編集規則に従って、ソフトウェアによって生成され、DNA配列ウィンドウで示された。再編成された配列に対する生殖細胞系セグメントの構成要素を選択すると、それは「ウェルプレートへ追加する」であった。全ての可変カッパ軽鎖生殖細胞系セグメントの全組合せに対し、これを繰り返した。
20

【0730】

V λ 又はJ λ 生殖細胞系セグメントの組合せを選択することにより、同様の選択もV λ 又はJ λ 軽鎖生殖細胞系セグメントに対し行われ（各生殖細胞系セグメントから1つの遺伝子ファミリーのメンバーのみが、これまでに選択された）、手動編集画面において1つずつであった。更に、制限酵素部位NcoI及びAvrIIは、適切なベクターにサブクロニングすること
30
を可能にするため、組換えられたセグメントの5'末端及び3'末端における含有物に対し、各々のV λ 及びJ λ の組合せに対する「ウェルプレート」メニューから選択された（実施例8を参照）。これは、ソフトウェアが自動的にDNA配列ウィンドウで、「制限部位の抑制なし」及び「抑制される制限部位を伴う」の選択する配列を表示する（この場合は、配列において内部に存在するあらゆるNcoI又はAvrII制限部位が、コドン使用表を用いたヌクレオチド修飾により抑制された）。生成されるV-J結合部もまた、配列編集規則に従って、ソフトウェアによって生成され、DNA配列ウィンドウで示された（例示的選択は、図15で示す）。再編成された配列に対する生殖細胞系セグメントの構成要素を選択すると、それは「ウェルプレートへ追加する」であった。可変ラムダ軽鎖生殖細胞系セグメントの全組合せに対し、これを繰り返した。

【0731】

NheI、BsiWI及びAvrII部位の選択は、それぞれの重鎖及び軽鎖に対する完全なアミノ酸保存を可能にし、天然ヒトV及びC領域を維持する。

【0732】

全配列が選択されると、選択された配列は、96ウェルプレート表示で見れる（図12及び図14を参照）。
40

DNA合成の注文は、注文作成機能を用いて作成した。DNA編集ソフトウェアは、96ウェルフォーマットにマップされるアレイで選択する配列を出力した。このフォーマットでの配列は、合成抗体の可変重鎖及び軽鎖配列を生成するため、DNA合成のベンダー（Genscript Corp.）に送られた。合成された核酸分子が戻り、96ウェル・フォーマットによって同定された。表22は、配列編集ソフトウェアによって作成され、注文されて、合成される配列を列挙している。

【0733】

【表 2 2】

表22 : DNA編集ソフトウェアにより生成される例示的配列		
重鎖		
番号	名称	配列識別番号
3	gnl Fabrus VH1-18_IGHD1-26*01_IGHJ2*01	454
4	gnl Fabrus VH1-18_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	455
5	gnl Fabrus VH1-18_IGHD3-16*01_IGHJ6*01	456
6	gnl Fabrus VH1-18_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	457
7	gnl Fabrus VH1-18_IGHD4-23*01_IGHJ1*01	458
8	gnl Fabrus VH1-18_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	459
9	gnl Fabrus VH1-18_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	460
10	gnl Fabrus VH1-2_IGHD1-1*01_IGHJ3*01	461
11	gnl Fabrus VH1-24_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	462
12	gnl Fabrus VH1-24_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	463
13	gnl Fabrus VH1-24_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	464
14	gnl Fabrus VH1-24_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	465
15	gnl Fabrus VH1-24_IGHD4-23*01_IGHJ2*01	466
16	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	467
17	gnl Fabrus VH1-24_IGHD5-18*01_IGHJ6*01	468
18	gnl Fabrus VH1-24_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	469
19	gnl Fabrus VH1-3_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	470
20	gnl Fabrus VH1-3_IGHD2-2*01_IGHJ5*01	471
21	gnl Fabrus VH1-3_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	472
22	gnl Fabrus VH1-3_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	473
23	gnl Fabrus VH1-3_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	474
24	gnl Fabrus VH1-3_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	475
25	gnl Fabrus VH1-3_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	476
26	gnl Fabrus VH1-45_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	477
27	gnl Fabrus VH1-45_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	478

28	gnl Fabrus VH1-45_IGHD2-8*01_IGHJ3*01	479
29	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	480
30	gnl Fabrus VH1-45_IGHD3-16*01_IGHJ2*01	481
31	gnl Fabrus VH1-45_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	482
32	gnl Fabrus VH1-45_IGHD5-24*01_IGHJ4*01	483
33	gnl Fabrus VH1-45_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	484
34	gnl Fabrus VH1-45_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	485
35	gnl Fabrus VH1-46_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	486
36	gnl Fabrus VH1-46_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	487
37	gnl Fabrus VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	488
38	gnl Fabrus VH1-46_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	489
39	gnl Fabrus VH1-46_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	490
40	gnl Fabrus VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	491
41	gnl Fabrus VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	492
42	gnl Fabrus VH1-46_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	493
43	gnl Fabrus VH1-58_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	494
44	gnl Fabrus VH1-58_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	495
45	gnl Fabrus VH1-58_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	496
46	gnl Fabrus VH1-58_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	497
47	gnl Fabrus VH1-58_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	498
48	gnl Fabrus VH1-58_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	499
49	gnl Fabrus VH1-58_IGHD7-27*01_IGHJ5*01	500
50	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-1*01_IGHJ6*01	501
51	gnl Fabrus VH1-69_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	502
52	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	503
53	gnl Fabrus VH1-69_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	504
54	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	505
55	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	506
56	gnl Fabrus VH1-69_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	507
57	gnl Fabrus VH1-69_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	508
58	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	509
59	gnl Fabrus VH1-69_IGHD5-24*01_IGHJ6*01	510
60	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-19*01_IGHJ4*01	511
61	gnl Fabrus VH1-69_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	512
62	gnl Fabrus VH1-69_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	513
63	gnl Fabrus VH1-8_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	514
64	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	515
65	gnl Fabrus VH1-8_IGHD2-2*01_IGHJ6*01	516

10

20

30

40

66	gnl Fabrus VH1-8_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	517
67	gnl Fabrus VH1-8_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	518
68	gnl Fabrus VH1-8_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	519
69	gnl Fabrus VH1-8_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	520
70	gnl Fabrus VH2-26_IGHD1-20*01_IGHJ4*01	521
71	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	522
72	gnl Fabrus VH2-26_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	523
73	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	524
74	gnl Fabrus VH2-26_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	525
75	gnl Fabrus VH2-26_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	526
76	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	527
77	gnl Fabrus VH2-26_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	528
78	gnl Fabrus VH2-26_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	529
79	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	530
80	gnl Fabrus VH2-26_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	531
81	gnl Fabrus VH2-5_IGHD1-1*01_IGHJ5*01	532
82	gnl Fabrus VH2-5_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	533
83	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	534
84	gnl Fabrus VH2-5_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	535
85	gnl Fabrus VH2-5_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	536
86	gnl Fabrus VH2-5_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	537
87	gnl Fabrus VH2-5_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	538
88	gnl Fabrus VH2-70_IGHD1-1*01_IGHJ2*01	539
89	gnl Fabrus VH2-70_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	540
90	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	541
91	gnl Fabrus VH2-70_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	542
92	gnl Fabrus VH2-70_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	543
93	gnl Fabrus VH2-70_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	544
94	gnl Fabrus VH3-11_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	545
95	gnl Fabrus VH3-11_IGHD2-2*01_IGHJ6*01	546
96	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	547
97	gnl Fabrus VH3-11_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	548
98	gnl Fabrus VH3-11_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	549
99	gnl Fabrus VH3-11_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	550
100	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-19*01_IGHJ6*01	551
101	gnl Fabrus VH3-11_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	552
102	gnl Fabrus VH3-11_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	553
103	gnl Fabrus VH3-13_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	554

10

20

30

40

104	gnl Fabrus VH3-13_IGHD2-8*01_IGHJ5*01	555
105	gnl Fabrus VH3-13_IGHD3-3*01_IGHJ1*01	556
106	gnl Fabrus VH3-13_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	557
107	gnl Fabrus VH3-13_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	558
108	gnl Fabrus VH3-13_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	559
109	gnl Fabrus VH3-13_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	560
110	gnl Fabrus VH3-13_IGHD7-27*01_IGHJ5*01	561
111	gnl Fabrus VH3-15_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	562
112	gnl Fabrus VH3-15_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	563
113	gnl Fabrus VH3-15_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	564
114	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	565
115	gnl Fabrus VH3-15_IGHD3-9*01_IGHJ2*01	566
116	gnl Fabrus VH3-15_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	567
117	gnl Fabrus VH3-15_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	568
118	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-1*01_IGHJ1*01	569
119	gnl Fabrus VH3-16_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	570
120	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	571
121	gnl Fabrus VH3-16_IGHD2-2*01_IGHJ2*01	572
122	gnl Fabrus VH3-16_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	573
123	gnl Fabrus VH3-16_IGHD4-4*01_IGHJ2*01	574
124	gnl Fabrus VH3-16_IGHD5-24*01_IGHJ4*01	575
125	gnl Fabrus VH3-16_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	576
126	gnl Fabrus VH3-16_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	577
127	gnl Fabrus VH3-20_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	578
128	gnl Fabrus VH3-20_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	579
129	gnl Fabrus VH3-20_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	580
130	gnl Fabrus VH3-20_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	581
131	gnl Fabrus VH3-20_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	582
132	gnl Fabrus VH3-20_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	583
133	gnl Fabrus VH3-20_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	584
134	gnl Fabrus VH3-20_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	585
135	gnl Fabrus VH3-20_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	586
136	gnl Fabrus VH3-21_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	587
137	gnl Fabrus VH3-21_IGHD2-2*01_IGHJ5*01	588
138	gnl Fabrus VH3-21_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	589
139	gnl Fabrus VH3-21_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	590
140	gnl Fabrus VH3-21_IGHD5-24*01_IGHJ5*01	591
141	gnl Fabrus VH3-21_IGHD6-19*01_IGHJ1*01	592

10

20

30

40

142	gnl Fabrus VH3-21_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	593
143	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ1*01	594
144	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	595
145	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-20*01_IGHJ3*01	596
146	gnl Fabrus VH3-23_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	597
147	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	598
148	gnl Fabrus VH3-23_IGHD2-21*01_IGHJ1*01	599
149	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	600
150	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	601
151	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	602
152	gnl Fabrus VH3-23_IGHD3-3*01_IGHJ5*01	603
153	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	604
154	gnl Fabrus VH3-23_IGHD4-23*01_IGHJ2*01	605
155	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	606
156	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-24*01_IGHJ1*01	607
157	gnl Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	608
158	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	609
159	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-25*01_IGHJ2*01	610
160	gnl Fabrus VH3-23_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	611
161	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	612
162	gnl Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	613
163	gnl Fabrus VH3-30_IGHD1-1*01_IGHJ6*01	614
164	gnl Fabrus VH3-30_IGHD1-26*01_IGHJ1*01	615
165	gnl Fabrus VH3-30_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	616
166	gnl Fabrus VH3-30_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	617
167	gnl Fabrus VH3-30_IGHD2-2*01_IGHJ6*01	618
168	gnl Fabrus VH3-30_IGHD3-10*01_IGHJ1*01	619
169	gnl Fabrus VH3-30_IGHD3-16*01_IGHJ6*01	620
170	gnl Fabrus VH3-30_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	621
171	gnl Fabrus VH3-30_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	622
172	gnl Fabrus VH3-30_IGHD5-18*01_IGHJ1*01	623
173	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	624
174	gnl Fabrus VH3-30_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	625
175	gnl Fabrus VH3-35_IGHD1-1*01_IGHJ2*01	626
176	gnl Fabrus VH3-35_IGHD1-20*01_IGHJ6*01	627
177	gnl Fabrus VH3-35_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	628
178	gnl Fabrus VH3-35_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	629
179	gnl Fabrus VH3-35_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	630

10

20

30

40

180	gnl Fabrus VH3-35_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	631
181	gnl Fabrus VH3-35_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	632
182	gnl Fabrus VH3-35_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	633
183	gnl Fabrus VH3-35_IGHD7-27*01_IGHJ1*01	634
184	gnl Fabrus VH3-38_IGHD1-14*01_IGHJ5*01	635
185	gnl Fabrus VH3-38_IGHD1-20*01_IGHJ6*01	636
186	gnl Fabrus VH3-38_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	637
187	gnl Fabrus VH3-38_IGHD2-2*01_IGHJ1*01	638
188	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	639
189	gnl Fabrus VH3-38_IGHD3-16*01_IGHJ1*01	640
190	gnl Fabrus VH3-38_IGHD4-17*01_IGHJ2*01	641
191	gnl Fabrus VH3-38_IGHD5-24*01_IGHJ3*01	642
192	gnl Fabrus VH3-38_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	643
193	gnl Fabrus VH3-38_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	644
194	gnl Fabrus VH3-43_IGHD1-26*01_IGHJ5*01	645
195	gnl Fabrus VH3-43_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	646
196	gnl Fabrus VH3-43_IGHD2-2*01_IGHJ3*01	647
197	gnl Fabrus VH3-43_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	648
198	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-16*01_IGHJ6*01	649
199	gnl Fabrus VH3-43_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	650
200	gnl Fabrus VH3-43_IGHD4-23*01_IGHJ3*01	651
201	gnl Fabrus VH3-43_IGHD5-18*01_IGHJ5*01	652
202	gnl Fabrus VH3-43_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	653
203	gnl Fabrus VH3-43_IGHD7-27*01_IGHJ1*01	654
204	gnl Fabrus VH3-48_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	655
205	gnl Fabrus VH3-49_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	656
206	gnl Fabrus VH3-49_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	657
207	gnl Fabrus VH3-49_IGHD2-2*01_IGHJ6*01	658
208	gnl Fabrus VH3-49_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	659
209	gnl Fabrus VH3-49_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	660
210	gnl Fabrus VH3-49_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	661
211	gnl Fabrus VH3-49_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	662
212	gnl Fabrus VH3-49_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	663
213	gnl Fabrus VH3-49_IGHD7-27*01_IGHJ1*01	664
214	gnl Fabrus VH3-53_IGHD1-14*01_IGHJ6*01	665
215	gnl Fabrus VH3-53_IGHD1-7*01_IGHJ1*01	666
216	gnl Fabrus VH3-53_IGHD2-2*01_IGHJ2*01	667
217	gnl Fabrus VH3-53_IGHD3-22*01_IGHJ3*01	668

10

20

30

40

218	gnl Fabrus VH3-53_IGHD4-23*01_IGHJ1*01	669
219	gnl Fabrus VH3-53_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	670
220	gnl Fabrus VH3-53_IGHD6-13*01_IGHJ3*01	671
221	gnl Fabrus VH3-53_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	672
222	gnl Fabrus VH3-64_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	673
223	gnl Fabrus VH3-64_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	674
224	gnl Fabrus VH3-64_IGHD2-2*01_IGHJ5*01	675
225	gnl Fabrus VH3-64_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	676
226	gnl Fabrus VH3-64_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	677
227	gnl Fabrus VH3-64_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	678
228	gnl Fabrus VH3-64_IGHD6-19*01_IGHJ1*01	679
229	gnl Fabrus VH3-64_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	680
230	gnl Fabrus VH3-66_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	681
231	gnl Fabrus VH3-7_IGHD1-20*01_IGHJ3*01	682
232	gnl Fabrus VH3-7_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	683
233	gnl Fabrus VH3-7_IGHD2-21*01_IGHJ5*01	684
234	gnl Fabrus VH3-7_IGHD2-8*01_IGHJ6*01	685
235	gnl Fabrus VH3-7_IGHD3-22*01_IGHJ3*01	686
236	gnl Fabrus VH3-7_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	687
237	gnl Fabrus VH3-7_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	688
238	gnl Fabrus VH3-7_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	689
239	gnl Fabrus VH3-7_IGHD5-24*01_IGHJ4*01	690
240	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-19*01_IGHJ6*01	691
241	gnl Fabrus VH3-7_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	692
242	gnl Fabrus VH3-7_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	693
243	gnl Fabrus VH3-72_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	694
244	gnl Fabrus VH3-72_IGHD2-15*01_IGHJ1*01	695
245	gnl Fabrus VH3-72_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	696
246	gnl Fabrus VH3-72_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	697
247	gnl Fabrus VH3-72_IGHD4-23*01_IGHJ2*01	698
248	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-18*01_IGHJ4*01	699
249	gnl Fabrus VH3-72_IGHD5-24*01_IGHJ6*01	700
250	gnl Fabrus VH3-72_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	701
251	gnl Fabrus VH3-72_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	702
252	gnl Fabrus VH3-73_IGHD1-1*01_IGHJ5*01	703
253	gnl Fabrus VH3-73_IGHD2-8*01_IGHJ2*01	704
254	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	705
255	gnl Fabrus VH3-73_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	706

10

20

30

40

256	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	707
257	gnl Fabrus VH3-73_IGHD4-23*01_IGHJ5*01	708
258	gnl Fabrus VH3-73_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	709
259	gnl Fabrus VH3-73_IGHD6-19*01_IGHJ1*01	710
260	gnl Fabrus VH3-73_IGHD7-27*01_IGHJ5*01	711
261	gnl Fabrus VH3-74_IGHD1-1*01_IGHJ6*01	712
262	gnl Fabrus VH3-74_IGHD1-26*01_IGHJ4*01	713
263	gnl Fabrus VH3-74_IGHD2-2*01_IGHJ5*01	714
264	gnl Fabrus VH3-74_IGHD3-22*01_IGHJ5*01	715
265	gnl Fabrus VH3-74_IGHD4-17*01_IGHJ1*01	716
266	gnl Fabrus VH3-74_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	717
267	gnl Fabrus VH3-74_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	718
268	gnl Fabrus VH3-74_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	719
269	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-1*01_IGHJ6*01	720
270	gnl Fabrus VH3-9_IGHD1-7*01_IGHJ5*01	721
271	gnl Fabrus VH3-9_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	722
272	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-16*01_IGHJ6*01	723
273	gnl Fabrus VH3-9_IGHD3-22*01_IGHJ4*01	724
274	gnl Fabrus VH3-9_IGHD4-11*01_IGHJ4*01	725
275	gnl Fabrus VH3-9_IGHD5-24*01_IGHJ1*01	726
276	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	727
277	gnl Fabrus VH3-9_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	728
278	gnl Fabrus VH3-9_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	729
279	gnl Fabrus VH4-28_IGHD1-20*01_IGHJ1*01	730
280	gnl Fabrus VH4-28_IGHD1-7*01_IGHJ6*01	731
281	gnl Fabrus VH4-28_IGHD2-15*01_IGHJ6*01	732
282	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-16*01_IGHJ2*01	733
283	gnl Fabrus VH4-28_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	734
284	gnl Fabrus VH4-28_IGHD4-4*01_IGHJ4*01	735
285	gnl Fabrus VH4-28_IGHD5-5*01_IGHJ1*01	736
286	gnl Fabrus VH4-28_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	737
287	gnl Fabrus VH4-28_IGHD7-27*01_IGHJ1*01	738
288	gnl Fabrus VH4-31_IGHD1-26*01_IGHJ2*01	739
289	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	740
290	gnl Fabrus VH4-31_IGHD2-2*01_IGHJ6*01	741
291	gnl Fabrus VH4-31_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	742
292	gnl Fabrus VH4-31_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	743
293	gnl Fabrus VH4-31_IGHD4-17*01_IGHJ5*01	744

10

20

30

40

294	gnl Fabrus VH4-31_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	745
295	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	746
296	gnl Fabrus VH4-31_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	747
297	gnl Fabrus VH4-31_IGHD7-27*01_IGHJ5*01	748
298	gnl Fabrus VH4-34_IGHD1-7*01_IGHJ4*01	749
299	gnl Fabrus VH4-34_IGHD2-2*01_IGHJ4*01	750
300	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-16*01_IGHJ4*01	751
301	gnl Fabrus VH4-34_IGHD3-22*01_IGHJ6*01	752
302	gnl Fabrus VH4-34_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	753
303	gnl Fabrus VH4-34_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	754
304	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	755
305	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	756
306	gnl Fabrus VH4-34_IGHD6-6*01_IGHJ6*01	757
307	gnl Fabrus VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	758
308	gnl Fabrus VH4-39_IGHD1-14*01_IGHJ1*01	759
309	gnl Fabrus VH4-39_IGHD1-20*01_IGHJ6*01	760
310	gnl Fabrus VH4-39_IGHD2-21*01_IGHJ3*01	761
311	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	762
312	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-16*01_IGHJ2*01	763
313	gnl Fabrus VH4-39_IGHD3-9*01_IGHJ6*01	764
314	gnl Fabrus VH4-39_IGHD4-23*01_IGHJ2*01	765
315	gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-12*01_IGHJ4*01	766
316	gnl Fabrus VH4-39_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	767
317	gnl Fabrus VH4-4_IGHD1-20*01_IGHJ3*01	768
318	gnl Fabrus VH4-4_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	769
319	gnl Fabrus VH4-4_IGHD3-22*01_IGHJ2*01	770
320	gnl Fabrus VH4-4_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	771
321	gnl Fabrus VH4-4_IGHD5-12*01_IGHJ5*01	772
322	gnl Fabrus VH4-4_IGHD6-6*01_IGHJ4*01	773
323	gnl Fabrus VH4-4_IGHD7-27*01_IGHJ6*01	774
324	gnl Fabrus VH4-59_IGHD6-25*01_IGHJ3*01	775
325	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	776
326	gnl Fabrus VH5-51_IGHD1-26*01_IGHJ6*01	777
327	gnl Fabrus VH5-51_IGHD2-8*01_IGHJ4*01	778
328	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-10*01_IGHJ6*01	779
329	gnl Fabrus VH5-51_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	780
330	gnl Fabrus VH5-51_IGHD4-17*01_IGHJ4*01	781
331	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	782

10

20

30

40

332	gnl Fabrus VH5-51_IGHD5-18*01>1_IGHJ4*01	783
333	gnl Fabrus VH5-51_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	784
334	gnl Fabrus VH5-51_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	785
335	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-1*01_IGHJ4*01	786
336	gnl Fabrus VH6-1_IGHD1-20*01_IGHJ6*01	787
337	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-15*01_IGHJ4*01	788
338	gnl Fabrus VH6-1_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	789
339	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-16*01_IGHJ5*01	790
340	gnl Fabrus VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	791
341	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-11*01_IGHJ6*01	792
342	gnl Fabrus VH6-1_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	793
343	gnl Fabrus VH6-1_IGHD5-5*01_IGHJ4*01	794
344	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	795
345	gnl Fabrus VH6-1_IGHD6-25*01_IGHJ6*01	796
346	gnl Fabrus VH6-1_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	797
347	gnl Fabrus VH7-81_IGHD1-14*01_IGHJ4*01	798
348	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ2*01	799
349	gnl Fabrus VH7-81_IGHD2-21*01_IGHJ6*01	800
350	gnl Fabrus VH7-81_IGHD3-16*01_IGHJ6*01	801
351	gnl Fabrus VH7-81_IGHD4-23*01_IGHJ1*01	802
352	gnl Fabrus VH7-81_IGHD5-12*01_IGHJ6*01	803
353	gnl Fabrus VH7-81_IGHD6-25*01_IGHJ4*01	804
354	gnl Fabrus VH7-81_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	805
軽鎖		
番号	名称	配列識別番号
1	gnl Fabrus A14_IGKJ1*01	806
2	gnl Fabrus A17_IGKJ1*01	807
3	gnl Fabrus A2_IGKJ1*01	808
4	gnl Fabrus A20_IGKJ1*01	809
5	gnl Fabrus A23_IGKJ1*01	810
6	gnl Fabrus A26_IGKJ1*01	811
7	gnl Fabrus A27_IGKJ1*01	812
8	gnl Fabrus A27_IGKJ3*01	813
9	gnl Fabrus A30_IGKJ1*01	814
10	gnl Fabrus B2_IGKJ1*01	815
11	gnl Fabrus B2_IGKJ3*01	816
12	gnl Fabrus B3_IGKJ1*01	817
14	gnl Fabrus L11_IGKJ1*01	819
15	gnl Fabrus L12_IGKJ1*01	820
16	gnl Fabrus L14_IGKJ1*01	821
17	gnl Fabrus L2_IGKJ1*01	822
18	gnl Fabrus L22_IGKJ3*01	823
19	gnl Fabrus L23_IGKJ1*01	824
20	gnl Fabrus L25_IGKJ1*01	825
21	gnl Fabrus L25_IGKJ3*01	826
22	gnl Fabrus L4/18a_IGKJ1*01	827
23	gnl Fabrus L5_IGKJ1*01	828

10

20

30

40

24	gnl Fabrus L6 IGKJ1*01	829
25	gnl Fabrus L8 IGKJ1*01	830
26	gnl Fabrus L9 IGKJ2*01	831
27	gnl Fabrus O1 IGKJ1*01	832
28	gnl Fabrus O12 IGKJ1*01	833
29	gnl Fabrus O18 IGKJ1*01	834
31	gnl Fabrus V1-11 IGLJ2*01	836
32	gnl Fabrus V1-13 IGLJ5*01	837
33	gnl Fabrus V1-16 IGLJ6*01	838
34	gnl Fabrus V1-18 IGLJ2*01	839
35	gnl Fabrus V1-2 IGLJ7*01	840
36	gnl Fabrus V1-20 IGLJ6*01	841
37	gnl Fabrus V1-3 IGLJ1*01	842
38	gnl Fabrus V1-4 IGLJ4*01	843
39	gnl Fabrus V1-5 IGLJ2*01	844
40	gnl Fabrus V1-7 IGLJ1*01	845
41	gnl Fabrus V1-9 IGLJ6*01	846
42	gnl Fabrus V2-1 IGLJ6*01	847
43	gnl Fabrus V2-11 IGLJ7*01	848
44	gnl Fabrus V2-13 IGLJ2*01	849
45	gnl Fabrus V2-14 IGLJ4*01	850
46	gnl Fabrus V2-15 IGLJ7*01	851
47	gnl Fabrus V2-17 IGLJ2*01	852
48	gnl Fabrus V2-19 IGLJ4*01	853
49	gnl Fabrus V2-6 IGLJ4*01	854
50	gnl Fabrus V2-7 IGLJ2*01	855
51	gnl Fabrus V2-7 IGLJ7*01	856
52	gnl Fabrus V2-8 IGLJ6*01	857
53	gnl Fabrus V3-2 IGLJ4*01	858
54	gnl Fabrus V3-3 IGLJ7*01	859
55	gnl Fabrus V3-4 IGLJ1*01	860
56	gnl Fabrus V4-1 IGLJ4*01	861
57	gnl Fabrus V4-2 IGLJ4*01	862
58	gnl Fabrus V4-3 IGLJ4*01	863
59	gnl Fabrus V4-4 IGLJ5*01	864
60	gnl Fabrus V4-6 IGLJ4*01	865
61	gnl Fabrus V5-4 IGLJ2*01	866
62	gnl Fabrus V5-6 IGLJ1*01	867

【0734】

実施例7

異なるリーダー配列によるFab分泌の比較

【0735】

この例において、コードされるFabの発現において異なるリーダー配列の影響を評価した。適切に折り畳まれたタンパク質を確実にするため、ジスルフィド結合は、酸化環境で形成する必要がある。従って、Sec、SRP及びTATなどの経路を用いることにより、Fabタンパク質をペリプラズムに移動する必要がある。SRP経路は、あらゆるタンパク質の折り畳み不全を必要としない。SRPリーダー配列を表23で示す。

【0736】

【表23】

表23 SRP リーダー配列		
名称	配列識別番号	配列
DsbA	5	MKKIWLALAGLVLAFSASA
SfmC	6	MMTKIKLLMLIIFYLIISASAA
TolB	7	MKQALRVAFGLILWASVLHA
TorT	8	MRVLLFLLLSLRMLPAFS

【0737】

プラスミドA（配列識別番号：1）及びプラスミドC（配列識別番号：3）を修飾し、D

10

20

30

40

50

s b A リーダー配列（配列識別番号：5）又は変異 D s b A リーダー配列（配列識別番号：965）のいずれか、及びリボソーム結合部位（RBS）変異を含有した。RBS 変異を含む3つの順方向のプライマー及び D s b A（配列識別番号：966－968で示す）のN-末端に対応する配列並びに D s b A 又は変異 D s b A（配列識別番号：969－970で示す）のいずれかのC-末端に対応する2つの逆方向プライマーを使用し、オーバーラップPCRを行った。前記PCRは、6つの異なるリーダー配列をもたらした（表24）。次いで、これらのリーダー配列は、開始コドンでATGの上流EcoRI部位とNcoI部位の間でプラスミドA及びプラスミドCに挿入された。RBS 変異を伴う D s b A リーダー配列を含むプラスミドA及びプラスミドCは、配列識別番号：1015－1017及び1021－1023でそれぞれ示される。RBS 変異を伴う変異 D s b A リーダー配列を含むプラスミドA及びCは、配列識別番号：1018－1020及び1024－1026でそれぞれ示される。

【0738】

【表24】

表 24 RBS 変異を伴う DsbA 及び変異 DsbA リーダー配列		
名称	リーダー配列	配列識別番号
DS1	GAATTCTAAGGAGGTTTCACCATGAAAAAGATTGGCTGGCGCTGGCTGGTTAGTTTACGTTTAGC GCC ATG G	971
DS2	GAATTCTAAGGAGTATTCACCATGAAAAAGATTGGCTGGCGCTGGCTGGTTAGTTTACGTTTAGC GCC ATG G	972
DS3	GAATTCTTAGGATTATTCACCATGAAAAAGATTGGCTGGCGCTGGCTGGTTAGTTTACGTTTAGC GCC ATG G	973
DM1	GAATTCTAAGGAGGTTTCACCATGAAAAAGATTGGCTGGCGCTGGCTGGTTAGTTTACGTTTAGCGCATCG GCG GCC ATG GCA	974
DM2	GAATTCTAAGGAGTATTCACCATGAAAAAGATTGGCTGGCGCTGGCTGGTTAGTTTACGTTTAGCGCATCG GCG GCC ATG GCA	975
DM3	GAATTCTTAGGATTATTCACCATGAAAAAGATTGGCTGGCGCTGGCTGGTTAGTTTACGTTTAGCGCATCG GCG GCC ATG GCA	976

【0739】

F a b 抗体の発現における異なるリーダー配列の影響を評価するため、リツキサンの発現を評価した。リツキサン重鎖（配列識別番号：453）は、それぞれのプラスミドAベクターで存在するC_H配列にインフレームでクローン化され、リツキサン軽鎖（配列識別番号：835）は、それぞれのプラスミドCベクターで存在するC_K配列にインフレームでクローン化された。つまり、V_H及びV_K鎖は、NheI及びNcoIで（重鎖DNAに対し）又はNcoI及びBsiWI（軽鎖DNAに対し）とのプラスミドの消化、続いてライゲーションにより、プラスミドA及びCベクターにクローン化された（STIIリーダー配列、D s b A リーダー配列又は変異 D s b A リーダー配列を含む）。重鎖及び軽鎖をコードするプラスミドは、以下の実施例8に記載どおり、LMG194細胞に同時形質転換し、0.4%グルコース及び0.008%アラビノースの存在下で、TB培地（Terrific Broth）において、20℃で36時間成長させた。発現されたF a b をBugbuster▲R▼（Novagen）を使用して全細胞から抽出し、Ni²⁺親和性カラム（EMD）を使用して精製し、SDS-PAGEで分析し、続いてウェスタンブロットで行った。結果は、誘導物質の不在下で、皆無かそれに近いタンパク質の発現を示す。誘導において、D s b A リーダー配列の支配下で、F a b の発現は（3つの各RBS 変異に対し）、STIIリーダー配列の支配下の発現と同等であった。変異 D s b A は、より低い発現をもたらした。D s b A リーダー配列の様々なRBS 変異において、発現に著しい相違はなかった。

【0740】

実施例8

合成された可変重鎖及び軽鎖のクローニング及び同時形質転換

【0741】

この例では、重鎖又は軽鎖DNAをそれら各々のプラスミドにクローニングし、続いて同時形質転換及びタンパク質の成長／精製により、Fabライブラリーを生成した。実施例6に記載どおり、配列編集ソフトウェアから生成されるDNA分子の合成後、DNA分子は、同時形質転換及び組合わせFabの発現に対し、必要に応じて、定常重鎖又は軽鎖を含むプラスミドへクローン化された。プラスミドA（配列識別番号：1）及びプラスミドD（配列識別番号：2）は、重鎖定常領域配列を含む。プラスミドC（配列識別番号：3）は、カップ軽鎖定常領域配列を含み、プラスミドE（配列識別番号：4）は、ラムダ軽鎖定常領域配列を含む。

【0742】

可変重鎖をコードする合成の組換え核酸は、HheI及びNcoIで消化され、標準分子技術を用いてStIIリーダー配列のプラスミドAに結合された。可変カップ軽鎖をコードする合成の組換え核酸は、NcoI及びBsiWIで消化され、可変ラムダ鎖をコードする合成の組換え核酸は、NcoI及びAvrIIで消化され、標準分子生物学技術を用いるStIIリーダー配列で、プラスミドC又はプラスミドEにそれぞれ結合された。

【0743】

可変重鎖及び軽鎖の様々な組合せを各々含む、プラスミドA及びプラスミドC又はプラスミドEのいずれか1つを大腸菌に同時形質転換した。重鎖及び軽鎖の全組合せに対し、その過程を繰り返した。つまり、プラスミドA（Fab重鎖をコードする）及びプラスミドC又はプラスミドE（Fab軽鎖をコードする）は、最終濃度1ng/μlまでのTE緩衝液中で別々に再懸濁された。1μLの重鎖プラスミド及び1μLの軽鎖プラスミドをPCR管又はPCRプレートで混合し、20μLの氷冷LMG194コンピテント細胞と混合した。形質転換反応は、水上にて10分間インキュベートし、続いて42℃で45秒間、予熱されたPCRブロックで熱ショックを行った。次いで、前記の管は、氷上で更に2分間静置し、続いて200μLのSOC培地を添加した。細胞は、37℃で1.5時間、回復させた。100μLアリコートの形質転換培養物を使用して、0.4%（w/v）グリコース、17μg/mLカナマイシン（Sigma Aldrich）及び34μg/mLクロラムフェニコール（Sigma Aldrich）を含む0.9mLのLB（Luria-Bertani培地）に植菌した。培養物は、30℃にて、20時間激しく振盪して成長させた。形質転換培養物が成長し、実施例9に記載どおり、PiccoloTMシステムを用いて精製した

【0744】

実施例9

Fabライブラリーのハイスループット成長及び精製

【0745】

この例において、Fabライブラリーは、ハイスループット技術を使用して生成及び精製される。実施例8に記載どおり、対を成す重鎖（プラスミドA）及び軽鎖（プラスミドC又はE）のハイスループット形質転換を実行するが、96ウェルPCRプレートを個々のPCR管の代わりに使用したことは除く。転換後、細胞は、通気性のあるテープで覆った深底2mLウェルの96ウェル（VWR）ブロックで一晩成長させた。一晩経過した培養物は、PiccoloTMで植菌するため直接的に使用した（Wollerton et al. (2006) JALA, 11:291-303）。

【0746】

抗体Fabフラグメントのハイスループットで、並行の発現及び精製は、PiccoloTM（The Automation Partnership（TAP））を使用して行われ、それはタンパク質の発現及び精製を自動化する。PiccoloTMに対する発現及び生成パラメータは、Run Composerソフトウェア（TAP）を使用して準備した。「変形ファイル」は、種培養プレートの各クローンの位置をマッピングして作成した。これは、Run Composerソフトウェアに提出され、基本的な機械設定は以下のとおりに行われた：誘導前のインキュベータを30℃で設定、発現インキュベ

タ1を16℃で設定、遠心分離機を6℃及び5000xgで設定、TB(Terrific Broth、1リットルにつき12gトリプトン、24g酵母エキス、9.4gリン酸カリウム(二塩基)、及び2.2gリン酸カリウム(一塩基))、50μg/mLカナマイシン(Sigma Aldrich)、35μg/mLクロラムフェニコール(Sigma Aldrich)、0.4%(w/v)グルコース(Sigma Aldrich)及び0.015%(v/v)消泡剤204(Sigma Aldrich)で準備された培地ポンプ1(EMD Biosciences、カタログ番号71754)、0.2%(w/v)アラビノース(EMD Biosciences)で準備されたインデューサポンプ1、インキュベータのガス発生速度を51%酸素、0.1mL植菌容量を2秒に設定、誘導統計平均を異常値なしで設定(3つの最高及び3つの最低の値を排除した後決定されるブロック平均OD₆₀₀など)、培養槽ブロック(CVB)の誘導前遅延を1時間20分に設定し、及び発現インキュベータ順化を30分に設定する。

10

【0747】

種培養物を準備し、製造業者が定めるとおり、必要な実験機器とともにPiccoloTM中に装填した：24ウェル培養槽ブロック(CVB、The Automation Partnership)、24ウェルフィルタ・プレート(The Automation Partnership)、24ウェル出力プレート(Seahorse Bioscience)及びピペットチップボックス(MBP)。上記で説明されたとおり補充されたTB培地、アラビノース誘発物質及び関連ポンプを無菌状態で準備し、機械に取り付けられた。遠心分離機の釣り合いおもりを設定し、遠心分離機内に入れた。最後に、精製試薬を調製し、システムポンプに取り付けた(以下に記載どおり、溶解緩衝液、レジ

20

ン、洗浄緩衝液及び溶出緩衝液)。これが完成すると、機械を始動させ、工程を開始した。

【0748】

植菌をする前に、接種菌を24ウェルCVBの特定のウェルにマップし、以下の表25で説明されたとおり、発現及び誘導条件を設定した。CVBの各ウェルは、播種プレートから植菌する前に、上記で説明されたとおり補充される10mLのTB培地で充填した。各CVBのそれぞれのウェルを0.1mL種培養物で植菌し、次いで保管カルーセルに戻し、予定される誘導前のインキュベーションが可能になるのを待つ。誘導前のインキュベーションを開始するため、一旦CVBを待ち行列に入れると、それは保管カルーセルから移動させ、通気アセンブリに結合して(攪拌、しっかりと密封、及び酸素/空気の制御された管理方法を提供する)、次いで誘導前のインキュベータに入れた。インキュベーションの開始時にOD₆₀₀を読み取り、その後、約30分ごとに読み取る。ピッコロ操作制御ソフトウェアが、OD₆₀₀の測定値を監視し、各CVBが1.0のOD₆₀₀設定点に達するときを予測する。CVBがOD₆₀₀設定点に達する約30分前、アセンブリを発現インキュベータに移動して、望ましい発現温度に釣り合わせ、次いでCVBの培養物は、表25で示される既定容量のアラビノースを添加することで誘導された。細胞の成長は、誘導後30分ごとにOD₆₀₀を測定し、インキュベーションの合計時間に対して吸光度の測定値を示すデータをプロットすることによって監視された。表25からの6つのCVB発現/精製スキームを分析した。CVB01からCVB04は、約1700分後に最大約2.0となったOD₆₀₀と同様のパターンを示した。これらのプレートにおいて、プレートの個々の各ウェルにおけるFab培養物の成長は、CVB03及びCVB04の条件で観察される成長速度/ウェルの若干大きな変動性と同様である。CVB05及びCVB06は、OD₆₀₀が前回の分析時点において依然と上昇しており、すなわち誘導後の合計インキュベーション時間は2300分で、より遅い成長を見せた。Fab培養物の成長は、各プレートのウェル間で変わり、ウェル間の最大OD₆₀₀は、OD₆₀₀=1.0からOD₆₀₀=1.6-1.8まで変化した。

30

40

【0749】

【表 25】

表 25：様々な条件下における CVB プレートの成長曲線						
培養槽 ブロック	96 ウェルプレート の接種菌ウェル	確立後の冷却 インキュベ ーション	誘導前インキュ ベーション	誘導時間	発現条件	誘導条件

表 25：様々な条件下における CVB プレートの成長曲線						
CVB01	A1,3,5,7,9,11 B1,3,5,7,9,11 C1,3,5,7,9,11 D1,3,5,7,9,11	41 分 47 秒	7 時間 56 分 30° C にて	509 分	30 時間 16° C にて	OD=2 にて 0.008%(w/v)ア ラビノース
CVB02	A1,3,5,7,9,11 B1,3,5,7,9,11 C1,3,5,7,9,11 D1,3,5,7,9,11	4 時間 26 分 25 s	7 時間 40 分 @ 30° C	492 分	36 時間 @ 16° C	OD=2 にて 0.008%(w/v)ア ラビノース
CVB03	E1,3,5,7,9,11 F1,3,5,7,9,11 G1,3,5,7,9,11 H1,3,5,7,9,11	1 時間 45 分 40 s	8 時間 11 分 @ 30° C	525 分	30 時間 @ 16° C	OD=2 にて 0.008%(w/v)ア ラビノース
CVB04	E1,3,5,7,9,11 F1,3,5,7,9,11 G1,3,5,7,9,11 H1,3,5,7,9,11	5 時間 31 分 34 s	8 時間 12 分 @ 30° C	525 分	36 時間 @ 16° C	OD=2 にて 0.008%(w/v)ア ラビノース
CVB05	E2,4,6,8,10,12 F2,4,6,8,10,12 G2,4,6,8,10,12 H2,4,6,8,10,12	3 時間 11 分 23 s	8 時間 18 分 @ 30° C	532 分	30 時間 @ 16° C	OD=2 にて 0.008%(w/v)ア ラビノース
CVB06	E2,4,6,8,10,12 F2,4,6,8,10,12 G2,4,6,8,10,12 H2,4,6,8,10,12	6 時間 46 分 46 s	8 時間 35 分 @ 30° C	549 分	36 時間 @ 16° C	OD=2 にて 0.008%(w/v)ア ラビノース

【0750】

培養物のインキュベーション及び培養物の増殖誘導に続いて、細胞を回収し、F a b の精製に対し溶解した。自動化された発現及び全溶媒精製の「ライフサイクル」精製を使用し、発現された F a b タンパク質の精製に対して P i c c o l o ^{T M} を用いた。調節された発現の後、溶解前に、保管カルーセルにおいて、C V B を 6 °C で 30 分間冷却した。C V B は、液体処理ベッドに移動させ、溶解緩衝液（1：1000 L y s o n a s e（E M D B i o s c i e n c e s）と 2.5 mL の P o p C u l t u r e）を混合しながら各ウェルに添加した。溶解は、10 分間継続し、次いで C V B を 5000 x g で 10 分間、細胞残屑のペレットに速心分離した。遠心分離の間、フィルタ・プレートをフィルタ・ベッドに置き、レジンを（2 mL の N i 充填された H i s - B i n d レジン（E M D B i o s c i e n c e s）の 50 % スラリー）を各ウェルへ添加した。可溶性の溶解物が、レジンを含むフィルタ・プレートにおける対応のウェルへ添加し、流し捨てる前に 10 分間結合させた。洗浄緩衝液（12 mL の洗浄緩衝液（50 mM リン酸ナトリウム、300 mM

N a C l、30 mM イミダゾール、pH 8.0）を二段階で各ウェルに加え、流して捨てた。最後に、出力プレートをフィルタベッドのフィルタプレート下に置き、I M A C 溶出緩衝液（50 mM リン酸ナトリウム、300 mM N a C l、500 mM イミダゾール）を二段階で出力プレート中に流して添加した。前記出力プレートを他の全ての実験器具と管理カルーセルに戻した。この過程が消化工程で各 C V B に対し完了すると、機械を取り外した

【0751】

同様の P i c c o l o ^{T M} を使用して、同じクローンとの工程が発現のインキュベーション温度、アラビノースの誘発物質の濃度及び発現の時間の最適化を可能にさせた。誘導前の試料が 30 °C でインキュベートされる二段階温度のインキュベーションを用いることで

、広範囲で最適の結果が得られた。誘導に続いて、タンパク質の発現を20℃で行った。最適な発現収率は、0.032%アラビノース誘発物質の使用、続いて45時間の発現で得られた。

【0752】

例10

Fab抗体の直交二次純化

PiccoloTMプロセス後生じられた部分的に純粋なFabを快速にもっと純化させるために、純化の直交方法が開発されました。Fabは前の例9に説明されたようにPiccoloTM機械により発見し、純化されました。PiccoloTM純化から取得されたFabサンプルごとに約1.8mLのIMAC溶出物は、製造者プロトコールに従って、Aktapure純化装置（GEヘルスケア）及びA-905オートサンプラー（GEヘルスケア）により4℃で1mLのHiTrap蛋白質Gカラムの上にもっと純化されました。この蛋白質サンプルは深型ウェルの96ウェル・ブロック（VWR）に移転されました。後者は、蒸発防止のために、アルミニウム・ホイル・テープで覆われました。オートサンプラーは多段注入（典型として、サンプルごとに450μLの注入四回）のためにHiTrap蛋白質Gカラムの上に設置されました。それから、このカラムは2カラム容積の50mMのリン酸ソーダpH7.2及び150mMのNaClで洗われました。Fabは六カラム容積の100mMグリシンpH2.8で溶出されました。溶出ピーク部分（約0.8mL）は深型ウェルの96ウェル・プレート・ブロックの中に収集されました。溶出された蛋白質は直ちに飽和二塩基性リン酸ソーダpH9.0により中和されました。蛋白質濃度は、分子動力プレートリーダーの上のA280における吸収率の測定により測定され、対応するFabの消散係数から計算されました。消散係数は、Fab重鎖と軽鎖におけるチロシン+トリプトファン+フェニルアラニンの総数に基づいて計算されました。PiccoloTMシステムを利用する以下の純化において発見された蛋白質は一般に20%以下の純度であります。蛋白質Gによる直交純化の後、Fab純度はSDS-PAGEが示したように95%以上の純度であります。

【0753】

表17は、Piccoloにより生じられてから二次純化によりもっと純化されたFab抗体を表示します。

Fab抗体のアミノ酸配列は、配列同一性番号1475-1826のいずれかにおいて表示された可変重鎖配列、及び配列同一性番号1827-1838、1840-1855、1857-188において表示された可変軽鎖配列を含む配列に対応します。重鎖及び軽鎖Fabライブラリーメンバーの配列はプラスミドA、C、Eに包括された不変地域をも含みます。

【0754】

例11

リンパ球細胞死亡測定

抗体ライブラリーからの独特なFabを確認するために、測定を通して希望の機能、特性又は活性を評価することができます。蛋白質機能測定の例として、架橋抗CD20Fab（配列同一性番号453において表示された重鎖及び配列同一性番号835において表示された軽鎖）は、細胞を基礎にした測定を通して、リンパ腫の細胞死亡を引き起こす能力をテストされました。抗CD20Fabは抗CD20カップ軽鎖のさまざまな部分を識別する等しいモル濃度の多クローン性抗人カップ軽鎖抗体を添加することにより、架橋されました。

【0755】

細胞死亡はApoptosis同質カスパーゼ-3/7測定（プロメガ）を通して確定されました。ラモスBリンパ球細胞は、10%FBS（ウシ胎児血清）及びP-S（ペニシリン+ストレプトマイシン）を含むRPMI1640媒介において育てられ、クリアな96ウェル・プレート（ウェルごとにコスター3595、コーニング、2.5x10⁴細胞）の中に配置されました。ジャーカットTリンパ球細胞、10%FBS及びP-Sを含む

RPMI 1640において育てられ、クリアな96ウェル・プレート（ウェルごとにコスター3595、コーニング、2.5 x 10⁴細胞）の中に配置されました。架橋抗CD20 Fabは、0、25、50、100及び200 nMの濃度で、人カッパ軽鎖に反する同じ濃度の多クローン性抗体（シグマ）と一緒に、それぞれのウェルに添加されました。抗Fas単クローン性抗体（20-100 ng/ml）又はスタウロスポリン（1.0 μM）は、正の制御のために添加されましたが、Fabは負の制御として使用されました。同じ容積のApo-ONEカスパーセ3/7試薬（ロードミン110、bis-（N-CBZ-L-アスパルチル-L-グルタミ-L-バリル-L-アスパラギン酸アミド、Z-DEVD-R110）は添加されましたが、プレートは室温で一時間培養されました。ロードミン110の存在は485 nm励起/521 nm放出で蛍光プレートリーダーにおける蛍光性を測定することにより検出されました。細胞死亡率の向上は以下の方程式により計算されました。

$$100 \times [(Fab \text{ 用 蛍光性}) - (\text{背景用 蛍光性})] / (\text{背景用 蛍光性})$$

【0756】

例12

エリスロポエチン結合Fabライブラリー

【0757】

「幼稚な」ライブラリのかわりに、指図されたFabライブラリーは既知の標的に構築されました。この例において、指図されたFabライブラリーは構築されました。その中に、16アミノ酸エリスロポエチン・ペプチド（EPO）は抗体のさまざまなCDRに挿入されて、組み合わせEPO（EPOR）の活性化を引き起こしたFabを確定します。CDRにおいて発生したアミノ酸残留分の数量に変化がある（表26をご参考に）ので、大きな挿入物はEPOペプチドの挿入のために選ばれました。これらのCDRはCDR-H2、CDR-H3、CDR-L1及びCDR-L3を包括します。

【0758】

【表26】

表 26 : CDR のアミノ酸長さ		
	重鎖	軽鎖
CDR1	10-12	10-17
CDR2	16-19	7
CDR3	3-25	7-11

ペプチド挿入物の配向を無作為に抽出してペプチドの活性表面を暴露するために、ほかの二つのアミノ酸残留分（プロリン又はグリシン）はEPOペプチドのN終点及びC終点に加えられ、それぞれのペプチドを十六産出しました（配列同一性番号874-889）。重鎖VH3-23（配列同一性番号869）及び軽鎖 A17（配列同一性番号871）を含むFabはEPOペプチド・ライブラリーの母抗体として働きました。BsaI制限部位はEPOペプチドの核酸配列及び重鎖と軽鎖可変地域の核酸配列へ導入されて、EPOペプチドをそれぞれのCDRにコード化するDNAのクローニングを可能にしました。重鎖VH3-23 DNAは組替えられて、CDR2でBsaI部位を含むVH3-23 B（配列同一性番号：896）及びCDR3でBsaI部位を含むVH3-23 R（配列同一性番号：913）を作りました。軽鎖A17 DNAは組替えられて、CDR1でBsaI部位を含むA17 P（配列同一性番号：872）及びCDR3でBsaI部位を含むA17 Q（配列同一性番号：873）を作りました。EPOペプチドをコード化する十六のさまざまなジーンは、それぞれの重鎖（CDR2とCDR3）又は軽鎖（CDR1とCDR3）配列へクローンされましたが、結果として生じられたFabは例9に説明されたように発見し、純化されました。表27はFabを含む結果の64EPOをリストします。

【0759】

【表 27】

表 27. Fab ライブラリーを含む EPO ペプチド			
重鎖		軽鎖	
名称	番号	名称	番号
H2-EP14 (VH3-23B)	897	A17	871
H2-EP18 (VH3-23B)	898	A17	871
H2-EP19 (VH3-23B)	899	A17	871
H2-EP20 (VH3-23B)	900	A17	871
H2-EP21 (VH3-23B)	901	A17	871
H2-EP22 (VH3-23B)	902	A17	871
H2-EP23 (VH3-23B)	903	A17	871
H2-EP24 (VH3-23B)	904	A17	871
H2-EP25 (VH3-23B)	905	A17	871
H2-EP26 (VH3-23B)	906	A17	871
H2-EP27 (VH3-23B)	907	A17	871
H2-EP28 (VH3-23B)	908	A17	871
H2-EP29 (VH3-23B)	909	A17	871
H2-EP30 (VH3-23B)	910	A17	871
H2-EP31 (VH3-23B)	911	A17	871
H2-EP32 (VH3-23B)	912	A17	871
H3-EP14 (VH3-23R)	914	A17	871
H3-EP18 (VH3-23R)	915	A17	871
H3-EP19 (VH3-23R)	916	A17	871
H3-EP20 (VH3-23R)	917	A17	871
H3-EP21 (VH3-23R)	918	A17	871
H3-EP22 (VH3-23R)	919	A17	871
H3-EP23 (VH3-23R)	920	A17	871
H3-EP24 (VH3-23R)	921	A17	871
H3-EP25 (VH3-23R)	922	A17	871
H3-EP26 (VH3-23R)	923	A17	871

10

20

H3-EP27 (VH3-23R)	924	A17	871
H3-EP28 (VH3-23R)	925	A17	871
H3-EP29 (VH3-23R)	926	A17	871
H3-EP30 (VH3-23R)	927	A17	871
H3-EP31 (VH3-23R)	928	A17	871
H3-EP32 (VH3-23R)	929	A17	871
VH3-23	869	L1-EP14 (A17P)	930
VH3-23	869	L1-EP18 (A17P)	931
VH3-23	869	L1-EP19 (A17P)	932
VH3-23	869	L1-EP20 (A17P)	933
VH3-23	869	L1-EP21 (A17P)	934
VH3-23	869	L1-EP22 (A17P)	935
VH3-23	869	L1-EP23 (A17P)	936
VH3-23	869	L1-EP24 (A17P)	937
VH3-23	869	L1-EP25 (A17P)	938
VH3-23	869	L1-EP26 (A17P)	939
VH3-23	869	L1-EP27 (A17P)	940
VH3-23	869	L1-EP28 (A17P)	941
VH3-23	869	L1-EP29 (A17P)	942
VH3-23	869	L1-EP30 (A17P)	943
VH3-23	869	L1-EP31 (A17P)	944
VH3-23	869	L1-EP32 (A17P)	945
VH3-23	869	L3-EP14 (A17Q)	946
VH3-23	869	L3-EP18 (A17Q)	947
VH3-23	869	L3-EP19 (A17Q)	948
VH3-23	869	L3-EP20 (A17Q)	949
VH3-23	869	L3-EP21 (A17Q)	950
VH3-23	869	L3-EP22 (A17Q)	951
VH3-23	869	L3-EP23 (A17Q)	952
VH3-23	869	L3-EP24 (A17Q)	953
VH3-23	869	L3-EP25 (A17Q)	954
VH3-23	869	L3-EP26 (A17Q)	955
VH3-23	869	L3-EP27 (A17Q)	956
VH3-23	869	L3-EP28 (A17Q)	957
VH3-23	869	L3-EP29 (A17Q)	958
VH3-23	869	L3-EP30 (A17Q)	959
VH3-23	869	L3-EP31 (A17Q)	960
VH3-23	869	L3-EP32 (A17Q)	961

【0760】

EPOレセプター（EPO R配列同一性番号962）の活性化を調節するFabを確定する選り分けはEPO Rをコード化したC dnaで安定に形質移入されたBa F 3細胞において行われました。

【0761】

a. MTT細胞増殖測定

【0762】

MTT（3- [4, 5-dimethylthiazol-2-yl] 2, 5-diphenyl tetrazolium bromide）のテトラゾリウム環は生細胞のミトコンドリア酸脱水素酵素により切り裂かれて、水溶液に不溶解の紫MTTホルマザン結晶を生じますが、酸化イソプロパノールに溶解されることができます。Ba F 3/Epo R細胞（ $5 \times 10^3 - 5 \times 10^5$ ）はEpo Fabがある場合及びない場合に、二日か培養されました。MTT溶液（培養容積の10%）は細胞に加えられ、CO₂培養器に37°C 3-4時間培養されました。イソプロパノールにおける0.1N HClと等しい容積は加えられました。吸収率は570nmで測量されましたが、細胞数は標準曲線に基づいて計算されました。

【0763】

b. ルシフェラーゼレポーター測定

【0764】

E P O Rの活性化はS T A T 5転写因子の活性化を引き起こしましたが、後者は引き続いてc-myc、bcl-2、pim-1及びcyclin-Dを包括する遺伝子転写を引き起こしました。転写は、上述の遺伝子のいずれのプロモーターをレポーター遺伝子とリンクすることにより検出されることができ、これによりレポーター・プラスミドを作ります。二つのレポータープラスミドは作り出され、E P O Rの活性化を評価します。初めのレポーター・プラスミドは、鼠サイクリン-Dプロモーター（配列同一性番号963）をpGL4.70におけるルシフェラーゼ・遺伝子の5'端に置くことにより構造されました。簡単に言えば、pGL4.70は制限酵素pGL4.70及びHindIIIと消化されましたが、サイクリンDプロモーターは標準分子生物プロトコールによりプラスミドの塩基28-66の間に挿入されました。

10

【0765】

E P O Rを活性化することができるE P O F a bはS T A T 5の活性化を引き起こし、それでサイクリン-Dプロモーターを活性化し、ルシフェラーゼ・遺伝子の誘導と発見を引き起こしました。その故、第二レポーター・プラスミドはpGL4.23ベクター（プロメガ、配列同一性番号1998）を通してS T A T 5のために作られました。このベクターは、プロモーターなき反応要素の活性化が発見を駆動することを許すルシフェラーゼのために翻訳開始部位の5'端で最小プロモーターを含みます。S T A T 5結合（配列同一性番号964）のためのDNA元素の六回の繰り返しは最小プロモーターの上流に直接にクローン去れました。簡単に言えば、pGL4.23は制限酵素NheI及びHindIIIと消化されましたが、S T A T 5のDNA元素繰り返しは標準分子生物プロトコールによりプラスミドの塩基28-66の間に挿入されました。

20

【0766】

E P O Rを活性化することができるE P O F a bはS T A T 5の活性化及びルシフェラーゼ・遺伝子の直接発見を引き起こします。前にE P O Rをコード化するC d n aにより形質移入されたB a F 3細胞は以上のレポーター・プラスミドの一つにより一時的に形質移入されました。結果の細胞はE P O F a bがある場合及びない場合に培養されます。ルシフェラーゼ基質を含む等しい容積の溶解緩衝液は細胞培養に加えられます。相対ルミネッセンスは基質と5分間培養した後、ルミノメーターにより10秒間測定されました。

30

【0767】

例13

電子化学ルミネッセンス結合測定

【0768】

この例には、電子化学ルミネッセンス（ECL）結合測定は九つの違う抗体（人上皮成長因子2レセプター（ErbB2）、上皮成長因子レセプター（EGFR）、肝細胞成長因子レセプター（HGF R/c-Met）、ノッチ-1、CD44、インスリン様成長因子-1溶解可レセプター（IGF-1 sR）、P-カドヘリン、糖蛋白質レセプター（Epo R）及びデルタ様蛋白質4（DLL）を包括します）の一つと結合することができる抗体のために960メンバーFabライブラリーをえり分けます。ECL測定において、抗原-抗体の相互作用は、ルテニウムt r i - b i s p y r i d i n e - (4-methysulfone) (Ru(bpy)₂²⁺と標識された検出抗体の添加により検出されます。電流を使用する時、Ru(bpy)₂²⁺標識は共反応剤がある場合に酸化還元循環を受けますが、光が放出されます。シグナルはRu(bpy)₂²⁺標識が電極の近くにある時にしか生じられなく、洗浄のニーズを除きます。検出された光強度は獲得された蛋白質の量と比例します。

40

【0769】

組み換え人蛋白質はR&Dシステムから取得され、以下のものを包括します。r人ErbB2/Fcキメラ、CF(Cat# 1129-ER)；r人EGFR/Fcキメラ、

50

CF (Cat # 344-ER) ; r人HGF R/c-MET/Fcキメラ、CF (Cat # 358-MT/CF) ; r人ノッチ-1/Fcキメラ、CF (Cat # 3647-TK) ; r人CD44/Fcキメラ、CF (Cat # 3660-CD) ; r人IGF-1 sR, (IGF-1 sR)、CF (Cat # 391-GR) ; r人P-カドヘリン/Fcキメラ、CF (Cat # 861-PC) ; r人エリスロポエチンR/Fcキメラ、CF (Cat # 963-ER) ; 組換え人DLL4 (Cat # 1506-D4/CF)。これらの蛋白質は各蛋白質 (60 µg/mL抗原) の50ナノリットルを96ウェル・マルチスポット10ハイバインド・プレートの表面に配置することにより、10プレートの各ウェルの上に固定されました。スポット10は制御子として空白の状態に残りました。

10

【0770】

トリス緩衝塩水Tween (TBS T) における1%ウシ血清アルブミンの150 µl等分は各ウェルに加えられ、20 °Cで30分間培養されることができました。あとで、洗浄とタップ乾燥化により残留溶液を徹底に取り除きました。それでは、1%BSA TBS Tの12.5 µl等分は各ウェルに加えられたあと、純化されたFabの12.5 µl等分を加えました。このプレートは封じられ、20 °Cで一時間振られながら培養されました。

【0771】

検出抗体は、製造者指示に従って個々に山羊抗人カッパ軽鎖ポリクローン抗体 (K3502-1MG, シグマ・アルドリッチ) 及び山羊抗人ラムダ軽鎖ポリクローン抗体 (L1645-1ML, シグマ・アルドリッチ) をルテニウム (II) トリス・ビピリジン- (4-methyl sulfone) -N-hydroxysuccinimide (SULFO-TAG NHS-エステル、中尺度発見) と接合することにより、準備されました。25でのTAG検出抗体は各ウェルに加えられ、20 °Cで一時間振られながら培養されることができました。最後には、15 µlのリード緩衝溶液Pと界面活性剤 (Cat # R92PC-1、中尺度発見) は各ウェルに加えられました。電子化学ルミネッセンスはセクターSector Imager 2400 (中尺度発見) により測られました。データは各ウェルの空白に対する抗原用の各ECLシグナルを比べることにより分析されました。空白比率が4又はその以上であるシグナルは「ヒット」Fabだと思われました。

20

【0772】

それぞれ96の違うFabを含む十個のプレートはECL測定によりえり分けられました。初期選り分けの結果は以下の表28-28Bにおいて表示されました。以下の表28は初期ECL選り分けにおいて「ヒット」だと確認された6のFab (重鎖及び軽鎖) をリストします。「ヒット」はシグナル対空白比率が4以上であるFab抗体でありました。組換え人デルタ様蛋白質4 (DLL4) と結合する三つのFabは確認されました。一つのFabは組換え人上皮成長因子2 (Erbb2) と結合すると確認され、もう一つのFabは組換え人エリスロポエチン・レセプター (EpoR) と結合すると確認されました。残った一つのFabはErbb2及びEpoRと結合すると確認されました。単一Fab濃度での初期MSD測定の結果は以下の表28Bにおいて表示されます。表28Bは6Fab (Fab番号は表28において確認された各Fabと対応します)、Fab濃度、9組換え人標的/蛋白質抗原、及び既知のFab濃度での初期MSD測定選り分けからのECLシグナルをリストします。

30

40

【0773】

初期ECL選り分けからの「ヒット」を確認するために、Fab濃度による滴定は行われて、Fab抗原の結合親和性を確定しました。測定過程は上述と同じであります。ただし、Fab抗体の濃度はウェルにより0.1 nMから2.4 µMまで変化します。データは以下の表29-34において表示されます。データはMicrosoft Excelにより図式で表示されましたが、結合親和性は50%結合シグナルから推定されました。表示された通り、結合親和性は測定による可能であります (例16をご参考に)。

【0774】

50

結果によれば、Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01 & L6_IGKJ1*01は低めなナノモル範囲に10nM又はその以下で特に高い親和性を持つ人DLL4と結合しますが、Fab VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01 & V3-4_IGLJ1*01及びVH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01 & V4-3_IGLJ4*01はマイクロモルの範囲に人DLL4と結合します。これらの三つのFabが違う重鎖及び軽鎖を含みますから、結果によれば、抗体により識別されたDLL4の上における結合エピトープは違うようになる可能性があります。

【0775】

それに加えて、結果によれば、Fab VH4-31_IGHD1-26*01_IGHJ2*01 & A27_IGKJ1*01は約100nMの濃度で人ErbB2/Fcキメラと結合しますが、Fab VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01 & B3_IGKJ1*01は約100nMで人エリスロポエチンR/Fcキメラと結合します。一つのFabのVH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01 & B3_IGKJ1*01は人ErbB2/Fc及び人

【0776】

エリスロポエチンR/Fcキメラとの親和性を表します。このFabがキメラ蛋白質のFc地域と結合する可能性が低いであります。理由はFc核融合蛋白質である他の五つの抗原との結合は見つからなかったことにあります。

【0777】

【表28】

表 28-確認された Fab「ヒット」					
Fab 番号	標的	重鎖	番号	軽鎖	番号
1	rHuman DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01	1513	L6_IGKJ1*01	1850
2	rHuman DLL4	VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01	1803	V3-4_IGLJ1*01	1881
3	rHuman DLL4	VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01	1812	V4-3_IGLJ4*01	1884
4	rHuman ErbB2/Fc chimera	VH4-31_IGHD1-26*01_IGHJ2*01	1760	A27_IGKJ1*01	1833
5	rHuman Epo R/Fc chimera	VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	1509	B3_IGKJ1*01	1838
6	rHuman ErbB2/Fc chimera and rHuman Epo R/Fc chimera	VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	1512	B3_IGKJ1*01	1838

表 28B960Fab ライブラリー選り分けから確認された Fab「ヒット」ECL シグナル											
Fab 番号	[Fab] uM	r 人標的									
		ErbB2	EGFR	HGFR	ノッ チ-1	CD44	IGF- 1	P- cad	EPOR	DLL4	空白
1	0.14	870	823	848	614	515	663	423	693	19293	237
2	2.38	594	681	931	636	666	691	1224	834	12172	526
3	0.21	9229	815	744	949	837	763	890	1115	1069	529
4	0.23	1251	942	954	722	675	982	508	777	2808	363
5	0.74	562	652	633	980	682	593	1155	4108	1000	692
6	0.43	16499	1233	1138	1793	1497	1139	5245	12985	2538	879

【0778】

【表 29】

表 29. Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01 & L6_IGKJ1*01 の結合親和性								
Fab[nM]	2383	595.8	148.9	37.2	9.3	2.3	0.6	0.1
ErbB2/Fc	454	321	247	384	354	291	215	306
EGF R/Fc	621	403	290	228	424	289	309	311
HGF R/Fc	762	353	205	207	324	253	256	286
Notch-1/Fc	690	306	375	402	492	333	337	378

10

CD44/Fc	559	372	348	356	396	317	238	323
IGF-I sR	527	335	322	295	315	231	313	241
P-Cadherin/Fc	728	617	687	649	452	401	321	235
EPO R/Fc	658	378	373	315	306	429	337	373
DLL4	11794	17203	16253	16717	13210	3055	508	317
Blank	344	285	218	199	287	234	226	201

【0779】

【表 30】

Table 30. Binding affinity of Fab VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01 & V3-4_IGLJ1*01				
Fab[nM]	154	51	17	6
ErbB2/Fc	1593	1248	1033	873
EGF R/Fc	1398	816	805	742
HGF R/Fc	1520	1044	914	831
Notch-1/Fc	929	685	558	464
CD44/Fc	960	651	518	547
IGF-I sR	1396	1051	872	854
P-Cadherin/Fc	1733	854	542	358
EPO R/Fc	1195	750	620	548
DLL4	40392	17025	7158	1946
Blank	447	335	143	191

20

30

【0780】

【表 31】

Table 31. Binding affinity of Fab VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01 & V4-3_IGLJ4*01								
Fab[nM]	480	240	120	60	30	15	7.5	3.8
ErbB2/Fc	965	833	822	777	726	713	695	714
EGF R/Fc	877	690	658	679	585	584	582	511
HGF R/Fc	951	834	785	623	640	694	558	519
Notch-1/Fc	545	368	472	415	425	508	392	383
CD44/Fc	541	470	442	434	484	454	444	419
IGF-I sR	741	625	813	654	697	705	642	463
P-Cadherin/Fc	596	383	450	372	440	351	352	281
EPO R/Fc	621	478	431	423	325	397	443	407
DLL4	1532	1273	938	875	736	690	598	462
Blank	362	316	363	237	213	261	217	198

40

【0781】

【表 3 2】

Table 32. Binding affinity of Fab VH4-31_IGHD1-26*01_IGHJ2*01 & A27_IGKJ1*01								
Fab[nM]	410	205	102.5	51.3	25.6	12.8	6.4	3.2
ErbB2/Fc	5422	5260	4355	3588	2992	2255	1796	868
EGF R/Fc	734	595	455	379	373	320	249	254
HGF R/Fc	753	735	425	456	382	258	234	294
Notch-1/Fc	804	722	607	408	270	249	279	275
CD44/Fc	767	613	461	409	332	273	240	295
IGF-1 sR	600	565	443	316	311	323	209	313
P-Cadherin/Fc	814	769	714	424	323	245	197	206
EPO R/Fc	797	595	587	498	409	338	264	233
DLL4	859	599	550	474	384	268	256	242
Blank	637	430	437	337	345	227	133	172

10

【 0 7 8 2 】

【表 3 3】

Table 33. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01 & B3_IGKJ1*01								
Fab[nM]	1410	705	352.5	176.3	88.1	44.1	22	11
ErbB2/Fc	932	671	514	448	200	347	363	216
EGF R/Fc	1071	692	769	428	376	428	312	201
HGF R/Fc	903	839	606	418	392	336	203	268
Notch-1/Fc	1034	958	715	664	440	331	389	404
CD44/Fc	885	693	556	376	340	302	317	296
IGF-1 sR	426	630	528	393	273	309	347	289
P-Cadherin/Fc	1059	827	649	532	278	343	215	270
EPO R/Fc	4314	4894	4105	3519	3368	2387	2241	1824
DLL4	1265	981	660	460	434	388	342	254
Blank	709	483	494	346	301	200	289	212

20

30

【 0 7 8 3 】

【表 3 4】

Table 34. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01 & B3_IGKJ1*01								
Fab[nM]	1000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8
ErbB2/Fc	8731	10241	11026	12956	13124	13911	14791	13220
EGF R/Fc	2236	1468	1138	860	602	447	346	379
HGF R/Fc	2109	1371	1221	778	578	299	293	282
Notch-1/Fc	2267	1975	1241	802	536	563	418	486
CD44/Fc	1966	1685	1175	764	591	439	473	409
IGF-1 sR	1667	1334	993	654	491	385	349	353
P-Cadherin/Fc	4495	3447	2784	1481	1173	1105	971	695
EPO R/Fc	8594	10305	8535	9237	7749	7878	8357	6765
DLL4	2785	2319	1560	912	715	528	525	407
Blank	1133	680	590	403	268	250	294	316

40

【 0 7 8 4 】

例 1 4

VH 3-2 3 重鎖ライブラリー

50

この例において、重鎖を含む690の違うVH3-23は標準分子生物プロトコールにより生じられました。ライブラリ多様性が生じられた原因は以下のポイントにあります。(1) 6の違うJ_Hセグメントを使用します；(2) 各D_Hセグメントの直接配列及び逆配列(又は逆補足)を包括します；(3) 全ての3の読み枠における各直接の及び逆のD_Hセグメントを翻訳します。これは六つのpF-VH3-23-IGHJプラスミド及び115の違うD_Hセグメントの初期生成を引き起こしました。各単独D_Hセグメントを各pF-VH3-23-IGHJプラスミドに同時にクローンするのは690メンバー重鎖ライブラリーを引き起こしました。それで、このライブラリーは、前に生じられた様々な軽鎖(例8をご参考に)により変質され、3012メンバーFabライブラリーを生じました。

10

【0785】

A. pF-VH3-23-IGHJ1 to pF-VH3-23-IGHJ6 プラスミドの生成

この例において、それぞれVH3-23V_Hセグメント及び六つのJ_Hセグメントをコード化する6のプラスミドは生じられました。これらのプラスミドが組み替えられることにより、Bsai部位は以下のために融合されました。(1) 単独J_Hセグメント(表35をご参考に)を可能にします；(2) それから、単独D_Hセグメントの何れも(表37をご参考に)のクローニングを可能にします。このために、プラスミドA(配列同一性番号1)及びV_HセグメントVH3-23R(配列同一性番号2050)は始めに組み替えられ、内部Bsai部位(配列同一性番号3719)を取り除きました。それから、VH3-23Rはさらに組み替えられ、以下のように二つのBsai部位を加えました。(1) VH3-23V_Hセグメントの3'端において；(2) J_Hセグメントの枠組み地域4(アミノ酸WGQGT LVT VSSAS、配列同一性番号3456-3461、以下の表35をご参考に)を高度化する塩基の5'端において。

20

それから、VH3-23R(配列同一性番号2050)は標準DNA合成プロトコールにより合成されました。VH3-23RはNcoI(配列同一性番号977)及びNheI(配列同一性番号978)により消化され、組換えられたプラスミドAへ縛られ、プラスミドpF-VH3-23R(配列同一性番号2051)を作りました。

【0786】

セグメントIGHJ1-IGHJ6(表35、配列同一性番号3450-3455及び配列同一性番号3456-3461をご参考に)をコード化するシリーズの前進の及び後退のオリゴ(以下の表36をご参考に)は標準DNA合成プロトコールにより生じられました。ペアになるオリゴ(特定のIGHJセグメントをコード化します)はBsaiにより消化され、同じように消化されたプラスミドpF-VH3-23R(配列同一性番号2051)へ縛られ、それにより6の新しいプラスミドを生じました：pF-VH3-23-IGHJ1(配列同一性番号：2064)、pF-VH3-23-IGHJ2(配列同一性番号：2065)、pF-VH3-23-IGHJ3(配列同一性番号：2066)、pF-VH3-23-IGHJ4(配列同一性番号：2067)、pF-VH3-23-IGHJ5(配列同一性番号：2068)、やpF-VH3-23-IGHJ6(配列同一性番号：2069)。それぞれの新しいプラスミドに対して、これは以下のような結果を引き起こしました。Bsai部位が枠組み地域4をコード化する塩基の5'端で取り除かれました。新しいBsai部位はJ_Hセグメントの5'端で生じられました。これらにより、単独D_Hセグメントが全ての六つのベクターに同時にクローンされて、D_Hセグメントごとに六つの違うジーンを作りました。

30

40

【0787】

【表 3 5】

表 35. IGHJ1 から IGHJ6 までのセグメント	
セグメント	塩基配列
IGHJ1 (配列同一性番号:3450)	GCT GAA TAC TTC CAG CAC TGG GGC CAA GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G
IGHJ2 (配列同一性番号:3451)	C TAC TGG TAC TTC GAT TCC TGG GGC CAA GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G
IGHJ3 (配列同一性番号:3452)	T GCT TTT GAT GTC TGG GGC CAA GGA ACC CTG GTC ACC GTC

10

	TCC TCA G
IGHJ4 (配列同一性番号:3453)	AC TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAA GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G
IGHJ5 (配列同一性番号:3454)	AC AAC TGG TTC GAC TAC TGG GGC CAA GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G
IGHJ6 (配列同一性番号:3455)	AT TAC TAC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G
セグメント	Protein Sequence
IGHJ1 (配列同一性番号:3456)	AEYFQHWGQGLVTVSSAS
IGHJ2 (配列同一性番号:3457)	YWYFDSWGQGLVTVSSAS
IGHJ3 (配列同一性番号:3458)	AFDVWGQGLVTVSSAS
IGHJ4 (配列同一性番号:3459)	YFDYWGQGLVTVSSAS
IGHJ5 (配列同一性番号:3460)	NWFDYWGQGLVTVSSAS
IGHJ6 (配列同一性番号:3461)	YYYYYGMDVWGQGLVTVSSAS

20

【 0 7 8 8 】

【表 3 6】

表 36. J1 から J6 までのプラスミドを生じるために使用されたオリゴ	
オリゴ	塩基配列
J1_F (配列同一性番号:2052)	CGAAAGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCTCCTACGCTGAATACTTCCAGCACT
J1_R (配列同一性番号:2053)	CCCCAGTGCTGGAAGTATTCAGCGTAGGAGAGACCCGAACCATAGTAGGTCTCT
J2_F (配列同一性番号:2054)	CGAAAGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCTCCTACTACTGGTACTTCGATTCTCT
J2_R (配列同一性番号:2055)	CCCCAGGAATCGAAGTACCAGTAGTAGGAGAGACCCGAACCATAGTAGGTCTCT
J3_F (配列同一性番号:2056)	CGAAAGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCTCCTATGCTTTTGATGTCT
J3_R (配列同一性番号:2057)	CCCCAGACATCAAAAGCATAGGAGAGACCCGAACCATAGTAGGTCTCT
J4_F (配列同一性番号:2058)	CGAAAGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCTCCTACTACTTTGACTACT
J4_R (配列同一性番号:2059)	CCCCAGTAGTCAAAGTAGTAGGAGAGACCCGAACCATAGTAGGTCTCT
J5_F (配列同一性番号:2060)	CGAAAGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCTCCTACAACTGGTTCGACTACT
J5_R (配列同一性番号:2061)	CCCCAGGAGTCGAACCAGTTGTAGGAGAGACCCGAACCATAGTAGGTCTCT
J6_F (配列同一性番号:2062)	CGAAAGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCTCCTATTACTACTACTACTACGGTAT GGACGTCT
J6_R (配列同一性番号:2063)	CCCCAGACGTCCATACCGTAGTAGTAGTAATAGGAGAGACCCGAACCATAGTAGGTCTC T

10

20

【0789】

B. D_H オリゴの生成及び $pF-VH3-23-IGHJ$ プラスミドへのクローニング
 この例において、ペアになった D_H オリゴは生じられ、 $pF-VH3-23-IGHJ$ プラスミドへクローンされ、以下のように690新しい $VH3-23$ 重鎖を生じました。二十七(27)の D_H セグメント(以下の表37をご参考に)は組み替えられた各 $pF-VH3-23-IGHJ$ プラスミドへクローニングするために選ばれました。CDR3地域におけるライブラリ多様性が生じられた原因は以下のポイントにあります。(1)各 D_H セグメントの直接配列及び逆配列(又は逆補足)を包括します;(3)全ての3の読み枠における各直接の及び逆の D_H セグメントを翻訳します。若し既知の D_H セグメント用読み枠の翻訳はストップ・コドンを引き起こせば、その特定な配列及び読み枠はライブラリから排除されました。以下の表37は各特定な D_H セグメントの開けた読み枠を示します。

30

これらの D_H セグメントはライブラリーに包括され、115の違う D_H セグメントを引き起こしました。

40

【0790】

【表 3 7】

表 37. 重鎖ライブラリーに包括された D _{II} セグメント					
番号	D セグメント	直接 (配列同一性番号)	読み枠	逆 (配列同一性番号)	読み枠
1	IGHD1-1*01	239	¹ , 2, 3	3462	¹ , 2, 3
2	IGHD1-7*01	243	¹ , 3	3463	¹ , 3
3	IGHD1-14*01	240	¹ , 3	3464	¹ , 2, 3
4	IGHD1-20*01	241	¹ , 3	3465	¹ , 2, 3
5	IGHD1-26*01	242	¹ , 3	3466	¹ , 3
6	IGHD2-2*01	245	² , 3	3467	¹ , 3
7	IGHD2-8*01	250	² , 3	3468	¹
8	IGHD2-15*01	244	² , 3	3469	¹ , 3
9	IGHD2-21*01	248	² , 3	3470	¹ , 3
10	IGHD3-3*01	258	¹ , 2, 3	3471	¹ , 3
11	IGHD3-9*01	259	²	3472	¹ , 3
12	IGHD3-10*01	252	² , 3	3473	¹ , 3
13	IGHD3-16*01	254	²	3474	¹

10

20

30

			, 3		, 3
14	IGHD3-22*01	256	² , 3	3475	¹ , 3
15	IGHD4-4*01	263	² , 3	3476	¹ , 3
16	IGHD4-11*01	260	² , 3	3477	¹ , 3
17	IGHD4-17*01	261	² , 3	3478	¹ , 3
18	IGHD4-23*01	262	² , 3	3479	¹ , 3
19	IGHD5-5*01	267	¹ , 2, 3	3480	¹ , 3
20	IGHD5-12*01	264	¹ , 3	3481	¹ , 3
21	IGHD5-18*01	265	¹ , 2, 3	3482	¹ , 3
22	IGHD5-24*01	266	¹ , 3	3483	¹ , 3
23	IGHD6-6*01	271	¹ , 2	3484	¹ , 2, 3
24	IGHD6-13*01	268	¹ , 2	3485	¹ , 2, 3
25	IGHD6-19*01	269	¹ , 2	3486	¹ , 2, 3
26	IGHD6-25*01	270	¹ , 2	3487	¹ , 3
27	IGHD7-27*01	272	¹ , 3	3488	¹ , 2

以下のルール（表 3 8 をご参考に）は以下のように使用されました。六つの違うベクターヘクロンするためにペアになった D オリゴをデザインし、結果の重鎖配列が枠におけることを確保します。これらのルールは直接の及び逆の D_H セグメントに応用されました。p F-VH3-23-IGHJ プラスミドを BsaI 部位にクロンすることを容易にするために、以下の塩基は D_H セグメントオリゴ塩基に加えられました。

直接の 5' 端：C G A A A；

直接の 3' 端：T；

間接の 5' 端：C G A A A；

間接の 3' 端：T

【0791】

それぞれの特定な D_H セグメント用結果のオリゴは以下の表 3 9-40 においてリストされます。クロニングを容易にするために加えられた塩基は小文字で表示されます。D_H セグメントをコード化する塩基は大文字で表示されます。これらのオリゴは標準 DNA 合

成技術により合成されました。ペアになったオリゴ（特定の D_H セグメントをコード化します）は B s a I により消化され、同じように消化された p F－V H 3－2 3－I G H J 1 から p F－V H 3－2 3－I G H J 6 までのプラスミドへ縛られ、以下の表 4 1 にリストされた 6 9 0 メンバーの V H 3－2 3 ライブラリーを生じました。V H 3－2 3 重鎖ライブラリーは様々な軽鎖と共に変質され（例 8 において説明されたように）、3 0 1 2 メンバーの F a b ライブラリーを作りました。

【0 7 9 2】

【表 3 8】

表 38. D _H セグメントオリゴ生成のルール		
枠	塩基の番号	操作
1	3N	なし
1	3N+1	3' 端で塩基を取り除きます
1	3N+2	G を 3' 端に加えます
2	3N	5' 端で塩基を取り除き、G を 3' 端に加えます
2	3N+1	5' 端で塩基を取り除きます
2	3N+2	5' 端で塩基を取り除き、GG を 3' 端に加えます
3	3N	G を 5' 端に加え、塩基を 3' 端で取り除きます
3	3N+1	G を 5' 端に加え、2 の塩基を 3' 端で取り除きます
3	3N+2	G を 5' 端に加えます。

10

【0 7 9 3】

【表 3 9】

表 39. 直接の D _H セグメントオリゴ				
D セグメント	前進	配列 同一 性番 号	後退	配列 同一 性番 号
1_IGHD1- 1*01	cgaaaGGTACAACGT GAACGACGt	3489	taggaCGTCGTTCCAG TTGTACCT	3490
2_IGHD1- 1*01	cgaaaGTACAACGTG AACGACGGt	3491	taggaCCGTCGTTCCA GTTGTACT	3492
3_IGHD1- 1*01	cgaaaGGGTACAAC GGAACGACT	3493	taggaGTCGTTCCAGT TGTACCCt	3494
1_IGHD1- 7*01	cgaaaGGTATAACGT GAACTACGt	3495	taggaCGTAGTTCCAG TTATACCT	3496
3_IGHD1-	cgaaaGGGTATAACT	3497	taggaGTAGTTCCAGT	3498

20

30

7*01	GGAACACTt		TATACCCt	
1_IGHD1- 14*01	cgaaaGGTATAACCG GAACCACGt	3499	taggaCGTGGTTCCGG TTATACCCt	3500
3_IGHD1- 14*01	cgaaaGGGTATAACC GGAACCACt	3501	taggaGTGGTTCCGGT TATACCCt	502
1_IGHD1- 20*01	cgaaaGGTATAACTG GAACGACGt	3503	taggaCGTCGTTCCAG TTATACCCt	504
3_IGHD1- 20*01	cgaaaGGGTATAACT GGAACGACt	505	taggaGTCGTTCCAGT TATACCCt	506
1_IGHD1- 26*01	cgaaaGGTATAGTGG GAGCTACTACGt	507	taggaCGTAGTAGCTC CCACTATACCCt	508
3_IGHD1- 26*01	cgaaaGGGTATAGTG GGAGCTACTACt	509	taggaGTAGTAGCTCC CACTATACCCt	510
2_IGHD2- 2*01	cgaaaGGATATTGTA GTAGTACCAGCTGCTATGCCt	511	taggaGGCATAGCAGC TGGTACTACTACAATATCCt	512
3_IGHD2- 2*01	cgaaaGAGGATATTG TAGTAGTACCAGCTGCTATGt	513	taggaCATAGCAGCTG GTACTACTACAATATCCTCt	514
2_IGHD2- 8*01	cgaaaGGATATTGTA CTAATGGTGTATGCTATACCt	515	taggaGGTATAGCATA CACCATTAGTACAATATCCt	516
3_IGHD2- 8*01	cgaaaGAGGATATTG TACTAATGGTGTATGCTATAt	517	taggaTATAGCATACA CCATTAGTACAATATCCTCt	518
2_IGHD2- 15*01	cgaaaGGATATTGTA GTGGTGGTAGCTGCTACTCCt	519	taggaGGAGTAGCAGC TACCACCACTACAATATCCt	520
3_IGHD2- 15*01	cgaaaGAGGATATTG TAGTGGTGGTAGCTGCTACTt	521	taggaAGTAGCAGCTA CCACCACTACAATATCCTCt	522
2_IGHD2- 21*01	cgaaaGCATATTGTG GTGGTGATTGCTATTCCt	523	taggaGGAATAGCAAT CACCACCACAATATGCTt	524
3_IGHD2- 21*01	cgaaaGAGCATATTG TGGTGGTGATTGCTATTt	525	taggaAATAGCAATCA CCACCACAATATGCTCt	526
1_IGHD3- 3*01	cgaaaGTATTACGAT TTTTGGAGTGGTTATTATACt	527	taggaGTATAATAACC ACTCCAAAAATCGTAATACt	528
2_IGHD3- 3*01	cgaaaTATTACGATT TTTGGAGTGGTTATTATACCt	529	taggaGGTATAATAAC CACTCCAAAAATCGTAATAt	530
3_IGHD3- 3*01	cgaaaGGTATTACGA TTTTTGGAGTGGTTATTATAt	531	taggaTATAATAACCA CTCCAAAAATCGTAATACCt	532
2_IGHD3- 9*01	cgaaaTATTACGATA TTTTGACTGGTTATTATAACt	533	taggaGTTATAATAAC CAGTCAAAAATATCGTAATAt	534
2_IGHD3-	cgaaaTATTACTATG		taggaGTTATAATAAC	

10

20

30

40

10*01	GTTCGGGGAGTTATTATAA	535	TCCCCGAACCATAGTAATA	536
3_IGHD3- 10*01	cgaaaGGTATTACTA TGGTTCGGGGAGTTATTATA	537	taggaTATAATAACTC CCCGAACCATAGTAATAC	538
2_IGHD3- 16*01	cgaaaTATTATGATT ACGTTTGGGGAGTTATGCTTA TAC	539	taggaGGTATAAGCAT AACTCCCCAAACGTAATCATAA T	540
3_IGHD3- 16*01	cgaaaGGTATTATGA TTACGTTTGGGGAGTTATGCT TATA	541	taggaTATAAGCATAA CTCCCCAAACGTAATCATAATA C	542
2_IGHD3- 22*01	cgaaaTATTACTATG ATAGTAGTGGTTATTACTA	543	taggaGTAGTAATAAC CACTACTATCATAGTAATA	544
3_IGHD3- 22*01	cgaaaGGTATTACTA TGATAGTAGTGGTTATTACT	545	taggaAGTAATAACCA CTACTATCATAGTAATAC	546
2_IGHD4- 4*01 (1)	cgaaaGACTACAGTA ACTA	547	taggaGTAGTTACTGT AGT	548
3_IGHD4- 4*01 (1)	cgaaaGTGACTACAG TAACT	549	taggaAGTTACTGTAG TCAC	550
2_IGHD4- 11*01 (1)	cgaaaGACTACAGTA ACTA	551	taggaGTAGTTACTGT AGT	552
3_IGHD4- 11*01 (1)	cgaaaGTGACTACAG TAACT	553	taggaAGTTACTGTAG TCAC	554
2_IGHD4- 17*01	cgaaaGACTACGGTG ACTA	555	taggaGTAGTCACCGT AGT	556
3_IGHD4- 17*01	cgaaaGTGACTACGG TGACT	557	taggaAGTCACCGTAG TCAC	558
2_IGHD4- 23*01	cgaaaGACTACGGTG GTAACCT	559	taggaGGAGTTACCAC CGTAGT	560
3_IGHD4- 23*01	cgaaaGTGACTACGG TGGTAACT	561	taggaAGTTACCACCG TAGTCACT	562
1_IGHD5- 5*01 (2)	cgaaaGTGGATACAG CTATGGTTACG	563	taggaCGTAACCATAG CTGTATCCAC	564
2_IGHD5- 5*01 (2)	cgaaaTGATACAGC TATGGTTACGG	565	taggaCCGTAACCATA GCTGTATCCAC	566
3_IGHD5- 5*01 (2)	cgaaaGGTGGATACA GCTATGGTTAC	567	taggaGTAACCATAGC TGTATCCAC	568
1_IGHD5- 12*01	cgaaaGTGGATATAG TGGCTACGATTACG	569	taggaCGTAATCGTAG CCACTATATCCAC	570
3_IGHD5- 12*01	cgaaaGGTGGATATA GTGGCTACGATTAC	571	taggaGTAATCGTAGC CACTATATCCAC	572

10

20

30

40

1_IGHD5- 18*01 (2)	cgaaaGTGGATACAG CTATGGTTACGt	573	taggaCGTAACCATAG CTGTATCCAct	574
2_IGHD5- 18*01 (2)	cgaaaTGGATACAGC TATGGTTACGGt	575	taggaCCGTAACCATA GCTGTATCCAt	576
3_IGHD5- 18*01 (2)	cgaaaGGTGGATACA GCTATGGTTACt	577	taggaGTAACCATAGC TGTATCCACCt	578
1_IGHD5- 24*01	cgaaaGTAGAGATGG CTACAATTACGt	579	taggaCGTAATTGTAG CCATCTCTACt	580
3_IGHD5- 24*01	cgaaaGGTAGAGATG GCTACAATTACt	581	taggaGTAATTGTAGC CATCTCTACCt	582
1_IGHD6- 6*01	cgaaaGAGTATAGCA GCTCGTCCt	583	taggaGGACGAGCTGC TATACTCt	584
2_IGHD6- 6*01	cgaaaAGTATAGCAG CTCGTCCGt	585	taggaCGGACGAGCTG CTATACTt	586
1_IGHD6- 13*01	cgaaaGGGTATAGCA GCAGCTGGTACt	587	taggaGTACCAGCTGC TGCTATACCct	588
2_IGHD6- 13*01	cgaaaGGTATAGCAG CAGCTGGTACGt	589	taggaCGTACCAGCTG CTGCTATACct	590
1_IGHD6- 19*01	cgaaaGGGTATAGCA GTGGCTGGTACt	591	taggaGTACCAGCCAC TGCTATACCct	592
2_IGHD6- 19*01	cgaaaGGTATAGCAG TGGCTGGTACGt	593	taggaCGTACCAGCCA CTGCTATACct	594
1_IGHD6- 25*01	cgaaaGGGTATAGCA GCGGCTACt	595	taggaGTAGCCGCTGC TATACCCt	596
2_IGHD6- 25*01	cgaaaGGTATAGCAG CGGCTACGt	597	taggaCGTAGCCGCTG CTATACct	598
1_IGHD7- 27*01	cgaaaCTAACTGGGG AGt	599	taggaCTCCCCAGTTA Gt	600
3_IGHD7- 27*01	cgaaaGCTAACTGGG GAt	601	taggaTCCCCAGTTAG Ct	602

10

20

30

40

【表 4 0】

表 40. 逆の D _H セグメントオリゴ				
D セグメント	前進	配列 同一 性番 号	後退	配列 同一 性番 号
1' _IGHD1- 1*01	cgaaaGTCGTTCCAG TTGTACCGt	603	taggaCGGTACAACtG GAACGACt	604
2' _IGHD1-	cgaaaTCGTTCCAGT		taggaCCGGTACAACt	

1*01	TGTACCGGt	605	GGAACGAt	606
3'_IGHD1- 1*01	cgaaaGGTCGTTCCA GTTGTACCt	607	taggaGGTACAACCTGG AACGACCt	608
1'_IGHD1- 7*01	cgaaaGTAGTTCCAG TTATACCGt	609	taggaCGGTATAACTG GAACTACt	610
3'_IGHD1- 7*01	cgaaaGGTAGTTCCA GTTATACCt	611	taggaGGTATAACTGG AACTACCt	612
1'_IGHD1- 14*01	cgaaaGTGGTTCCGG TTATACCGt	613	taggaCGGTATAACCG GAACCACt	614
2'_IGHD1- 14*01	cgaaaTGGTTCCGGT TATACCGGt	615	taggaCCGGTATAACC GGAACCAc	616
3'_IGHD1- 14*01	cgaaaGGTGGTTCCG GTTATACCt	617	taggaGGTATAACCGG AACCACc	618
1'_IGHD1- 20*01	cgaaaGTCGTTCCAG TTATACCGt	619	taggaCGGTATAACTG GAACGACt	620
2'_IGHD1- 20*01	cgaaaTCGTTCCAGT TATACCGGt	621	taggaCCGGTATAACT GGAACGAt	622
3'_IGHD1- 20*01	cgaaaGGTCGTTCCA GTTATACCt	623	taggaGGTATAACTGG AACGACCt	624
1'_IGHD1- 26*01	cgaaaGTAGTAGCTC CCACTATACCGt	625	taggaCGGTATAGTGG GAGCTACTACt	626
3'_IGHD1- 26*01	cgaaaGGTAGTAGCT CCCACTATACCt	627	taggaGGTATAGTGGG AGCTACTACCt	628
1'_IGHD2- 2*01	cgaaaGGCATAGCAG CTGGTACTACTACAATATCCt	629	taggaGGATATTGTAG TAGTACCAGCTGCTATGCCt	630
3'_IGHD2- 2*01	cgaaaGGGCATAGCA GCTGGTACTACTACAATATCt	631	taggaGATATTGTAGT AGTACCAGCTGCTATGCCc	632
1'_IGHD2- 8*01	cgaaaGGTATAGCAT ACACCATTAGTACAATATCCt	633	taggaGGATATTGTAC TAATGGTGTATGCTATACCt	634
1'_IGHD2- 15*01	cgaaaGGAGTAGCAG CTACCACCACTACAATATCCt	635	taggaGGATATTGTAG TGGTGGTAGCTGCTACTCCt	636
3'_IGHD2- 15*01	cgaaaGGGAGTAGCA GCTACCACCACTACAATATCt	637	taggaGATATTGTAGT GGTGGTAGCTGCTACTCCCt	638
1'_IGHD2- 21*01	cgaaaGGAATAGCAA TCACCACCACAATATGCt	639	taggaGCATATTGTGG TGGTGATTGCTATTCCt	640
3'_IGHD2- 21*01	cgaaaGGGAATAGCA ATCACCACCACAATATGt	641	taggaCATATTGTGGT GGTGATTGCTATTCCCt	642
1'_IGHD3-	cgaaaGGTATAATAA		taggaTATTACGATTT	

10

20

30

40

3*01	CCACTCCAAAAATCGTAATt	643	TTGGAGTGGTTATTATACct	644
3' _IGHD3- 3*01	cgaaaGGGTATAATA ACCACTCCAAAAATCGTAATt	645	taggaATTACGATTTT TGGAGTGGTTATTATACCCt	646
1' _IGHD3- 9*01	cgaaaGTTATAATAA CCAGTCAAAATATCGTAATt	647	taggaTATTACGATAT TTTGACTGGTTATTATAACt	648
3' _IGHD3- 9*01	cgaaaGGTTATAATA ACCACTCAAAATATCGTAATt	649	taggaATTACGATATT TTGACTGGTTATTATAACCt	650
1' _IGHD3- 10*01	cgaaaGTTATAATAA CTCCCCGAACCATAGTAATt	651	taggaTATTACTATGG TTCGGGGAGTTATTATAACt	652
3' _IGHD3- 10*01	cgaaaGGTTATAATA ACTCCCCGAACCATAGTAATt	653	taggaATTACTATGGT TCGGGGAGTTATTATAACCt	654
1' _IGHD3- 16*01	cgaaaGGTATAAGCA TAACTCCCCAAACGTAATCAT AATAt	655	taggaTATTATGATTA CGTTTGGGGAGTTATGCTTATA CCt	656
3' _IGHD3- 16*01	cgaaaGGGTATAAGC ATAACTCCCCAAACGTAATCA TAATt	657	taggaATTATGATTAC GTTTGGGGAGTTATGCTTATAC CCt	658
1' _IGHD3- 22*01	cgaaaGTAGTAATAA CCACTACTATCATAGTAATt	659	taggaTATTACTATGA TAGTAGTGGTTATTACTACt	660
1' _IGHD4- 4*01 (1)	cgaaaGTAGTTACTG TAGTCt	661	taggaGACTACAGTAA CTACt	662
3' _IGHD4- 4*01 (1)	cgaaaGGTAGTTACT GTAGTt	663	taggaACTACAGTAAC TACCt	664
1' _IGHD4- 11*01 (1)	cgaaaGTAGTTACTG TAGTCt	665	taggaGACTACAGTAA CTACt	666
3' _IGHD4- 11*01 (1)	cgaaaGGTAGTTACT GTAGTt	667	taggaACTACAGTAAC TACCt	668
1' _IGHD4- 17*01	cgaaaGTAGTCACCG TAGTCt	669	taggaGACTACGGTGA CTACt	670
3' _IGHD4- 17*01	cgaaaGGTAGTCACC GTAGTt	671	taggaACTACGGTGAC TACCt	672
1' _IGHD4- 23*01	cgaaaGGAGTTACCA CCGTAGTCt	673	taggaGACTACGGTGG TAACTCCt	674
3' _IGHD4- 23*01	cgaaaGGGAGTTACC ACCGTAGTt	675	taggaACTACGGTGGT AACTCCCt	676
1' _IGHD5- 5*01 (2)	cgaaaGTAACCATAG CTGTATCCACGt	677	taggaCGTGGATACAG CTATGGTTACt	678
3' _IGHD5- 5*01 (2)	cgaaaGGTAACCATA GCTGTATCCACt	679	taggaGTGGATACAGC TATGGTTACt	680

10

20

30

40

1' _IGHD5- 12*01	cgaaaGTAATCGTAG CCACTATATCCACgt	681	taggaCGTGGATATAG TGGCTACGATTACt	682
3' _IGHD5- 12*01	cgaaaGGTAATCGTA GCCACTATATCCACt	683	taggaGTGGATATAGT GGCTACGATTACct	684
1' _IGHD5- 18*01 (2)	cgaaaGTAACCATAG CTGTATCCACgt	685	taggaCGTGGATACAG CTATGGTTACt	686
3' _IGHD5- 18*01 (2)	cgaaaGGTAACCATA GCTGTATCCACt	687	taggaGTGGATACAGC TATGGTTACct	688
1' _IGHD5- 24*01	cgaaaGTAATTGTAG CCATCTCTACgt	689	taggaCGTAGAGATGG CTACAATTACt	690
3' _IGHD5- 24*01	cgaaaGGTAATTGTA GCCATCTCTACt	691	taggaGTAGAGATGGC TACAATTACct	692
1' _IGHD6- 6*01	cgaaaGGACGAGCTG CTATACTCt	693	taggaGAGTATAGCAG CTCGTCCt	694
2' _IGHD6- 6*01	cgaaaGACGAGCTGC TATACTCGt	695	taggaCGAGTATAGCA GCTCGTCt	696
3' _IGHD6- 6*01	cgaaaGGGACGAGCT GCTATACTt	697	taggaAGTATAGCAGC TCGTCCct	698
1' _IGHD6- 13*01	cgaaaGTACCAGCTG CTGCTATACCCt	699	taggaGGGTATAGCAG CAGCTGGTACt	700
2' _IGHD6- 13*01	cgaaaTACCAGCTGC TGCTATACCCgt	701	taggaCGGGTATAGCA GCAGCTGGTAt	702
3' _IGHD6- 13*01	cgaaaGGTACCAGCT GCTGCTATACct	703	taggaGGTATAGCAGC AGCTGGTACct	704
1' _IGHD6- 19*01	cgaaaGTACCAGCCA CTGCTATACCCt	705	taggaGGGTATAGCAG TGGCTGGTACt	706
2' _IGHD6- 19*01	cgaaaTACCAGCCAC TGCTATACCCgt	707	taggaCGGGTATAGCA GTGGCTGGTAt	708
3' _IGHD6- 19*01	cgaaaGGTACCAGCC ACTGCTATACct	709	taggaGGTATAGCAGT GGCTGGTACct	710
1' _IGHD6- 25*01	cgaaaGTAGCCGCTG CTATACCCt	711	taggaGGGTATAGCAG CGGCTACt	712
3' _IGHD6- 25*01	cgaaaGGTAGCCGCT GCTATACct	713	taggaGGTATAGCAGC GGCTACct	714
1' _IGHD7- 27*01	cgaaaTCCCCAGTTA GGt	715	At taggaCCTAACTGGGG	716
2' _IGHD7- 27*01	cgaaaCCCCAGTTAG GGt	717	Gt taggaCCCTAACTGGG	718

10

20

30

40

【表 4 1】

表 41. VH3-23 ライブラリー			
番号	重鎖	塩基配列同一性番号	蛋白質配列同一性番号
1	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ1*01	2070	2760
2	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ1*01	2071	2761
3	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ1*01	2072	2762
4	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ1*01	2073	2763
5	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ1*01	2074	2764
6	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ1*01	2075	2765
7	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ1*01	2076	2766
8	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ1*01	2077	2767
9	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ1*01	2078	2768
10	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ1*01	2079	2769
11	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ1*01	2080	2770
12	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ1*01	2081	2771
13	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ1*01	2082	2772
14	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ1*01	2083	2773
15	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ1*01	2084	2774
16	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ1*01	2085	2775
17	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ1*01	2086	2776
18	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ1*01	2087	2777
19	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ1*01	2088	2778
20	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ1*01	2089	2779
21	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ1*01	2090	2780
22	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ1*01	2091	2781
23	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ1*01	2092	2782
24	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ1*01	2093	2783
25	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ1*01	2094	2784
26	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ1*01	2095	2785
27	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ1*01	2096	2786
28	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ1*01	2097	2787
29	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ1*01	2098	2788
30	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-4*01(1)>2_IGHJ1*01	2099	2789
31	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3_IGHJ1*01	2100	2790
32	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01(1)>2_IGHJ1*01	2101	2791
33	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3_IGHJ1*01	2102	2792
34	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ1*01	2103	2793
35	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ1*01	2104	2794
36	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ1*01	2105	2795
37	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ1*01	2106	2796
38	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1_IGHJ1*01	2107	2797
39	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01(2)>2_IGHJ1*01	2108	2798
40	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3_IGHJ1*01	2109	2799
41	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ1*01	2110	2800
42	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ1*01	2111	2801
43	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1_IGHJ1*01	2112	2802
44	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-18*01(2)>2_IGHJ1*01	2113	2803
45	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3_IGHJ1*01	2114	2804
46	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ1*01	2115	2805
47	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ1*01	2116	2806
48	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ1*01	2117	2807

10

20

30

40

49	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ1*01	2118	2808
50	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ1*01	2119	2809
51	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ1*01	2120	2810
52	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ1*01	2121	2811
53	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ1*01	2122	2812
54	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ1*01	2123	2813
55	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ1*01	2124	2814
56	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ1*01	2125	2815
57	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ1*01	2126	2816
58	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ1*01	2127	2817
59	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ1*01	2128	2818
60	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ1*01	2129	2819
61	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ1*01	2130	2820
62	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ1*01	2131	2821
63	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ1*01	2132	2822
64	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ1*01	2133	2823
65	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ1*01	2134	2824
66	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ1*01	2135	2825
67	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ1*01	2136	2826
68	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ1*01	2137	2827
69	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ1*01	2138	2828
70	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ1*01	2139	2829
71	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ1*01	2140	2830
72	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ1*01	2141	2831
73	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ1*01	2142	2832
74	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ1*01	2143	2833
75	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ1*01	2144	2834
76	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ1*01	2145	2835
77	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ1*01	2146	2836
78	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ1*01	2147	2837
79	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ1*01	2148	2838
80	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ1*01	2149	2839
81	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ1*01	2150	2840
82	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ1*01	2151	2841
83	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ1*01	2152	2842
84	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ1*01	2153	2843
85	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ1*01	2154	2844
86	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ1*01	2155	2845
87	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD4-4*01(1)>1'_IGHJ1*01	2156	2846
88	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3'_IGHJ1*01	2157	2847
89	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD4-11*01(1)>1'_IGHJ1*01	2158	2848
90	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3'_IGHJ1*01	2159	2849
91	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ1*01	2160	2850
92	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ1*01	2161	2851
93	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ1*01	2162	2852
94	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ1*01	2163	2853
95	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1'_IGHJ1*01	2164	2854
96	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3'_IGHJ1*01	2165	2855
97	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ1*01	2166	2856
98	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ1*01	2167	2857
99	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1'_IGHJ1*01	2168	2858
100	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3'_IGHJ1*01	2169	2859
101	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ1*01	2170	2860
102	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ1*01	2171	2861
103	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ1*01	2172	2862
104	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ1*01	2173	2863
105	>gi	Fabrus	VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ1*01	2174	2864

10

20

30

40

106	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ1*01	2175	2865
107	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ1*01	2176	2866
108	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ1*01	2177	2867
109	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ1*01	2178	2868
110	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ1*01	2179	2869
111	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ1*01	2180	2870
112	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ1*01	2181	2871
113	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ1*01	2182	2872
114	>gi Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ1*01	2183	2873
115	>gi Fabrus VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ1*01	2184	2874
116	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ2*01	2185	2875
117	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ2*01	2186	2876
118	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ2*01	2187	2877
119	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ2*01	2188	2878
120	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ2*01	2189	2879
121	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ2*01	2190	2880
122	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ2*01	2191	2881
123	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ2*01	2192	2882
124	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ2*01	2193	2883
125	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ2*01	2194	2884
126	>gi Fabrus VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ2*01	2195	2885
127	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ2*01	2196	2886
128	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ2*01	2197	2887
129	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ2*01	2198	2888
130	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ2*01	2199	2889
131	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ2*01	2200	2890
132	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ2*01	2201	2891
133	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ2*01	2202	2892
134	>gi Fabrus VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ2*01	2203	2893
135	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ2*01	2204	2894
136	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ2*01	2205	2895
137	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ2*01	2206	2896
138	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ2*01	2207	2897
139	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ2*01	2208	2898
140	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ2*01	2209	2899
141	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ2*01	2210	2900
142	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ2*01	2211	2901
143	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ2*01	2212	2902
144	>gi Fabrus VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ2*01	2213	2903
145	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-4*01(1)>2_IGHJ2*01	2214	2904
146	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3_IGHJ2*01	2215	2905
147	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01(1)>2_IGHJ2*01	2216	2906
148	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3_IGHJ2*01	2217	2907
149	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ2*01	2218	2908
150	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ2*01	2219	2909
151	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ2*01	2220	2910
152	>gi Fabrus VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ2*01	2221	2911
153	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1_IGHJ2*01	2222	2912
154	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01(2)>2_IGHJ2*01	2223	2913
155	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3_IGHJ2*01	2224	2914
156	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ2*01	2225	2915
157	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ2*01	2226	2916
158	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1_IGHJ2*01	2227	2917
159	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-18*01(2)>2_IGHJ2*01	2228	2918
160	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3_IGHJ2*01	2229	2919
161	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ2*01	2230	2920
162	>gi Fabrus VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ2*01	2231	2921

10

20

30

40

163	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ2*01	2232	2922
164	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ2*01	2233	2923
165	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ2*01	2234	2924
166	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ2*01	2235	2925
167	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ2*01	2236	2926
168	>gi Fabrus VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ2*01	2237	2927
169	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ2*01	2238	2928
170	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ2*01	2239	2929
171	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ2*01	2240	2930
172	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ2*01	2241	2931
173	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ2*01	2242	2932
174	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ2*01	2243	2933
175	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ2*01	2244	2934
176	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ2*01	2245	2935
177	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ2*01	2246	2936
178	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ2*01	2247	2937
179	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ2*01	2248	2938
180	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ2*01	2249	2939
181	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ2*01	2250	2940
182	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ2*01	2251	2941
183	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ2*01	2252	2942
184	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ2*01	2253	2943
185	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ2*01	2254	2944
186	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ2*01	2255	2945
187	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ2*01	2256	2946
188	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ2*01	2257	2947
189	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ2*01	2258	2948
190	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ2*01	2259	2949
191	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ2*01	2260	2950
192	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ2*01	2261	2951
193	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ2*01	2262	2952
194	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ2*01	2263	2953
195	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ2*01	2264	2954
196	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ2*01	2265	2955
197	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ2*01	2266	2956
198	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ2*01	2267	2957
199	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ2*01	2268	2958
200	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ2*01	2269	2959
201	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ2*01	2270	2960
202	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>1'_IGHJ2*01	2271	2961
203	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3'_IGHJ2*01	2272	2962
204	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>1'_IGHJ2*01	2273	2963
205	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3'_IGHJ2*01	2274	2964
206	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ2*01	2275	2965
207	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ2*01	2276	2966
208	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ2*01	2277	2967
209	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ2*01	2278	2968
210	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1'_IGHJ2*01	2279	2969
211	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3'_IGHJ2*01	2280	2970
212	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ2*01	2281	2971
213	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ2*01	2282	2972
214	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1'_IGHJ2*01	2283	2973
215	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3'_IGHJ2*01	2284	2974
216	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ2*01	2285	2975
217	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ2*01	2286	2976
218	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ2*01	2287	2977
219	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ2*01	2288	2978

10

20

30

40

220	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ2*01	2289	2979
221	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ2*01	2290	2980
222	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ2*01	2291	2981
223	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ2*01	2292	2982
224	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ2*01	2293	2983
225	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ2*01	2294	2984
226	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ2*01	2295	2985
227	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ2*01	2296	2986
228	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ2*01	2297	2987
229	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ2*01	2298	2988
230	>gi Fabrus E10_VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ2*01	2299	2989
231	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ3*01	2300	2990
232	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ3*01	2301	2991
233	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ3*01	2302	2992
234	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ3*01	2303	2993
235	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ3*01	2304	2994
236	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ3*01	2305	2995
237	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ3*01	2306	2996
238	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ3*01	2307	2997
239	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ3*01	2308	2998
240	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ3*01	2309	2999
241	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ3*01	2310	3000
242	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ3*01	2311	3001
243	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ3*01	2312	3002
244	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ3*01	2313	3003
245	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ3*01	2314	3004
246	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ3*01	2315	3005
247	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ3*01	2316	3006
248	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ3*01	2317	3007
249	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ3*01	2318	3008
250	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ3*01	2319	3009
251	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ3*01	2320	3010
252	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ3*01	2321	3011
253	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ3*01	2322	3012
254	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ3*01	2323	3013
255	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ3*01	2324	3014
256	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ3*01	2325	3015
257	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ3*01	2326	3016
258	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ3*01	2327	3017
259	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ3*01	2328	3018
260	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>2_IGHJ3*01	2329	3019
261	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3_IGHJ3*01	2330	3020
262	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>2_IGHJ3*01	2331	3021
263	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3_IGHJ3*01	2332	3022
264	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ3*01	2333	3023
265	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ3*01	2334	3024
266	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ3*01	2335	3025
267	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ3*01	2336	3026
268	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1_IGHJ3*01	2337	3027
269	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>2_IGHJ3*01	2338	3028
270	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3_IGHJ3*01	2339	3029
271	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ3*01	2340	3030
272	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ3*01	2341	3031
273	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1_IGHJ3*01	2342	3032
274	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>2_IGHJ3*01	2343	3033
275	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3_IGHJ3*01	2344	3034
276	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ3*01	2345	3035

10

20

30

40

277	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ3*01	2346	3036
278	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ3*01	2347	3037
279	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ3*01	2348	3038
280	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ3*01	2349	3039
281	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ3*01	2350	3040
282	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ3*01	2351	3041
283	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ3*01	2352	3042
284	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ3*01	2353	3043
285	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ3*01	2354	3044
286	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ3*01	2355	3045
287	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ3*01	2356	3046
288	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ3*01	2357	3047
289	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ3*01	2358	3048
290	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ3*01	2359	3049
291	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ3*01	2360	3050
292	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ3*01	2361	3051
293	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ3*01	2362	3052
294	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ3*01	2363	3053
295	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ3*01	2364	3054
296	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ3*01	2365	3055
297	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ3*01	2366	3056
298	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ3*01	2367	3057
299	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ3*01	2368	3058
300	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ3*01	2369	3059
301	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ3*01	2370	3060
302	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ3*01	2371	3061
303	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ3*01	2372	3062
304	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ3*01	2373	3063
305	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ3*01	2374	3064
306	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ3*01	2375	3065
307	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ3*01	2376	3066
308	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ3*01	2377	3067
309	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ3*01	2378	3068
310	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ3*01	2379	3069
311	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ3*01	2380	3070
312	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ3*01	2381	3071
313	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ3*01	2382	3072
314	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ3*01	2383	3073
315	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ3*01	2384	3074
316	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ3*01	2385	3075
317	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>1'_IGHJ3*01	2386	3076
318	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3'_IGHJ3*01	2387	3077
319	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>1'_IGHJ3*01	2388	3078
320	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3'_IGHJ3*01	2389	3079
321	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ3*01	2390	3080
322	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ3*01	2391	3081
323	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ3*01	2392	3082
324	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ3*01	2393	3083
325	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1'_IGHJ3*01	2394	3084
326	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3'_IGHJ3*01	2395	3085
327	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ3*01	2396	3086
328	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ3*01	2397	3087
329	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1'_IGHJ3*01	2398	3088
330	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3'_IGHJ3*01	2399	3089
331	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ3*01	2400	3090
332	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ3*01	2401	3091
333	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ3*01	2402	3092

10

20

30

40

334	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ3*01	2403	3093
335	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ3*01	2404	3094
336	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ3*01	2405	3095
337	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ3*01	2406	3096
338	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ3*01	2407	3097
339	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ3*01	2408	3098
340	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ3*01	2409	3099
341	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ3*01	2410	3100
342	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ3*01	2411	3101
343	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ3*01	2412	3102
344	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ3*01	2413	3103
345	>gi Fabrus E10_VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ3*01	2414	3104
346	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ4*01	2415	3105
347	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ4*01	2416	3106
348	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ4*01	2417	3107
349	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ4*01	2418	3108
350	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ4*01	2419	3109
351	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ4*01	2420	3110
352	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ4*01	2421	3111
353	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ4*01	2422	3112
354	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ4*01	2423	3113
355	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ4*01	2424	3114
356	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ4*01	2425	3115
357	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ4*01	2426	3116
358	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ4*01	2427	3117
359	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ4*01	2428	3118
360	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ4*01	2429	3119
361	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ4*01	2430	3120
362	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ4*01	2431	3121
363	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ4*01	2432	3122
364	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ4*01	2433	3123
365	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ4*01	2434	3124
366	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ4*01	2435	3125
367	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ4*01	2436	3126
368	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ4*01	2437	3127
369	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ4*01	2438	3128
370	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ4*01	2439	3129
371	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ4*01	2440	3130
372	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ4*01	2441	3131
373	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ4*01	2442	3132
374	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ4*01	2443	3133
375	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>2_IGHJ4*01	2444	3134
376	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3_IGHJ4*01	2445	3135
377	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>2_IGHJ4*01	2446	3136
378	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3_IGHJ4*01	2447	3137
379	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ4*01	2448	3138
380	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ4*01	2449	3139
381	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ4*01	2450	3140
382	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ4*01	2451	3141
383	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1_IGHJ4*01	2452	3142
384	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>2_IGHJ4*01	2453	3143
385	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3_IGHJ4*01	2454	3144
386	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ4*01	2455	3145
387	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ4*01	2456	3146
388	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1_IGHJ4*01	2457	3147
389	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>2_IGHJ4*01	2458	3148
390	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3_IGHJ4*01	2459	3149

10

20

30

40

391	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ4*01	2460	3150
392	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ4*01	2461	3151
393	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ4*01	2462	3152
394	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ4*01	2463	3153
395	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2464	3154
396	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2465	3155
397	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2466	3156
398	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2467	3157
399	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2468	3158
400	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>2'_IGHJ4*01	2469	3159
401	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2470	3160
402	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>3'_IGHJ4*01	2471	3161
403	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ4*01	2472	3162
404	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ4*01	2473	3163
405	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ4*01	2474	3164
406	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ4*01	2475	3165
407	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ4*01	2476	3166
408	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ4*01	2477	3167
409	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ4*01	2478	3168
410	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ4*01	2479	3169
411	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ4*01	2480	3170
412	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ4*01	2481	3171
413	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ4*01	2482	3172
414	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ4*01	2483	3173
415	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ4*01	2484	3174
416	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ4*01	2485	3175
417	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ4*01	2486	3176
418	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ4*01	2487	3177
419	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ4*01	2488	3178
420	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ4*01	2489	3179
421	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ4*01	2490	3180
422	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ4*01	2491	3181
423	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ4*01	2492	3182
424	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ4*01	2493	3183
425	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ4*01	2494	3184
426	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ4*01	2495	3185
427	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ4*01	2496	3186
428	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ4*01	2497	3187
429	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ4*01	2498	3188
430	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ4*01	2499	3189
431	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ4*01	2500	3190
432	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>1'_IGHJ4*01	2501	3191
433	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3'_IGHJ4*01	2502	3192
434	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>1'_IGHJ4*01	2503	3193
435	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3'_IGHJ4*01	2504	3194
436	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ4*01	2505	3195
437	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ4*01	2506	3196
438	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ4*01	2507	3197
439	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ4*01	2508	3198
440	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1'_IGHJ4*01	2509	3199
441	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3'_IGHJ4*01	2510	3200
442	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ4*01	2511	3201
443	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ4*01	2512	3202
444	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1'_IGHJ4*01	2513	3203
445	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3'_IGHJ4*01	2514	3204
446	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ4*01	2515	3205
447	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ4*01	2516	3206

10

20

30

40

448	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ4*01	2517	3207
449	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ4*01	2518	3208
450	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ4*01	2519	3209
451	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ4*01	2520	3210
452	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ4*01	2521	3211
453	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ4*01	2522	3212
454	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ4*01	2523	3213
455	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ4*01	2524	3214
456	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ4*01	2525	3215
457	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ4*01	2526	3216
458	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ4*01	2527	3217
459	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ4*01	2528	3218
460	>gi Fabrus E10_VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ4*01	2529	3219
461	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ5*01	2530	3220
462	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ5*01	2531	3221
463	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ5*01	2532	3222
464	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ5*01	2533	3223
465	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ5*01	2534	3224
466	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ5*01	2535	3225
467	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ5*01	2536	3226
468	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ5*01	2537	3227
469	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ5*01	2538	3228
470	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ5*01	2539	3229
471	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ5*01	2540	3230
472	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ5*01	2541	3231
473	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ5*01	2542	3232
474	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ5*01	2543	3233
475	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ5*01	2544	3234
476	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ5*01	2545	3235
477	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ5*01	2546	3236
478	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ5*01	2547	3237
479	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ5*01	2548	3238
480	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ5*01	2549	3239
481	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ5*01	2550	3240
482	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ5*01	2551	3241
483	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ5*01	2552	3242
484	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ5*01	2553	3243
485	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ5*01	2554	3244
486	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ5*01	2555	3245
487	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ5*01	2556	3246
488	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ5*01	2557	3247
489	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ5*01	2558	3248
490	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>2_IGHJ5*01	2559	3249
491	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3_IGHJ5*01	2560	3250
492	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>2_IGHJ5*01	2561	3251
493	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3_IGHJ5*01	2562	3252
494	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ5*01	2563	3253
495	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ5*01	2564	3254
496	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ5*01	2565	3255
497	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ5*01	2566	3256
498	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1_IGHJ5*01	2567	3257
499	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>2_IGHJ5*01	2568	3258
500	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3_IGHJ5*01	2569	3259
501	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ5*01	2570	3260
502	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ5*01	2571	3261
503	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1_IGHJ5*01	2572	3262
504	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>2_IGHJ5*01	2573	3263

10

20

30

40

505	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3_IGHJ5*01	2574	3264
506	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ5*01	2575	3265
507	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ5*01	2576	3266
508	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ5*01	2577	3267
509	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ5*01	2578	3268
510	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ5*01	2579	3269
511	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ5*01	2580	3270
512	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ5*01	2581	3271
513	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ5*01	2582	3272
514	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ5*01	2583	3273
515	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ5*01	2584	3274
516	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ5*01	2585	3275
517	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ5*01	2586	3276
518	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ5*01	2587	3277
519	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ5*01	2588	3278
520	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ5*01	2589	3279
521	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ5*01	2590	3280
522	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ5*01	2591	3281
523	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ5*01	2592	3282
524	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ5*01	2593	3283
525	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ5*01	2594	3284
526	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ5*01	2595	3285
527	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ5*01	2596	3286
528	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ5*01	2597	3287
529	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ5*01	2598	3288
530	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ5*01	2599	3289
531	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ5*01	2600	3290
532	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ5*01	2601	3291
533	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ5*01	2602	3292
534	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ5*01	2603	3293
535	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ5*01	2604	3294
536	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ5*01	2605	3295
537	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ5*01	2606	3296
538	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ5*01	2607	3297
539	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ5*01	2608	3298
540	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ5*01	2609	3299
541	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ5*01	2610	3300
542	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ5*01	2611	3301
543	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ5*01	2612	3302
544	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ5*01	2613	3303
545	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ5*01	2614	3304
546	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ5*01	2615	3305
547	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>1'_IGHJ5*01	2616	3306
548	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3'_IGHJ5*01	2617	3307
549	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>1'_IGHJ5*01	2618	3308
550	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3'_IGHJ5*01	2619	3309
551	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ5*01	2620	3310
552	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ5*01	2621	3311
553	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ5*01	2622	3312
554	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ5*01	2623	3313
555	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1'_IGHJ5*01	2624	3314
556	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3'_IGHJ5*01	2625	3315
557	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ5*01	2626	3316
558	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ5*01	2627	3317
559	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1'_IGHJ5*01	2628	3318
560	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3'_IGHJ5*01	2629	3319
561	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ5*01	2630	3320

10

20

30

40

562	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ5*01	2631	3321
563	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ5*01	2632	3322
564	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ5*01	2633	3323
565	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ5*01	2634	3324
566	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ5*01	2635	3325
567	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ5*01	2636	3326
568	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ5*01	2637	3327
569	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ5*01	2638	3328
570	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ5*01	2639	3329
571	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ5*01	2640	3330
572	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ5*01	2641	3331
573	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ5*01	2642	3332
574	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ5*01	2643	3333
575	>gi Fabrus E10_VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ5*01	2644	3334
576	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1_IGHJ6*01	2645	3335
577	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2_IGHJ6*01	2646	3336
578	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3_IGHJ6*01	2647	3337
579	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1_IGHJ6*01	2648	3338
580	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3_IGHJ6*01	2649	3339
581	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1_IGHJ6*01	2650	3340
582	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>3_IGHJ6*01	2651	3341
583	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-20*01>1_IGHJ6*01	2652	3342
584	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>3_IGHJ6*01	2653	3343
585	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-26*01>1_IGHJ6*01	2654	3344
586	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-26*01>3_IGHJ6*01	2655	3345
587	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD2-2*01>2_IGHJ6*01	2656	3346
588	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD2-2*01>3_IGHJ6*01	2657	3347
589	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-8*01>2_IGHJ6*01	2658	3348
590	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-8*01>3_IGHJ6*01	2659	3349
591	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-15*01>2_IGHJ6*01	2660	3350
592	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>3_IGHJ6*01	2661	3351
593	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-21*01>2_IGHJ6*01	2662	3352
594	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>3_IGHJ6*01	2663	3353
595	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD3-3*01>1_IGHJ6*01	2664	3354
596	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>2_IGHJ6*01	2665	3355
597	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3_IGHJ6*01	2666	3356
598	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>2_IGHJ6*01	2667	3357
599	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-10*01>2_IGHJ6*01	2668	3358
600	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	2669	3359
601	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-16*01>2_IGHJ6*01	2670	3360
602	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>3_IGHJ6*01	2671	3361
603	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-22*01>2_IGHJ6*01	2672	3362
604	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>3_IGHJ6*01	2673	3363
605	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>2_IGHJ6*01	2674	3364
606	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3_IGHJ6*01	2675	3365
607	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>2_IGHJ6*01	2676	3366
608	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3_IGHJ6*01	2677	3367
609	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>2_IGHJ6*01	2678	3368
610	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3_IGHJ6*01	2679	3369
611	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>2_IGHJ6*01	2680	3370
612	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3_IGHJ6*01	2681	3371
613	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1_IGHJ6*01	2682	3372
614	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>2_IGHJ6*01	2683	3373
615	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3_IGHJ6*01	2684	3374
616	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>1_IGHJ6*01	2685	3375
617	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-12*01>3_IGHJ6*01	2686	3376
618	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1_IGHJ6*01	2687	3377

10

20

30

40

619	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>2_IGHJ6*01	2688	3378
620	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3_IGHJ6*01	2689	3379
621	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD5-24*01>1_IGHJ6*01	2690	3380
622	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD5-24*01>3_IGHJ6*01	2691	3381
623	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>1_IGHJ6*01	2692	3382
624	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-6*01>2_IGHJ6*01	2693	3383
625	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>1_IGHJ6*01	2694	3384
626	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>2_IGHJ6*01	2695	3385
627	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1_IGHJ6*01	2696	3386
628	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2_IGHJ6*01	2697	3387
629	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-25*01>1_IGHJ6*01	2698	3388
630	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>2_IGHJ6*01	2699	3389
631	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD7-27*01>1_IGHJ6*01	2700	3390
632	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>3_IGHJ6*01	2701	3391
633	>gi Fabrus A01_VH3-23_IGHD1-1*01>1'_IGHJ6*01	2702	3392
634	>gi Fabrus A02_VH3-23_IGHD1-1*01>2'_IGHJ6*01	2703	3393
635	>gi Fabrus A03_VH3-23_IGHD1-1*01>3'_IGHJ6*01	2704	3394
636	>gi Fabrus A04_VH3-23_IGHD1-7*01>1'_IGHJ6*01	2705	3395
637	>gi Fabrus A05_VH3-23_IGHD1-7*01>3'_IGHJ6*01	2706	3396
638	>gi Fabrus A06_VH3-23_IGHD1-14*01>1'_IGHJ6*01	2707	3397
639	>gi Fabrus A07_VH3-23_IGHD1-14*01>2'_IGHJ6*01	2708	3398
640	>gi Fabrus A08_VH3-23_IGHD1-14*01>3'_IGHJ6*01	2709	3399
641	>gi Fabrus A09_VH3-23_IGHD1-20*01>1'_IGHJ6*01	2710	3400
642	>gi Fabrus A10_VH3-23_IGHD1-20*01>2'_IGHJ6*01	2711	3401
643	>gi Fabrus A11_VH3-23_IGHD1-20*01>3'_IGHJ6*01	2712	3402
644	>gi Fabrus A12_VH3-23_IGHD1-26*01>1'_IGHJ6*01	2713	3403
645	>gi Fabrus B01_VH3-23_IGHD1-26*01>3'_IGHJ6*01	2714	3404
646	>gi Fabrus B02_VH3-23_IGHD2-2*01>1'_IGHJ6*01	2715	3405
647	>gi Fabrus B03_VH3-23_IGHD2-2*01>3'_IGHJ6*01	2716	3406
648	>gi Fabrus B04_VH3-23_IGHD2-8*01>1'_IGHJ6*01	2717	3407
649	>gi Fabrus B05_VH3-23_IGHD2-15*01>1'_IGHJ6*01	2718	3408
650	>gi Fabrus B06_VH3-23_IGHD2-15*01>3'_IGHJ6*01	2719	3409
651	>gi Fabrus B07_VH3-23_IGHD2-21*01>1'_IGHJ6*01	2720	3410
652	>gi Fabrus B08_VH3-23_IGHD2-21*01>3'_IGHJ6*01	2721	3411
653	>gi Fabrus B09_VH3-23_IGHD3-3*01>1'_IGHJ6*01	2722	3412
654	>gi Fabrus B10_VH3-23_IGHD3-3*01>3'_IGHJ6*01	2723	3413
655	>gi Fabrus B11_VH3-23_IGHD3-9*01>1'_IGHJ6*01	2724	3414
656	>gi Fabrus B12_VH3-23_IGHD3-9*01>3'_IGHJ6*01	2725	3415
657	>gi Fabrus C01_VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ6*01	2726	3416
658	>gi Fabrus C02_VH3-23_IGHD3-10*01>3'_IGHJ6*01	2727	3417
659	>gi Fabrus C03_VH3-23_IGHD3-16*01>1'_IGHJ6*01	2728	3418
660	>gi Fabrus C04_VH3-23_IGHD3-16*01>3'_IGHJ6*01	2729	3419
661	>gi Fabrus C05_VH3-23_IGHD3-22*01>1'_IGHJ6*01	2730	3420
662	>gi Fabrus C06_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>1'_IGHJ6*01	2731	3421
663	>gi Fabrus C07_VH3-23_IGHD4-4*01(1)>3'_IGHJ6*01	2732	3422
664	>gi Fabrus C08_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>1'_IGHJ6*01	2733	3423
665	>gi Fabrus C09_VH3-23_IGHD4-11*01(1)>3'_IGHJ6*01	2734	3424
666	>gi Fabrus C10_VH3-23_IGHD4-17*01>1'_IGHJ6*01	2735	3425
667	>gi Fabrus C11_VH3-23_IGHD4-17*01>3'_IGHJ6*01	2736	3426
668	>gi Fabrus C12_VH3-23_IGHD4-23*01>1'_IGHJ6*01	2737	3427
669	>gi Fabrus D01_VH3-23_IGHD4-23*01>3'_IGHJ6*01	2738	3428
670	>gi Fabrus D02_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>1'_IGHJ6*01	2739	3429
671	>gi Fabrus D03_VH3-23_IGHD5-5*01(2)>3'_IGHJ6*01	2740	3430
672	>gi Fabrus D04_VH3-23_IGHD5-12*01>1'_IGHJ6*01	2741	3431
673	>gi Fabrus D05_VH3-23_IGHD5-12*01>3'_IGHJ6*01	2742	3432
674	>gi Fabrus D06_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>1'_IGHJ6*01	2743	3433
675	>gi Fabrus D07_VH3-23_IGHD5-18*01(2)>3'_IGHJ6*01	2744	3434

10

20

30

40

676	>gi Fabrus D08_VH3-23_IGHD5-24*01>1'_IGHJ6*01	2745	3435
677	>gi Fabrus D09_VH3-23_IGHD5-24*01>3'_IGHJ6*01	2746	3436
678	>gi Fabrus D10_VH3-23_IGHD6-6*01>1'_IGHJ6*01	2747	3437
679	>gi Fabrus D11_VH3-23_IGHD6-6*01>2'_IGHJ6*01	2748	3438
680	>gi Fabrus D12_VH3-23_IGHD6-6*01>3'_IGHJ6*01	2749	3439
681	>gi Fabrus E01_VH3-23_IGHD6-13*01>1'_IGHJ6*01	2750	3440
682	>gi Fabrus E02_VH3-23_IGHD6-13*01>2'_IGHJ6*01	2751	3441
683	>gi Fabrus E03_VH3-23_IGHD6-13*01>3'_IGHJ6*01	2752	3442
684	>gi Fabrus E04_VH3-23_IGHD6-19*01>1'_IGHJ6*01	2753	3443
685	>gi Fabrus E05_VH3-23_IGHD6-19*01>2'_IGHJ6*01	2754	3444
686	>gi Fabrus E06_VH3-23_IGHD6-19*01>3'_IGHJ6*01	2755	3445
687	>gi Fabrus E07_VH3-23_IGHD6-25*01>1'_IGHJ6*01	2756	3446
688	>gi Fabrus E08_VH3-23_IGHD6-25*01>3'_IGHJ6*01	2757	3447
689	>gi Fabrus E09_VH3-23_IGHD7-27*01>1'_IGHJ6*01	2758	3448
690	>gi Fabrus E10_VH3-23_IGHD7-27*01>2'_IGHJ6*01	2759	3449

10

【0796】

例15

電子化学ルミネッセンス結合測定

【0797】

例13において説明された電子化学ルミネッセンス（ECL）結合測定はさらに以下のよう

20

に使用されました。
九つの違う抗体の一つと結合することができる抗体のために、以下の表77の22-36行において表示された5376メンバーのFabライブラリー及び15の組換えFab抗体を選び分けました。例13に説明されたように、データは各ウェルの空白に対する抗原用の各ECLシグナルを比べることにより分析されました。空白比率が4又はその以上であるシグナルは「ヒット」Fabだと思われました。

【0798】

それぞれ96の違うFabを含む五十六（56）のプレートはECL測定によりえり分けられました。三十六（36）のFabには、表42-44に示されたような一つ又はその以上の蛋白質抗原との特定な結合親和性が見つかりました。以下の表42はECL測定の結果を纏めます。組換え人標的／蛋白質抗原、標的ごとの抗体ヒット数、及び標的ごとのヒットパーセント（ヒットの数／選り分けられた5376抗体）を包括します。十一のFabは組換え人デルタ様蛋白質4（DDL4）と結合すると確認されましたが、2だけのヒットは組換え人上皮成長因子2（ErB2）と結合すると確認されました。十のFabは組換え人エリスロポエチン・レセプター（EpoR）と結合すると確認されましたが、6のFabは組換え人P-カドヘリンと結合すると確認されました。それに加えて、3のFabは組換え人上皮成長因子2（ErB2）と結合すると確認されましたが、3のFabは組換え人ノッチ1と結合すると確認されました。以下の表43は、初期ECL選り分けにおいて「ヒット」として確認された21のFab（重鎖及び軽鎖を包括します）をリストします。「ヒット」はシグナル対空白の比率が4以上であるFab抗体であり

30

40

ます。単一Fab濃度での初期MSD測定選り分けの結果は以下の表44においてリストされます。
表44は21Fab（Fab番号は表43において確認された各Fabと対応します）、Fab濃度、9組換え人標的／蛋白質抗原、及び既知のFab濃度での初期MSD測定選り分けからのECLシグナルをリストします。

【0799】

【表 4 2】

表 42. 5376Fab ライブラリー-ECL 選り分けのまとめ		
r 人抗原	ヒット数	標的ごとのパーセント
ErbB2/Fc chimera	2	0.037
EGF R/Fc chimera	3	0.056
HGF R/Fc chimera	0	n/a
Notch-1/Fc chimera	3	0.056
CD44/Fc chimera	0	n/a
IGF-1 sR	0	n/a
P-cadherin/Fc chimera	6	0.112
Epo R/Fc chimera	10	0.186
DLL4	11	0.205

10

【0800】

【表 4 3】

表 43. ECL 選り分けにおいて確認された Fab 抗体「ヒット」		
Fab 番号	重鎖	軽鎖
1	VH4-28_IGHD7-27*01_IGHJ1*01	L2_IGKJ1*01
2	VH4-31_IGHD7-27*01_IGHJ5*01	L2_IGKJ1*01
3	VH2-5_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	L2_IGKJ1*01
4	VH1-46_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	A27_IGKJ1*01
5	VH1-69_IGHD1-1*01_IGHJ6*01	A17_IGKJ1*01
6	VH1-46_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	L2_IGKJ1*01
7	VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	L2_IGKJ1*01
8	VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	L5_IGKJ1*01
9	VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	A27_IGKJ1*01
10	VH1-46_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	L6_IGKJ1*01
11	VH1-3_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	L12_IGKJ1*01
12	VH1-46_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	L12_IGKJ1*01
13	VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	L12_IGKJ1*01
14	VH1-8_IGHD2-2*01_IGHJ6*01	L12_IGKJ1*01
15	VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	O1_IGKJ1*01
16	VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	O1_IGKJ1*01
17	VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	V1-4_IGLJ4*01
18	VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	V1-4_IGLJ4*01
19	VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	V4-6_IGLJ4*01
20	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	O12_IGKJ1*01
21	VH3-23_IGHD3-10*01>1'_IGHJ3*01	O12_IGKJ1*01

20

30

【0801】

【表 4 4】

40

表 44. 5376Fab ライブラリー選り分けから確認された Fab「ヒット」ECL シグナル											
Fab 番号	[Fab] μ M	r 人標的									
		ErbB2	EGFR	HGFR	ノッ チ-1	CD44	IGF- 1	P- cad	EPOR	DLL4	空白

1	0.36	2028	3803	2034	3813	2482	1703	2741	19375	3911	1948
2	0.61	581	1222	539	1195	1048	596	782	3065	1006	570
3	0.03	2556	381	311	563	421	344	352	492	476	373
4	0.36	1474	1405	1225	1921	1542	1081	1795	2434	9082	928
5	0.65	2940	662	437	1336	797	656	695	922	849	441
6	0.25	15169	88015	5912	10346	10436	4929	16145	30118	14728	3693
7	1.19	18514	32030	17322	41739	27596	14089	34551	141492	39645	11543
8	0.51	1705	1807	1738	2876	1879	1742	3176	2563	5648	1393
9	0.48	6940	9043	6313	12759	9979	5468	15301	67194	13726	2877
10	1.56	2452	2497	3116	3953	2281	1919	5418	4129	3770	1129
11	0.06	1569	1755	1910	2232	1683	2325	2432	1973	13614	842
12	0.28	4314	8327	5182	5281	4561	4643	8057	8071	8151	1773
13	0.93	10795	15559	13790	23657	10634	13930	26366	16729	74294	4760
14	0.13	840	859	969	1324	932	1167	1641	1106	9848	786
15	1.57	904	1403	1039	1256	836	985	2029	6393	1496	797
16	0.93	1610	1855	2596	1918	1453	1787	2422	4241	9632	859
17	0.58	1262	1022	1706	739	761	1198	725	768	3128	403
18	0.21	1308	1297	1531	809	868	1557	915	885	3332	489
19	0.34	900	738	914	912	694	871	935	907	2561	356
20	0.12	4578	4060	5472	5501	4213	3137	17528	11210	6646	2225
21	0.42	702	759	935	919	748	844	3178	1504	922	450

10

【0802】

初期 E C L 選り分け（表 4 2 - 4 4 をご参考に）において確認された「ヒット」を確認するために、F a b 濃度による滴定は行われて、F a b 抗原の結合親和性を確定しました。測定過程は上述の例 1 3 に説明されたようであります。ただし、F a b 抗体の濃度はウェルにより 0 . 0 6 2 8 n M から 1 . 5 7 μ M まで変化します。用量反応測定の結果は以下の表 4 5 - 6 1 において表示されます。以下の表 6 2 - 7 6 は 1 5 の組み替えられた抗 - D L L 4 抗体（以下の表 7 7 の行 2 2 - 3 6 において表示されます）のための用量反応測定の結果をリストします。組み替えられた抗 - D L L 4 抗体は、前に確認された生殖細胞系抗体と比べて、重鎖又は軽鎖においてせめて一つの変形を持っています。

20

【0803】

【表 4 5】

表 45. Fab VH4-28_IGHD7-27*01_IGHJ1*01 & L2_IGKJ1*01 の結合親和性		
Fab[nM]	360	36
ErbB2/Fc	647	600
EGF R/Fc	957	711
HGF R/Fc	581	613
Notch-1/Fc	1026	773
CD44/Fc	740	679
IGF-1 sR	535	486
P-Cadherin/Fc	636	693
EPO R/Fc	4715	2977
DLL4	866	799
Blank	462	413

30

40

【0804】

【表 4 6】

表 46. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD2-15*01_IGHJ2*01 & L2_IGKJ1*01				
Fab[μ M]	0.25	0.0625	0.01563	0.00391
ErbB2/Fc	29608	9033	4495	1667
EGF R/Fc	116674	94778	70836	35936
HGF R/Fc	13427	4108	1998	913
Notch-1/Fc	21447	5848	2800	1282
CD44/Fc	23015	6746	3182	1295
IGF-1 sR	11050	3150	1742	822
P-Cadherin/Fc	25459	7739	4945	1962
EPO R/Fc	49177	21136	11342	5022
DLL4	27691	8051	4015	1551
Blank	6344	1738	906	576

10

【 0 8 0 5 】

【表 4 7】

表 47. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01 & L2_IGKJ1*01				
Fab[μ M]	1.19	0.2975	0.07438	0.01859
ErbB2/Fc	38410	15111	7551	5531
EGF R/Fc	62454	42213	16605	11750
HGF R/Fc	45494	17396	6611	4566
Notch-1/Fc	72018	37503	21990	17565
CD44/Fc	47145	28601	10922	7322
IGF-1 sR	35187	17389	5804	3779
P-Cadherin/Fc	69710	26043	14807	11672
EPO R/Fc	192967	167064	153692	188065
DLL4	74900	34726	20719	18888
Blank	24999	5019	2504	1776

20

【 0 8 0 6 】

【表 4 8】

表 48. Binding affinity of Fab VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01 & L5_IGKJ1*01				
Fab[μ M]	0.51	0.1275	0.03188	0.00797
ErbB2/Fc	1532	857	584	493
EGF R/Fc	2363	1061	694	530
HGF R/Fc	1989	853	693	419
Notch-1/Fc	2773	1497	849	654
CD44/Fc	2012	926	653	490
IGF-1 sR	2236	1045	765	564
P-Cadherin/Fc	2389	957	775	502
EPO R/Fc	2624	1067	789	566
DLL4	5183	2382	1282	872
Blank	1096	530	536	364

40

【 0 8 0 7 】

【表 4 9】

表 49. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01 & A27_IGKJ1*01			
Fab[μ M]	0.48	0.096	0.0192
ErbB2/Fc	11287	3365	2313
EGF R/Fc	14638	4509	3115
HGF R/Fc	8002	2328	1582
Notch-1/Fc	15931	4802	3041
CD44/Fc	13445	4320	2915
IGF-1 sR	8927	2449	1826
P-Cadherin/Fc	15595	6654	5040
EPO R/Fc	70938	57356	62037
DLL4	16065	5586	3555
Blank	2945	917	751

10

【 0 8 0 8 】

【表 5 0】

表 50. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD7-27*01_IGHJ2*01 & L6_IGKJ1*01			
Fab[μ M]	1.56	0.312	0.0624
ErbB2/Fc	7577	3659	2146
EGF R/Fc	7832	4328	2415
HGF R/Fc	10267	4691	2453
Notch-1/Fc	9447	4462	2352
CD44/Fc	7595	4171	2110
IGF-1 sR	6913	3508	2034
P-Cadherin/Fc	15016	7098	4226
EPO R/Fc	9480	5020	2678
DLL4	10897	5484	2585
Blank	4357	1977	960

20

30

【 0 8 0 9 】

【表 5 1】

表 51. Binding affinity of Fab VH1-3_IGHD4-23*01_IGHJ4*01 & L12_IGKJ1*01				
Fab[nM]	60	15	3.75	0.9375
ErbB2/Fc	2155	740	291	268
EGF R/Fc	2563	842	371	224
HGF R/Fc	2298	743	394	243
Notch-1/Fc	2886	1058	375	348
CD44/Fc	2355	748	307	251
IGF-1 sR	2666	859	314	204
P-Cadherin/Fc	2662	837	331	191
EPO R/Fc	3214	970	358	238
DLL4	17270	7728	1569	453
Blank	1433	536	191	153

40

【 0 8 1 0 】

【表 5 2】

表 52. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD2-15*01_IGHJ2*01 & L12_IGKJ1*01				
Fab[nM]	280	70	17.5	4.375
ErbB2/Fc	3953	1358	541	384
EGF R/Fc	6667	2574	1305	542

HGF R/Fc	3564	1289	565	193
Notch-1/Fc	4382	1492	680	480
CD44/Fc	4069	1370	664	424
IGF-1 sR	3533	1319	626	369
P-Cadherin/Fc	5400	1817	949	469
EPO R/Fc	8496	2485	1262	594
DLL4	8111	2747	1219	558
Blank	1691	635	304	305

10

【 0 8 1 1】

【表 5 3】

表 53. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01 & L12_IGKJ1*01				
Fab[nM]	920	230	57.5	14.375
ErbB2/Fc	10924	4078	2447	1594
EGF R/Fc	13406	5723	3858	2672
HGF R/Fc	10708	3934	2297	1600
Notch-1/Fc	20086	9737	5886	4206
CD44/Fc	9698	3817	2313	1488
IGF-1 sR	10246	4764	2833	1746
P-Cadherin/Fc	16666	6484	4110	2318
EPO R/Fc	16429	6949	4038	2718
DLL4	73638	119436	144126	125422
Blank	4082	1656	954	738

20

30

【 0 8 1 2】

【表 5 4】

表 54. Binding affinity of Fab VH1-8_IGHD2-2*01_IGHJ6*01 & L12_IGKJ1*01				
Fab[nM]	130	32.5	8.1	2.0
ErbB2/Fc	1533	556	557	382
EGF R/Fc	1746	645	560	424
HGF R/Fc	1882	525	551	356
Notch-1/Fc	1759	706	612	539
CD44/Fc	1754	573	528	447
IGF-1 sR	1973	561	518	367
P-Cadherin/Fc	1845	556	573	250
EPO R/Fc	2151	673	660	433
DLL4	7738	2989	1548	605
Blank	1153	473	435	316

40

【 0 8 1 3】

50

【表 5 5】

表 55. Binding affinity of Fab FabVH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01 & O1_IGKJ1*01				
Fab[nM]	1570	392.5	98.1	24.5
ErbB2/Fc	1263	539	247	241
EGF R/Fc	2481	744	4386	317
HGF R/Fc	1638	581	335	211
Notch-1/Fc	1639	749	313	434
CD44/Fc	1381	498	265	267
IGF-1 sR	1428	466	309	239

10

P-Cadherin/Fc	1793	459	347	257
EPO R/Fc	6121	5863	5628	4531
DLL4	2701	735	402	339
Blank	866	338	210	149

【 0 8 1 4】

【表 5 6】

20

表 56. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01 & O1_IGKJ1*01				
Fab[nM]	930	232.5	58.1	14.5
ErbB2/Fc	2225	779	322	274
EGF R/Fc	3110	803	444	357
HGF R/Fc	2344	790	432	373
Notch-1/Fc	2206	778	388	317
CD44/Fc	1917	607	375	212
IGF-1 sR	1915	569	343	234
P-Cadherin/Fc	2438	655	478	277
EPO R/Fc	3009	1472	829	660
DLL4	8162	3586	1876	1149
Blank	1206	460	225	117

30

【 0 8 1 5】

【表 5 7】

表 57. Binding affinity of Fab VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01 & V1-4_IGLJ4*01				
Fab[nM]	580	145	36.3	9.1
ErbB2/Fc	1712	1123	1029	987
EGF R/Fc	1631	856	831	800
HGF R/Fc	2341	1173	1065	894
Notch-1/Fc	1585	860	633	754
CD44/Fc	1228	692	629	607
IGF-1 sR	1364	794	799	788
P-Cadherin/Fc	2240	850	684	589
EPO R/Fc	1579	845	722	697
DLL4	4420	2140	1399	1030
Blank	679	357	314	276

40

50

【0816】

【表58】

表 58. Binding affinity of Fab VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01 & V1-4_IGLJ4*01				
Fab[nM]	210	52.5	13.1	3.3
ErbB2/Fc	1977	1511	930	1031
EGF R/Fc	1617	1109	824	847
HGF R/Fc	2060	1286	981	849
Notch-1/Fc	1972	1323	669	726
CD44/Fc	1395	897	708	621
IGF-1 sR	1431	911	814	743
P-Cadherin/Fc	4410	2161	1062	678
EPO R/Fc	2123	1319	776	695
DLL4	4108	1951	1107	922
Blank	833	467	376	359

10

【0817】

【表59】

表 59. Binding affinity of Fab VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01 & V4-6_IGLJ4*01				
Fab[nM]	340	170	85.0	42.5
ErbB2/Fc	1226	964	844	866
EGF R/Fc	1208	826	1001	528
HGF R/Fc	1238	757	998	607
Notch-1/Fc	1209	816	780	649
CD44/Fc	959	660	693	522
IGF-1 sR	1042	832	891	646
P-Cadherin/Fc	1160	744	709	421
EPO R/Fc	1255	790	817	494
DLL4	2332	1462	1311	877
Blank	554	262	292	162

20

30

【0818】

【表60】

表 60. Binding affinity of Fab VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01 & O12_IGKJ1*01				
Fab[nM]	120	12	1.2	0.12
ErbB2/Fc	17294	4358	677	287
EGF R/Fc	14925	1984	464	272
HGF R/Fc	15917	2703	412	287
Notch-1/Fc	14382	2582	660	218
CD44/Fc	13519	1321	341	291
IGF-1 sR	13265	1135	181	175
P-Cadherin/Fc	61714	28490	1684	318
EPO R/Fc	33268	10966	1014	260
DLL4	20627	2510	319	210
Blank	6749	573	227	264

40

【0819】

【表 6 1】

表 61. Binding affinity of Fab VH3-23_IGHD3-10*01>I' IGHJ3*01 & O12 IGKJ1*01		
Fab[nM]	421.12	42.112
ErbB2/Fc	868	524
EGF R/Fc	765	422
HGF R/Fc	1202	565
Notch-1/Fc	1061	437
CD44/Fc	903	360
IGF-1 sR	1065	364
P-Cadherin/Fc	2949	1546
EPO R/Fc	1299	759
DLL4	1090	404
Blank	639	323

10

【 0 8 2 0 】

【表 6 2】

表 62. Binding affinity of Fab VH5-51_IGHD5-18*01>3 IGHJ4*01 G100K & V3-4 IGLJ1*01					
Fab[nM]	1000	200	40	8	1.6
ErbB2/Fc	1251	1467	1394	1232	1320
EGF R/Fc	1029	1371	1149	1033	1180
HGF R/Fc	1199	1428	1306	1260	1438
Notch-1/Fc	1176	1247	875	831	816
CD44/Fc	1025	1162	857	853	938
IGF-1 sR	1134	1320	1271	1203	1437
P-Cadherin/Fc	1043	1126	744	788	811
EPO R/Fc	1122	1226	979	881	899
DLL4	29554	45421	35876	11408	2423
Blank	630	588	518	489	565

20

30

【 0 8 2 1 】

【表 6 3】

表 63. Binding affinity of Fab VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01_G100R & V3-4 IGLJ1*01						
Fab[nM]	1000	200	40	8	1.6	0.32
ErbB2/Fc	945	1448	1421	1326	1439	1485
EGF R/Fc	721	1017	1113	1078	1204	1221
HGF R/Fc	778	1164	1234	1240	1206	1287
Notch-1/Fc	761	1330	1014	916	1052	983
CD44/Fc	559	895	824	786	997	877
IGF-1 sR	733	1110	1243	1107	1329	1253
P-Cadherin/Fc	762	815	1020	669	666	656
EPO R/Fc	666	1175	994	911	920	851
DLL4	23398	29772	19481	5472	1541	1212
Blank	427	529	502	479	449	513

40

【 0 8 2 2 】

【表 6 4】

表 64. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01>1_IGHJ1*01_S104F & L6_IGKJ1*01						
Fab[nM]	1000	200	40	8	1.6	0.32
ErbB2/Fc	7472	5434	3428	1775	1008	611
EGF R/Fc	3575	2921	2297	1473	987	709
HGF R/Fc	3314	2836	2110	1619	861	710
Notch-1/Fc	9798	6377	3990	2003	1114	684
CD44/Fc	5105	4071	2711	1523	1016	679
IGF-1 sR	3074	2778	2141	1517	966	630
P-Cadherin/Fc	5955	6263	5103	2634	1369	750
EPO R/Fc	5162	4593	3233	2040	1132	673
DLL4	35253	58743	62035	44781	5920	916
Blank	2186	1787	1442	1117	713	518

10

【 0 8 2 3 】

【表 6 5】

表 65. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S104A & L6_IGKJ1*01						
Fab[nM]	1000	200	40	8	1.6	0.32
ErbB2/Fc	7419	4038	2231	1902	1168	766
EGF R/Fc	3481	2951	1843	1298	862	660
HGF R/Fc	3531	2443	1545	1305	830	574
Notch-1/Fc	8058	5705	3479	2196	1166	739
CD44/Fc	4734	3189	2677	1487	1017	684
IGF-1 sR	3348	2603	1897	1287	815	611
P-Cadherin/Fc	5632	3993	2602	1916	1139	649
EPO R/Fc	8292	3997	3510	1982	1117	739
DLL4	14331	14838	13637	9329	2130	646
Blank	2142	1659	1229	1188	648	428

20

30

【 0 8 2 4 】

【表 6 6】

表 66. Binding affinity of Fab VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01_G104T & V3-4_IGLJ1*01		
Fab[nM]	1000	10
ErbB2/Fc	3532	1517
EGF R/Fc	3937	1188
HGF R/Fc	3769	1392
Notch-1/Fc	3342	933
CD44/Fc	3378	841
IGF-1 sR	3992	1118
P-Cadherin/Fc	3426	705
EPO R/Fc	3376	910
DLL4	29776	5229
Blank	1742	427

40

【 0 8 2 5 】

【表 6 7】

表 67. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S103P & L6_IGKJ1*01		
Fab[nM]	1000	10
ErbB2/Fc	1276	847
EGF R/Fc	1909	773
HGF R/Fc	1359	859
Notch-1/Fc	1210	792
CD44/Fc	1220	746
IGF-1 sR	1336	814
P-Cadherin/Fc	1376	846
EPO R/Fc	1511	802
DLL4	29752	55127
Blank	760	550

10

【 0 8 2 6】

【表 6 8】

表 68. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A & L6_IGKJ1*01		
Fab[nM]	1000	10

20

ErbB2/Fc	946	670
EGF R/Fc	1601	677
HGF R/Fc	1658	698
Notch-1/Fc	1253	647
CD44/Fc	1087	681
IGF-1 sR	1167	657
P-Cadherin/Fc	1502	691
EPO R/Fc	1320	761
DLL4	22225	38724
Blank	1121	418

30

【 0 8 2 7】

【表 6 9】

表 69. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F & L6_IGKJ1*01		
Fab[nM]	1000	10
ErbB2/Fc	1292	842
EGF R/Fc	2434	809
HGF R/Fc	1581	691
Notch-1/Fc	1620	1144
CD44/Fc	1314	887
IGF-1 sR	1175	720
P-Cadherin/Fc	2499	894
EPO R/Fc	1656	1109
DLL4	73307	345030
Blank	731	680

10

【 0 8 2 8 】

【表 7 0】

表 70. Binding affinity of Fab VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01_G100K_G104T & V3-4_IGLJ1*01				
Fab[nM]	500	25	1.25	0.0625
ErbB2/Fc	957	927	695	692
EGF R/Fc	1106	821	729	736
HGF R/Fc	1299	805	774	643
Notch-1/Fc	703	440	312	439
CD44/Fc	923	570	444	394
IGF-1 sR	1114	780	674	537
P-Cadherin/Fc	815	269	374	331
EPO R/Fc	828	597	448	332
DLL4	25941	77931	38837	1014
Blank	480	206	256	239

20

30

【 0 8 2 9 】

【表 7 1】

表 71. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F_H111F & L6_IGKJ1*01			
Fab[nM]	500	50	5

40

ErbB2/Fc	2621	2114	1377
EGF R/Fc	2514	2042	1158
HGF R/Fc	2043	1282	1016
Notch-1/Fc	4376	2726	1170
CD44/Fc	2912	1610	1132
IGF-1 sR	1872	1226	917
P-Cadherin/Fc	3665	2491	1663
EPO R/Fc	5518	2462	1835
DLL4	29919	94200	149972
Blank	1016	774	626

10

【0830】

【表72】

表 72. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01 IGHJ1*01 S102A S103P S104F H111Y & L6 IGKJ1*01				
Fab[nM]	500	50	5	0.5
ErbB2/Fc	713	589	315	331
EGF R/Fc	898	523	311	273
HGF R/Fc	523	325	323	319
Notch-1/Fc	644	475	383	263
CD44/Fc	664	433	413	279
IGF-1 sR	592	460	320	164
P-Cadherin/Fc	939	626	437	215
EPO R/Fc	1212	631	377	359
DLL4	93071	206919	84945	2971
Blank	410	433	367	365

20

【0831】

【表73】

表 73. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01 IGHJ1*01 S102A S103P S104Y H111Y & L6 IGKJ1*01				
Fab[nM]	500	50	5	0.5
ErbB2/Fc	596	470	2855	1721
EGF R/Fc	758	489	2980	1751
HGF R/Fc	841	312	3101	1688
Notch-1/Fc	689	389	3232	1756
CD44/Fc	604	345	2756	1563
IGF-1 sR	747	399	3033	1662
P-Cadherin/Fc	1195	470	4162	2628
EPO R/Fc	1273	533	3582	1840
DLL4	105743	201050	73428	5150
Blank	436	329	2104	1309

40

【0832】

【表 7 4】

表 74. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F & L6_IGKJ1*01_S28P				
Fab[nM]	50	10	2	0.4
ErbB2/Fc	384	136	176	275
EGF R/Fc	328	207	352	246
HGF R/Fc	183	136	255	199

10

Notch-1/Fc	477	280	307	248
CD44/Fc	340	212	266	257
IGF-1 sR	355	152	205	172
P-Cadherin/Fc	431	216	223	191
EPO R/Fc	527	392	251	147
DLL4	37653	26851	6103	1140
Blank	274	146	130	138

【 0 8 3 3 】

【表 7 5】

20

表 75. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F & L6_IGKJ1*01_S30N				
Fab[nM]	50	10	2	0.4
ErbB2/Fc	395	274	138	203
EGF R/Fc	294	245	171	173
HGF R/Fc	135	239	207	120
Notch-1/Fc	279	253	274	197
CD44/Fc	271	286	209	176
IGF-1 sR	240	233	296	141
P-Cadherin/Fc	143	283	395	111
EPO R/Fc	500	420	294	224
DLL4	37208	33374	11375	1039
Blank	299	165	205	179

30

【 0 8 3 4 】

【表 7 6】

表 76. Binding affinity of Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F & L6_IGKJ1*01_S31K				
Fab[nM]	50	10	2	0.4
ErbB2/Fc	397	303	337	159
EGF R/Fc	350	297	197	175
HGF R/Fc	257	271	183	119
Notch-1/Fc	355	388	202	197
CD44/Fc	262	352	146	190
IGF-1 sR	257	214	222	65
P-Cadherin/Fc	411	240	351	151
EPO R/Fc	574	392	326	217
DLL4	35274	29781	10534	1259
Blank	183	267	197	255

40

50

【0835】

まとめ

以下の表77はMSD測定の結果を纏めます。表77は、組換え人標的／蛋白質抗原及びこれらのFabを、それぞれの重鎖及び軽鎖（配列同一性番号を包括します）により指定されたように、リストします。以下の表77に示されたように、幾つかのFabは多標的と結合すると確認されました。例えば、Fab VH1-46__IGHD2-15*01__IGHJ2*01 & L12__IGKJ1*01はEGF R、Epo R及びDLL4と結合しますが、Fab VH1-46__IGHD3-10*01__IGHJ4*01 & L12__IGKJ1*01はノッチ-1、P-カドヘリン及びDLL4と結合します。以下の表77は、DLL4と結合する15の他の組み替えられたFab（行22-36に表示されます）をリストします。

10

【0836】

【表 7 7】

表 77. 選ばれた Fab 及びそれらの標的					
Fab 番号	r 人標的	重鎖	配列同一性番号	軽鎖	配列同一性番号
1	Epo R/Fc chimera	VH4-28_IGHD7-27*01_IGHJ1*01	1759	L2_IGKJ1*01	1843
2	Epo R/Fc chimera	VH4-31_IGHD7-27*01_IGHJ5*01	1769	L2_IGKJ1*01	1843
3	ErbB2/Fc chimera	VH2-5_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	1559	L2_IGKJ1*01	1843
4	Epo R/Fc chimera	VH1-46_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	1514	A27_IGKJ1*01	1833
5	ErbB2/Fc chimera	VH1-69_IGHD1-1*01_IGHJ6*01	1522	A17_IGKJ1*01	1828
6	Epo R/Fc chimera and EGF R/Fc chimera	VH1-46_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	1508	L2_IGKJ1*01	1843
7	EGF R/Fc chimera, Notch-1/Fc chimera, P-cadherin/Fc chimera, Epo R/Fc chimera and DLL4	VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	1512	L2_IGKJ1*01	1843
8	DLL4	VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	1779	L5_IGKJ1*01	1849
9	Notch-1/Fc chimera, P-cadherin/Fc chimera, Epo R/Fc chimera and DLL4	VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	1512	A27_IGKJ1*01	1833
10	P-cadherin/Fc chimera	VH1-46_IGHD7-27*01_IGHJ2*01	1514	L6_IGKJ1*01	1850
11	DLL4	VH1-3_IGHD4-23*01_IGHJ4*01	1494	L12_IGKJ1*01	1841
12	EGF R/Fc chimera, Epo R/Fc chimera and DLL4	VH1-46_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	1508	L12_IGKJ1*01	1841
13	Notch-1/Fc chimera, P-cadherin/Fc chimera and DLL4	VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	1509	L12_IGKJ1*01	1841
14	DLL4	VH1-8_IGHD2-2*01_IGHJ6*01	1537	L12_IGKJ1*01	1841
15	Epo R/Fc chimera	VH1-46_IGHD3-10*01_IGHJ4*01	1509	O1_IGKJ1*01	1853
16	Epo R/Fc chimera and DLL4	VH1-46_IGHD6-13*01_IGHJ4*01	1512	O1_IGKJ1*01	1853
17	DLL4	VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	1779	V1-4_IGLJ4*01	1864
18	DLL4	VH4-31_IGHD2-15*01_IGHJ2*01	1761	V1-4_IGLJ4*01	1864
19	DLL4	VH4-34_IGHD7-27*01_IGHJ4*01	1779	V4-6_IGLJ4*01	1886
20	P-cadherin/Fc chimera and Epo R/Fc chimera	VH3-23_IGHD3-10*01>3_IGHJ6*01	3359	O12_IGKJ1*01	1854
21	P-cadherin/Fc chimera	VH3-23_IGHD3-10*01>1' _IGHJ3*01	3071	O12_IGKJ1*01	1854
22	DLL4	VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01_G100K	3720	V3-4_IGLJ1*01	1881

10

20

30

40

23	DLL4	VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01_G100R	3721	V3-4_IGLJ1*01	1881
24	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01>1_IGHJ1*01_S104F	3722	L6_IGKJ1*01	1850
25	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S104A	3723	L6_IGKJ1*01	1850
26	DLL4	VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01_G104T	3724	V3-4_IGLJ1*01	1881
27	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S103P	3725	L6_IGKJ1*01	1850
28	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A	3726	L6_IGKJ1*01	1850
29	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F	3727	L6_IGKJ1*01	1850
30	DLL4	VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01_G100K_G104T	3728	V3-4_IGLJ1*01	1881
31	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F_H111F	3729	L6_IGKJ1*01	1850
32	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F_H111Y	3730	L6_IGKJ1*01	1850
33	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104Y_H111Y	3731	L6_IGKJ1*01	1850
34	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F	3727	L6_IGKJ1*01_S2_8P	3732
35	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F	3727	L6_IGKJ1*01_S3_0N	3733
36	DLL4	VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01_S102A_S103P_S104F	3727	L6_IGKJ1*01_S3_1K	3734

10

20

【0837】

例 16

表面 プラスモン 共鳴

この例において、選ばれた Fab (表 78-79 をご参考に) が組み替えられた人 DLL4 (R&D システム) との結合親和性は、表面 プラスモン 共鳴 (SPR) (バイオセンサー・ツール、ソルトレイクシティ、ユタ州) により分析されました。これらの Fab (表 78 をご参考に) は、初期 ECL 選り分けにおいて DLL4 と結合すると確認された生殖細胞系抗体、及び初期確認された抗-DLL4 Fab と比べて重鎖又は軽鎖において一つ又はその以上の変形を含む組み替えられた Fab を包括します。

【0838】

結果は以下の表 79 に表示されました。表 79 は Fab (Fab 番号により)、 k_a ($M^{-1}s^{-1}$)、 k_d (s^{-1})、 K_D (nM) 及び標準偏差 (括弧で表示) をリストします。結果によれば、Fab が DLL4 との結合親和性は 48.5 nM から 38 μ M までの範囲にあります。清祥細胞系 Fab VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01 & V3-4_IGLJ1*01 は 4.8 μ M の平均 K_D を持っていますが、変形 Fab VH5-51_IGHD5-18*01>3_IGHJ4*01_G100K_G104T & V3-4_IGLJ1*01 は改良された 355 nM の K_D を持っています。生殖系細胞 Fab VH1-46_IGHD6-6*01_IGHJ1*01 & L6_GKJ1*01 は、730 nM の平均 K_D を持っている DLL4 と結合しますが、変形 Fab s (以下の表 78 及び 79 の行 5-6 及び 8-10) は 70.6 nM から 388 nM までわたる改良された K_D s を持っている DLL4 と結合します。生殖系細胞 Fab VH6-1_IGHD3-3*01_IGHJ4*01 & V4-3_

30

40

50

I G L J 4 * 0 1 は平均結合親和性が 3 8 U m でありますが、生殖系細胞 F a b V H 1 - 4 6 _ I G H D 3 - 1 0 * 0 1 _ I G H J 4 * 0 1 & L 1 2 _ I G K J 1 * 0 1 は平均 K_D が 5 0 0 n M であります。

【 0 8 3 9 】

【表 7 8 】

表 78. 表面プラスモン共鳴用 DLL4Fab		
重鎖	軽鎖	
1	VH5-51 IGHD5-18*01>3 IGJ4*01	V3-4 IGLJ1*01
2	VH1-46 IGHD6-6*01 IGJ1*01	L6 IGKJ1*01
3	VH6-1 IGHD3-3*01 IGJ4*01	V4-3 IGLJ4*01
4	VH1-46 IGHD3-10*01 IGJ4*01	L12 IGKJ1*01
5	VH1-46 IGHD6-6*01>1 IGJ1*01 S104F	L6 IGKJ1*01
6	VH1-46 IGHD6-6*01 IGJ1*01 _ S102A S103P S104F	L6 IGKJ1*01
7	VH5-51 IGHD5-18*01>3 IGJ4*01 _ G100K G104T	V3-4 IGLJ1*01
8	VH1-46 IGHD6-6*01 IGJ1*01 _ S102A S103P S104F H111F	L6 IGKJ1*01
9	VH1-46 IGHD6-6*01 IGJ1*01 _ S102A S103P S104F H111Y	L6 IGKJ1*01
10	VH1-46 IGHD6-6*01 IGJ1*01 _ S102A S103P S104F	L6 IGKJ1*01_S31K

【 0 8 4 0 】

【表 7 9 】

表 79. DLL4Fab の結合親和性			
Fab 番号	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (nM)
1	n/a	n/a	4800 (200)
2	1.63 (3) e5	0.101 (2)	730 (130)
3	n/a	n/a	38000 (4000)
4	5 (1) e5	0.29 (2)	500 (100)
5	5.0 (8) e5	0.19 (1)	380 (60)
6	4.05 (5) e5	0.0492 (4)	122 (1)
7	0.645 (0.92) e5	0.023	355 (7)
8	4.25 (4) e5	0.0300 (2)	70.6 (7)
9	3.40 (3) e5	0.0317 (2)	93.1 (9)
10	3.50 (5) e5	0.0392 (4)	112 (2)

【 0 8 4 1 】

例 1 7

D L L 4 - ノッチ相互作用の抑制

【 0 8 4 2 】

この例において、前に D L L 4 と結合すると確認された四つの F a b は、ノッチー F c と D L L 4 との結合を閉鎖する能力のために機能的に選り分けられました。

この E L L S A 測定において、組み替えられた人 D L L 4 がプレートと結合した後、F a b 及びノッチー F c が加えられました。抗人 F C - H R P と接合した抗体は、検出分子として使用されましたので、ノッチー F c が D L L 4 と結合すれば、強いシグナルが A_{450} で観測されます。代わりに、F a b がノッチー F c と D L L 4 との結合を閉鎖することができれば、シグナルが観測されません。測定された F a b は、F a b V H 1 - 4 6 _ I G H D 6 - 6 * 0 1 _ I G H J 1 * 0 1 _ S 1 0 2 A _ S 1 0 3 P _ S 1 0 4 F & L 6 _ I G K J 1 * 0 1、F a b V H 1 - 4 6 _ I G H D 6 - 6 * 0 1 _ I G H J 1 * 0 1 _ S 1 0 2 A _ S 1 0 3 P _ S 1 0 4 F _ H 1 1 1 F & L 6 _ I G K J 1 * 0 1、F a b V H 5 - 5 1 _ I G H D 5 - 1 8 * 0 1 > 3 _ I G H J 4 * 0 1 _ G 1 0 0 K

__G104T & V3-4__IGLJ1*01、及びFab VH1-46__IGHD3-10*01__IGHJ4*01 & L12__IGKJ1*01を包括します。

【0843】

要約すると、Maxisorp Nunc 96-ウェル・プレートは、0.5 µg/mlの組み替えられた人DLL4細胞外ドメイン（R&Dシステム）により最小2時間塗られていました。ウェルは洗われてから、4%のBSAにより閉鎖されました。閉鎖の後、濃度が0.004から5 µMまでのFabs VH1-46__IGHD6-6*01__IGHJ1*01__S102A__S103P__S104F & L6__IGKJ1*01、VH1-46__IGHD6-6*01__IGHJ1*01__S102A__S103P__S104F__H111F & L6__GKJ1*01、VH5-51__IGHD5-18*01>3__IGHJ4*01__G100K__G104T & V3-4__IGLJ1*01、及びVH1-46__IGHD3-10*01__IGHJ4*01 & L12__IGKJ1*01は、濃度が10 Nmである組み替えられた人Fc-ノッチ細胞外ドメイン（R&Dシステム）と一緒に加えられました。一、二時間の培養の後、ウェルは洗われましたが、ノッチ結合は1:1000希釈度で鼠抗人Fc-HRPと接合した抗体により測られました。HRP活性はTMB基質（Pierce）により検出された後、酸中和が発生しました。A₄₅₀はSpectraMaxプラス384の上に測られました。

10

【0844】

結果によると、Fabs VH1-46__IGHD6-6*01__IGHJ1*01__S102A__S103P__S104F & L6__IGKJ1*01、VH1-46__IGHD6-6*01__IGHJ1*01__S102A__S103P__S104F__H111F & L6__IGKJ1*01、又はVH5-51__IGHD5-18*01>3__IGHJ4*01__G100K__G104T & V3-4__IGLJ1*01の添加は、低減したシグナルを引き起こし、ノッチ-FcとDLL4との結合を閉鎖するそれらの能力を示しました。Fab VH1-46__IGHD3-10*01__IGHJ4*01 & L12__IGKJ1*01の添加は、活性の損失を引き起こさなく、Fab VH1-46__IGHD3-10*01__IGHJ4*01 & L12__IGKJ1*01がノッチ-DLL4の相互作用を閉鎖しないことを示しました。この結果によると、Fabs VH1-46__IGHD6-6*01__IGHJ1*01__S102A__S103P__S104F & L6__IGKJ1*01、VH1-46__IGHD6-6*01__IGHJ1*01__S102A__S103P__S104F__H111F & L6__IGKJ1*01又はVH5-51__IGHD5-18*01>3__IGHJ4*01__G100K__G104T & V3-4__IGLJ1*01は、Fab VH1-46__IGHD3-10*01__IGHJ4*01 & L12__IGKJ1*01と比べて、DLL4のそれぞれの抗原分子と結合します。

20

30

【0845】

例18

レセプター刺激のためのEpoR細胞を基にする測定

【0846】

この例において、各Fabは、細胞を基にする測定により、エリスロポエチン・レセプターを刺激するそれらの能力のために分析されました。使用された細胞系は、人エリスロポエチン・レセプター（EpoR）により形質移入されたBa/F3細胞、及びEpoRを欠けた母Ba/F3細胞を包括しました。母Ba/F3細胞はレセプターアゴニストに反応しませんでした。二つの細胞系は成長するにはIL-3を必要としていました。

40

【0847】

要するに、Ba/F3細胞（EpoR付き及び付きなし）はRPMI 1640媒介において10%FBS、抗生物質、及び5 ng/Lの組み替えられた鼠IL-3により増殖され、IL-3を欠けた同量の媒介を洗い、50 µlで5000細胞/ウェルで96のウェル・プレートへめっきされました。めっきの後、細胞は10 µlのFab、アゴニスト制御子EMP16（TYSCHFGPLTWVCKPQ、配列同一性番号3735）、又

50

は媒介により処理されてから、37 °Cで湿度5%のCO₂環境において四日間成長しました。細胞の生育性及び増殖性を測るために、レサズリンを基にする生育性測定試薬がテストウェルに加えられ、24時間続けました。代謝活性細胞による試薬の減少は容易に定量化できる蛍光分子レゾルフィンを生じました。各処理の平均蛍光性は、媒介制御の平均蛍光性により分けられ、倍増増殖を齎しました。

【0848】

結果によると、40 nM Fab VH1-46__IGHD2-15*01__IGHJ2*01 & L2__IGKJ1*01はレセプターによる増殖を示しましたが、54 nM Fab VH1-46__IGHD6-13*01__IGHJ4*01 & 01__IGKJ1*01はレセプター発見の細胞にも母細胞にも媒介の上における増殖を殆ど示しませんでした。2.5 μMの濃度で加えられた既知のレセプター・アゴニスト・ペプチドEMP16 (TYSCHFGPLTWVCKPQ、配列同一性番号3735)は強い細胞増殖を示しました。

10

【0849】

例19

DLL4/Jag1の抑制

【0850】

この例は、ノッチ通路の活性化がC2C12筋芽細胞差異化を防ぐという細胞測定を説明します(Jarriaultなど、1998 分子及び細胞生物学、18:7423-7431をご参考に)。ノッチ通路を活性化するために、ノッチリガンド(例えば、DLL4又はJag1)は細胞表面の上に全長さ蛋白質として発見されなければなりません。このノッチ活性化を実現するために、ノッチリガンドDLL4又はJag1を自然的にまたは異常的に発見する非粘着性細胞は、C2C12細胞及び選ばれたFabと共同に培養されます。DLL4又はJag1の機能抑制は差異化を促進するというFabの能力により評価され、ノッチ通路の不活性化を示しました。チューブ様構造への差異化は形態上から簡単に識別されますが、トロポニンT(シグマ・アルドリッチ)に反する抗体により検出されることができます。

20

【0851】

要するに、C2C12鼠筋芽細胞は、IM9細胞(人リンパ球細胞系)及びFabを発見するJag1がある場合及びない場合に培養されます。これらの細胞は、10%のFBS(ウシ胎児血清)における12のウェル皿におけるカバーガラスの上にめっきされます。翌日、附着したC2C12細胞は1%のFBSを含むDMEMの中に移転され、差異化を引き起こします。培養の後、これらの細胞は視覚化されるので、筋管への差異化が発生かどうか観測することができます。低い血清状態は筋管の差異化を引き起こしますが、Jag1を発見するIM9細胞は低い血清状態でC2C12細胞の無差異化状態を維持します。

30

【0852】

例20

p-カドヘリンの抑制

【0853】

この例は、p-カドヘリンを抑制する抗体の能力が細胞群生の失敗により観測されたという細胞測定を説明します。p-カドヘリンは細胞間粘着に関わるので、p-カドヘリンの抑制は細胞分散を引き起こします。

40

【0854】

要するに、A431表皮腫瘍細胞は10%FBSのDMEMにおいて10000細胞/ウェル(96-ウェル)で96-ウェル皿へめっきされます。翌日、Fabは100・g/mlでウェルに加えられます。p-カドヘリン抗体(Abcam)を閉鎖する機能は正の制御として使用されますが、10%FBSのDMEM自身は負の制御として使用されます(Shimoyama、Y.など、1989癌研究、49:2128-2133をご参考に)。三時間後細胞は「分散」のために検査され、写真を撮られます。

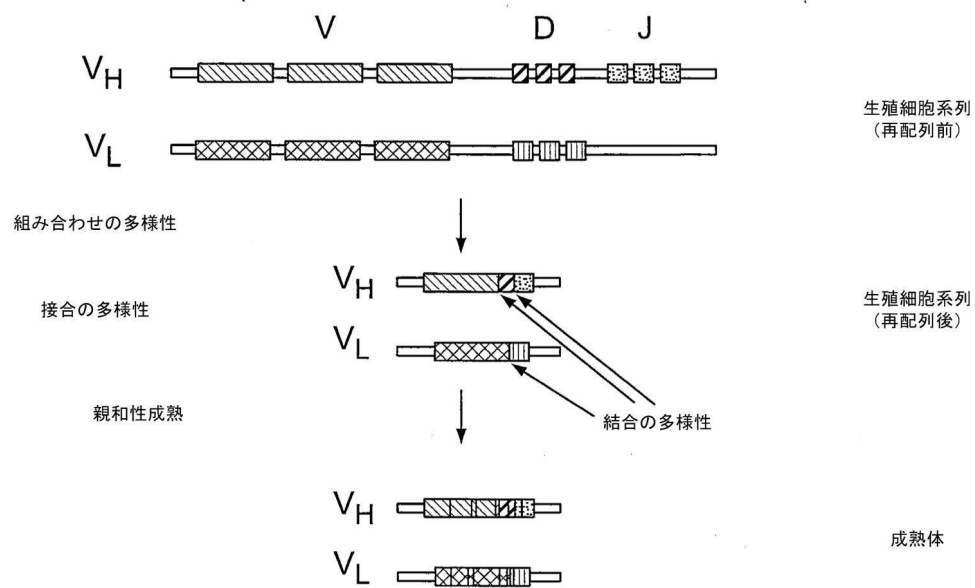
50

媒介により培養された細胞は重要な「群生」だけを展示しますが、抗－P－カドヘリン Fab又は抗体により培養された細胞は分散されます。

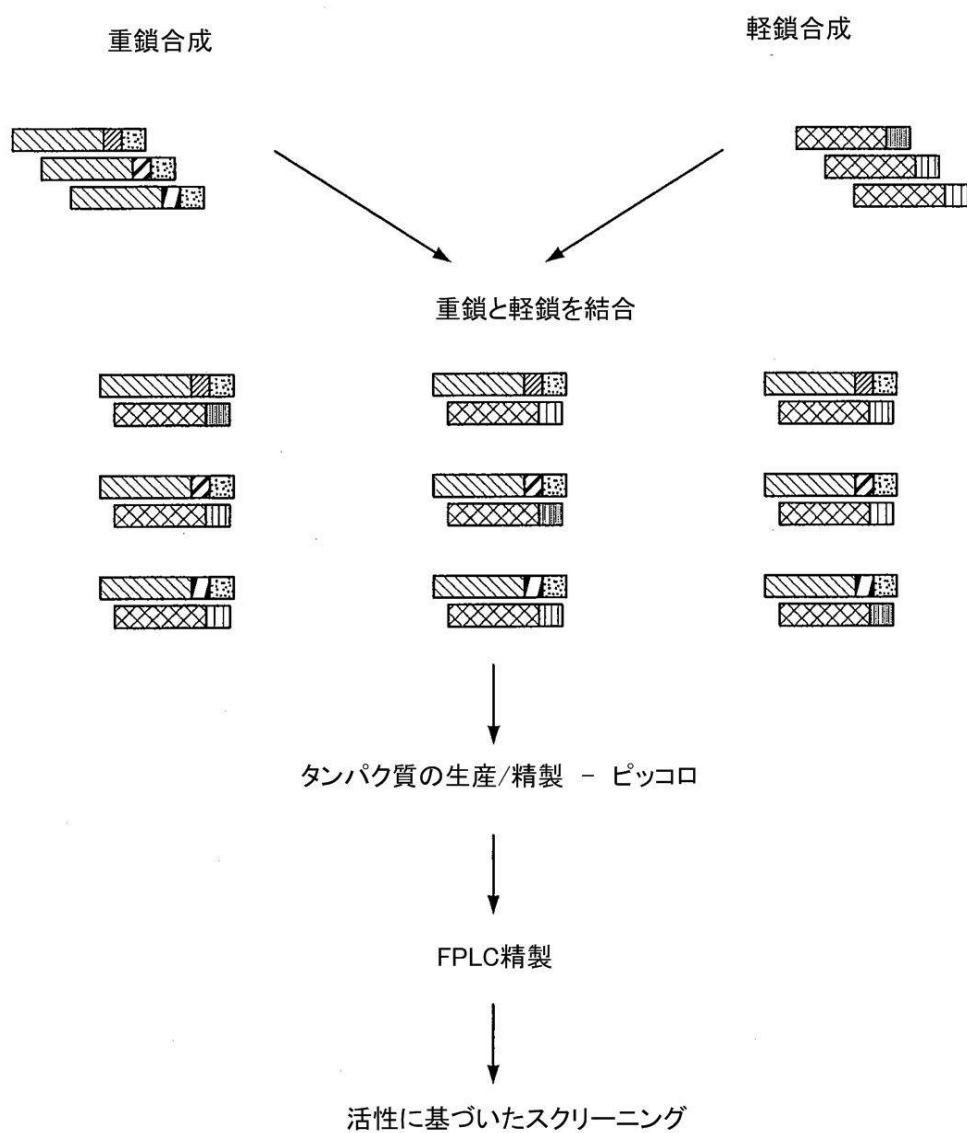
【0855】

修正必要の所々が専門家から見れば明らかですから、この発明は付録要求の範囲内に限定する希望です。

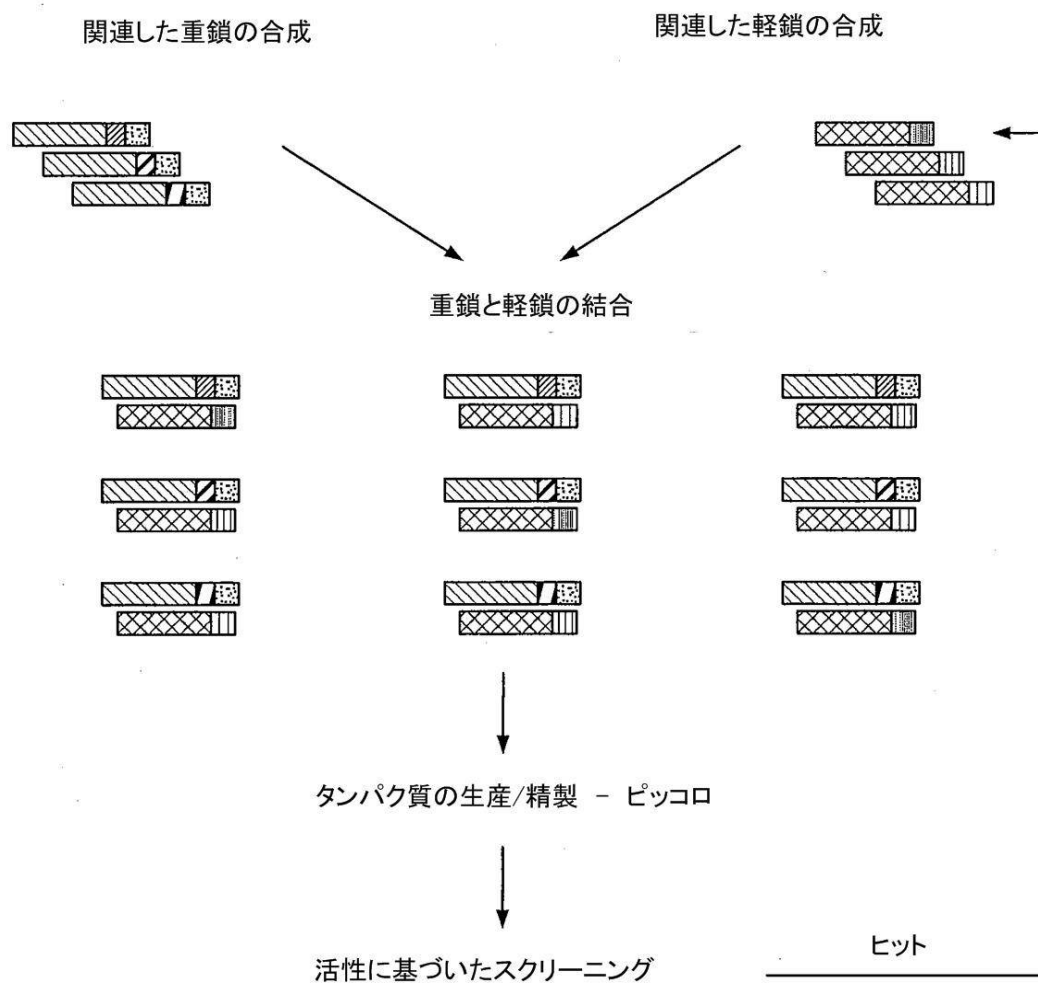
【図1】



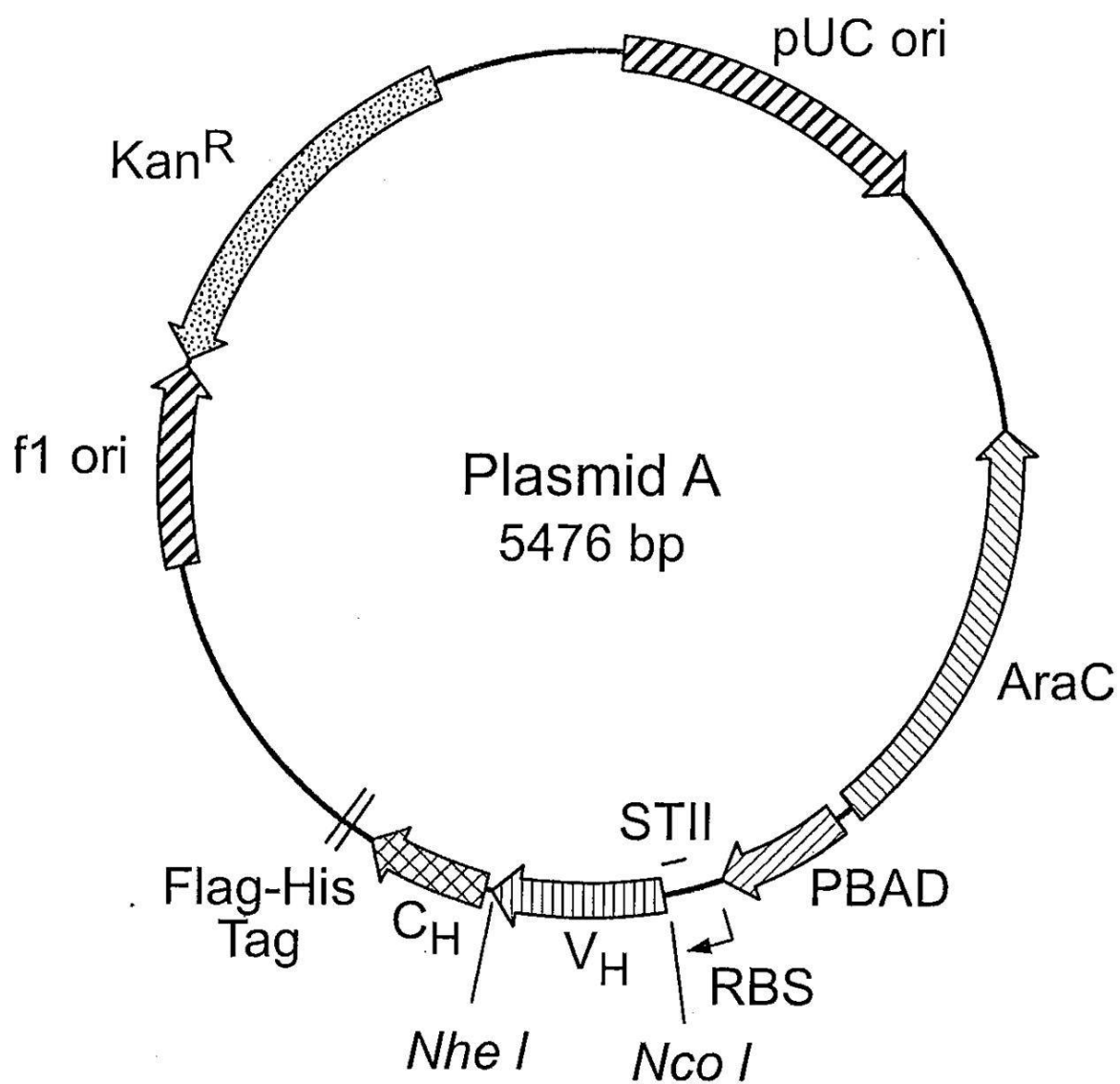
【図 2 - A】



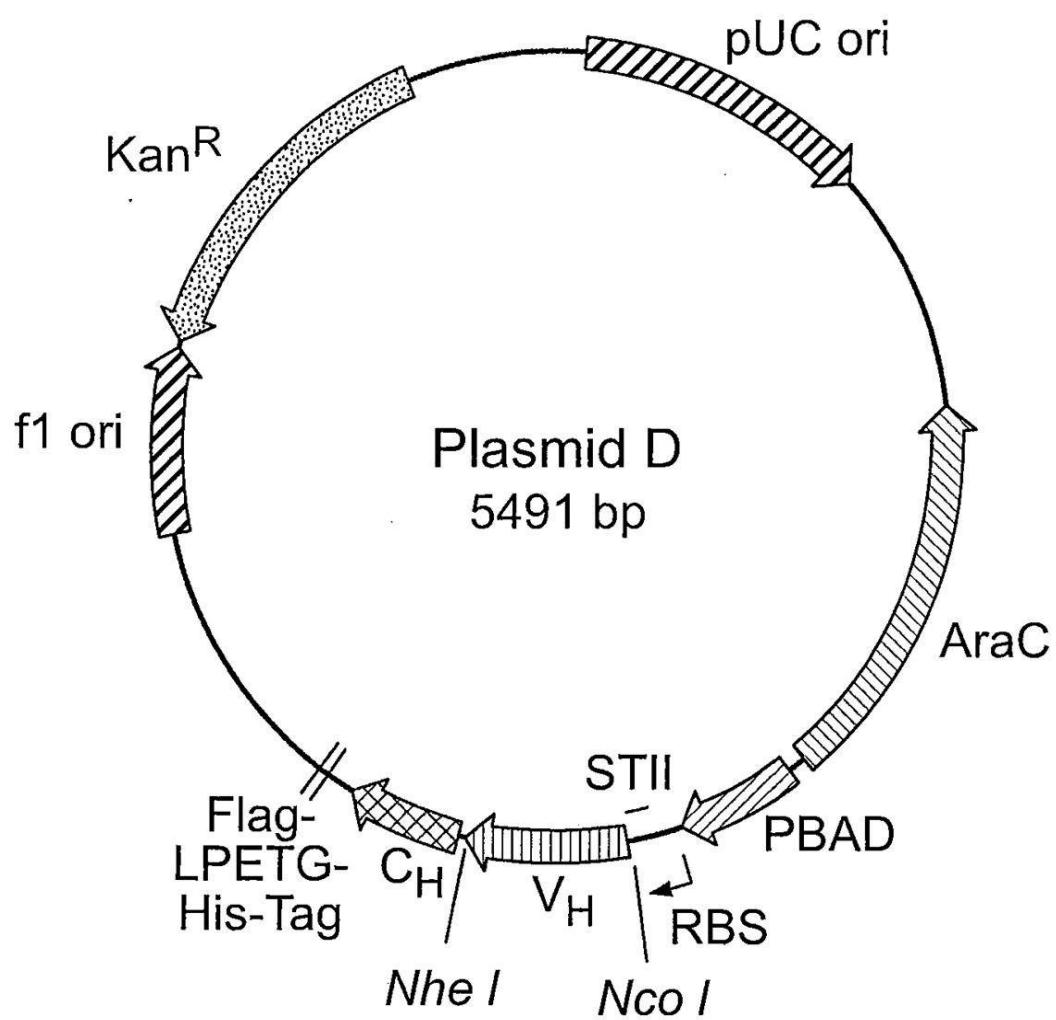
【図 2 - B】



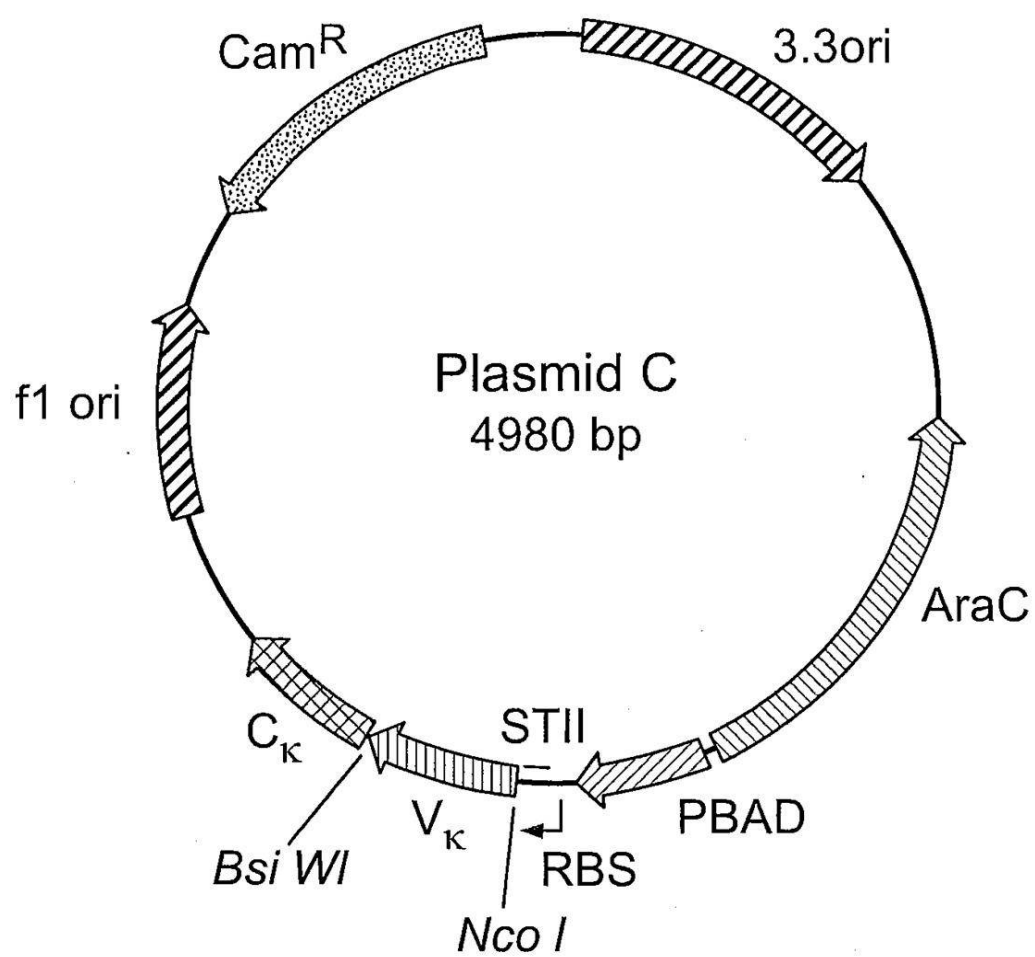
【図 3】



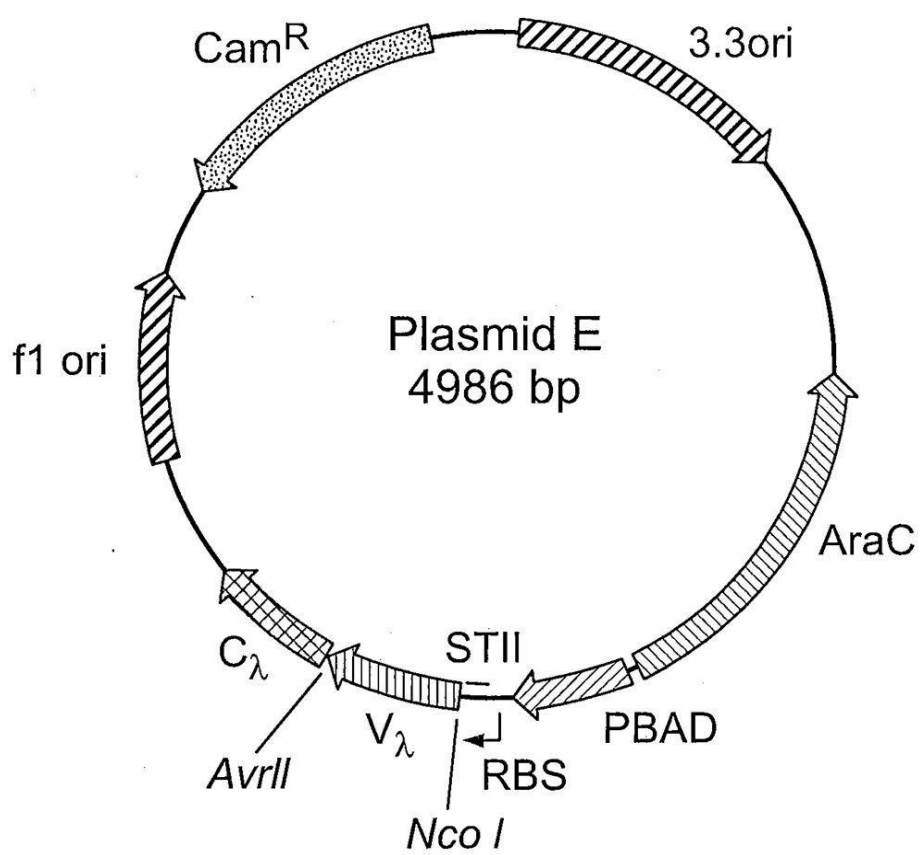
【図 4】



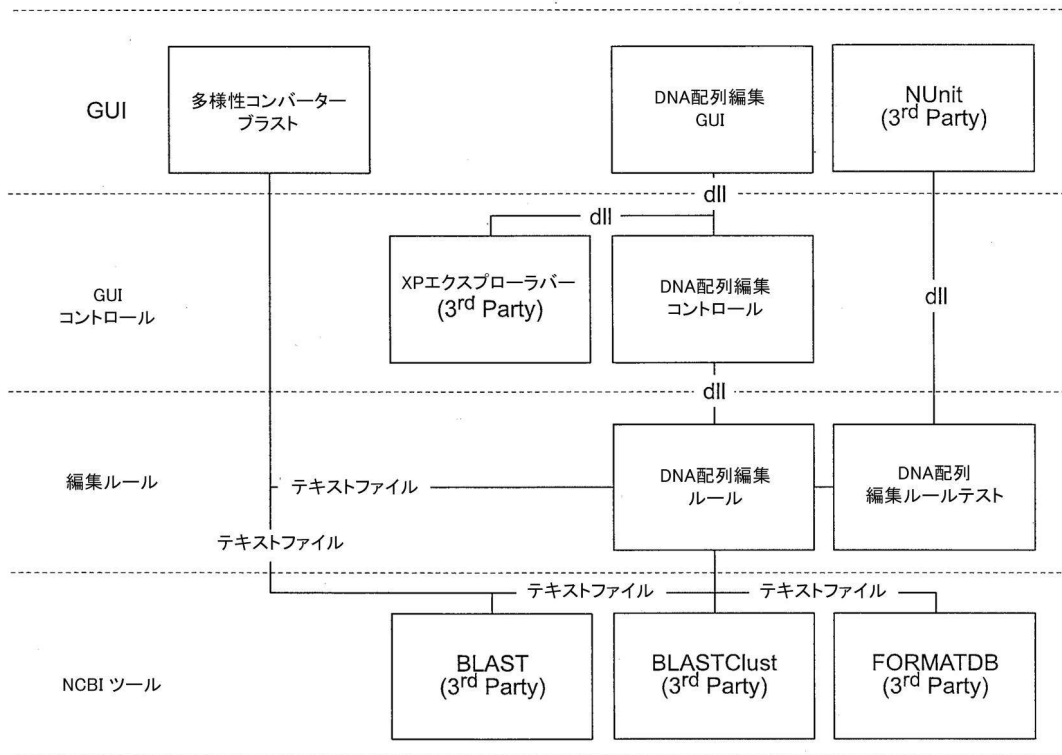
【図 5】



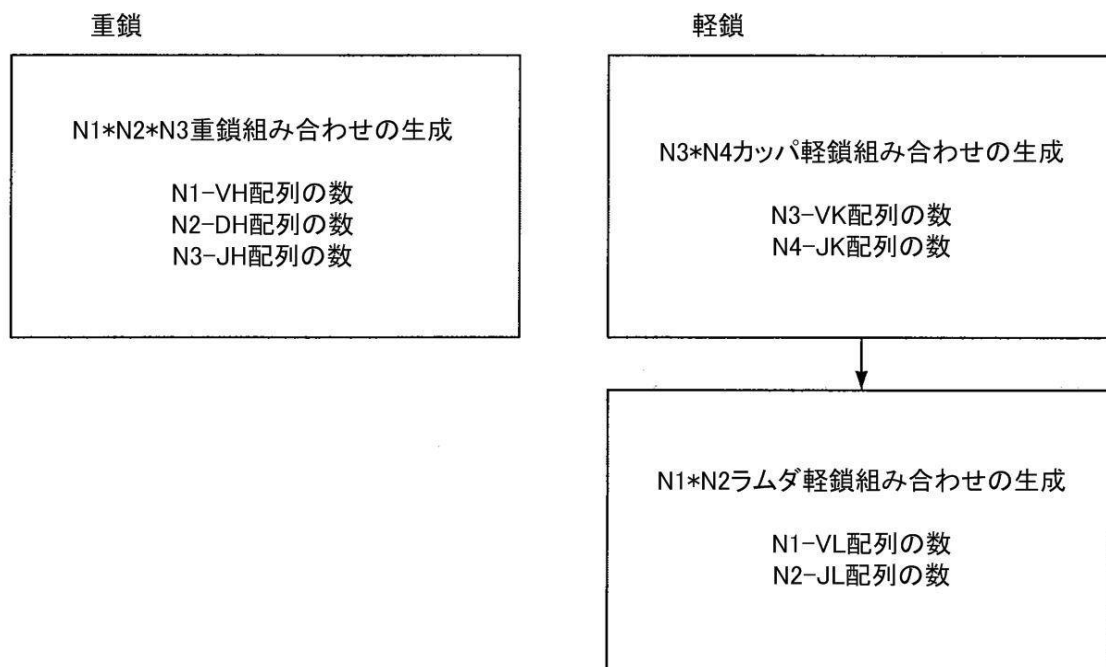
【図 6】



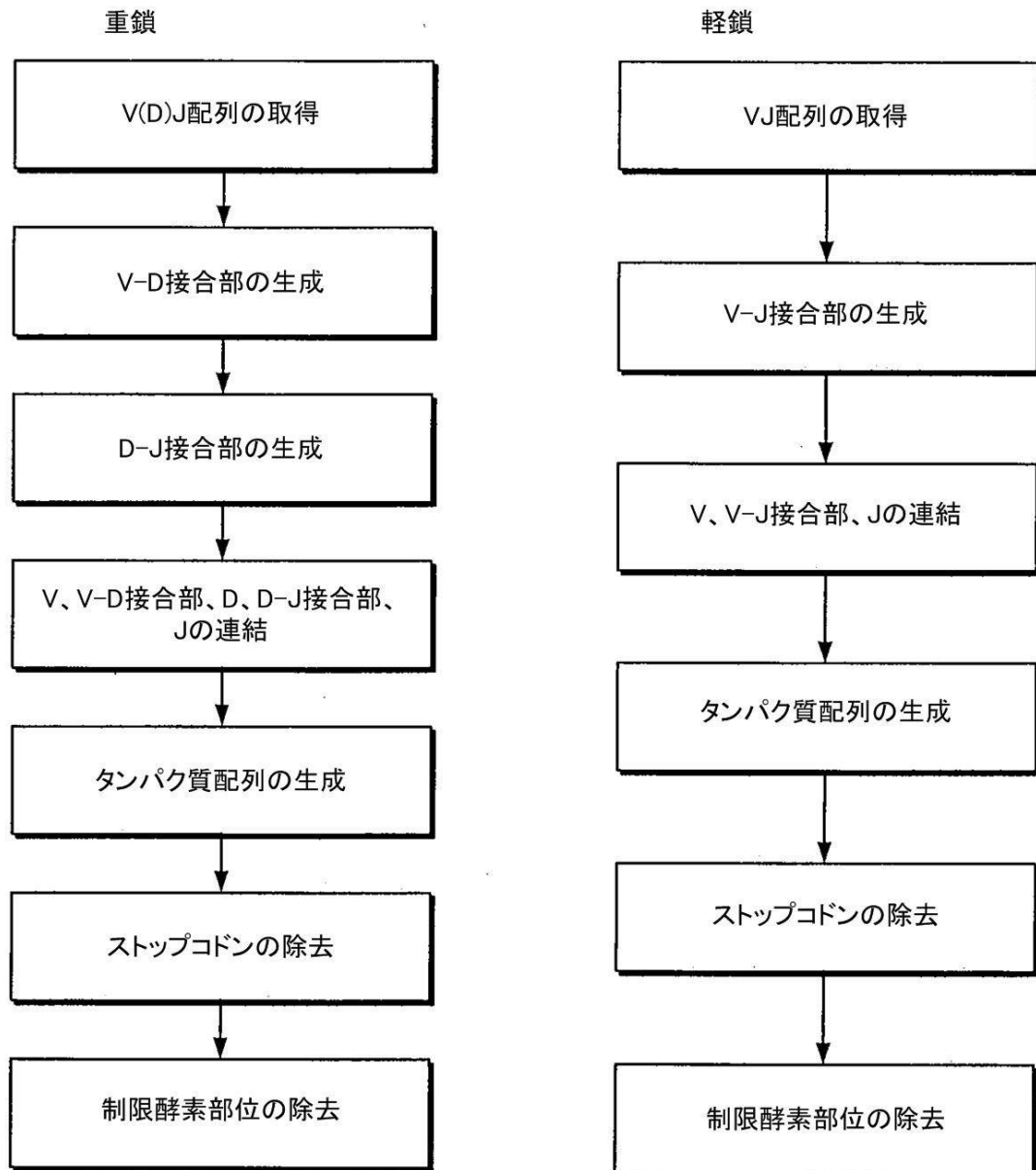
【図 7】



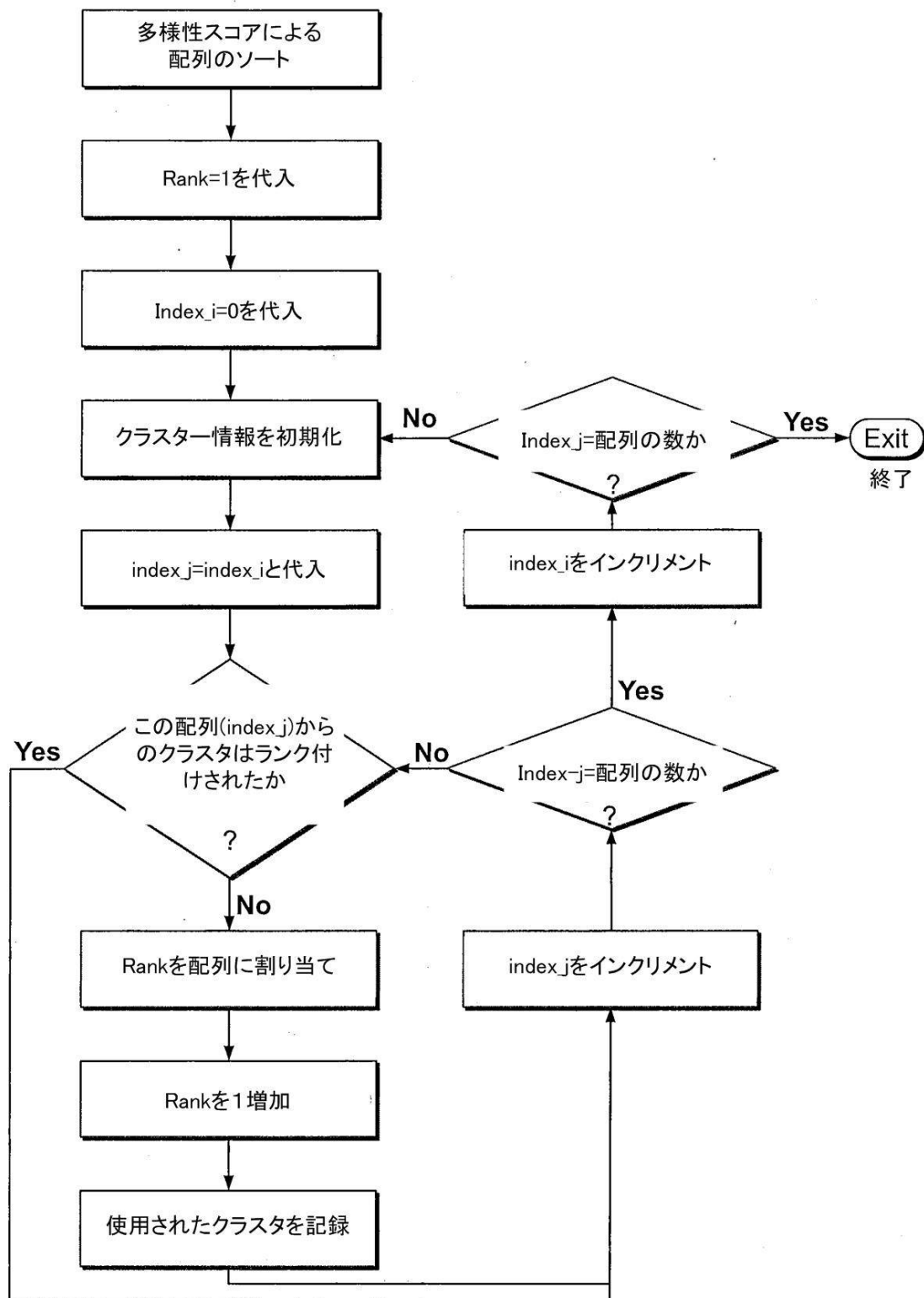
【図 8】



【図 9】



【図10】



【図 11】

V(D)J SEQUENCES FILE FORMAT

```

//*****
//
// V, D, J Sequences
//
// IMPORTANT: a blank line must be present between two sequences
//
//*****
[VH]
>VH1-18
CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGCTTGGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA
>VH1-2
CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGCTTGGTGGATGGGATGGATCAACCTTAACAGTGGTGGCACAACTAT
GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA
//*****
// Heavy Chain D sequences
//*****
[DH]
>IGHD1-1*01
GGTACAACCTGGAACGAC
//*****
// Heavy Chain J sequences
//*****
[JH]
>IGHJ1*01
GCT GAA TAC TTC CAG CAC TGG GGC CAG GGC ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G
//*****
// Light Chain Vk sequences
//*****
[VK]
>A1
GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCTTGGACAGCCGSCCTCC
ATCTCCTGCAGGCTTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGTGAAACACCTACTTGAATTGG
GATCAGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCTTCTCAGGGGTCCCTCG
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAATAGCCTGGAAGCT
GAAGATGCTGCAACGTATTACTGTCTCAGAGTAGTAGTTTACCTCA
//*****
// Light Chain Jk sequences
//*****
[JK]
>IGKJ1*01
G TGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC AAG GTG GAA ATC AAA C
//*****
// Light Chain VL sequences
//*****
[VL]
>V1-11
CAGTCTGTGCTGACGACGCCGCCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGTCACCATC
TCCTGTTCTTGAAGCAGCTCCAACATCGGAAATAATGCTGTAACTGGTACCAGCAGCTC
CCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCTGCTGCCCTCAGGGGTCTCT
GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAG
TCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGACGATGGGATGACAGCCTGAATGGTCC
>V1-13
CAGTCTGTGCTGACGACGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATC
TCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGACAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAG
CTTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCTC
CTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTC
CAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCCTGAGTGGTTC
//*****
// Light Chain JL sequences
//*****
[JL]
>IGLJ1*01
T TAT GTC TTC GGA ACT GGG ACC AAG GTC ACC GTC CTA G
>IGLJ2*01
T GTG GTA TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA G
//*****
// Restriction Sites
//*****
[Restriction Sites]
>Mfe I
CAATTG

```

FIG. 11

【図 1 2】

DNA Sequence Compilation

File Well Plate Help

Manual Compil...

Heavy Chain

Light Chain

Auto Compilati...

Heavy Chain

Light Chain

Well Plate

96 Well Plate

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Sequence Information

Order Well Plate Start/Stop Restriction Sites

Heavy Chain	5'End : CCATGGCA Const MW : 12858.31	3'End : CTAGC Const Ext Coef : 11835
Kappa Light Chain	5'End : CCATGGCG Const MW : 11765.04	3'End : GTACG Const Ext Coef : 11835
Lambda Light Chain	5'End : CCATGGCG Const MW : 11765.04	3'End : G Const Ext Coef : 11835

FIG. 12

【図 1 3】

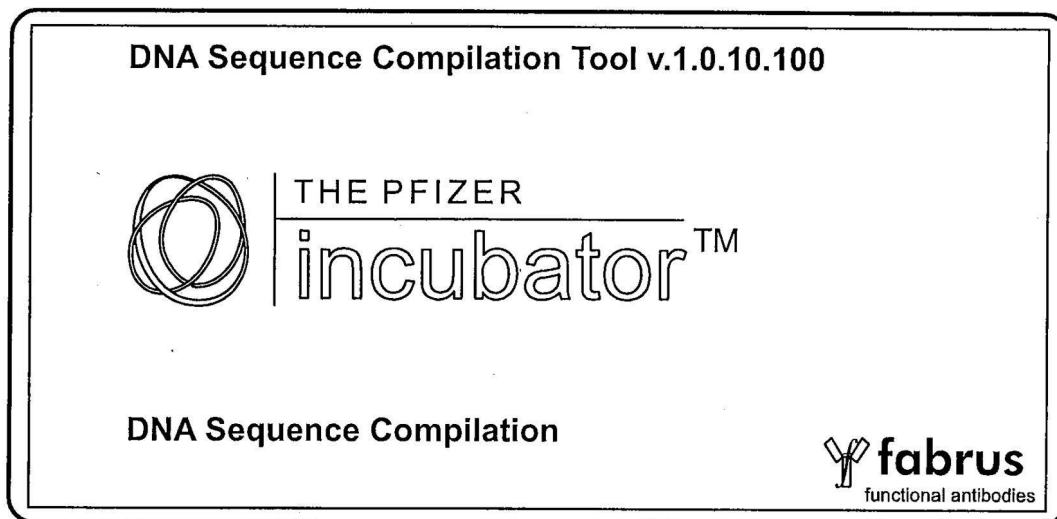


FIG. 13

【図 14】

DNA Sequence Compilation

File Well Plate Help

Manual Compilati...

Heavy Chain

Light Chain

Auto Compilati...

Heavy Chain

Light Chain

Well Plate

96 Well Plate

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	VH4-39_IJH...	VH4-31_IJH...	VH4-31_IJH...	V3-4_IJLJ8*01	V3-4_IJLJ7*01	V4-2_IJLJ8*01						
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

IDT Order Well Plate Start/Stop Restriction Sites

5' Restriction Site : start

3' Restriction Site : stop

Sequence Information

Name : gnl|Fabrus|V3-4_IJLJ7*01

Bases :

CAGACTGTGGTGAACCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCCTGGAGGGACAGTCACACTCACTGTGGCTTGAGCTCTGGCTCAGTCTCTACTAGT
 TACTACCCCTAGCTGTGACAGAGACCCAGGCCAGGCTCCACGCACGCTCATCTACAGCACAAACACTCGCTCTTCTGGGGTCCCTGATCGCTTC
 TCTGGCTCCATCTCTGGGACACAAAGCTGCCCTCACCATCAGGGGGCCAGGCAGATGATGAATCTGATTATTACTGTGTCTGTATATGGGTAGT
 GGCATTCTCTGTCTGTTCGGAGGAGCACCAGCTGACCGTCTCTCG

Amino Acids :

QTVVTQEPFSVSPPGGIVTLTCLSSGSVSTSYPPSWYQQTGQAPRTLIVSTNTRSSGVDPDRFSGSILGNKAALITGAQADDESDDYCVLYMGS
 GISAVFGGGTQLTVL

Diversity Score: 37.3052303388712

V(D)J Recombination

V : V3-4

J : IJLJ7*01

FIG. 14

【図 15】

DNA Sequence Compilation

File Well Plate Help

Manual Compilati...

Heavy Chain

Light Chain

Auto Compilati...

Heavy Chain

Light Chain

Well Plate

96 Well Plate

Type

☒ Lambda ☐ Kappa

Sequences

VL Sequences

VL-11

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGAGGTCACCATCTCTGTCTTGAAGCAGCTCCACATCGGAATAATGCTGTAACTGGTACCAGCAGCTC
 GGAAGGCTCCCAACTCTCTCATATATATGATGATCTCTGCTCCAGGGGTCTGACCGATTCCTCTGGCTCCAGCTCGGACCTCCCTGGGCTCAGTCTGAG
 GATGAGGCTGATATTACTGTGACATGGGATGACAGCTGAATGGTCC

JL Sequence

IJLJ1*01

TTATGCTCTCGGAACCTGGACCAAGGTACCGTCTCTAG

Dna Sequences

No Silencing of restricted Sites

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGAGGTCACCATCTCTGTCTTGAAGCAGCTCCACATCGGAATAATGCTGTAACTGGTACCAGCAGCTC
 QSVLTQPPSVSEAPRQRTVITSCSGSSSNIGNNAVNWNWYQQL
 CCAGGAAGGCTCCCAACTCTCTCATATATGATGATCTCTGCTCCAGGGGTCTGACCGATTCCTCTGGCTCCAGCTCGGACCTCCCTGGGCTCAGTGGGCTCCAG
 P G K A P K L L I Y Y D D L L P S G V S D R F S G S K S G T S A S L A I S G L Q
 TCTGAGGATGAGGCTGATATTACTGTGACATGGGATGACAGCTGAATGGT
 S E D E A D Y Y C A A W D S L N G
 CCT
 P
 TATGCTCTCGGAACCTGGACCAAGGTACCGTCTCTAG
 Y V F G T G T K V T V L

With Restriction Sites Silenced

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGAGGTCACCATCTCTGTCTTGAAGCAGCTCCACATCGGAATAATGCTGTAACTGGTACCAGCAGCTC
 QSVLTQPPSVSEAPRQRTVITSCSGSSSNIGNNAVNWNWYQQL
 CCAGGAAGGCTCCCAACTCTCTCATATATGATGATCTCTGCTCCAGGGGTCTGACCGATTCCTCTGGCTCCAGCTCGGACCTCCCTGGGCTCAGTGGGCTCCAG
 P G K A P K L L I Y Y D D L L P S G V S D R F S G S K S G T S A S L A I S G L Q
 TCTGAGGATGAGGCTGATATTACTGTGACATGGGATGACAGCTGAATGGTCTTATGCTCTCGGAACCTGGACCAAGGTACCGTCTCTAG
 S E D E A D Y Y C A A W D S L N G P Y V F G T G T K V T V L

Add to Well Plate

Notes

FIG. 15

【図 16】

[illegible]

FIG. 16

【図 17】

DNA Sequence Compilation									
File Well Plate Help									
Manual Compile...*		Selected	Rank	Outer	Diversity Score	V Sequence	J Sequence	Amino Acid Sequence	
Heavy Chain		001	☐	1	39	73.202	V3-4	IGLJ6*01	QTVTQEPSPVSPGGVTLTCLSSGSVSTYSPWQQT...
Light Chain		002	☐	2	39	73.305	V3-4	IGLJ7*01	QTVTQEPSPVSPGGVTLTCLSSGSVSTYSPWQQT...
		003	☐	62	21	73.560	V4-2	IGLJ6*01	QAVLTQPSLLSASPASGASLCTLAGSNVGTAYWYQKPG...
		004	☐	63	21	73.603	V4-2	IGLJ7*01	QAVLTQPSLLSASPASGASLCTLAGSNVGTAYWYQKPG...
Auto Compile...*		005	☐	3	32	73.876	V1-22	IGLJ6*01	NFMLTPHVSVEPQKVTICTRSSGSIASNYVQWQKPG...
Heavy Chain		006	☐	64	32	74.017	V1-22	IGLJ7*01	NFMLTPHVSVEPQKVTICTRSSGSIASNYVQWQKPG...
Light Chain		007	☐	123	39	74.081	V3-4	IGLJ1*01	QTVTQEPSPVSPGGVTLTCLSSGSVSTYSPWQQT...
		008	☐	184	39	74.399	V3-4	IGLJ4*01	QTVTQEPSPVSPGGVTLTCLSSGSVSTYSPWQQT...
		009	☐	124	21	74.458	V4-2	IGLJ1*01	QAVLTQPSLLSASPASGASLCTLAGSNVGTAYWYQKPG...
Well Plate *		010	☐	245	39	74.571	V3-4	IGLJ5*01	QTVTQEPSPVSPGGVTLTCLSSGSVSTYSPWQQT...
96 Well Plate		011	☐	185	21	74.577	V4-2	IGLJ4*01	QAVLTQPSLLSASPASGASLCTLAGSNVGTAYWYQKPG...
		012	☐	4	41	74.609	V3-3	IGLJ7*01	QAVTQEPSSLVSPGGVTLTCLSSGSVGTSGHPYFQK...
		013	☐	306	39	74.624	V3-4	IGLJ2*01	QAVTQEPSPVSPGGVTLTCLSSGSVSTYSPWQQT...
		014	☐	246	21	74.636	V4-2	IGLJ5*01	QAVLTQPSLLSASPASGASLCTLAGSNVGTAYWYQKPG...
		015	☐	65	41	74.745	V3-3	IGLJ6*01	QAVLTQPSLLVSPGGVTLTCLSSGSVGTSGHPYFQK...
		016	☐	125	32	74.803	V1-22	IGLJ1*01	NFMLTPHVSVEPQKVTICTRSSGSIASNYVQWQKPG...
		017	☐	307	21	74.867	V4-2	IGLJ2*01	QAVLTQPSLLSASPASGASLCTLAGSNVGTAYWYQKPG...
		018	☐	186	32	75.183	V1-22	IGLJ5*01	NFMLTPHVSVEPQKVTICTRSSGSIASNYVQWQKPG...
		019	☐	247	32	75.263	V1-22	IGLJ4*01	NFMLTPHVSVEPQKVTICTRSSGSIASNYVQWQKPG...
		020	☐	308	32	75.423	V1-22	IGLJ2*01	NFMLTPHVSVEPQKVTICTRSSGSIASNYVQWQKPG...
		021	☐	126	41	75.602	V3-3	IGLJ1*01	QAVTQEPSSLVSPGGVTLTCLSSGSVGTSGHPYFQK...
		022	☐	187	41	75.813	V3-3	IGLJ4*01	QAVTQEPSSLVSPGGVTLTCLSSGSVGTSGHPYFQK...
		023	☐	248	41	75.899	V3-3	IGLJ5*01	QAVTQEPSSLVSPGGVTLTCLSSGSVGTSGHPYFQK...
		024	☐	309	41	76.630	V3-3	IGLJ2*01	QAVTQEPSSLVSPGGVTLTCLSSGSVGTSGHPYFQK...
		025	☐	5	38	76.541	V1-9	IGLJ6*01	CSALTQPPVSPAGQSVTICTRSSGVGDYDFHWYQK...
		026	☐	66	38	76.648	V1-9	IGLJ7*01	CSALTQPPVSPAGQSVTICTRSSGVGDYDFHWYQK...
		027	☐	127	38	77.167	V1-9	IGLJ1*01	CSALTQPPVSPAGQSVTICTRSSGVGDYDFHWYQK...
		028	☐	188	38	77.465	V1-9	IGLJ4*01	CSALTQPPVSPAGQSVTICTRSSGVGDYDFHWYQK...
		029	☐	249	38	77.729	V1-9	IGLJ5*01	CSALTQPPVSPAGQSVTICTRSSGVGDYDFHWYQK...
		030	☐	310	38	77.826	V1-9	IGLJ2*01	CSALTQPPVSPAGQSVTICTRSSGVGDYDFHWYQK...
		031	☐	6	18	78.008	V4-4	IGLJ7*01	QPLVTPSSHASSGASVRLTCLSSGSVGFQFWIRYQK...
		032	☐	67	18	78.030	V4-4	IGLJ6*01	QPLVTPSSHASSGASVRLTCLSSGSVGFQFWIRYQK...
		033	☐	7	20	78.092	V4-1	IGLJ6*01	QPLVTPSSSPASSGASRLCTLPSDINVSNNYVWQKPG...
		034	☐	68	20	78.182	V4-1	IGLJ7*01	QPLVTPSSSPASSGASRLCTLPSDINVSNNYVWQKPG...
		035	☐	128	18	78.841	V4-4	IGLJ4*01	QPL

【図 20】

BLAST [gnl Fabrus VH4-39_IGHD5-24*01_IGHJ6*01]								
	Selected	Rank	Cluster	BLAST Bit Score	V Sequence	D Sequence	J Sequence	Amino Acid Sequence
0995	☐	1918	20	41.2	VH1-45	IGHD3-16*01	IGHJ4*01	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCASGYTFTYRYLHW/RQAPGQ...
0996	☐	2866	40	120	VH4-4	IGHD2-2*01	IGHJ5*01	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQAPAGK...
0997	☐	6906	1	124	VH4-59	IGHD3-22*01	IGHJ3*01	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGK...
0998	☐	1571	110	121	VH4-28	IGHD2-8*01	IGHJ5*01	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLCAVSGYSISSNWWGWIRQPPG...
0999	☐	194	23	58.9	VH1-69	IGHD5-12*01	IGHJ4*01	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISW/RQAPGQ...
1000	☐	195	66	63.5	VH1-69	IGHD6-19*01	IGHJ6*01	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISW/RQAPGQ...
1001	☐	2490	7	94	VH2-5	IGHD7-27*01	IGHJ3*01	QITLKESGPTLVKPTQTLTCTGFSLSSTSGGVGVGWIRQPPG...
1002	☐	6907	1	125	VH4-61	IGHD1-26*01	IGHJ5*01	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQPP...
1003	☐	196	24	49.7	VH1-8	IGHD4-17*01	IGHJ4*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYDINWVRQATGQ...
1004	☐	3094	5	97.1	VH6-1	IGHD6-6*01	IGHJ2*01	QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPS...
1005	☐	1110	8	89.4	VH2-70	IGHD3-22*01	IGHJ5*01	QVTLRESGPALVKPTQTLTCTGFSLSSTSGMCSWIRQPPG...
1006	☐	6908	1	119	VH4-4	IGHD1-1*01	IGHJ4*01	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQAPAGK...
1007	☐	6909	1	119	VH4-4	IGHD1-20*01	IGHJ4*01	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQAPAGK...
1008	☐	3140	5	97.4	VH6-1	IGHD5-18*01	IGHJ2*01	QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPS...
1009	☐	3186	5	97.4	VH6-1	IGHD5-5*01	IGHJ2*01	QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPS...
1010	☐	6910	1	122	VH4-59	IGHD7-27*01	IGHJ2*01	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGK...
1011	☐	6911	1	116	VH4-4	IGHD4-23*01	IGHJ1*01	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQAPAGK...
1012	☐	3232	5	100	VH6-1	IGHD3-3*01	IGHJ1*01	QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPS...
1013	☐	3278	5	97.8	VH6-1	IGHD1-1*01	IGHJ2*01	QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPS...
1014	☐	3324	5	97.8	VH6-1	IGHD1-20*01	IGHJ2*01	QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPS...
1015	☐	1687	110	119	VH4-28	IGHD2-15*01	IGHJ3*01	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLCAVSGYSISSNWWGWIRQPPG...
1016	☐	3370	5	101	VH6-1	IGHD3-16*01	IGHJ3*01	QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPS...
1017	☐	6912	1	125	VH4-61	IGHD6-19*01	IGHJ2*01	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQPP...
1018	☐	1803	110	120	VH4-28	IGHD2-21*01	IGHJ3*01	QVQLQESGPGLVKPSDTLSLCAVSGYSISSNWWGWIRQPPG...

【配列表】

0005882058000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)	C 1 2 Q	1/02	
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/46	
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	37/00	(2006.01)	G 0 1 N	37/00	1 0 2

(72)発明者 ヘレン ホンユアン マオ
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サンディエゴ市、オーバーパーク ロード 3
5 7 1

(72)発明者 ビョン ドゥ ソン
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サンディエゴ市、エルカミノ リアル 1 2 6
3 5 4 3 0 3号

(72)発明者 タイソン チェイス
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 6、サンディエゴ市、カプリコーン ウェイ 8 4
3 0 3号

(72)発明者 オマール バジルガン
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 2、サンディエゴ市、シャルマン ドライブ 7 5
0 6 アパートメント 8 2 6号

審査官 野村 英雄

(56)参考文献 国際公開第2005/023993 (WO, A1)
特表2006-518585 (JP, A)
特表2005-526518 (JP, A)
LIU, R. et al., "Combinatorial peptide library methods for immunobiology research.", E
XP. HEMATOL., 2003年 1月, Vol.31, No.1, P.11-30
DE WILDT, R.M.T. et al., "ANTIBODY ARRAYS FOR HIGH-THROUGHPUT SCREENING OF ANTIBODY-AN
TIGEN INTERACTIONS.", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, 2000年 9月
1日, Vol.18, No.9, P.989-994
HOOGENBOOM, H.R. et al., "By-passing immunisation. Human antibodies from synthetic rep
ertoires of germline VH gene segments rearranged in vitro.", JOURNAL OF MOLECULAR BIOL
OGY, 1992年 9月20日, Vol.227, No.2, P.381-388
SHIN, D.S. et al., "Combinatorial solid phase peptide synthesis and bioassays.", J. BI
OCHEM. MOL. BIOL., 2005年 9月30日, Vol.38, No.5, pp.517-525

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 4 0 B 1 0 / 0 0 - 9 9 / 0 0
C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0
C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0
C 1 2 M 1 / 0 0 - 3 / 1 0
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
PubMed
Science Direct