

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506488
(P2025-506488A)

(43)公表日 令和7年3月11日(2025.3.11)

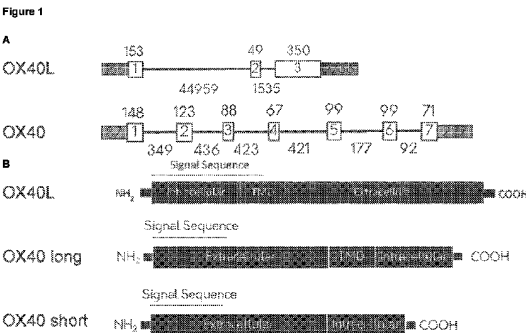
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A	4 C 0 8 4
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46		4 C 0 8 5
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 H 0 4 5
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全214頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-547510(P2024-547510)	(71)出願人	522414327	最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和5年2月8日(2023.2.8)		ベツトメディックス・リミテツト		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月9日(2024.10.9)		英国 シーピー22・3エフエイチ ケン		
(86)国際出願番号	PCT/GB2023/050281		ブリッジ・ケンブリッジシャー, パブラ		
(87)国際公開番号	WO2023/152486		ハム, パブラハム・リサーチ・キャンパ		
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)		ス, ザ・グレン・ページ・ビルディング		
(31)優先権主張番号	2201674.5		, ビルディング 9 4 0	最終頁に続く	
(32)優先日	令和4年2月9日(2022.2.9)	(74)代理人	100103610		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		弁理士 ▲吉▼田 和彦		
(31)優先権主張番号	2209454.4	(74)代理人	100109070		
(32)優先日	令和4年6月28日(2022.6.28)		弁理士 須田 洋之		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(74)代理人	100119013	最終頁に続く	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		弁理士 山崎 一夫		
	最終頁に続く	(74)代理人	100111796		
			弁理士 服部 博信		

(54)【発明の名称】 治療抗体

(57)【要約】

本発明は、コンパニオンアニマルにおける炎症性疾患、例えば、アトピー性皮膚炎（AD）及び／又は湿疹を治療するためのOX40シグナル伝達経路を調節する抗体に関する。関連する方法及び使用も記載される。

【選択図】なし



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

コンパニオンアニマル O X 4 0 L に特異的に結合する抗体又はその断片であって、前記抗体が、以下の抗体のうちの 1 つから選択される、抗体又はその断片：

配列番号 5 7 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 5 7 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 5 7 7 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 5 7 8 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 5 7 9 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 5 8 0 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体；

10

配列番号 7 4 1 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 7 4 2 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 7 4 3 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 7 4 4 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 7 4 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 7 4 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体；あるいは

20

配列番号 2 7 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 2 7 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 2 7 7 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 2 7 8 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 2 7 9 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 2 8 0 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体；

30

配列番号 3 9 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 3 9 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 3 9 7 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 3 9 8 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 3 9 9 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 4 0 0 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体；

40

配列番号 1 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 1 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 1 7 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 1 8 又

50

配列番号 235 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 236 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 237 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%

50

配列番号 771 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 772 又はそれに対し

50

て少なくとも 60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号773又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号774又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号775又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号776又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む、抗体。

【請求項2】

コンパニオンアニマルOX40Lに特異的に結合する抗体又はその断片であって、前記 10
抗体が、以下の抗体のうちの1つから選択される、抗体又はその断片：

配列番号575若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号576若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号577若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号5781若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR、配列番号579若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号580若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3を含む、抗体；

配列番号741若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号742若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号743若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号744若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号745若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号746若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3を含む、抗体；又は 20

配列番号275若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号276若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号277若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号278若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号279若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号280若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3を含む、抗体； 30

配列番号395若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号396若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号397若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号398若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号399若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号400若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3を含む、抗体； 40

配列番号15を含むHC CDR1若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列、配列番号16若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号17若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号18若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号19若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号20若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC 50

配列番号 25 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 26 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 27 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 28 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 29 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 30 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3 を含む、抗体；

10

20

30

40

50

50

配列番号 145 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 146 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 147 若しくはそれに対して少なくとも 8

配列番号 205 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 206 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 207 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 208 を若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 209

50

10

10

10

20

30

、及び配列番号 270 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列 50

50

配列番号 4 1 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列 5 を含む H C C D R 1、配列番号 4 1 6 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 4 1 7 を若しくはそれに対して少なくとも

50

配列番号 475 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 476 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 477 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 478 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 479

50

10

10

10

20

30

40

50

50

配列番号 675 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 676 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 677 若しくはそれに対して少なくとも 8

50

配列番号 761 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 762 を若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 763 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 764 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 765

50

若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 2、及び配列番号 766 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 3 を含む、抗体；

配列番号 771 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 1、配列番号 772 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 2、配列番号 773 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 3、配列番号 774 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 1、配列番号 775 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 2 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 3 を含む、抗体； 10

配列番号 781 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 1、配列番号 782 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 2、配列番号 783 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 3、配列番号 784 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 1、配列番号 785 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 2、及び配列番号 786 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 3 を含む、抗体；

配列番号 791 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 1、配列番号 792 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 2、配列番号 793 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 3、配列番号 794 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 1、配列番号 795 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 2、及び配列番号 796 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 3 を含む、抗体、又は； 20

配列番号 801 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 1、配列番号 802 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 2、配列番号 803 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む HC CDR 3、配列番号 804 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 1、配列番号 805 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 2、及び配列番号 806 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む LC CDR 3 を含む、抗体。 30

【請求項 3】

前記コンパニオンアニマルが、イヌ又はネコである、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又は断片。

【請求項 4】

前記抗体又は断片が、イヌ OX 40 L に結合する、請求項 1 又は 2 に記載の抗体又は断片。 40

【請求項 5】

前記抗体又は断片が、

a) 前記コンパニオンアニマル若しくは前記コンパニオンアニマルの細胞における OX 40 活性若しくは活性化を低減、阻害、若しくは中和すること、

b) 前記コンパニオンアニマル若しくは前記コンパニオンアニマルの細胞におけるサイトカインの分泌を変化させること、及び / 又は

c) 前記コンパニオンアニマルにおける白血球の増殖を減少させることができる、請求項 4 に記載の抗体又は断片。

【請求項 6】

【請求項 7】

10

20

30

40

50

配列番号 262 又はそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる H C 可変領域、及び配列番号 264 又はそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる L C 可変領域を含む、抗体

50

配列番号 512 又はそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる H C 可変領域、及び配列番号 514 又はそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる L C 可変領域を含む、抗体

50

配列番号 778 又はそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる H C 可変領域、及び配列番号 780 又はそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる L C 可変領域を含む、抗体；

50

配列番号 788 又はそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる H C 可変領域、及び配列番号 790 又はそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる L C 可変領域を含む、抗体；

配列番号 798 又はそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる H C 可変領域、及び配列番号 800 又はそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなる L C 可変領域を含む、抗体。

【請求項 8】

前記断片が、F (a b ')₂、F a b、F v、s c F v、重鎖、軽鎖、可変重 (V H)、可変軽 (V L) 鎖、C D R 領域、単一の V H 又は V L ドメイン、マキシボディ、ミニボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及びピス s c F v、並びにポリペプチドに特異的な抗原結合を付与するのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有する前記ポリペプチドから選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体又は断片。 10

【請求項 9】

前記抗体又は断片が、別の部分にコンジュゲートされる請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体又は断片。

【請求項 10】

治療部分、半減期延長部分又は標識を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は断片。 20

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体又は断片を含む、結合分子。

【請求項 12】

疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の抗体若しくは断片、又は請求項 11 に記載の結合分子。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の抗体若しくはその断片、又は請求項 11 に記載の結合分子を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

O X 40 又は O X 40 L 媒介性疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の抗体若しくはその断片、請求項 11 に記載の結合分子、又は請求項 13 に記載の医薬組成物。 30

【請求項 15】

O X 40 又は O X 40 L 媒介性疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の抗体若しくは断片、請求項 11 に記載の結合分子、又は請求項 13 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 16】

前記疾患が、炎症性疾患又は自己免疫疾患から選択される、請求項 14 に記載の抗体若しくは断片、結合分子若しくは医薬組成物、又は請求項 15 に記載の方法。 40

【請求項 17】

前記疾患が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、掻痒症、乾癬、強皮症、又は湿疹を含む炎症性皮膚疾患；炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎など）に関連する応答；虚血性再灌流；成人呼吸困難症候群；喘息；髄膜炎；脳炎；ブドウ膜炎；リウマチ性関節炎、シェーグレン症候群、血管炎などの自己免疫疾患；白血球の血管外漏出を伴う疾患；中枢神経系（C N S）炎症性障害、敗血症又は外傷に続く多臓器損傷症候群、細菌性肺炎、抗原抗体複合体媒介性疾患；胸膜炎、肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、及び嚢胞性線維症を含む肺の炎症から選択される、請求項 16 に記載の抗体若しくは断片、結合分子、医薬組成物、又は方法。

【請求項 18】

前記抗体又は断片が、１つ以上の治療剤とともに投与される、請求項１４、１６若しくは１７のいずれかに記載の抗体若しくは断片、結合分子、医薬組成物、又は請求項１５～１７のいずれかに記載の方法。

【請求項１９】

前記１つ以上の治療剤が、ラパマイシン（シロリムス）、タクロリムス、シクロスポリン（例えば、A t o p i c a（登録商標））、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、抗CD28抗体、抗IL12/IL-23抗体、抗CD20抗体、抗CD30抗体、CTLA4-Fc分子、CCR5受容体アンタゴニスト、抗CD40L抗体、抗VISTA抗体、抗LFA1抗体、フルダラビン、抗CD52抗体、抗CD45抗体、シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン、抗補体C5抗体、抗α4β7インテグリン抗体、抗IL6抗体、抗IL6-R抗体、抗IL2R抗体、抗CD25抗体、抗TNFα/TNFα-Fc分子、HDAC阻害剤、JAK-1及びJAK-3阻害剤などのJAK阻害剤、抗IL-31抗体、SYK阻害剤、抗IL-4Ra抗体、抗IL-13抗体、抗TSLP抗体、PDE4阻害剤、ロキエトマブ（C y t o p o i n t（登録商標））、並びにオクラシチニブ（A p o q u e l（登録商標））から選択される、請求項１８に記載の抗体又は断片、結合分子、医薬組成物、又は方法。

10

【請求項２０】

サイトカインの前記分泌を減少させる方法であって、それを必要とする対象に、請求項１～１０のいずれかに記載の抗体若しくは断片、請求項１１に記載の結合分子、又は請求項１３に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

20

【請求項２１】

請求項１～１０のいずれかに記載の抗体若しくはその断片、又は請求項１１に記載の結合分子を含む、多重特異性結合剤。

【請求項２２】

請求項１～１０のいずれかに記載の抗体若しくは断片、請求項１１に記載の結合分子、又は請求項１３に記載の医薬組成物を含む、併用療法。

【請求項２３】

請求項１～１０のいずれかに記載の抗体若しくは断片、又は請求項１１に記載の結合分子を含む、免疫複合体。

30

【請求項２４】

請求項１～１０のいずれかに記載の抗体又はその断片、請求項１１に記載の結合分子、又は請求項１３に記載の医薬組成物を含む、キット。

【請求項２５】

コンパニオンアニマルにおけるOX40L又はOX40を検出するための方法であって、試験試料を、請求項１～１０のいずれかに記載の抗体若しくは断片、又は請求項１１に記載の結合分子と接触させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

40

序論

本発明は、コンパニオンアニマルにおける炎症性疾患を治療するためのOX40シグナル伝達経路を調節する抗体に関する。

【背景技術】

【０００２】

慢性、乾燥、かゆみ、赤い皮膚を特徴とするアトピー性皮膚炎（AD）及び／又は湿疹は、イヌにおいて重大な問題であり、１０～１５％のペットイヌに影響を及ぼす。

【０００３】

C y t o p o i n tは、イヌのアトピー性皮膚炎の既存の治療法であり、最小用量１mg kg⁻¹、月に１回の注射が推奨されている。C y t o p o i n tは、（例えば、WO

50

2013/011407A1及びWO2019/177697に記載されている)抗IL31Abであり、具体的には、アトピー性皮膚炎に関連するかゆみ(そう痒症)を治療することを目的としている。しかしながら、イヌAD患者のうちの少なくとも3分の1がCytopointに十分に応答せず、場合によっては、最初の注射後に有効性が低下する可能性がある(例えば、「CYTOPOINT EMA/118401/2017(EMA/V/C/003939/0000)のCVMP評価報告」、及び世界獣医皮膚病学会、2017年5月のCytopoint円卓会議、<https://wavd.org/wp-content/uploads/cytopoint-roundtable-2017-05.pdf>を参照されたい)。Cytopointの最も一般的な副作用(最大1,000匹に1匹の動物に影響を与える可能性がある)は、アナフィラキシー、顔面浮腫、及び蕁麻疹などのアレ르기ー反応である。体重3kg未満のイヌには、Cytopointを与えてはならない。(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cytopoint-epar-product-information_en.pdf)。【0004】

10

症状ではなく疾患の根本的な原因を治療する薬物だけでなく、治療の改善も必要とされている。特に、安全であり、長時間の作用を有し、より広範囲の患者、特に非応答者をカバーする有効性を有する治療が必要とされている。

【0005】

有利には、炎症性カスケードの上流にあるOX40/OX40Lを標的とすることは、複数のサイトカインを同時に調節する可能性を提供する。

20

【0006】

イヌOX40Lは、US10,196,435に記載されている。イヌOX40のタンパク質配列は、これまでの科学文献又は特許文献には報告されていない。

【0007】

ネコCD134(OX40)に結合するモノクローナル抗体(7D6)及びネコ免疫不全ウイルスに対するその効果は、Willett et al, Journal of Virology, 81(18), 2007, pages 9665-9679に記載されている。

【0008】

30

コンパニオンアニマル(例えば、イヌ)におけるアトピー性皮膚炎などの免疫調節疾患の治療におけるOX40L又はOX40に対する抗体の使用は、これまで示されていなかった。

【発明の概要】

【0009】

第1の態様では、本発明は、コンパニオンアニマルOX40L又はコンパニオンアニマルOX40に特異的に結合する抗体又はその断片であって、抗体が、以下の抗体のうちの1つから選択される、抗体又はその断片に関する：

配列番号575又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号576又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号577又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号578又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号579又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号580又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体；

40

配列番号741又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号742又はそれに対し

50

配列番号 65 又はそれに対して少なくとも 60 %、70 %、80 %、90 % 若しくは 95 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 66 又はそれに対して少 50

10

20

30

40

50

配列番号 365 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 366 又はそれに対し

て少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号367又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号368又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号369又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号370又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体；

配列番号665又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号666又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号667又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号668又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号669又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号670又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体；

配列番号751を含む又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列HC CDR1、配列番号752又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号753又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号754又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号755又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号756又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体、又は

配列番号761又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号762又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号763又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号764又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号765又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号766又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体。

【0010】

コンパニオンアニマルは、イヌ又はネコであってもよい。

【0011】

一実施形態では、抗体又は断片は、イヌOX40Lに結合する。

【0012】

一実施形態では、抗体又は断片は、

a) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞におけるOX40活性若しくは活性化を低減、阻害、若しくは中和すること、

b) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞におけるサイトカインの分泌を変化させること、及び/又は

c) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における白血球の増殖を減少させることができる。

【 0 0 1 3 】

一実施形態では、抗体又は断片は、

- a) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における O X 4 0 活性若しくは活性化を低減、阻害、若しくは中和すること、
- b) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における炎症性サイトカインの分泌を減少させること、及び / 又は
- c) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における炎症性ケモカイン若しくはケモカイン受容体の分泌を減少させること、及び / 又は
- d) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における抑制性サイトカイン (複数可) の分泌を増加させること、及び / 又は
- e) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における抑制性ケモカイン (複数可) 若しくはケモカイン受容体の分泌を増加させること、及び / 又は
- f) コンパニオンアニマルにおける白血球の増殖を減少させることができる。

10

【 0 0 1 4 】

N F k B 活性の阻害を測定するための混合リンパ球反応 (M L R) アッセイ又は H E K - b l u e アッセイなどのこれらの特性を評価する好適なアッセイ、例えば、P B M C 活性化アッセイなどの実施例に示されるアッセイなどが本明細書に記載される。他のアッセイは、当業者に既知であり、また、使用され得る。

【 0 0 1 5 】

サイトカイン又はサイトカイン受容体は、T N F アルファ、I L - 1 R a、I L - 2、I L - 3、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 8、I L - 9、I L - 1 0、I L - 1 3、I L - 1 7、R A N T E S、G M - C S F、T G F - β 及びインターフェロンガンマから選択され得る。

20

【 0 0 1 6 】

一実施形態では、抗体又は断片は、イヌ O X 4 0 に結合する。抗体又は断片は、コンパニオンアニマル又はコンパニオンアニマルの細胞における O X 4 0 活性又は活性化を低減、阻害、又は中和することができる。

【 0 0 1 7 】

O X 4 0 又は O X 4 0 L に結合する抗体に関する本発明の前述の一実施形態及び種々の態様では、抗体又は断片は、完全イヌ抗体、キメラ抗体又はイヌ化抗体である。完全イヌ及びイヌという用語は、本明細書において互換的に使用される。好ましい実施形態によれば、抗体は、イヌ (すなわち、完全イヌ) である。

30

【 0 0 1 8 】

例えば、当該断片は、F (a b ') 2、F a b、F v、s c F v、重鎖、軽鎖、可変重 (V H)、可変軽 (V L) 鎖、C D R 領域、単一の V H 又は V L ドメイン、マキシボディ、ミニボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及びピス s c F v、並びにポリペプチドに特異的な抗原結合を付与するのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドから選択される。

【 0 0 1 9 】

一実施形態では、抗体又は断片は、別の部分にコンジュゲートされる。抗体又は断片は、治療部分、半減期延長部分又は標識を含み得る。

40

【 0 0 2 0 】

別の態様では、本発明は、上記の抗体又は断片を含む、結合分子に関する。

【 0 0 2 1 】

別の態様では、本発明は、疾患の治療における使用のための、上記の抗体若しくは断片又は結合分子に関する。

【 0 0 2 2 】

別の態様では、本発明は、上記の抗体若しくはその断片、又は結合分子を含む、医薬組成物に関する。

【 0 0 2 3 】

50

別の態様では、本発明は、O X 4 0 又はO X 4 0 L 媒介性疾患の治療における使用のための、上記の薬学的な抗体又はその断片、結合分子に関する。

【0024】

別の態様では、本発明は、O X 4 0 又はO X 4 0 L 媒介性疾患を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、上記の抗体若しくは断片、結合分子又は医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。

【0025】

例えば、疾患は、炎症性疾患又は自己免疫疾患から選択される。

【0026】

この疾患は、アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、掻痒症、乾癬、強皮症、又は湿疹を含む炎症性皮膚疾患；炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎など）に関連する応答；虚血性再灌流；成人呼吸困難症候群；喘息；髄膜炎；脳炎；ブドウ膜炎；リウマチ性関節炎、シェーグレン症候群、血管炎などの自己免疫疾患；白血球の血管外漏出を伴う疾患；中枢神経系（CNS）炎症性障害、敗血症又は外傷に続く多臓器損傷症候群、細菌性肺炎、抗原抗体複合体媒介性疾患；胸膜炎、肺炎、血管炎、肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、及び嚢胞性線維症を含む肺の炎症であり得る。

【0027】

一実施形態では、抗体又は断片、結合分子、医薬組成物は、1つ以上の治療剤とともに投与される。

【0028】

例えば、当該1つ以上の治療剤は、ラパマイシン（シロリムス）、タクロリムス、シクロスポリン（例えば、A t o p i c a（登録商標））、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、抗CD28抗体、抗IL12/IL-23抗体、抗CD20抗体、抗CD30抗体、CTLA4-Fc分子、CCR5受容体アンタゴニスト、抗CD40L抗体、抗VLA4抗体、抗LFA1抗体、フルダラビン、抗CD52抗体、抗CD45抗体、シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン、抗補体C5抗体、抗α4β7インテグリン抗体、抗IL6抗体、抗IL6-R抗体、抗IL2R抗体、抗CD25抗体、抗TNFa（TNFα）/TNFa-Fc分子、HDAC阻害剤、JAK-1及びJAK-3阻害剤などのJAK阻害剤、抗IL-31抗体、SYK阻害剤、抗IL-4Ra抗体、抗IL-13抗体、抗TSLP抗体、PDE4阻害剤、ロキエトマブ（C y t o p o i n t（登録商標））、並びにオクラシニブ（A p o q u e l（登録商標））から選択される。

【0029】

別の態様では、本発明は、サイトカインの分泌を減少させる方法であって、それを必要とする対象に、上記の抗体若しくは断片、結合分子又は医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。

【0030】

別の態様では、本発明は、上記の抗体若しくは断片又は結合分子を含む、多重特異性結合剤に関する。

【0031】

別の態様では、本発明は、上記の抗体若しくは断片、結合分子又は医薬組成物を含む、併用療法に関する。

【0032】

別の態様では、本発明は、上記の抗体若しくは断片、又は結合分子を含む、免疫複合体に関する。

【0033】

別の態様では、本発明は、上記の抗体若しくはその断片、結合又は医薬組成物を含む、キットに関する。

【0034】

別の態様では、本発明は、上記の核酸を含むベクターに関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

別の態様では、本発明は、上記の核酸又はベクターを含む宿主細胞であって、哺乳動物、酵母、植物又は細菌細胞から任意選択的に選択される、宿主細胞に関する。

【 0 0 3 6 】

別の態様では、本発明は、コンパニオンアニマルにおける O X 4 0 L 又は O X 4 0 を検出するための方法であって、試験試料を、上記の抗体若しくは断片又は結合分子と接触させることを含む、方法に関する。

【 0 0 3 7 】

別の態様では、本発明は、三量体可溶性コンパニオンアニマル O X 4 0 L 細胞外ドメインプローブ及びコンパニオンアニマル O X 4 0 L 抗体のスクリーニング方法におけるその使用に関する。

【 0 0 3 8 】

本発明は、以下の非限定的な図及び表において記載される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 9 】

【 図 1 】 イヌの O X 4 0 及び O X 4 0 L 遺伝子及びタンパク質構造。 A . イヌゲノム内のエクソンの予測数及び配置。エクソンは、ボックスによって表される。線の上の数は、ヌクレオチド内の各エクソンの予測されるサイズを表す。線の下に数字は、ヌクレオチド、5 ' U T R 及び 3 ' U T R (影付きボックス) におけるイントロンの予測サイズを表す。予測される遺伝子構造は、 N C B I アセンブリ I D : 3 1 7 1 3 8 (C a n F a m 3 . 1) に基づいて作製された。活性化 P B M C から抽出された R N A を使用して、予測された転写物のサイズ及び配列を R T - P C R によって確認した。 B . O X 4 0 及び O X 4 0 L タンパク質の模式図表現。

【 図 2 】 イヌ O X 4 0 のロングアミノ酸配列及びショートアミノ酸配列のアライメント (配列番号 4 及び 6) 。他の種由来の O X 4 0 とのタンパク質配列相同性に基づいて、エクソン 6 は膜貫通ドメインを含有すると予測される。これらの配列の模式図表現を図 1 B に示す。

【 図 3 】 総 O X 4 0 c D N A で形質転換された E . C o l i コロニーの数によって決定される、 P H A 活性化イヌ P B M C における 2 つのイヌ O X 4 0 スプライスバリエーションの相対存在量。ロングスプライスバリエーション及びショーツプライスバリエーションは、診断用 P C R によって個々のコロニーから同定された。活性化から 1 日及び 4 日後に、独立した P B M C 試料について測定を行った。挿入 : ショート (S) スプライスバリエーション及びロング (L) スプライスバリエーションの P C R 識別。 + v e = 陽性対照。 1 k b プラス D N A ラダー (N E B) 、 0 . 5 、 1 . 0 、 及び 3 . 0 b p でより明るいバンドを有する。

【 図 4 】 フローサイトメトリーを使用して測定される、免疫化及び非免疫化マウス由来の血清抗体価。 A . 非免疫化マウスにおいて、非トランスフェクト細胞 () 又は安定して O X 4 0 L を発現する細胞 (o) に結合する顕著な抗体はなかった。 B . 免疫化されたマウスからの血清を、第 1 のブーストの 10 日後に収集し、トランスフェクトされていない / 野生型細胞 () 及び安定して O X 4 0 L を発現する細胞 (□) との間の明確な区別をもたらした。この実施例では、 O X 4 0 L 発現プラスミドの水力学的尾静脈注射を最初の免疫化に使用し、 O X 4 0 L 発現マウス胚線維芽細胞をその後のブーストに使用した。

【 図 5 】 イヌ O X 4 0 L 細胞外ドメイン (E C D) を含有する可溶性タンパク質の概略図 (配列番号 8 0 7 ~ 8 1 1) 。 A . 単量体ヒト I g G 1 (m v h f c) 、 6 × ヒスチジン (H I S) タグ、及びタバコエッチウイルス (T E V) プロテアーゼ切断ペプチドを含有する単量体イヌ O X 4 0 L プローブ。 B . チキンテナシン C 三量体化ドメイン及びヒト I g G 1 F c 又は H I S タグのいずれかを含有する三量体イヌ O X 4 0 L プローブ。三量体という用語は、 O X 4 0 L 細胞外ドメインの立体配座を指す。

【 図 6 】 イヌ O X 4 0 L 抗体の単回投与細胞ベースの結合アッセイ。ヒストグラムは、 O X 4 0 L 発現 H E K 2 9 3 細胞、又は候補 O X 4 0 L 抗体で染色し、続いて蛍光標識二次抗体で染色した親系統のフローサイトメトリーによって得られたシグナルのオーバーレイ

10

20

30

40

50

強度を示す。図に示される全ての抗体は、非結合剤として標識されたものを除いて、親系と比較してより高い親和性で O X 4 0 L 発現 H E K 細胞に結合する。表 4 に、幾分平均強度データを示す。

【図 7】O X 4 0 - O X 4 0 L 相互作用を測定するための機能的アッセイ。A . H E K - B l u e - O X 4 0 を H E K - O X 4 0 L 細胞と混合した 6 時間、2 4 時間及び 4 8 時間後に遊離した、分泌アルカリホスファターゼの酵素活性を示す代表的な曲線。全ての曲線は、培地のみで得られたシグナルでベースラインを差し引く。

【図 8】O X 4 0 - O X 4 0 L 相互作用に対する候補抗体の遮断効果を判定するための、H E K b l u e システムに基づく単回投与細胞ベースの遮断アッセイ。データは、抗体の非存在下で得られた応答によって定義される最大シグナル (1 0 0 %) 及び H E K - b l u e - O X 4 0 細胞単独の存在下で測定される最小シグナル (0 %) で正規化される。 10

【図 9】抗体 P M X 0 5 0、5 1、5 3 及び 6 3 の H P L C - S E C クロマトグラム。単量体のパーセンテージの定量化を表 9 に示す。

【図 1 0】抗体 P M X 0 5 1 及び 0 6 3 について、U n c l e (U n c h a i n e d L a b s) を使用した、候補抗体の生物物理的安定性測定。A . データは、分子の初期直径を計算するために使用される強度及び質量分布 (それぞれ、左及び中央のグラフ) を示す、並びに B . T m₁ 及び T a g g₂₆₆ を計算するために使用される S L S / D L S データ。データは表 9 に示す。

【図 1 1】2 8 日間にわたる 3 7 °C でのインキュベーション後の、P M X 0 5 1、P M X 0 6 3、P M X 0 9 7、P M X 0 9 8 及び P M X 1 5 4 分子の蛍光 2 6 6 n m 及び 4 7 3 n m によって測定される、第 1 の融解温度 (T m₁) 及び凝集温度の定量化。データは、5 つの分子全てが融解又は凝集する傾向が、3 7 °C で 2 8 日間インキュベートされたときに比較的安定していることを示す。U N C L E マシン (U N C h a i n e d L a b s) を使用してデータを取得した。 20

【図 1 2】2 8 日間にわたる 3 7 °C でのインキュベーション後の P M X 0 5 1、P M X 0 6 3、P M X 0 9 7、P M X 0 9 8 及び P M X 1 5 4 分子の平均分子サイズの定量化。データは、3 7 °C で経時的に凝集する 5 つの分子の異なる傾向を示す。P M X 0 9 7 及び P M X 1 5 4 は、3 7 °C で 2 8 日間インキュベートした場合、最良の安定性を示した。U N C L E マシン (U N C h a i n e d L a b s) を使用してデータを取得した。

【図 1 3】体重 1 k g 当たり 3 . 0 m g の抗体の静脈内注射後のイヌ血清中の P M X 0 9 7 (三角形) 及び P M X 1 5 4 (正方形) の薬物動態プロファイル。P r i s m を使用して二相減衰曲線をフィッティングすることによってデータを分析した。分解フェーズ：P M X 0 9 7 = 8 . 5 日、P M X 1 5 4 = 8 . 9 日。 30

【図 1 4】表 1 1 に例示されるプロトコルに応じて、K L H 免疫化前に、指示された用量の P M X 0 9 7 又は P M X 1 5 4 で処理したイヌから単離された P B M C 上で実施されたイヌインターフェロンガンマ (I F N γ) E L I S p o t。データは、刺激なし (A .) 又は 5 0 μ g / m l の K L H (B - C .) の存在下のいずれかで P B M C を培養した後に得られたスポットの数を示す。P M X 0 9 7 及び P M X 1 5 4 の両方が、0 . 5 m g / k g で投与された場合、単回投与後最大 3 5 日間、及び 3 . 0 m g / k g で投与された場合、単回投与後最大 7 7 日間、T 細胞の活性化を低減させた。 40

【図 1 5】表 1 1 に例示されるプロトコルに応じて、K L H 免疫化前に、指示された用量の P M X 0 9 7 又は P M X 1 5 4 で処理したイヌ由来の血清上で実施された抗 K L H I g M (A、B) 及び I g G (C、D) 血清力価。データは、異なる時点でイヌから単離された血清から得られた結果、及び投与後 2 1 日目及び 9 8 日目の詳細な図を示す。P M X 0 9 7 及び P M X 1 5 4 の両方が、単回投与後最長 7 7 日間、3 . 0 m g / k g 及び 0 . 5 m g / k g の両方で抗 K L H I g M 及び I g G 血清力価を低減させた。

【図 1 6】皮内 K L H 注射の 2 日後に P M X 0 9 7 又は P M X 1 5 4 で処置したイヌから収集した皮膚生検から採取した切片上のヘマトキシリン及びエオシン (H E) 染色。画像は、皮下脂肪領域を示す。(A、B) K L H 注射部位 (B) 又は非注射皮膚領域 (A) で収集したビヒクル対照注射イヌからの生検。(C、D) 3 . 0 m g / k g (C) 又は 0 . 50

5 mg / kg (D) で P M X 1 5 4 で処置したイヌから、K L H 注射部位で収集した生検。
 (E 、 F) 3 . 0 mg / kg (E) 又は 0 . 5 mg / kg (F) で P M X 0 9 7 で処置
 したイヌから、K L H 注射部位で収集した生検。P M X 0 9 7 及び P M X 1 5 4 の両方が
 、ビヒクル対照イヌと比較して免疫浸潤の存在を低減させる。P M X 1 5 4 は、免疫浸潤
 物の存在をほぼ完全に排除した。

【 0 0 4 0 】

表 1 . アミノ酸残基及び保存的アミノ酸置換の例。

表 2 . 核酸及びアミノ酸配列。

表 3 . V H 及び V L 遺伝子の使用

表 4 . 細胞結合アッセイから得られた幾分平均。

10

表 5 . H E K b l u e システムに基づく正規化された細胞ベースの阻害アッセイは、
 候補抗体の O X 4 0 シグナル阻害のパーセンテージを実証する。データは、H E K b l
 u e O X 4 0 細胞のみを有する試料中で検出された S E A P 活性、及び H E K b l u
 e O X 4 0 及び H E K O X 4 0 L 細胞を有する試料中で測定された最小シグナル (0
 %) 、抗イヌ O X 4 0 L 抗体の非存在として定義される最大阻害 (1 0 0 %) で正規化さ
 れる。

表 6 : O X 4 0 L 発現 H E K 細胞の存在下での、活性化 P B M C からの候補 O X 4 0 L
 抗体による I F N - γ 放出の阻害。抗 O X 4 0 L 抗体を 1 0 回の独立した実験で試験した
 。各実験における対照試料中の I F N - γ のレベルも示される。活性化 P B M C のみ = C
 D 3 - C D 2 8 抗体のみの存在下で及び抗 O X 4 0 L 抗体の非存在下で活性化された P B
 M C 。活性化 P B M C + H E K W T = C D 3 - C D 2 8 抗体及び W T H E K 細胞の存在
 下で及び抗 O X 4 0 L 抗体の非存在下で活性化された P B M C 。活性化 P B M C + H E
 K O X 4 0 L = C D 3 - C D 2 8 抗体及び O X 4 0 L 抗体を発現する H E K 細胞の存在
 下で及び抗 O X 4 0 L 抗体の非存在下で活性化された P B M C 。

20

表 7 : H E K 細胞を発現する O X 4 0 L 及び示される抗 O X 4 0 L 抗体の存在下で、C
 D 3 及び C D 2 8 抗体で活性化された P B M C 由来の上清中の正規化 I F N - γ レベル。
 表 6 からのデータを、C D 3 - C D 2 8 抗体のみでの存在下で及び抗 O X 4 0 L 抗体の非
 存在下で活性化された P B M C を有するウェル中の I F N - γ レベルを 0 % として設定す
 るように、C D 3 - C D 2 8 抗体及び O X 4 0 L 抗体を発現する H E K 細胞の存在下で及
 び抗 O X 4 0 L 抗体の非存在下で活性化された P B M C を有するウェル中の I F N - γ レ
 ベルを 1 0 0 % として設定するように、G r a p h P a d を使用して正規化した。

30

表 8 : 表面プラズモン共鳴 (S P R) によって決定される、三量体イヌ O X 4 0 L に対
 する抗 O X 4 0 L 抗体の機能的親和性。B i a c o r e I n s i g h t E v a l u a
 t i o n S o f t w a r e を使用してデータを分析した。曲線を、二価分析物結合モデル
 を使用して適合させた。

表 9 : O X 4 0 L 抗体のタンパク質安定性決定。T m ₁ = 融解 (アンフォールディング
) 温度 1 ; T a g g ₂₆₆ = 2 6 6 nm で静的光散乱によって決定される開始凝集温度 ;
 初期直径 = 温度上昇前の平均分子直径、% モノマー (S E C) = H L P L C - S E C によ
 って決定されるモノマーの % 。

表 1 0 : 4 ヶ月間にわたって 4 でインキュベートした場合の P M X 0 9 7 及び P M X
 1 5 4 の長期安定性。データは、融解温度 1 (T m ₁) 、2 6 6 nm (T a g g ₂₆₆ nm
) で測定された凝集温度、平均分子直径 (Z A V G d i a m) 、及び多分散指数 (P D I) を示す。

40

表 1 1 : 単回投与抗原リコール犬試験におけるイヌの処置レジーム。

表 1 2 : 単回投与抗原リコール試験におけるイヌからの非注射皮膚領域における組織学
 的所見。

表 1 3 : 単回投与抗原リコール試験におけるイヌからの K L H 注射された皮膚領域にお
 ける組織学的所見。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 1 】

50

O X 4 0 及びその結合パートナー O X 4 0 L は、T N F スーパーファミリーの一部であり、O X 4 0 シグナル伝達は、T 細胞活性化を促進する共刺激経路である。O X 4 0 (受容体) は、T 細胞の表面上で発現し、O X 4 0 L は、T 細胞の表面及び B 細胞及びマクロファージなどの抗原提示細胞の両方において発現する。O X 4 0 も O X 4 0 L も構成的に発現しないが、それぞれの細胞の活性化後 2 4 ~ 7 2 時間で増加する。T 細胞上の O X 4 0 受容体への O X 4 0 L 結合は、T 細胞の生存、増殖及びサイトカイン産生を促進する。したがって、O X 4 0 は、免疫応答を確立、維持及び調節する上で重要な役割を有する。

【 0 0 4 2 】

ヒトにおいて、O X 4 0 L の密度及び O X 4 0 陽性細胞の数の両方は、アトピー性皮膚炎において健康に見える真皮よりも病変真皮において有意に大きく、O X 4 0 / O X 4 0 L シグナル伝達の遮断は、いくつかの炎症誘発応答を調節する。O X 4 0 L はまた、I L - 2 1 及び C X C L 1 3 の産生をもたらす、胸腺間質リンホポエチン (T S L P) に対する樹状細胞の応答を制御する。したがって、O X 4 0 / O X 4 0 L 軸は、その共刺激シグナルが炎症誘発性サイトカインを放出するいくつかの細胞プロセスの上流に位置するため、複数の炎症誘発性応答を調節する可能性を提供する。

10

【 0 0 4 3 】

O X 4 0 シグナル伝達は、アレルギー、喘息、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (E A E)、実験的リーシュマニア症、コラーゲン誘発性関節炎、大腸炎 (潰瘍性大腸炎など)、接触過敏反応、糖尿病、クローン病、及びグレーブ病を含む、自己免疫及び炎症に関連する疾患などの様々な疾患に関連している。ヒトにおける証拠は、O X 4 0 / O X 4 0 L 軸の破壊が、免疫細胞などの増殖応答を低減し、アトピー性皮膚炎、糖尿病、及び癌を含む多くの疾患の症状を予防、治療、又は改善するために使用され得ることを示唆する。O X 4 0 又は O X 4 0 L のいずれかに対する抗体は、この破壊を達成するために使用され得る。

20

【 0 0 4 4 】

しかしながら、アトピー性皮膚炎などのコンパニオンアニマルにおける O X 4 0 / O X 4 0 L 媒介性疾患に対する抗体治療の役割は、これまで研究されていない。

【 0 0 4 5 】

したがって、第 1 の態様では、本発明は、コンパニオンアニマル O X 4 0 L 又はコンパニオンアニマル O X 4 0 に特異的に結合する抗体又はその断片に関する。

30

【 0 0 4 6 】

本発明のコンパニオンアニマルは、イヌ、ネコ、ウマ、トリ、ウサギ、ヤギ、爬虫類、魚及び両生類から好適に選択される。イヌは、本発明の好ましいコンパニオンアニマルである。ネコは、本発明の好ましいコンパニオンアニマルである。ウマは、本発明の好ましいコンパニオンアニマルである。誤解を避けるために、ヒトは、コンパニオンアニマルではない。

【 0 0 4 7 】

一態様では、コンパニオンアニマルは、イヌである。

【 0 0 4 8 】

一態様では、コンパニオンアニマルは、ネコである。

40

【 0 0 4 9 】

一態様では、コンパニオンアニマルは、ウマである。

【 0 0 5 0 】

一実施形態では、本明細書に記載の抗体及び断片は、野生型イヌ O X 4 0 L に特異的に結合する。野生型イヌ O X 4 0 L のアミノ酸配列 (配列番号 1) 及びヌクレオチド配列は、表 2 (配列番号 2) に示される。本明細書に記載の抗体及び断片は、配列番号 1 に特異的に結合する。一実施形態では、本明細書に記載の抗体及び断片は、配列番号 1 のバリエーションに特異的に結合する。

【 0 0 5 1 】

一実施形態では、本明細書に記載の抗体及び断片は、野生型イヌ O X 4 0 に特異的に結

50

合する。野生型イヌOX40のアミノ酸配列（配列番号4及び6）及びヌクレオチド配列は、表2（配列番号3及び5）に示される。実施例で説明されるように、2つの異なるスプライスバリエントが同定された。本明細書に記載の抗体及び断片は、配列番号3及び/又は5によって分類されるタンパク質に特異的に結合する。一実施形態では、本明細書に記載の抗体及び断片は、配列番号3及び/又は5（配列番号4及び6）のバリエントによって分類されるタンパク質に特異的に結合する。

【0052】

上記配列のバリエントは、上記に示される配列に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、又は95%の配列同一性を有し得る。

【0053】

本明細書で使用される場合、「相同性」又は「同一性」という用語は、一般に、配列をアライメントした後、及びいくつかの実施形態では、必要に応じて、最大パーセントの相同性を達成するためにギャップを導入した後、いくつかの実施形態では、配列同一性の一部として任意の保存的置換を考慮せずに、比較される参照ポリペプチドの残基と同一である配列中のアミノ酸残基のパーセンテージを指す。したがって、2つのアミノ酸配列間の相同性パーセントは、2つの配列間の同一性パーセントに等しい。N末端若しくはC末端の伸長、タグ、又は挿入のいずれも、同一性又は相同性を低減させると解釈されるべきではない。アライメントのための方法及びコンピュータプログラムは、周知である。2つのアミノ酸配列間の同一性パーセンテージは、周知の数学的アルゴリズムを使用して決定することができる。本明細書で使用される場合、「配列類似性」という用語は、一般に、同一である、及び/又は保存的アミノ酸置換を含む配列中のアミノ酸残基のパーセンテージを指し、置換されたアミノ酸は、同様の物理化学的特性を有する。例えば、正荷電アミノ酸が異なる正荷電アミノ酸に置き換えられている場合、パーセンテージ類似性は、ペアワイズのパーセント同一性又は類似性についてNeedleman-Wunchアルゴリズムを実装する「EMBOSS Needle」などのツールを使用して計算することができ、アミノ酸がBLOSUM62マトリックスで正のスコアを有する場合、アミノ酸は類似しているとみなされ得る。実施形態では、「配列同一性」という用語が本明細書で使用される場合、「配列類似性」という用語に置き換えてもよい。

【0054】

別途明記されない限り、本明細書で使用されるOX40Lという用語は、コンパニオンアニマルOX40L、例えば、イヌ又はネコOX40Lを指す。OX40Lは、「OX40抗原リガンド」、「OX40リガンド」、「CD252」、「TNFSF4」及び「CD134リガンド」としても知られている。一実施形態では、抗体又はその断片は、イヌOX40Lに結合する。一実施形態では、抗体又はその断片は、ネコOX40Lに結合する。

【0055】

別途明記されない限り、本明細書で使用されるOX40という用語は、コンパニオンアニマルOX40、例えば、イヌ又はネコOX40を指す。OX40は、「TNFRスーパーファミリーメンバー4」、「TNFRSF4」、「OX40抗原」及び「CD134」としても知られている。一実施形態では、抗体又はその断片は、イヌOX40Lに結合する。一実施形態では、抗体又はその断片は、ネコOX40Lに結合しない。一実施形態では、抗体又はその断片は、Willet et al. に開示されるような7D6ではない。

【0056】

「OX40L結合分子/タンパク質/ポリペプチド/薬剤/部分」、「OX40L抗原結合分子/タンパク質/ポリペプチド/薬剤/部分」、「抗OX40L抗体」、「抗OX40L抗体断片」という用語は全て、コンパニオンアニマルOX40L、例えば、イヌ又はネコOX40L抗原に特異的に結合することができる分子を指す。結合反応は、例えば、無関係の特異性の抗体を使用する陰性対照試験を参照して、標準的な方法によって示され得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

「 O X 4 0 結合分子 / タンパク質 / ポリペプチド / 薬剤 / 部分」、「 O X 4 0 抗原結合分子 / タンパク質 / ポリペプチド / 薬剤 / 部分」、「抗 O X 4 0 抗体」、「抗 O X 4 0 抗体断片」という用語は全て、コンパニオンアニマル O X 4 0、例えば、イヌ又はネコ O X 4 0 抗原に特異的に結合することができる分子を指す。結合反応は、例えば、無関係の特異性の抗体を使用する陰性対照試験を参照して、標準的な方法によって示され得る。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する抗体又は断片は、 O X 4 0 L ポリペプチドの三次元表面特徴である O X 4 0 L エピトープに結合する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供する抗体又は断片は、単一のサブユニットからのポリペプチド、又は多量体形態（例えば、 O X 4 0 L ポリペプチドの単量体又は三量体形態のエピトープ）から生じる立体配座エピトープを含むエピトープに結合する。エピトープに寄与する O X 4 0 L ポリペプチドの領域は、ポリペプチドの連続アミノ酸であってもよく、又はエピトープは、ポリペプチドの 2 つ以上の非連続領域から一緒になってもよい。 O X 4 0 L エピトープは、以下で存在してもよい。（ a ） O X 4 0 L の三量体形態（「三量体 O X 4 0 L エピトープ」）、（ b ） O X 4 0 L の単量体形態（「単量体 O X 4 0 L エピトープ」）、（ c ） O X 4 0 L の三量体及び単量体形態の両方、（ d ）三量体形態であってもよいが、 O X 4 0 L の単量体形態ではない、又は（ e ）単量体形態であってもよいが、 O X 4 0 L の三量体形態ではない。

【 0 0 5 9 】

例えば、いくつかの実施形態では、エピトープは、三量体形態でのみ存在するか、又は結合するために利用可能であるが、抗 O X 4 0 L 抗体によって単量体形態で結合するために存在しないか、又は利用可能ではない。他の実施形態では、 O X 4 0 L エピトープは、 O X 4 0 L ポリペプチドの線形特徴（例えば、 O X 4 0 L ポリペプチドの三量体形態又は単量体形態）である。本明細書で提供する抗体は、（ a ） O X 4 0 L の単量体形態のエピトープ、（ b ） O X 4 0 L の三量体形態のエピトープ、（ c ） O X 4 0 L の三量体形態ではない単量体形態のエピトープ、（ d ） O X 4 0 L の単量体形態ではない三量体形態のエピトープ、又は（ e ） O X 4 0 L の単量体形態と三量体形態の両方に特異的に結合し得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供する抗体は、 O X 4 0 L の三量体形態のエピトープに特異的に結合するが、 O X 4 0 L の単量体形態のエピトープには特異的に結合しない。いくつかの実施形態では、本明細書で提供する抗体は、 O X 4 0 L の単量体形態のエピトープに結合し、三量体形態に結合してもしなくてもよい。

【 0 0 6 0 】

目的の抗原に「結合する」又は「結合することができる」抗体又はその断片、例えば、それぞれ、コンパニオンアニマル O X 4 0 L 又はコンパニオンアニマル O X 4 0 は、本明細書に記載されるように、抗体又は断片がそれぞれ、抗原 O X 4 0 又は O X 4 0 L を発現する細胞又は組織を標的とする際に治療剤として有用であるように、十分な親和性で抗原に結合する抗体又はその断片である。

【 0 0 6 1 】

本明細書に記載の抗体及びその断片は、それぞれ、標的コンパニオンアニマル O X 4 0 L 又は標的コンパニオンアニマル O X 4 0 に特異的に結合する。例えば、一実施形態では、本明細書に記載の抗体及びその断片は、イヌ O X 4 0 L に特異的に結合する。別の実施形態では、本明細書に記載の抗体及びその断片は、ネコ O X 4 0 L に特異的に結合する。例えば、一実施形態では、本明細書に記載の抗体及びその断片は、イヌ O X 4 0 に特異的に結合する。別の実施形態では、本明細書に記載の抗体及びその断片は、ネコ O X 4 0 に特異的に結合する。抗体結合の文脈における「特異的に」という用語は、特定の抗原、すなわち、ポリペプチド、又はエピトープに対する抗体の高い結合能及び / 又は高い親和性結合を指す。多くの実施形態では、特異的抗原は、抗体産生細胞が単離された動物宿主を免疫するために使用される抗原（又は抗原の断片若しくはサブフラクション）である。

【 0 0 6 2 】

言い換えれば、OX40L又はOX40抗原への結合は、同じ抗体の他の抗原への結合よりも強く、すなわち、非特異的相互作用とは測定可能に異なる。したがって、一実施形態では、本発明の抗体又は断片は、マウス又はヒトOX40L若しくはOX40抗原と交差反応しない。

【0063】

本明細書で使用される特定のポリペプチド又は特定のポリペプチド標的上のエピトープに「特異的結合」又は「特異的に結合する」又は「特異的」であるという用語は、例えば、標的に対して少なくとも約 10^{-6} M、代替的には少なくとも約 10^{-7} M、代替的には少なくとも約 10^{-8} M、代替的には少なくとも約 10^{-9} M、代替的には少なくとも約 10^{-10} M、代替的には少なくとも約 10^{-11} M、代替的には少なくとも約 10^{-12} M、又はそれ以下のKD(K_d)を有する分子によって示され得る。一実施形態では、KD(K_d)は、 10^{-9} M以下である。好ましい実施形態では、KD(K_d)は、 10^{-9} M以下、例えば、 10^{-10} Mである。実施形態では、本発明の抗体は、約 10^{-6} M~ 10^{-12} M、又は約 10^{-7} M~ 10^{-12} M、又は約 10^{-8} M~ 10^{-12} M、又は約 10^{-9} M~ 10^{-12} M、又は約 10^{-10} M~ 10^{-12} M、又は約 10^{-11} M~ 10^{-12} Mの標的に対してKD(K_d)を有する。一実施形態では、「特異的結合」という用語は、分子が、任意の他のポリペプチド又はポリペプチドエピトープに実質的に結合することなく、特定のポリペプチド又は特定のポリペプチド上のエピトープに結合する場合の結合を指す。

10

【0064】

一実施形態では、本発明の抗体は、コンパニオンアニマルOX40L、例えば、イヌOX40Lに特異的に結合するアンタゴニスト抗体である。

20

【0065】

本明細書で使用される場合、OX40L/OX40の「アンタゴニスト」又は「阻害剤」は、OX40L/OX40を発現する細胞において、又はOX40L/OX40リガンドを発現する細胞において、OX40L/OX40の生物学的活性のうちの1つ以上を阻害又はそれ以外の場合減少させることができるリガンド(例えば、抗体又は断片)を指す。例えば、ある特定の実施形態では、本発明の抗体は、当該抗体が当該細胞と接触したときに、細胞表面発現OX40L/OX40を有する細胞からのサイトカインの分泌を阻害する、又はそうでなければ減少させるアンタゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、OX40Lのアンタゴニスト(例えば、本発明のアンタゴニスト抗体)は、例えば、OX40L/OX40を発現する細胞の活性化及び/又は細胞シグナル伝達経路を阻害するか、又はそれ以外の場合減少させることによって作用し得、それによって、アンタゴニストの不在下でのOX40L/OX40が媒介する生物学的活性と比較して、細胞のOX40L/OX40が媒介する生物学的活性を阻害する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供する抗体は、完全イヌ、アンタゴニスト抗OX40L/OX40抗体、好ましくは完全イヌ、モノクローナル、アンタゴニスト抗OX40L/OX40抗体である。

30

【0066】

本発明で使用される「抗体」という用語は、4つのポリペプチド鎖、2つの重(H)鎖及び2つの軽(L)鎖で構成される任意の免疫グロブリン(Ig)分子若しくはその抗原結合部分、又はIg分子の本質的なエピトープ結合特徴を保持する、その任意の機能的断片、変異体、バリエーション、若しくは誘導体を広く指す。

40

【0067】

全長抗体では、各重鎖は、重鎖可変領域又はドメイン(本明細書ではHCVRと略される)及び重鎖定常領域で構成される。重鎖定常領域は、 C_H1 、 C_H2 及び C_H3 の3つのドメインで構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域又はドメイン(本明細書ではLCVRと略される)及び軽鎖定常領域で構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、 C_L で構成される。

【0068】

重鎖及び軽鎖可変領域は、フレームワーク領域(FR)と称される、より保存されている領域とともに散在した、相補性決定領域(CDR)と称される超可変性の領域に更に細

50

分化することができる。各重鎖及び軽鎖可変領域は、アミノ末端からカルボキシ末端へ、以下の順序で配置された3つのCDR及び4つのFRから構成される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0069】

免疫グロブリン分子は、任意のタイプ、クラス又はサブクラス（例えば、イヌIgG、IgE、IgM、IgD、IgA及びIgY、例えば、イヌIgGサブタイプ、例えば、IgG-A、IgG-B、IgG-C、及びIgG-D）であり得る。イヌでは、A、B、C、及びDと称される4つのIgG重鎖が存在する。これらの重鎖は、IgGA、IgGB、IgGC、及びIgGDと称される、イヌIgGの4つの異なるサブクラスを表す。これらの4つの重鎖のDNA及びアミノ酸配列は、Tang et al. (Vet. Immunol. Immunopathol. 80:259-270 (2001)) により、最初に同定された。これらの重鎖についての例示的なアミノ酸及びDNA配列はまた、GenBankデータベースからも入手可能である（IgGA：受託番号AAL35301.1、IgGB：受託番号AAL35302.1、IgGC：受託番号AAL35303.1、IgGD：受託番号AAL35304.1）。イヌ抗体はまた、2つのタイプの軽鎖、カッパ及びラムダを含有する（GenBank受託番号カッパ軽鎖アミノ酸配列ABY57289.1、GenBank受託番号ABY55569.1）。本発明者によって並びに本発明の態様及び実施形態に従って使用されるIgG-A、IgG-B、IgG-C及びIgG-Dのアミノ酸配列は、表2に示される。

10

【0070】

「CDR」という用語は、抗体可変配列内の相補性決定領域を指す。重鎖及び軽鎖の可変領域の各々において、可変領域の各々について、CDR1、CDR2、及びCDR3と示される3つのCDRが存在する。「CDRセット」という用語は、抗原に結合することができる単一の可変領域に生じる3つのCDRの群を指す。これらのCDRの正確な境界は、当該技術分野で既知の異なるシステムに従って異なって定義され得る。

20

【0071】

Kabat相補性決定領域（CDR）は、配列の可変性に基づいており、最も一般的に使用される（Kabat et al., (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391及びKabat, et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）。代わりに、Chothiaは、構造的ループの位置を指す（Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)）。Kabat番号付けシステムは、一般に、可変ドメイン内の残基（およそ、軽鎖の残基1~107及び重鎖の残基1~113）を指す場合に使用される。別のシステムは、Immunogenetics（IMGT）番号付けスキームである。IMGT番号付けスキームは、Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol., 29, 185-203 (2005)に記載される。当該技術分野で認識されているこれらの用語は、抗体又は抗原結合部分の重鎖及び軽鎖可変領域における他のアミノ酸残基よりも可変（すなわち、超可変）であるアミノ酸残基の番号付けシステムを指す。

30

40

【0072】

別途指定されない限り、IMGT番号付けスキームが本明細書で使用される。

【0073】

本発明によるOX40L又はOX40に対する抗体は、イヌ抗体、ヒト化抗体、ネコ抗体、キメラ抗体、ネコ化抗体又はイヌ化抗体であってもよい。

【0074】

「キメラ抗体」は、1つの種に由来する抗体の相補性決定領域（CDR）を含む可変ドメインを含有する組換えタンパク質であり、一方、抗体分子の定常ドメインは、別の種、例えば、イヌ抗体の定常ドメインに由来する。例示的なキメラ抗体は、キメラヒト-イヌ

50

抗体である。

【0075】

「ヒト化抗体」は、1つの種に由来する抗体、例えば、げっ歯類、イヌ、ネコ抗体由来のCDRが、げっ歯類、イヌ、又はネコ抗体の重鎖可変鎖及び軽鎖可変鎖からヒト重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（例えば、フレームワーク領域配列）に移される組換えタンパク質である。抗体分子の定常ドメインは、ヒト抗体の定常ドメインに由来する。ある特定の実施形態では、親（げっ歯類、イヌ又はネコ）抗体からの限られた数のフレームワーク領域アミノ酸残基が、ヒト抗体フレームワーク領域配列内に置換され得る。実施形態では、本明細書に開示されるCDRは、本明細書に開示される抗体の重鎖可変鎖及び軽鎖可変鎖から、異なる種の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（例えば、フレームワーク領域配列）に移されてもよい。

10

【0076】

本明細書で使用される場合、「イヌ化抗体」という用語は、イヌ及び非イヌ（例えば、マウス）抗体の両方からの配列を含有する組換え抗体の形態を指す。一般に、イヌ化抗体は、少なくとも1つ以上、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、超可変ループの全て又は実質的に全てが非イヌ免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク（FR）領域の全て又は実質的に全て（及び典型的には、残りのフレームの全て又は実質的に全て）がイヌ免疫グロブリン配列のものである。イヌ化抗体は、マウス又はヒト抗体からの3つの重鎖CDR及び3つの軽鎖CDRSの両方を、イヌフレーム又は改変されたイヌフレームと一緒に含み得る。改変されたイヌフレームは、例えば、その標的への結合を増加させるために、イヌ化抗体の有効性を更に最適化し得る1つ以上のアミノ酸変化を含む。例えば、超可変ループの非イヌ配列は、イヌ配列と更に比較され得、できるだけ多くの残基が本物のイヌ配列に類似するように変化され得る。

20

【0077】

「生物種化」抗体（例えば、ヒト化、イヌ化、キメラ、ネコ化）は、それを標的種の抗体に類似させるように操作されたものである。一実施形態では、「生物種化」抗体は、標的種の抗体と約80%、85%又は90%よりも類似している。

【0078】

一実施形態では、抗体又は抗体断片は、イヌである。イヌは完全にイヌを意味する。完全イヌ及びイヌという用語は、本明細書において互換的に使用される。

30

【0079】

生物種化抗体とは対照的に、本発明の完全イヌ抗体は、イヌ可変領域を有し、別の種からの完全又は部分的なCDR又はFRを含まない。有利には、本明細書に記載の完全イヌ抗体は、イヌ免疫グロブリン配列を含むトランスジェニックマウスから得られている。これらの免疫化されたマウスにおいて産生された抗体は、インビボV(D)J組換え、インビボ接合多様化、重鎖及び軽鎖のインビボ対合、並びにインビボ超変異を含む天然親和性成熟を可能にするために、インビボB細胞シグナル伝達及び発達を通じて開発される。このようにして産生された完全イヌ抗体は、開発可能性のための最適な特性を有する抗体を生成し、大規模な産生前の長時間のリード最適化を最小限に抑える。有利には、そのような完全イヌ抗体は、患者動物に導入された場合に免疫原性の最も低い可能性のリスクを提示し、これにより、反復投薬レジメンが容易になる。有害なインビボ免疫原性は、例えば、抗薬物抗体(ADA)の産生を同定するためのアッセイ、又はインビボでの経時的な有効性の喪失によって評価され得る。エクスビボでのmAb操作は、開発ライアビリティ、免疫原性、及び低減された親和性（上記で概説したように）を導入するリスクを冒すことを考慮すると、したがって、本発明の完全イヌ抗体は、臨床的文脈において有効な療法である可能性が最も高い。

40

【0080】

本明細書で使用される場合、「ネコ化抗体」という用語は、ネコ及び非ネコ（例えば、マウス）抗体の両方からの配列を含有する組換え抗体の形態を指す。一般に、ネコ化抗体は、少なくとも1つ以上、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、超可変

50

ループの全て又は実質的に全てが非ネコ化免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク（FR）領域の全て又は実質的に全て（及び典型的には、残りのフレームの全て又は実質的に全て）がネコ化免疫グロブリン配列のものである。ネコ化抗体は、マウス又はヒト抗体からの3つの重鎖CDR及び3つの軽鎖CDRの両方を、ネコ化フレーム又は改変されたネコ化フレームと一緒に含み得る。改変されたネコフレームは、例えば、その標的への結合を増加させるために、ネコ化抗体の有効性を更に最適化し得る1つ以上のアミノ酸変化を含む。例えば、超可変ループの非ネコ配列は、ネコ配列と更に比較され得、できるだけ多くの残基が本物のネコ配列に類似するように変化され得る。

【0081】

一実施形態では、抗体又は抗体断片は、ネコである。ネコは完全にネコを意味する。完全にネコ及びネコという用語は、本明細書において互換的に使用される。

10

【0082】

生物種化抗体とは対照的に、本発明の完全ネコ抗体は、ネコ可変領域を有し、別の種からの完全又は部分的なCDR又はFRを含まない。完全ネコ抗体は、ネコ免疫グロブリン配列を含むトランスジェニックマウスから得られてもよい。これらの免疫化されたマウスにおいて産生された抗体は、インビボV（D）J組換え、インビボ接合多様化、重鎖及び軽鎖のインビボ対合、並びにインビボ超変異を含む天然親和性成熟を可能にするために、インビボB細胞シグナル伝達及び発達を通じて開発される。このようにして産生された完全ネコ抗体は、開発可能性のための最適な特性を有する抗体を生成し、大規模な産生前の長時間のリード最適化を最小限に抑える。有利には、そのような完全ネコ抗体は、患者動物に導入された場合に免疫原性の最も低い可能性のリスクを提示し、これにより、反復投薬レジメンが容易になる。有害なインビボ免疫原性は、例えば、抗薬物抗体（ADA）の産生を同定するためのアッセイ、又はインビボでの経時的な有効性の喪失によって評価され得る。エクスピボでのmAb操作は、開発ライアビリティ、免疫原性、及び低減された親和性（上記で概説したように）を導入するリスクを冒す。したがって、そのような完全ネコ抗体は、臨床文脈において有効な療法である可能性が最も高い。

20

【0083】

本明細書で使用される場合、「ウマ化抗体」という用語は、ウマ及び非ウマ（例えば、マウス）抗体の両方からの配列を含有する組換え抗体の形態を指す。一般に、ウマ化抗体は、少なくとも1つ以上、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、超可変ループの全て又は実質的に全てが非ウマ免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク（FR）領域の全て又は実質的に全て（及び典型的には、残りのフレームの全て又は実質的に全て）がウマ免疫グロブリン配列のものである。ウマ化抗体は、マウス又はヒト抗体からの3つの重鎖CDR及び3つの軽鎖CDRSの両方を、ウマフレーム又は改変されたネコ化フレームと一緒に含み得る。改変されたウマフレームは、例えば、その標的への結合を増加させるために、ウマ化抗体の有効性を更に最適化し得る1つ以上のアミノ酸変化を含む。例えば、超可変ループの非ウマ配列は、ウマ配列と更に比較され得、できるだけ多くの残基が本物のウマ配列に類似するように変化され得る。

30

【0084】

一実施形態では、抗体又は抗体断片は、ウマ由来である。ウマ由来とは完全にウマを意味する。完全にウマ及びウマという用語は、本明細書において互換的に使用される。

40

【0085】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、単一のB細胞又は形質細胞に由来する抗体を指す。モノクローナル抗体調製物中の全ての抗体分子は、少量で存在し得る、可能な天然に存在する翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化、炭水化物添加）を除いて同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一の抗原部位を指向する。典型的には、異なる決定基（エピトープ）に向けられた異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基を指向する。

【0086】

50

「エピトープ」又は「抗原決定基」という用語は、免疫グロブリン、抗体又は抗体断片が特異的に結合する抗原の表面上の部位を指す。一般に、抗原は、いくつか又は多くの異なるエピトープを有し、多くの異なる抗体と反応する。この用語は、具体的には、直鎖状エピトープ及び立体配座エピトープを含む。タンパク質抗原内のエピトープは、タンパク質の三次的折り畳み（通常は、立体配座エピトープ）によって並置された隣接アミノ酸（通常は、直鎖状エピトープ）又は非隣接アミノ酸の両方から形成され得る。隣接アミノ酸から形成されるエピトープは、典型的には、常にではないが、変性溶媒への曝露時に保持されるのに対して、三次的折り畳みによって形成されるエピトープは、典型的には、変性溶媒での処理時に喪失される。エピトープは、典型的には、特有の空間立体配座内に、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15個のアミノ酸を含む。所与の抗体又は抗体断片によって結合されるエピトープを決定するための方法（すなわち、エピトープマッピング）は、当該技術分野で周知であり、例えば、免疫ブロット及び免疫沈降アッセイを含み、重複又は隣接ペプチドは、所与の抗体又は抗体断片との反応性について試験される。

10

【0087】

抗体は、2つの抗体が同一又は立体的に重複するエピトープを認識するとき、参照抗体と「本質的に同じエピトープ」に結合する。2つのエピトープが同一又は立体的に重複するエピトープに結合するかどうかを判定するための最も広く使用され、かつ迅速な方法は、競合アッセイであり、これは標識された抗原又は標識された抗体のいずれかを使用して、異なるフォーマットで構成され得る。エピトープは、抗原の3次元表面特徴であってもなくてもよい。ある特定の実施形態では、OX40Lエピトープは、OX40Lポリペプチドの3次元表面特徴である（例えば、OX40Lポリペプチドの三量体形態で）。他の実施形態では、OX40Lエピトープは、OX40Lポリペプチドの線形特徴（例えば、OX40Lポリペプチドの三量体形態又は単量体形態）である。本明細書で提供する抗体は、OX40Lの単量体形態のエピトープ、OX40Lの三量体形態のエピトープ、又はOX40Lの単量体形態及び三量体形態の両方に特異的に結合し得る。特定の実施形態では、本明細書で提供する抗体は、OX40Lの三量体形態のエピトープに特異的に結合するが、OX40Lの単量体形態に特異的に結合しない。いくつかの実施形態では、抗体は、例えば、モノマー/単一サブユニットに結合し、活性三量体形態の形成を遮断し得る。好適には、抗体は、OX40Lの細胞外ドメインに結合する。

20

30

【0088】

「抗原結合部位」という用語は、抗原に特異的に結合する領域を含む抗体又は抗体断片の部分に指す。抗原結合部位は、1つ以上の抗体可変ドメインによって提供され得る。抗原結合部位は、典型的には、抗体又は抗体断片の関連するV_H及びV_L内に含まれる。

【0089】

本明細書で使用される「抗体」という用語には、抗体断片も含まれる。具体的には、本発明はまた、抗体断片にも及ぶ。抗体断片は、抗体、例えば、F(ab')₂、Fab、Fv、scFv、重鎖、軽鎖、可変重(V_H)、可変軽(V_L)鎖、CDR領域、単一のV_H又はV_Lドメイン、マキシボディ、ミニボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及びビスscFv、並びにポリペプチドに特異的な抗原結合を付与するのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドの一部である。したがって、抗体断片は、抗原結合部分を含む。

40

【0090】

抗体断片は、全長抗体の機能的断片であり、すなわち、全長抗体の標的特異性を保持する。したがって、組換え機能的抗体断片、例えば、Fab（断片、抗体）、scFv（一本鎖可変鎖断片）、及び単一ドメイン抗体(dAb)は、mAbに基づく治療薬に対して代替としての治療薬を開発するために使用されている。

【0091】

「Fv」は、完全な抗原認識及び抗原結合部位を含有する最小限の抗体断片である。この断片は、密接な非共有性会合における、1つの重鎖可変領域ドメイン及び1つの軽鎖可

50

変領域ドメインの二量体からなる。これらの2つのドメインの折り畳みから、抗原結合のためのアミノ酸残基に寄与し、抗体に抗原結合特異性を付与する6つの超可変ループ（H鎖及びL鎖から各々3つのループ）が発生する。しかしながら、単一可変ドメイン（又は抗原に対して特異的な3つのHVRのみを含むFvの半分）であっても、結合部位全体よりも低い親和性にあるが、抗原を認識し、結合する能力を有する。「単鎖Fv」は、「sFv」又は「scFv」とも略され、単一のポリペプチド鎖に接続されたV_H及びV_L抗体ドメインを含む抗体断片である。

【0092】

scFv断片（約25kDa）は、2つの可変ドメイン、V_H及びV_Lからなる。自然に、V_H及びV_Lドメインは、疎水性相互作用を介して非共有結合的に会合し、解離する傾向がある。しかしながら、安定した断片は、ドメインを親水性可撓性リンカーと連結して一本鎖Fv（scFv）を作製することによって操作することができる。

10

【0093】

最小の抗原結合断片は、単一の可変断片、すなわち、可変重鎖（V_H）又は可変軽鎖（V_L）ドメインである。V_H及びV_Lドメインはそれぞれ、抗原に結合することができる。それぞれ軽鎖／重鎖パートナーへの結合、又は実際には、完全な抗体の他の部分の存在は、標的結合に必要なではない。1つの単一ドメイン（V_H又はV_Lドメインに対応する）にサイズが低減された抗体の抗原結合実体は、一般に、「単一ドメイン抗体」又は「免疫グロブリン単一可変ドメイン」と称される。したがって、単一ドメイン抗体（約12～15kDa）は、V_H又はV_Lドメインのいずれかを有する。

20

【0094】

したがって、一実施形態では、断片は、F（ab'）₂、Fab、Fv、scFv、重鎖、軽鎖、可変重（V_H）、可変軽（V_L）鎖、CDR領域、単一のV_H又はV_Lドメイン、マキシボディ、ミニボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及びビスscFv、並びにポリペプチドに特異的な抗原結合を付与するのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドから選択される。

【0095】

一実施形態では、本発明は、コンパニオンアニマル、例えば、イヌ、OX40L細胞外ドメインポリペプチド断片、又はその生物学的等価物に融合された、免疫グロブリンドメイン、例えば、Fcドメインに関するものではない。

30

【0096】

本発明の抗体及び抗体断片を単離する。本明細書で使用される「単離された」という用語は、その自然環境から単離される部分を指す。例えば、「単離された」という用語は、他の単一ドメイン抗体、抗体又は抗体断片を実質的に含まない単一ドメイン抗体を指す。更に、単離された単一ドメイン抗体は、他の細胞物質及び／又は化学物質を実質的に含み得ない。

【0097】

一態様では、本発明は、イヌ、OX40Lなどのコンパニオンアニマルに特異的に結合する抗体又はその断片であって、当該抗体が、OX40LのOX40への結合を遮断し、及び／又はOX40LのOX40への結合に関連する1つ以上の機能を阻害する、抗体又はその断片に関する。好適には、抗体は、コンパニオンアニマルにおけるOX40活性を低減、阻害、又は中和する。一実施形態では、抗体又はその断片は、以下の特性のうちの1つ以上を示す：

40

a) 細胞又は動物におけるサイトカインの分泌を変化させることができること、及び／又は

b) イヌなどのコンパニオンアニマルにおける白血球の増殖を減少させることができること。

【0098】

「変化させること」とは、対照と比較して、抗体の存在下で化合物の量を増加又は減少させることを指す。本明細書で使用される場合、「減少すること」又は「減少する」は、

50

低減を指し、低減は、少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、又はそれ以上であり得る。

【0099】

例えば、抗体又は断片は、

a) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における炎症性サイトカインの分泌を減少させること、及び / 又は

b) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における炎症性ケモカイン若しくはケモカイン受容体の分泌を減少させること、及び / 又は

c) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における抑制性サイトカイン (複数可) の分泌を増加させること、及び / 又は

d) コンパニオンアニマル若しくはコンパニオンアニマルの細胞における抑制性ケモカイン (複数可) 若しくはケモカイン受容体の分泌を増加させること、及び / 又は

e) コンパニオンアニマルにおける白血球の増殖を減少させることができる。

【0100】

サイトカインは、TNFアルファ、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-17、RANTES、GM-CSF、TGF- β 及びインターフェロンガンマ (IFN- γ) から選択され得る。実施形態では、抗体は、抗体が存在しない場合と比較して、コンパニオンアニマル又はコンパニオンアニマルの細胞における炎症性サイトカインの分泌を減少させるように作用する。好ましい実施形態では、炎症性サイトカインは、IFN- γ である。

【0101】

抗体は、抗体が存在しない場合と比較して、コンパニオンアニマル又はコンパニオンアニマルの細胞における炎症性サイトカインの分泌を 30 % 超、40 % 超、50 % 超、60 % 超、70 % 超、80 % 超、90 % 超減少させるように作用し得る。抗体は、抗体が存在しない場合と比較して、コンパニオンアニマル又はコンパニオンアニマルの細胞における炎症性サイトカインの分泌を 30 % ~ 100 %、40 % ~ 100 %、50 % ~ 100 %、60 % ~ 100 %、70 % ~ 100 %、80 % ~ 100 %、90 % ~ 100 % 減少させるように作用し得る。炎症性サイトカインの分泌の減少は、本明細書の実施例 7 に記載されるもの、すなわち、aPBM C 活性化アッセイなどの細胞シグナル伝達阻害アッセイを使用して判定し得る。

【0102】

「炎症性」化合物は、炎症を促進することに関与する化合物であり、一方、「抑制性」化合物は、炎症を抑制又は調節することに関与する化合物である。炎症性サイトカインとしては、インターロイキン-1 (IL-1)、IL-12、及び IL-18、TNFアルファ、インターフェロンガンマ (IFN γ) 及び GM-CSF が挙げられる。抑制性又は抗炎症性サイトカイン又は受容体としては、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、及び TGF- β が挙げられる。サイトカインは、ケモカインであり得る。一実施形態では、ケモカインは、例えば、CXCL13、CXCR5 から選択されてもよい。本発明による抗体はまた、サイトカイン又はケモカイン受容体の発現を改変し得る。

【0103】

アッセイは、インビトロ (例えば、細胞、細胞又は組織を使用して) 又はインビボで実施してよい。

【0104】

一実施形態では、本発明による抗体の存在下での OX40 L の OX40 への結合は、例えば、SPR (表面プラズモン共鳴) アッセイで判定してもよい。OX40 L / OX40 相互作用の阻害を判定するための他の方法は、例えば、WO2016/139482 又は WO2013/008171 に記載されており、例えば、組換え OX40 L 発現細胞への抗体結合のフローサイトメトリーモニタリングを含む。

【0105】

一実施形態では、OX40 L に対する抗体の、OX40 L の OX40 への結合を遮断す

10

20

30

40

50

る能力は、NFκB活性の阻害を測定することによって測定することができる。NFκB活性を測定するための好適なアッセイとしては、本明細書に記載のHEK-blueアッセイが挙げられる。したがって、一実施形態では、イヌ、OX40Lなどのコンパニオンアニマルに特異的に結合する抗体又はその断片は、細胞ベースのアッセイにおいて、OX40R媒介NFκB活性を低減、阻害又は中和する。

【0106】

一実施形態では、アッセイは、実質的に本明細書の実施例7に記載されるように、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ）OX40が、異なる種に由来する細胞株、例えば、HEKなどのヒト細胞株に使用される異種アッセイである。

【0107】

一実施形態では、OX40Lに対する抗体の、OX40LのOX40への結合を遮断する能力は、抗体の非存在下で観察されたものと比較して、細胞内のサイトカインの分泌の減少を測定することによって測定することができる。一実施形態では、OX40Lに対する抗体の、OX40LのOX40への結合を遮断する能力は、PBMCからのIL-2又はINF-ガンマ分泌の阻害を測定することによって測定することができる。したがって、一実施形態では、イヌ、OX40L等のコンパニオンアニマルに特異的に結合する抗体又はその断片は、PBMCからのOX40R媒介性IL-2又はINF-ガンマ（INFγ）分泌を低減、阻害又は中和する。別の実施形態では、OX40Lに対する抗体の、OX40LのOX40への結合を遮断する能力は、PBMCからのIL-13分泌の阻害を測定することによって測定することができる。OX40に対する抗体の、OX40LのOX40への結合を遮断する能力は、同様の方法で測定し得ることが理解されるであろう。

【0108】

抗体又は断片は、インビトロアッセイにおいて、白血球（例えば、単核細胞）の増殖の減少をもたらすことができ、抗体又は断片は、OX40L/OX40L受容体相互作用を拮抗する。

【0109】

当該技術分野で既知であるように、「白血球」という用語は、例えば、リンパ球、多形核白血球、及び単球のうちの1つ以上を含む。当業者にも容易に明らかであるように、「単球」という用語は、例えば、末梢血単核細胞（PBMC）又は単球由来細胞、例えば、樹状細胞（DC）を含む。

【0110】

白血球の増殖は、例えば、本明細書に記載の混合リンパ球反応（MLR）において測定されてもよい。本発明による抗体の増殖を減少させる能力は、抗体の不在下での増殖と比較することによって測定されてもよい。

【0111】

白血球、例えば、固有層リンパ球（LPL）の増殖は、当業者に明らかであるように、組織生検、染色、及び組織学を使用して評価することができる。ヘマトキシリン及びエオシン染色（H&E染色又はHE染色）は、例えば、組織学において、ヒト組織の全範囲の浸潤リンパ球を探すために一般的に使用され、組織学における主要な染色の1つである。これは、医学的診断で最も広く使用されている染色であり、しばしばゴールドスタンダードであり、そのため、本発明による白血球の増殖を評価するために使用することができる。例えば、OX40L媒介性の疾患又は容態に罹患しているか、又はそのリスクがあるコンパニオンアニマルからの消化管組織（例えば、腸組織）を取得し、染色し、LPLの浸潤の程度について評価することができる。

【0112】

本発明の抗体を受けたコンパニオンアニマルからのそのような組織と、抗体の投与前に同じ動物から得られた組織への浸潤の程度、又は治療を受けておらず、疾患又は容態のリスクがあるか、又はそれに罹患している別のコンパニオンアニマルからの浸潤の程度とを比較することができる。例えば、比較は、例えば、IBDに罹患している同じ（又は異なる）コンパニオンアニマルから採取されたコンパニオンアニマル腸組織間である。抗OX

10

20

30

40

50

40L抗体は、OX40Lに結合し、サイトカイン及び細胞受容体の発現を調節し、非疾患状態に特徴的なサイトカインレベルをもたらす。抗OX40抗体は、OX40に結合し、サイトカイン及び細胞受容体の発現を調節し、非疾患状態に特徴的なサイトカインレベルをもたらす。

【0113】

サイトカインは、正常な腸内恒常性を維持するための粘膜関連免疫系の不可欠なシグナルである。炎症開始に有利なそれらのプロファイルの不均衡は、炎症性腸疾患（IBD）、例えば、クローン病（CD）及び潰瘍性大腸炎（UC）で観察されるような疾患状態につながり得る。IBDにおけるIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、-6、-8、-12、-17、-23、IFN-ガンマ、又はTNFアルファなどの炎症誘発性サイトカインの役割は、UC及びCDの開始及び進行と関連している。一次炎症性メディエーターは、インターロイキン（IL）-12、インターフェロン（IFN）- γ 、及び腫瘍壊死因子（TNF）- α などのTh1サイトカインであるため、CDは、Tヘルパー（Th）1媒介性疾患のプロトタイプとしてしばしば説明される。サイトカイン又はサイトカイン受容体は、TNFアルファ、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-17、RANTES、GM-CSF、TGF- β 及びインターフェロンガンマから選択され得る。

10

【0114】

抗体の特性を評価するための好適なアッセイに関する更なる情報は、実施例において提供される。

20

【0115】

本明細書に開示される抗体は、異なる群、すなわち、抗体を生成するために使用されているV遺伝子の対に基づくファミリーに分類することができる。ファミリー1は、重鎖V遺伝子IGHV3-5及び軽鎖V遺伝子IGLV3-14から生成される抗体を含む。ファミリー1における抗体の例としては、PMX025、PMX026、PMX027、PMX089、PMX090、PMX091、PMX092、PMX093と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表2に示されている。

【0116】

ファミリー2は、重鎖V遺伝子IGHV3-5及び軽鎖V遺伝子IGLV3-21から生成される抗体を含む。ファミリー2における抗体の例としては、PMX028、PMX029、PMX032、PMX033、PMX034、PMX036、PMX038、PMX042、PMX045、PMX064、PMX082、PMX083と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表2に示されている。

30

【0117】

ファミリー3は、重鎖V遺伝子IGHV3-5及び軽鎖V遺伝子IGLV3-24から生成される抗体を含む。ファミリー3における抗体の例としては、PMX030、PMX031と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表2に示されている。

【0118】

ファミリー4は、重鎖V遺伝子IGHV3-8及び軽鎖V遺伝子IGLV3-24から生成される抗体を含む。ファミリー4における抗体の例としては、PMX035、PMX037、PMX040、PMX048、PMX049、PMX065と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表2に示されている。

40

【0119】

ファミリー5は、重鎖V遺伝子IGHV3-18及び軽鎖V遺伝子IGLV3-3から生成される抗体を含む。ファミリー5における抗体の例としては、PMX039、PMX041、PMX043、PMX044、PMX046、PMX050、PMX055、PMX056、PMX057、PMX058、PMX059、PMX062、PMX085と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表2に示されている。

【0120】

ファミリー6は、重鎖V遺伝子IGHV3-19及び軽鎖V遺伝子IGKV2-5から

50

生成される抗体を含む。ファミリー 6 における抗体の例としては、PMX047 及び PMX053 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

【0121】

ファミリー 7 は、重鎖 V 遺伝子IGHV3-44 及び軽鎖 V 遺伝子IGLV3-8 から生成される抗体を含む。ファミリー 7 における抗体の例としては、PMX051、PMX088 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

【0122】

ファミリー 8 は、重鎖 V 遺伝子IGHV3-19 及び軽鎖 V 遺伝子IGKV2-4 から生成される抗体を含む。ファミリー 8 における抗体の例としては、PMX052 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

10

【0123】

ファミリー 9 は、重鎖 V 遺伝子IGHV3-5 及び軽鎖 V 遺伝子IGLV3-3 から生成される抗体を含む。ファミリー 9 における抗体の例としては、PMX060、PMX061 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

【0124】

ファミリー 10 は、重鎖 V 遺伝子IGHV3-5 及び軽鎖 V 遺伝子IGLV3-8 から生成される抗体を含む。ファミリー 10 における抗体の例としては、PMX063、PMX086、PMX087、PMX094、PMX095、PMX096、PMX097、PMX098、PMX099、PMX100、PMX101、PMX102、PMX103、PMX104、PMX105、PMX107、PMX108、PMX109、PMX110、PMX111 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

20

【0125】

ファミリー 11 は、重鎖 V 遺伝子IGHV3-5 及び軽鎖 V 遺伝子IGKV2-4 から生成される抗体を含む。ファミリー 11 における抗体の例としては、PMX106 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

【0126】

ファミリー 12 は、重鎖 V 遺伝子IGHV3-18 及び軽鎖 V 遺伝子IGLV3-24 から生成される抗体を含む。ファミリー 12 における抗体の例としては、PMX054、PMX084、PMX154、PMX293、PMX294 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

30

【0127】

ファミリー 13 は、重鎖 V 遺伝子IGHV3-19 及び軽鎖 V 遺伝子IGLV3-21 から生成される抗体を含む。ファミリー 13 における抗体の例としては、PMX155、PMX156 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

【0128】

ファミリー 14 は、重鎖 V 遺伝子IGHV3-41 及び軽鎖 V 遺伝子IGLV3-24 から生成される抗体を含む。ファミリー 14 における抗体の例としては、PMX291、PMX292 と称される抗体が挙げられ、これらの抗体の配列は表 2 に示されている。

【0129】

一実施形態では、抗体又は断片は、ファミリー 1 ~ 14 のいずれかに示される抗体、又はそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する抗体から選択され得る。

40

【0130】

一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 1 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 2 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 3 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 4 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 5 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 6 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断

50

片は、ファミリー 7 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 8 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 9 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 10 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 11 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 12 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 13 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。一実施形態では、抗体又はその断片は、ファミリー 14 配列又はそのバリエーションを含む抗体を含む。

【0131】

10

一実施形態では、イヌ O X 4 0 L に結合する抗体は、以下の抗体のうちの 1 つから選択され得る

ファミリー 1 配列又はそのバリエーションを含む抗体、例えば、配列番号 15 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 16 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 17 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 18 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 19 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 20 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む抗体、

20

【0132】

ファミリー 2 配列又はそのバリエーションを含む抗体、例えば、配列番号 45 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 46 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 47 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 48 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 49 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 50 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む抗体、

30

【0133】

ファミリー 3 配列又はそのバリエーションを含む抗体、例えば、配列番号 65 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 66 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 67 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 68 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 69 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 70 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3 又、を含む抗体、

40

【0134】

ファミリー 4 配列又はそのバリエーションを含む抗体、例えば、配列番号 115 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する

50

10

10

20

20

30

30

40

40

50

【 0 1 3 9 】

【 0 1 4 0 】

【 0 1 4 1 】

【 0 1 4 2 】

ファミリー 11 配列又はそのバリエーションを含む抗体、例えば、配列番号 665 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 666 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 667 又はそれに対して少なくとも 60%、70%、80%、90% 若しくは 95% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 668 又はそれに対して少

なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号669又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号670又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体。

【0143】

ファミリー12配列又はそのバリエーションを含む抗体、例えば、配列番号741又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号742又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号743又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号744又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号745又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号746又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体。

10

【0144】

ファミリー13配列又はそのバリエーションを含む抗体、例えば、配列番号751又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号752又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号753又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号754又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号755又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号756又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体。

20

【0145】

ファミリー14配列又はそのバリエーションを含む抗体、例えば、配列番号771又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号772又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号773又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号774又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号775又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号776又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む抗体。

30

40

【0146】

一実施形態では、イヌOX40Lに結合する抗体は、以下の抗体のうちの1つから選択され得る：

配列番号15若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号16若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号17若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号18若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号19若しくはそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列

50

10

10

10

10

20

20

30

30

40

れに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列 50

10

10

10

10

20

30

40

50

【 0 1 5 0 】

10

20

30

40

50

配列番号 205、若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む HC CDR1、配列番号 206、若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む HC CDR2、配列番号 207、若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む HC CDR3、配列番号 208、若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む LC CDR1、配列番号 209、若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む LC CDR2、及び配列番号 210、若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む LC CDR3、を含む、抗体；

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

配列番号 325 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む

配列番号 385 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 386 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性

50

10

20

30

40

50

配列番号 445 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 446 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 447 若しくはそれに対して少なくとも 8

10

20

30

40

50

50

50

50

配列番号 505 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 506 若しくはそれに対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 507 若しくはそれに対して少なくとも 8

10

20

30

40

50

50

50

配列番号 565 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 566 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 567 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 568 若しくはそれに対

10

20

30

40

50

50

50

配列番号 625 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 626 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 627 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 628 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 629

10

20

30

40

50

50

50

配列番号 685 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 686 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 687 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 688 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 689 若しくはそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2

10

10

10

10

20

20

30

40

50

を含む L C C D R 3、を含む、抗体；

【 0 1 6 2 】

配列番号 7 7 1 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 7 7 2 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 7 7 3 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 7 7 4 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 7 7 5 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 7 7 6 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体；

10

配列番号 7 8 1 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 7 8 2 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 7 8 3 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 7 8 4 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 7 8 5 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 7 8 6 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体；

配列番号 7 9 1 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 7 9 2 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 7 9 3 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 7 9 4 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 7 9 5 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 7 9 6 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体；

20

配列番号 8 0 1 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 8 0 2 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 8 0 3 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 8 0 4 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 8 0 5 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 8 0 6 若しくはそれに対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体。

30

【 0 1 6 3 】

実施形態では、抗体は、上記に列挙されるもののうちの 1 つから選択されるが、列挙される H C 及び / 又は L C C D R 1、2 及び / 又は C D R 3 配列に対する 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % 又は 9 9 % の同一性の配列同一性を含む。

【 0 1 6 4 】

配列番号 7 4 1 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 7 4 2 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 7 4 3 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 7 4 4 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 7 4 5 を又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 7 4 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体。

40

【 0 1 6 5 】

50

10

20

30

40

50

列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 7 9 5 を又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 7 9 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体。

【0 1 7 0】

配列番号 8 0 1 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 8 0 2 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 8 0 3 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 8 0 4 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 8 0 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 8 0 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、を含む、抗体。

10

【0 1 7 1】

実施形態では、抗体は、上記に列挙されるもののうちの 1 つから選択されるが、列挙される H C 及び / 又は L C C D R 1、2 及び / 又は C D R 3 配列に対する 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % 又は 9 9 % の同一性の配列同一性を含む。

【0 1 7 2】

一実施形態では、抗体は、上記に列挙されるもののうちの 1 つから選択されるが、上記の配列番号に定義される配列と比較して、1、2、3、4、又は 5 個のアミノ酸置換を有する 1 つ以上の H C 及び / 又は L C C D R 1、2、及び / 又は C D R 3 配列を含む。

20

【0 1 7 3】

好ましい実施形態では、抗体は、配列番号 5 7 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 5 7 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 5 7 7 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 5 7 8 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 5 7 9 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 5 8 0 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、あるいは

30

配列番号 7 4 1 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 7 4 2 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 7 4 3 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 3、配列番号 7 4 4 を又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 1、配列番号 7 4 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 2、及び配列番号 7 4 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む L C C D R 3、あるいは

40

【0 1 7 4】

配列番号 2 7 5 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 1、配列番号 2 7 6 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 若しくは 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む H C C D R 2、配列番号 2 7 7 又はそれに対して少なくとも 6 0 %、7 0 %、8

50

0%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号278又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号279又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号280又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、あるいは

配列番号395又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR1、配列番号396又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR2、配列番号397又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むHC CDR3、配列番号398又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR1、配列番号399又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR2、及び配列番号400又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むLC CDR3、を含む。

10

【0175】

上に列挙された抗体の断片も提供され、本発明の範囲内である。

【0176】

一実施形態では、抗体は、以下の抗体のうちの1つから選択され得る：

20

配列番号12又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号14又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

配列番号22又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号24又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

配列番号32又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号34又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

配列番号42又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号44又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

30

配列番号52又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号54又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

配列番号62又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号64又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

配列番号72又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号74又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

40

配列番号82又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号84又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

配列番号92又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号94又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体；

【0177】

配列番号102又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号104又はそれに対して少なくとも8

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

;

•
/

;

;

•
/

;

;

•
/

;

•
/

;

;

50

10

20

30

40

50

配列番号 462 又はそれに対して少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含むか

10

30

0 %の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

；
配列番号712又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号714又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

；
配列番号738又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号740又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

；
配列番号748又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号750又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

；
配列番号758又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号760又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

；
配列番号768又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号770又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

；
配列番号778又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号780又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

；
配列番号788又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号790又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

；
配列番号798又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号800又はそれに対して少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域を含む、抗体

【0184】

実施形態では、抗体は、上記に列挙されるもののうちの1つから選択されるが、列挙されるHC及び/又はLC可変領域配列に対する85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性の配列同一性を含む。

【0185】

一実施形態では、抗体は、上記に列挙されたもののうちの1つから選択され、上記の配列番号によって定義される配列と比較して、1~20個、例えば、1~10個、例えば、2、3、4、又は5個のアミノ酸置換を含むHC可変領域及び/又はLC可変領域を含む。

【0186】

好ましい実施形態では、抗体は、配列番号572又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるHC可変領域、及び配列番号574又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは95%の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるLC可変領域、あるいは

配列番号738又はそれに対して少なくとも60%、70%、80%、90%若しくは

９５％の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるＨＣ可変領域、及び配列番号７４０又はそれに対して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％若しくは９５％の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるＬＣ可変領域、あるいは

配列番号２７２又はそれに対して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％若しくは９５％の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるＨＣ可変領域、及び配列番号２７４又はそれに対して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％若しくは９５％の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるＬＣ可変領域、あるいは

配列番号３９２又はそれに対して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％若しくは９５％の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるＨＣ可変領域、及び配列番号３９４又はそれに対して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％若しくは９５％の配列同一性を有する配列を含むか若しくはそれからなるＬＣ可変領域を含む。

10

【０１８７】

上に列挙された抗体の断片も提供される。

【０１８８】

抗体のＶＨ及びＶＬ領域のアミノ酸配列は、表２に示される。したがって、抗体又は断片は、表２に示される配列を含むか若しくはそれからなる抗体から選択され得る。一実施形態では、抗体は、表２に記載されるＰＭＸ０２５、ＰＭＸ０２６、ＰＭＸ０２７、ＰＭＸ０２８、ＰＭＸ０２９、ＰＭＸ０３０、ＰＭＸ０３１、ＰＭＸ０３２、ＰＭＸ０３３、ＰＭＸ０３４、ＰＭＸ０３５、ＰＭＸ０３６、ＰＭＸ０３７、ＰＭＸ０３８、ＰＭＸ０３９、ＰＭＸ０４０、ＰＭＸ０４１、ＰＭＸ０４２、ＰＭＸ０４３、ＰＭＸ０４４、ＰＭＸ０４５、ＰＭＸ０４６、ＰＭＸ０４７、ＰＭＸ０４８、ＰＭＸ０４９、ＰＭＸ０５０、ＰＭＸ０５１、ＰＭＸ０５２、ＰＭＸ０５３、ＰＭＸ０５４、ＰＭＸ０５５、ＰＭＸ０５６、ＰＭＸ０５７、ＰＭＸ０５８、ＰＭＸ０５９、ＰＭＸ０６０、ＰＭＸ０６１、ＰＭＸ０６２、ＰＭＸ０６３、ＰＭＸ０６４、ＰＭＸ０６５、ＰＭＸ０８２、ＰＭＸ０８３、ＰＭＸ０８４、ＰＭＸ０８５、ＰＭＸ０８６、ＰＭＸ０８７、ＰＭＸ０８８、ＰＭＸ０８９、ＰＭＸ０９０、ＰＭＸ０９１、ＰＭＸ０９２、ＰＭＸ０９３、ＰＭＸ０９４、ＰＭＸ０９５、ＰＭＸ０９６、ＰＭＸ０９７、ＰＭＸ０９８、ＰＭＸ０９９、ＰＭＸ１００、ＰＭＸ１０１、ＰＭＸ１０２、ＰＭＸ１０３、ＰＭＸ１０４、ＰＭＸ１０５、ＰＭＸ１０６、ＰＭＸ１０７、ＰＭＸ１０８、ＰＭＸ１０９、ＰＭＸ１１０、ＰＭＸ１１１、ＰＭＸ１５４、ＰＭＸ１５５、ＰＭＸ１５６、ＰＭＸ２９１、ＰＭＸ２９２、ＰＭＸ２９３、又はＰＭＸ２９４から選択される。一実施形態では、抗体は、ＰＭＸ０５１又はＰＭＸ０６３である。配列も表２に示されている。一実施形態では、抗体は、ＰＭＸ０５１、ＰＭＸ６３、ＰＭＸ９７、又はＰＭＸ１５４から選択される。

20

30

【０１８９】

本明細書の図及び表２に示されるＰＭＸと称される抗体及び抗体断片のための全ての配列は、本発明の範囲内である。

【０１９０】

上記の様々な実施形態に記載される配列同一性は、少なくとも８０％である。一実施形態では、配列同一性は、少なくとも７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。一実施形態では、当該配列同一性は、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。本明細書に記載の実施形態はまた、少なくとも８０％の配列類似性を有する配列も包含する。一実施形態では、配列類似性は、少なくとも７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。一実施形態では、当該配列類似性は、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。

40

【０１９１】

上述のように、配列を参照して定義される抗体又は断片は、１つ以上のアミノ酸置換を

50

含み得る。一実施形態では、改変は保存的配列改変である。本明細書で使用される場合、「保存的配列改変」という用語は、アミノ酸配列を含有する抗体の結合特性に著しい影響を及ぼさないか又は変化させないアミノ酸改変を指すように意図される。このような保存的改変は、アミノ酸置換、付加、及び欠失を含む。改変は、部位特異的変異誘発及びPCRを介する変異誘発などの当該技術分野で既知の標準的な技術によって、本発明の抗体に導入することができる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられたものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、無電荷極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）、及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を含む。したがって、本発明の抗体又は断片の1つ以上のCDR領域及び/又は1つ以上のフレームワーク領域内の1つ以上のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基と置き換えることができ、改変された抗体は、保持された機能について（本明細書に記載されるか、又は当該技術分野で既知である機能的アッセイを使用して、試験することができる。

10

20

【0192】

したがって、これらのアミノ酸変化は、典型的には、ポリペプチドの生物学的活性、機能、又は抗原に対するその親和性若しくはその特異性などの他の所望の特性を改変することなく行うことができる。一般に、ポリペプチドの非必須領域における単一アミノ酸置換は、生物学的活性を実質的に改変しない。更に、構造又は機能が類似しているアミノ酸の置換は、ポリペプチドの生物学的活性を破壊する可能性が低い。本明細書に記載されるポリペプチド及びペプチドのアミノ酸残基についての略語、並びにこれらのアミノ酸残基についての保存的置換は、以下の表1に示される。

30

40

50

【表 1】

表 1. アミノ酸残基及び保存的アミノ酸置換の例

元の残基 3文字コード、1文字コード	保存的置換
アラニン、Ala、A	Gly、Ser
アルギニン、Arg、R	Lys、His
アスパラギン、Asn、N	Gln、His
アスパラギン酸 Asp、D	Glu、Asn
システイン、Cys、C	Ser、Ala
グルタミン、Gln、Q	Asn
グルタミン酸、Glu、E	Asp、Gln
グリシン、Gly、G	Ala
ヒスチジン、His、H	Asn、Gln
イソロイシン、Ile、I	Leu、Val
ロイシン、Leu、L	Ile、Val
リジン、lys、K	Ar、His
メチオニン、Met、M	Leu、Ile、Tyr
フェニルアラニン、Phe、F	Tyr、Met、Leu
プロリン、Pro、P	Ala
セリン、Ser、S	Thr
スレオニン、Thr、T	Ser
トリプトファン、Trp、W	Tyr、Phe
チロシン、Tyr、Y	Try、Phe
バリン、Val、V	Ile、Leu

10

20

【0193】

本明細書に記載の抗体は、好適な F c 領域を含んでもよい。一実施形態では、抗体又はその抗原結合部分は、F c 領域、例えば、イヌ F c 領域、例えば、イヌ I g G B F c 領域を含む。一実施形態では、抗体の F c 部分は改変されてもよい。例えば、特定の特性を改善するために、例えば、補体及び F c γ R 媒介エフェクター機能を低減させるために、F c 領域に改変を行ってもよい。

30

【0194】

イヌ I g G - B F c 領域に基づく本発明のイヌ抗体の例示的な改変 F c 領域は、F c 領域を含む I g G - B 定常領域を示す配列番号 722 ~ 730 に提供される。これらの配列は、野生型 F c I g G - B 領域と比較した改変を含む。改変された F c 領域は、野生型 I g G - B F c ドメインを含む同じポリペプチドと比較した場合、イヌ I g G - B エフェクター機能を低減又は無効化する。これは、実施例に示される。アミノ酸置換は、下部ヒンジ、プロリンサンドイッチ領域及び S H E D 領域に存在する。したがって、本発明の抗体は、配列番号 722 ~ 730 に示される改変を有する改変 F c 領域を含み得る。改変は、配列番号 721 に示される w t 配列を参照している。

40

【0195】

したがって、イヌ I g G - B 定常領域（配列番号 721）内の野生型残基を参照して、抗体は、F c ドメイン内の以下の位置で以下のアミノ酸置換を有し得る：

E 119 G；

M 120 S 又は A；

L 121 A；

D 153 G；

50

P 1 5 4 R ;
 D 1 5 6 N ;
 N 2 1 1 H ;
 K 2 1 2 I ;
 A 2 1 3 G ;
 P 2 1 5 G、及び / 又は
 P 2 1 7 S。

【 0 1 9 6 】

一実施形態では、F c 領域は、

- a) 配列番号 7 2 1 の 1 2 0 位における S へのアミノ酸置換、並びに 10
- b) 配列番号 7 2 1 の 2 1 1 位における H へのアミノ酸置換、配列番号 7 2 1 の 2 1 2 位における I へのアミノ酸置換、及び配列番号 7 2 1 の 2 1 3 位における G へのアミノ酸置換を含む。

【 0 1 9 7 】

一実施形態では、F c 領域は、

- a) 配列番号 7 2 1 の 1 2 0 位における S へのアミノ酸置換、
- b) 配列番号 7 2 1 の 1 5 3 位における G へのアミノ酸置換及び配列番号 7 2 1 の 1 5 4 位における R へのアミノ酸置換、並びに
- c) 配列番号 7 2 1 の 2 1 1 位における H へのアミノ酸置換、配列番号 7 2 1 の 2 1 2 位における I へのアミノ酸置換、及び配列番号 7 2 1 の 2 1 3 位における G へのアミノ酸置換を含む。 20

【 0 1 9 8 】

一実施形態では、F c 領域は、

- a) 配列番号 7 2 1 の 1 2 0 位における S へのアミノ酸置換、
- b) 配列番号 7 2 1 の 1 5 3 位における G へのアミノ酸置換及び配列番号 7 2 1 の 1 5 4 位における R へのアミノ酸置換、並びに
- c) 配列番号 7 2 1 の 2 1 1 位における H へのアミノ酸置換、配列番号 7 2 1 の 2 1 2 位における I へのアミノ酸置換、及び配列番号 7 2 1 の 2 1 3 位における G へのアミノ酸置換、及び配列番号 7 2 1 の 2 1 7 位における S へのアミノ酸置換を含む。

【 0 1 9 9 】

一実施形態では、F c 領域は、

- a) 配列番号 7 2 1 の 1 2 0 位における S へのアミノ酸置換、
- b) 配列番号 7 2 1 の 1 5 3 位における G へのアミノ酸置換及び配列番号 7 2 1 の 1 5 4 位における R へのアミノ酸置換、並びに
- c) 配列番号 7 2 1 の 2 1 1 位における H へのアミノ酸置換、配列番号 7 2 1 の 2 1 2 位における I へのアミノ酸置換、及び配列番号 1 4 1 の 2 1 3 位における G へのアミノ酸置換、及び配列番号 7 2 1 の 2 1 5 位における G へのアミノ酸置換を含む。

【 0 2 0 0 】

- 一実施形態では、F c 領域は、配列番号 7 2 1 の 1 2 0 位における A への、及び 1 2 1 位における A へのアミノ酸置換を含む。 40

【 0 2 0 1 】

一実施形態では、F c 領域は、

- a) 配列番号 7 2 1 の 1 2 0 位における A への、及び 1 2 1 位における A へのアミノ酸置換、並びに
- b) 配列番号 7 2 1 の 2 1 7 位における S へのアミノ酸置換を含む。

【 0 2 0 2 】

一実施形態では、F c 領域は、

- a) 配列番号 7 2 1 の 1 2 0 位における A への、及び 1 2 1 位における A へのアミノ酸置換、並びに
- b) 配列番号 7 2 1 の 2 1 5 位における G へのアミノ酸置換を含む。 50

【0203】

一実施形態では、Fc領域は、

- a) 配列番号721の119位におけるGへのアミノ酸置換、並びに
- b) 配列番号721の156位におけるNへのアミノ酸置換を含む。

【0204】

一実施形態では、Fc領域は、

- a) 配列番号721の120位におけるAへの、及び121位におけるAへのアミノ酸置換、
- b) 配列番号721の156位におけるNへのアミノ酸置換、並びに
- c) 配列番号721の217位におけるSへのアミノ酸置換を含む。

10

【0205】

別の態様では、本発明のOX40L/OX40抗体のうちのいずれか（すなわち、OX40L/OX40に結合するために本発明の抗体と交差競合する能力を有する抗体）として、それぞれ、コンパニオンアニマルOX40L又はOX40（例えば、イヌOX40又はOX40L）上の同じエピトープ又は重複するエピトープで、又はそれらの近くで結合する結合分子、例えば、抗体、抗体断片、又は抗体模倣物が提供される。したがって、本発明の抗体は、参照抗体として使用され得る。

【0206】

そのような交差競合抗体は、標準的なOX40L/OX40結合アッセイにおいて本明細書に記載される抗体と交差競合するそれらの能力に基づいて特定され得る。例えば、B

20

【0207】

一実施形態では、コンパニオンアニマルOX40L又はOX40（例えば、イヌOX40又はOX40L）にそれぞれ結合することができる結合剤が提供され、本発明の抗体は、競合アッセイで結合剤を置き換える。

【0208】

本発明の範囲内に含まれるのは、抗体誘導体である。抗体の「誘導体」は、通常、タンパク質の一部ではない追加の化学部分を含有する。タンパク質の共有結合改変は、本発明の範囲内に含まれる。そのような改変は、抗体の標的アミノ酸残基を、選択された側鎖又は末端残基と反応することができる有機誘導体化剤と反応させることによって、分子に導入され得る。例えば、当該技術分野で周知の二官能性剤による誘導体化は、抗体又は断片を水不溶性支持体マトリックス又は他の巨大分子担体に架橋するのに有用である。

30

【0209】

本明細書に記載される抗体又はその断片は、それぞれ、コンパニオンアニマルOX40L又はOX40（例えば、イヌOX40又はOX40L）の発現細胞の二重標的化を提供する、多重特異性、例えば、二重特異性又は三重特異性の結合剤におけるビルディング遮断として使用され得る。したがって、本明細書に記載の抗体又はその断片は、異なる抗原を標的とする別の治療実体に連結される。この他の治療実体は、例えば、抗体又は抗体断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、一本鎖Fv断片(scFv)、又は単ドメイン抗体、例えば、VH若しくはVHHドメイン）、CDR領域、又は抗体模倣タンパク質から選択される。好適な非免疫原性リンカーペプチドは、当該技術分野において既知であり、例えば、G及び/又はS残基、(G4S)_n、(SG4)_n、又はG4(SG4)_nペプチドリinkerを含むリンカーであり、「n」は一般に、1～10の数である。

40

【0210】

別の実施形態では、本発明による抗体又はその断片は、分子の半減期を延長するのに役立ち得る更なる部分に連結される。更なる部分は、血清アルブミン、例えば、イヌ又はネコ血清アルブミンに結合するタンパク質、例えば、抗体、又はその部分を含み得る。半減期を延長する他の改変もまた既知であり、例えば、PEGによる、又はリポソームへの組

50

み込みによる改変を含む。

【 0 2 1 1 】

一実施形態では、本発明による抗体又はその断片は、検出可能な標識又は機能的標識で標識される。標識は、フルオロフォア、蛍光体、放射性標識、酵素、化学発光体、核磁気共鳴活性標識、又は光増感剤を含むが、これらに限定されない、シグナルを産生するか、又はシグナルを産生するように誘導することができる任意の分子であり得る。したがって、結合は、蛍光又は発光、放射能、酵素活性、又は光吸光度を検出することによって検出及び／又は測定され得る。

【 0 2 1 2 】

更に他の実施形態では、本発明による抗体又はその断片は、毒素にカップリングされる。一実施形態では、治療部分は、毒素、例えば、細胞傷害性放射性核種、化学毒素又はタンパク質毒素である。

【 0 2 1 3 】

本明細書で使用される「半減期」という用語は、例えば、配列若しくは化合物の分解、及び／又は天然機構による配列又は化合物のクリアランス又は隔離に起因して、アミノ酸配列、化合物又はポリペプチドの血清濃度がインビボで50%低減するのに要する時間を指す。半減期は、本発明の対応する抗体の半減期よりも少なくとも1.5倍、好ましくは少なくとも2倍、例えば、少なくとも5倍、例えば、少なくとも10倍、又は20倍超延長されてもよい。例えば、延長された半減期は、本発明の対応する抗体と比較して、1時間超、好ましくは2時間超、より好ましくは6時間超、例えば12時間超、又は更に24時間、48時間若しくは72時間超であり得る。本発明のアミノ酸配列、化合物又はポリペプチドのインビボ半減期は、薬物動態分析などによって、それ自体が既知の任意の様式で決定することができる。好適な技術は、当業者には明白であろう。半減期は、例えば、 $t_{1/2}$ - アルファ $t_{1/2}$ - ベータ及び曲線下面積 (AUC) などのパラメータを使用して表すことができる。

【 0 2 1 4 】

本発明の抗体及び断片はまた、細胞療法、例えば、キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) 療法においても使用され得る。

【 0 2 1 5 】

核酸

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の抗体又は抗体断片のアミノ酸配列をコードする核酸配列に関する。

【 0 2 1 6 】

一実施形態では、核酸は、配列番号11、配列番号21、配列番号31、配列番号41、配列番号51、配列番号61、配列番号71、配列番号81、配列番号91、配列番号101、配列番号111、配列番号121、配列番号131、配列番号141、配列番号151、配列番号161、配列番号171、配列番号181、配列番号191、配列番号201、配列番号211、配列番号221、配列番号231、配列番号241、配列番号251、配列番号261、配列番号271、配列番号281、配列番号291、配列番号301、配列番号311、配列番号321、配列番号331、配列番号341、配列番号351、配列番号361、配列番号371、配列番号381、配列番号391、配列番号401、配列番号411、配列番号421、配列番号431、配列番号441、配列番号451、配列番号461、配列番号471、配列番号481、配列番号491、配列番号501、配列番号511、配列番号521、配列番号531、配列番号541、配列番号551、配列番号561、配列番号571、配列番号581、配列番号591、配列番号601、配列番号611、配列番号621、配列番号631、配列番号641、配列番号651、配列番号661、配列番号671、配列番号681、配列番号691、配列番号701、配列番号711、配列番号721、配列番号731、配列番号741、配列番号751、配列番号761、配列番号771、配列番号781、配列番号791から選択される配列を含むか又はそれからなるHC可変領域をコードする。

10

20

30

40

50

【0217】

一実施形態では、核酸は、配列番号13、配列番号23、配列番号33、配列番号43、配列番号53、配列番号63、配列番号73、配列番号83、配列番号93、配列番号103、配列番号113、配列番号123、配列番号133、配列番号143、配列番号153、配列番号163、配列番号173、配列番号183、配列番号193、配列番号203、配列番号213、配列番号223、配列番号233、配列番号243、配列番号253、配列番号263、配列番号273、配列番号283、配列番号293、配列番号303、配列番号313、配列番号323、配列番号343、配列番号353、配列番号363、配列番号373、配列番号383、配列番号393、配列番号403、配列番号413、配列番号423、配列番号433、配列番号443、配列番号453、配列番号463、配列番号473、配列番号483、配列番号493、配列番号503、配列番号513、配列番号523、配列番号533、配列番号543、配列番号553、配列番号563、配列番号573、配列番号583、配列番号593、配列番号603、配列番号613、配列番号623、配列番号633、配列番号643、配列番号653、配列番号663、配列番号673、配列番号683、配列番号693、配列番号703、配列番号713、配列番号739、配列番号749、配列番号759、配列番号769、配列番号779、配列番号789又は配列番号799から選択される配列を含むか又はそれからなるLC可変領域をコードする。

10

【0218】

抗体を作製するための例示的な方法

20

本明細書に記載される抗体又は断片は、標的コンパニオンアニマルのOX40L又はOX40抗原、例えば、イヌ又はネコOX40L又はOX40で刺激すると抗体を発現する哺乳動物、例えば、げっ歯類、例えば、トランスジェニック動物から得ることができる。コンパニオンアニマル抗体が生成されるように、好適にコンパニオンアニマル抗体遺伝子が導入されている。トランスジェニックげっ歯類、例えば、マウスは、好ましくは、内因性抗体遺伝子を発現する能力が低減している。したがって、一実施形態では、げっ歯類は、内因性軽鎖及び/又は重鎖抗体遺伝子を発現する能力が低減している。したがって、げっ歯類、例えば、マウスは、例えば、以下で更に説明されるように、機能的なマウス軽鎖及び/又は重鎖が産生されないように、内因性カッパ及びラムダ軽鎖及び/又は重鎖抗体遺伝子の発現を破壊するための改変を含み得る。そのようなトランスジェニックげっ歯類は、当該技術分野で記載されており、これは以下の実施例で更に説明される。

30

【0219】

他の方法は、典型的には、標的コンパニオンアニマルのOX40L又はOX40抗原でマウスを免疫化し、B細胞を単離し、それらを融合パートナー細胞株に融合させ、選択によってマウスモノクローナル抗体を単離するステップに続く、マウスモノクローナルの生物種化を含み得る。次いで、生物種化は、キメラ化及び/又は更なる情報誘導生物種化によって行われる。イヌ化又はネコ化のための戦略などの生物種化のための戦略は、例えば、WO2013/011407に記載されており、実施例5を参照されたい。

【0220】

他の方法では、アミノ酸配列のセット、コレクション、又はライブラリは、例えば、スクリーニングを容易にするように、ファージ、ファージミド、リボソーム、又は好適な微生物（酵母など）上に表示され得る。アミノ酸配列（のセット、コレクション、又はライブラリ）を表示及びスクリーニングするための好適な方法、技術、及び宿主生物は、当業者には明白であろう（例えば、Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press; 1st edition (October 28, 1996) Brian K. Kay, Jill Winter, John McCaffertyを参照されたい）。

40

【0221】

抗原特異的な重鎖のみの抗体を発現する細胞又は組織を単離し、単離された細胞又は組

50

織に由来する mRNA から V_Hドメイン（複数可）をコードする配列をクローニングし、ライブラリを使用してコードされたタンパク質を表示することによって、ライブラリ、例えばファージライブラリを生成することも可能である。抗体又は断片は、細菌、酵母、又は他の発現系において発現し得る。

【0222】

例示的な治療用途

一態様では、疾患の治療における使用のために、本明細書に記載の抗体又は断片を提供する。

【0223】

別の態様では、本明細書に記載の抗体又は断片、及び任意選択的に、薬学的に許容され得る担体を含む、医薬組成物が提供される。本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、獣医学的使用のためである、コンパニオンアニマルを治療するために使用される組成物、すなわち、獣医学的組成物を指す。好ましい実施形態では、治療される動物は、イヌ又はネコである。

【0224】

本明細書に記載の抗体又はその断片、又は本発明の医薬組成物は、経口、局所、非経口、舌下、直腸、腔、眼、鼻腔内、肺、皮内、硝子体内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、脳内、経皮、経粘膜、吸入により、又は局所、特に耳、鼻、眼、又は皮膚に対して、又は吸入によるものを含むが、これらに限定されない、任意の便利な経路によって投与される。

【0225】

一実施形態では、投与は、皮下投与である。抗体又は抗体断片の濃度は、10～50 mg/ml、例えば、10、20、30、40又は50 mg/mlであってもよい。一実施形態では、濃度は、25～35 mg/ml、例えば、約30 mg/mlである。一実施形態では、抗体は、1 mlの溶液中の用量として提供される。

【0226】

非経口投与は、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、腹腔内、鼻腔内、直腸、膀胱内、皮内、局所、又は皮下投与を含む。好ましくは、組成物は非経口投与される。

【0227】

薬学的に許容され得る担体又はビヒクルは、組成物が、例えば、錠剤又は粉末形態であるように、粒子状であり得る。「担体」という用語は、本発明の薬物抗体コンジュゲートとともに投与される希釈剤、アジュバント又は賦形剤を指す。そのような薬学的担体は、液体、例えば、水及び油であってもよく、石油、動物、植物又は合成由来のもの、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などを含む。担体は、生理食塩水、アカシアガム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などであり得る。加えて、補助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、及び着色剤を使用してもよい。一実施形態では、動物に投与される場合、本発明の抗体又はその断片又は組成物及び薬学的に許容され得る担体は、無菌である。水は、本発明の薬物抗体コンジュゲートが静脈内に投与される場合、好ましい担体である。生理食塩水溶液及びデキストロース水溶液及びグリセロール溶液もまた、液体担体として、特に注射用溶液に用いることができる。好適な薬学的担体には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどの賦形剤も含まれる。所望の場合、本組成物はまた、少量の湿潤剤若しくは乳化剤、又はpH緩衝剤を含有することができる。

【0228】

本発明の医薬組成物は、液体、例えば、溶液、エマルション、又は懸濁液の形態であり得る。液体は、注射、注入（例えば、IV注入）、又は皮下による送達に有用であり得る。

【0229】

10

20

30

40

50

経口投与を意図する場合、組成物は、好ましくは固体又は液体の形態であり、半固体、半液体、懸濁液及びゲル形態は、本明細書において固体又は液体のいずれかとして考慮される形態内に含まれる。

【0230】

経口投与用の固体組成物として、組成物は、粉末、顆粒、圧縮錠剤、ピル、カプセル、チューインガム、ウエハーなどの形態で製剤化され得る。そのような固体組成物は、典型的には、1つ以上の不活性希釈剤を含有する。加えて、以下のうちの1つ以上が存在し得る：カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、又はゼラチンなどの結合剤；デンプン、ラクトース、又はデキストリンなどの賦形剤、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、コーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロース又はサッカリンなどの甘味剤；ペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ風味などの風味剤；及び着色剤。組成物がカプセルの形態（例えば、ゼラチンカプセル）にある場合、それは、上記のタイプの材料に加えて、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン又は脂肪油などの液体担体を含有することができる。

10

【0231】

組成物は、液体の形態、例えば、エリキシル、シロップ、溶液、エマルション又は懸濁液であり得る。この液体は、経口投与又は注射による送達に有用であり得る。経口投与を意図する場合、組成物は、甘味剤、保存剤、染料／着色剤、及び風味増強剤のうちの1つ以上を含み得る。注射による投与のための組成物には、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝剤、安定剤、及び等張剤のうちの1つ以上も含まれ得る。

20

【0232】

組成物は、1つ以上の投薬単位の形態をとっていてもよい。

【0233】

特定の実施形態では、組成物を、治療を必要としている領域に局所的に、又は注射、静脈内注射若しくは注入によって投与することが望ましい場合がある。

【0234】

特定の障害又は状態の治療に有効／活性である治療薬の量は、障害又は状態の性質及び治療する動物に依存し、標準的な臨床技術によって決定することができる。加えて、最適な投薬範囲を特定するのに役立つように、インビトロ又はインビボアッセイを任意選択的に用いてもよい。組成物において用いられる正確な用量はまた、投与経路、及び障害又は疾患の重篤度に依存し、医師の判断及び各対象の状況に従って決定されるべきである。年齢、体重、性別、食生活、投与時間、排泄速度、宿主の状態、薬物の組み合わせ、反応感受性、及び疾患の重症度などの要因を考慮する必要がある。

30

【0235】

典型的には、この量は、組成物の重量に対して、本発明の抗体の少なくとも約0.01%である。経口投与を意図する場合、この量は、組成物の約0.1重量%～約80重量%の範囲で変化させることができる。好ましい経口組成物は、組成物の重量に対して、約4%～約50%の本発明の抗体を含み得る。

【0236】

非経口投薬単位が、約0.01重量%～約2重量%の本発明の抗体を含有するように、本発明の好ましい組成物を調製する。

40

【0237】

注射による投与のために、組成物は、およそ典型的には、対象の体重の約0.1mg/kg～約250mg/kg、好ましくは、動物の体重の0.1mg/kg～約20mg/kg、及びより好ましくは、動物の体重の約1mg/kg～約10mg/kgを含み得る。一実施形態では、組成物は、約1～30mg/kg、例えば、約5～25mg/kg、約10～20mg/kg、約1～5mg/kg、又は約3mg/kgの用量で投与される。投薬スケジュールは、例えば、週に1回から2、3、4、5、6、7、8又はそれ以上の週に1回まで変化し得る。

50

【0238】

一実施形態では、治療後、対象は、少なくとも7日間、又は少なくとも14日間、又は少なくとも21日間、又は少なくとも28日間、又は少なくとも40日間、又は少なくとも50日間、又は少なくとも60日間の疾患無増悪を有する。

【0239】

一実施形態では、生存日数、無病日数、又は疾患無増悪日数は、少なくとも2ヶ月、又は少なくとも3ヶ月、又は少なくとも4ヶ月、例えば少なくとも5ヶ月、例えば少なくとも6ヶ月である。

【0240】

一実施形態では、生存日数、無病日数、又は疾患無増悪日数は、少なくとも9ヶ月、又は少なくとも1年である。本発明は、コンパニオンアニマル、例えば、イヌ、ネコ又はウマにおけるOX40L/OX40媒介性疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、それを必要としている動物に、有効量の本発明の抗体又は断片を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0241】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、疾患又は障害を阻害又は緩和することを意味する。例えば、治療は、疾患若しくは障害に関連する症状の発症の延期、及び/又は当該疾患とともに発症するであろう、又は予想されるそのような症状の重症度の低減を含み得る。これらの用語には、既存の症状の改善、追加の症状の予防、及びそのような症状の根底にある原因の改善又は予防が含まれる。したがって、これらの用語は、治療される哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル患者の少なくとも一部に有益な結果が付与されていることを示す。多くの医学的治療は、治療を受ける一部の患者に有効であるが、全ての患者に有効ではない。

20

【0242】

好適には、治療後のアトピー性皮膚炎などの状態を治療するために、掻痒スコアの低下が観察される。掻痒スコアを測定するための好適な方法は、当業者に既知であろう。

【0243】

一実施形態では、本発明によるアンタゴニスト抗体又はその断片は、WO2013/0008171に記載されるような、異種移植片におけるGVHD反応対宿主反応を抑制する。実施形態では、本発明による抗体又はその断片は、Saghari M. et al, Clin Pharmacol Ther. 2022 Jan 29. doi: 10.1002/cpt.2539 or a house dust mites canine model as set out in Marsella R. et al, Vet. Dermatol 2006 Feb; 17(1): 24-35. doi: 10.1111/j.1365-3164.2005.00496.xに記載されたものと同様の抗原リコール試験において活性を示す。

30

【0244】

「対象」又は「患者」という用語は、治療、観察、又は実験の対象であるコンパニオンアニマルを指す。例としてのみ、対象は、限定されないが、イヌ、ネコ、又はウマを含む。誤解を避けるために、ヒトの治療は除外される。

40

【0245】

一実施形態では、「患者」は、Cytopoint又はApoquelに非応答性である患者である。

【0246】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、単独で、又は追加の治療剤と組み合わせて細胞、組織、又は対象に投与される場合、投与の条件下で所望の治療又は予防効果を達成するのに有効である抗OX40L/OX40抗体の量を意味する。

【0247】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載されるような抗体若しくは断片、又は本明細書に定義されるような疾患の治療若しくは予防のための薬剤の製造における本発明の医薬

50

組成物の使用に関する。

【0248】

上述のように、本発明による抗体又は断片は、OX40L/OX40媒介性疾患の治療又は予防に有用である。

【0249】

OX40L/OX40媒介性疾患という用語は、OX40L/OX40シグナル伝達経路によって媒介され、OX40L/OX40抗原を標的とすることによって治療/緩和することができる任意の疾患又は障害を指す。OX40L媒介性疾患及びOX40媒介性疾患は、それぞれOX40L若しくはOX40によって完全に若しくは部分的に引き起こされるか、又はOX40L若しくはOX40の結果である任意の疾患又は容態を指す。ある特定の実施形態では、OX40L又はOX40は、細胞の表面上に異常に（例えば、高く）発現する。いくつかの実施形態では、OX40L又はOX40は、特定の細胞型で異常に上方調節され得る。他の実施形態では、正常な、異常な、又は過剰な細胞シグナル伝達は、OX40のOX40Lへの結合によって引き起こされる。

10

【0250】

ヒトにおける証拠は、OX40/OX40L軸の破壊がT細胞の活性化、増殖及び記憶T細胞の確立を低下させることを示唆し、そのため、抗OX40L/OX40抗体を使用して、アトピー性皮膚炎、1型糖尿病、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び他の自己免疫疾患を含む多数の疾患の症状を予防、治療、又は改善することができる。

【0251】

一実施形態では、抗OX40L/OX40抗体を使用して、疾患の症状を治療又は改善する。一実施形態では、このような疾患は、アレルギー、喘息、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）、実験的リ－シュマニア症、コラーゲン誘発性関節炎、大腸炎（潰瘍性大腸炎など）、接触過敏反応、1型糖尿病、クローン病、及びグレーブ病を含む、自己免疫及び炎症に関連する疾患から選択される。一実施形態では、疾患は、炎症又は自己免疫疾患をもたらす病理学的状態を指す炎症状態である。特に、疾患は、以下の非限定的なリストから選択される：アトピー性皮膚炎（アトピー）、アレルギー性皮膚炎、掻痒症、乾癬、強皮症、又は湿疹を含む炎症性皮膚疾患；炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎など）に関連する応答；1型糖尿病、虚血性再灌流；成人呼吸困難症候群；喘息；髄膜炎；脳炎；ブドウ膜炎；リウマチ性関節炎、シェーグレン症候群、血管炎などの自己免疫疾患；白血球の血管外漏出を伴う疾患；中枢神経系（CNS）炎症性障害、敗血症又は外傷に続く多臓器損傷症候群、細菌性肺炎、抗原抗体複合体媒介性疾患；胸膜炎、肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、及び嚢胞性線維症などを含む肺の炎症。他の疾患には、甘いかゆみ、夏の再発性皮膚炎、又はウマの昆虫咬傷過敏症などのウマの適応症が含まれる。

20

30

【0252】

他の薬剤との例示的な組み合わせ

本発明の抗体、抗体断片又は医薬組成物は、単独の活性成分として、又は1つ以上の他の治療剤と組み合わせて投与してもよい。治療剤は、疾患の治療に有用である化合物又は分子である。

40

【0253】

治療剤の例には、抗体、抗体断片、薬物、毒素、ヌクレアーゼ、ホルモン、抗炎症剤、免疫調節剤、アポトーシス促進剤、抗血管新生剤、ホウ素化合物、光活性剤若しくは染料、及び放射性同位体が含まれる。抗体分子は、完全抗体又はその断片（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、一本鎖Fv断片（scFv）、又は単ドメイン抗体、例えば、V_Hドメイン、又は抗体模倣タンパク質）を含む。

【0254】

一実施形態では、本明細書に記載の抗体若しくは抗体断片又は医薬組成物は、既存の療法又は治療剤と組み合わせて使用される。したがって、別の態様では、本発明はまた、本明細書に記載の抗体若しくは抗体断片又は医薬組成物の投与を含む、併用療法及び別の療

50

法に関する。

【0255】

一実施形態では、治療剤は、以下の非限定的なリストから選択される：ラパマイシン（シロリムス）、タクロリムス、シクロスポリン、コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン）、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、抗CD28抗体、抗IL12/IL-23抗体、抗CD20抗体、抗CD30抗体、CTLA4-Fc分子、CCR5受容体アンタゴニスト、抗CD40L抗体、抗VISTA抗体、抗LFA1抗体、フルダラビン、抗CD52抗体、抗CD45抗体、シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン、抗補体C5抗体、抗α4β7インテグリン抗体、抗IL6抗体、抗IL6-R抗体、抗IL2R抗体、抗CD25抗体、抗TNFα/TNFα-Fc分子、HDAC阻害剤、JAK-1及びJAK-3阻害剤などのJAK阻害剤、抗IL-31抗体、SYK阻害剤、抗IL-4Ra抗体、抗IL-13抗体、抗TSLP抗体、並びにPDE4阻害剤ロキエトマブ（Cytoint（登録商標））、シクロスポリン（Atopica（登録商標））、及びオクラシチニブ（Apoquel（登録商標））。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体若しくは抗体断片又は医薬組成物は、2つ以上の治療剤とともに投与されてもよい。

10

【0256】

本明細書に記載の抗体若しくは抗体断片又は医薬組成物は、他の療法又は治療化合物又は療法と同時に、又は異なる時間に、例えば、同時に、別個に、又は連続的に投与される。

20

【0257】

例示的なキット

別の態様では、本発明は、例えば、本明細書に列挙されるような疾患の治療若しくは予防のためのキット、並びに/又は本発明の抗体若しくは断片を含む、疾患の診断、予後若しくはモニタリングのためのOX40L/OX40を検出するためのキットを提供する。そのようなキットは、OX40L/OX40タンパク質の検出を補助するための他の構成成分、包装、説明書、又は材料を含有し得る。キットは、OX40L/OX40に結合する標識された抗体、又はOX40L/OX40に結合する抗体及び標識を検出するための1つ以上の化合物を含む結合分子を含み得る。

【0258】

別の態様では、本発明は、OX40L/OX40に結合する抗体若しくはその断片、又は凍結乾燥形態で包装されているか、若しくは水性媒体中に包装されている本明細書に記載の医薬組成物を提供する。

30

【0259】

例示的な非治療用途

別の態様では、本明細書に記載のOX40L/OX40に結合する抗体又は断片は、診断試験及びアッセイなどの非治療目的で使用される。試験試料中のコンパニオンアニマルOX40L/OX40の存在を検出するための方法は、当該試料を、本明細書に記載の抗体又はその断片及び少なくとも1つの検出可能な標識と接触させることと、コンパニオンアニマルOX40L/OX40への当該抗体の結合を検出することと、を含む。

40

【0260】

診断目的のための抗体の修飾は、当該技術分野で周知である。例えば、抗体は、ビオチンなどのリガンド基、又は蛍光基、放射性同位体、若しくは酵素などの検出可能なマーカース基で修飾され得る。本発明の化合物は、診断目的のために使用され得、例えば、従来の技術を使用して標識され得る。好適な検出可能な標識には、フルオロフォア、発色団、放射性原子、高電子密度の試薬、酵素、及び特異的結合パートナーを有するリガンドが含まれるが、これらに限定されない。

【0261】

いくつかの実施形態では、抗原の抗体への結合は、固体支持体を使用することなく検出される。例えば、抗原の抗体への結合は、液体形態で検出することができる。

50

【 0 2 6 2 】

他の実施形態では、抗体又は断片は、例えば、ニトロセルロース、又は細胞、細胞粒子、若しくは可溶性タンパク質を固定化することができる別の固体支持体に固定され得る。次いで、支持体を好適な緩衝液で洗浄し、続いて検出可能に標識された抗体で処理することができる。次いで、固相支持体を緩衝液で2回洗浄して、非結合ペプチド又は抗体を除去することができる。次いで、固体支持体上の結合標識の量は、既知の方法ステップによって検出することができる。「固相支持体」又は「担体」とは、ペプチド、抗原又は抗体に結合可能な任意の支持体を指す。周知の支持体又は担体としては、ガラス、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリビニリデンフルオリド（P V D F）、デキストラン、ナイロン、アミラーゼ、天然及び改変セルロース、ポリアクリルアミド、アガロース、並びにマグネタイトが挙げられる。担体の性質は、本発明の目的のために、ある程度可溶性であっても、不溶性であってもよい。支持体材料は、結合した分子がO X 4 0 L / O X 4 0 又は抗O X 4 0 L / O X 4 0 抗体に結合することができる限り、実質的に任意の可能な構造構成を有することができる。したがって、支持体構成は、試験管の内面、又はロッドの外面のよう、ビーズのように球形、又は円筒形であり得る。代替的に、表面は、シート、培養皿、試験紙などの平坦であり得る。例えば、支持体は、ポリスチレンビーズを含み得る。当業者であれば、抗体、ペプチド、又は抗原を結合するための他の多くの好適な担体を知っているか、又は日常的な実験によってそれらを確認することができる。周知の方法ステップは、所与のロットの抗O X 4 0 L / O X 4 0 抗体の結合活性を決定することができる。当業者であれば、日常的な実験によって、操作的及び最適なアッセイ条件を決定することができる。

【 0 2 6 3 】

本発明の目的のために、上記アッセイによって検出されるO X 4 0 L / O X 4 0 は、生物学的試験試料中に存在し得る。O X 4 0 L / O X 4 0 を含有する任意の試料を使用してもよい。例えば、試料は、例えば、血液、血清、リンパ、尿、糞便、炎症性滲出液、脳脊髄液、羊水、組織抽出物又はホモジネートなどの生体液である。

【 0 2 6 4 】

核酸構築物及び宿主細胞

更に、本発明は、本明細書で定義される少なくとも1つの核酸、すなわち、本発明の抗体をコードする核酸分子又はO X 4 0 タンパク質をコードする核酸分子を含む核酸構築物に関する。構築物は、プラスミド、ベクター、転写、又は発現カセットの形態であってもよい。

【 0 2 6 5 】

発現ベクターは、例えば、p B R 3 2 2、p U C、若しくはC o l E 1などのプラスミド、又はアデノウイルス2型ベクター若しくは5型ベクターなどのアデノウイルスベクターであり得る。本発明での使用に好適なベクターとしては、例えば、細菌ベクター、哺乳動物ベクター、ウイルスベクター（レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、シミアンウイルス40（S V 4 0）、及びウシパピローマウイルスベクターなど）、及び昆虫細胞での使用のためのバキュロウイルス由来ベクターが挙げられる。そのようなベクターにおけるポリヌクレオチドは、好ましくは、例えば、発現が求められる細胞型に基づいて選択されるプロモーターに作動可能に連結される。

【 0 2 6 6 】

発現ベクターは、従来の技術によって宿主細胞に移すことができ、次いで、トランスフェクトされた細胞を従来の技術によって培養して、本発明の抗体を産生する。本発明は、異種プロモーターに作動可能に結合した、本発明の抗体（例えば、全抗体、その重鎖若しくは軽鎖、若しくはその一部分、又は本発明の一本鎖抗体、若しくはその断片若しくはバリエーション）をコードするポリヌクレオチドを含有する宿主細胞を含む。抗体分子全体の発現のために、重鎖及び軽鎖の両方をコードするベクターを、免疫グロブリン分子全体の発現のために宿主細胞内で共発現させてもよい。一実施形態では、発現ベクターは、異なる種に由来する宿主生物における異種発現、例えば、発現を可能にするものである。

【0267】

本発明はまた、本明細書に記載の1つ以上の核酸構築物、すなわち、本発明の抗体をコードする核酸分子、又はOX40タンパク質をコードする核酸分子を含む、単離された組換え宿主細胞に関する。本発明で有用な宿主細胞は、原核細胞、酵母細胞、又はより高い真核細胞であり、組換えバクテリオファージDNAで形質転換された細菌（例えば、*E. coli*、*B. subtilis*）、抗体コード配列を含有するプラスミドDNA若しくはコスミドDNA発現ベクターなどの微生物；抗体コード配列を含有する組換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母（例えば、*Saccharomyces*、*Pichia*）；抗体コード配列を含有する、組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）を感染させた昆虫細胞系；抗体コード配列を含有する、組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV；タバコモザイクウイルス、TMV）を感染させた植物細胞系、若しくは組換えプラスミド発現ベクター（例えば、Tiプラスミド）で形質転換された植物細胞系；又は哺乳動物細胞のゲノムに由来するプロモーター（例えば、メタロチオネインプロモーター）若しくは哺乳動物ウイルスに由来するプロモーター（例えば、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス7.5Kプロモーター）を含有する組換え発現構築物を持つ哺乳動物細胞系（例えば、COS、CHO、BHK、293、3T3細胞）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0268】

本発明における宿主細胞として有用な原核生物には、グラム陰性又はグラム陽性生物、例えば、*E. coli*、*B. subtilis*、*Enterobacter*、*Erwinia*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Salmonella*、*Serratia*、及び*Shigella*、並びに*Bacilli*、*Pseudomonas*、及び*Streptomyces*が含まれる。1つの好ましい*E. coli*クローニング宿主は、*E. coli* 294 (ATCC 31,446)であるが、*E. coli* B、*E. coli* X1776 (ATCC 31,537)、及び*E. coli* W3110 (ATCC 27,325)などの他の株が好適である。これらの実施例は、限定するものではなく、例示的なものである。一実施形態では、本明細書に記載の抗OX40抗体を作製する方法が提供され、本方法は、抗体をコードするポリヌクレオチドの発現に好適な条件下で宿主細胞を培養することと、抗体を単離することと、を含む。

20

【0269】

いくつかの実施形態では、核酸はまた、リーダー配列を含み得る。天然免疫グロブリン生殖細胞系リーダー配列を含む任意の好適なリーダー配列、又はCampathリーダー配列（US8,362,208B2を参照されたい）などの他の配列を使用してもよく、タンパク質発現を向上させるために選択してもよい。

30

【0270】

アッセイ及び発現系

本発明はまた、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ）OX40及び異なる種に由来する細胞株、例えばHEKなどのヒト細胞株を含む異種アッセイ又は発現系に関する。

【0271】

アッセイは、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ）OX40を、異なる種に由来する細胞株、例えば、異なる哺乳動物からの細胞株、例えば、げっ歯類細胞株又はHEKなどのヒト細胞株と接触させることを含む。例えば、細胞株は、安定又は一過性の様式でコンパニオンアニマル（例えば、イヌ）OX40を発現するように、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ）OX40でトランスフェクションされる。

40

【0272】

細胞株は、レポーター遺伝子を含み得、OX40LによるOX40の活性化は、レポーター遺伝子を使用して、例えば、レポーター遺伝子発現の定量化によって評価され得る。好適なレポーター遺伝子は、当業者に既知であり、蛍光マーカ―又はアルカリホスファターゼ（SEAP）を含み得る。

【0273】

50

本明細書に記載の特定の実施形態は例示として示されており、本発明を限定するものではないことが理解されるであろう。本発明の範囲から逸脱することなく、本発明の主要な特徴を様々な実施形態で用いることができる。当業者であれば、日常的な検討のみを使用して、本明細書に記載される特定の手順に対する多数の等価物を認識するか、又は確認することができるであろう。かかる等価物は、本発明の範囲内であるとみなされ、特許請求の範囲によって網羅される。本明細書で言及される全ての刊行物及び特許出願は、本発明が属する技術分野における当業者の技術のレベルを示す。全ての刊行物及び特許出願は、各個々の刊行物又は特許出願が、参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されたときと同じ程度に、本明細書において参照により組み込まれる。特許請求の範囲及び／又は本明細書における「含む (comprising)」という用語とともに使用される「a」又は「an」という単語の使用は、「1つ (one)」を意味し得るが、「1つ以上」、「少なくとも1つ」、及び「1つ又は2つ以上」という意味とも一致している。特許請求の範囲における「又は」という用語の使用は、代替物のみを指すか、又は代替物が相互排他的であることが明示されていない限り、「及び／又は」を意味するために使用されるが、本開示は、代替物のみ及び「及び／又は」を指す定義を支持する。本明細書を通して、「約」という用語は、ある値が、その値を決定するために用いられる装置、方法の誤差の固有のばらつき、又は研究対象間に存在するばらつきを含むことを示すために使用される。

10

【0274】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「含む (comprising)」という単語（並びに「含む (comprise)」及び「含む (comprises)」などの含む (comprising) の任意の形態）、「有する (having)」という単語（並びに「有する (have)」及び「有する (has)」などの有する (having) の任意の形態）、「含む (including)」という単語（並びに「含む (includes)」及び「含む (include)」などの含む (including) の任意の形態）、又は「含む (containing)」という単語（並びに「含む (contains)」及び「含む (contain)」などの含む (containing) の任意の形態）は、包括的であり、制限がなく、追加の列挙されていない要素又は方法ステップを排除しない

20

【0275】

本明細書で使用される「又はそれらの組み合わせ」という用語は、その用語に先行する列記された品目の全ての順列及び組み合わせを指す。例えば、「A、B、C、又はそれらの組み合わせ」は、A、B、C、AB、AC、BC、又はABC、並びに、特定の文脈において順序が重要である場合、BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC、又はCABのうちの少なくとも1つを含むことを意図している。この実施例を続けると、BB、AAA、ABAB、BBC、AAAABCCCC、CBBAAA、CABABBBなどの1つ以上の項目又は用語の反復を含む組み合わせが明示的に含まれる。当業者であれば、別途文脈から明らかでない限り、典型的には、いずれの組み合わせにも品目又は用語の数に制限はないことを理解するであろう。

30

【0276】

別途文脈から明らかでない限り、本開示のいずれの部分も、本開示のいずれの他の部分と組み合わせで読まれてもよい。

40

【0277】

本明細書に開示され特許請求される組成物及び／又は方法は全て、本開示に照らして過度の実験を行うことなく作製及び実行することができる。本発明の組成物及び方法が好ましい実施形態の観点から説明されているが、本発明の概念、趣旨、及び範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の組成物及び／又は方法並びに方法のステップ若しくはステップの順序に変形が適用されてもよいことは当業者に明らかであろう。当業者には明らかである全てのかかる同様の置き換え及び改変は、添付の特許請求の範囲によって定義される、本発明の趣旨、範囲、及び概念の内であるとみなされる。

50

【0278】

本発明は、以下の非限定的な実施例においてより詳細に記載される。

【実施例】

【0279】

実施例1：イヌOX40L及びOX40のクローニング

OX40L配列予測

UCSCゲノムブラウザ (University of Santa Cruz) から
のイヌCamfam3.1ゲノムアセンブリに対するヒトOX40Lヌクレオチド配列ア
ライメントに基づいて、イヌOX40Lのヌクレオチド配列及び遺伝子構造を予測した。
これにより、3つの予測エクソンが得られた (図1A)。5'末端に続いて細胞外ドメイ
ンからなる多くの膜貫通タンパク質とは異なり、OX40Lタンパク質構造は逆である (10
図1Bを参照)。

【0280】

OX40配列予測

イヌOX40のヌクレオチド配列を、ヒトOX40のイヌ参照ゲノムに対するヌクレオ
チド配列相同性アライメントに基づいて予測した。これにより、N末端に細胞外ドメイ
ンを有する7つの予測エクソンが得られた (図1A)。

【0281】

OX40L及びOX40クローニング

OX40L及びOX40の両方の配列は、標準的なプロトコルを使用して、ビーグル血
液から単離したPBMCからクローニングすることによって確認した。ビーグル全血をE
nvigo RMS (Alconbury, Huntingdon, UK) によって供給
し、PBMCをFicoll勾配を使用して単離した。簡潔に述べると、10mlの全血
を25mlのリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で希釈し、15mlのFicoll Pa
que Plus (Sigma Aldrich) 上に層状にした後、800rcfで1
0分間、室温でゆっくりと加速し、ブレーキなしで遠心分離した。PBMC画分を表す相
間ディスクをPBS中に収集した。PBMCをカウントし、1 μ gのml⁻¹イヌIL-
2を補充したRPMI培地 (Sigma Aldrich) 中の10⁶細胞ml⁻¹で再懸
濁した。 20

【0282】

OX40及びOX40Lの発現を刺激するために、5mg ml⁻¹フィトヘマグルチニ
ン-L (PHA-L, Fisher Scientific) を添加し、PBMCを1日
後及び4日後に採取した。全RNAを、Qiagen RNeasy Mini Kit
(Qiagen, Hilden, DE) を用いて活性化PBMCから単離し、オンカラム
DNAse消化後に160 μ g~440 μ gのRNAを得た。OX40及びOX40Lの
特異的cDNA増幅は、予測されるOX40及びOX40Lヌクレオチド配列から生成さ
れた3'及び5'末端プライマーを用いて、SuperScript IVワンステップR
T-PCRキット (ThermoFisher, Massachusetts, US) を
使用して行った。プライマー配列は、表2に示される。(配列番号7~10)。 30

【0283】

哺乳動物発現のためにpcDNA3.1に移す前に、OX40及びOX40L RT-
PCR産物を、CloneJET PCRクローニングキット (ThermoFisher)
を使用してpJETにサブクローニングした。 40

【0284】

イヌOX40Lのヌクレオチド及びアミノ酸配列 (細胞発現のためのクローン化OX4
0L/全長膜形態の配列を表2 (配列番号1及び2) に示す。

【0285】

OX40については、RT-PCR産物中に潜在的なスプライスバリエーションの存在が観
察された。個々のスプライスバリエーション転写産物を単離するために、RT-PCR産物を
サブクローニングし、2つの異なる転写産物を、表2 (ヌクレオチド、アミノ酸翻訳)、 50

ショート及びロングバリエーション（配列番号 3 ~ 6）に示される配列で同定した。

【0286】

図 2 は、これらのスプライスバリエーションのアライメントを示す。OX40 のロングスプライスバリエーションは、配列 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 に配列されたエクソンからなる。ショートのスプライスバリエーションは、エクソン 6 を含まず、1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 7 の配置を有する。

【0287】

pJET-OX40 コロニーの単一ステップ PCR を使用して、OX40 スプライスバリエーションの相対的な存在量を評価した。簡潔に述べると、単一コロニーを LB アンププレートから 10 μ l の OneTaq Quick-Load PCR mix (NEB) に選択し、以下の PCR サイクルで増幅した：94 で 30 秒間の 1 サイクル、94 で 30 秒間の 30 サイクル、61 で 30 秒間の 30 サイクル、68 で 2 分間の 30 サイクル、68 で 5 分間の 1 サイクル。2 つのスプライスバリエーションの存在量は、得られた PCR 生成物の相対長さを評価することによって決定した（図 3）。ショートのスプライスバリエーションは、短縮された生成物をコードする。この生成物は、その全体で膜貫通領域を欠いているため、得られるショートバリエーションが分泌される可能性が最も高いようである。

【0288】

実施例 2：イヌ OX40 及び OX40 L 安定発現細胞の生成

ヒト胎児腎臓（HEK）293 細胞を、5 % の CO₂ を含む湿った雰囲気において、37 で、10 % のウシ胎仔血清（FBS、Sigma Aldrich）を補充した DMEM/F12（Life Technologies、California, US）中の単層として、90 mm の円形組織培養プレート上で成長させた。HEK293 細胞を、OX40（配列番号 5）又は OX40 L（配列番号 2）のいずれかをコードするプラスミドで、ポリエチレンイミン（PEI MAX：40 kDa、Polysciences Inc.、Eppelheim, Germany）を使用して、トランスフェクションした。30 μ l の PEI MAX（1 mg ml⁻¹）、5 μ g の cDNA、及び 1 ml の DMEM/F12 を室温で 10 分間インキュベーションし、70 ~ 80 % のコンフルエント HEK293 細胞の 90 mm プレートに滴加し、2 ~ 3 日間インキュベーションした。安定してトランスフェクションされた細胞を、48 時間後に、好適な抗生物質を使用して選択した。

【0289】

マウス胚性線維芽細胞（MEF）を、10 % の FBS、10 % の β -メルカプトエタノール、及び 10 % の非必須アミノ酸を補充した DMEM 高グルコース（Life Technologies）中の単層として、90 mm の円形組織培養プレート上で 37 の湿潤雰囲気下及び 5 % CO₂ で成長させた。細胞を、OX40 L cDNA（配列番号 2）をコードするプラスミドで、製造業者の推奨される説明書に従って、Lipofectamine LTX（ThermoFisher Scientific、Waltham, MA, USA）を使用してトランスフェクションした。安定してトランスフェクションされた細胞を、48 時間後に、好適な抗生物質を使用して選択した。

【0290】

実施例 3：Ky9（商標）トランスジェニックプラットフォームを使用したイヌ OX40 L 免疫化

例えば、WO2018/189520 及び WO2020/074874 に実質的に記載されるように、Ky9（商標）マウスを、OX40 L 発現 DNA 構築物又は OX40 L を安定的に発現させる MEF で免疫化した。トランスジェニックマウスは、イヌからマウスへの免疫グロブリン重（IGH）鎖及び軽鎖（IGL）可変（V）領域遺伝子、IGH D 領域遺伝子並びに IGH 及び IGL J 領域遺伝子の挿入によって野生型マウスと比較して改変されており、定常領域と組み合わせて、マウスにおけるイヌ DNA の発現に由来する可変抗体領域を含む抗体重鎖の産生を可能にしている。定常領域は、げっ歯類免疫グロブリン（IG）定常領域であり得、イヌ可変領域及びげっ歯類定常領域を有するキメラ

重鎖の産生をもたらす。そのようなキメラ抗体鎖の可変領域に関する情報、又はそのようなキメラ抗体鎖の可変領域を含む核酸は、例えば、イヌにおける治療使用のために、完全イヌ抗体を生成するために使用され得る。イヌDNAを含むげっ歯類はまた、疾患の理解及び医薬品の試験のための動物モデルとして機能し得る。

【0291】

DNA免疫化のために、水力学的尾静脈注射(HTVI)を使用してプライム及びブーストレジームを実行し、組織を採取した。

【0292】

細胞ベースの免疫化のために、OX40Lを安定して発現するMEF細胞を使用するプライム及びブーストレジームを実行し、組織を採取した。

10

【0293】

更なる免疫化レジームを、OX40L発現MEF細胞ブーストと組み合わせたプライムに対するHTVI DNA免疫化を使用して実行した。

【0294】

血清力価の決定：

免疫化の前及びその後の各ブーストの10日後に、マウスを出血させた。血清及び赤血球を、マイクロベット200 Zゲルチューブ(Starstedt AG & Co., KG, Germany)を使用して分離した。免疫化後の血清を、FACS緩衝液(PBS + 3%のFBS)中で連続希釈し、 10^5 個の野生型細胞又は 10^5 個の同じ細胞のうちの安定して発現するOX40Lのいずれかに添加した。マウス抗体を、アイソタイプIgG 1、IgG2a、IgG2b(BD OptiBuild(商標)、Becton Dickinson)に対するBB700コンジュゲート 2^0 モノクローナル抗体の $1/200$ 希釈で検出した。BD Accuri C6フローサイトメーター(Becton Dickinson, NJ, USA)又はBeckman Coulter's CytosFLEX Sを使用してフローサイトメトリーによって染色細胞を分析した。予備免疫化血清を対照として使用した(図4)。

20

【0295】

実施例4：OX40-L-特異的抗体産生細胞の単離

組織単離：

上述のようにイヌOX40Lで免疫したマウスから脾臓、リンパ節及び骨髓を採取した。脾臓を断片に切断し、これらを $45\mu\text{m}$ の細胞ストレーナー(Falcon)を透過することによって、氷上のRPMI-1640(Lonza, Basel, CH) + 10%のFBSですすぎながら、脾細胞を調製した。リンパ節からのリンパ球について、同様のプロセスを使用した。骨髓を大腿骨及び脛骨から採取して、RPMI-1640で予め湿らせた $45\mu\text{m}$ の細胞ストレーナーを通して、21ゲージの針を使用してRPMI-1640で骨髓を洗い流した。全ての細胞型を300gで5分間ベレット化した後、フロー選別のために直接使用するか、又はFBS + 10%のジメチルスルホキシド(DMSO)中に再懸濁して -150°C で凍結する。

30

【0296】

細胞選別：

抗原特異的細胞は、蛍光標識されたVLP又は抗原タンパク質プローブによって捕捉することができる。VLPは、HEK細胞から生成され、OX40Lで安定してトランスフェクションされ、その後、レトロウイルスgagタンパク質、及び蛍光標識MA(gagマトリックス断片p15-GFP融合タンパク質)で一過性トランスフェクションされ、gag発現は、細胞からのVLP出芽を可能にし、MAは、蛍光検出のためにVLPを標識する。

40

【0297】

抗原特異的B細胞はまた、標識された抗原タンパク質プローブによって捕捉することができる。イヌOX40L細胞外ドメイン(ECD)、又は三量体可溶性イヌOX40L細胞外ドメインプローブを含有する単量体OX40Lタンパク質(図5の概略図に示され、

50

Willet et al. Mol Immunol. 2009, 46(6); 1020-1030を参考)を発現ベクターにおいて合成し、CHO細胞において発現させた。Fcタグ付きプローブを、Mab Select SuReプロテインA樹脂(Cytiva)を使用して、又はMab Select SuReカラム(Cytiva)を使用してAKTAによって培養上清から精製した。HISタグ付き三量体イヌOX40Lタンパク質を、HIS-Pur Ni-NTA樹脂(ThermoFisher)を使用して精製した。

【0298】

OX40L ECD TNCc HIS (MW = 62.143 kDa、三量体、配列番号811)のAlexa Fluor 647へのコンジュゲーションを、製造業者のプロトコルに従って、マイクロスケールタンパク質標識キット(Molecular Probes - Invitrogenカタログ番号A30009)を使用して行った。標識の程度は、NanoDrop分光光度計を使用して決定した。

10

【0299】

同様に、単量体dOX40L-mvhfc (MW = 40.435 kDa) (配列番号807)及びイヌOX40L ECD TNCc Fc (MW = 280.980 kDa、六量体、配列番号809)のAlexa Fluor 647へのコンジュゲーションを、抗体標識のための製造業者のプロトコルに従って、Alexa Fluor 647抗体標識キット(Molecular Probes - Invitrogenカタログ番号A20186)を使用して行った。標識の程度は、NanoDrop分光光度計を使用して決定した。

20

【0300】

プローブ特異性を、OX40L免疫化マウス又は無関係の抗原免疫化マウス由来の脾細胞上で決定した。最適なプローブ濃度も、関連する免疫化における最大シグナル及び無関係な免疫化における最小染色に基づいて決定した。

【0301】

選別されたB細胞を、製造業者の説明書に従って、10X Genomics Chromium Single Cell Immune Profilingシステム及びV(D)Jキット(10X Genomics)を使用して調製した。発現した抗体のヌクレオチド配列は、600サイクル(2×300サイクル)でのIllumina MiSeq配列決定によって、又は2×150サイクルでのIllumina iSeq、MiSeq、MiniSeq、NextSeq、HiSeq4000又はNovaSeq配列決定によって決定される。pRESTO/Change-O(Yale University)/IgBlast(NCBI, USA)ソフトウェアに基づくカスタムツールを使用して配列を分析し、対合されたVH配列及びVL配列を同定し、重鎖V、D、J及び軽鎖V、J遺伝子の同一性に基づいてクローン系譜情報も構築する。

30

【0302】

選別されたAg特異的単一B細胞の抗体配列の分析の例は、WO2015/040401の図5に示され、重鎖V遺伝子ファミリーの使用によって配列され、クラスター化されて表示された系統樹を生成する抗体配列を示す。これらのような系統樹から候補クローンを選択する。候補クローンVH及びVL並びにそれらに対応するCDRの核酸及びアミノ酸配列を、以下の配列表2に示す。

40

【0303】

例えば、抗イヌOX40L mAb PMX025-027は全て、同じ重鎖V遺伝子(cIGHV3-5)及び軽鎖V遺伝子(cIGLV3-14)によってコードされ、抗イヌOX40L mAb PMX039、041、043、044、046、050は全て、同じ重鎖V遺伝子(cIGHV3-18)及び軽鎖V遺伝子(cIGLV3-3)によってコードされる(表3)。

【0304】

PMX025-065、PMX082-111、PMX154-156及びPMX29

50

1 - 2 9 4 は、以下の表 2 に示される配列を有する。

【 0 3 0 5 】

実施例 5：単一細胞からのモノクローナル抗体の生成

いくつかの例では、選択された候補クローンの重鎖及び軽鎖 V (D) J 配列を合成し、重鎖のためのヒト I g G 4、イヌ I g G B、及び軽鎖のためのヒト I g G K 又はイヌ I G K 又は I G L 定常領域などの F c 領域を含有する発現ベクターにクローニングする。いくつかの例では、I g G B 定常領域は、定常領域エフェクターを欠損させる変異を含む。これらの変異 F c 領域に好適な配列を、以下の配列表 (配列番号 7 2 3 ~ 7 3 0) に示す。

【 0 3 0 6 】

上述のように選択されたイヌ重鎖可変領域をコードする DNA を、イヌ I g G B D e f 2 (配列番号 7 2 3) の発現ベクター上流定常領域 (C H 1 - ヒンジ - C H 2 - C H 3) にクローニングする。イヌ軽鎖可変領域をコードする DNA を、イヌカッパ又はラムダ軽鎖の上流定常領域の発現ベクターでクローニングする。

【 0 3 0 7 】

重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクターを、C H O 細胞などの好適な哺乳動物細胞株に共トランスフェクションして、安定した又は一過性の発現を得る。

【 0 3 0 8 】

抗体産生のために、 6×10^6 個の選択された安定してトランスフェクトされた C H O 細胞を 3 m l の培養培地中に播種し、2 0 0 r p m で振盪しながら 3 2 、5 % の C O ₂ でインキュベーションする。4 % H y C l o n e C e l l B o o s t 7 a サプリメント + 0 . 4 % H y C l o n e C e l l B o o s t 7 b サプリメント + 1 % グルコースを 1、4、7、及び 1 0 日目に培地に添加する。培養上清を 1 2 日目に収集し、表面プラズモン共鳴を使用してプロテイン A チップ上で I g G 濃度を判定する (B i a c o r e 8 K、C y t i v a L i f e S c i e n c e s)。

【 0 3 0 9 】

実施例 6：O X 4 0 L 候補抗体の結合アッセイ

結合アッセイ：O X 4 0 L 候補抗体の、細胞表面発現イヌ O X 4 0 L タンパク質への結合。

1、5 又は 1 0 μ g / m l の F A C S 緩衝液 (3 % の F B S を含有する P B S) 中で希釈した C H O 上清を使用して、細胞ベースのアッセイを使用して、イヌ O X 4 0 L へのこれらの結合能力をスクリーニングした。手短に言えば、細胞表面でイヌ O X 4 0 L を発現する H E K 2 9 3 又は M E F 細胞 (又は任意の他の一般的に使用される細胞株) を、氷上で 3 0 ' の間、候補抗体を含有する 1 0 0 μ l の F A C S 緩衝液でインキュベートする。細胞を 1 5 0 μ l の F A C S 緩衝液で洗浄し、続いて 3 0 0 g で 3 分間遠心分離する。細胞ペレットを、試験抗体のイヌ F c 領域を認識する蛍光標識二次抗体の 1 : 1 0 0 0 希釈を含有する F A C S 緩衝液中で、暗闇において 3 0 分間再懸濁し、続いて 1 5 0 μ l の F A C S 緩衝液で洗浄する。細胞を F A C S 緩衝液中に再懸濁し、C y t o f l e x (B e c k t o n D i c k i n s o n) 又は A c c u r i (B e c k m a n C o u l t e r) 細胞計のいずれかを使用してフローサイトメトリーを実施し、続いて F l o w J o を使用してデータ分析を行う (図 6 及び表 4)。

【 0 3 1 0 】

実施例 7：候補抗体の O X 4 0 及び O X 4 0 L 活性の機能的アッセイ

H E K - B l u e - N F κ B 機能アッセイ：

H E K - B l u e - N F κ B アッセイを使用した細胞ベースのシグナル伝達阻害：

O X 4 0 及び O X 4 0 L のシグナル伝達活性を定量化するために、細胞ベースのレポーターアッセイを開発した。N F κ B シグナル伝達経路を介して O X 4 0 がシグナル伝達されるので、イヌ O X 4 0 (長い形態) (配列番号 5 及び 6) を、H E K - B l u e (商標) N u l l 1 - v 細胞 (H E K b l u e O X 4 0 細胞) に安定的にトランスフェクションした。H E K - B l u e (商標) N u l l 1 - v 細胞は、5 つの N F - κ B 及び A P - 1 結合部位に融合した I F N - β 最小プロモーターの制御下で、分泌型胚性アルカリホ

10

20

30

40

50

スファターゼ (SEAP) レポーター遺伝子を発現する。したがって、HEK - Blue (商標) Null 1 - v 細胞を発現するイヌ OX 40 の刺激は、SEAP の産生及び分泌を誘導し、その活性は、Quant i Blue 検出キット (Invivogen、San Diego, USA) を使用して検出することができる。イヌ OX 40 のシグナル伝達分子を提供するために、イヌ OX 40 L (配列番号 1 及び 2) を野生型 HEK 細胞 (HEK OX 40 L 細胞) にトランスフェクトした。1 : 1 の比率での HEK OX 40 L 細胞と HEK blue OX 40 細胞の共培養は、NF κ B シグナル伝達活性化をもたらす (図 7)。

【0311】

アッセイの前に、候補抗体を、プロテイン A 樹脂 (Mab Select SuRe L X、Cytiva) を使用して CHO 上清からバッチ精製した。手短に言えば、Mab Select SuRe L X 樹脂を PBS で洗浄し、10 % スラリーに希釈する。適切な体積の 10 % スラリーを上清に添加し、濾過カラムに充填する前に室温で 5 ~ 10' インキュベートする。PBS で 3 回洗浄した後、抗体を、IgG 溶出緩衝液 (Pierce) を使用して、8 : 1 の IgG 溶出 : 中和緩衝液比で中和緩衝液 (10 mM TRIS pH 8.0) 中に直接溶出する。抗体濃度は、Nanodrop One (Thermo Fisher) を使用して、280 nm での吸光度を測定することによって定量化される。

【0312】

OX 40 L - OX 40 シグナル伝達に対する候補抗体の阻害効果を判定するために、5,000 個の HEK - blue - OX 40 細胞及び 5,000 個の HEK - OX 40 L 細胞を、6.6 nM の固定濃度のプロテイン A 精製抗 OX 40 L 抗体の存在下で 96 ウェルプレートに播種する。37 °C で 24 時間インキュベーションした後、20 μ l の上清を収集し、180 μ l の Quant i Blue 試薬を添加し、37 °C で更に 4 時間インキュベーションし、続いて Clar i oStar プレートリーダー (BMG Labtech) を使用して 630 nm で吸光度を測定することによって SEAP の存在を評価する。データは、専用の MARS ソフトウェアバージョン 3.40 R2 (BMG Labtech) 及び Graph Pad Prism バージョン 9.1 を使用して分析される。データは、図 8 及び表 5 に示される。

【0313】

エキスピボ PBMC 活性化アッセイ。

PBMC を、Ficoll - Paque plus (Cytiva、GE 17 - 1440 - 02) 密度勾配遠心分離を使用して、ヘパリンナトリウム抗凝固剤を用いて、新たに採取したイヌ全血から単離する。手短に言えば、イヌの血液をリン酸緩衝液生理食塩水 (PBS) で 1 : 1 に希釈し、Ficoll - paque plus の上に慎重に層化し、800 rcf で 20' の間、ゆっくりと加速しながら遠心分離し、最後にプレキをかけない。最上層及び相間ディスクを PBS で希釈し、1300 rpm で 10' の間遠心分離して PBMC を収集する。ペレット化 PBMC を PBS で 2 回洗浄して、Ficoll の残留物を全て除去する。2 回目の遠心分離後、PBMC を、使用又は凍結する前に、培地 (PBMC 培地 = RPMI + 10 % 熱不活性化ウシ胎仔血清 + 1 % ペニシリン - ストレプトマイシン + 1 % 非必須アミノ酸 + 1 % L - グルタミン + 1 % ビルビン酸ナトリウム + 1 % HEPES) 中で再懸濁させる。

【0314】

新たに単離又は解凍された PBMC を、PHA (Sigma Aldrich) 又は Con A (ThermoFisher) を補充した PBMC 培地 200 μ l / ウェル中の 96 ウェルプレートに播種し、37 °C、5 % CO₂ で特定の濃度で精製された抗 OX 40 L 抗体の有無にかかわらず培養する。次いで、サイトカイン定量のために、上清を 3 ~ 5 日目に収集する。IFN - γ は、製造業者の推奨に従って ELISA (MABtech) によって測定される。

【0315】

代替的に、新たに単離された又は解凍されたP B M Cを、抗イヌC D 3 (B i o r a d) 及びC D 2 8 (e B i o s c i e n c e) 抗体の組み合わせでプレコーティングされた9 6 ウェルプレートに播種し、追加のイヌO X 4 0 L 三量体タンパク質又はイヌO X 4 0 L を発現するH E K 細胞、及びノ又は3 7 、5 % C O₂で異なる濃度で精製された抗O X 4 0 L 抗体とともに又はそれなしで培養する。次いで、サイトカイン定量のために、上清を3 ~ 5 日目に収集する。I F N - γ は、製造業者の推奨に従ってE L I S A (M A B t e c h) によって測定される。

【0316】

表6 及び7 は、抗イヌC D 3 (B i o r a d) 及びC D 2 8 (e B i o s c i e n c e) 抗体の組み合わせでプレコートされ、イヌO X 4 0 L (又は対照として5 0 0 0 の野生型H E K 細胞) を発現する5 0 0 0 H E K 細胞、及び6 6、6 . 6 又は0 . 6 6 n M で示される抗O X 4 0 L 抗体で培養された9 6 ウェルプレート (1 ウェル当たり1 ~ 2 × 1 0⁵ のP B M C) 中で3 日間培養されたP B M C から得られた生及び正規化I F N - γ レベルを示す。表6 は、上清中の計算されたI F N - γ レベルを示す。分泌I F N - γ のレベルは異なるP B M C ドナーの使用に起因して実験間で大きく異なるため、O X 4 0 L 及び抗O X 4 0 L 抗体を発現するH E K 細胞存在下、C D 3 - C D 2 8 で活性化されたP B M C を有するウェルにおける分泌I F N - γ のレベルを、同じ実験で、C D 3 - C D 2 8 で活性化されたP B M C を有するウェルにおける分泌I F N - γ レベル (0 %) 及び、O X 4 0 L を発現するH E K 細胞存在下、抗O X 4 0 L 抗体無しで、C D 3 - C D 2 8 で活性化されたP B M C を有するウェルにおける分泌I F N - γ レベル (1 0 0 %) で正規化した (表7) 。

【0317】

実施例8 : 抗O X 4 0 L 抗体候補の親和性判定

表面プラズモン共鳴 (S P R) による抗体親和性の判定

O X 4 0 L 抗体の親和性 (K_d) は、組換えイヌO X 4 0 L E C D - T N C c - H I S タンパク質 (配列番号8 1 1) を捕捉剤として使用して、S P R によって測定される (図5 B) 。

【0318】

H I S - P u r N i N T A 樹脂 (T h e r m o F i s h e r) を用いて、O X 4 0 L E C D - T N C c - H I S タンパク質をC H O 上清から精製する。手短に言えば、C H O 上清を、P D 1 0 脱塩カラム (C y t i v a) を使用して、1 0 m M イミダゾールを含有するP B S (p H 8 . 0) に緩衝液交換する。次いで、緩衝液交換上清を、H I S - P u r N i N T A 樹脂と回転して、4 で1 時間インキュベートする。樹脂を重力フィルターカラムに塗布し、1 0 m M イミダゾールを含有するP B S (p H 8 . 0) で3 回洗浄した後、5 0 0 m M イミダゾールを含有するP B S (p H 8 . 0) 2 . 5 m l で溶出し、P D 1 0 脱塩カラムを使用してP B S (p H 7 . 4) に緩衝液交換する。

【0319】

機能的親和性は、B i a k o r e 8 K (C y t i v a) を使用して判定され、要するに、精製されたO X 4 0 L E C D - T N C c - H I S タンパク質は、製造業者の推奨プロトコルを使用して、アミンカップリングによってC M 5 センサーチップ (C y t i v a) の表面に低密度で共有結合される。候補抗体をその後、専用ソフトウェア (B i a c o r e I n s i g h t E v a l u a t i o n S o f t w a r e) を使用して判定した濃度及び親和性の範囲でチップ表面を通過させる。曲線を、二価分析物結合モデルを使用して適合させた。結果を表8 にまとめている。

【0320】

実施例9 : 候補抗O X 4 0 L 抗体の安定性の判定

プロテインA 精製後、I g G 溶出緩衝液 (P i e r c e) を使用して抗O X 4 0 L 抗体を溶出し、1 M のT R I S p H 8 . 0 を使用して緩衝液酸性度を中和した。そのような緩衝液中で、又は酢酸ナトリウム緩衝液p H 5 . 5 (2 0 m M 酢酸ナトリウム1 0 0 m M N a C l p H 5 . 5) への緩衝液交換後に、候補の安定性を評価した。

【0321】

凝集体又は断片を形成する候補の傾向を、高速液体クロマトグラフィーサイズ排除クロマトグラフィー（HPLC-SEC）によって最初に評価した。手短に言えば、HPLC-SECクロマトグラフィー（カラム：BioResolve SEC mAb 200 A、2.5 μmカラム WATERS）を、イソクラティックな0.575 mL/分の流速を有する移動相としてPBSを使用するACQUITY H-class Bio（WATERS）を使用して実行した。10 μLの各試料を、上記のプロトコルを使用してH-SECに注入した。クロマトグラム上での手動統合によって各分子についてモノマー種及び面積（抗体濃度を示す）のパーセンテージを決定した（図9及び表9）。

【0322】

候補の安定性、断片化及び凝集傾向を、UNCLE（Unchained lab）を使用して、静的光散乱（SLS）及び動的光散乱（DLS）によって融解温度（ T_m ）、凝集温度（ T_{agg} ）及び初期直径を評価することによって更に評価した。手短に言えば、 $3 \times 9 \mu\text{L}$ の各試料をUniに充填した。個々の実験からのデータを分析し、外れ値を破棄し、残りのデータを平均化した。25～95 にわたって、0.3 /分のランプ速度で、120秒のインキュベーション期間で熱傾斜安定性測定を行ったが、開始及び終了時に、試料当たり10回のDLS測定を記録した。DLS測定値（サイズ分布及び多分散性）は、UNCLEソフトウェア（バージョン5.03）相関関数を用いて計算した。SLSの場合、散乱光の強度を266 nmで測定し、UNCLEソフトウェア（バージョン5.03）を使用して凝集温度（ T_{agg} ）を計算した。固有蛍光発光を473 nmで測定し、重心平均（BCM）を使用して、同じソフトウェアを使用して融解温度（ T_m ）を計算した。データを表9に要約し、PMX051及びPMX063を示すプロファイルの例を図10に示す。

【0323】

実施例10：配列分析及び候補クラスタリング。

所望の特性を有する既存の同定された候補を拡大するために、イヌOX40L免疫化に由来する対合B細胞受容体配列を検索した。クエリCDR3Hペプチドを与えて、同じ長さのCDR3Hを有するが、最大2つのアミノ酸変異を可能にする候補配列を検索した。PMX051及びPMX063をリード配列として使用し、26個の新規抗体（PMX086-PMX111）を同定する（表2）。

【0324】

続いて、78個の抗OX40L抗体を、V遺伝子対によって14個のファミリー群にサブグループ化した。

【0325】

実施例11 Fcバリエーション

Fcバリエーション構築

抗体産生のために、抗ヒトCD20抗体、リツキシマブ（US5,736,137を参照されたい）又はオフアツムマブ（Drugbank <https://go.drugbank.com/drugs/DB06650>で入手可能な配列）の可変領域に融合された選択されたイヌIgG定常領域を含むキメラ抗体をコードするためにDNA構築物を生成した。

【0326】

イヌIgG-B変異体バリエーション（Def1～9、配列番号722～730）は、部位特異的変異誘発によって生成された。具体的には、ヒトオフアツムマブ又はリツキシマブ可変領域及びイヌIgG-B変異体バリエーションを、Q5高忠実度DNAポリメラーゼを使用してPCR増幅し、NEBuilder HiFi DNA Assembly（New England Biolabs）を使用して、イヌIgGB WT又はDef1～9（配列番号721～730）のいずれかをコードする哺乳動物類発現ベクター上流配列に組みアッセンブルする。Ofa-VH-cIgGB WTオフアツムマブ配列は、配列番号731に示される。発現ベクターでは、重鎖及び抗生物質耐性遺伝子発現単位にDN

AトランスポゾンpiggyBac末端反転反復が隣接しており、piggyBacトランスポザーゼの存在下で宿主細胞への安定した組み込みを媒介している。重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクターを、piggyBacトランスポザーゼとともにCHO細胞などの好適な哺乳動物細胞株に共トランスフェクションして、安定した発現を得る。抗体産生のために、 3×10^6 個の選択されたCHO細胞を3mlの培養培地中に播種し、200rpmで振盪しながら32、5%のCO₂でインキュベーションする。4% HyClone Cell Boost 7aサプリメント+0.4% HyClone Cell Boost 7bサプリメント+1%グルコースを1、4、7、及び10日目に培地に添加する。培養上清を12日目に収集し、プロテインAチップを使用する表面プラズモン共鳴(Biacore 8K、Cytiva Life Sciences)を使用してIgG濃度を判定する。 10

【0327】

補体依存性細胞傷害(CDC)活性

CLBL1(University of Veterinary Medicine Vienna)又はCLC(Umeki S. et al J. Vet. Med. Sci., 75:467-474(2013)PubMed=23196801;DOI=10.1292/jvms.12-0448)などのイヌリンパ球腫瘍細胞株を、標的細胞として使用し得る。これらの細胞に、ヒトCD20タンパク質(配列番号732)をコードする発現構築物を安定的にトランスフェクトするか、又はヌクレオフェクトして、hCD20発現細胞を生成する。発現構築物は、抗体発現について上述したものと同一方法を使用して生成した。 20

【0328】

トランスフェクトされた細胞をピューロマイシン耐性について選択し、hCD20高(上位5%)細胞を、抗ヒトCD20抗体(クローン:2H7、BioLegend)を使用してhCD20発現を染色することによりFACS選別した。

【0329】

CDC活性を評価するために、トランスフェクトされていない(野生型)標的リンパ球又は同等のhCD20発現細胞を、細胞殺傷アッセイで使用し、96ウェルプレートのウェル当たり5000個の標的細胞を、上述の抗ヒトCD20イヌFcキメラ抗体と、イヌ補体温存血清(BioIVT)とともに、1:12の最終希釈で、37、5%CO₂で2時間インキュベートした。アッセイは、イヌ補体温存血清が補体の唯一の供給源となるように、熱不活性化血清を使用して作製したCLBL-1細胞用培地(RPMI+1%L-グルタミン+20%ウシ胎仔血清)を使用して設定した。 30

【0330】

次いで、アッセイプロトコルに従って、CellTitre-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assay(Promega)を使用して生細胞を定量した。このアッセイは、細胞生存率の指標として生細胞のATP含有量を使用する。CLARIOstar(BMG Labtech)上で発光を測定した。データをMARSSソフトウェア(BMG Labtech)を使用して分析し、残存する生細胞の数を使用して、Microsoft Excelを使用して抗体の存在下での殺傷パーセンテージを計算した。バックグラウンドシグナルを、1%tritonで処理した細胞の試料(生存細胞はなかった)から得て、各試験試料から得たシグナルから差し引いた。同一に処理されたが、抗体が省略された細胞の試料から、最大シグナル(0%殺傷)を得た。グラフを、Microsoft Excel又はGraphPad Prismでプロットした。例示的なCDCアッセイは、CLBL1細胞及びWT CLBL1細胞を発現するhCD20、並びにオフアツムマブ可変領域を有するIgGB WT又はDef変異型抗体の滴定を使用して実行された。抗体を、10µg/ml~0.0110µg/mlの範囲の連続1:3希釈で使用した。 40

【0331】

試験した全てのDef変異体(Def1、2、3、5、6、7、8、9)は、補体依存 50

性細胞傷害性によって、イヌ I g G B W T が h C D 2 0 C L B L 1 細胞を死滅させる能力を完全に無効化した（データは示さず）。

【 0 3 3 2 】

抗体依存性細胞傷害（A D C C）活性

M D C K I I 細胞（A T C C）などのイヌ細胞株に、上記のように、ヒト C D 2 0 タンパク質をコードする構築物及び蛍光タンパク質（すなわち、G F P）を発現する構築物を安定的にトランスフェクト又はヌクレオフェクトした。G F Pを発現する野生型 M D C K I I 細胞を対照として使用した。イヌ末梢血単核細胞（P B M C、E n v i g o）をエフェクター細胞の供給源として使用した。P B M Cを、F i c o l l - P a q u e p l u s（C y t i v a、G E 1 7 - 1 4 4 0 - 0 2）密度勾配遠心分離を使用して、ヘパリンナトリウム抗凝固剤を用いて、新たに採取した全血から単離した。手短に言えば、10 m lの血液をリン酸緩衝液生理食塩水（P B S）で1：1に希釈し、15 m lの F i c o l l - p a q u e p l u s の上に慎重に層化し、800 r c fで20'の間、ゆっくりと加速しながら遠心分離し、最後にブレーキをかけなかった。最上層及び相間ディスクをP B Sで希釈し、1300 r p mで10'の間遠心分離して、P B M Cをペレットに収集し、P B Sで2回洗浄して、F i c o l l の残留物を全て除去した。2回目の遠心分離後、P B M Cを、50 n g / m lの組換えイヌ I L - 2（R & D s y s t e m s）を補充した培地（P B M C培地 = R P M I + 10%熱不活性化ウシ胎仔血清 + 1%ペニシリン - ストレプトマイシン + 1%非必須アミノ酸 + 1%L - グルタミン + 1%ピルビン酸ナトリウム + 1%H E P E S）中で再懸濁し、37、5% C O₂で24時間インキュベーションした後、A D C Cアッセイで使用した。

【 0 3 3 3 】

D e f 変異型抗体のA D C C活性を評価するために、野生型又はh C D 2 0発現のM D C K I I 細胞（両方ともG F Pを発現する）を、エフェクターにおいて、標的比50：1又は100：1でP B M Cと共培養し、オフアツムマブ可変領域を有するI g G B W T抗体又はD e f 変異型抗体を、M D C K I I 培地（D M E M + 1%L - グルタミン + 10%ウシ胎仔血清）とP B M C培地の1：1混合液中に、37、5% C O₂で24時間滴定した。

【 0 3 3 4 】

ウェル当たりの生細胞の数に比例するG F Pシグナルを、24時間のインキュベーションの終了時にウェルに残存する生細胞の数の尺度として使用した。G F PシグナルをC L A R I O s t a r（B M G L a b t e c h）上で測定した。データをM A R S（B M G L a b t e c h）を使用して分析し、M i c r o s o f t E x c e lを使用して抗体の存在下での殺傷のパーセンテージを計算した。バックグラウンドシグナルを、1% t r i t o nで処理した細胞の試料（生存細胞はなかった）から得て、各試験試料から得たシグナルから差し引いた。同一に処理されたが、抗体が省略された細胞の試料から、最大シグナル（0%殺傷）を得た。グラフを、M i c r o s o f t E x c e l又はG r a p h P a d P r i s mでプロットした。

【 0 3 3 5 】

D e f 変異体2、3、及び7は、イヌ I g G B A D C C活性を低下させることが最良であり、最大10 μ g / m lでイヌ I g G B A D C C活性を著しく低下させた（データは示さず）。

【 0 3 3 6 】

実施例12 長期安定性及び熱安定性

プロテインA精製後、I g G溶出緩衝液（P i e r c e）を使用して抗O X 4 0 L抗体を溶出し、1 MのT R I S p H 8 . 0を使用して緩衝液酸性度を中和した。そのような緩衝液中で、又はp H 5 . 5の酢酸ナトリウム緩衝液又はグリシン緩衝液への緩衝液交換後に、候補の安定性を評価した。緩衝液交換後、候補抗体を5 m g / m lに濃縮してから、4又は37での分析又はインキュベーションを進めた。

【 0 3 3 7 】

長期安定性のために、候補抗体を4で最大4ヶ月間インキュベートした。熱安定性評価のために、候補抗体を最大28日間、37でインキュベートした。

【0338】

候補の安定性、変性及び凝集傾向を、UNCLE (Unchained Lab) を使用して、静的光散乱 (SLS) 及び動的光散乱 (DLS) によって融解温度 (Tm1)、凝集温度 (Tagg266 及び Tagg473) 及び初期直径を評価することによって更に評価した。手短に言えば、3 × 9 µL の各試料をUniに充填した。個々の実験からのデータを分析し、外れ値を破棄し、残りのデータを平均化した。25 ~ 95 にわたって、0.3 / 分のランプ速度で、120秒のインキュベーション期間で熱傾斜安定性測定を行ったが、開始及び終了時に、試料当たり10回のDLS測定を記録した。DLS測定値 (サイズ分布及び多分散性) は、UNCLEソフトウェア (バージョン5.03) 相関関数を用いて計算した。SLSの場合、散乱光の強度を266 nm又は473 nmで測定し、UNCLEソフトウェア (バージョン5.03) を使用して凝集温度 (それぞれ Tagg266 及び Tagg473) を計算するために使用した。固有蛍光発光を473 nmで測定し、重心平均 (BCM) を使用して、同じソフトウェアを使用して融解温度 (Tm) を計算した。PMX051、PMX063、PMX097、PMX098 及び PMX154 についての37における熱安定性に関するデータを図11及び12に示す。PMX097 及び PMX154 についての4での長期安定性に関するデータを表10に要約する。

10

【0339】

20

実施例13 薬物動態プロファイル

抗OX40L抗体の薬物動態プロファイルを決定するために、実験用ビーグル犬に、3.0 mg / kg の PMX097 又は PMX154 のいずれかを静脈内注射した。血液試料を、注射の前日及び2時間、6時間、24時間、48時間、4日、8日、15日、21日、29日、及び35日後に収集した。凝固後、血液を7000 gで5分間遠心分離して血清を分離し、次いで血清を-80で保存した。

【0340】

全ての時点の収集後、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) によって薬物動態プロファイルを決定した。簡潔に述べると、ELISAプレートを、HISタグ付き三量体OX40Lタンパク質 (PBS中0.2 µg / ml、配列番号811) で4で一晩コーティングした。次の日のプレートを、ブロッキング緩衝液 (0.05 % tween20 及び1 % ウシ血清アルブミン画分V (BSA) を含有するPBS) で2時間ブロッキングした後、0.05 % tween20 を含有するPBSで5回洗浄する。適用前に、血清をブロッキング緩衝液で2000分の1に希釈する。PMX097 又は PMX154 の連続希釈液 (2分の1希釈液) を、イヌ血清中で50 µg / mlの最高濃度から調製した。標準希釈液はまた、ELISAプレートに適用する前にブロッキング緩衝液で2000分の1に希釈した。血清及び標準を2時間インキュベートした後、プレートを5回洗浄し、ブロッキング緩衝液で100.000分の1に希釈したビオチン (Merck) とコンジュゲートした二次抗体抗イヌIgGで1時間インキュベートした。更に5回洗浄した後、プレートを、ブロッキング緩衝液中で5000分の1に希釈したストレプトアビジン-HRP (Biolegend) でインキュベートした後、TMB基質 (Pierce) を添加し、データ取得直前に0.2 Nの硫酸で反応を停止させる前に、再び洗浄する。プレートリーダー (CLARIOstar, BMGLabtech) を使用して、450 nm及び650 nmでの吸光度を定量化した。MARSSoftware (BMGLabtech) を使用してデータを分析した。4パラメータロジスティック曲線フィッティングアルゴリズムとしてプロットされた、PMX097 又は PMX154 の連続希釈から生成された標準曲線を使用して、血清中の試料の濃度をMARSSoftwareによって判定する。図13に示されるデータは、Prismを使用してプロットされ、半減期は、二相減衰曲線フィッティングを有する点をフィッティングして計算された。

30

40

【0341】

50

実施例 14 薬力学的プロファイル

インビボでT細胞活性化を抑制するPMX097及びPMX157の能力を、実験用ビーグル犬において評価した。T細胞活性化を誘導するために、イヌにキーホールリムベットヘモシアニン(KLH)を接種して免疫化した。手順のスケジュールを表11に示す。簡潔に述べると、20匹のイヌを、異なる処置レジメンを受けた5つの群に分けた(表11)。3mg/kg又は0.5mg/kgのPMX097又はPMX154、又はビヒクル対照の単回投与を、0日目に静脈内に注入した。抗体注射の翌日、全てのイヌは、第1のKLH注射を受けた。第2の、皮内、KLH注射を3週間後に実施し、その2日後、2つの全厚皮膚生検(パンチ生検)を収集した: 1つは、KLH注射部位で、1つは、対照として非注射領域で。

10

【0342】

血清調製のために、血液試料を、注射の前日及び2時間、6時間、24時間、48時間、4日、8日、15日、21日、29日、及び35日後に収集した。凝固後、血液を7000gで5分間遠心分離して、次いで凍結された血清を分離した。PBMCの単離については、抗体注射の前日、及び8日、15日、21日、29日、及び35日後に、ヘパリンナトリウムを含むチューブ中で全血を収集した。PBMCを、リンパ球分離培地(Corning)を使用して、採取の同じ日に全血から単離し、直後に凍結して、液体窒素中で長期保存した。手短に言えば、イヌの血液をリン酸緩衝液生理食塩水(PBS)で1:1に希釈し、リンパ球分離培地の上に慎重に層化し、800rcfで20'の間、ゆっくりと加速しながら、最後にブレーキをかけることなく遠心分離した。最上層及び相間ディスクをPBSで希釈し、400rcfで10'の間遠心分離してPBMCを収集した。ペレット化PBMCをPBSで2回洗浄して、リンパ球分離培地の残留物を全て除去する。2回目の遠心分離後、PBMCを、使用又は凍結する前に、培地(PBMC培地 = RPMI + 10%熱不活性化ウシ胎仔血清 + 1%ペニシリン - ストレプトマイシン + 1%非必須アミノ酸 + 1% L - グルタミン + 1%ピルビン酸ナトリウム + 1%HEPES)中に再懸濁し、冷凍培地(80%の熱不活性化FBS、20%のDMSO)で1対1で希釈した後、凍結する。

20

【0343】

インターフェロンガンマELISpotによるT細胞活性化の判定

KLH刺激に応答して活性化されたT細胞の数を、イヌIFN γ ELISpot flow kit ALPキット(Mabtech)を用いて、インターフェロンガンマ(IFN γ)酵素結合免疫吸着スポット(ELISpot)によって判定した。

30

【0344】

凍結したPBMCを解凍し、5%CO₂で37℃の加湿インキュベーター内で、低接着ポリプロピレンチューブ中のPBMC培地中で18時間~48時間培養することによって、染色細胞を除去するために休息させた。実験を設定する前日に、ウェル当たり15 μ lの35%エタノールを添加することによってELISpotプレート(Millipore)を活性化し、直ちに滅菌蒸留水で5回洗浄した。活性化後、プレートを、PBS中で15 μ g/mlに希釈した抗イヌIFN γ 抗体(MT13)で4℃で一晩インキュベートすることによってコーティングした。翌日、プレートをPBSで5回洗浄し、PBMC培地で少なくとも30分間ブロッキングした。50 μ lのPBMC培地を単独でブロッキングした後(刺激対照なしの場合)、又は100 μ g/mlでKLH(MERK)を含有した後(2回)、各ウェルに添加した。陽性対照として、20 μ g/ml(2回)のフィトヘマグルチニン-L(PHA)(sigma-Aldrich)を含有する50 μ lのPBMC培地を対応するウェルに添加した。

40

【0345】

ELISpotプレートに播種する前に、一次AO/PI設定で自動化CellDrop(DeNovix)セルカウンタを使用して、PBMCをカウントした。簡潔に述べると、PBMCを再懸濁し、10 μ lのPBMCを、10 μ lのアクリジンオレンジ/プロピジウムヨウ素(AO/PI)作業溶液と混合して、CellDrop自動セルカウンタ

50

にロードする前に、生細胞と死細胞とを区別した。死細胞及び残渣を除去するために遠心分離した後、P B M Cを1 m lのP B M C培地当たり 4.4×10^6 個の細胞で再懸濁し、50 μ lの細胞懸濁液を刺激物の上部のプレートに添加し、5 % C O₂で37 °Cの加湿インキュベーターで20時間インキュベートした。

【0346】

翌日、細胞を廃棄し、プレートをP B Sで5回洗浄した後、0.5 % F B Sを含むP B S中で0.5 μ g / m lに希釈した検出抗体 (M T 1 6 6 - ビオチン) で1時間インキュベートする。次いで、P B Sで更に5回洗浄した後、プレートを、0.5 % F B SでP B S中1000分の1に希釈したストレプトアビジン - A L Pで1時間インキュベートし、更にP B Sで5回洗浄してから、スポットが明らかになるまでB C I P / N B T + 基質 (M a b t e c h) を添加する。水洗いで反応を止めた後、プレートを空気乾燥させた。E L I S p o t カウンタ (I m m u n o s p o t) を使用してスポットを定量した。E L I S p o t カウンタ統合ソフトウェアを使用した品質管理後、P r i s mを使用してデータをプロットした。データは、図14に提示され、分析された全ての時点で、P M X 0 9 7及びP M X 1 5 4で処理したイヌにおけるK L H応答性循環T細胞の数の著しい減少を示す。これらのデータは、3.0 m g / m l及び0.5 m g / m lで投与された場合の両方において、インビボで最大35日間、T細胞活性化を抑制するP M X 0 9 7及びP M X 1 5 4の両方の能力を実証する。

10

【0347】

抗K L H I g M及びI g G血清力価の決定

20

B細胞活性化及び抗体分泌もまた、ヘルパーT細胞刺激に依存する。したがって、T細胞活性化の低下は、体液性応答の低減で翻訳されるべきである。K L H免疫化後のT細胞依存性抗体応答 (T C D A R) を低減するP M X 0 9 7及びP M X 1 5 4の能力を評価するために (K a w a i R . , A i d a T . e t a l , T h e J o u r n a l o f T o x i c o l o g i c a l S c i e n c e s , V o l . 3 8 , N o . 4 , 5 7 1 - 5 7 9 , 2 0 1 3 ; S a g h a r i M , G a l P , e t a l , C l i n i c a l P h a r m a c o l o g y & T h e r a p e u t i c s , V o l 1 1 1 , N 5 , M a y 2 0 2 2) 、抗K L H I g M及びI g G血清力価をE L I S Aによって定量した。

【0348】

30

E L I S Aプレートを、P B S中で1 μ g / m lに希釈したK L Hタンパク質で4 で一晩コーティングした。次の日、プレートを、ブロッキング緩衝液 (0.05 % t w e e n 2 0 及び1 % ウシ血清アルブミン画分V (B S A) を含有するP B S) で2時間ブロッキングした後、0.05 % t w e e n 2 0 を含有するP B Sで5回洗浄する。適用前の血清は、それぞれ、抗K L H I g M又はI g G検出のために、ブロッキング緩衝液中で6000分の1又は15000分の1に希釈される。血清及び標準を2時間インキュベートした後、プレートを5回洗浄し、二次抗体で1時間インキュベートした：ビオチンとコンジュゲートした抗イヌI g G (M e r c k) 又はブロッキング緩衝液中でそれぞれ5000分の1若しくは500分の1に希釈したヤギ抗イヌI g M。更に5回洗浄した後、プレートを、ブロッキング緩衝液中でそれぞれ5000分の1若しくは10000分の1に希釈したストレプトアビジン - H R P (B i o l e g e n d) 又は抗ヤギH R Pコンジュゲート抗体のいずれかでインキュベートし、次いで、T M B 基質 (P i e r c e) を添加し、データ取得直前に0.2 N 硫酸で反応を停止する前に再洗浄する。プレートリーダー (C L A R I O s t a r , B M B L a b t e c h) を使用して、450 nm及び650 nmでの吸光度を定量化した。M A R S ソフトウェア (B M G L a b t e c h) を使用してデータを分析した。規格が利用できないため、データは、450 nmでのブランク補正吸光度差 (A b s) から650 nmでのブランク補正A b sを差し引いたもの (図15 A 及びC) として、並びにビヒクル対照処置試料に対して正規化されたもの (図14 B 及びD) として提示される。図15に示されるデータを、P r i s mを使用してプロットし、P M X 0 9 7 及びP M X 1 5 4 の両方が、投与後最大98日間、抗K L H I g M及びI

40

50

g G 血清力価の両方を低減させる能力を示す。

【0349】

皮膚の局所炎症に対する PMX097 及び PMX154 の効果。

皮膚における局所炎症を低減する PMX097 及び PMX154 の能力を評価するために、第2のKLH免疫化を皮内投与した。これにより、皮膚生検の収集及び注射部位の組織学的分析が可能になった。対照として、各イヌはまた、非注射部位から皮膚生検を産生した。皮膚生検を10%正常な緩衝ホルマリン中で一晚固定し、次いで翌日70%エタノール中に移動した。エタノール95%、次いでエタノールアブソリュート中でそれぞれ1時間インキュベートすることによって完全に脱水した後、生検をキシレン中に移動させ、次いでパラフィン中に埋め込み、その後5µmの厚さの切片に切断した。次いで、皮膚切片をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、広視野顕微鏡(Nikon)を使用して撮像した。図16は、PMX097及びPMX154で処置したイヌのKLH注射部位付近の皮下脂肪における免疫浸潤の重度の減少を示す代表的な画像を示す。

10

【0350】

表現型の客観的評価を得るために、次に、ヘマトキシリン及びエオシン染色スライドを組織病理学的評価に提出した。顕微鏡的变化は、0 = 有意な変化なし、1 = 最小、2 = 軽度、3 = 中等度、及び4 = マークされる、という標準的なグレーディングシステムを利用して、重症度に関してグレーディングした。International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic (INHAND) Criteria 基準が評価の基礎として使用されている - <https://www.toxpath.org/inhand.asp>。全ての組織切片は、表皮及び真皮の一部を含んでいたが、より深い皮下脂肪組織及び筋肉層が可変的に存在する。皮下脂肪組織又は筋肉層が組織切片に存在しなかった場合、それらの層に関連する所見を分析から除外し、表中の「-」記号で表した。数値的な等級の使用は、群内及び群間の組織変化の有病率及び重症度を評価するために使用することができる総スコア病変スコアを計算するメカニズムを可能にする。組織病理学的分析の結果を表12及び13に要約する。

20

【0351】

3.0mg/kg 及び 0.5mg/kg の両方での PMX097 及び PMX154 による処置は、KLH注射領域における免疫浸潤の重症度を低減した。

30

【0352】

実施例15 実験用ビーグル犬における PMX097 及び PMX154 の安全性プロファイル。

【0353】

PMX097 及び PMX154 の安全性プロファイルを、2つの化合物を3.0mg/kg 又は 0.5mg/kg のいずれかで静脈内注射した後、実験用ビーグル犬において評価した(表11)。抗体注入中及び注入後に、イヌを定期的にモニタリングした。動物の健康に対する PMX097 及び PMX154 の効果を判定するために、抗体注入の直前(出血前)、24時間後及び15日後の3つの時点で、各イヌに対して全血化学及び血液細胞数の計測を実施した。

40

【0354】

定期的なモニタリングでは異常は認められなかった。全ての群の全ての動物は、投与を良好に忍容し、研究の全期間にわたって目に見える副作用を示さなかった。血液細胞数及び生化学的パラメータは、全ての時点でほとんどが範囲内であり、全ての処置群において毒性の徴候はなかった。

表2の配列「PMX」と称される抗体及び抗体断片の全ての配列に続いて番号があり、以下に示されるものは、本発明の範囲内である。

【表 2】

配列番号	説明	配列
1	野生型イヌOX40Lアミノ酸	MEGVQPLDQNVGNTPGRRFQKNKVLLVAAIIQGLGLLL CFTYICLHFYASQVPPQYPPIQSIRVQFTRCENEKGCITS PSKDETMKVQDNSIIINCDFYLIJSLKGYFSEELSLSLYYR KGRGPLFSLSKVTSVDSIGVAYLAFKDKVYFNVTTTHSTS YKDIQVNGGELJLIHQNPGGFCAY
2	野生型イヌOX40L核酸	ATGGAAGGGGTCCAACCCCTGGACCAGAATGTGGG AAACACACCAGGGCGAAGATTCCAGAAGAACAAGGT ATTGCTGGTGGCAGCCATAATTCAGGGGCTGGGTCT GCTCCTGTGTTTCACCTACATCTGCCTGCACTTCTA TGCTTCTCAGGTGCCGCCTCAGTATCCTCCAATTCA AAGTATCAGAGTACAATTTACCAGGTGTGAGAATGA GAAAGGTTGCATCATCACATCCCCAAGCAAGGATGA AACTATGAAGGTGCAAGACAACCTCAATCATCATTA CTGTGATGGGTTTTATCTCATCTCCCTGAAGGGTTA CTTCTCTGAGGAGCTCAGCCTCAGCCTTTATTACCG AAAGGGTCGGGGACCCCTCTTCTCTCTGAGCAAGGT CACATCTGTTGACTCCATTGGAGTGGCCTATCTGGC TTTCAAGGACAAAGTCTACTTTAATGTGACCACTCA CAGTACCTCCTACAAAGACATCCAGGTGAATGGTGG GGAATTGATTCTCATTCATCAAAATCCTGGTGGCTT CTGTGCCTACTGA
3	イヌOX40スプライスショートバリエーション核酸	ATGAGGATGTTTCGTGGAGTCCCTGCGGCTCAGCGGT CCTCACTCAGCCCTCCTGCTCCTGGGGCTTGTGCTG GGTGCCGTAGCTGAGCACAACCTGTTTCGGGAACACC TACCCCAAAGACGGCAAGTGTGCAATGACTGCCCA CCAGGTATGGAATGGAGAGCCGCTGCAGTAGGAGC CATGACACCAAATGTCATCAGTGTCCATCTGGCTTC TACAATGAGGCTACAAATTACGAACCCTGCAAGCCC TGCACTCAGTGCAATCAGAGAAGTGGGAGTGAACCC AAGAGGAGATGCACACCCACGCAGGACACCATCTG CAGCTGTAAGCCAGGCACAGAGCCCCGGGACGGCT ACAAGCGTGGAGTCGACTGTGCCCCATGCCACCC GGACACTTCTCCCCAGGGGATGACCAGGCCTGCAA GCCCTGGACCAACTGTACCTGATGggAAGGCGTACA ATGCAGCCGGCCAGCAAGAGCTCAGACGCTGTCTGT GAGGACAGGAGCCTCCCCGCCACACTGCCATGGGA GACCCAGAGCCCCCTGACCCGGCCCCCTACCCCTC AGCCCACTATGGCCTGGCCAGGACCTCGCAGGGG CCCTTCACACCCCCCTACGGAGCCCCCAGGGGTGG AAATAGCTTCCGGACCCCCATCCAAGAGGAGCATGC TGACGCCAACTCCACCCTGGCCAAGATCTGA

10

20

30

40

4	イヌOX40スプライ スショートバリアン トアミノ酸	MRMFVESLRLSGPHSALLLLGLVLGAVAEHNCFGNTYP KD GKCCND CPPGYGMESRCSRSHDTKCHQCPSGFYNE ATNYEPCKPCTQCNQRSGSEPKRRCTPTQDTICSCCKPG TEPRDGYKRGVDCAPCPPGHFSPGDDQACKPWTNCTL MGRRTMQPASKSSDAVCEDRSLPATLPWETQSPLTRPPT PQPTMAWPRTSQGPFTPPTEPPRGNSFRTPIQEEHADA NSTLAKI
5	イヌOX40スプライ スロングバリアント 核酸	ATGAGGATGTTCTGTGGAGTCCCTGCGGCTCAGCGGT CCTCACTCAGCCCTCCTGCTCCTGGGGCTTGTGCTG GGTGCCGTAGCTGAGCACAACTGTTTCGGGAACACC TACCCCAAAGACGGCAAGTGCTGCAATGACTGCCCA CCAGGTTATGGAATGGAGAGCCGCTGCAGTAGGAGC CATGACACCAAATGTCATCAGTGTCCATCTGGCTTC TACAATGAGGCTACAAATTACGAACCCTGCAAGCCC TGCACTCAGTGCAATCAGAGAAGTGGGAGTGAACCC AAGAGGAGATGCACACCCACGCAGGACACCATCTG CAGCTGTAAGCCAGGCACAGAGCCCCGGGACGGCT ACAAGCGTGGAGTCGACTGTGCCCCATGCCACCCC GGACACTTCTCCCCAGGGGATGACCAGGCCTGCAA GCCCTGGACCAACTGTACCTTGATGggAAGGCGTACA ATGCAGCCGGCCAGCAAGAGCTCAGACGCTGTCTGT GAGGACAGGAGCCTCCCCGCCACACTGCCATGGGA GACCCAGAGCCCCCTGACCCGGCCCCCTACCCCTC AGCCCACTATGGCCTGGCCCAGGACCTCGCAGGGG CCCTTCACACCCCCCTACGGAGCCCCCAGGGGCCC CCAGCTGGCTGCTGTCCTGGGCTTGGGCCTAGGCTT GCTGGCCCCCGTGGCAGCCGCACTGGCCTTGCTCC TGCACCACAGAGCCTGGCGGCTGCCCCCGGTGGA AATAGCTTCCGGACCCCCATCCAAGAGGAGCATGCT GACGCCAACTCCACCCTGGCCAAGATCTGA
6	イヌOX40スプライ スロングバリアント アミノ酸	MRMFVESLRLSGPHSALLLLGLVLGAVAEHNCFGNTYP KD GKCCND CPPGYGMESRCSRSHDTKCHQCPSGFYNE ATNYEPCKPCTQCNQRSGSEPKRRCTPTQDTICSCCKPG TEPRDGYKRGVDCAPCPPGHFSPGDDQACKPWTNCTL MGRRTMQPASKSSDAVCEDRSLPATLPWETQSPLTRPPT PQPTMAWPRTSQGPFTPPTEPPRGQLAAVLGLGLGLL APVAAALALLLHHRAWRLPPGGNSFRTPIQEEHADANST LAKI
7	OX40フォワードプ ライマー	GGCAGAGATGAGGATGTTCTG
8	OX40リバースプラ イマー	CACTGGCTGCTCAGATCTTGG
9	OX40Lフォワード	GCCACAGTTTTTCATCTCCCT
10	OX40Lリバース	GCTTGGCTTAGGTGCAGC

10

20

30

40

50

11	PMX025重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACCACATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACGCTGGTGAATTAGCACAACT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAATATATTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGGACATATTTGGATACGTCCCTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
12	PMX025重鎖可変領域アミノ酸配列	EVHLLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINAGEISTNYADAVKGRFTISRDNKN ILYLQMNSLRAEDTAVYYCASGHIWIRPFDYWGQGTLLV TSS
13	PMX025軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGG AGACAGCATTTGGAAGGAAAAGAGTTAACTGGTACCA GCAGAAGTTGGGCCAGGTCCCTGTACTAATTATTTA TGATGATGACAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACAGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGAATATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTAATAA TTGGGTATTTCGGTGAGGGGACCCAGCTGACCGTCCT CG
14	PMX025軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDSIGRKRVNWWYQQKL GQVPVLIYDDDSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEAEYYCQVWDSSNNWVFGEQTQLTVL
15	PMX025重鎖CDR1	GFTFSSY
16	PMX025重鎖CDR2	NAGEIS
17	PMX025重鎖CDR3	CASGHIWIRPFYW
18	PMX025軽鎖CDR1	EGDSIGRKRVN
19	PMX025軽鎖CDR2	DDDSRPS
20	PMX025軽鎖CDR3	CQVWDSSNNWVF
21	PMX026重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACCACATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACGCTGGTGAATTAGCACAACT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAATATATTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGGACATATTTGGATACGTCCCTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G

10

20

30

40

50

22	PMX026重鎖可変領域アミノ酸配列	EVHLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINAGEISTNYADAVKGRFTISRDNANKN ILYLQMNSLRAEDTAVYYCASGHIWIRPFDYWGQGTLVT VSS
23	PMX026軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGG AGACAGCATTGGAAGGAAAAGAGTTAACTGGTACCA GCAGAAGTTGGGCCAGGTCCCTGTACTAATTATTTA TGATGATGACAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACAGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGAATATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTAATAA TTGGGTATTCGGTGAGGGGACCCAGCTGACCGTCCT CG
24	PMX026軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDSIGRKRVNWWYQQKL GQVPVLIYDDSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEAEYYCQVWDSSNNWVFGEQTQLTVL
25	PMX026重鎖CDR1	GFTFSSY
26	PMX026重鎖CDR2	NAGEIS
27	PMX026重鎖CDR3	CASGHIWIRPFDYW
28	PMX026軽鎖CDR1	EGDSIGRKRVN
29	PMX026軽鎖CDR2	DDDSRPS
30	PMX026軽鎖CDR3	CQVWDSSNNWVF
31	PMX027重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTACCTACCACATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTTCAGTGGG TCGCATTCATTAACGCTGGTGAAATTAGCACAACT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAATATATTCTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGACTGGACATATTTGGATACGTCCCTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
32	PMX027重鎖可変領域アミノ酸配列	EVHLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSTYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINAGEISTNYADAVKGRFTISRDNANKN IFYLQMNSLRAEDTAVYYCATGHIWIRPFDYWGQGTLV TVSS

10

20

30

40

50

33	PMX027軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTACTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCCGATCACCTGTGAGGG AAACAGCATTGGAAGGAAAAGAGTTAACTGGTACCA GCAGAAGTTGGGCCAGGTCCCTGTACTAATTATTTA TGATGATGACAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACAGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGAATATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTAATAA TTGGGTATTCGGTGAGGGGACCCAGCTGACCGTCCT CG
34	PMX027軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSMSVTLRQTARITCEGNSIGRKRVNWWYQQKL GQVPVLIYDDDSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEAEYYCQVWDSSNNWVFGEGTQLTVL
35	PMX027重鎖CDR1	GFTFSTY
36	PMX027重鎖CDR2	NAGEIS
37	PMX027重鎖CDR3	CATGHIWIRPFDYW
38	PMX027軽鎖CDR1	EGNSIGRKRVN
39	PMX027軽鎖CDR2	DDDSRPS
40	PMX027軽鎖CDR3	CQVWDSSNNWVF
41	PMX028重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGATGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTGACTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTTCAGTGGG TCGCATACATTACCAGTGGTGGAAAGTAGCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTATT GTGCGAGTGATCTAGTTCTAGTAGTTGGCGGGGGGG TCTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
42	PMX028重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQMVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSDYHMSWVR QAPGKGLQWVAYITSGGSSTSYADAVKGRFTISRDNANK TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDLVLVVGGGVYWGQGT LVTVSS
43	PMX028軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAACTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGTAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCC TGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAAG GCGGTATTCGGTGAAGGGACCCAGCTGACCGTCCT CG

10

20

30

40

50

44	PMX028軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQWIQQNP GQAPVVIIYKDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVGDSGTKAVFGEGTQLTVL
45	PMX028重鎖CDR1	GFTFSDY
46	PMX028重鎖CDR2	TSGGSS
47	PMX028重鎖CDR3	CASDLVLVVGGGVYW
48	PMX028軽鎖CDR1	GGDSIGSKYVQ
49	PMX028軽鎖CDR2	KDSNRPT
50	PMX028軽鎖CDR3	CQVGDSGTKAVF
51	PMX029重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTTCCTACCACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTAACACTGGTGGAAAGTCGCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGTTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAATAACTACTGGGATAATTTTGACTCCTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
52	PMX029重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNVWR QAPGKGLQWVAYINTGGSRTSYADAVKGRFTISRDNAL NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANNYWDNFDSWGQGT LVTVSS
53	PMX029軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGTAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCCT GACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTG ACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAAGG CTAGTGTGTTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCC TCG
54	PMX029軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQWIQQNP GQAPVVIIYKDTNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVGDSGTKASVFGGGTHLTVL
55	PMX029重鎖CDR1	GFTFSSY
56	PMX029重鎖CDR2	NTGGSR
57	PMX029重鎖CDR3	CANNYWDNFDSW
58	PMX029軽鎖CDR1	GGDSIGSKYVQ
59	PMX029軽鎖CDR2	KDTNRPT
60	PMX029軽鎖CDR3	CQVGDSGTKASVF

10

20

30

40

50

61	PMX030重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAACTACCACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTTCAGTGGG TCGCATACGTTGTCAGTGGTGGAACTACCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAAGGGGACTAGTAGTTGGGGGGTTCCTATGG ACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTCCT CAG
62	PMX030重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMNVWR QAPGKGLQWVAYVVS GGSTTSYADAVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTSSWGVPMDYWGHT SLFVSS
63	PMX030軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTAGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTAG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
64	PMX030軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIRSKNVYQQKL GQAPVLIYDDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTSVF GGGTHLTVL
65	PMX030重鎖CDR1	GFTFSNY
66	PMX030重鎖CDR2	VSGGST
67	PMX030重鎖CDR3	CAKGTSSWGVPMDYW
68	PMX030軽鎖CDR1	GGDSIRSKNVY
69	PMX030軽鎖CDR2	DDSSRPS
70	PMX030軽鎖CDR3	CQVWDSSTSVF
71	PMX031重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAACTACCACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTTCAGTGGG TCGCATACGTTGTCAGTGGTGGAACTACCACGACCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACACTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAAGGGGACTAGTACTTGGGGGGTTCCTATGG ACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTCCT CAG

10

20

30

40

50

72	PMX031重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMNVWR QAPGKGLQWVAYVVS GGT T T T Y A D A V K G R F T I S R D N A K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G T S T W G V P M D Y W G H G T S L F V S S
73	PMX031軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTAGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA GAAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAAC TCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTAG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
74	PMX031軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVL T Q L P S V S V T L R Q T A R I T C G G D S I R S K N V Y W Y Q K K L G Q A P V L I I Y D D S S R P S G I P E R F S G A N S G N T A T L T I S G A L A E D E A D Y Y C Q V W D S S T S V F G G G T H L T V L
75	PMX031重鎖CDR1	GFTFSNY
76	PMX031重鎖CDR2	VSGGTT
77	PMX031重鎖CDR3	CAKGTSTWGVPMDYW
78	PMX031軽鎖CDR1	GGDSIRSKNVY
79	PMX031軽鎖CDR2	DDSSRPS
80	PMX031軽鎖CDR3	CQVWDSSTSVF
81	PMX032重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAGCAGTTATCACATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGG GTCGCATACATTACAGTGGTGGAAGAACCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCC AGAGACAACGCCAAGAACACGTTGTATCTTCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTGCGAGTGATCTGGTTCTAATATTAGGGGGGGCT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAG
82	PMX032重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAYITSGGR T T S Y A D A V K G R F I I S R D N A K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A S D L V L I L G G A D Y W G Q G T L V T V S S

10

20

30

40

50

83	PMX032軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGGAGACGGCCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGGAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCCT GACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTG ACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTTCTAAGG CTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCTC G
84	PMX032軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWQQNP GQAPVVIYKDNRRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVGDSGSKAVFGGGTHLTVL
85	PMX032重鎖CDR1	GFTFSSY
86	PMX032重鎖CDR2	TSGGRT
87	PMX032重鎖CDR3	CASDLVLILGGADYW
88	PMX032軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
89	PMX032軽鎖CDR2	KDNNRPT
90	PMX032軽鎖CDR3	CQVGDSGSKAVF
91	PMX033重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTACCAGTGGTGGGAAGAACCAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGTTGTATCTTCAGATGA AAAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGATCTGGTTCAGTATTAGGGGGGGCTG AGTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCT CAG
92	PMX033重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAYITSGGRTTSYADAVKGRFTISRDNAL NTLYLQMKSLRAEDTAVYYCASDLVLVLGGAIEYWGQG TLVTVSS
93	PMX033軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGGAGACGGCCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGGAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTCGTGATTATCTA TAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCC TGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTTCTAAG GCTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCT CG

10

20

30

40

50

94	PMX033軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIIQQNP GQAPVVIIYKDSNRPTGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAE DEADYYCQVGDSGSKAVFGGGTHLTVL
95	PMX033重鎖CDR1	GFTFSSY
96	PMX033重鎖CDR2	TSGGRT
97	PMX033重鎖CDR3	CASDLVLLVGGAEYW
98	PMX033軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
99	PMX033軽鎖CDR2	KDSNRPT
100	PMX033軽鎖CDR3	CQVGDSGSKAVF
101	PMX034重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAATTATCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTGTCAGTGGTGGAAAGTAGCACAACT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA CCAGCCTACGAGCCGAGGATACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGATCTGGTTCTACTAGTAGGGGGGGCTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
102	PMX034重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMSWVR QAPGKGLQWVAYIVSGGSSTTYADAVKGRFTISRDNAL NTLYLQMTSLRAEDTAVYYCASDLVLLVGGADYWGQG TLVTVSS
103	PMX034軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGTAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCC TGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAAG GCTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCT CG
104	PMX034軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQWIIQQNP GQAPVVIIYKDSNRPTGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAE DEADYYCQVGDSGSKAVFGGGTHLTVL
105	PMX034重鎖CDR1	GFTFSNY
106	PMX034重鎖CDR2	VSGGSS
107	PMX034重鎖CDR3	CASDLVLLVGGADYW
108	PMX034軽鎖CDR1	GGDSIGSKYVQ
109	PMX034軽鎖CDR2	KDSNRPT
110	PMX034軽鎖CDR3	CQVGDSGSKAVF

10

20

30

40

50

111	PMX035重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAGTAACTTCGAAATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGG GTCGCAAGGATTTATAAGAGTGGAAGTACCACATAC CATTCAGAACGTGTAAAGGGCCGATTACCATCTCC AAAGACAGCGCCACGAACATGGCGTTTCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTAC TGTACGAGTGCTAGTTCTACTGGTTGGCGTTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
112	PMX035重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNFEMYWVR QAPGKGLEWVARIYKSGSTTYHSERVKGRFTISKDSATN MAFLQMNSLRAEDTAVYYCTSASTGWRFDYWGGQTL VTVSS
113	PMX035軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGTTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGAAAAAATGTTTGCTGGTTCCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TGATGATAACAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGGT ATATTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCTCTCG
114	PMX035軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGRKNVCWFQQKL GQAPVLIYDDNSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTGIFGGGTHLTVL
115	PMX035重鎖CDR1	GFTFSNF
116	PMX035重鎖CDR2	YKSGST
117	PMX035重鎖CDR3	CTSASTGWRFDYW
118	PMX035軽鎖CDR1	GGDSIGRKNVC
119	PMX035軽鎖CDR2	DDNSRPS
120	PMX035軽鎖CDR3	CQVWDSSTGIF
121	PMX036重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTACCAAGTGGTGAAGAACCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGATCTGGTTCTAGTATTAGGGGGGGCTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCT CAG

10

20

30

40

50

122	PMX036重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAYITSGGRTTSYADAVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDLVLVLGGADYWGQ TLVTVSS
123	PMX036軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGGAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCT GACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTG ACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAAGG CTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCTC G
124	PMX036軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIQQNP GQAPVVIYKDTNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVGDSGTKAVFGGGTHLTVL
125	PMX036重鎖CDR1	GFTFSSY
126	PMX036重鎖CDR2	TSGGRT
127	PMX036重鎖CDR3	CASDLVLVLGGADYW
128	PMX036軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
129	PMX036軽鎖CDR2	KDTNRPT
130	PMX036軽鎖CDR3	CQVGDSGTKAVF
131	PMX037重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAGTAACTACGAAATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTGGAGTGG GTCGCAAGGTTTATGAGAGTGGAAGTACCACATAC TCTGCAGAAGCTGTTCCGGGCCGATTCACCATCTCC AGAGACAACGCCAAGAACATGGCCTATCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTAC TGTGCGAGTGCTAGTTCTAGTTCTTGGCGTTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
132	PMX037重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLLESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYEMYWVR QAPGKGLEWVARFYESGSTTYSAEAVPGRFTISRDN MAYLQMNSLRAEDTAVYYCASASSSSWRFDYWGQGL VTVSS

10

20

30

40

50

133	PMX037軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGGGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTTCCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TGATGATCGCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
134	PMX037軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSVTLGQTARITCGGDSIGSKNVYWFQQKL GQAPVLIYDDRSRPSGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTGVFGGGTHLTVL
135	PMX037重鎖CDR1	GFTFSNY
136	PMX037重鎖CDR2	YESGST
137	PMX037重鎖CDR3	CASASSSWRFDYW
138	PMX037軽鎖CDR1	GGDSIGSKNVY
139	PMX037軽鎖CDR2	DDRSRPS
140	PMX037軽鎖CDR3	CQVWDSSTGVF
141	PMX038重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTACCAGTGGTGGGAAGACCAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGTTGTATCTTCAGATGA AAAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGGGATCTGGTTCTAGTATTAGGGGGGGCTG AGTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
142	PMX038重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAYITSGGRITTSYADAVKGRFTISRDNAL NTLYLQMKSLRAEDTAVYYCARDLVLVLGGAEYWGQG TLVTVSS
143	PMX038軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGGAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTCGTGATTATCTA TAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCC TGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTTCTAAG GCTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCT CG

10

20

30

40

50

144	PMX038軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIQQNP GQAPVVIIYKDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVGDSGSKAVFGGGTHLTVL
145	PMX038重鎖CDR1	GFTFSSY
146	PMX038重鎖CDR2	TSGGRT
147	PMX038重鎖CDR3	CARDLVLVLGGAEYW
148	PMX038軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
149	PMX038軽鎖CDR2	KDSNRPT
150	PMX038軽鎖CDR3	CQVGDSGSKAVF
151	PMX039重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGGCTTCACCTTCATTACCAACGACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTACCAATGATGGAAGGTACACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTTTATTACT GTGCGAAGCATAGTAGCAACTACTACAGGGGGAGGT TTGGTATGGACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTCT TCGTGTCCTCAG
152	PMX039重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTITNDMSWVR QAPGKGLQWVAYITNDGRYTSYTDVKGRTISRDNAL NTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKHSSNYYRGRFGMDYW GHGTSLVFSS
153	PMX039軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATAGCACCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAGT GTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
154	PMX039軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVLIIYYDSTRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSASVFGGGTHLTVL
155	PMX039重鎖CDR1	GFTFITN
156	PMX039重鎖CDR2	TNDGRY
157	PMX039重鎖CDR3	CAKHSSNYYRGRFGMDYW
158	PMX039軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
159	PMX039軽鎖CDR2	YDSTRPT
160	PMX039軽鎖CDR3	CQVWDSSASVF

10

20

30

40

50

161	PMX040重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAGTAACCTCGAAATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGG GTCGCAAGGATTTATGAGAGTGGAACCTACCACATAC CATGCAGAAGGTGTAAAGGGCCGATTCACCATTTC AAAGACAACGTCAAGAACATGGCGTATCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTAC TGTACGAGTGCTAGTTCTAGTAGTTGGCGTTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
162	PMX040重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNFEMYWVR QAPGKGLEWVARIYESGTTTYHAEGVKGRFTISKDNVK NMAYLQMNSLRAEDTAVYYCTSSSSSWRFDYWGQGT LVTVSS
163	PMX040軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCCTGAGGCAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGAAAAAATGTTTGCTGGTTCCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTATACTGATTATCTA TGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGG TATATTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
164	PMX040軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGRKNVCWFQQKL GQAPILIIYDDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAED EADYYCQVWDSSTGIFGGGTHLTVL
165	PMX040重鎖CDR1	GFTFSNF
166	PMX040重鎖CDR2	YESGTT
167	PMX040重鎖CDR3	CTSASSSSWRFDYW
168	PMX040軽鎖CDR1	GGDSIGRKNVC
169	PMX040軽鎖CDR2	DDSSRPS
170	PMX040軽鎖CDR3	CQVWDSSTGIF
171	PMX041重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTG AAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTC TCTGGCTTCACCTTCACTACTAACGACATGAGCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGT CGCATACATTACAGTGATGGAAGGATCACAACCTTA CACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAA CAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTGTATTATTG TGCGAAACATAGTAGTAACTGGTCCAGGGGGAGGTT TGGTTTGGACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTCTT CGTGTCCCTCAG

10

20

30

40

50

172	PMX041重鎖可変領域アミノ酸配列	EVHLLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVS GFTFTTNDMSWVR QAPGKGLQWVAYITSDGRITTYTDAVKGRFTISRDNKN TLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKHSSNWSRGRFGLDYWG HGTSLVFVSS
173	PMX041軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTGCTAGT GTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
174	PMX041軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVLIYYDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDNSASVFGGGTHLTVL
175	PMX041重鎖CDR1	GFTFTTN
176	PMX041重鎖CDR2	TSDGRI
177	PMX041重鎖CDR3	CAKHSSNWSRGRFGLDYW
178	PMX041軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
179	PMX041軽鎖CDR2	YDSSRPT
180	PMX041軽鎖CDR3	CQVWDNSASVF
181	PMX042重鎖可変領域核酸配列	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTCGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTACCAGTGGTGGAAAGTACCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGG ACAGCCTGAGAGCCGACGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGATCTGGTTCTGCTATTAGGGGGGGCTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
182	PMX042重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAYITSGGSTTSYADAVKGRFTISRDNKN NTLYLQMDSL RADDTAVYYCASDLVLLLGADYWGQG TLVTVSS

10

20

30

40

50

183	PMX042軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGGAGACGGCCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTTGGAAGGAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGCATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATTACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCCCT GACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTG ACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAAGG CTGTGTTGCGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCTC G
184	PMX042軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIQQHP GQAPVVIYKDYNRPTGIPERFSGANSNGNTATLTISGALA EDEADYYCQVGDSGTKAVFGGGTHLTVL
185	PMX042重鎖CDR1	GFTFSSY
186	PMX042重鎖CDR2	TSGGST
187	PMX042重鎖CDR3	CASDLVLLLGADYW
188	PMX042軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
189	PMX042軽鎖CDR2	KDYNRPT
190	PMX042軽鎖CDR3	CQVGDSGTKAVF
191	PMX043重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGGCTTCACCTTCAGTAGCTACGACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATCACCAATGACGGAAGGTACACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCATCTATTACT GTGCGAAGCATGGTAGCAGCTGGTCCAGGGGGAGA TTTGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGCACCTCACTC TTCGTGTCTCTCAG
192	PMX043重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSIGFTFSSYDMSWVR QAPGKGLQWVAYITNDGRYTSYTDVAKGRFTISRDNAL NTLYLQMNSLRTEDTAIYYCAKHGSSWSRGRFAMDYWG QGTSLVFSS
193	PMX043軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAACCAGCCGGCCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTTGGAATAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCCTGTCTTGATTATCTT TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAATGCTAGT GTGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG

10

20

30

40

50

194	PMX043軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTNLNQA HITCGGDSIGTKSVHWYQQK LGQAPVLIIFYDSSRPTGIPERFSGANS GNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSNASVF GGGGTHLTVL
195	PMX043重鎖CDR1	GFTFSSY
196	PMX043重鎖CDR2	TNDGRY
197	PMX043重鎖CDR3	CAKHGSSWSRGRFAMDYW
198	PMX043軽鎖CDR1	GGDSIGTKSVH
199	PMX043軽鎖CDR2	YDSSRPT
200	PMX043軽鎖CDR3	CQVWDSNASVF
201	PMX044重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCCCTGT GAAACCTGAGGGGTCCCAGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGGCTTCACCTTCAGTAGCTACGACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTACCAGTGATGGAAGGAGCACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATGCCAGGAACACGCTGTTTCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTGTATTACT GTGCGAGGCATAGTAGCAGCTGGTCCAGGGGGAGG TTTGGTATGGACTACTGGGGCCATGGCACCTCGCTC TTCGTGTCCTCAG
202	PMX044重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDPVKPEGSQRLSCVVS GFTFSSYDMSWVR QAPGKGLQWVAYITSDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNARN TLFLQMNSLRTEDTAVYYCARHSSSWSRGRFGMDYWG HGTSLVFVSS
203	PMX044軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTGGT GTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
204	PMX044軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTLKQA HITCGGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVLIIFYDSSRPTGIPERFSGANS GNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSAGVF GGGGTHLTVL
205	PMX044重鎖CDR1	GFTFSSY
206	PMX044重鎖CDR2	TSDGRS
207	PMX044重鎖CDR3	CARHSSSWSRGRFGMDYW
208	PMX044軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
209	PMX044軽鎖CDR2	YDSSRPT
210	PMX044軽鎖CDR3	CQVWDSSAGVF

10

20

30

40

50

211	PMX045重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATCACATGACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTACCAGTGGTGGAAATTACCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA GCAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCATGTATTACT GTGCGAGGGATCTGGTTCTACTATTAGGGGGGGCTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
212	PMX045重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMTWVR QAPGKGLQWVAYITSGGITTSYADAVKGRFTISRDNKN TLYLQMSSLRAEDTAMYYCARDLVLLGGADYWGQGT LTVSS
213	PMX045軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTTGGAAGGAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCC TGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAAG GCTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCT CG
214	PMX045軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIQQNP GQAPVVIYKDSNRPTGIPERFSGANSNGTATLTISGALAE DEADYYCQVGDSGTKAVFGGGTHLTVL
215	PMX045重鎖CDR1	GFTFSSY
216	PMX045重鎖CDR2	TSGGIT
217	PMX045重鎖CDR3	CARDLVLLGGADYW
218	PMX045軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
219	PMX045軽鎖CDR2	KDSNRPT
220	PMX045軽鎖CDR3	CQVGDSGTKAVF
221	PMX046重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CGCTGGCTTCACCTTCAATAGCTACGACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTACCAGTGATGGAAGGTTACACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGCTCTATCTGCAGATGA GCAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTGTATTACT GTGCGAGACATAGTAGCAGCTGGTACAGGGGGAGG TTTGGTATGGACTTCTGGGGCCATGGCACCTCACTC TTCGTGTCCTCAG

10

20

30

40

50

222	PMX046重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVAGFTFNSYDMSWVR QAPGKGLQWVAYITSDGRFTSYTDAVKGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLRTEDTAVYYCARHSSSWYRGRFGMDFWG HGTSLFVSS
223	PMX046軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTATACTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAGT GTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
224	PMX046軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPILIYYDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSASVFGGGTHLTVL
225	PMX046重鎖CDR1	GFTFNSY
226	PMX046重鎖CDR2	TSDFGRF
227	PMX046重鎖CDR3	CARHSSSWYRGRFGMDFW
228	PMX046軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
229	PMX046軽鎖CDR2	YDSSRPT
230	PMX046軽鎖CDR3	CQVWDSSASVF
231	PMX047重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTGTCCTGTGTGG CCTCTGGATTTCATCTTCAGTAGCTACAGCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCTGAGAAGGGGCTGCAGTTG GTCGCAGGTATTAACAGCGCTGGAAGTAGCACGTAC TACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCC AGAGACAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCATTTATTAC TGTGCAAAGCGTTGGGTTTTTGACTTCTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
232	PMX047重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFIFSSYSMSWVRQ APEKGLQLVAGINSAGSSTYYTDAVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLRAEDTAIYYCAKRWFDFWGQGLVTVSS

10

20

30

40

50

233	PMX047軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	CATATTGTCATGACACAGACCCCACTGTCCCTGTCC GTCAGCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAA GGCCAGTCAGAGCCTCCTGCTCAGTTATGGAACAC CTATTTGTATTGGTTCCGACAGAAGCCAGGCCAGTC TCCACAGCGTTTGATCTATAAGGTCTCCAACAGAGA CCCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGCGGGT CAGGGACAGATTTACCCCTGAGAATCAGCAGAGTGG AGGCTGATGATGCTGGAGTTTATTACTGCGGGCAAG GTATACAAGATCCGTTCACTTTTGCCAAGGGACCA AACTGGAGATCAAAC
234	PMX047軽鎖可変領域アミノ酸配列	HIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCKASQSLLLSYGNTYLYW FRQKPGQSPQRLIYKVSNRDPGVDPDRFSGSGSTDFTLRI SRVEADDAGVYYCGQGIQDPFTFGQGTKLEIK
235	PMX047重鎖CDR1	GFIFSSY
236	PMX047重鎖CDR2	NSAGSS
237	PMX047重鎖CDR3	CAKRWVDFW
238	PMX047軽鎖CDR1	KASQSLLLSYGNTYLY
239	PMX047軽鎖CDR2	KVSNRDP
240	PMX047軽鎖CDR3	CGQGIQDPFTF
241	PMX048重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAATAACTACGAAATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGG GTCGCAAGGATTTATGAGAGTGAACAACCACATAT TCTGCAGAAGCTGATACGGGCCGATTACCATCTCC AGAGACAACGCCAAGAACATGGTTTTTCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTCTATTAC TGTGCGAGTGCTAGTTCTAGTACTTGGCGTTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
242	PMX048重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNMYWVR QAPGKGLEWVARIYESGTTTYSAEADTGRFTISRDNKN MVFLQMNSLRAEDTAVYYCASASSSTWRFDYWGQGT LVTVSS
243	PMX048軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAATTGCCCTCCGTGAGTGTG ACCCTGGGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGAAAAAATGTTTACTGGTTCCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TGATGATCGCAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGAATTTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGG TGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
244	PMX048軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLPLSVSVTLGQTARITCGGDSIGRKNVYWFQQKL GQAPVLIYDDRSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTGVFGGGTHLTVL

10

20

30

40

50

245	PMX048重鎖CDR1	GFTFNYY
246	PMX048重鎖CDR2	YESGTT
247	PMX048重鎖CDR3	CASASSSTWRFDYW
248	PMX048軽鎖CDR1	GGDSIGRKNVY
249	PMX048軽鎖CDR2	DDRSRPS
250	PMX048軽鎖CDR3	CQVWDSSTGVF
251	PMX049重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACACCTTCAATAACTACGAAATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGG GTCGCAAGGATTTATGAGAGTGGAAGTACCACTTTT TCTGCAGAACTGTTACGGGCCGATTACCATCTCC AGAGACAACGCCAAGAACATGGTGTATCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTGCGAGTGCTAGTTCTAGTTCTTGGCGTTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
252	PMX049重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNYYEMYWVR QAPGKGLEWVARIYESGSTTFSAEAVTGRFTISRDAKN MVYLMNSLRAEDTAVYYCASASSSSWRFDYWGQGT LTVSS
253	PMX049軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGGGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTTGGGCGAAAAATGTTTGCTGGTTCCA GCAGAGGCTGGGCCAGGCCCCCTGAACTGATTATCTA TGATGATCGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
254	PMX049軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSVTLGQTARITCGGDSIGRKNVCWFQQRL GQAPELIYDDRSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTGVFGGGTHLTVL
255	PMX049重鎖CDR1	GFTFNYY
256	PMX049重鎖CDR2	YESGST
257	PMX049重鎖CDR3	CASASSSSWRFDYW
258	PMX049軽鎖CDR1	GGDSIGRKNVC
259	PMX049軽鎖CDR2	DDRSRPS
260	PMX049軽鎖CDR3	CQVWDSSTGVF

10

20

30

40

50

261	PMX050重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGGCTTCACCTTCACTACTTACGACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTACCAATGATGGAAGGATCACAACCTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAACTGTTGACACAGGCGTGATTATT GTGCGAGGCATAGTAGCAGCTGGTCCAGGGGGAGG TTTGGTTTGGACTACTGGGGCCATGGTACTTCAGTC TTCGTGTCTCAG
262	PMX050重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFTTYDMSWVR QAPGKGLQWVAYITNDGRITTYTDAVKGRFTISRDNAL NTLYLQMNSLRITVDITGVYYCARHSSWSRGRFGLDYWG HGTSVSVSS
263	PMX050軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGTTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGGAAAGGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCTGTATTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTGCTAGT GTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCTCTCG
264	PMX050軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGRKGVHWYQQK LGQAPVLIYYDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDNSASVFGGGTHLTVL
265	PMX050重鎖CDR1	GFTFTTY
266	PMX050重鎖CDR2	TNDGRI
267	PMX050重鎖CDR3	CARHSSWSRGRFGLDYW
268	PMX050軽鎖CDR1	GGDNIGRKGVH
269	PMX050軽鎖CDR2	YDSSRPT
270	PMX050軽鎖CDR3	CQVWDNSASVF
271	PMX051重鎖可変領域核酸配列	GAGGTACAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTG AAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTCTCCTTCAATACCTACCACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCACTGGG TCGCATTCAATTAACAGCGATGGGGGTGGCACAAGTT ATGCAGACACTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAGAATACACTCTATCTTCAGATGA ATAGTCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTTTATTATT GTGTGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTCAG

10

20

30

40

50

272	PMX051重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFSFNTYHNMWVR QAPGKGLHWVAFINS DGGGTSYADTVKGRFTISRDIYAK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVSGSIWTHFDYWGQGTL VTVSS
273	PMX051軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTATG ACCCTGAGGCAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACATCATTGGAAGTAAAAGTGTATTATTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATTTA TAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTTTGGGACAGCAGTACTCA GGCTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
274	PMX051軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSVSMTLRQTAHITCGDIIGSKSVYWYQQKL GQAPVLIYRDTNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTQAVFGGGTHLTVL
275	PMX051重鎖CDR1	GFSFNTY
276	PMX051重鎖CDR2	NSDGGG
277	PMX051重鎖CDR3	CVSGSIWTHFDYW
278	PMX051軽鎖CDR1	GGDIIGSKSVY
279	PMX051軽鎖CDR2	RD TNRPT
280	PMX051軽鎖CDR3	CQVWDSSTQAVF
281	PMX052重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGCGGGGTCCCTGAGACTGTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACAGCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCTGAGAAGGGGCTGCAGTTG GTCGCAGGTATTAGCGGCGGTGGAAGTCGCACATAC TACTCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCC AGAGACAACGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCATTTATTAC TGTGCAAAGGATGGTGGCAGCTGGGCGGGATATAAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG
282	PMX052重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGFTFSSYSMSWVRQ APEKGLQLVAGISGGGSRITYSDAVKGRFTISRDNANKNT VYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDGGSWAGYNFDYWGQGT LTVSS

10

20

30

40

50

283	PMX052軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	GATATTGTCATGACACAGACGCCACCGTCCCTGTCT GTCAGCCCTAGAGAGACGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGAGCCTCCTGCACAGTGATGGAAGCAC CTATTTGGATTGGTACCTGCAAAAGCCAGGCCAGTC TCCACAGCTTCTGATATACTTGGGTTCACACCGCTT CACTGGCGTGTGACAGAGTTTCAGTGGCAGCGGGT CAGGGACAGAATTACCCCTGAGAATCAGCAGAGTGG AGGCTAACGATACTGGAGTTTATTACTGCGGGCAAG GTACACAGCTTCCTTATACTTTTCGCCAGGGAACCG AGCTGGAGATAAAAC
284	PMX052軽鎖可変領域アミノ酸配列	DIVMTQTTPSLSVSPRETASISCKASQSLHSDGSTYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRFTGVSDRFSGSGSGTEFTLRI SRVEANDTGVYYCGQGTQLPYTFGQGTELEIK
285	PMX052重鎖CDR1	GFTFSSY
286	PMX052重鎖CDR2	SGGSR
287	PMX052重鎖CDR3	CAKDGGSWAGYNFDYW
288	PMX052軽鎖CDR1	KASQSLHSDGSTYLD
289	PMX052軽鎖CDR2	LGSNRF
290	PMX052軽鎖CDR3	CGQGTQLPYTF
291	PMX053重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGCGGGGTCCCTAAGACTGTCTGTGTGGC CTCTGGTTTCACCTTCAGTAGCTACAGCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCTGAGAAGGGGCTGCAGTTGG TCGCAGGTATTAACAGCGCTGGAAGTAGCACATACT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATATCCA GAGACAACGCCAAGAACACAGTGTATTTGCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCATTTATTACT GTGCAAAGCGTTGGGTTTTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
292	PMX053重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGFTFSSYSMSWVRQ APEKGLQLVAGINSAGSSTYYTDAVKGRFTISRDNKNT VYLQMNSLR AEDTAIYYCAKRWVFDYWGGQGT LVT VSS
293	PMX053軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	GATATTGTCATGACACAGACCCCACTGTCCCTGTCC GTCAGCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAA GGCCAGTCAGAGCCTCCCGCACAGTCTTGGGAACA CCTATTTATACTGGTTCCGACAGAAGCCAGGCCAGT CTCCACAGCGTTTGATCTATAAGGTCTCCAACAGAG ACCCTGGGGTCCCAGACAGTTTCAGTGGCAGCGGG TCAGGGACAGATTTACCCCTGAGAATCAGCAGAGTG GAGGCTGATGATGCTGGAATTTATTACTGCGGGCAA GGTATACAAGATCCGTTCACTTTTGGCCAAGGGACC AAACTGGAGATCAAAC

10

20

30

40

50

294	PMX053軽鎖可変領域アミノ酸配列	DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCKASQSLPHSLGNTYLYW FRQKPGQSPQRLIYKVSNRDPGVPDFRFSGSGSGTDFTLRI SRVEADDAGIYYCGQGIQDPFTFGQGTKLEIK
295	PMX053重鎖CDR1	GFTFSSY
296	PMX053重鎖CDR2	NSAGSS
297	PMX053重鎖CDR3	CAKRWVFDYW
298	PMX053軽鎖CDR1	KASQSLPHSLGNTYLY
299	PMX053軽鎖CDR2	KVSNRDP
300	PMX053軽鎖CDR3	CGQGIQDPFTF
301	PMX054重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGGCTTCACCTTCAGTAGCTACGACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCACAGGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAAAACGCTGTATCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAAGTGAGGACACAGCCGTTTATTACT GTGCGAAGGAGACGCCTAGGTGGGGCTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
302	PMX054重鎖可変領域アミノ酸配列	EVHLVESGGDLVKPEGLRLSCVVSQFTFSSYDMSWVR QAPGKGLQWVAYISSDGRSTGYTDAVKGRFTISRDNAL KTLYLQMNSLRSEDVAVYYCAKETPRWGFDYWGGGTL VTVSS
303	PMX054軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGCCAGTATTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGCACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTTTACTGATTATCTA TGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAAGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTAG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
304	PMX054軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGASIGSKNVYWHQQKL GQAPLLIYDDSSRPSGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTSVFGGGTHLTVL
305	PMX054重鎖CDR1	GFTFSSY
306	PMX054重鎖CDR2	SSDGRS
307	PMX054重鎖CDR3	CAKETPRWGFDYW
308	PMX054軽鎖CDR1	GGASIGSKNVY
309	PMX054軽鎖CDR2	DDSSRPS
310	PMX054軽鎖CDR3	CQVWDSSTSVF

10

20

30

40

50

311	PMX055重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGGCTTCACCCTCAGTACCTTCGGCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGA ACAGCCTGCGAACTGACGACACAGCCGTGTATTACT GTGTCCAGTTGGGCCGGGGATTTGGTATAGACTACT GGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTCTCAG
312	PMX055重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLEESGGDLVKPEGSLRLSCVVSGLSTLSTFGMSWVR QAPGKGLQWVAYISSDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNANK TLYLQMNSLRITDDTAVYYCVQLGRGFGIDYWGHTSLF VSS
313	PMX055軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAGGCAGCCGGCCACATCCCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATACCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTGCT GTGTTCCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCTCG
314	PMX055軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTLRQPAHIPCGGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVLIYYDTSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSAAVFGGGTHLTVL
315	PMX055重鎖CDR1	GFTLSTF
316	PMX055重鎖CDR2	SSDGRS
317	PMX055重鎖CDR3	CVQLGRGFGIDYW
318	PMX055軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
319	PMX055軽鎖CDR2	YDTSRPT
320	PMX055軽鎖CDR3	CQVWDSSAAVF
321	PMX056重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGGCTTCACCTTGAGTAGCTACGGCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAAGTGAGGACACAGCCGTGTATTACT GTGTCCAGTTGGGCCGGGGCTTTGGCATGGACTATT GGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTCTCAG

10

20

30

40

50

322	PMX056重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVS GFTLSSYGMSWVR QAPGRGLQWVAYISSDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNANK TLYLQMNSLRSEDTAVYYCVQLGRGFGMDYWGHGTS LFVSS
323	PMX056軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGCGTTCCTGTTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAGTGATTATCTA TTATGATAGTACCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTGCT GTGTTCCGGCGAGGCACCCACCTGACCGTCCTCG
324	PMX056軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVVIYYDSTRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSAAVFGGGTHLTVL
325	PMX056重鎖CDR1	GFTLSSY
326	PMX056重鎖CDR2	SSDGRS
327	PMX056重鎖CDR3	CVQLGRGFGMDYW
328	PMX056軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
329	PMX056軽鎖CDR2	YDSTRPT
330	PMX056軽鎖CDR3	CQVWDSSAAVF
331	PMX057重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTG AAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTC TCTGGCTTCACCTTCAATAACTACGGCATGAGTTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGT CGCATACATTAGTATTGATGGAAGGAGCACAAGTTA CACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCATATAAA CAGCCTGAGAAGTGGAGGACACAGCCGTGTATTACTG TACGAAGTTGGGGAGGGGGTTCACTTTTGGTTACTG GGGCCAGGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCAG
332	PMX057重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVS GFTFNNGMSWVR QAPGKGLQWVAYISIDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNANK TLYLHINSLRTEDTAVYYCTKLGRGFTFGYWQGGLVT VSS

10

20

30

40

50

333	PMX057軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGCACTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGTTAGT GTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
334	PMX057軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPALIYYDSSRPTGIPERFSGANSNGNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSVSFVGGGTHLTVL
335	PMX057重鎖CDR1	GFTFNYY
336	PMX057重鎖CDR2	SIDGRS
337	PMX057重鎖CDR3	CTKLGRGFTFGYW
338	PMX057軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
339	PMX057軽鎖CDR2	YDSSRPT
340	PMX057軽鎖CDR3	CQVWDSSVSF
341	PMX058重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGACTTCACCTTCGGTAGCTACGGCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGCTACATCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTGTATTACT GTGCGAAGTTGGGGAGGGGGTTTGCTTTTGGTTACT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCAG
342	PMX058重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSDFTFGSYGMSWVR QAPGKGLQWVAYISSDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNANK TLHLQMNSLRTEDTAVYYCAKLGRGFAFGYWGGTLV TVSS
343	PMX058軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAGT GTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG

10

20

30

40

50

344	PMX058軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGQAPVLIIYYDSNRPTGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSASVFGGGTHLTVL
345	PMX058重鎖CDR1	DFTFGSY
346	PMX058重鎖CDR2	SSDGRS
347	PMX058重鎖CDR3	CAKLGRGFAGYW
348	PMX058軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
349	PMX058軽鎖CDR2	YDSNRPT
350	PMX058軽鎖CDR3	CQVWDSSASVF
351	PMX059重鎖可変領域核酸配列	GAGGTTACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCTTCAGTAACTACGTCATGAACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGTGCATTTCATTAGCGGTGATGGAAGGAGCACAACTTACACAGACGCTGTGAAGAGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAGCAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCATATACTTCTGTGCGAAGGAGAAAATATAGTAGCGGCTGGTCTTTTGTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
352	PMX059重鎖可変領域アミノ酸配列	EVHLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSGFTFSNYVMNWVRQAPGKGLQWVAFISGDGRSTTYTDAVKSRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRTEDTAIFYCAKEYSSGWSFEYWGGQGLVTVSS
353	PMX059軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTATTATGACAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCGATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
354	PMX059軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGQAPVLIIYYDSSRPTGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSASVFGGGTHLTVL
355	PMX059重鎖CDR1	GFTFSNY
356	PMX059重鎖CDR2	SGDGRS
357	PMX059重鎖CDR3	CAKEYSSGWSFEYW
358	PMX059軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
359	PMX059軽鎖CDR2	YDSSRPT
360	PMX059軽鎖CDR3	CQVWDSSASVF

10

20

30

40

50

361	PMX060重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGAT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTCCCCATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTACAGTGGTGGGAAGTAGCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAATACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCCATATATTACT GTGCGCGTACCTTCCCTACGGTAGCTGCTGACAAC GGTTCTACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACTG TGTCCCTCAG
362	PMX060重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLMKPGGSLRLSCVASGFTFSSFPMSWVR QAPGKGLQWVAYIHSGGSSTSYADAVKGRFTISRDNAL NTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTFPTVAADNWFYYWGQ GTLVTVSS
363	PMX060軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGGCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAAG TGGGTATTCGGTGAAGGGACCCAGCTGACCGTCCTC G
364	PMX060軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLPLPSKNVTLKQAAHITCGGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVLIYYDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSAKWVFGEGTQLTVL
365	PMX060重鎖CDR1	GFTFSSF
366	PMX060重鎖CDR2	HSGGSS
367	PMX060重鎖CDR3	CARTFPTVAADNWFYYW
368	PMX060軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
369	PMX060軽鎖CDR2	YDSSRPT
370	PMX060軽鎖CDR3	CQVWDSSAKWVF

10

20

30

40

50

371	PMX061重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTTCCCCATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTAACAGTGGTGGGAAGTAGCACAAGTT ATGCAGACGTTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGACGACACGGCCGTATATTACT GTGCGCGTACCTTCCCTACGGTAGCTACTGACAAC GGTTCTACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACTG TGTCCCTCAG
372	PMX061重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSFPMSWVR QAPGKGLQWVAYINSGGSSTSYADVVKGRFTISRDN AKN TLYLQMNSLRADDTAVYYCARTFPTVATDNWFYYWGQ GTLVTVSS
373	PMX061軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGGCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAAG TGGGTATTCTGGTGAAGGGACCCAGCTGACCGTCCTC G
374	PMX061軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLPLSKNVTLLKQAAHITCGGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVLIYYDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSAKWVFGEGTQLTVL
375	PMX061重鎖CDR1	GFTFSSF
376	PMX061重鎖CDR2	NSGGSS
377	PMX061重鎖CDR3	CARTFPTVATDNWFYYW
378	PMX061軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
379	PMX061軽鎖CDR2	YDSSRPT
380	PMX061軽鎖CDR3	CQVWDSSAKWVF

10

20

30

40

50

381	PMX062重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTG AAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTC TCTGGCTTCACCTTCAGTAGTTATGACATGAGCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGT CGCATACATTAGCTTTGATGGAAGGAGCACAAGTTA CACAGACGTTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAATGCCAAGACCACGCTGTATCTGCAGATGAA CACCCCTGAGAATTGAGGACACAGCCGTGTATTACTG TGCGAAGTTAAGTTCTAGTGGTTGGAGTATGGACTA TTGGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTCCTCAG
382	PMX062重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVS GFTFSSYDMSWVR QAPGKGLQWVAYISFDGRSTSYTDVVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNTLRIEDTAVYYCAKLSSSGWSMDYWGHGTS L FVSS
383	PMX062軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAGT GTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
384	PMX062軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVLIYYDSSRPTGIPERFSGANS GNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSASVFGGGTHLTVL
385	PMX062重鎖CDR1	GFTFSSY
386	PMX062重鎖CDR2	SFDGRS
387	PMX062重鎖CDR3	CAKLSSSGWSMDYW
388	PMX062軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
389	PMX062軽鎖CDR2	YDSSRPT
390	PMX062軽鎖CDR3	CQVWDSSASVF

10

20

30

40

50

391	PMX063重鎖可変領域核酸配列	GAGGTACAACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAATAATTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTTCATTAAACAGTGGTGGAAAGTGGTACAACCT TTGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAAAACGCCCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTATT GTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
392	PMX063重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGSLRLSCVASGFTFNHYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGSGTTFADVVRGRFTISRDAYK NALYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWGGQGL VTVSS
393	PMX063軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA GCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTA TAGAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
394	PMX063軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYQYQRL GQAPVLIYRDNNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDNSNKAMFGGGTHLTVL
395	PMX063重鎖CDR1	GFTFNHY
396	PMX063重鎖CDR2	NSGGSG
397	PMX063重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
398	PMX063軽鎖CDR1	GGDIIGSKNVY
399	PMX063軽鎖CDR2	RDNNRPT
400	PMX063軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAMF
401	PMX064重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATATATTACCAGTGGTGGGATTACCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGATCTGGTTCTAATATTAGGGGGGGCTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCT CAG

10

20

30

40

50

402	PMX064重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAYITSGGITTSYADAVKGRFTISRDNANKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDLVLILGGADYWGQGT LTVSS
403	PMX064軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGTGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGGAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GCTTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACC CTGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAA GGCTGTGTTCTGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCC TCG
404	PMX064軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLSETAHITCGDSIGRKYVQWIQQNP GQAPVVIYKDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVGDSGKAVFGGGTHLTVL
405	PMX064重鎖CDR1	GFTFSSY
406	PMX064重鎖CDR2	TSGGIT
407	PMX064重鎖CDR3	CASDLVLILGGADYW
408	PMX064軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
409	PMX064軽鎖CDR2	KDSNRPT
410	PMX064軽鎖CDR3	CQVGDSGKAVF
411	PMX065重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAATAACTACGAAATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTGGAGTGG GTCGCAAGGATTTATGAGAGTGGAAGTACCACTTTT TCTGCAGAAGCTGTTACGGGCCGATTACCATCTCC AGAGACAACGCCAAGAACATGGTGTATCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTGCGAGTGCTAGTTCTAGTTCTTGGCGTTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
412	PMX065重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNMYWVR QAPGKGLEWVARIYESGSTTFSAEAVTGRFTISRDNANKN MVYLQMNSLRAEDTAVYYCASASSSSWRFDYWGQGT LTVSS

10

20

30

40

50

413	PMX065軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGGGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTTGGGCGAAAAAATGTTTGCTGGTTCCA GCAGAGGCTGGGCCAGGCCCCTGAACTGATTATCTA TGATGATCGCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
414	PMX065軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSVTLGQTARITCGGDSIGRKNVCWFQQRL GQAPELIYDDRSRPSGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTGVFGGGTHLTVL
415	PMX065重鎖CDR1	GFTFNYY
416	PMX065重鎖CDR2	YESGST
417	PMX065重鎖CDR3	CASASSSWRFDYW
418	PMX065軽鎖CDR1	GGDSIGRKNVC
419	PMX065軽鎖CDR2	DDRSRPS
420	PMX065軽鎖CDR3	CQVWDSSTGVF
421	PMX082重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCCACCACATGACCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATATATTGTCAGTGGTGGAACTAACACTAACT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGATCTAGTTCTAGCAGTTGGGGCTCCTT TCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
422	PMX082重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSHMTWVR QAPGKGLQWVAYIVSGGTNTNYADAVKGRFTISRDNAL NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDLVLAVGAPFYWGQG TLVTVSS
423	PMX082軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGAAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGTAATTATCTA TAAAGACATCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCCT GACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTG ACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAAGG CGGTATTTCGGTGAAGGGACCCAGCTGACCGTCCTC G

10

20

30

40

50

424	PMX082軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIIQQNP GQAPVVIIYKDINRPTGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAE DEADYYCQVGDSGKAVFGEGTQLTVL
425	PMX082重鎖CDR1	GFTFSSH
426	PMX082重鎖CDR2	VSGGTN
427	PMX082重鎖CDR3	CASDLVLAVGAPFYW
428	PMX082軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
429	PMX082軽鎖CDR2	KDINRPT
430	PMX082軽鎖CDR3	CQVGDSGKAVF
431	PMX083重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGAACCTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTACCCGTGATGGAATTAGCACAACCT ATACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACTCTGTTTCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGATGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGATCTAGTTCTAGTACTTGGGGCTCCTT TCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
432	PMX083重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFRTYHMSWVR QAPGKGLQWVAYITRDGISTTYTDAVKGRFTISRDNANK TLFLQMNSLRADDTAVYYCASDLVLVLGAPFYWGQGT LTVSS
433	PMX083軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGGGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGAAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGTGATTATCTA TAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCC TGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAAG GCGGTATTCGGTGAAGGGACCCAGCTGACCGTCCT CG
434	PMX083軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYELTQPPSVNVTLGETAHITCGGDSIGRKYVQWIIQQNP GQAPVVIIYKDSNRPTGIPERFSGANSNGNTATLTISGALAE DEADYYCQVGDSGKAVFGEGTQLTVL
435	PMX083重鎖CDR1	GFTFRTY
436	PMX083重鎖CDR2	TRDGIS
437	PMX083重鎖CDR3	CASDLVLVLGAPFYW
438	PMX083軽鎖CDR1	GGDSIGRKYVQ
439	PMX083軽鎖CDR2	KDSNRPT
440	PMX083軽鎖CDR3	CQVGDSGKAVF

10

20

30

40

50

441	PMX084重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGT CTCTGGCTTCACCTTTCAGTAATTACGACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATTCAATTAGCAATGATGGGAGGATCACAGGTT ACACAGACGCTGTGGAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTGTATTACT GTGCGAAGGAGACTAGTCGTTGGGGGTTTGACTION GGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG
442	PMX084重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFSNYDMSWVR QAPGKGLQWVAFISNDGRITGYTDAVEGRFTISRDAKN TLYLQMNSLRTEDEVYYCAKETSRLWGFQYWGQGLV TVSS
443	PMX084軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGCACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAATTCGGGGAATACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGTCAGGTGTGGGACAGTAGTACTAG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
444	PMX084軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKNVYWHQQKL GQAPVLIYDDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTSVFSGGTHLTVL
445	PMX084重鎖CDR1	GFTFSNY
446	PMX084重鎖CDR2	SNDGRI
447	PMX084重鎖CDR3	CAKETSRWGFQYW
448	PMX084軽鎖CDR1	GGDSIGSKNVY
449	PMX084軽鎖CDR2	DDSSRPS
450	PMX084軽鎖CDR3	CQVWDSSTSVF
451	PMX085重鎖可変領域核酸配列	GAGGTAAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTG AAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTC TCTGGCTTCACCTTTAGTAGGTACGGCATGAGCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGT CGCGTACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCTCAAGTTA CACAGACGCTGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAG CGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAA CAGCCTGACAACTGAGGACACAGCCGTGTATTACTG TGCGAAGTTGGGGCGCGGATTTAATTTTAACTTCTG GGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

452	PMX085重鎖可変領域アミノ酸配列	EVKLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSGFTFSRYGMSWVR QAPGKGLQWVAYISSDGRSSSYTDAVQGRFTISSDNAKN TLYLQMNSLTTEDTAVYYCAKLGRGFNFNFWGQGTLV TVSS
453	PMX085軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTG ACCCTGAAGCAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGTGTTCACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAGT GTGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
454	PMX085軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSKENVTLKQPAHITCGDNIGSKSVHWYQQK LGQAPVLIYYDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDSSASVFGGGTHLTVL
455	PMX085重鎖CDR1	GFTFSRY
456	PMX085重鎖CDR2	SSDGRS
457	PMX085重鎖CDR3	CAKLGRGFNFNFW
458	PMX085軽鎖CDR1	GGDNIGSKSVH
459	PMX085軽鎖CDR2	YDSSRPT
460	PMX085軽鎖CDR3	CQVWDSSASVF
461	PMX086重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTTCAGTGGG TCGCATTATTAACAGTGCTGAAAGTAGCACAACCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACT GTGCGGGTGGATATATATGGACCCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
462	PMX086重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSAESSTTYADAVKGRFTISRDNKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGYIWFHFDYWGQGTLV TVSS

10

20

30

40

50

463	PMX086軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAATCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTIONACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTAG TGTGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
464	PMX086軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGDIIIGSKSVYWYQQNL GQAPVLIYRDTNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTSVFGGGTHLTVL
465	PMX086重鎖CDR1	GFTFSSY
466	PMX086重鎖CDR2	NSAESS
467	PMX086重鎖CDR3	CAGGYIWFHFDYW
468	PMX086軽鎖CDR1	GGDIIIGSKSVY
469	PMX086軽鎖CDR2	RDNRPT
470	PMX086軽鎖CDR3	CQVWDSSTSVF
471	PMX087重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAACTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACAGTGGTGGAAGTGGCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAGAGCACGCTATATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTCTATTACT GTGCGAGTGGATATATATGGACCCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
472	PMX087重鎖可変領域アミノ酸配列	EVHLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGSGTSYADAVKGRFTISRDIYAKS TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGYIWFHFDYWGGQTLV TVSS
473	PMX087軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTATACTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTIONACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTAG TGTGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG

10

20

30

40

50

474	PMX087軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYQYQQKL GQAPILIIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAED EADYYCQVWDSSTSVFGGGTHLTVL
475	PMX087重鎖CDR1	GFTFSNY
476	PMX087重鎖CDR2	NSGGSG
477	PMX087重鎖CDR3	CASGYIWTTHFDYW
478	PMX087軽鎖CDR1	GGDIIGSKNVY
479	PMX087軽鎖CDR2	RDSNRPT
480	PMX087軽鎖CDR3	CQVWDSSTSVF
481	PMX088重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAATACCTACCACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCACTGGG TCGCATTATTAAACAGCGGTGGGACTGGCACAGGCT ATTGAGACACTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACTACGCCAAGAATACACTCTATCTTCAGATGA ATAGTCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTTTATTATT GTGTGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
482	PMX088重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHNMWVR QAPGKGLHWVAFINSGGTGTGYSDTVKGRFTISRDIYAK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVSGSIWTHFDYWGGQTL VTVSS
483	PMX088軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTATG ACCCTGAGGCAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACATCATTGGAAGTAAAAGTGTCTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATTTA TAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTTTGGGACAGCAATACTCA GGCTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
484	PMX088軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSMTLRQTAHITCGGDIIGSKSVYQYQQKL GQAPVLIYRDTNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSNTQAVFGGGTHLTVL
485	PMX088重鎖CDR1	GFTFNTY
486	PMX088重鎖CDR2	NSGGTG
487	PMX088重鎖CDR3	CVSGSIWTHFDYW
488	PMX088軽鎖CDR1	GGDIIGSKSVY
489	PMX088軽鎖CDR2	RDNRPT
490	PMX088軽鎖CDR3	CQVWDSNTQAVF

10

20

30

40

50

491	PMX089重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAATAACTTCCACATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACAGTGATGGAGGTAATAGAACT ATGCAGACGTTGTGAAGGGCCGAGTCACCATCTCCA GAGACTACGCCAAGAATACGCTGTATCTTCAGATAA ACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGGGTGGATCTATATGGACTCACTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG
492	PMX089重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNNFHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSDDGGRNYADVVKGRVTISRDIYAK NTLYLQINSLRAEDTAVYYCAGGSIWTHFDYWGQGTLV TVSS
493	PMX089軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGTTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGG AGACATCATTGCAAGTAAAAGAATTTACTGGTACCA ACAGAAGCTGGGCCAGGTCCCTGTACTGCTTATCTA TGCTGATAGCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAAC GATTCTCCGGCGCCAGCTCGGGGAACACAGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAATGCTAA TAGTGTGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
494	PMX089軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDIIASKRIYWYQQKLG QVPVLLIYADSSRPSGIPERFSGASSGNTATLTISGALAED EADYYCQVWDNANNSVFGGGTHLTVL
495	PMX089重鎖CDR1	GFTFNNF
496	PMX089重鎖CDR2	NSDGGN
497	PMX089重鎖CDR3	CAGGSIWTHFDYW
498	PMX089軽鎖CDR1	EGDIIASKRIY
499	PMX089軽鎖CDR2	ADSSRPS
500	PMX089軽鎖CDR3	CQVWDNANNSVF
501	PMX090重鎖可変領域核酸配列	GAGGTACAGTTGGTGGAAATCTGGGGGAGACCTGGTG AAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCC TCTGGATTACCTTCAATACCTACCACATGAACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTTCACTGGGT CGCATTCAATTAACAGCGGTGGAGGTGGCACAAGCTA TGCAGACACTGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACTACGCCAAGAACGCACTCTATCTTCAGATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTTTATTACTG TGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

502	PMX090重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMINWVR QAPGKGLHWVAFINSGGGGTSYADTVQGRFTISRDIYAK NALYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWGGTL VTVSS
503	PMX090軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATTTCATGCGTGTG ACCCTGAGTCAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGG AGACAACATTGGAAGTAAAAGAGTTTCTGGTACCA GCAGAAGCCGGGCCAGGTCCCTGTAGTGATTATTCA TGATGATAGCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAATTTCGGGGAACACAGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGCCATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTAA TAGTGTGTTCCGGCGGGGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
504	PMX090軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPFMRVTLSTARITCEGDNIGSKRVFWYQQKP GQVPVVIHDDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEAAYYCQVWDSSTNSVFGGGTHLTVL
505	PMX090重鎖CDR1	GFTFNTY
506	PMX090重鎖CDR2	NSGGGG
507	PMX090重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
508	PMX090軽鎖CDR1	EGDNIGSKRVF
509	PMX090軽鎖CDR2	DDSSRPS
510	PMX090軽鎖CDR3	CQVWDSSTNSVF
511	PMX091重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAACTACCACATGAATTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCAITTAACAGTGGTGGAGGTGGCACATCCT ATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAAAACACATTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGCGCCGAGGACACGGCCGTATATTACT GTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
512	PMX091重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMINWVR QAPGKGLQWVAFINSGGGGTSYADVVRGRFTISRDIYAK NTLYLQMNSLSAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWGGTLV TVSS
513	PMX091軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGACATCCATGAGTGTG ACCCTGAGGCAGGCGGCCCGCTTCACCTGTGAGAG AGACACCATTTGGAAGTAAAAGAGTTTACTGGTACCA GCAGAGGCTGGGCCAGGTCCCTGTCTTGATTATCTA TGATTATAACATCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGCG ACTCTCCGGCGCCTATTCGGGGAACACAGCCGCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTTCTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAAT AGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTC G

10

20

30

40

50

514	PMX091軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLTSM SVTLRQAARFT CERDTIGSKRVYWYQQR LGQVPVLIIYDYNIRPSGIPERLSGAYSGNTAALTISGALA EDEADYFCQVWDSSANSVFGGGTHLTVL
515	PMX091重鎖CDR1	GFTFSNY
516	PMX091重鎖CDR2	NSGGGG
517	PMX091重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
518	PMX091軽鎖CDR1	ERDTIGSKRVY
519	PMX091軽鎖CDR2	DYNIRPS
520	PMX091軽鎖CDR3	CQVWDSSANSVF
521	PMX092重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAATAACCTCCACATGAGTT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGG GTCGCATTCAATTAACAGTGATGGACGTAATAGAAAC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGAGTCACCATCTCC AGAGACTACGCCAAGAATACGCTGTATCTTCAGATA AACAGTCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTGTATTAC TGACGGGTGGATCTATATGGACTCACTTTGACTAC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
522	PMX092重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNNLHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSDGRNRNYADAVKGRVTISRDIYAK NTLYLQINSLRAEDTAVYYCTGGSIWTHFDYWGQGLV TVSS
523	PMX092軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGTTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGG AGACATCATTGCAAGTAAAAGAGTTTACTGGTACCA ACAGAAGCTGGGCCAGGTCCCTGTACTGTTTATCTA TGCTGATAACAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAACG ATTCTCCGGCGCCAGCTCGGGGAACACAGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAATGCTAAT AGTGTGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTC G
524	PMX092軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDIIASKRVYWYQQKL GQVPVLFYADNSRPSGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSNANSVFGGGTHLTVL
525	PMX092重鎖CDR1	GFTFNNL
526	PMX092重鎖CDR2	NSDGRN
527	PMX092重鎖CDR3	CTGGSIWTHFDYW
528	PMX092軽鎖CDR1	EGDIIASKRVY
529	PMX092軽鎖CDR2	ADNSRPS
530	PMX092軽鎖CDR3	CQVWDSNANSVF

10

20

30

40

50

531	PMX093重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACAGTGGTGGAGGTGGCACAACCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAGAATACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGTGGGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG
532	PMX093重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGGGGTNYADAVKGRFTISRDIYAK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVGGSIWTHFDYWGQGT LVTVSS
533	PMX093軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGG AGACATCATTGCAAGTAAAGAGTTTACTGGTACCA ACAGAAGCTGGGCCAGGTCCCTGTACTGCTTATCTA TGGTGATAGCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACAGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCGGTACTAA TAGTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
534	PMX093軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDIIASKRVYQYQKL GQVPVLLIYGDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSGTNSVFGGGTHLTVL
535	PMX093重鎖CDR1	GFTFSSY
536	PMX093重鎖CDR2	NSGGGG
547	PMX093重鎖CDR3	CVGGSIWTHFDYW
538	PMX093軽鎖CDR1	EGDIIASKRVY
539	PMX093軽鎖CDR2	GDSSRPS
540	PMX093軽鎖CDR3	CQVWDSGTNSVF
541	PMX094重鎖可変領域核酸配列	GACATACATCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTG AGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCC TCTGGATTACCTTCAGTAACCTCCACATGAACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGGT CGCATTCAATTAACAGTGGTGGAAGTGGCACAACCTA TGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACTACGCCAAAAACACACTGTATCTTCAGATGAA TAGCCTGAGAGCCGACGACACGGCCGTATATTACTG TGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

542	PMX094重鎖可変領域アミノ酸配列	DIHLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNLHMNWVR QAPGKGLQWVAFINSGSGTTYADVVRGRFTISRDIYAK NTLYLQMNSLRADDTAVYYCASGSIWTHFDYWGQGT LVTSS
543	PMX094軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGTTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGTATTGGAAGTAAAAGTGTCTACTGGTACCA GCAGAAGTTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GAATCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTAATAA GGCTATGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
544	PMX094軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKSVYWYQQKL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERISGASSGNTATLTISGALAED EADYYCQVWDSSNKAMFGGGTHLTVL
545	PMX094重鎖CDR1	GFTFSNL
546	PMX094重鎖CDR2	NSGSG
547	PMX094重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
548	PMX094軽鎖CDR1	GGDSIGSKSVY
549	PMX094軽鎖CDR2	RDSNRPT
550	PMX094軽鎖CDR3	CQVWDSSNKAMF
551	PMX095重鎖可変領域核酸配列	GCGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTACCACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCATTAAACAGTGGAGGAAGTAGTACAACCT ATGCAGACGTTGTACGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAAAACACGCTATTTCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTATT GTGCGATTGGATCTATATGGACACATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
552	PMX095重鎖可変領域アミノ酸配列	AVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNWVR QAPGKGLQWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDIYAKN TLFLQMNSLRAEDTAVYYCAIGSIWTHFDYWGQGT LVTSS
553	PMX095軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA GCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTCTCTA TAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG

10

20

30

40

50

554	PMX095軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYWYQQRL GQAPVLILYRDTNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDNSNKAMFGGGTHLTVL
555	PMX095重鎖CDR1	GFTFSSY
556	PMX095重鎖CDR2	NSGGSS
557	PMX095重鎖CDR3	CAIGSIWTHFDYW
558	PMX095軽鎖CDR1	GGDIIGSKNVY
559	PMX095軽鎖CDR2	RDTNRPT
560	PMX095軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAMF
561	PMX096重鎖可変領域核酸配列	GAGGTACAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTG AAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTTCTGTGTGGCC TCTGGATTACCTTCAATACTTACCACATGAACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCACTGGGT CGCATTTATTAAACAGCGGTGGAAGTGACACAAGCTA TGCAGACACTGTGCAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACTACGCCAAGAACACACTCTATCTTCAGATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGGATATATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTAGTCACCGTCTCCTCAG
562	PMX096重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMNWVR QAPGKGLHWVAFINSGSDTSYADTVQGRFTISRDIYAK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGYIWTHFDYWGGQTL VTVSS
563	PMX096軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACATCATTGGAAGTAAAAGTGTCTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAATGATTATCTA TAGAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGTCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTTTGGGACAGCAGGACTCA GGCTTTGTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
564	PMX096軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQLPSVSVTLRQTAHITCGGDIIGSKSVYWYQQKL GQAPVMIIYRDNNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGLAE DEADYYCQVWDSRTQALFGGGTHLTVL
565	PMX096重鎖CDR1	GFTFNTY
566	PMX096重鎖CDR2	NSGGSD
567	PMX096重鎖CDR3	CASGYIWTHFDYW
568	PMX096軽鎖CDR1	GGDIIGSKSVY
569	PMX096軽鎖CDR2	RDNNRPT
570	PMX096軽鎖CDR3	CQVWDSRTQALF

10

20

30

40

50

571	PMX097重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGAATCACCTTCAGTAGTTACCACATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCACTCATAAACAGTGGTGGAAAGTAGTATAACCT ATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACTACGCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTATT GTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTATT GGGGCCAGGGGACCCGGGTACCGTCTCCTCAG
572	PMX097重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGITFSSYHMSWVRQ APGKGLQWVALINSGGSITYADVVRGRFTISRDIYAKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWGQGTRVTVSS
573	PMX097軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTATCA ACAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
574	PMX097軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYQYQRL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDNSNKAMFGGGTHLTVL
575	PMX097重鎖CDR1	GITFSSY
576	PMX097重鎖CDR2	NSGGSS
577	PMX097重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
578	PMX097軽鎖CDR1	GGDIIGSKNVY
579	PMX097軽鎖CDR2	RDSNRPT
580	PMX097軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAMF
581	PMX098重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAATTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTG AAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCC TCTGGATTACCTTCAATACCTACCACATGAACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGGT CGCATTCATTAACAGCGGTGGAAGTGGCACAAGCTA TGCAGACACTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACTACGCCAAGAACACACTCTATCTTCAGATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

582	PMX098重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMNWVR QAPGKGLHWVAFINSGSGTSYADTVKGRFTISRDYAK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWGGQGL VTVSS
583	PMX098軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTTTG ACCCTGAGGCAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACATCATTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTA TAGAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTTTGGGACAGCAGTACTCA GGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
584	PMX098軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSLTLRQTAHITCGDIIGSKSVYWYQKQL GQAPVLIYRDNNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTQAMFGGGTHLTVL
585	PMX098重鎖CDR1	GFTFNTY
586	PMX098重鎖CDR2	NSGGSG
587	PMX098重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
588	PMX098軽鎖CDR1	GGDIIGSKSVY
589	PMX098軽鎖CDR2	RDNNRPT
590	PMX098軽鎖CDR3	CQVWDSSTQAMF
591	PMX099重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACCACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACAGTGGTGGAAAGTAGCACAACCT ATGCAGACGTTGTGAGGGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACTACGCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG
592	PMX099重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNWVR QAPGKGLQWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDYAKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWGGQGLVT VSS

10

20

30

40

50

593	PMX099鎖可変領域 ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTAAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAATAAGAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTAATAA GGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
594	PMX099軽鎖可変領 域アミノ酸配列	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGTKSVYQQKL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSNKAMFGGGTHLTVL
595	PMX099重鎖CDR1	GFTFSSY
596	PMX099重鎖CDR2	NSGGSS
597	PMX099重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
598	PMX099軽鎖CDR1	GGDSIGTKSVY
599	PMX099軽鎖CDR2	RDSNRPT
600	PMX099軽鎖CDR3	CQVWDSSNKAMF
601	PMX100重鎖可変領 域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGTTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACAGTGGTGGAAAGTAGTACAACCT ATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTATT GTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
602	PMX100重鎖可変領 域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDYAKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWQGQTLVT VSS
603	PMX100軽鎖可変領 域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG

10

20

30

40

50

604	PMX100軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKSVYWYQQRL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDNSNKAMFGGGTHLTVL
605	PMX100重鎖CDR1	GFTFSSY
606	PMX100重鎖CDR2	NSGGSS
607	PMX100重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
608	PMX100軽鎖CDR1	GGDSIGSKSVY
609	PMX100軽鎖CDR2	RDSNRPT
610	PMX100軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAMF
611	PMX101重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAACTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTATTAAACAGTGGTGAAGTAGCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTCTATTACT GTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTATT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
612	PMX101重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGGSSTSYADAVRGRFTISRDYAKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWGQGTTLV VSS
613	PMX101軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTGGAAGTAAAAGTGTCTTACTGGTTCCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCATACTGATTATCTA TAGAGATGACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGATCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TCACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTTCTAA GGCCATGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCC TCG
614	PMX101軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGDIIIGSKSVYWFQQKL GQAPILIIYRDDNRPTGIPERFSGASSGNTATLIISGALAED EAHYCQVWDSSSKAMFGGGTHLTVL
615	PMX101重鎖CDR1	GFTFSNY
616	PMX101重鎖CDR2	NSGGSS
617	PMX101重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
618	PMX101軽鎖CDR1	GGDIIIGSKSVY
619	PMX101軽鎖CDR2	RDDNRPT
620	PMX101軽鎖CDR3	CQVWDSSSKAMF

10

20

30

40

50

621	PMX102重鎖可変領域核酸配列	GAGGTACAACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAATAATTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTAACAGTGGTGGAAAGTAGCACAAGTT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCACATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTATATTATT GTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
622	PMX102重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFNHYHMSWVR QAPGKGLQWVAYINSGGSSTSYADAVKGRFTISRDAKN TLYLQMNSLRAEDTALYYCASGSIWTHFDYWQGTLVT VSS
623	PMX102軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA GCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTA TAGAGATAGTAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCC TGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGGT GACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAAG GCTATATTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTC G
624	PMX102軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYQYQRL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEGDYYCQVWDNSNKAIFGGGTHLTVL
625	PMX102重鎖CDR1	GFTFNHY
626	PMX102重鎖CDR2	NSGGSS
627	PMX102重鎖CDR3	CASGSIWTHFDYW
628	PMX102軽鎖CDR1	GGDIIGSKNVY
629	PMX102軽鎖CDR2	RDSNRPT
630	PMX102軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAIF
631	PMX103重鎖可変領域核酸配列	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAGTAACCTCCACATGAATT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGG GTCGCATTCATTAACAGTGGTGGAAAGTGGCACAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCACATCTCC AGGGACTACGCCAAAAACACACTGAATCTTCAGATG ACTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTAT TGTGCGACTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTATT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

632	PMX103重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNLHMNVWR QAPGKGLQWVAFINSGGSGTTYADVVRGRFTISRDYAK NTLNLQMTSLRAEDTAVYYCATGSIWTHFDYWGGQGL VTVSS
633	PMX103軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGTTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGTATTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAAGTTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GAATCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTAATAA GGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
634	PMX103軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQPSVSVTLRQTARITCGDSIGSKSVYWYQQKL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERISGASSGNTATLTISGALAED EADYYCQVWDSSNKAMFGGGTHLTVL
635	PMX103重鎖CDR1	GFTFSNL
636	PMX103重鎖CDR2	NSGGSG
637	PMX103重鎖CDR3	CATGSIWTHFDYW
638	PMX103軽鎖CDR1	GGDSIGSKSVY
639	PMX103軽鎖CDR2	RDSNRPT
640	PMX103軽鎖CDR3	CQVWDSSNKAMF
641	PMX104重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTCACCTTCAGTAACTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCATTAACAGTGGTGGAACTAGTACAACCT ATGCAGACGCTGTGAGGGGCCGATTCACCACCTCCA GAGACTACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTCTATTACT GTACGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTATT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
642	PMX104重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGGTSTTYADAVRGRFTTSRDYAK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSGSIWTHFDYWGGQGLV TVSS

10

20

30

40

50

643	PMX104軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTTCCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCTATACTGATTATCTA TAGAGATGACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGATCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TCACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTTCTAA GGCCATGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCC TCG
644	PMX104軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKSVYWFQQKL GQAPILIIYRDDNRPTGIPERFSGASSGNTATLIISGALAED EAHYQCQVWDSSSKAMFGGGTHLTVL
645	PMX104重鎖CDR1	GFTFSNY
646	PMX104重鎖CDR2	NSGGTS
647	PMX104重鎖CDR3	CTSGSIWTHFDYW
648	PMX104軽鎖CDR1	GGDIIGSKSVY
649	PMX104軽鎖CDR2	RDDNRPT
650	PMX104軽鎖CDR3	CQVWDSSSKAMF
651	PMX105重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAATTGGTGGAGTCTGGTGGAGACCTGGTG AAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCC TCTGGATTACCTTCAATACCTACCACATGAAGTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCACTGGGT CGCATTCATTAACAGCGGTGGAAGTGGCACAAGCTA TGAAGACACTGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACTACGCCAAGAACACACTCTATCTTCAGATGAA CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTG TGCGTGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
652	PMX105重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMNVWR QAPGKGLHWVAFINSGGSGTSYEDTVQGRFTISRDIYAK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCACGSIWTHFDYWGGGTL VTVSS
653	PMX105軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCTGTAATGATTATCTA TAGAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGTCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTTTGGGACAGCAGGACTCA GGCTTTGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCCT CG

10

20

30

40

50

654	PMX105軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTQLPSVSVTLRQTAHITCGGDIIGSKSVYWYQQKL GQAPVMIIYRDNNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGSLAE DEADYYCQVWDSRTQALFGGGGTHLTVL
655	PMX105重鎖CDR1	GFTFNTY
656	PMX105重鎖CDR2	NSGGSG
657	PMX105重鎖CDR3	CACGSIWTHFDYW
658	PMX105軽鎖CDR1	GGDIIGSKSVY
659	PMX105軽鎖CDR2	RDNNRPT
660	PMX105軽鎖CDR3	CQVWDSRTQALF
661	PMX106重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATACATTAACAGTGGTGAAGTAGCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGGGCTTTATATGGACTCATTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
662	PMX106重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAYINSGGSSTSYADAVKGRFTISRDNANK TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGFIWTHFDYWGGQGLVT VSS
663	PMX106軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	GATATTGTCATGACACAGACGCCACCGTCCCTGTCT GTCAGCCCTAGAGAGACGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGAGCCTCCTGCACAGTGATGGAAACACC TATTTGGATTGGTACCTGCAAAAGCCAGGCCAGTCT CCACAGCTTCTGATCTACTTGGTTTCCAACCGCTTC ACTGGCGTGTGACAGAGTTTCAGTGGCAGCGGGTCA GGGACAGATTTACCCCTGAGAATCAGCAGAGTGGAG GCTAACGATACTGGAGTTTATTACTGCGGGCAAGGT ACACAGCTGTGGACGTTGCGAGCAGGAACCAAGGT GGAGCTCAAAC
664	PMX106軽鎖可変領域アミノ酸配列	DIVMTQTTPPSLSVSPRETASISCKASQSLHSDGNTYLDW YLQKPGQSPQLLIYLVSNRFTGVSDRFSGSGSGTDFTLRI SRVEANDTGYYCGQGTQLWTFGAGTKVELK
665	PMX106重鎖CDR1	GFTFSSY
666	PMX106重鎖CDR2	NSGGSS
667	PMX106重鎖CDR3	CAGFIWTHFDYW
668	PMX106軽鎖CDR1	KASQSLHSDGNTYLD
669	PMX106軽鎖CDR2	LVSNRFT
670	PMX106軽鎖CDR3	CGQGTQLWTF

10

20

30

40

50

671	PMX107重鎖可変領域核酸配列	GCGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGC CTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTACCACATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACAGTGGAGGAAGTAGTACAACCT ATGCAGACGTTGTCAGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAAAACACGCTATTTCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTATT GTGCGATTGTATCTATATGGACACATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG
672	PMX107重鎖可変領域アミノ酸配列	AVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNVWR QAPGKGLQWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDYAKN TLFLQMNSLRAEDTAVYYCAIVSIWTHFDYWGQGLTVT VSS
673	PMX107軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACATCATTTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA GCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTCTCTA TAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
674	PMX107軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYQYQRL GQAPVLILYRDTNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALA EDEADYYCQVWDNSNKAMFGGGTHLTVL
675	PMX107重鎖CDR1	GFTFSSY
676	PMX107重鎖CDR2	NSGGSS
677	PMX107重鎖CDR3	CAIVSIWTHFDYW
678	PMX107軽鎖CDR1	GGDIIGSKNVY
679	PMX107軽鎖CDR2	RDNRPT
680	PMX107軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAMF
681	PMX108重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGG CCTCTGGATTCACCTTCACTAACTACCACATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGG GTCGCATTCAATTAACAGTGGTGGGAAGTAGCACAACC TATACAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCC AGAGACTACGCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATG AACAGCCTGACAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTGCGAGTGGAGCTATATGGACTCATTTTGACCAC TGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG

10

20

30

40

50

682	PMX108重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFTNYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGGSSTTYTDVVRGRFTISRDYAKN TLYLQMNSLTAEDTAVYYCASGAIWTHFDHWGQGT LVTVSS
683	PMX108軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTACTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCGTTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATATTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
684	PMX108軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDSVGSKSVYQYQKL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDNSNKAIFGGGTHLTVL
685	PMX108重鎖CDR1	GFTFTNY
686	PMX108重鎖CDR2	NSGGSS
687	PMX108重鎖CDR3	CASGAIWTHFDHW
688	PMX108軽鎖CDR1	GGDSVGSKSVY
689	PMX108軽鎖CDR2	RDSNRPT
690	PMX108軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAIF
691	PMX109重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCACTAACTACCACATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGG GTCGCATTCATTAACAGTGGTGGAGTAGCACAACC TATACAGACGTTGTGAGGGGCCGATTCACCATCTCC AGAGACTACGCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATG AACAGCCTGACAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACCAC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
692	PMX109重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFTNYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGGSSTTYTDVVRGRFTISRDYAKN TLYLQMNSLTAEDTAVYYCASGSIWTHFDHWGQGT LVTVSS

10

20

30

40

50

693	PMX109軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTACTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCGTTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCTGTACTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATATTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
694	PMX109軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDSVGSKSVYQYQKL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDNSNKAIFGGGTHLTVL
695	PMX109重鎖CDR1	GFTFTNY
696	PMX109重鎖CDR2	NSGGSS
697	PMX109重鎖CDR3	CASGSIWTHFDHW
698	PMX109軽鎖CDR1	GGDSVGSKSVY
699	PMX109軽鎖CDR2	RDSNRPT
700	PMX109軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAIF
701	PMX110重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACCACATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGG TCGCATTCAATTAACAGTGGTGGAAAGTAGCACAACCT ATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACTACGCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGTGGATCTATATTGACTCATTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
702	PMX110重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVR QAPGKGLQWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDAYKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSILTHFDYWGQGLVT VSS
703	PMX110軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCGTTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCTGTACTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG

10

20

30

40

50

704	PMX110軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDSVGSKSVYWYQQKL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDNSNKAMFGGGTHLTVL
705	PMX110重鎖CDR1	GFTFSSY
706	PMX110重鎖CDR2	NSGGSS
707	PMX110重鎖CDR3	CASGSILTHFDYW
708	PMX110軽鎖CDR1	GGDSVGSKSVY
709	PMX110軽鎖CDR2	RDSNRPT
710	PMX110軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAMF
711	PMX111重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACCACATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGG GTCGCATTCAATTAATAGTGGAGCAAGTAGCGCAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCGGATTACCATCTCC AGAGACTACGCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAT TGTGCGAGTGGATCTATTTGGACTCATTTTGACTTCT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
712	PMX111重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNWVR QAPGKGLQWVAFINSGASSATYADVVRGRFTISRDYAKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGSIWTHFDWQGTTLVT VSS
713	PMX111軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGCGTTGGAAGTAAAAGTGTTTACTGGTACCA GCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAACAGTAATAA GGCTATGTTCTGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCT CG
714	PMX111軽鎖可変領域アミノ酸配列	SFVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGGDSVGSKSVYWYQQKL GQAPVLIYRDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDNSNKAMFGGGTHLTVL
715	PMX111重鎖CDR1	GFTFSSY
716	PMX111重鎖CDR2	NSGASS
717	PMX111重鎖CDR3	CASGSIWTHFDW
718	PMX111軽鎖CDR1	GGDSVGSKSVY
719	PMX111軽鎖CDR2	RDSNRPT
720	PMX111軽鎖CDR3	CQVWDNSNKAMF

10

20

30

40

50

721	WT IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSV YVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFIC AVMHEALHNHYTQKSLSHSPGK
722	Def1 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP ESLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNHIPLPSPIERTISKARGQAHQPSVY VLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEP ESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICA VMHEALHNHYTQKSLSHSPGK
723	Def2 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP ESLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLGREDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNHIPLPSPIERTISKARGQAHQPSVY VLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEP ESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICA VMHEALHNHYTQKSLSHSPGK
724	Def3 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP ESLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLGREDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNHIPLSSIERTISKARGQAHQPSVY VLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEP ESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICA VMHEALHNHYTQKSLSHSPGK

10

20

30

40

50

725	Def4 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP ESLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLGGREDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNHIGLGSPIERTISKARGQAHQPSVY VLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEP ESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICA VMHEALHNHYTQKSLSHSPGK
726	Def5 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EAAGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSV YVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFIC AVMHEALHNHYTQKSLSHSPGK
727	Def6 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EAAGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNNKALPSSIERTISKARGQAHQPSV YVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFIC AVMHEALHNHYTQKSLSHSPGK
728	Def7 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EAAGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNNKALGSPiERTISKARGQAHQPSV YVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFIC AVMHEALHNHYTQKSLSHSPGK

10

20

30

40

50

729	Def8 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP GMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPENPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSV YVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFIC AVMHEALHNHYTQKSLSHSPGK
730	Def9 IgGB定常領域	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVS WNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSET FTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EAAGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPENPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLKGKQFTCKVNNKALPSSIERTISKARGQAHQPSV YVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFIC AVMHEALHNHYTQKSLSHSPGK
731	Ofa-VH-clgGB WT	MELGLSWIFLLAILKGVQCEVQLVESGGGLVQPGSRRL SCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGSI GYADSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNSLRAEDTALYYCA KDIQYGNYYYGMDVWGQGTTTVTVSSASTTAPSVFPLAP SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHT FPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKT KVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPP KPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQ MQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFT CKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSK NTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNH YTQKSLSHSPGK

10

20

30

40

50

732	標的細胞の生成に使用されるhCD20 DN A配列:	5' ATGACAACACCCAGAAATTCAGTAAATGGGACTTT CCCGGCAGAGCCAATGAAAGGCCCTATTGCTATGCA ATCTGGTCCAAAACCACTCTTCAGGAGGATGTCCTC ACTGGTGGGCCCCACGCAAAGCTTCTTCATGAGGGA ATCTAAGACTTTGGGGGCTGTCCAGATTATGAATGG GCTCTTCCACATTGCCCTGGGGGGTCTTCTGATGAT CCCAGCAGGGATCTATGCACCCATCTGTGTGACTGT GTGGTACCCTCTCTGGGGAGGCATTATGTATATTAT TTCCGGATCACTCCTGGCAGCAACGGAGAAAAACTC CAGGAAGTGTTTGGTCAAAGGAAAAATGATAATGAA TTCATTGAGCCTCTTTGCTGCCATTTCTGGAATGATT CTTTCAATCATGGACATACTTAATATTAAAATTTCCC ATTTTTTAAAAATGGAGAGTCTGAATTTTATTAGAGC TCACACACCATATATTAACATATACAACGTGAACC AGCTAATCCCTCTGAGAAAACTCCCCATCTACCCA ATACTGTTACAGCATACAATCTCTGTTCTTGGGCAT TTTGTCAGTGATGCTGATCTTTGCCTTCTTCAGGA ACTTGTAATAGCTGGCATCGTTGAGAATGAATGGAA AAGAACGTGCTCCAGACCCAAATCTAACATAGTTCT CCTGTCAGCAGAAGAAAAAAGAAGCAGACTATTGA AATAAAGAAGAAGTGGTTGGGCTAACTGAAACATC TTCCCAACCAAAGAATGAAGAAGACATTGAAATTAT TCCAATCCAAGAAGAGGAAGAAGAAGAAACAGAGAC GAACTTTCCAGAACCTCCCCAAGATCAGGAATCCTC ACCAATAGAAAATGACAGCTCTCCTTAA3'
733	IgG-B	MEFVLGWVFLVAILQGVQGEVQLVESGGDLVKPAGSLR LSCVASGFTFSNNAMNWVRQAPGKGLQWVAGINSGGS TASADAVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLTAEDTAVYY CAKVIGNWIATSDLDYWGQGTLVIVSSASTTAPSVFPLA PSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVH TFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASK TKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFP PKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQ MQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFT CKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSK NTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNH YTQKSLSHSPGK

10

20

30

40

50

734	IgG-A	MEFVLGWVFLVAILQGVQGEVQLVESGGDLVKPAGSLR LSCVASGFTFSNNAMNWVRQAPGKGLQWVAGINSGGS TASADAVKGRFTISRDNANKNTVYLMNSLTAEDTAVYY CAKVIGNWIATSDLDYWGQGTLVIVSSASTTAPSVFPLA PSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVH TFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVVHPASN TKVDKPVFNECRCTDTPPCPVPEPLGGPSVLIFPPKPKDI LRITRTPEVTCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKT QSREQQFNGTYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHID LPSPIERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLI KDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPPQLDEDGSYF LYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSLSH SPGK
735	IgG-C	MEFVLGWVFLVAILQGVQGEVQLVESGGDLVKPAGSLR LSCVASGFTFSNNAMNWVRQAPGKGLQWVAGINSGGS TASADAVKGRFTISRDNANKNTVYLMNSLTAEDTAVYY CAKVIGNWIATSDLDYWGQGTLVIVSSASTTAPSVFPLA PSCGSQSGSTVALACLVSGYIPEPVTVSWNSGSLTSGVH TFPSILQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPATN TKVDKPVVKECECKCNCNNCPCPGCGLLGGPSVFIFPP KPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWFVDSKQV QTANTQPREEQSNGTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCK VNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKN VTLTCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESESKYRMTTPPQL DEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHY TQKSLSHSPGK
736	IgG-D	MEFVLGWVFLVAILQGVQGEVQLVESGGDLVKPAGSLR LSCVASGFTFSNNAMNWVRQAPGKGLQWVAGINSGGS TASADAVKGRFTISRDNANKNTVYLMNSLTAEDTAVYY CAKVIGNWIATSDLDYWGQGTLVIVSSASSTAPSVFPLAP SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHT FPSVLKSSGLYSLSSMVTVPSSRLPSETFTCNVVHPATNT KVDKPVPKESTCKCISPCVPESLGGPSVFIFPPKPKDILR ITRTPEVTCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQP REQQFNSTYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPS PIERTISKARGQAHQPGVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIK DFFPPEIDVEWQSNQQEPESESKYHTTAPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHEALQNHYTDLSLSHSP GK

10

20

30

40

50

737	PMX154重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTG AAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTC TCTGGCTTCACCTTCAGTGGCTTCGACATGAGCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGT CGCATACATTAGTACTGATGGAAGGAGCACAGGTTA CACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAATGTCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAA CAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTGTATTACTG TGCGAAGGAAACTCGTCATTGGGGCTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTAGTCATCGTCTCCTCAG
738	PMX154重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFSQFDMSWVR QAPGKGLQWVAYISTDGRSTGYTDAVKGRFTISRDNVK NTLYLQMNSLRTEDEVYYCAKETRHWGFDYWQGQTL VIVSS
739	PMX154軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGTTGACACAGCTGTCATCCGTGAGTGTG AGCCTGAGGCAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTTGGACGTAAAAATGTTTACTGGCACCA GCAGAAGCTGGGCCGGGCCCTATACTGATTATCTA TGATGATAGCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGCCTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTAG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
740	PMX154軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLSSVSLSLRQTAHITCGGDSIGRKNVYWHQQKL GRAPILIIYDDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAED EAAYYCQVWDSSTSVFSGGGTHLTVL
741	PMX154重鎖CDR1	GFTFSGF
742	PMX154重鎖CDR2	STDGRS
743	PMX154重鎖CDR3	CAKETRHWGFDYW
744	PMX154軽鎖CDR1	GGDSIGRKNVY
745	PMX154軽鎖CDR2	DDSSRPS
746	PMX154軽鎖CDR3	CQVWDSSTSVF
747	PMX155重鎖可変領域核酸配列	GAGTTGCACCTAGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTG AAGCCTGCGGGGTCCCTGAGACTGTCCTGTGTGGC CTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTCAGAATGAGTTG GGTCCGCCAGTCTCCTGGGAAGGGACTGCAATTTGT CGCAGGTATCAACAGCGATGGATATAACACACAGTA CAGAGACGATGTGAAGGGTCGATTACCATCTCCAG AGACAACACCGAAAAGACACTATATCTACAGATGAA CAACCTGAGAGTCGAGGACACGGCCATGTATTACTG TGTAAGGATCAGGGAAGTTGGGGAGGAAATTTTGA CTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG

10

20

30

40

50

748	PMX155重鎖可変領域アミノ酸配列	ELHLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGFTFSSFRMSWVRQ SPGKGLQFVAGINS DG YNTQYRDDVKGRFTISRDNTEKT LYLQMN NLRVEDTAMYYCVKDQGSWGGNFDFWGQGT LVTVSS
749	PMX155軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGGCCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTGGAAGTAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGATTCCAGGCCAGGCCCGTAGTGATTATCTA TAAAGATAGGAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCC TGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAGT GTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
750	PMX155軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYGLTQPPSVNVT LRETAHITCGDSIGSKYVQWIIQIPG QAPVVIYKDRNRPTGIPERFSGANS GNTATLTISGALAED EADYYCQVGDSGTSVF GGGTHLTVL
751	PMX155重鎖CDR1	GFTFSSF
752	PMX155重鎖CDR2	NSDGYN
753	PMX155重鎖CDR3	CVKDQGSWGGNFDFW
754	PMX155軽鎖CDR1	GGDSIGSKYVQ
755	PMX155軽鎖CDR2	KDRNRPT
756	PMX155軽鎖CDR3	CQVGDSGTSVF
757	PMX156重鎖可変領域核酸配列	GAGTTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAAGCCTGCGGGGTCCCTGAGACTGTCCTGTGTGG CCTCTGGATTACCTTCAGTAACTTCAGAATGAGTT GGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGACTGCAATTT GTCGCAGGTATCAACAGCGATGGATATAGCACACAG TACAGAGACGATGTGAAGGGTCGATTACCATCTCC AGAGACAACACCGAAAAGACACTATATCTACAGATG AACAACCTGAGAGTCGAGGACACGGCCATGTATTAC TGTGTAAAGGATCAGGGAAGTTGGGGAGGAAATTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAG
758	PMX156重鎖可変領域アミノ酸配列	ELQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGFTF SNFRMSWVR QAPGKGLQFVAGINS DG YSTQYRDDVKGRFTISRDNTEK TLYLQMN NLRVEDTAMYYCVKDQGSWGGNF DYWGQG TLVTVSS

10

20

30

40

50

759	PMX156軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGGCCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTG ACCCTGAGGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGG AGACAGCATTTGGAAGTAAATATGTTCAATGGATCCA GCAGATTCCAGGCCAGGCCCCCGTAGTGATTATCTA TAAAGATAGGAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCC TGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCT GACTATTACTGCCAGGTGGGGGACAGTGGTACTAGT GTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCCTCG
760	PMX156軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYGLTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQWIIQIPG QAPVVIYKDRNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAED EADYYCQVGDSTSVFSGGGTHLTVL
761	PMX156重鎖CDR1	GFTFSNF
762	PMX156重鎖CDR2	NSDGYS
763	PMX156重鎖CDR3	CVKDQGSWGGNFDYW
764	PMX156軽鎖CDR1	GGDSIGSKYVQ
765	PMX155軽鎖CDR2	KDRNRPT
766	PMX156軽鎖CDR3	CQVGDSGTSVF
767	PMX291重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGTT GAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGC CTCTGGATTCCCCTTCAGGAACACGACATGACCTG GGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCCGCTATTCACTATGATGGAAGTAACACATACT ACACTGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATTTCCA GAGACAACGCCAGGAACACAGTGTCTTCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACT GTGCGAAGAAATTTAATAATTACCGTCCTTTGTATTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
768	PMX291重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLLKPGGSLRLSCVASGFPRNYDMTWVR QAPGKGLQWVAIIHYDGSNTYYTDAVKGRFTISRDNAR NTVFLQMNSLRAEDTAVYYCAKKFNNYRPFQYWGQGT LTVSS
769	PMX291軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	GATATTGTCATGACACAGACGCCACCGTCCCTGTCT GTCAGCCCTAGAGAGACGCCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGAGCCTCCTGCGCAGTGATGGAAACAC CTATTTGGAATGGTACCTGCAAAAGCCCGGCCAGTC TCCACAGCTTCTGATCTACTTGGTTTCCAACCGCTT CACTGGCGTGTGACAGAGGTTCAAGTGGCAGCGGGT CAGGGACAGATTTACCCCTGAGAATCAGCAGAGTGG AGGCTAACGATGCTGGAGTTTATTACTGCGGGCAAG GTACACAGCTTCCGTGGACGTTTCGGAGCAGGAACCA AGGTGGAGCTCAAAC

10

20

30

40

50

770	PMX291軽鎖可変領域アミノ酸配列	DIVMTQTTPPSLSVSPRETPSISCKASQSLLRSDGNTYLEW YLQKPGQSPQLLIYLVSNRFTGVSDRFSGSGSGTDFTLRI SRVEANDAGVYYCGQGTQLPWTFGAGTKVELK
771	PMX291重鎖CDR1	GFPFRNY
772	PMX291重鎖CDR2	HYDGSN
773	PMX291重鎖CDR3	CAKKFNRYRPFDYW
774	PMX291軽鎖CDR1	KASQSLLRSDGNTYLE
775	PMX291軽鎖CDR2	LVSNRFT
776	PMX291軽鎖CDR3	CGQGTQLPWTF
777	PMX292重鎖可変領域核酸配列	GCGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT GAGGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAG CCTCTGGATTACCTTCAGTAACCTCGACATGTACT GGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAGGGGGCTGCAGTGG GTCGCAACTATTTCTATGATGGATTTAACACATACT CCACTGACACTGTGCGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAGGAACACAGTGTATCTGCAGATGA ACAGTCTCAGAGTCGAGGACACGGCTGTTTTTACT GTACGGCTAGGAGGTTTGGACTTGGGTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
778	PMX292重鎖可変領域アミノ酸配列	AVQLVESGGDLVRPGSLRLSCVASGFTFSNFDMYWVR QAPGRGLQWVATISYDGFNTYSTDTVRGRFTISRDNARN TVYLMNSLRVEDTAVFYCTARRFGLGYWGQGTLLVTV SS
779	PMX292軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	GATATTTTCATGGCACAGACGCCACCGTCCCTGTCT GTCAGCCCTAGAGAGACGGCCTCCATCTCCTGTAAG GCCAGTCAGAGCCTCCTGCACAGTGATGGAAACACC TATTTGGATTGGTACCTGCAAAAGCCAGGCCAGTCT CCACAGCTTCTGATCTACTTGGTTTCCAACCGCTTC CCTGGCGTGTGACAGAGTTTCTAGTGGCAGCGGGTC AGGGACAGGTTTACCCTGAGAATCAGCAGAGTGGA GGCTAGTGATACTGGAGTTTATTACTGCGGGCAAGG TACACAGCTTCCTTATACCTTCAGCCAGGGAACCAA GCTGGAGATAAAAC
780	PMX292軽鎖可変領域アミノ酸配列	DIFMAQTTPPSLSVSPRETASISCKASQSLLHSDGNTYLDW YLQKPGQSPQLLIYLVSNRFPGVSDRFSGSGSGTGFTLRI SRVEASDTGVYYCGQGTQLPYTFSGGTKLEIK
781	PMX292重鎖CDR1	GFTFSNF
782	PMX292重鎖CDR2	SYDGFN
783	PMX292重鎖CDR3	CTARRFGLGYW
784	PMX292軽鎖CDR1	KASQSLLHSDGNTYLD
785	PMX292軽鎖CDR2	LVSNRFP
786	PMX292軽鎖CDR3	CGQGTQLPYTF

10

20

30

40

50

787	PMX293重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCGACTGCTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGCGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCGGT TTCTGGCTTCACCTTCAGTACCTACGACATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTACCTATGATGGAAGGACCACAAGTT ACACAGACACTGTGAAGGGCCGATTCACCGTCTCCA GAGACAATGCCAAGAACATGCTGTATCTGAAGATGA ACAGCCTGAGAAGTGAGGACGCAGCCGTTTATTACT GTGCGAAGGCCCATAGGGGGTGGTTTTTTGACCACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
788	PMX293重鎖可変領域アミノ酸配列	EVRLLESGLDLVKPAGSLRLSCAVSGFTFSTYDMSWVR QAPGKGLQWVAYITYDGRITTSYTDTVKGRFTVSRDNAK NMLYLKMNSLRSEDAAVYYCAKAHRGWFFDHWGQGT LTVSS
789	PMX293軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGTATTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA ACAGAACTGGGCCAGGCCCTGTATTGATTATCTA TGATGATACCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAATTCGGGGACCACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGG TGTGTTTCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCTCTCG
790	PMX293軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKNVYWYQQKL GQAPVLIYDDTSRPSGIPERFSGANS GTTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTGVFGGGTHLTVL
791	PMX293重鎖CDR1	GFTFSTY
792	PMX293重鎖CDR2	TYDGRT
793	PMX293重鎖CDR3	CAKAHRGWFFDHW
794	PMX293軽鎖CDR1	GGDSIGSKNVY
795	PMX293軽鎖CDR2	DDTSRPS
796	PMX293軽鎖CDR3	CQVWDSSTGVF

10

20

30

40

50

797	PMX294重鎖可変領域核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGT GAAACCTGAGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCGGT CTCTGGCTTCACCTTCAGTAGTAACGACATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGG TCGCATACATTACCTATGATGGAAGGAGCACAAGTT ACACAGACATTGTGAAGGGCCGATTCACCGTCTCCA GAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGA ATAGCCTGAGAAGTGAGGACGCAGCCGTGTACTACT GTGCGAAGGCCAGAGGGGGTGGTTTTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
798	PMX294重鎖可変領域アミノ酸配列	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCAVSGFTFSSNDMSWVR QAPGKGLQWVAYITYDGRSTSYTDIVKGRFTVSRDNAK NTLYLQMNSLRSEDAAVYYCAKAQRGWFFDYWGQGT LTVSS
799	PMX294軽鎖可変領域ヌクレオチド配列	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTG ACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGG AGACAGTATTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGTACCA ACAGAACTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTA TGATGATGACAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GAATCTCCGGCGCCAATTCCGGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGC TGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGG TGTGTTCCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCTCTCG
800	PMX294軽鎖可変領域アミノ酸配列	SYVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKNVYWYQQKL GQAPVLIYDDDSRPSGIPERISGANSNTATLTISGALAE DEADYYCQVWDSSTGVFGGGTHLTVL
801	PMX294重鎖CDR1	GFTFSSN
802	PMX294重鎖CDR2	TYDGRS
803	PMX294重鎖CDR3	CAKAQRGWFFDYW
804	PMX294軽鎖CDR1	GGDSIGSKNVY
805	PMX294軽鎖CDR2	DDDSRPS
806	PMX294軽鎖CDR3	CQVWDSSTGVF

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3 : VH及びVL遺伝子の使用

PMX番号	VH名	VL名	ファミリー
PMX025	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	ファミリー1
PMX026	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	ファミリー1
PMX027	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	ファミリー1
PMX028	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX029	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX030	IGHV3-5cf	IGLV3-24cf	ファミリー3
PMX031	IGHV3-5cf	IGLV3-24cf	ファミリー3
PMX032	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX033	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX034	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX035	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	ファミリー4
PMX036	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX037	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	ファミリー4
PMX038	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX039	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX040	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	ファミリー4
PMX041	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX042	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX043	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX044	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX045	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX046	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX047	IGHV3-19cf	IGKV2-5cf	ファミリー6
PMX048	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	ファミリー4
PMX049	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	ファミリー4
PMX050	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX051	IGHV3-44cf	IGLV3-8cf	ファミリー7
PMX052	IGHV3-19cf	IGKV2-4cf	ファミリー8
PMX053	IGHV3-19cf	IGKV2-5cf	ファミリー6
PMX054	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	ファミリー12
PMX055	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX056	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX057	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX058	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX059	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX060	IGHV3-5cf	IGLV3-3cf	ファミリー9

10

20

30

40

50

PMX061	IGHV3-5cf	IGLV3-3cf	ファミリー9
PMX062	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX063	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX064	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX065	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	ファミリー4
PMX082	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX083	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	ファミリー2
PMX084	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	ファミリー12
PMX085	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	ファミリー5
PMX086	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX087	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX088	IGHV3-44cf	IGLV3-8cf	ファミリー7
PMX089	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	ファミリー1
PMX090	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	ファミリー1
PMX091	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	ファミリー1
PMX092	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	ファミリー1
PMX093	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	ファミリー1
PMX094	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX095	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX096	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX097	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX098	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX099	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX100	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX101	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX102	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX103	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX104	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX105	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX106	IGHV3-5cf	IGKV2-4cf	ファミリー11
PMX107	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX108	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX109	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX110	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX111	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	ファミリー10
PMX154	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	ファミリー12
PMX155	IGHV3-19cf	IGLV3-21cf	ファミリー13
PMX156	IGHV3-19cf	IGLV3-21cf	ファミリー13
PMX291	IGHV3-41cf	IGKV2-4cf	ファミリー14
PMX292	IGHV3-41cf	IGKV2-4cf	ファミリー14
PMX293	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	ファミリー12
PMX294	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	ファミリー12

10

20

30

40

50

【表 4】

表4. 細胞結合アッセイから得られた幾分平均

抗体	幾分平均OX40L発現HEK	幾分平均WT HEK	幾分平均差
PMX025	2830000	18587	2811413
PMX026	1390000	26716	1363284
PMX027	1650000	33774	1616226
PMX028	1050000	30825	1019175
PMX029	1090000	28348	1061652
PMX030	1420000	29779	1390221
PMX031	1550000	39212	1510788
PMX032	1450000	28489	1421511
PMX033	1460000	28385	1431615
PMX034	1390000	27398	1362602
PMX035	1410000	26814	1383186
PMX036	1310000	30928	1279072
PMX037	1420000	27618	1392382
PMX038	1560000	27561	1532439
PMX039	1520000	29268	1490732
PMX040	1180000	27194	1152806
PMX041	1560000	28620	1531380
PMX042	1510000	28750	1481250
PMX043	1280000	33769	1246231
PMX044	1530000	28856	1501144
PMX045	1470000	28564	1441436
PMX046	1250000	28149	1221851
PMX047	1950000	28632	1921368
PMX048	3920000	23672	3896328
PMX049	3500000	24403	3475597
PMX050	3080000	23859	3056141
PMX051	3940000	24704	3915296
PMX052	765000	30802	734198
PMX053	3030000	30828	2999172
PMX054	3270000	30515	3239485
PMX055	3260000	30461	3229539
PMX056	3160000	31120	3128880
PMX057	3320000	29889	3290111
PMX058	3340000	29794	3310206
PMX059	3140000	29668	3110332
PMX060	3100000	29772	3070228

10

20

30

40

50

PMX061	3290000	29916	3260084
PMX062	2810000	29671	2780329
PMX063	3180000	30351	3149649
PMX064	3450000	29540	3420460
PMX065	3550000	29783	3520217
PMX082	544000	12535	531465
PMX083	701000	11438	689562
PMX084	622000	12275	609725
PMX085	839000	12581	826419
PMX086	857000	7973	849027
PMX087	1050000	7984	1042016
PMX088	783000	8225	774775
PMX105	584000	3533	580467
PMX106	7759	3656	4103
PMX107	58797	3625	55172
PMX108	611000	3520	607480
PMX109	633000	3599	629401
PMX110	31927	3525	28402
PMX111	647000	3572	643428
PMX154	789000	8196	780804
PMX155	738000	7995	730005
PMX156	680000	7941	672059
PMX291	463000	3826	459174
PMX292	471000	3757	467243
PMX293	602000	3571	598429
PMX294	595000	3543	591457
陰性対照	19634	24019	-4385

10

20

30

40

50

【表 5】

表5. OX40シグナル阻害のパーセンテージを示す、正規化されたHEK blueアッセイの結果。

Ab	シグナル阻害%				
	Rep1	Rep2	Rep3	平均	SD
PMX25	87.86279683	61.7414248	68.33773087	72.6473175	13.58347974
PMX26	67.6056338	65.14084507	68.66197183	67.13615023	1.806901915
PMX27	72.17741935	83.46774194	85.48387097	80.37634409	7.171678264
PMX28	61.69354839	75.40322581	62.09677419	66.39784946	7.801490248
PMX29	75.80645161	76.20967742	56.0483871	69.35483871	11.52548865
PMX30	70.56451613	83.87096774	42.33870968	65.59139785	21.20804197
PMX31	83.45070423	89.08450704	62.67605634	78.40375587	13.90882213
PMX32	76.76056338	57.3943662	75.70422535	69.95305164	10.8889576
PMX33	55.81395349	69.76744186	55.42635659	60.33591731	8.170238632
PMX34	76.35658915	64.72868217	51.5503876	64.2118863	12.41117308
PMX35	85.27131783	67.44186047	67.82945736	73.51421189	10.18379659
PMX36	87.59689922	79.06976744	65.50387597	77.39018088	11.14186598
PMX37	85.65891473	79.84496124	69.76744186	78.42377261	8.04049503
PMX38	79.83870968	75	50.80645161	68.5483871	15.55427542
PMX39	81.69014085	86.61971831	73.5915493	80.63380282	6.578007638
PMX40	75.35211268	84.15492958	71.83098592	77.11267606	6.347801541
PMX41	86.36990852	78.19287576	75.63755302	80.0667791	5.606201827
PMX42	77.82258065	87.5	70.96774194	78.76344086	8.306190621
PMX43	69.15888	77.33333	96.052632	80.84828067	13.78711836
PMX44	75.70093	66	83.55263	75.08452	8.79253524
PMX45	79.92957746	81.69014085	66.1971831	75.93896714	8.482432613
PMX46	84.83671488	69.50477845	100.1686513	84.83671488	15.33193642
PMX47	49.3485391	73.12009148	62.28748533	61.58537197	11.90131917
PMX48	57.47664	69.33333	82.89474	69.90157	12.71857399
PMX49	84.57944	79.33333	90.131579	84.68144967	5.399847206
PMX50	68.69159	83.33333	77.63158	76.55216667	7.380310794
PMX51	82.24299	75.33333	94.736842	84.10438733	9.834768401
PMX52	15.6626506	29.18340027	21.68674699	22.17759929	6.773726438
PMX53	24.49799197	45.78313253	48.86211513	39.71441321	13.26742778
PMX54	21.01740295	32.7978581	42.03480589	31.95002231	10.53432133
PMX55	48.32663989	57.69745649	52.34270415	52.78893351	4.701318051
PMX56	27.30923695	57.02811245	48.4605087	44.2659527	15.29701328
PMX57	52.07496653	72.02141901	73.89558233	65.99732262	12.09347433
PMX58	12.4497992	35.34136546	39.49129853	29.0941544	14.56301501
PMX59	51.13788487	64.25702811	57.96519411	57.78670237	6.561392711
PMX60	58.90227577	68.40696118	71.08433735	66.13119143	6.401952986

10

20

30

40

50

PMX61	51.00401606	61.57965194	55.68942436	56.09103079	5.299243752
PMX62	4.149933066	22.08835341	18.7416332	14.99330656	9.538563602
PMX63	68.27309237	82.99866131	72.02141901	74.43105756	7.652801032
PMX64	88.88888889	94.77911647	89.69210174	91.1200357	3.194204403
PMX65	62.65060241	85.27443106	69.87951807	72.60151718	11.55492817
PMX82	72.78911565	71.88208617	72.10884354	72.26001512	0.4720331065
PMX83	65.98639456	65.75963719	81.63265306	71.12622827	9.09953714
PMX84	47.16553288	66.89342404	68.02721088	60.69538927	11.73090485
PMX85	43.76417234	56.23582766	40.81632653	46.93877551	8.185281473
PMX154	62.57309942	77.19298246	51.4619883	63.74269006	12.90530789
PMX155	19.88304094	37.42690058	40.93567251	32.74853801	11.2791237
PMX156	21.6374269	34.50292398	49.12280702	35.0877193	13.75201873
PMX086	5.847953216	35.0877193	14.03508772	18.32358674	15.08424337
PMX087	29.8245614	46.19883041	21.6374269	32.55360624	12.50605453
PMX088	16.95906433	3.50877193	1.169590643	7.212475634	8.521439764
PMX089	43.2748538	49.70760234	49.12280702	47.36842105	3.55717107
PMX092	33.33333333	39.18128655	31.57894737	34.69785575	3.980619465
PMX093	0	-0.584795321 6	16.95906433	5.458089669	9.964427227
PMX094	38.59649123	54.97076023	42.69005848	45.41910331	8.521439764
PMX095	40.93567251	52.63157895	57.30994152	50.29239766	8.434038071
PMX096	36.84210526	59.06432749	54.38596491	50.09746589	11.71538339
PMX097	56.14035088	73.0994152	53.21637427	60.81871345	10.73541506
PMX098	40.35087719	54.97076023	39.76608187	45.02923977	8.614573019
PMX099	25.14619883	32.74853801	16.37426901	24.75633528	8.194093395
PMX100	49.12280702	28.07017544	19.88304094	32.35867446	15.08424337
PMX101	62.57309942	50.29239766	44.44444444	52.43664717	9.252588137
PMX103	57.30994152	26.31578947	59.06432749	47.56335283	18.42182615
PMX104	30.99415205	28.07017544	33.91812865	30.99415205	2.923976608
PMX105	85.43956044	94.78021978	72.52747253	84.24908425	11.17403755
PMX106	-9.89010989	-4.120879121	-37.63736264	-17.21611722	17.91902493
PMX107	7.142857143	20.87912088	-43.95604396	-5.311355311	34.16475092
PMX108	95.6043956	89.83516484	61.26373626	82.23443223	18.38881652
PMX109	67.85714286	69.50549451	22.52747253	53.2967033	26.65967812
PMX110	55.21978022	43.13186813	13.73626374	37.36263736	21.33503112
PMX111	44.23076923	37.36263736	35.16483516	38.91941392	4.729212943
PMX291	95.87912088	70.32967033	53.57142857	73.26007326	21.30553104
PMX292	97.52747253	54.3956044	62.91208791	71.61172161	22.84408527
PMX293	81.59340659	77.47252747	62.08791209	73.71794872	10.28050219
PMX294	93.95604396	88.73626374	53.02197802	78.57142857	22.27986409

10

20

30

40

50

【表 6】

表6. OX40L及び示される抗OX40L抗体を発現するHEK細胞の存在下でCD3及びCD28抗体で活性化したPBMCからの上清中の計算されたIFN- γ レベル。

実験	抗体	平均値			SD		
		10ug/mlでのIFN γ	1ug/mlでのIFN γ	0.1ug/mlでのIFN γ	10ug/mlでのIFN γ	1ug/mlでのIFN γ	0.1ug/mlでのIFN γ
1	PMX26	1814.78	3433.28	5414.20	45.21	1375.01	3356.63
	PMX27	1990.07	3288.97	4044.77	208.16	588.51	722.95
	PMX28	3747.50	4167.48		1137.43	1708.61	
	PMX29	4098.23	4809.27		255.24	1688.96	
	PMX30	3576.96	3853.98	5362.51	532.12	264.01	780.97
	PMX31	2912.32	3002.01	4036.50	347.72	287.54	1033.25
	PMX32	2024.93	3618.68	4223.01	767.06	1546.09	2435.17
	PMX33	2531.64	3951.58	4723.81	906.87	1184.23	1455.97
	PMX34	2556.40	5339.85	7042.10	1272.17	3076.37	4007.35
	PMX35	4176.35	3976.67	4495.16	956.20	709.57	419.94
	PMX36	2326.33	4754.37	5649.25	1129.18	2516.11	1417.65
	PMX37	2461.41	3790.18	4648.46	1804.94	1137.25	1786.08
	PMX38	2442.77	4449.14	4525.85	1295.10	1040.33	1710.84
	PMX39	2933.59	3249.37	4135.69	806.02	493.70	852.67
	PMX40	3645.35	3412.83	3715.94	91.46	195.43	339.31
	PMX41	2723.49	4487.53	5710.89	2252.21	1492.53	3591.86
	PMX42	2905.62	3655.92	3704.68	191.37	272.16	398.88
	PMX43	2528.79	3085.59	3545.46	379.45	345.11	759.76
	PMX44	4019.73	5116.65	6095.48	2087.93	2502.78	3813.82
	PMX45	3053.12	3325.59	3590.83	215.13	161.04	260.98
	PMX46	2645.25	3882.33	3866.09	716.92	1161.45	1534.08
	PMX48	2652.66	3832.05	4265.84	713.49	1120.59	1425.55
	PMX49	2470.91	4239.59	4974.37	1049.96	1745.68	2370.81
	PMX50	1899.51	4270.99	5333.26	659.02	1613.99	1699.31
	PMX51	1596.68	3469.98	4544.13	1006.82	1168.05	180.60
					平均値	sd	
				活性化PBMCのみ	885.59	184.72	
				活性化PBMC及びHEK WT	2459.88	365.80	
				活性化PBMC及びHEK OX40L	3407.36	865.71	

10

20

30

40

50

2	PMX25	2770.11	3057.09	3805.02	1045.67	681.15	1274.56
	PMX47	2768.58	4677.64	5507.66	769.44	2263.08	3049.61
					平均値	sd	
				活性化PBM Cのみ	386.55	168.92	
				活性化PBM C及びHEK WT	1817.34	250.69	
				活性化PBM C及びHEK OX40L	4212.20	968.56	
3	PMX52	1315.32	3054.47	4681.29	269.15	526.97	217.93
	PMX53	1737.69	2811.98	3777.63	399.51	690.91	302.86
	PMX54	1368.39	2407.42	4081.28	374.45	209.24	918.24
	PMX55	882.63	2862.91	3709.13	442.93	210.87	331.55
	PMX56	1323.43	2611.83	3784.45	475.85	267.59	580.60
	PMX57	1050.92	2394.91	3696.83	189.37	322.04	349.06
	PMX58	1341.49	2542.25	4250.69	197.27	159.80	1123.55
	PMX59	1317.75	3125.89	3563.65	243.01	812.81	1050.36
	PMX60	1115.59	2097.85	3075.43	274.87	185.73	459.90
	PMX61	1192.01	2321.95	3470.64	631.57	401.53	608.19
	PMX62	1701.95	3331.77	4447.21	563.04	576.85	810.82
	PMX63	731.17	2591.77	3520.33	35.02	345.75	1022.69
	PMX64	1409.13	2188.59	3356.51	217.58	115.17	1339.26
	PMX65	1961.45	2775.70	3712.55	221.52	173.26	947.67
					平均値	sd	
				活性化PBM Cのみ	403.44	273.42	
				活性化PBM C及びHEK WT	1936.31	591.88	
				活性化PBM C及びHEK OX40L	3340.52	596.95	

10

20

30

40

50

4	PMX82	651.66	1484.65	1743.93	556.18	199.46	67.16
	PMX83	772.03	1318.61	1512.28	100.81	164.38	62.11
	PMX84	805.25	1338.86	1732.75	130.18	274.27	225.94
	PMX85	492.34	1303.38	1752.97	121.61	168.09	173.12
					平均値	sd	
				活性化PBM Cのみ	285.11	92.85	
				活性化PBM C及びHEK WT	1019.26	60.26	
				活性化PBM C及びHEK OX40L	1817.28	174.80	
5	PMX025	1359.97	2746.66	3081.29	413.02	634.79	621.45
	PMX033	1340.55	2058.00	2654.86	166.80	667.24	428.35
	PMX034	1016.67	1326.64	2383.32	320.74	254.87	622.78
	PMX036	1198.65	1464.58	1900.32	17.46	219.68	539.28
	PMX037	1670.23	1755.54	1974.41	352.94	323.52	510.13
	PMX041	1674.07	2323.12	2114.73	445.58	665.34	125.76
	PMX044	1224.32	2098.99	2491.96	334.83	488.84	573.10
	PMX046	1639.40	2471.90	3456.61	454.11	541.02	386.48
	PMX048	1544.70	1904.61	2996.43	136.77	117.45	395.65
	PMX049	1582.82	1922.43	2551.69	316.23	175.51	277.21
	PMX050	1497.70	2481.89	2723.57	270.41	303.37	315.16
	PMX051	958.94	1635.98	2861.09	139.68	162.57	68.92
	PMX053	1545.71	3434.39	3427.15	80.61	634.34	311.61
	PMX063	1112.67	2394.40	2979.97	81.81	215.38	576.27
					平均値	sd	
				活性化PBM Cのみ	742.35	45.45	
				活性化PBM C及びHEK WT	1481.56	161.15	
				活性化PBM C及びHEK OX40L	2144.71	523.58	

10

20

30

40

50

【表 7】

表 6－実験 6

	平均値			SD		
抗体	10ug/mlでのIFNg	1ug/mlでのIFNg	0.1ug/mlでのIFNg	10ug/mlでのIFNg	1ug/mlでのIFNg	0.1ug/mlでのIFNg
PMX044	1722.38	1759.58	2329	278.952	187.664	224.124
PMX050	1245.66	1719.77	2531.82	42.7925	219.931	113.751
PMX051	1305.74	1354.63	2365.89	252.408	324.315	46.1784
PMX063	1102.77	1113.98	2113.32	205.53	654.097	132.529
PMX097	1336.77	1383.23	2310.45	588.363	174.174	48.2587
PMX098	1362.69	1461.92	2362.47	238.854	199.5	109.641
PMX154	1345.93	1273.41	2521.93	549.126	249.381	340.828
PMX155	987.95	1199.91	1899.39	217.595	326.565	485.313
				平均値	sd	
			活性化PBM Cのみ	1178.41	117.19	
			活性化PBM C及びHEK WT	1887.27	556.10	
			活性化PBM C及びHEK OX40L	2498.20	149.14	

10

20

【表 8】

表 6－実験 7

	平均値			SD		
抗体	10ug/mlでのIFNg	1ug/mlでのIFNg	0.1ug/mlでのIFNg	10ug/mlでのIFNg	1ug/mlでのIFNg	0.1ug/mlでのIFNg
PMX051	1536.3	1815.21	1875.8	96.6475	592.227	627.987
PMX063	1738	2020.37	2575.4	73.6416	280.029	371.363
PMX097	1318.61	1561.57	1557.5	227.078	276.753	149.508
PMX154	1764.41	2285.1	2407.64	143.011	402.333	443.682
PMX155	1192.73	1475.6	1518.13	210.448	124.464	281.658
PMX156	1350.71	1418.98	1626.17	592.994	693.986	1140.91
				平均値	sd	
			活性化PBM Cのみ	2494.90	343.44	
			活性化PBM C及びHEK WT	1732.29	594.21	
			活性化PBM C及びHEK OX40L	2522.38	681.991	

30

40

50

【表 9】

表 6－実験 8

抗体	10ug/mlでのIFNg	1ug/mlでのIFNg	0.1ug/mlでのIFNg	10ug/mlでのIFNg	1ug/mlでのIFNg	0.1ug/mlでのIFNg
PMX155	357.9	913.51	992.1	152.3108213	277.3656686	113.2125951
PMX156	356.41	1040.08	911.54	44.25830092	353.2083203	263.9567016
PMX154	298.13	553.2	908.56	119.0447945	133.027378	31.03897389
PMX086	603.78	629.04	796.25	115.4089823	269.0244727	35.34964215
PMX087	486.52	778.08	959.18	159.0133985	47.25368557	330.1825272
PMX088	548.81	511.83	797.76	174.4212418	110.5179031	153.3083628
PMX089	392.55	597.97	628.25	113.3400596	48.49787727	160.525939
PMX099	456.31	475.78	389.09	74.26587305	107.6157177	191.4946819
PMX100	466.78	419.54	437.56	152.4082006	117.8966615	59.98653099
PMX101	439.32	373.57	482.51	190.5790206	81.896249	99.86248995
PMX092	428.95	482.03	414.24	64.19260004	116.2632276	164.677411
PMX093	185.73	308.17		134.5765626	10.13415512	
PMX097	207.72	523.94		19.93420427	107.4632384	
PMX098	232.29	284.08	389.82	69.03847406	11.403802	206.5741751
					平均値	sd
				活性化PBMCのみ	165.552	47.70432339
				活性化PBMC及びHEK WT	453.67	98.27820267
				活性化PBMC及びHEK OX40L	682.185	87.44989348

10

20

30

40

50

【表 10】

表 6－実験 9

抗体	10ug/mlでのIFN γ	1ug/mlでのIFN γ	0.1ug/mlでのIFN γ	10ug/mlでのIFN γ	1ug/mlでのIFN γ	0.1ug/mlでのIFN γ
PMX097	951.94	1177.41	1335.68	145.4115267	251.8712832	80.03178181
PMX063	870.03	1500.67	1455.14	178.699512	127.4849685	189.0959383
PMX105	1104.64	1115.07	1326.7	399.3461607	180.9313431	193.302486
PMX294	932.35	1308.39	1646.86	74.29910094	56.79637048	144.9110255
PMX293	1034.17	1230.16	1651.52	125.7269374	179.1317669	250.3058343
PMX291	983.92	1364.04	1442.19	169.5388902	261.9525531	176.134747
PMX292	962.85	1316.63	1258.25	210.8505326	329.8375541	234.001241
					平均値	sd
				活性化PBMCのみ	498.05	26.86289076
				活性化PBMC及びHEK WT	396.12	103.2492266
				活性化PBMC及びHEK OX40L	1683.16	23.41211866

10

20

【表 11】

表 6－実験 10

抗体	10ug/mlでのIFN γ	1ug/mlでのIFN γ	0.1ug/mlでのIFN γ	10ug/mlでのIFN γ	1ug/mlでのIFN γ	0.1ug/mlでのIFN γ
PMX105	193.7766667	302.6883333	652.1316667	35.68407535	128.4039884	73.91448054
PMX108	413.9133333	534.4916667	687.6116667	23.13906779	51.02767248	132.1214445
PMX109	402.9333333	483.9466667	512.375	2.1185923	149.3776638	208.7832167
PMX111	589.9716667	417.425	525.77	196.7615302	4.422943025	49.29426361
					平均値	sd
				活性化PBMCのみ	133.3694444	63.04364532
				活性化PBMC及びHEK WT	254.0545833	110.5967559
				活性化PBMC及びHEK OX40L	781.07125	211.8972647

30

40

50

【表 1 2】

表 7. OX40L 及び示される抗OX40L 抗体を発現するHEK細胞の存在下でCD3 及びCD28 抗体で活性化したPBMC からの上清中の正規化IFN- γ レベル。

実験	抗体	平均値			SD		
		10ug/ml での相対I FNg(%)	1ug/mlで の相対IF Ng(%)	0.1ug/ml での相対I FNg(%)	10ug/ml での相対I FNg(%)	1ug/mlで の相対IF Ng(%)	0.1ug/ml での相対I FNg(%)
1	PMX26	36.85	101.03	103.12	1.79	54.53	18.89
	PMX27	43.80	95.31	125.28	8.25	23.34	28.67
	PMX28	113.49	130.14		45.10	67.75	
	PMX29	127.40	155.59		10.12	66.98	
	PMX30	106.73	117.71	177.53	21.10	10.47	30.97
	PMX31	80.37	83.93	124.95	13.79	11.40	40.97
	PMX32	45.18	108.38	132.34	30.42	61.31	96.57
	PMX33	65.27	121.58	152.20	35.96	46.96	57.74
	PMX34	66.26	176.63	244.13	50.45	121.99	158.91
	PMX35	130.49	122.58	143.14	37.92	28.14	16.65
	PMX36	57.13	153.42	188.90	44.78	99.78	56.22
	PMX37	62.49	115.18	149.22	71.57	45.10	70.83
	PMX38	61.75	141.31	144.35	51.36	41.25	67.84
	PMX39	81.21	93.74	128.88	31.96	19.58	33.81
	PMX40	109.44	100.22	112.24	3.63	7.75	13.46
	PMX41	72.88	142.83	191.35	89.31	59.19	142.43
	PMX42	80.10	109.86	111.79	7.59	10.79	15.82
	PMX43	65.16	87.24	105.48	15.05	13.69	30.13
	PMX44	124.28	167.78	206.60	82.80	99.25	151.24
	PMX45	85.95	96.76	107.28	8.53	6.39	10.35
	PMX46	69.78	118.83	118.19	28.43	46.06	60.83
	PMX48	70.07	116.84	134.04	28.29	44.44	56.53
	PMX49	62.87	133.00	162.14	41.64	69.22	94.01
	PMX50	40.21	134.25	176.37	26.13	64.00	67.39
	PMX51	28.20	102.48	145.08	39.93	46.32	7.16
2	PMX25	57.57	66.01	88.02	30.77	20.04	37.50
	PMX47	57.52	113.69	138.12	22.64	66.59	89.73

10

20

30

40

50

3	PMX52	31.05	90.26	145.65	9.16	17.94	7.42
	PMX53	45.43	82.00	114.88	13.60	23.52	10.31
	PMX54	32.85	68.23	125.22	12.75	7.12	31.26
	PMX55	16.32	83.74	112.55	15.08	7.18	11.29
	PMX56	31.32	75.19	115.11	16.20	9.11	19.77
	PMX57	22.05	67.80	112.13	6.45	10.96	11.88
	PMX58	31.94	72.82	130.99	6.72	5.44	38.25
	PMX59	31.13	92.69	107.60	8.27	27.67	35.76
	PMX60	24.25	57.69	90.97	9.36	6.32	15.66
	PMX61	26.85	65.32	104.43	21.50	13.67	20.71
	PMX62	44.21	99.70	137.68	19.17	19.64	27.61
	PMX63	11.16	74.51	106.12	1.19	11.77	34.82
	PMX64	34.24	60.78	100.54	7.41	3.92	45.60
	PMX65	53.05	80.77	112.67	7.54	5.90	32.27
4	PMX82	23.92	78.29	95.21	36.30	13.02	4.38
	PMX83	31.78	67.45	80.09	6.58	10.73	4.05
	PMX84	33.95	68.78	94.48	8.50	17.90	14.75
	PMX85	13.53	66.46	95.80	7.94	10.97	11.30
5	PMX025	44.04	142.92	166.79	29.45	45.27	44.31
	PMX033	42.66	93.82	136.38	11.89	47.58	30.54
	PMX034	19.56	41.66	117.01	22.87	18.17	44.41
	PMX036	32.54	51.50	82.57	1.25	15.66	38.46
	PMX037	66.17	72.25	87.86	25.17	23.07	36.38
	PMX041	66.44	112.72	97.86	31.77	47.44	8.97
	PMX044	34.37	96.74	124.76	23.88	34.86	40.87
	PMX046	63.97	123.33	193.55	32.38	38.58	27.56
	PMX048	57.21	82.88	160.73	9.75	8.38	28.21
	PMX049	59.93	84.15	129.02	22.55	12.52	19.77
	PMX050	53.86	124.04	141.28	19.28	21.63	22.47
	PMX051	15.44	63.72	151.08	9.96	11.59	4.91
	PMX053	57.29	191.96	191.45	5.75	45.23	22.22
	PMX063	26.41	117.80	159.56	5.83	15.36	41.09
6	PMX044	41.22	44.04	87.18	21.14	14.22	16.98
	PMX050	5.10	41.02	102.55	3.24	16.66	8.62
	PMX051	9.65	13.35	89.97	19.12	24.57	3.50
	PMX063	-5.73	-4.88	70.84	15.57	49.56	10.04
	PMX097	12.00	15.52	85.77	44.58	13.20	3.66
	PMX098	13.96	21.48	89.72	18.10	15.12	8.31
	PMX154	12.69	7.20	101.80	41.61	18.90	25.82
	PMX155	-14.43	1.63	54.63	16.49	24.74	36.77

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 7－実験 8

	平均値			SD		
抗体	10ug/mlでの 相対IFNg(%)	1ug/mlでの 相対IFNg(%)	0.1ug/mlでの 相対IFNg(%)	10ug/mlでの 相対IFNg(%)	1ug/mlでの 相対IFNg(%)	0.1ug/mlでの 相対IFNg(%)
PMX155	37.23107119	144.7754983	159.9874572	29.48143486	53.68717611	21.9135431
PMX156	36.9426653	169.274514	144.3941831	8.566680974	68.3673556	51.09172305
PMX154	25.66193023	75.03353444	143.8173713	23.04242944	25.74891229	6.007934818
PMX086	84.82384981	89.71320067	122.0785354	22.338678	52.0726459	6.842312076
PMX087	62.12688698	118.5615321	153.6154291	30.77879239	9.146470622	63.91046008
PMX088	74.18380165	67.02591588	122.3708125	33.76114995	21.39195581	29.67451998
PMX089	43.93795983	83.6992604	89.56028748	21.93821524	9.387297612	31.07156125
PMX099	56.27940917	60.04804184	43.26823877	14.37497664	20.83020591	37.06590208
PMX100	58.30599284	49.16217121	52.65014043	29.50028368	22.82019568	11.61105291
PMX101	52.99080779	40.26417205	61.35070737	36.88866577	15.85191983	19.3294834
PMX092	50.98358022	61.25779809	48.13629791	12.42518384	22.50402658	31.87512432
PMX093	3.905673854	27.60528267		26.048774	1.961577197	
PMX097	8.162080239	69.36993959		3.858484509	20.80069186	
PMX098	12.917874	22.94239818	43.4095383	13.36315606	2.207331316	39.98470385

10

20

【表 1 4】

表 7－実験 9

	平均値			SD		
抗体	10ug/mlでの 相対IFNg(%)	1ug/mlでの 相対IFNg(%)	0.1ug/mlでの 相対IFNg(%)	10ug/mlでの 相対IFNg(%)	1ug/mlでの 相対IFNg(%)	0.1ug/mlでの 相対IFNg(%)
PMX097	38.29939837	57.32463653	70.67951498	12.26987594	21.25298776	6.753109991
PMX063	31.38780366	84.6014294	80.75959194	15.07872788	10.75722663	15.95598201
PMX105	51.18427825	52.06436533	69.92177941	33.69696996	15.26705057	16.31093198
PMX294	36.64638726	68.37677515	96.93699319	6.269384356	4.792497784	12.22764346
PMX293	45.23799479	61.77570015	97.33020563	10.60888335	15.1152017	21.12089463
PMX291	40.99788205	73.07254179	79.66686637	14.30575138	22.10364887	14.86231211
PMX292	39.21998802	69.07206926	64.14594426	17.79164235	27.83180921	19.74510729

30

40

50

【表 15】

表 7－実験 10

	平均値			SD		
抗体	10ug/mlでの 相対IFNg(%)	1ug/mlでの 相対IFNg(%)	0.1ug/mlで の相対IFNg(%)	10ug/mlでの 相対IFNg(%)	1ug/mlでの 相対IFNg(%)	0.1ug/mlでの 相対IFNg(%)
PMX105	9.326399485	26.14149091	80.09275049	5.509336216	19.82455021	11.41180542
PMX108	43.31374253	61.93007411	85.5705791	3.57248725	7.878265059	20.39849575
PMX109	41.61851823	54.12632982	58.51543743	0.327093729 4	23.06271817	32.23446105
PMX111	70.49574297	43.85591582	60.58351844	30.37840868	0.682867075 8	7.610640576

10

20

30

40

50

【表 16】

表8. 表面プラズモン共鳴 (SPR) によって判定される、
三量体イヌOX40Lに対する抗OX40L抗体の機能的親和性。

PMX番号	SPR KD1	SPR Koff(kd1)	SPR Koff(kd2)
PMX25	1.95E-07	1.29E-02	1.69E-03
PMX26	9.03E-07	1.91E-03	1.31E-03
PMX27	3.16E-07	1.61E-02	5.05E-04
PMX28	1.70E-08	9.35E-03	6.27E-04
PMX29	5.16E-08	2.94E-02	7.79E-04
PMX30	1.14E-07	2.83E-02	9.24E-04
PMX31	1.54E-07	1.24E-02	6.06E-04
PMX32	7.20E-09	5.86E-03	1.71E-05
PMX33	3.64E-08	1.03E-02	1.01E-03
PMX34	7.23E-06	1.35E-01	2.52E-04
PMX35	2.69E-07	3.11E-02	4.98E-04
PMX36	2.16E-08	1.66E-03	5.22E-02
PMX37	3.08E-07	1.83E-02	8.62E-04
PMX38	1.00E-07	1.05E-02	7.96E-04
PMX39	4.64E-08	1.28E-02	1.39E-03
PMX40	1.26E-09	7.48E-04	4.36E-01
PMX41	1.59E-06	1.34E-02	4.09E-04
PMX42	2.74E-07	2.92E-02	5.60E-04
PMX43	1.70E-08	2.49E-03	2.20E-03
PMX44	8.23E-09	1.71E-04	5.98E-02
PMX45	1.04E-08	4.84E-03	5.54E-04
PMX46	4.04E-08	1.01E-03	2.02E-05
PMX47	1.25E-08	4.51E-04	1.50E-05
PMX48	1.22E-08	4.85E-03	2.10E+01
PMX49	1.56E-08	2.11E-03	2.20E+01
PMX50	1.31E-09	5.25E-04	1.61E-01
PMX51	7.92E-09	1.19E-03	4.81E+00
PMX52	1.20E-08	2.76E-03	7.25E-02
PMX53	3.40E-09	5.87E-04	5.65E-01
PMX54	5.76E-09	3.45E-02	8.48E-02
PMX55	5.43E-09	3.66E-03	4.01E-01
PMX56	6.10E-08	1.48E-02	6.24E-04
PMX57	1.29E-09	4.72E-03	2.20E-01
PMX58	8.46E-09	1.44E-02	3.23E-01
PMX59	1.00E-08	7.37E-03	7.37E-03
PMX60	7.09E-08	9.33E-03	9.25E-04

10

20

30

40

50

PMX61	8.96E-08	7.46E-03	7.29E-04
PMX62	N/D	N/D	N/D
PMX63	2.71E-10	9.05E-05	5.21E+00
PMX64	1.45E-07	3.52E-02	9.21E-04
PMX65	1.07E-07	1.25E-02	4.12E-01
PMX097	4.92E-10	7.16E-05	7.44E-01
PMX098	1.41E-08	1.47E-03	1.03E+00
PMX154	1.56E-08	3.84E-03	6.94E+00
PMX155	9.06E-08	3.20E-02	2.94E-04
PMX156	1.98E-06	1.02E-01	2.38E-04
PMX105	1.76E-08	1.74E-03	1.23E+00
PMX294	1.44E-08	1.55E-03	2.69E+00
PMX293	1.00E-09	3.87E-04	1.45E+02
PMX104	1.76E-08	1.74E-03	1.23E+00

10

20

30

40

50

【表 17】

表 9. OX40L抗体の安定性判定。

抗体	Tm1	Tagg266	初期直径	モノマー%(SEC)
PMX25				91.01
PMX26		67.40	9.85	97.37
PMX27		68.00	9.79	97.90
PMX28	60.10	63.10	9.99	97.74
PMX29	61.50	62.50	10.07	95.28
PMX30	60.90	59.00	12.60	93.17
PMX31	58.9	57.4	10.84	94.07
PMX32	60.2	61.7	10.13	97.11
PMX33	62.50	62.40	10.52	32.73
PMX34	57.70	58.70	10.76	97.07
PMX35		51.1	14.20	94.89
PMX36	61	62.30	10.13	95.33
PMX37		55.90	11.00	97.87
PMX38	58.2	59.1	10.41	89.30
PMX39	59.6	59.9	12.09	
PMX40		54.5	24.88	97.75
PMX41	60.00	60.00	11.70	94.88
PMX42	62.9	64.1		96.90
PMX43	66.90	69.10	11.19	96.06
PMX44	62.30	62.90	12.39	88.77
PMX45	57.8	58.6	11.88	93.19
PMX46	62.30	62.90	12.39	95.25
PMX47				75.43
PMX48	64.6	61.4	9.97	97.22
PMX49	64.6	61.4	9.97	97.32
PMX50	64.9	65.9	42.33	89.26
PMX51	63	62.5	10.24	96.68
PMX53	61.2	58.4	9.72	93.21
PMX63	63	61	9.74	94.58
PMX097	65.8	66.7	10.1	99.28
PMX098	62.2	60.6	14.66	97.5
PMX154	67.2	68.8	10.04	99.19
PMX155	62.5	62.1	10.6	99.43
PMX156	63.4	62.7	10.33	99.63

10

20

30

40

50

【表 1 8】

表 1 0. PMX 0 9 7 及び PMX 1 5 4 の 4℃での長期安定性

PMX097	精製後 5mg/ml	4℃で4ヶ月 5mg/ml
Tm	65.8±0.17	69.4±0.85
Tagg266nm	66.7±0.23	64.7±0.94
Z AVG diam	10.1	9.92±0.08
PDI	0.05	0.061±0.018

10

PMX154	精製後 5mg/ml	4℃で4ヶ月 5mg/ml
Tm	67.2±0.21	66.71±0.35(N=2)
Tagg266nm	68.8±0.23	61.4±3.5
Z AVG diam	10.04	10.23±0.20
PDI	0.03	0.060±0.016

20

【表 1 9】

表 1 1 単回投与抗原リコール犬試験におけるイヌの処置レジーム

群	試験物質(0日目)	1回目の予防 接種(1日目)	2回目の予防 接種(21日目)	皮膚生検(23 日目)	3回目の予防 接種(63日目)
1	ビヒクル対照	100 μ gのKLH +100 μ gアル ヒドロゲル筋 肉内注射	10 μ gのKLH 皮内	イヌ1匹当た り2回の生検 、1回はKLH 注射領域、1 回は対照領域	100 μ gのKLH 筋肉内
2	3.0mg/kgのP MX154				
3	0.5mg/kgのP MX154				
4	3.0mg/kgのP MX097				
5	0.5mg/kgのP MX097				

30

40

50

【表 2 0】

表 1 2 単回投与抗原リコール試験におけるイヌからの非注射皮膚領域における組織学的所見。

	第1群		第2群		第3群	
	非注射領域		非注射領域		非注射領域	
	異常のあるイヌの数	平均スコア	異常のあるイヌの数	平均スコア	異常のあるイヌの数	平均スコア
過角化症	0	0	0	0	0	0
浸潤、リンパ球、皮膚	0	0	0	0	0	0
浸潤、組織球性/マクロファージ性、皮膚	0	0	0	0	0	0
浸潤、好中球、皮膚	0	0	0	0	0	0
浸潤、リンパ球、皮下/筋肉	0	0	0	0	0	0
浸潤、組織球性/マクロファージ性、皮下/筋肉	0	0	0	0	0	0
浸潤、好中球、皮下/筋肉	0	0	0	0	0	0
皮下線維形成	0	0	0	0	0	0
出血、皮下	0	0	0	0	0	0
ミオファイバー損失	－	－	－	－	0	0
筋繊維変性	－	－	－	－	0	0
アーティファクト	4	1	4	1	4	1
合計スコア	0	0	0	0	0	0
有意な所見なし	4		4		4	

10

20

30

40

50

	第4群		第5群	
	非注射領域		非注射領域	
	異常のあるイヌの数	平均スコア	異常のあるイヌの数	平均スコア
過角化症	0	0	0	0
浸潤、リンパ球、皮膚	0	0	0	0
浸潤、組織球性/マクロファージ性、皮膚	0	0	0	0
浸潤、好中球、皮膚	0	0	0	0
浸潤、リンパ球、皮下/筋肉	0	0	0	0
浸潤、組織球性/マクロファージ性、皮下/筋肉	0	0	0	0
浸潤、好中球、皮下/筋肉	0	0	0	0
皮下線維形成	0	0	0	0
出血、皮下	0	0	0	0
ミオファイバー損失	0	0	–	–
筋繊維変性	0	0	–	–
アーティファクト	4	1	4	1
合計スコア	0	0	0	0
有意な所見なし	4		4	

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 1 3 単回投与抗原リコール試験におけるイヌからのKLH注射された皮膚領域における組織学的所見。

	第1群		第2群		第3群	
	KLH注射領域		KLH注射領域		KLH注射領域	
	異常のあるイヌの数	平均スコア	異常のあるイヌの数	平均スコア	異常のあるイヌの数	平均スコア
過角化症	1	0.3	0	0	0	0
浸潤、リンパ球、皮膚	4	1.3	3	1.3	0	0
浸潤、組織球性/マクロファージ性、皮膚	2	0.5	0	0	0	0
浸潤、好中球、皮膚	2	0.5	0	0	0	0
浸潤、リンパ球、皮下/筋肉	3	2	4	1.3	0	0
浸潤、組織球性/マクロファージ性、皮下/筋肉	3	2.7	4	1	0	0
浸潤、好中球、皮下/筋肉	3	2.3	4	1.3	0	0
皮下線維形成	3	1.3	1	0.3	0	0
出血、皮下	3	1	3	0.8	1	0.5
ミオファイバー損失	1	1	1	1	－	－
筋繊維変性	0	0	1	1	－	－
アーティファクト	3	0.8	4	1	4	1
合計スコア	25	12.8	21	7.8	1	0.5
有意な所見のないイヌの数	0		0		3	

10

20

30

40

50

	第4群		第5群	
	KLH注射領域		KLH注射領域	
	異常のあるイヌの数	平均スコア	異常のあるイヌの数	平均スコア
過角化症	0	0	0	0
浸潤、リンパ球、皮膚	3	1.8	2	1
浸潤、組織球性/マクロファージ性、皮膚	2	1	2	1
浸潤、好中球、皮膚	2	0.8	2	1
浸潤、リンパ球、皮下/筋肉	2	1.3	3	1.7
浸潤、組織球性/マクロファージ性、皮下/筋肉	2	1	3	2
浸潤、好中球、皮下/筋肉	2	1	3	2
皮下線維形成	1	0.7	0	0
出血、皮下	1	0.7	1	0.3
ミオファイバー損失	0	0	0	0
筋繊維変性	0	0	0	0
アーティファクト	4	1	0	0
合計スコア	15	8.2	16	9
有意な所見のないイヌの数	1		0	

10

20

30

40

50

【 0 3 5 5 】

実験で使用される配列

配列番号 8 0 7

単量体 O X 4 0 L プローブアミノ酸配列

N G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K
 F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L
 N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S
 R E E M T K N Q V N L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T
 P P V L D S D G S F F L N S T L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N
 H Y T Q K S L S L S H H H H H E N L Y F Q G Q V P P Q Y P P I Q S I R V Q F T
 R C E N E K G C I I T S P S K D E T M K V Q D N S I I I N C D G F Y L I S L K G
 Y F S E E L S L S L Y Y R K G R G P L F S L S K V T S V D S I G V A Y L A F K D
 K V Y F N V T T H S T S Y K D I Q V N G G E L I L I H Q N P G G F C A Y

配列番号 8 0 8

三量体 O X 4 0 L プローブ (h I g G 1 F c 融合) D N A 配列

g a c a a a a c t c a c a c a t g c c c a c c g t g c c c a g c a c c t g a a c
 t c c t g g g g g a c c g t c a g t c t t c c t c t t c c c c c c a a a a c c
 c a a g g a c a c c c t c a t g a t c t c c c g g a c c c c t g a g g t c a c a
 t g c g t g g t g g t g g a c g t g a g c c a c g a a g a c c c t g a g g t c a
 a g t t c a a c t g g t a c g t g g a c g g c g t g g a g g t g c a t a a t g c

c a a g a c a a a g c c g c g g g a g g a g c a g t a c a a c a g c a c g t a c
c g t g t g g t c a g c g t c c t c a c c g t c c t g c a c c a g g a c t g g c
t g a a t g g c a a g g a g t a c a a g t g c a a g g t c t c c a a c a a a g c
c c t c c c a g c c c c c a t c g a g a a a a c c a t c t c c a a a g c c a a a
g g g c a g c c c c g a g a a c c a c a g g t g t a c a c c c t g c c c c c a t
c c c g g g a t g a g c t g a c c a a g a a c c a g g t c a g c c t g a c c t g
c c t g g t c a a a g g c t t c t a t c c c a g c g a c a t c g c c g t g g a g
t g g g a g a g c a a t g g g c a g c c g g a g a a c a a c t a c a a g a c c a
c g c c t c c c g t g c t g g a c t c c g a c g g c t c c t t c t t c c t c t a
c a g c a a g c t c a c c g t g g a c a a g a g c a g g t g g c a g c a g g g g
a a c g t c t t c t c a t g c t c c g t g a t g c a t g a g g c t c t g c a c a
a c c a c t a c a c a c a g a a g a g c c t c t c c c t g t c t c c g g g t a a
a A G G A G C C C C C A G C C C C A G C C C A A G C C C C A G C C C A A G C C C
G A G C C C G A G G G C A G C C T G C A C G C C T G C G G C T G C G C C G C C G
C C C C C G A C A T C A A G G A C C T G C T G A G C A G G C T G G A G G A G C T
G G A G G G C C T G G T G A G C A G C C T G A G G G A G C A G G G C A C C G G C
G G C G G C A G C G G C G G C A G G G G C C T G C A G C A G G T G C C G C C T C
A G T A T C C T C C A A T T C A A A G T A T C A G A G T A C A A T T T A C C A G
G T G T G A G A A T G A G A A A G G T T G C A T C A T C A C A T C C C C A A G C
A A G G A T G A A A C T A T G A A G G T G C A A G A C A A C T C A A T C A T C A
T T A A C T G T G A T G G G T T T T A T C T C A T C T C C C T G A A G G G T T A
C T T C T C T G A G G A G C T C A G C C T C A G C C T T T A T T A C C G A A A G
G G T C G G G G A C C C C T C T T C T C T C T G A G C A A G G T C A C A T C T G
T T G A C T C C A T T G G A G T G G C C T A T C T G G C T T T C A A G G A C A A
A G T C T A C T T T A A T G T G A C C A C T C A C A G T A C C T C C T A C A A A
G A C A T C C A G G T G A A T G G T G G G G A A T T G A T T C T C A T T C A T C
A A A A T C C T G G T G G C T T C T G T G C C T A C

配列番号 809

三量体 OX40L プローブ (h I g G 1 F c 融合) アミノ酸配列

D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T
C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y
R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K
G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E
W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G
N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K R S P Q P Q P K P Q P K P
E P E G S L H A C G C A A A P D I K D L L S R L E E L E G L V S S L R E Q G T G
G G S G G R G L Q Q V P P Q Y P P I Q S I R V Q F T R C E N E K G C I I T S P S
K D E T M K V Q D N S I I I N C D G F Y L I S L K G Y F S E E L S L S L Y Y R K
G R G P L F S L S K V T S V D S I G V A Y L A F K D K V Y F N V T T H S T S Y K
D I Q V N G G E L I L I H Q N P G G F C A Y

配列番号 810

三量体 OX40L プローブ (H I S タグ) DNA 配列

C A C C A T C A C c a t c a c c a t G G C C C C G G C C A G G T G C A G C T G C
A C G C C T G C G G C T G C G C C G C C G C C C C G A C A T C A A G G A C C T
G C T G A G C A G G C T G G A G G A G C T G G A G G G C C T G G T G A G C A G C
C T G A G G G A G C A G G G C A C C G G C G G C G G C A G C G G C G G C A G G G
G C C T G C A G C A G G T G C C G C C T C A G T A T C C T C C A A T T C A A A G
T A T C A G A G T A C A A T T T A C C A G G T G T G A G A A T G A G A A A G G T
T G C A T C A T C A C A T C C C C A A G C A A G G A T G A A A C T A T G A A G G
T G C A A G A C A A C T C A A T C A T C A T T A A C T G T G A T G G G T T T T A

T C T C A T C T C C C T G A A G G G T T A C T T C T C T G A G G A G C T C A G C
C T C A G C C T T T A T T A C C G A A A G G G T C G G G G A C C C C T C T T C T
C T C T G A G C A A G G T C A C A T C T G T T G A C T C C A T T G G A G T G G C
C T A T C T G G C T T T C A A G G A C A A A G T C T A C T T T A A T G T G A C C
A C T C A C A G T A C C T C C T A C A A A G A C A T C C A G G T G A A T G G T G
G G G A A T T G A T T C T C A T T C A T C A A A A T C C T G G T G G C T T C T G
T G C C T A C

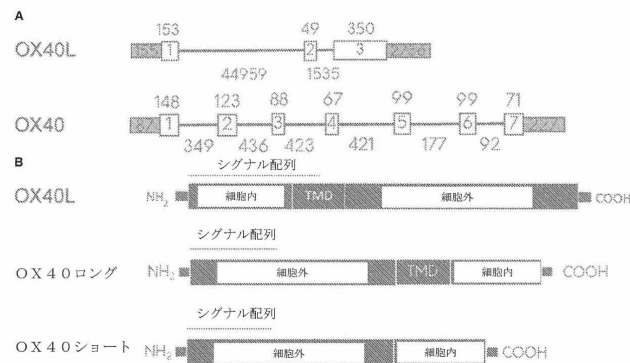
配列番号 8 1 1

三量体 OX40L プロープ (HIS タグ) アミノ酸配列

H H H H H H G P G Q V Q L H A C G C A A A P D I K D L L S R L E E L E G L V S S
L R E Q G T G G G S G G R G L Q Q V P P Q Y P P I Q S I R V Q F T R C E N E K G
C I I T S P S K D E T M K V Q D N S I I I N C D G F Y L I S L K G Y F S E E L S
L S L Y Y R K G R G P L F S L S K V T S V D S I G V A Y L A F K D K V Y F N V T
T H S T S Y K D I Q V N G G E L I L I H Q N P G G F C A Y

【図面】

【図 1】



【図 2】

ショート MRMFVESLRLSGPHSALLLLGLVLGAVAENHCFGNITYPKDGKCCNDCCPPGYGMESRCSRS
ロング MRMFVESLRLSGPHSALLLLGLVLGAVAENHCFGNITYPKDGKCCNDCCPPGYGMESRCSRS

ショート HDTKCHQCPSGFYNEATNYEPCKPCTQCNQRSGSEPKRRCTPTQDTICSCKPGTEPRDGY
ロング HDTKCHQCPSGFYNEATNYEPCKPCTQCNQRSGSEPKRRCTPTQDTICSCKPGTEPRDGY

ショート KRGVDCAPCPGPHFSPGDDQACKPWTNCTLMGRRTMQPASKSSDAVCEDRSLPATLPWET
ロング KRGVDCAPCPGPHFSPGDDQACKPWTNCTLMGRRTMQPASKSSDAVCEDRSLPATLPWET

ショート QSPLTRPPTPQPTMAWPRTSQGFPTPTEPPRG-----
ロング QSPLTRPPTPQPTMAWPRTSQGFPTPTEPPRGQLA AVLGLGLLAFVAAALALLLHH

ショート -----GNSFRTPIQEEHADANSTLAKI
ロング RAWRLPPGGNSFRTPIQEEHADANSTLAKI

10

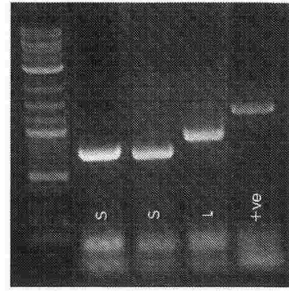
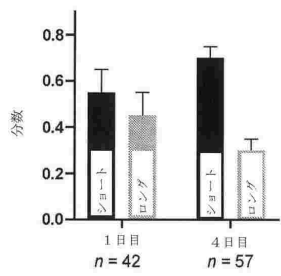
20

30

40

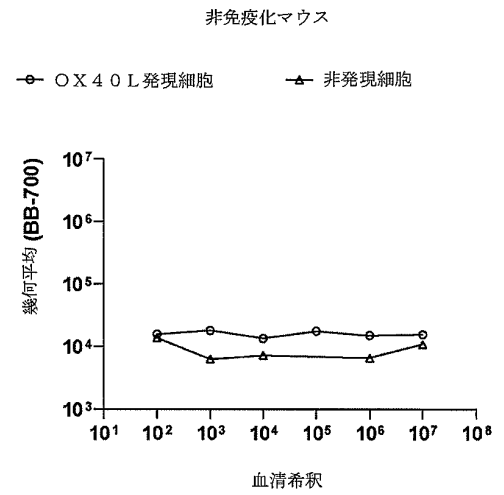
50

【図 3】



【図 4 - 1】

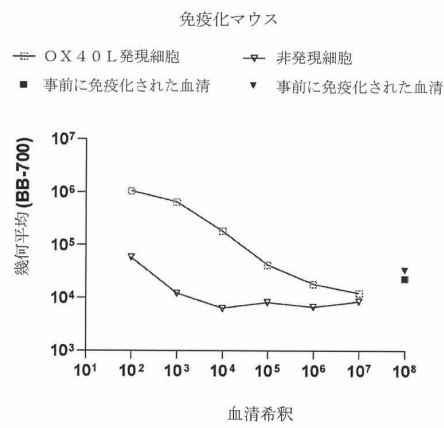
A



10

【図 4 - 2】

B

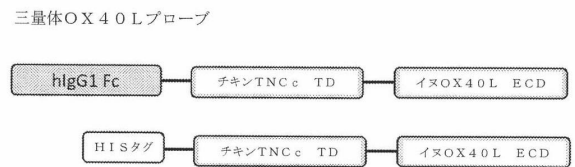


【図 5】

A



B



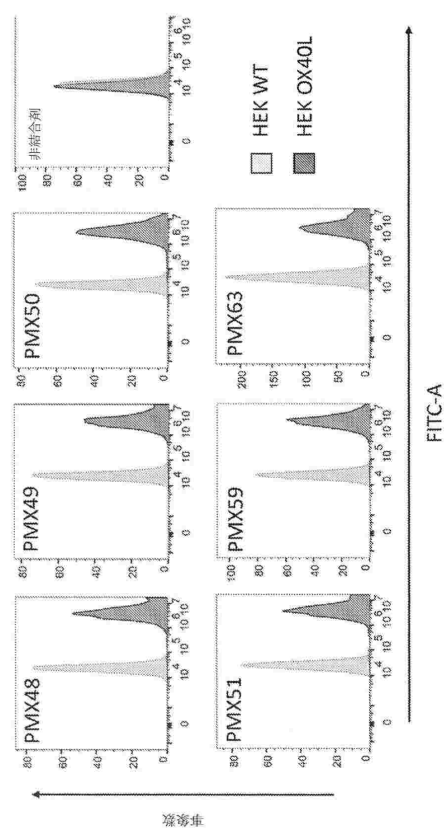
20

30

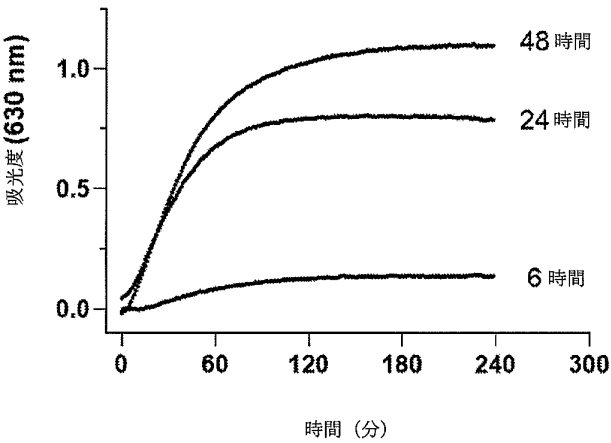
40

50

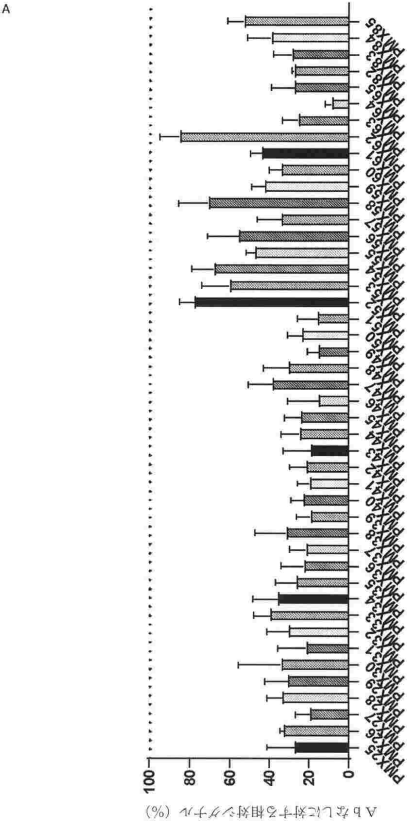
【 図 6 】



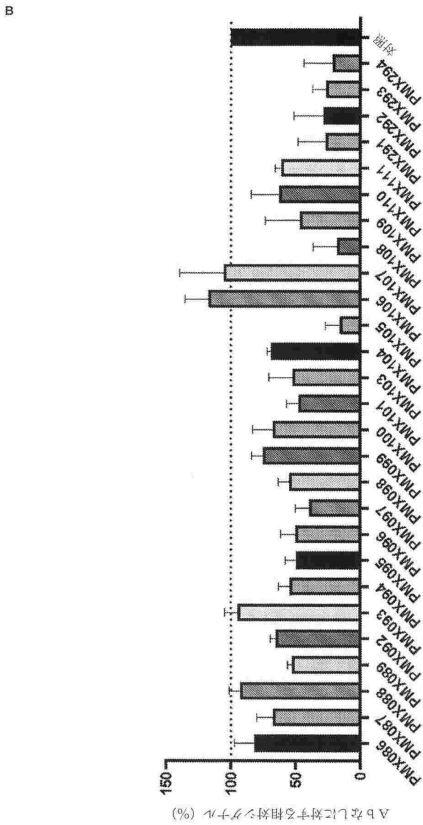
【 図 7 】



【 図 8 - 1 】



【 図 8 - 2 】



10

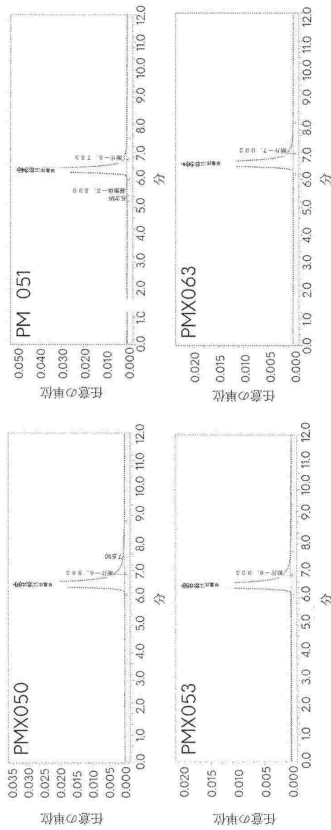
20

30

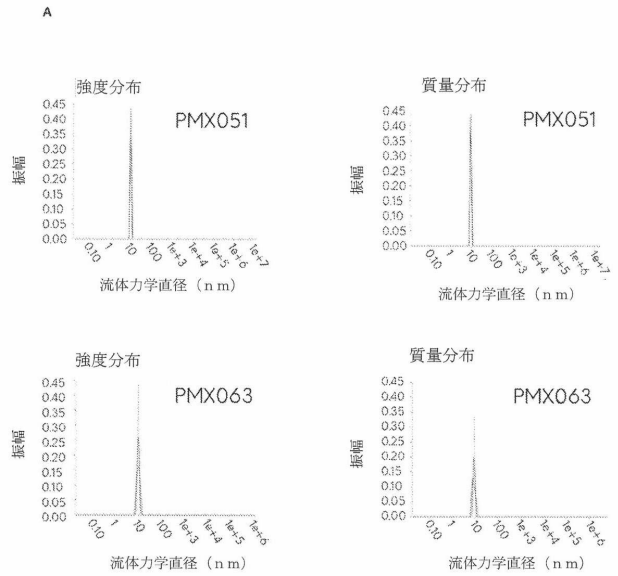
40

50

【図 9】



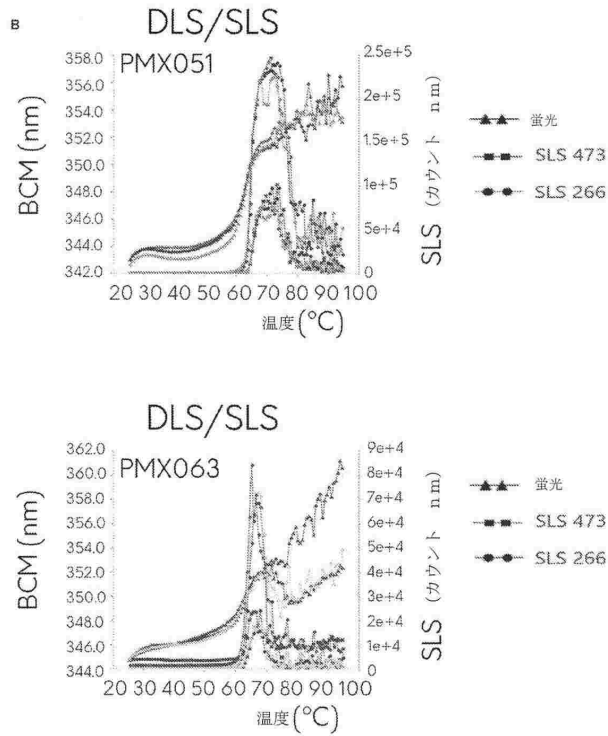
【図 10 - 1】



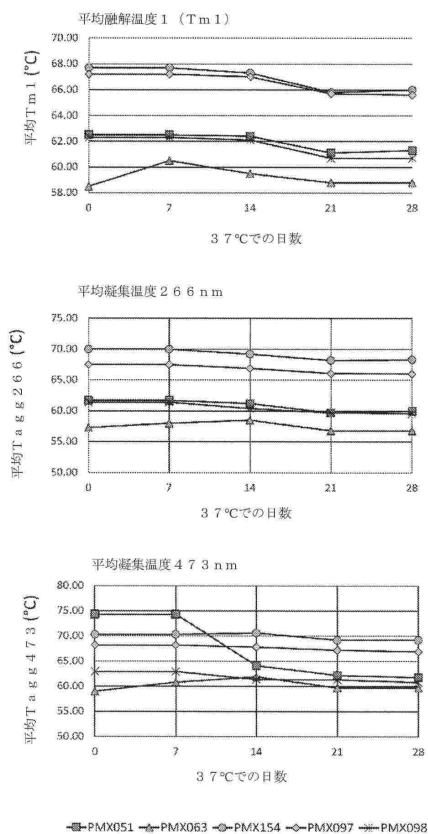
10

20

【図 10 - 2】



【図 11】

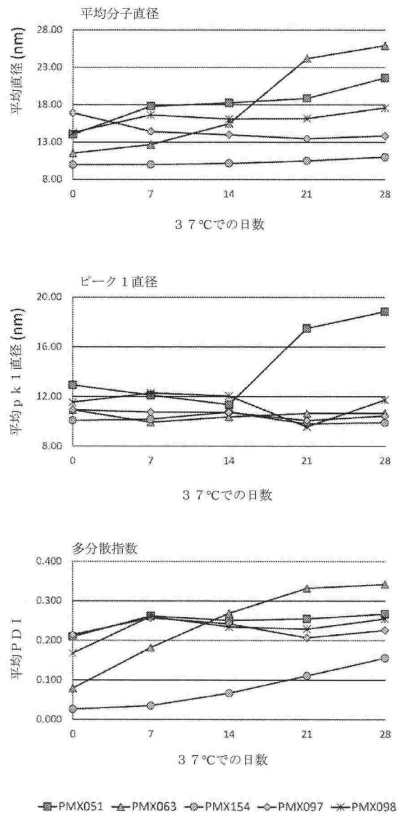


30

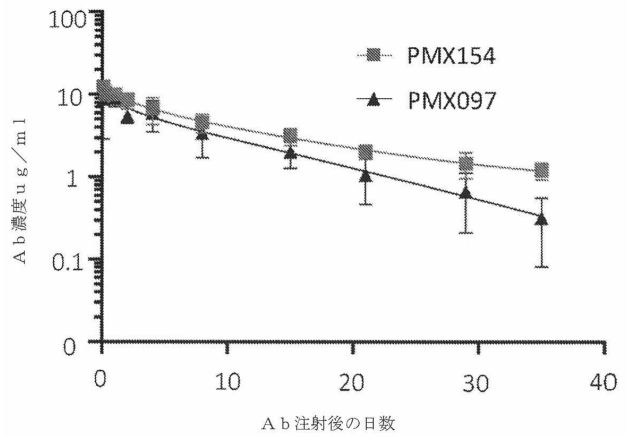
40

50

【図 1 2】



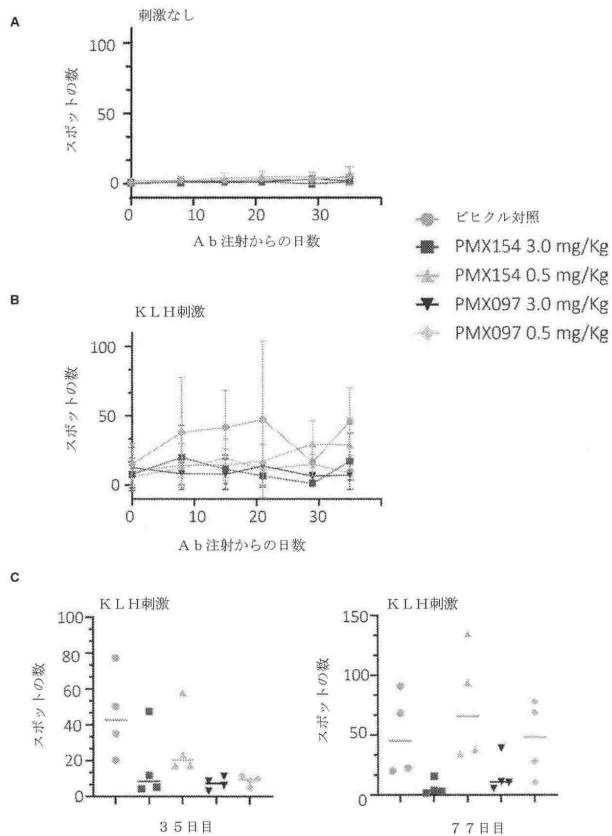
【図 1 3】



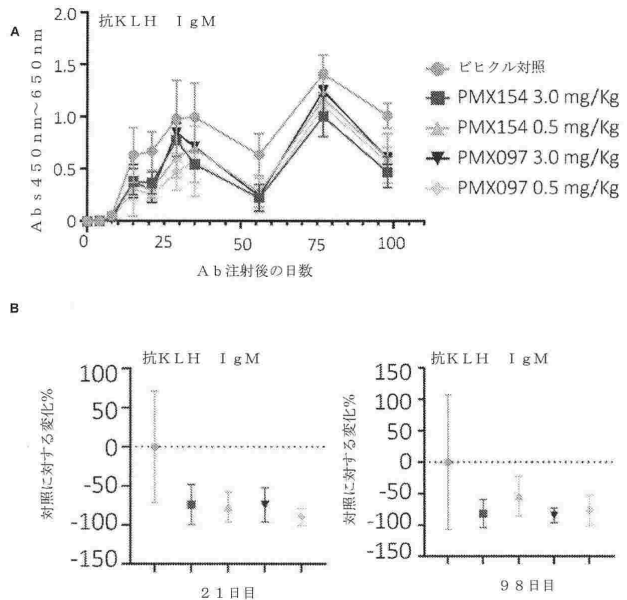
10

20

【図 1 4】



【図 1 5 - 1】

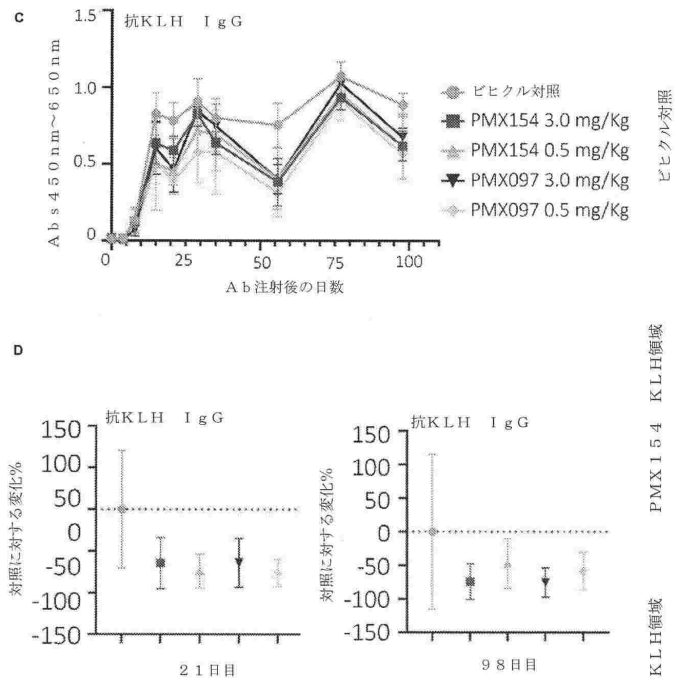


30

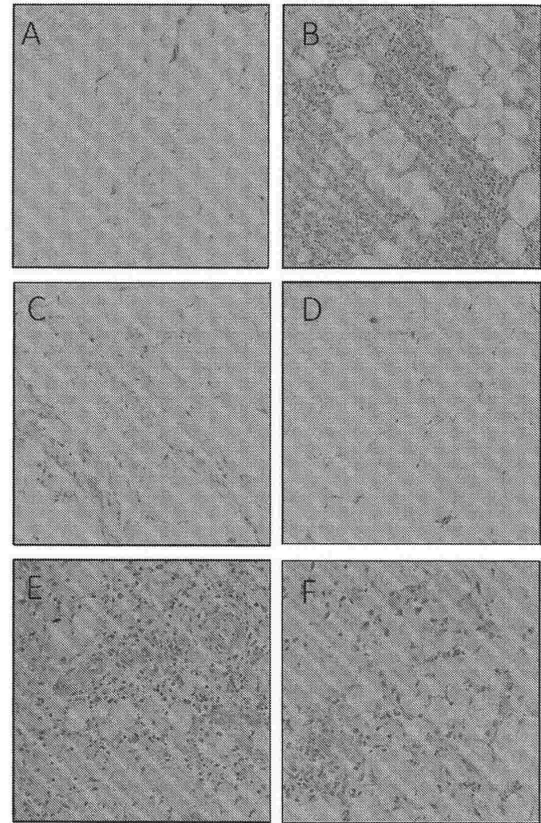
40

50

【図 15 - 2】



【図 16】



10

20

【配列表】

2025506488000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/050281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 A61P37/06 A61P29/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/133290 A2 (GENENTECH INC [US]; MARTIN FLAVIUS [US]) 22 November 2007 (2007-11-22) page 2, line 7 - page 5, line 32 page 6, line 27 - page 11, line 27 page 12, line 5 - line 21 page 13, line 12 - line 38 page 23, line 26 - line 37 page 27, line 6 - line 10 page 43, line 20 - page 45, line 2 page 52, line 33 - page 54, line 19 page 61, line 3 - page 62, line 2 examples 1-8 ----- -/--	1-25
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 April 2023		Date of mailing of the international search report 23/06/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stein, Annette

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/050281

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/094879 A2 (AMGEN INC [US]; ABGENIX INC [US] ET AL.) 13 October 2005 (2005-10-13) the whole document; in particular examples 1-7; paragraphs 174, 175, 179-184, 187-196 -----	1-25
A	US 2013/209511 A1 (MEBATSION TESHOME [US] ET AL) 15 August 2013 (2013-08-15) paragraphs [0018], [0060], [0078]; figure 16; examples 2, 6; sequence 12 -----	1-25
A	WO 2020/074874 A1 (GENOME RES LTD [GB]) 16 April 2020 (2020-04-16) cited in the application the whole document, in particular examples 1-3 -----	1-25
A	WO 2018/189520 A1 (GENOME RES LTD [GB]) 18 October 2018 (2018-10-18) cited in the application the whole document -----	1-25
X,P	WO 2022/029447 A1 (PETMEDIX LTD [GB]) 10 February 2022 (2022-02-10) the whole document, in particular examples 1-8 -----	1-25

1

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

page 2 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2023/050281

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2023/050281

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1-25 (partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims.; it is covered by claims Nos.:
1-25 (partially)

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2023/050281

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-25 (partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX097, PMX063, PMX086, PMX087, PMX094, PMX095, PMX096, PMX098, PMX099, PMX100, PMX101, PMX102, PMX103, PMX104, PMX105, PMX107, PMX108, PMX109, PMX110 or PMX111, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

2. claims: 1-25 (partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX154, PMX054, PMX084, PMX293 or PMX294, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

3. claims: 1-25 (partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX051 or PMX088, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

4. claims: 1-25 (partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX025, PMX026, PMX027, PMX089, PMX090, PMX091, PMX092 or PMX093, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

5. claims: 1-25 (partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX028, PMX029, PMX032, PMX033, PMX034, PMX035, PMX036, PMX038, PMX042, PMX045, PMX064, PMX082 or PMX083, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/GB2023/050281

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

6. claims: 1-25 (partially)

10

 An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX030 or PMX031, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

7. claims: 1-25 (partially)

20

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX035, PMX037, PMX040, PMX048, PMX049 or PMX065, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

8. claims: 1-25 (partially)

30

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX039, PMX041, PMX043, PMX044, PMX046, PMX050, PMX055, PMX056, PMX057, PMX058, PMX059, PMX062 or PMX085, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

9. claims: 1-25 (partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX047 or PMX053, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

10. claims: 1-25 (partially)

40

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is the antibody designated PMX052, which is characterized by at least all of its six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

11. claims: 1-25 (partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to

50

International Application No. PCT/GB2023/050281

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX060 or PMX061, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

12. claims: 1-25(partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is the following antibody designated PMX106, which is characterized by at least all of its six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

13. claims: 1-25(partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX054, PMX084, PMX293 or PMX294, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

14. claims: 1-25(partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX155 or PMX156, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

15. claims: 1-25(partially)

An antibody or fragment thereof that specifically binds to companion animal OX40L, wherein the antibody is selected from one of the following antibodies designated PMX291 or PMX292, which are characterized by at least all of their six CDR sequences as disclosed in table 2; and related subject-matter.

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/GB2023/050281

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-25 (partially)

Present claims 1-8 (as well as claims 9-25 dependent thereon) relate to an extremely large number of possible antibodies. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the antibodies claimed, see the antibodies defined by at least all of their six specific CDR sequences in the right order and according to a clear definition disclosed and supported by the present application in table 2 on pages 90-188. In this regard it is noted that the characterization of an antibody by at least all of its six CDR sequences is essential to its definition for the reason that antibodies functional properties depend (at least) on these sequences. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of these claims (PCT Guidelines 9.19 and 9.23). The search of claims 1-8 (as well as claims 9-25 dependent thereon) was restricted to those claimed antibodies which appear to be supported (see sequences of CDRs, VH/VL in table 2 on pages 90-188) taking also into consideration the lack of unity of invention.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/CB2023/050281

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007133290	A2	22-11-2007	AR 057253 A1	21-11-2007
			AU 2006343459 A1	22-11-2007
			BR PI0621065 A2	29-11-2011
			CA 2633602 A1	22-11-2007
			CN 101374865 A	25-02-2009
			CR 10069 A	10-10-2008
			EC SP088543 A	30-07-2008
			EP 1973949 A2	01-10-2008
			JP 2009519718 A	21-05-2009
			KR 20080080639 A	04-09-2008
			MA 30153 B1	02-01-2009
			TW 200732349 A	01-09-2007
			US 2009053230 A1	26-02-2009
			US 2010272738 A1	28-10-2010
			WO 2007133290 A2	22-11-2007
			ZA 200804868 B	28-10-2009
WO 2005094879	A2	13-10-2005	AU 2005229009 A1	13-10-2005
			CA 2560889 A1	13-10-2005
			EP 1740208 A2	10-01-2007
			JP 2007530045 A	01-11-2007
			US 2006002929 A1	05-01-2006
			WO 2005094879 A2	13-10-2005
US 2013209511	A1	15-08-2013	AU 2013221502 A1	28-08-2014
			BR 112014020019 A2	04-07-2017
			CA 2864119 A1	22-08-2013
			CN 104203271 A	10-12-2014
			EA 201400912 A1	30-01-2015
			EP 2814506 A1	24-12-2014
			EP 3466443 A1	10-04-2019
			ES 2723273 T3	23-08-2019
			ES 2866108 T3	19-10-2021
			HK 1200327 A1	07-08-2015
			JP 6260972 B2	17-01-2018
			JP 2015511948 A	23-04-2015
			MX 360415 B	31-10-2018
			NZ 628270 A	30-09-2016
			NZ 722700 A	22-12-2017
			US 2013209511 A1	15-08-2013
			US 2017137843 A1	18-05-2017
			WO 2013123242 A1	22-08-2013
WO 2020074874	A1	16-04-2020	CA 3114502 A1	16-04-2020
			CN 113544147 A	22-10-2021
			EP 3864038 A1	18-08-2021
			GB 2578867 A	03-06-2020
			JP 2022512638 A	07-02-2022
			US 2021388117 A1	16-12-2021
			WO 2020074874 A1	16-04-2020
WO 2018189520	A1	18-10-2018	BR 112019021252 A2	12-05-2020
			CA 3059513 A1	18-10-2018
			CN 111031789 A	17-04-2020
			EP 3609319 A1	19-02-2020
			GB 2561352 A	17-10-2018
			JP 2020512840 A	30-04-2020
			US 2020056202 A1	20-02-2020

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2023/050281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2018189520 A1	18-10-2018

WO 2022029447 A1	10-02-2022	AU 2021319941 A1	16-02-2023
		CA 3186391 A1	10-02-2022
		CN 116249710 A	09-06-2023
		EP 4192867 A1	14-06-2023
		WO 2022029447 A1	10-02-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
		A 6 1 P	31/04	
		G 0 1 N	33/53	D

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . T R I T O N

2 . T W E E N

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 バンディエラ ロベルト

イギリス シービー 2 2 3 エフエイチ ケンブリッジシャー ケンブリッジ バブラハム バブラハム
リサーチ キャンパス ザ グレン ベルジェ ビルディング ビルディング 9 4 0 ペットメディッ
クス・リミテッド内

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA021 ZA331 ZA361 ZA511 ZA591 ZA681

ZA891 ZA961 ZB081 ZB082 ZB111 ZB131 ZB132 ZB151 ZB211 ZB212 ZB351

ZC082 ZC412 ZC611

4C085 AA14 BB11 BB41 BB43 CC23 EE01 EE03

4H045 AA11 AA30 DA76 EA28 FA72 FA74 GA26