

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-509412

(P2005-509412A)

(43) 公表日 平成17年4月14日(2005.4.14)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00	A 2 G O 4 5
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395	D 4 B O 2 4
A 6 1 P 35/00	A 6 1 K 39/395	N 4 B O 6 4
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 5
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/06	4 H O 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-523491 (P2003-523491)	(71) 出願人	399031230
(86) (22) 出願日	平成14年8月21日 (2002.8.21)		アールエスアール リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月13日 (2004.2.13)		イギリス国 シーエフ2 7エイチイー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/003831		カーディフ, ペントウィン, アベニュー
(87) 国際公開番号	W02003/018632		パーク (番地なし)
(87) 国際公開日	平成15年3月6日 (2003.3.6)	(74) 代理人	100083932
(31) 優先権主張番号	0120649.9		弁理士 廣江 武典
(32) 優先日	平成13年8月23日 (2001.8.23)	(74) 代理人	100121429
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 宇野 健一
(31) 優先権主張番号	0215212.2	(72) 発明者	スミス, バーナード, リース
(32) 優先日	平成14年7月1日 (2002.7.1)		イギリス国 カーディフ シーエフ3 9
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		エックスイー, メロン ストリート, ドル
			ードストーン ロード, リッチモンド ハウス
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 チロトロフィン (TSH) 受容体の抗原決定領域、その使用およびその抗体

(57) 【要約】

本発明はチロトロフィン (TSH) 受容体の抗原決定領域、その使用およびそれに対する抗体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の診断または治療において使用する目的の、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチド配列であって、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91、
TSH受容体のアミノ酸番号246～260、
TSH受容体のアミノ酸番号260～363、および
TSH受容体のアミノ酸番号380～418

10

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含み、から成り、または、から本質的に成り、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が該ポリペプチド配列と相互作用することにより、該診断または治療が可能になることを特徴とするポリペプチド配列。

【請求項 2】

該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項1記載の使用。

20

【請求項 3】

該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項1記載の使用。

【請求項 4】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の診断または治療において使用する目的の、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列であって、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

30

TSH受容体のアミノ酸番号22～91、
TSH受容体のアミノ酸番号246～260、
TSH受容体のアミノ酸番号260～363、および
TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含み、から成り、または、から本質的に成り、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が該ポリペプチド配列と相互作用することにより、該診断または治療が可能になることを特徴とするポリペプチド配列。

40

【請求項 5】

該ポリペプチド配列が、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項4記載の使用。

【請求項 6】

該ポリペプチド配列が、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似

50

体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項 4 記載の使用。

【請求項 7】

該ポリペプチド配列が、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号32～41、

TSH受容体のアミノ酸番号36～42、

TSH受容体のアミノ酸番号247～260、

TSH受容体のアミノ酸番号277～296、および

TSH受容体のアミノ酸番号381～385、

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含有む、から成る、または、から本質的に成る、請求項 1～6 のいずれかに記載の使用。 10

【請求項 8】

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列であって、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列であって、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列、
を採用し、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が該ポリペプチド配列と相互作用することにより、該診断または治療が可能になる請求項 1～7 のいずれかに記載の使用。 20

【請求項 9】

(iii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上の更なるTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列であって、TSH受容体のアミノ酸番号381～385、またはTSH受容体のアミノ酸番号381～385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列を更に採用する請求項 8 記載の使用。 30

【請求項 10】

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列であって、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列、および 40

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列であって、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列、 30

を採用し、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が該ポリペプチド配列と相互作用することにより、該診断または治療が可能になる請求項１～９のいずれかに記載の使用。

【請求項１１】

(iii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用する１以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列であって、図7のアミノ酸配列のいずれか１に示すTSH受容体のアミノ酸番号381～385、または図7のアミノ酸配列のいずれか１に示すTSH受容体のアミノ酸番号381～385の１以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチド配列を更に採用する請求項１０記載の使用。

10

【請求項１２】

該ポリペプチド配列またはポリペプチド配列群がTSH受容体に応答して産生した自己抗体と相互作用することにより、該診断または治療が可能になる請求項１～１１のいずれかに記載の使用。

【請求項１３】

該ポリペプチド配列がTSH受容体に応答して産生したリンパ球と相互作用することにより、該診断または治療が可能になる請求項１～１１のいずれかに記載の使用。

【請求項１４】

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用する１以上のTSH受容体抗原決定基であって、該１以上のTSH受容体抗原決定基は、以下：

20

TSH受容体のアミノ酸番号22～91、

TSH受容体のアミノ酸番号246～260、

TSH受容体のアミノ酸番号260～363、および

TSH受容体のアミノ酸番号380～418、

の１以上、またはその１以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る、ことを特徴とする１以上のTSH受容体抗原決定基。

【請求項１５】

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用する１以上のTSH受容体抗原決定基であって、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか１に示される以下：

30

TSH受容体のアミノ酸番号22～91、

TSH受容体のアミノ酸番号246～260、

TSH受容体のアミノ酸番号260～363、および

TSH受容体のアミノ酸番号380～418、

の１以上、またはその１以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る、ことを特徴とする１以上のTSH受容体抗原決定基。

【請求項１６】

40

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用する１以上のTSH受容体抗原決定基であって、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号32～41、

TSH受容体のアミノ酸番号36～42、

TSH受容体のアミノ酸番号247～260、

TSH受容体のアミノ酸番号277～296、および

TSH受容体のアミノ酸番号381～385、

の１以上、またはその１以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る、ことを特徴とする１以上のTSH受容体抗原決定基。

50

【請求項 17】

TSH受容体のアミノ酸番号277から296、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る、TSH受容体抗原決定基TSHであって、受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能なTSH受容体抗原決定基。

【請求項 18】

TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る、TSH受容体抗原決定基TSHであって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能なTSH受容体抗原決定基。

10

【請求項 19】

TSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る、TSH受容体抗原決定基TSHであって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能なTSH受容体抗原決定基。

【請求項 20】

TSH受容体に応答して産生した自己抗体が相互作用する請求項14～19のいずれかに記載の1以上のTSH受容体抗原決定基。

【請求項 21】

TSH受容体に応答して産生したリンパ球が相互作用する請求項14～19のいずれかに記載の1以上のTSH受容体抗原決定基。

20

【請求項 22】

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチドであり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能な以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91、

TSH受容体のアミノ酸番号246～260、

TSH受容体のアミノ酸番号260～363、および

TSH受容体のアミノ酸番号380～418、

30

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含み、から成り、または、から本質的に成り、ただし全長のTSH受容体を除くことを特徴とするポリペプチド。

【請求項 23】

該ポリペプチドが、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項22記載のポリペプチド。

【請求項 24】

該ポリペプチドが、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項22記載のポリペプチド。

40

【請求項 25】

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチドであり、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示され、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互

50

作用可能な以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91、
TSH受容体のアミノ酸番号246～260、
TSH受容体のアミノ酸番号260～363、および
TSH受容体のアミノ酸番号380～418、

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含み、から成り、または、から本質的に成り、ただし全長のTSH受容体を除くことを特徴とするポリペプチド。

【請求項26】

該ポリペプチドが、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項25記載のポリペプチド。 10

【請求項27】

該ポリペプチドが、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項25記載のポリペプチド。 20

【請求項28】

該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能な以下；

TSH受容体のアミノ酸番号32～41、
TSH受容体のアミノ酸番号36～42、
TSH受容体のアミノ酸番号247～260、
TSH受容体のアミノ酸番号277～296、および
TSH受容体のアミノ酸番号381～385、

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項22～27のいずれかに記載のポリペプチド。 30

【請求項29】

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチドであり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能なTSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含み、から成り、または、から本質的に成り、ただし全長のTSH受容体を除くことを特徴とするポリペプチド。 40

【請求項30】

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチドであり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用可能なTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含み、から成り、または、から本質的に成り、ただし全長のTSH受容体を除くことを特徴とするポリペプチド。

【請求項31】

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成る、ポリペプチドであり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能なTSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含み、から成り、または、から本質的に成り、ただし全長のTSH受容体を除くことを特徴とするポリペプチド。

【請求項32】

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能なもの、および

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能なもの、

を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項22～31のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項33】

(iii) TSH受容体のアミノ酸番号381～385、またはTSH受容体のアミノ酸番号381～385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能なもの、を更に含む請求項32記載のポリペプチド。

【請求項34】

(i) 図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能なもの、および

(ii) 図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能なもの、を含む、から成る、または、から本質的に成る、請求項22～33のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項35】

(iii) 図7のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号381～385、または図7のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号381～385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が相互作用可能なもの、を更に含む請求項34記載のポリペプチド。

【請求項36】

(i) 請求項22～35のいずれかに記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、

(ii) 請求項22～35のいずれかに記載のポリペプチドであって、該ポリペプチドが図1、3、5および7のいずれかを引用して定義されるTSH受容体の特定アミノ酸番号のアミノ酸配列または配列群を含むものをコードするヌクレオチド配列、

(iii) (ii)のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、該ヌクレオチド配列が図1、3、5および7のいずれかを引用して定義されるTSH受容体の上記特定アミノ酸番

10

20

30

40

50

号をコードするヌクレオチド塩基を含み、かつ該ヌクレオチド塩基が図2、4、6および8-のいずれかを引用して定義されるヌクレオチド配列、

(iv) 遺伝子コードの縮重が原因でコドン配列が(iii)の配列と異なるヌクレオチド配列、

(v) (iii)の配列のアレル変異体を含むヌクレオチド配列、

(vi) (i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)の配列のいずれかの断片を含むヌクレオチド配列、または

(vii) (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)または(vi)の配列のいずれかに厳格な条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列、

を含むことを特徴とするポリヌクレオチド。

10

【請求項37】

請求項36記載のポリヌクレオチドを担持し、かつ該ポリヌクレオチドを宿主微生物のゲノム中に導入することを可能にする生物学的機能を持ったプラスミド。

【請求項38】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングする方法であって、以下：

(a) (i)該対象由来の該体液試料または(ii)該試料から単離したリンパ球を得ること、

(b) 該試料または単離したリンパ球を請求項22～35のいずれかに記載のポリペプチドに接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中存在する、または該試料から単離された自己抗体またはリンパ球に相互作用可能にすること、および

20

(c) TSH受容体に応答して産生し該試料中存在する、または該試料から単離された該自己抗体または該リンパ球と該ポリペプチドとの相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在する、または該試料から単離された該自己抗体または該リンパ球の存在証拠を得ること、を含むことを特徴とする方法。

【請求項39】

該対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングする請求項38記載の方法。

30

【請求項40】

該対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生したリンパ球をスクリーニングする請求項38記載の方法

【請求項41】

非競合的サンドイッチ型測定技法を採用して、対象由来体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と、請求項22～35のいずれかに記載のポリペプチドとの相互作用を直接モニターすることを含む請求項38記載の方法。

【請求項42】

請求項22～35のいずれかに記載のポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体に対する自己抗体と競合可能な少なくとも1の競合体を採用する請求項38記載の方法。

40

【請求項43】

該競合体が1以上の抗体を含む請求項42記載の方法。

【請求項44】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、以下：

(a) 該対象由来の該体液試料を得ること、

(b) 該試料を

(i) 全長のTSH受容体、および

50

(ii) 請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチドとの相互作用において TSH 受容体に対する自己抗体と競合可能な少なくとも 1 の競合体、と接触させ、それによって該全長の TSH 受容体が該試料に存在する、TSH 受容体に対する自己抗体、または該競合体に相互作用するのを可能にすること、および

(c) 該全長の TSH 受容体と該試料に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中に TSH 受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、を含むことを特徴とする方法。

【請求項 4 5】

TSH 受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH 受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングするキットであって、以下：

10

(a) 請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチド、

(b) (i) 該対象から採取した体液試料、または (ii) 該対象から採取した体液試料から単離したリンパ球を、請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載の該ポリペプチドに接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH 受容体に応答して産生し該試料に存在する、または該試料から単離された自己抗体またはリンパ球に相互作用するのを可能にする手段、および

(c) 該ポリペプチドと、TSH 受容体に応答して産生し該試料に存在する、またはそれから単離された該自己抗体または該リンパ球との相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在する、または該試料から単離された該自己抗体または該リンパ球の存在証拠を得る手段、を含むことを特徴とするキット。

20

【請求項 4 6】

該対象から採取した体液試料中に存在する、TSH 受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングする請求項 4 5 記載のキット。

【請求項 4 7】

該対象から採取した体液試料中に存在する、TSH 受容体に応答して産生したリンパ球をスクリーニングする請求項 4 5 記載のキット。

【請求項 4 8】

非競合的サンドイッチ型測定手段を含み、対象由来体液試料中に存在する、TSH 受容体に対する自己抗体と請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチドとの相互作用を直接モニターする手段を含む請求項 4 5 記載のキット。

30

【請求項 4 9】

請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチドとの相互作用において、TSH 受容体に対する自己抗体と競合可能な少なくとも 1 の競合体を更に含む請求項 4 5 記載のキット。

【請求項 5 0】

該競合体が 1 以上の抗体を含む請求項 4 9 記載のキット。

【請求項 5 1】

TSH 受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH 受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、以下：

40

(a) 全長の TSH 受容体、

(b) 請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチドとの相互作用において TSH 受容体に対する自己抗体と競合可能な少なくとも 1 の競合体、

(c) 該対象由来の該体液試料、該全長の TSH 受容体および該競合体を接触させ、それによって該全長の TSH 受容体が、該試料に存在する、TSH 受容体に対する自己抗体または該競合体と相互作用するのを可能にする手段、および

(d) 該全長の TSH 受容体と該試料に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中に TSH 受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、を含むことを特徴とするキット。

50

【請求項 5 2】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在の可能性を診断する方法であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球を対象由来の体液試料中に請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれかに従って検出し、検出された自己抗体および / またはリンパ球から、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患が対象において発生または存在している可能性を診断することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 5 3】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である動物対象におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生を遅延または防止する方法であって、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在を示す自己抗体またはリンパ球を対象由来の体液試料中に請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれかに従って最初に検出し、これによってTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患が対象において発生している可能性を診断し、その後にTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生を遅延および / または防止するために対象を治療処置することを含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 5 4】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療処置に使用するための請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチド。

20

【請求項 5 5】

請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチドを医薬的に受容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 5 6】

グレース疾患治療用薬剤の製造において使用するための請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項 5 7】

請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれかに記載の1以上のTSH受容体抗原決定基のアミノ酸 1 次配座の部分または全部を含むアミノ酸との相互作用により治療効果を与えると認定された 1 以上の治療薬剤。

30

【請求項 5 8】

対象におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患を治療する方法であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球を対象由来の体液試料中に請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれかに従って最初に検出し、それによって対象の自己免疫疾患を診断し、その自己疾患の治療に有効な少なくとも 1 の治療薬剤の治療的有効量を対象に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 5 9】

該治療剤が請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載のポリペプチドを含むことを特徴とする請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 0】

対象におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患を治療する方法であって、請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれかに記載の1以上のTSH受容体抗原決定基のアミノ酸 1 次配座の部分または全部を含むアミノ酸との相互作用により治療効果を与えると認定された治療薬剤の治療的有効量を対象に投与することを含むことを特徴とする方法。

40

【請求項 6 1】

TSH受容体のアミノ酸番号 277 ~ 296 と相互作用可能なTSH受容体のための結合性パートナー。

【請求項 6 2】

モノクローナルまたは組替えの抗体である請求項 6 1 記載の結合性パートナー。

【請求項 6 3】

50

TSH受容体のための結合性パートナーであって、TSH受容体を刺激するためにTSH受容体に結合可能であり、かつTSHまたはTSH受容体に対する天然産生自己抗体を含まないことを特徴とする結合性パートナー。

【請求項 6 4】

モノクローナル抗体またはその断片である請求項 6 3 記載の結合性パートナー。

【請求項 6 5】

組替えの抗体またはその断片である請求項 6 4 記載の結合性パートナー。

【請求項 6 6】

請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれかに記載の1以上の抗原性決定領域と相互作用する、請求項 6 3 ~ 6 5 のいずれかに記載の結合性パートナー。

10

【請求項 6 7】

TSH受容体のための結合性パートナーであって、TSH受容体を刺激するためにTSH受容体に結合可能であり、かつ：

図10、14、18、22、42、46または50のいずれか1に示されるV_H領域、図10に示されるV_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_H CDRを含むV_H領域、図14に示されるV_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_H CDRを含むV_H領域、図18に示されるV_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_H CDRを含むV_H領域、図22に示されるV_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_H CDRを含むV_H領域、図42に示されるV_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_H CDRを含むV_H領域、図46に示されるV_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_H CDRを含むV_H領域、および図50に示されるV_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_H CDRを含むV_H領域、
から成る群から選択される抗体V_H領域：
および/または

20

図12、16、20、24、44、48または52のいずれか1に示されるV_L領域、図12に示されるV_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_L CDRを含むV_L領域、図16に示されるV_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_L CDRを含むV_L領域、図20に示されるV_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_L CDRを含むV_L領域、図24に示されるV_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_L CDRを含むV_L領域、図44に示されるV_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_L CDRを含むV_L領域、図48に示されるV_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_L CDRを含むV_L領域、および図52に示されるV_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_L CDRを含むV_L領域、
から成る群から選択される抗体V_L領域：
を含むことを特徴とするTSH受容体のための結合性パートナー。

30

【請求項 6 8】

図10に示される抗体V_H領域と図12に示される抗体V_L領域を一对にして含むことによりTSH受容体のためのこれらV_HとV_Lの両領域を含む抗体結合部位が得られる；または図14に示される抗体V_H領域と図16に示される抗体V_L領域を一对にして含むことによりTSH受容体のためのこれらV_HとV_Lの両領域を有する抗体結合部位が得られる；または図18に示される抗体V_H領域と図20に示される抗体V_L領域を一对にして含むことによりTSH受容体のためのこれらV_HとV_Lの両領域を含む抗体結合部位が得られる；または図22に示される抗体V_H領域と図24に示される抗体V_L領域を一对にして含むことによりTSH受容体のためのこれらV_HとV_Lの両領域を含む抗体結合部位が得られる；または図42に示される抗体V_H領域と図44に示される抗体V_L領域を一对にして含むことによりTSH受容体のためのこれらV_HとV_Lの両領域を含む抗体結合部位が得られる；または図46に示される抗体V_H領域と図48に示される抗体V_L領域を一对にして含むことによりTSH受容体のためのこれらV_HとV_Lの両領域を含む抗体結合部位が得られる；または図50に示される抗体V_H領域と図52に示される抗体V_L領域を一对にして含むことによりTSH受容体のためのこれらV_HとV_Lの両領域を含む抗体結合部位が得られる、請求項 6 7 記載の結合性パートナー。

40

【請求項 6 9】

図10に示されるV_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上のV_H CDRを含むV_H領域、また

50

は図14に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図18に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図22に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図42に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図46に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図50に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、

を含む抗体 V_H 領域：

および/または

図12に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図16に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図20に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図24に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図44に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図48に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図52に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列をもった1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、

を含む抗体 V_L 領域：

を含む請求項67記載の結合性パートナー。

10

【請求項70】

TSH受容体に結合可能な別の結合性パートナーであり、それによってTSH受容体は刺激され、かつ該別の結合性パートナーはTSH受容体への結合について請求項63～69のいずれかに記載の任意の特異的結合パートナーと競合することができ、かつ該別の結合性パートナーはTSHまたはTSH受容体に対する自己抗体を含まない別の結合性パートナー。

20

【請求項71】

(i) 図10、12、14、16、18、20、22、24、42、44、46、48、50または52のいずれかに示す抗体 V_H 領域、抗体 V_L 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードする、図25から40、または53から64のいずれかに示すヌクレオチド配列、またはこれら配列の部分であって図26、28、30、32、34、36、38、40、54、56、58、60、62、または64に示すもの、

(ii) 請求項63～70のいずれかに記載の結合性パートナーをコードする、もしくは請求項63～70のいずれかに記載の結合性パートナーの抗体 V_H 領域、抗体 V_L 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、

30

(iii) 図9から24、または41から52のいずれかに示されるアミノ酸の1次構造配座を有する結合性パートナーをコードする、または図10、12、14、16、18、20、22、24、42、44、46、48、50または52のいずれかに示す抗体 V_H 領域、抗体 V_L 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、

(iv) 遺伝子コードの縮重が原因でコドン配列が(i)のいずれかの配列と異なるヌクレオチド配列、

(v) (i)のいずれかの配列のアレル変異体を含むヌクレオチド配列、

(vi) (i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)の配列のいずれかの断片を含むヌクレオチド配列、

40

(vii) ヌクレオチド塩基の変異、削除または置換が原因で(i)のいずれかの配列と異なり、かつ請求項63～70のいずれかに記載の結合性パートナーをコードする、または請求項63～70のいずれかに記載の結合性パートナーの抗体 V_H 領域、抗体 V_L 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、

を含むことを特徴とするポリヌクレオチド。

【請求項72】

請求項71記載のポリヌクレオチドを担持し、かつそのポリヌクレオチドを宿主微生物のゲノムに導入することができる生物学的機能を持つベクター系。

【請求項73】

50

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、以下：

(a) 該対象由来の該体液試料を得ること、

(b) 該試料を

(i) 全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、および

(ii) 請求項63～70のいずれかに記載の1以上の結合性パートナー、と接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体、または該1以上の競合体と相互作用するのを可能にすること、および

(c) 該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、を含むことを特徴とする方法。

【請求項74】

該ポリペプチドが請求項22～35のいずれかに記載されいてる請求項73記載の方法。

【請求項75】

TSH受容体の該1以上の抗原決定基が請求項14～21のいずれかに記載されている請求項73記載の方法。

【請求項76】

請求項63～70のいずれかに記載の該1以上の結合パートナーに対する標識化手段が提供されることを含む請求項73～75のいずれかに記載の方法。

【請求項77】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、以下：

(a) 該対象由来の該体液試料を得ること、

(b) 該試料を

(i) 全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、および

(ii) TSH受容体に対する1以上の結合性メンバー、と接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合メンバーと相互作用するのを可能にすること、および

(c) 該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、

ただし該1以上の結合性メンバーは、段階(b)の前か後に表面に直接または間接に固定化される、を含むことを特徴とする方法。

【請求項78】

該結合性メンバーが請求項63～70のいずれかに定義された結合性パートナーを含むことを特徴とする請求項77記載の方法。

【請求項79】

該ポリペプチドが請求項22～35のいずれかに記載されている請求項77記載の方法。

【請求項80】

TSH受容体の該1以上の抗原決定基が請求項14～21のいずれかに記載されている請求項77記載の方法。

【請求項81】

10

20

30

40

50

該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基、または該ポリペプチドに対する標識化手段が提供されることを含む請求項77記載の方法。

【請求項82】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、以下：

(a) 全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、

(b) 請求項63～70のいずれかに記載の1以上の結合性パートナー、

(c) 該対象由来の該体液試料、該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基、または該ポリペプチド、および該1以上の結合性パートナーを接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基、または該ポリペプチドが、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合性パートナーと相互作用するのを可能にする手段、および

(d) 該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、を含むことを特徴とするキット。

【請求項83】

該ポリペプチドが請求項22～35のいずれかに記載されている請求項82記載のキット

【請求項84】

TSH受容体の該1以上の抗原決定基が請求項14～21のいずれかに記載されている請求項82記載のキット。

【請求項85】

請求項63～70のいずれかに記載の該1以上の結合パートナーに対する標識化手段を含む請求項82記載のキット。

【請求項86】

TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、以下：

(a) 全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、

(b) TSH受容体のための1以上の結合性メンバー、

(c) 該対象由来の該体液試料、該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチド、および該1以上の結合性メンバーを接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合性メンバーと相互作用するのを可能にする手段、

(d) 該1以上の結合性メンバーを直接にまたは間接に表面に固定化し、その後または前に該1以上の結合性メンバーを該対象由来の該体液試料および該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基、または該ポリペプチドと接触させる手段、および

(e) 該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、を含むことを特徴とするキット。

【請求項87】

該結合性メンバーが請求項63～70のいずれかに定義の結合性パートナーを包む請求項86記載のキット。

【請求項88】

該ポリペプチドが請求項 2 2 ~ 3 5 のいずれかに記載されている請求項 8 6 記載のキット。

【請求項 8 9】

TSH受容体の該 1 以上の抗原決定基が請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれかに記載されている請求項 8 6 記載のキット。

【請求項 9 0】

該TSH受容体、該その 1 以上の抗原決定基または該ポリペプチドに対する標識化手段を含む請求項 8 6 記載のキット。

【請求項 9 1】

対象におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患を治療する方法であって、請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれかに定義の特異的結合性パートナーの治療的有效量を該対象に投与することを含む方法。 10

【請求項 9 2】

請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれかに定義の特異的結合性パートナーを、1 以上の医薬的に受容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 9 3】

甲状腺組織またはTSH受容体含有組織を刺激するのに使用される医薬品の製造における請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれかに定義の特異的結合性パートナーの使用。

【請求項 9 4】

甲状腺癌治療用医薬品の製造における請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれかに定義の特異的結合性パートナーの使用。 20

【請求項 9 5】

甲状腺組織および / またはTSH受容体含有組織の刺激方法であって、そのような刺激を必要とする患者に、請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれかに定義の結合性パートナーの診断的または治療的有效量を投与することを含む方法。

【請求項 9 6】

甲状腺組織および / またはTSH受容体含有組織の刺激に、同時、別々または逐次的に使用するために、請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれかに定義の結合性パートナーと甲状腺組織および / またはTSH受容体含有組織を刺激することができる 1 以上の別の薬剤との併用。

【請求項 9 7】

該 1 以上の別の薬剤が組替え体ヒトTSHおよび / またはその 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を包む請求項 9 6 記載の併用。 30

【請求項 9 8】

該 1 以上の別の薬剤がTSH受容体への結合とは独立に機能することを特徴とする請求項 9 6 記載の併用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、チロトロフィン(TSH)受容体の抗原決定領域、その使用およびその抗体に関する。 40

【背景技術】

【0 0 0 2】

チロトロフィン、すなわち甲状腺刺激ホルモン(TSH)は下垂体ホルモンであって、甲状腺機能の調節に重要な役割を果たしている。このホルモンは視床下部で形成されるTRHホルモンの刺激により放出され、重要な甲状腺ホルモンであるチロキシン(T4)およびトリヨードチロニン(T3)の形成と放出を制御している。フィードバックのメカニズムに基づいて、甲状腺ホルモンの血清中含有量によりTSHの放出は制御されている。TSHの刺激により甲状腺細胞はT3およびT4を形成するが、その進行過程で下垂体により放出されたTSHが甲状腺細胞膜のTSH受容体に結合する。

【 0 0 0 3 】

ある病理学的な条件では、このTSH受容体に対して各種タイプの自己抗体が形成される。これら抗体のタイプに応じて、T3およびT4の形成と放出に対する障害がTSH分子の遮蔽によってTSH受容体で生起することもあるし、あるいは抗TSH受容体自己抗体がTSHの作用を模倣し、それによって甲状腺ホルモンの合成と放出が刺激され、これら甲状腺ホルモンが制御されないままに放出されることもある。

【 0 0 0 4 】

自己免疫性の甲状腺疾患(AITD)は最も普通の自己免疫疾患であり、世界中のいろいろな人々に及んでいる。AITD患者、主にグレーブス疾患の患者の一部には既述のTSH受容体に対する自己抗体がある。この自己抗体はTSH受容体に結合し、通常はTSHの作用を模倣し、甲状腺を刺激して高いレベルの甲状腺ホルモンを産生する。こうした自己抗体は刺激活性ありと記述される。ある患者では自己抗体はTSH受容体に結合するが甲状腺ホルモンの産生を刺激しないので障害活性ありと記述される(J Sanders, Y Oda, S-A Roberts, M Maruyama, J Furmaniak, B Rees Smith「チロトロフィン受容体-機能-構造関連の理解」Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism、T F Davies編1997、11(3)：451-479、発行、Baillier Tindall, London)。

10

【 0 0 0 5 】

TSH受容体自己抗体の測定はAITD、特にグレーブス疾患の診断と管理において重要である。現在は三種の測定法を使用してTSH受容体自己抗体を測定しており、以下のごとくである。

20

【 0 0 0 6 】

- (a) 競合結合測定法であり、TSH受容体自己抗体がTSH受容体調製物へのTSHの結合を阻害する能力を測定する、
- (b) バイオアッセイであり、TSH受容体自己抗体が培地中で細胞のTSH受容体発現を刺激する能力を測定する、および
- (c) TSH受容体自己抗体でのTSH受容体調製物の免疫沈降法。

【 0 0 0 7 】

これらの測定法でのTSH受容体自己抗体の測定は、J Sanders, Y Oda, S-A Roberts, M Maruyama, J Furmaniak, B Rees Smith「チロトロフィン受容体-機能-構造関連の理解」Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism、T F Davies編1997、11(3)：451-479、発行、Baillier Tindall, London、および J Sanders, Y Oda, S-A Roberts, A Kid die, T Richard, J Bolton, V McGrath, S Walters, D Jaskolski, J Furmaniak, B Rees Smith「TSH受容体自己抗体と¹²⁵I-標識TSH受容体との相互作用」Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999、84(10)：3797-3802 に記述されている。

30

【 0 0 0 8 】

しかし、TSH受容体自己抗体測定の上記現行法の使用には多数の制約がある。タイプ(a)の競合測定法にはいろいろなフォーマットが入手可能であり、一般に感度がよく、比較的に実施が容易であり、日常的な使用に適用できる。しかし、TSH受容体自己抗体の検知用として現在知られている競合的放射線受容体測定法には根本的に不利な実際上の性質があり、その原因はTSH受容体調製物の結合能が一般に受容体または受容体が結合した生体分子の変化にきわめて敏感に反応するという事実にある。本質がペプチドまたはタンパク質である生体分子、例えばホルモンまたは自己抗体の受容体への結合は一般に非常に複雑であり、受容体と生体分子の間の特異的な結合は、受容体が関連するほとんどの免疫測定法の基礎である通常の抗原/抗体結合対よりも、特に受容体の構造変化に対してきわめて敏感である。TSH受容体を固定化および/または標識化しようとする試みは概して構造変化に至らせ、受容体の機能を大いに損なう結果となっている。

40

【 0 0 0 9 】

- (b) に述べた型のバイオアッセイに関しては、これらは費用がかかり、時間を消費し、高度の技術スタッフが必要であり、日常的な使用には本来適さない。

【 0 0 1 0 】

50

(c)の型の直接免疫沈降測定法については、現行のような免疫沈降測定法にはTSH受容体自己抗体検知に必要な感度が実際にはない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、TSH受容体自己抗体の検出に関する従来技術に付随する問題を解決する。更に詳細には、本発明はTSH受容体自己抗体をスクリーニングする診断方法とキットであって、従来技術による診断方法とキットに比べ感度が上昇したものを提供する。これらは、上記タイプの競合測定法においてTSH受容体に対する1以上の競合結合性パートナーまたは競合体の使用を所望する場合には、それを可能にする。特に本発明は、TSH受容体自己抗体をスクリーニングする診断方法とキットにおいてTSH受容体の1以上の同定された抗原決定領域を使用することに関する。

10

【課題を解決するための手段】

【0012】

したがって、本発明は、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含むペプチド配列を提供しており、該ポリペプチド配列は以下：

20

TSH受容体のアミノ酸番号22~91

TSH受容体のアミノ酸番号246~260

TSH受容体のアミノ酸番号260~363

TSH受容体のアミノ酸番号380~418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座、および/または該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

30

ここで、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球は(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0013】

更に詳細には、本発明は、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は以下：

40

TSH受容体のアミノ酸番号22~91

TSH受容体のアミノ酸番号246~260

TSH受容体のアミノ酸番号260~363

TSH受容体のアミノ酸番号380~418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の

50

変異体、類似体または誘導体の一次構造配座、および／または該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生した自己抗体は(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0014】

あるいは、本発明は、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含むか、か成るか、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座、および／または該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生したリンパ球は(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0015】

更に本発明は、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および／またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列が、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座；および／または該ポリペプチド配列が、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異

10

20

30

40

50

体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含むか、から成り、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球は(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0016】

更に詳細には、本発明は更に、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22~91

TSH受容体のアミノ酸番号246~260

TSH受容体のアミノ酸番号260~363

TSH受容体のアミノ酸番号380~418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列が、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座；および/または該ポリペプチド配列が、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生した自己抗体は(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0017】

本発明は、更に、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療に使用するために、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の1次構造配座(アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るペプチド配列を提供する。該ポリペプチド配列は、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22~91

TSH受容体のアミノ酸番号246~260

TSH受容体のアミノ酸番号260~363

TSH受容体のアミノ酸番号380~418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、該ポリペプチド配列が、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座；および/または該ポリペプチド配列が、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異

体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る)

ここで、TSH受容体に応答して産生したリンパ球は(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0018】

このような診断的または治療的使用において、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号32～41

TSH受容体のアミノ酸番号36～42

TSH受容体のアミノ酸番号247～260

TSH受容体のアミノ酸番号277～296

TSH受容体のアミノ酸番号381～385

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列

(特に、該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座；および/または該ポリペプチド配列が、TSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号247～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次

または配列群が採用されるのが一般に好ましい。

【0019】

特に、本発明によるこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体が採用されるのが一般に好ましい。

【0020】

特に、本発明によるこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体が採用されるのが一般に好ましい。

【0021】

特に、本発明によるこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体が採用されるのが一般に好ましい。

【0022】

本発明による特に好ましいこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療で使用するために、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含

10

20

30

40

50

む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、を含む。

【 0 0 2 3 】

ここでTSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【 0 0 2 4 】

特にこのような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、を含んでよい。

ここでTSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【 0 0 2 5 】

あるいは、このような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

(ii) TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、を含んでよい。

【 0 0 2 6 】

ここでTSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【 0 0 2 7 】

本発明による特に好ましいこのような診断的または治療的使用において、TSH受容体への免疫反応に付随する自己免疫疾患の診断または治療で使用するために、

10

20

30

40

50

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、が含まれる。

10

【0028】

ここでTSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

20

【0029】

特にこのような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

30

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、を含んでよい。

40

【0030】

ここでTSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0031】

あるいは、このような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミ

50

ノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

(ii) TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、
を含んでよい。

10

【0032】

ここでTSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該ポリペプチド配列と相互作用し、それによって該診断または治療が可能になる。

【0033】

また、上記診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および

20

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、
が採用され、更に

30

(iii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が相互作用する1以上の更なるTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、TSH受容体のアミノ酸番号381～385、またはTSH受容体のアミノ酸番号381～385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、
が採用されるのが更に好ましい場合がある。

40

【0034】

このような診断的または治療的使用において、

(i) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成

50

る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、

(ii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号246~260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、および、

(iii) TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上の更なるTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列であって、該ポリペプチド配列は、図7のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号381~385、または図7のアミノ酸配列のいずれか1に示すTSH受容体のアミノ酸番号381~385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチド配列、

10

を採用することが更に特に好ましい。

【0035】

添付の図面から解かるように、上記アミノ酸配列はヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはヒツジ起源であり、上記種の各々における特定のアミノ酸配列は後に図1、3、5、および7を参照して更に詳細に説明する。

20

【0036】

本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基も提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22~91

TSH受容体のアミノ酸番号246~260

TSH受容体のアミノ酸番号260~363

TSH受容体のアミノ酸番号380~418

30

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【0037】

更に特に本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基を提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は以下：

40

TSH受容体のアミノ酸番号22~91

TSH受容体のアミノ酸番号246~260

TSH受容体のアミノ酸番号260~363

TSH受容体のアミノ酸番号380~418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~2

50

60の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【0038】

あるいは、本発明は、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基を提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

10

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【0039】

本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基を更に提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

20

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

30

【0040】

更に特に本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基を提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

40

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260

50

、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【0041】

本発明は更に、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用する1以上のTSH受容体抗原決定基を提供し、該1以上のTSH受容体抗原決定基は、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成る。

(特に、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)。

【0042】

より好ましくは、1以上のTSH受容体抗原決定基に、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号32～41

TSH受容体のアミノ酸番号36～42

TSH受容体のアミノ酸番号247～260

TSH受容体のアミノ酸番号277～296

TSH受容体のアミノ酸番号381～385

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体、

(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；または、TSH受容体のアミノ酸番号247～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号247～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)

が含まれるのは一般に好ましい。

【0043】

本発明による特に好ましいTSH受容体抗原決定基は、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用するものを含む、から成る、または、から本質的に成る。

【0044】

本発明による特に好ましいTSH受容体抗原決定基は、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用するものを含む、から成る、または、から本質的に成る。

【0045】

本発明による特に好ましいTSH受容体抗原決定基は、TSH受容体のアミノ酸番号247～260

10

20

30

40

50

、またはその 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用するものを含む、から成る、または、から本質的に成る。

【 0 0 4 6 】

本発明はまた、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な 1 以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の 1 以上、またはその 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって、(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、を提供する。

【 0 0 4 7 】

本発明は更に特に、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な 1 以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座(すなわち、アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の 1 以上、またはその 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の 1 以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、を提供する。

【 0 0 4 8 】

あるいは本発明は、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に

)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座(すなわち、アミノ酸残基の連続的な配列)の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって(特に、TSH受容体のアミノ酸番号277～296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、TSH受容体のアミノ酸番号246～260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、を提供する。

10

【0049】

本発明は更に、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

20

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって(特に、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体)、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、を提供する。

30

40

【0050】

更に特に、本発明は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

50

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって（特に、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体）、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が（TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に）相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、
を提供する。

【0051】

本発明は更に、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が（TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に）相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が（TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に）相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであり、該ポリペプチドは、図1、3、5および7のいずれかのアミノ酸配列のいずれか1に示される以下：

TSH受容体のアミノ酸番号22～91

TSH受容体のアミノ酸番号246～260

TSH受容体のアミノ酸番号260～363

TSH受容体のアミノ酸番号380～418

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成るポリペプチドであって（特に、図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体；および/または、図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体）、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が（TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に）相互作用可能なもの、ただし全長のTSH受容体を除く、
を提供する。

【0052】

より好ましくは、本発明ポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が（TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に）相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むことができ、該ポリペプチドは、以下：

TSH受容体のアミノ酸番号32～41

TSH受容体のアミノ酸番号36～42

TSH受容体のアミノ酸番号247～260

TSH受容体のアミノ酸番号277～296

TSH受容体のアミノ酸番号381～385

の1以上、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が（TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件

下で適切に)相互作用可能なもの、の一次構造配座を含む、から成る、または、から本質的に成る。

【0053】

本発明ポリペプチドは、TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成るのが好ましい。

【0054】

本発明ポリペプチドは、TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成るのが好ましい。

10

【0055】

本発明ポリペプチドは、TSH受容体のアミノ酸番号247~260、またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む、から成る、または、から本質的に成るのが好ましい。

【0056】

本発明では、提供されるポリペプチドは、

TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

20

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

30

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く、であることが好ましい。

【0057】

更に特に、本発明により提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

40

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0058】

50

あるいは、本発明により提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

10

【0059】

更に、本発明により提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

20

(i) 図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) 図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

30

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0060】

更に特に、本発明により更に提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

40

(i) 図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体の相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(ii) 図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体が(TSH受容体とこの自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

50

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0061】

本発明により更に提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) 図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、または図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

10

(ii) 図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生したリンパ球が(TSH受容体とこのリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く。

【0062】

本発明により提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

20

(i) TSH受容体のアミノ酸番号277~296、またはTSH受容体のアミノ酸番号277~296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

30

(ii) TSH受容体のアミノ酸番号246~260、またはTSH受容体のアミノ酸番号246~260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(iii) TSH受容体のアミノ酸番号381~385、またはTSH受容体のアミノ酸番号381~385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

40

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く、であることも好ましい。

【0063】

更に特に、本発明により更に提供されるポリペプチドは、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能であり、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能な1以上のTSH受容体抗原決定基の一次構造配座の部分または全部を含むポリペプチドであり、該ポリペプチドは、

(i) 図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277~296、ま

50

たは図5のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号277～296の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

(ii) 図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260、または図3のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号246～260の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、および

(iii) 図7のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号381～385、または図7のアミノ酸配列のいずれか1に示されるTSH受容体のアミノ酸番号381～385の1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体の一次構造配座であって、TSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球が(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)相互作用可能なもの、

を含む、から成る、または、から本質的に成る、ただし全長のTSH受容体を除く、である。

【0064】

添付の図面から解かるように、上記アミノ酸配列はヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはヒツジ起源であり、上記種の各々における特定のアミノ酸配列は以下に図1、3、5、および7を参照して更に詳細に説明する。本発明の第二態様によるポリペプチドがTSH受容体抗原決定基の1を超える一次構造配座の部分または全部に対応するアミノ酸配列を含む場合には、各抗原決定基の一次構造配座の部分または全部に対応する各アミノ酸配列は、TSH受容体の活性部位に存在するアミノ酸の配座、配置または配列と類似、実質的に類似する配座、配置または配列を各アミノ酸配列が得るようにリンカーアミノ酸配列により好ましく分離されてもよく、および/または、その配列の効果により、TSH受容体の各アミノ酸配列によって引用されているものが本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球との相互反応に適した配座、配置または配列を得ることができる。

【0065】

本発明による好ましいポリペプチド配列およびポリペプチドは、添付図1、3、5、または7のいずれかに各々示されるTSH受容体のアミノ酸番号化された配列で特定されるものを含む、から成る、または、から本質的に成る。しかし、上で示したごとく、本発明には本明細書に記載した特定アミノ酸配列の「変異体」、「類似体」、「誘導体」および「断片」も包含されており、本明細書で本発明ポリペプチド配列およびポリペプチド(例えば添付図を引用して記載された特定アミノ酸の1次構造配座を持つポリペプチド)を言う場合に使用されている「変異体」、「類似体」、「誘導体」および「断片」の語は、(本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球との相互作用に関して)添付図を引用して記載された特定アミノ酸の1次構造配座を持つポリペプチド配列およびポリペプチドと同じ生物学的機能または活性を基本的に保持しているポリペプチド配列およびポリペプチドとして特徴付けられる。本明細書に記載の変異体、類似体、誘導体および断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体には添付図に見られるアミノ酸の1次構造配座が存在し、その中の数個(例えば5から10個、1から5個、あるいは1から3個)のアミノ酸残基は任意の組合わせに置換、削除あるいは追加されている。これらの中で特に好ましいのは、上に具体的に記載した本発明ポリペプチドの生物学的活性または機能を変化させない、または実質的に変化させないサイレントな置換、追加および削除である。保存的置換が好ましく、これは後に詳細に述べる。

【0066】

特に、添付図を引用して記載された特定アミノ酸の1次構造配座を持つポリペプチドの

10

20

30

40

50

変異体、類似体または誘導体は、以下：

(i) 1 以上のアミノ酸残基が保存または非保存アミノ酸残基(好ましくは保存アミノ酸残基)で置換されたもの、または

(ii) 1 以上のアミノ酸残基が置換基を有するもの、または

(iii) 追加のアミノ酸を更に含み、そのアミノ酸の効果により、本発明ポリペプチドに存在する、TSH受容体のアミノ酸番号により引用されるものがTSH受容体の活性部位に存在するアミノ酸の配座、配置または配列と類似または実質的に類似する配座、配置または配列を得ることができ、および/またはそのアミノ酸の効果により、本発明ポリペプチドに存在する、TSH受容体のアミノ酸番号により引用されるものが本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球との相互作用に最適な配座、配置または配列を得ることができるもの、

10

であってよい。

【0067】

このような変異体、誘導体および類似体は当業者が本明細書の教示から容易に推考する範囲に属するとみなされる。

【0068】

一般に、変異体、類似体または誘導体は、引例(例えば、添付図を引用して記載された特定アミノ酸の1次構造配座を持つポリペプチド)からアミノ酸の保存置換によって変移可能なものである。このような置換によって、ポリペプチド中の所与のアミノ酸は特徴の似た他のアミノ酸に置き換わる。脂肪族アミノ酸A、V、LおよびI間、ヒドロキシル残基SおよびT間、酸性残基DおよびE間、アミド残基NおよびQ間、塩基性残基KおよびR間、および芳香族残基FおよびY間の相互の置換は、保存置換として一般に見られるものである。

20

【0069】

本発明が提供する変異体、類似体または誘導体は更に追加のアミノ酸を含み、そのアミノ酸の効果により、本発明ポリペプチドに存在する、TSH受容体のアミノ酸番号により引用されるものがTSH受容体の活性部位に存在するアミノ酸の配座、配置または配列と類似または実質的に類似する配座、配置または配列を得ることができ、および/またはそのアミノ酸の効果により、本発明ポリペプチドに存在する、TSH受容体のアミノ酸番号により引用されるものが本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球との相互作用に最適な配座、配置または配列を得ることができるもの、であるのが好ましい。

30

【0070】

更に詳細に言えば、本明細書で使用する「断片」の語は、添付図を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドアミノ酸配列と部分としては全く同じだが、全部が同じではないアミノ酸配列を有するポリペプチドを言う。断片の変異体または誘導体およびこのような断片は「遊離状態」、すなわち他のアミノ酸やポリペプチドの一部ではない、またはそれらに融合していない状態であってもよく、あるいはより大きなポリペプチドの中に包含されて、その一部または区分を形成していてもよい。理解されるように、本発明の断片は、本明細書に記載の自己抗体および/またはリンパ球と相互作用できるように、本明細書に記載の1以上のTSH受容体抗原決定基に存在するアミノ酸の一次構造配座を含む、または含有する。

40

したがって、本発明ポリペプチドには、添付図を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチド、ならびに添付図を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドに少なくとも70%の同一性、好ましくは添付図を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドに少なくとも80%の同一性、更に好ましくは添付図を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドに少なくとも90%の同一性、より更に好ましくは添付図を引用して本明細書に記載されている特定のアミノ酸配列の一次構造配座を有するポリペプチドに少なくとも95%の同一性を有するポリペプチド(すなわち上で述べた変異体、類似体および誘導体)が

50

包含され、またこのようなポリペプチドの断片であって大要上に記載したものも包含される。

【0071】

本発明のポリペプチドは、以後に大要記載する本発明のポリヌクレオチドを発現することにより取得されまたは取得可能である。あるいは、本発明ポリペプチドは当分野に公知の技術を使用し通常のペプチド合成機により合成的に製造することができる。このようにして得た本発明ポリペプチドは他の真核生物のポリペプチドや天然環境では結合する恐れのある汚染物とは一体にならない点で有利である。

【0072】

本明細書に大要記載した本発明ポリペプチドは組替えタンパク質を生成する各種のシステムで発現可能である。例えば、大腸菌で発現するために、適切な本発明ポリペプチドをコードするcDNAをベクター、例えばpE122、pMEX8、pGEX2TまたはpQE81L Hisまたは均等物の中にクローン化することができる。酵母(例えば、サッカロミセスセレビシアあるいはサッカロマイセスボンベ)で発現する場合にはpYES2、pESP2、またはpYES2/CTまたは均等物等のベクターを採用することができる。AcMNPV(Bac-N-Blue)ベクターまたは均等物は昆虫細胞での発現に使用することができ、pRC/CMV、pcDNA3.1ベクターまたは均等物は哺乳動物細胞、例えばチャイニーズハムスターオバリー(CHO)細胞での発現に使用することができる。本発明ポリペプチドは分離タンパク質としても、あるいは例えば、グルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)またはポリヒスチジンリンカーに結合した融合タンパク質としても発現することができる。分離タンパク質のためには、本発明ポリペプチドの関連部分 10
に対するマウスモノクローナル抗体をセファローズ粒子に結合したアフィニティークラムクロマトグラフィー精製を利用することができる。本発明ポリペプチドをGSTに融合した場合には、グルタチオンセファローズクロマトグラフィー精製を利用して融合タンパク質 20
を単離することができる。特異的なプロテアーゼを使用すれば、本発明ポリペプチドからGSTを分離することができるし、またグルタチオンセファローズクロマトグラフィーの第二ラウンドを使用すれば本発明ポリペプチドからGSTを分離することができる。ペプチドがポリヒスチジンリンカーに結合している場合には、固定化金属アフィニティークロマトグラフィーを利用して精製を行うことができる。

【0073】

本発明は更にこれまで大要記載したポリペプチドの製造プロセスを提供する。このプロセスには、 30

- (i) これまで大要記載した宿主細胞を得ること、
- (ii) その宿主細胞を増殖すること、および
- (iii) 本発明ポリペプチドをその宿主から回収すること、

が含まれる。

【0074】

本発明ポリペプチドの回収には一般に通常の単離および精製の技術、例えば当業者に既知のクロマトグラフィー分離あるいは免疫学的分離を採用することができる。

【0075】

本発明の更なる態様では、ポリヌクレオチドが提供され、以下： 40

- (i) これまで大要記載したポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、
- (ii) これまで大要記載したポリペプチドであって、該ポリペプチドが図1、3、5および7のいずれかを引用して定義されるTSH受容体の特定アミノ酸番号のアミノ酸配列または配列群を含むものをコードするヌクレオチド配列、
- (iii) (ii)のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、該ヌクレオチド配列が図1、3、5および7のいずれかを引用して定義されるTSH受容体の上記特定アミノ酸番号をコードするヌクレオチド塩基を含み、かつ該ヌクレオチド塩基が図2、4、6および8のいずれかを引用して定義されるヌクレオチド配列、
- (iv) 遺伝子コードの縮重が原因でコドン配列が(iii)の配列と異なるヌクレオチド配列、

- (v) (iii)の配列のアレル変異体を含むヌクレオチド配列、
 (vi) (i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)の配列のいずれかの断片を含むヌクレオチド配列、または
 (vii) (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)または(vi)の配列のいずれかに厳格な条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列、
 を含む。

【0076】

本発明ポリヌクレオチドのヌクレオチド塩基であって、本発明ポリペプチドの上記抗原決定領域をコードするものを以下のようにまとめることができる。

アミノ酸番号	ヌクレオチド番号
22-91	64-273
32-41	94-123
36-42	106-126
246-260	736-780
247-260	739-780
260-363	778-1089
277-296	829-888
380-418	1138-1254
381-385	1141-1155

本発明ポリヌクレオチドはDNAの形態でよく、例えばcDNA、合成DNA、ゲノムDNAを包含し、適宜にクローニングで得たりあるいは化学合成技術またはそれらの組み合わせによって得られる。本発明の好ましい実施態様ではcDNAまたは合成DNAを含む。

【0077】

本発明ポリペプチドをコードするコード配列は上の(iii)で述べ、図2、4、6および8のいずれかを引用して定義されるポリヌクレオチドのコード配列に同じであってよい。別の配列を持ってはいるが、遺伝子コードの重複(縮重)の結果として本発明ポリペプチドをコードしているポリヌクレオチドでもよい。

【0078】

更に本発明は、添付図を引用して本明細書に記載した特定のアミノ酸の一次構造配座を有するポリペプチドをコードする上記ポリヌクレオチドの変異体、この変異体の変異体、類似体、誘導体または断片、あるいはこの断片の変異体、類似体または誘導体に関し、これまでに大要をより詳細に記載した通りである。ポリヌクレオチドの変異体は天然に生起する変異体、例えば天然に生起するアレル変異体であってもよく、天然に生起することが知られていない変異体でもよい。そのような非天然に生起するポリヌクレオチド変異体は突然変異誘発技術によって作成し得る。

【0079】

これに関連する変異体の中には、ヌクレオチドの置換、削除または追加によりこれまで記載してきたポリヌクレオチドとは異なっている変異体もある。置換、削除または追加が1以上のヌクレオチドに関与してもよい。コード領域における変化によりアミノ酸の保存的または非保存的な置換、削除または追加が生じててもよく、これも、これまでに大要記載

10

20

30

40

50

した通りである。

【0080】

本発明の変異体ポリヌクレオチドは、添付図を引用して本明細書に記載した特定のアミノ酸の一次構造配座を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、およびこのポリヌクレオチドに相補またはハイブリッドするポリヌクレオチドに全長の少なくとも70%が同一である。あるいは、最も好ましいポリヌクレオチドは、添付図を引用して本明細書に記載した特定のアミノ酸の一次構造配座を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、およびこのポリヌクレオチドに相補またはハイブリッドするポリヌクレオチドに全長の少なくとも80%が同一である領域を含む。これに関し、全長の少なくとも90%がこれに同一であるポリヌクレオチドは特に好ましく、これら特に好ましいポリヌクレオチドの中では少なくとも95%同一のものが特別に好ましい。更に、少なくとも95%同一である中では少なくとも97%同一が好ましく、以上の中では少なくとも98%同一および少なくとも99%同一が特に非常に好ましく、少なくとも99%同一は更に好ましい。

10

【0081】

これまでに大要記載したように、本発明は更に、本明細書に前記した配列にハイブリッドするポリヌクレオチドに関する。これに関連して、本発明は特に、本明細書に前記したポリヌクレオチドに厳密な条件下でハイブリッドするポリヌクレオチドに関する。本明細書で使用する「厳密な条件」の語は、配列間に、少なくとも95%、好ましくは少なくとも97%相補的な同一性がある場合にのみハイブリッドが起こるということ意味する。

20

【0082】

また本発明は、本発明ポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチド群を含むベクター、本発明ベクターで遺伝子操作した宿主細胞、および組み換え技術による本発明ポリペプチドの製造に関する。

【0083】

したがって、本発明は更に、大要記載したポリヌクレオチドを担持し、そのポリヌクレオチドを宿主微生物のゲノムに導入することができる、生物学的機能のあるベクターシステムを提供する。

【0084】

宿主細胞を遺伝子操作して、ポリヌクレオチドの組み込みおよび本発明ポリペプチドの発現ができることから、本発明は更に、それぞれ本明細書で大要記載したポリヌクレオチド、または1以上のポリヌクレオチド、またはベクターシステムで形質転換またはトランスフェクションした宿主細胞を提供する。適切なDNA配列を各種の周知で日常的な技術のいずれかによってベクターに挿入してよい。

30

【0085】

本発明の特に好ましい実施態様によれば、本発明により更に、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

(a)(i)該対象由来の該体液試料または(ii)該試料から単離したリンパ球を得ること、

(b) 該試料または単離したリンパ球を大要前記した本発明ポリペプチドに(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中存在する、またはそれから単離された自己抗体またはリンパ球に相互作用するのを可能にすること、および

40

(c) TSH受容体に応答して産生し該試料中存在する、またはそれから単離された該自己抗体または該リンパ球と該ポリペプチドとの相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在またはそれから単離された該自己抗体または該リンパ球の存在証拠を得ること、を含む方法が提供される。

【0086】

50

大要上記した通り、本発明方法は、対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングするのに適している。しかし本発明方法は、後に更に詳細に大要記載するごとく対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングする際の使用に特に適用できる。

【0087】

したがって、特に本発明では、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

10

(a) 該対象由来の該体液試料を得ること、

(b) 該試料を大要前記した本発明ポリペプチドに(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中に存在する自己抗体と相互作用するのを可能にすること、および

(c) TSH受容体に応答して産生し該試料中に存在する該自己抗体と該ポリペプチドとの相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在する該自己抗体の存在証拠を得ること、を含む方法が提供される。

【0088】

20

一般に本発明方法では、コントロール、例えば正常な対象、換言すればTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患がないことが判っている対象からの体液試料を採用してもよい。

【0089】

TSH受容体に対する自己抗体を本発明によりスクリーニングする方法では、一般に当分野で既知の非競合的サンドイッチ型測定法を採用して、(i)対象由来体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用を直接モニターするすることが含まれる。

【0090】

一般に本発明方法で非競合的方法を採用する場合に、(i)試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用の程度をモニターするには、大要前記した本発明ポリペプチドに、またはTSH受容体に対する自己抗体への結合性パートナーに、これを標識化する手段が付与されることが含まれ、そのいずれかの技法は上記相互作用のモニターが可能である。例えば、本発明方法では、大要前記した本発明ポリペプチドを直接または間接に標識すること；標識したポリペプチドをTSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料と接触させてこれらの混合物を得ること；および体液試料中に存在する、TSH受容体自己抗体への結合性パートナー(例えば抗IgG試薬)をこの混合物に加え、混合物中に存在する標識ポリペプチドとTSH受容体自己抗体との錯体を沈殿させること、が含まれる。あるいは、好ましい本発明方法として、標識したTSH受容体自己抗体への結合性パートナー(例えば抗IgG試薬、例えばプロテインAまたは抗ヒトIgGの標識化物、あるいは全長のTSH受容体またはその抗原決定基の標識化物)を(i)大要前記した本発明ポリペプチドと(ii)TSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料との接触により得られた混合物に加えることが更に含まれてよい。

30

40

【0091】

あるいは、体液試料中のTSH受容体自己抗体を本発明によりスクリーニングする好ましい方法では、既知の競合測定法で採用されている原理を利用する。例えば、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできる少なくとも1の競合体を本発明方法において採用してよい。

【0092】

一般に、本発明による競合測定法で採用される競合体には、1以上の抗体が含まれ、こ

50

れは天然でもあるいは一部または全体を合成的に製造してもよい。あるいは本発明で採用される競合体には、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできる結合領域を有する任意の他のタンパク質(例えばTSH)が含まれてもよい。しかし、好ましくは、本発明で採用される競合体には、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできるモノクローナル抗体、組替え抗体あるいはポリクローナル抗体(特にモノクローナル抗体)が含まれる。

【0093】

したがって、一般に、本発明による競合測定法には更に少なくとも1の競合体、例えばモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を得ることが含まれ、大要前記した本発明ポリペプチドが、本明細書で記載した方法の段階(b)において競合体、例えばモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、または該試料中に存在する、TSH受容体自己抗体と相互作用することができる。

10

【0094】

一般に、本発明により競合測定法でモニターリングするには、以下：

(i)スクリーニングしている該体液試料(すなわち疾患の疑いがある試料)の不存在下で、随意ではあるが正常対象、一般的にはTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患がないことが判っている対象からの体液試料の存在下における、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体(一般的にはモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体)との相互作用；と

20

(ii)スクリーニングしている体液試料の存在下における、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体(一般的にはモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体)との相互作用との比較が含まれる。

【0095】

一般に、本比較では、該試料中にTSH受容体自己抗体の存在証拠を得るためには、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体との相互作用が(i)の場合に比較して(ii)の場合の方では減少することを含んでいる。一般に、相互作用の減少は、競合体を直接または間接に標識し、TSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料の不存在下および存在下において、標識競合体と大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用にどのような変化があったかをモニターすることによって観察することができる。適切には、大要前記した本発明ポリペプチドを固定化し上記モニターリングを円滑にするのがよい。

30

【0096】

あるいは、本発明は、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

(a)該対象由来の該体液試料を得ること、

(b)該試料を

40

(i)該全長のTSH受容体(一般的には組み換え技術で得られた全長のTSH受容体)、および

(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体に対する自己抗体と競合可能な少なくとも1の競合体、

と(TSH受容体とTSH受容体の自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって全長のTSH受容体が、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該競合体に相互作用するのを可能にすること、および

(c)該試料中存在する該自己抗体と該全長のTSH受容体の相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、を含む方法を提供する。

50

【0097】

全長のTSH受容体は一般にはヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはヒツジ起源が可能であり、遺伝子組み換え操作で得た全長TSH受容体が更に好ましい。この測定法で使用する競合体には、一般には大要前記したモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体(好ましくはモノクローナル抗体)が含まれる。

【0098】

本発明方法で採用できる検出可能な標識は、酵素標識、同位元素標識、化学発光標識、蛍光標識、色素等からなる群から適切に選択することができる。

【0099】

同位元素標識(例えば、 ^{125}I 、 ^{14}C 、 ^3H または ^{35}S)を採用する場合には、それ故、モニタリングには大要前記した本発明ポリペプチドの結合性に応じた放射活性を測定することが含まれる。放射活性は一般的にガンマカウンターまたは液体シンチレーションカウンターを使用して測定される。

【0100】

本発明によりリンパ球をスクリーニングする方法の場合には、最初にリンパ球を対象由来の体液試料から当業者に周知の技法を使用して単離し、次に本発明ポリペプチドと接触せしめて単離リンパ球の増殖を促進するのが一般的に好ましい。本発明ポリペプチドと増殖リンパ球の相互作用の結果をモニターするに当たっては、リンパ球の増殖をモニターするための当分野で既知の手段を一般に採用する。

【0101】

本発明の更に特に好ましい実施態様によれば、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a) 大要前記した本発明ポリペプチド、

(b) (i) 該対象から採取した体液試料、または(ii) 該対象から採取した体液試料から単離したリンパ球を(TSH受容体とこの自己抗体またはリンパ球との相互作用が可能になる条件下で適切に)該本発明ポリペプチドに、大要前記したごとく接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中存在するまたは単離された自己抗体またはリンパ球に相互作用するのを可能にする手段、および

(c) 該ポリペプチドとTSH受容体に応答して産生し該試料中存在するまたは単離された該自己抗体または該リンパ球との相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在するまたは該試料から単離された該自己抗体または該リンパ球の存在証拠を得る手段、

を含むキットが提供される。

【0102】

大要上記した通り、本発明キットは、対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球をスクリーニングするのに適している。しかし本発明キットは、後に更に詳細に大要記載するごとく対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングする際の使用に特に適用できる。

【0103】

したがって、特に本発明では、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に応答して産生した自己抗体をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a) 大要前記した本発明ポリペプチド、

(b) 該対象から採取した体液試料を大要前記した該本発明ポリペプチドに(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該ポリペプチドが、TSH受容体に応答して産生し該試料中存在する自己

10

20

30

40

50

抗体に相互作用するのを可能にする手段、および

(c) 該ポリペプチドとTSH受容体に応答して産生し該試料中存在する該自己抗体との相互作用の程度または効果をモニターし、それにより該試料中に存在する該自己抗体の存在証拠を得る手段、
を含むキットが提供される。

【0104】

一般に本発明キットでは、コントロール手段、例えば正常な対象、換言すればTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患がないことが判っている対象からの体液試料を得る手段が更に含まれてもよい。

【0105】

TSH受容体に対する自己抗体を本発明によりスクリーニングするキットでは、(i)対象由来体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用を直接モニターする手段を含み、一般に当分野で既知の非競合的サンドイッチ型測定手段を含んでよい。

【0106】

一般に非競合的測定手段を含む本発明キットには、(i)試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体と(ii)大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用の程度をモニターする手段が提供され、その手段は大要前記した本発明ポリペプチドに、またはTSH受容体に対する自己抗体への結合性パートナーに付与される標識化手段を含むことができ、そのいずれかにより上記相互作用のモニターが可能になる。例えば、本発明キットでは、大要前記した本発明ポリペプチドを直接または間接に標識する手段；標識したポリペプチドをTSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料と接触させてこれらの混合物を得る手段；体液試料中に存在する、TSH受容体自己抗体への結合性パートナー(例えば抗IgG試薬)；およびこの結合性パートナーをこの混合物に加え、混合物中に存在する標識ポリペプチドとTSH受容体自己抗体との錯体を沈殿させる手段、が含まれてよい。あるいは、好ましい本発明キットに、標識したTSH受容体自己抗体への結合性パートナー(例えば抗IgG試薬、例えばプロテインAまたは抗ヒトIgGの標識化物、あるいは全長のTSH受容体またはその抗原決定基の標識化物)、およびこの標識した結合性パートナーを、(i)基板に固定化した大要前記した本発明ポリペプチドと(ii)TSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料との接触により得られた混合物に加える手段が更に含まれてよい。

【0107】

あるいは、体液試料中のTSH受容体自己抗体を本発明によりスクリーニングする好ましいキットに既知の競合測定法手段が含まれてよい。例えば、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできる少なくとも1の競合体が本発明キットに含まれてよい。

【0108】

一般に、本発明による競合測定法キットで採用される競合体には、1以上の抗体が含まれてよく、これは天然でもあるいは一部または全体を合成的に製造されてもよい。あるいは、本発明で採用される競合体には、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできる結合領域を有する他のタンパク質が含まれてもよい。しかし、好ましくは、本発明で採用される競合体には、大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体自己抗体と競合することのできるモノクローナル抗体あるいはポリクローナル抗体(特にモノクローナル抗体)が含まれる。

【0109】

したがって、一般に、本発明による競合測定法キットには更に少なくとも1の競合体、例えばモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体が含まれ、大要前記した本発明ポリペプチドが競合体、例えばモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、またはスクリーニングする試料中に存在する、TSH受容体自己抗体と相互作用することができる。

【0110】

一般に、本発明競合測定法キットでのモニター手段には、以下：

(i) スクリーニングしている体液試料(すなわち疾患の疑いがある試料)の不存在下で、随意ではあるが、正常対象、一般にはTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患がないことが判っている対象からの体液試料の存在下における、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体(一般的にはモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体)との相互作用；と

(ii) スクリーニングしている体液試料の存在下における、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体(一般的にはモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体)との相互作用を比較する手段が含まれる。

【0111】

一般に、該試料中にTSH受容体自己抗体の存在証拠を得るためには、大要前記した本発明ポリペプチドと大要前記した1以上の競合体との相互作用が(i)の場合に比較して(ii)の場合の方では減少することを観察することを包含する。一般に、相互作用の減少は、競合体を直接または間接に標識し、TSH受容体自己抗体についてスクリーニングする体液試料の不存在下および存在下において、標識競合体と大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用にどのような変化があったかをモニターすることによって観察することができる。適切には、大要前記した本発明ポリペプチドを固定化し上記モニターリングを円滑にするのがよい。

【0112】

あるいは、本発明は、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a) 全長のTSH受容体(一般には組み換え技術で得られた全長のTSH受容体)、

(b) 大要前記した本発明ポリペプチドとの相互作用においてTSH受容体に対する自己抗体と競合可能な少なくとも1の競合体、

(c) 該対象由来の該体液試料、該全長のTSH受容体および該競合体を(TSH受容体とTSH受容体に対する自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該試料に存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該競合体に全長のTSH受容体が相互作用するのを可能にする手段、および

(d) 該全長のTSH受容体と該試料に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、を含むキットを提供する。

【0113】

全長のTSH受容体は一般にはヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはヒツジ起源が可能であり、組み換え操作で得た全長TSH受容体が更に好ましい。この測定キットで使用する競合体には、一般には大要前記したモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体(好ましくはモノクローナル抗体)が含まれる。

【0114】

適切には、本発明キットで採用できる検出可能な標識は、酵素標識、同位元素標識、化学発光標識、蛍光標識、色素等からなる群から選択することができる。

【0115】

同位元素標識(例えば、 ^{125}I 、 ^{14}C 、 ^3H または ^{35}S)を採用する場合には、モニターリング手段には、それ故、大要前記した本発明ポリペプチドの結合性に応じた放射活性を測定することが含まれる。放射活性は一般にガンマカウンターまたは液体シンチレーションカウンターを使用して測定される。

【0116】

本発明によるリンパ球をスクリーニングするキットの場合には、最初にリンパ球を対象由来の体液試料から当業者に周知の技法を使用して単離する手段、および本発明ポリペプチドをこの単離したリンパ球と接触せしめて前者による後者の増殖を促進する手段が提供

10

20

30

40

50

されるのが一般的に好ましい。本発明ポリペプチドとこのような増殖リンパ球の相互作用の効果をモニターする手段(やはり当業者に既知の)も本発明キットに提供される。

【0117】

これまでの記述から理解されることであるが、本発明には大要前記したごとく体液試料中のTSH受容体に応答して産生した(特に)自己抗体またはリンパ球を検出する測定方法および測定キットが提供されている。体液試料中のTSH受容体に応答して産生したこのような自己抗体および/またはリンパ球(あるいは少なくともこのような自己抗体および/またはリンパ球の試料中のレベル)が検出されれば、試料を採取した対象に、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患が存在することが証明されるので、したがって、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在の可能性を診断することが可能になる。

10

【0118】

したがって、本発明により、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト)における、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在の可能性を診断する方法であって、該方法が、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球を、対象由来の体液試料中に大要前記したごとく検出し、これによって検出された自己抗体および/またはリンパ球により、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患が対象において発生または存在する可能性を診断することを含む方法が更に提供される。

【0119】

20

更にまた本発明により、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である動物対象(特にヒト対象)におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在を遅延または防止する方法であって、該方法が、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生または存在を示す自己抗体またはリンパ球を、対象由来の体液試料中に大要前記したごとく最初に検出し、これによってTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患が対象において発生している可能性を診断し、その後TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の発生を遅延および/または防止するために対象を治療処置することを含む方法が提供される。

【0120】

大要前記した本発明ポリペプチドは、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療処置に使用するのに特に適している。例えば、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象(特にヒト対象)に大要前記した本発明ポリペプチドを投与することにより耐性を得ることができる。

30

【0121】

したがって、本発明は、大要前記した本発明ポリペプチドを医薬的に受容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に含有する医薬組成物であって、該ポリペプチドがTSH受容体に応答して産生した自己抗体および/またはリンパ球と相互作用することができるものを更に提供する。

【0122】

40

本発明は更に、グレーブス疾患の治療用薬剤の製造で使用するための、大要前記した本発明ポリペプチドを提供する。

【0123】

本発明組成物または薬剤は、治療的または予防的な量の少なくとも1の本発明ポリペプチドを医薬的に受容可能な担体の中に含有すべきである。医薬的担体は、ポリペプチドを患者に運搬するのに適した適合性のある無毒の任意の物質である。滅菌水、アルコール、脂肪、ワックス、および不活性な固体は担体として使用してよい。医薬的に受容可能なアジュバント、緩衝剤、分散化剤等も医薬組成物中に配合してよい。このような組成物は、本発明の単一のポリペプチドを含有できるが、2以上のポリペプチドを含有してもよい。

【0124】

50

耐性を増大させるために、本発明ポリペプチドを免疫グロブリン、例えばIgGに、あるいは治療中の患者由来のリンパ球様細胞に結合することが好ましい。このようなアプローチはBradley-Mullen「遺伝的に同系の脾臓細胞に結合したタイプ1肺炎球菌多糖質でT抑制細胞の特異な小集団を活性化」IMMUNOLOGICAL TOLERANCE TO SELF AND NON-SELF、Buttistoら編、Annals N.Y.Acad.Sci.Vol.392,pp156-166,1982 に記載されている。あるいはポリペプチドを修飾することにより、MHCへの結合性を維持または増大し、関連T細胞受容体への結合性を減少または消失してもよい。このようにして、修飾したポリペプチドは天然のTSH受容体と競合してヘルパーT細胞の活性化を阻害し、したがって免疫応答を阻害する。本発明医薬組成物を投与した場合には、免疫応答は改善されるが強化されることはない点に常に留意するのがよい。

10

【0125】

本発明組成物は非経口投与に有用である。この組成物は非経口、すなわち皮下、筋肉内、あるいは静脈内に投与されるのが好ましい。したがって、本発明は、患者に対する非経口投与用組成物であって、上記の通り、ポリペプチドの受容可能な担体中溶液または分散液を含有する組成物を提供する。医薬組成物中のポリペプチドの濃度は広範囲、すなわち約0.1重量%未満から、通常は少なくとも約1重量%から20重量%以上にまで変動する。筋肉内注射用の典型的な医薬組成物は、例えば1mlの無菌緩衝水および1~100 μ gの精製した本発明ポリペプチドを含有するように調製される。静脈内点滴用の典型的な組成物は、100~500mlの無菌リンゲル溶液および100~500mgの精製した本発明ポリペプチドを含有するように調製することができる。非経口投与可能な組成物を製造する実際の方法は当分野に

20

【0126】

本発明ポリペプチドを医薬組成物に直接使用する以外に、本発明ポリペプチドを使用することにより、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象のTSH受容体への耐性を増大することができ、これは次の原理を利用する。詳細に述べると、末梢血液のリンパ球を従来の方法で対象から採取し、上記のように本発明ポリペプチドに曝して刺激を加えることができる。通常は、他のマイトージェンおよび成長促進物質、例えばフィトヘマグルチニン、インターロイキン2等が存在する。増殖Tヘルパー細胞を単離し、本発明ポリペプチドの刺激下にクローン化してもよい。次に増殖を続けるクローンを使用して対象のための治療組成物を調製する。クローン化T細胞を、例えば放射線に曝して効力を弱めてから対象に投与して、耐性を誘起してもよい。あるいは、T細胞受容体またはその部分を従来のタンパク質精製法によりクローン化T細胞から単離し、個体に投与してもよい。このような免疫治療法は一般的にSinha等(1990)Science 248:1380~1388に記載されている。

30

【0127】

ある場合には、Tヘルパー細胞を上記のごとくクローン化した後に、そのT細胞受容体から治療用ペプチドを取り出せば、そのペプチドは、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である患者集団の治療に有用であろう。そのような場合には、上記組み換え技術により製造製造されたペプチドに基づき、T細胞受容体遺伝子を従来の技法で単離およびクローン化してもよい。次に組み換え操作で製造したペプチドを上記医薬組成物に配合してもよい。

40

【0128】

また、本発明は、TSH受容体に応答して産生したリンパ球をクローン化する方法であって、該方法が以下：

リンパ球の供給源を得ること、

リンパ球を大要前記した本発明ポリペプチドに接触せしめ、該リンパ球の増殖をもたらすこと、および

増殖リンパ球を単離し、クローン化することを含む方法を提供する。

50

【0129】

また、本発明は、上記のごとく製造したクローン化リンパ球を、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療的処置において使用することを提供する。したがって、上記のごとく製造したクローン化リンパ球を医薬的に受容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物、およびTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患、特にグレーブス疾患の治療用薬剤の製造にこのクローン化リンパ球を使用することを提供する。

【0130】

本発明はまた、大要前記した1以上のTSH受容体抗原決定基のアミノ酸の一次配座の部分または全部を含むアミノ酸との相互作用によって治療効果を呈すると認められる、1以上の治療剤を提供する。また本発明は更に、大要前記した1以上のTSH受容体抗原決定基

10

【0131】

したがって、本発明は更に、対象におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療方法であって、該方法は、TSH受容体に応答して産生した自己抗体またはリンパ球を、大要前記した対象から採取した体液試料中に最初に検出し、それによって対象における自己免疫疾患を診断し、かつこのような自己免疫疾患の治療に有効な少なくとも1の治療剤、例えば大要前記した本発明ポリペプチドの治療の有効量を対象に投与することである方法を提供する。

20

【0132】

また本発明は、対象(特にヒト対象)におけるTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療方法であって、該方法は、大要前記した1以上のTSH受容体抗原決定基のアミノ酸の一次配座の部分または全部を含むアミノ酸との相互作用によって治療効果を呈すると認められる治療剤の治療の有効量を対象に投与することである方法を提供する。

【0133】

投与治療剤の量は、治療中の自己免疫の特定状況、おそらく患者の年齢によるが、最終的には担当医師の裁量であろう。

【0134】

また更に本発明は、大要前記したTSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患の治療に有効な少なくとも1の治療剤の治療の有効量と組み合わせにした大要前記したキットを提供する。

30

【0135】

大要前記したごとく、本発明によりスクリーニングされる体液試料には、一般には血液試料や他の液状血液画分、例えば特に血清試料または血漿試料が含まれるが、試料は本来他の生物学的液体、例えば唾液、尿あるいは溶解した組織抽出物でもよく、あるいは針によるバイオプシーによって採取してもよい。

【0136】

本発明は更に、TSH受容体に対する結合性パートナー、例えばTSH受容体に対する抗体あるいはTSH受容体に対する抗体の断片であって、大要前記したTSH受容体の1以上の抗原決定基、特にTSH受容体のアミノ酸番号277~296と相互作用することができるものを提供する。適切に言えば、本発明が提供する抗体はモノクローナル(好ましい)、組替えあるいはポリクローナルである。一般に、本発明が提供する抗体、例えばモノクローナル抗体は実質的に精製された形である。

40

【0137】

更に詳細に言えば、本発明が提供するモノクローナル抗体は、実施例に記載し更に添付図に示すモノクローナル抗体3C7、2B4、8E2、18C5、4D7、16E5、17D2、3B3および14D3またはこれらの活性断片のいずれかを含むことができる。抗体、例えば実施例に記載する2B4、8E2、18C5、4D7、16E5、17D2、3B3および14D3またはこれらの活性断片はTSH受容体に対して高い親和性、例えば少なくとも約 10^8 molar^{-1} を有するのが好ましい。したがって、

50

本発明は、TSH受容体の1以上の抗原決定基に対する親和性が少なくとも約 10^8 molar^{-1} であるモノクローナル抗体を提供し、ここでその抗原決定基はTSH受容体の以下：

TSH受容体のアミノ酸22～91、または

TSH受容体のアミノ酸246～260

のアミノ酸配列のいずれか1によって提供され、あるいは更には以下：

TSH受容体のアミノ酸36～42、または

TSH受容体のアミノ酸247～260

のアミノ酸配列のいずれか1から本質的に成る。

【0138】

また本発明は、TSH受容体の1以上の抗原決定基に対する親和性が少なくとも約 10^8 molar^{-1} であるモノクローナル抗体を提供し、ここでその抗原決定基はTSH受容体の以下：

TSH受容体のアミノ酸32～41、または

TSH受容体のアミノ酸277～296

のアミノ酸配列のいずれか1によって提供される。

【0139】

本発明の特に好ましい実施態様によれば、TSH受容体に対する結合性パートナーであって、TSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができ、かつTSHまたはTSH受容体に対して天然に産生した自己抗体を含まないものが提供される。

【0140】

好ましくは、結合性パートナーには、TSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができる抗体、特にモノクローナルまたは組替え(好ましくはモノクローナル)抗体が含まれる。本明細書に開示するモノクローナル抗体でTSH受容体をこのように刺激する例には4D7、16E5、17D2および14D3を包含する。

【0141】

好ましい事例で本発明は、TSH受容体に対する結合性パートナーであって、TSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができるものを提供しており、それは、以下：

図10、14、18、22、42、46または50のいずれか1に示される V_H 領域、図10に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、図14に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、図18に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、図22に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、図42に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、図46に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、および図50に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、から成る群から選択される抗体 V_H 領域、および/または以下；

図12、16、20、24、44、48または52のいずれか1に示される V_L 領域、図12に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、図16に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、図20に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、図24に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、図44に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、図48に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、および図52に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、から成る群から選択される抗体 V_L 領域、を含む。

【0142】

更に論じるように抗体 V_H 領域または抗体 V_L 領域を各独立に使用してTSH受容体に結合せしめてもよいが、大要前記した結合性パートナーが、大要前記した抗体 V_H 領域と大要前記した抗体 V_L 領域とを一对にして含有することによって、TSH受容体に対し V_H 領域と V_L 領域とを両方含む抗体結合部位が付与されるのが本発明による好ましい態様である。したがっ

て、大要前記した結合性パートナーが、大要前記した抗体 V_H 領域を、大要前記した抗体 V_L 領域の不存在下に含むことが可能であると理解される。あるいは、大要前記した結合性パートナーが、大要前記した抗体 V_L 領域を、大要前記した抗体 V_H 領域の不存在下に含むことが可能であると理解される。あるいは、大要前記した結合性パートナーが、大要前記した抗体 V_H 領域と大要前記した抗体 V_L 領域とを一对にして含み、それによってTSH受容体に対する V_H 領域と V_L 領域とを両方含む抗体結合部位が付与されることが可能である。

【0143】

したがって、本発明の好ましい実施態様は、

図10に示される抗体 V_H 領域と図12に示される抗体 V_L 領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれら V_H と V_L の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；または図14に示される抗体 V_H 領域と図16に示される抗体 V_L 領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれら V_H と V_L の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；または図18に示される抗体 V_H 領域と図20に示される抗体 V_L 領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれら V_H と V_L の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；または図22に示される抗体 V_H 領域と図24に示される抗体 V_L 領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれら V_H と V_L の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；または図42に示される抗体 V_H 領域と図44に示される抗体 V_L 領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれら V_H と V_L の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；または図46に示される抗体 V_H 領域と図48に示される抗体 V_L 領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれら V_H と V_L の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー；または図50に示される抗体 V_H 領域と図52に示される抗体 V_L 領域を一对にして含むことにより、TSH受容体のためのこれら V_H と V_L の両領域を有する抗体結合部位が得られる大要前記した結合性パートナー、を包含できる。

【0144】

本発明により更に想定されることであるが、大要前記した V_H 領域は、本明細書に具体的に記載する以外の V_L 領域と一对になってもよい。同様に本発明により更に想定されることであるが、大要前記した V_L 領域は、本明細書に具体的に記載する以外の V_H 領域と一对になってもよい。

【0145】

本発明の別の実施態様によれば、TSH受容体に対する大要前記した結合性パートナーであって、TSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができるものが提供され、それは、

図10に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図14に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図18に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図22に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図42に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図46に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、または図50に示される V_H CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_H CDRを含む V_H 領域、

を含む抗体 V_H 領域、および/または、

図12に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図16に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図20に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図24に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図44に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図48に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む V_L 領域、または図52に示される V_L CDRに対応するアミノ酸配列を持った1以上の V_L CDRを含む

むV_L領域、
を含む抗体V_L領域、
を含むことができる。

【0146】

上に引用した1以上のCDRは、前記V_HおよびV_L領域から取り出し、適当な枠組みに組み込んでもよい。例えば、大要前記した1以上のCDRのアミノ酸配列を、本明細書に具体的に開示したものとは異なる抗体枠組み領域に組み込んでもよく、それによってそれらの抗体は1以上のCDRを組み込み、TSH受容体に結合して、好ましくはTSH受容体を大要前記したごとく刺激することができる。あるいは、本発明結合性パートナーは、TSH受容体に結合してTSH受容体を大要前記したごとく刺激することができ、かつ本明細書に具体的に記載した1以上のCDRにより示されるアミノ酸の一次構造配座を含むポリペプチドを含むと共に、別のアミノ酸を随意に含んでもよい。この別のアミノ酸は、本明細書に記載の1以上のCDRのTSH受容体に対する結合親和性を増強してもよいし、あるいはポリペプチドのTSH受容体への結合特性を左右するなどの役割も、実質的に持たなくてもよい。

10

【0147】

本発明結合性パートナーには好ましくは抗体を包含する。本明細書で使用している「抗体」の語は免疫グロブリンを言い、天然でもまたは一部または全部を合成的に製造したものでもよい。またこの語は、抗体結合領域またはそれに相同の結合領域を有するポリペプチドを網羅する。抗体の例は、免疫グロブリンのアイソタイプおよびそれらの同形のサブクラスおよび断片であり、抗原結合領域、例えばFab、scFvあるいは同様の領域を含む。

20

【0148】

特に、本明細書で具体的に記載の抗体の断片は、本発明の重要な態様を形成する。本発明結合性パートナーが大要前記した抗体を含む場合に、この抗体は以下の断片：(i) V_L、V_H、C_LおよびC_H1領域から成るFab断片；(ii) V_HおよびC_H1領域から成るFd断片；(iii) V_LおよびV_H領域から成るFv断片；(iv) V_H領域から成るdAb断片；(v)単離したCDR領域；(vi)二つの結合したFab断片を含む二価断片であるF(ab')₂断片；および(vii)単鎖分子(scFv)、のいずれかを含む。ここでV_H領域およびV_L領域はペプチドリinkerにより連結し、このリンカーにより二つの領域は一体になって抗原結合部位を形成する。

【0149】

あるいは、本発明結合性パートナーが抗体を含む場合に、その抗体は丸ごとの抗体を含んでもよく、したがってその抗体には可変領域および定常領域が含まれ、これら可変領域および定常領域は図9'24または41'52のいずれかを引用して本発明が提供している抗体に対して示すことができる。

30

【0150】

本発明は、特定の結合性パートナー、抗体、V_H領域、V_L領域、CDRおよび本明細書に開示のポリペプチドの変異体、類似体および誘導体に及ぶが、たとえ変異体、類似体および誘導体であってもTSH受容体への結合能を保持しており、大要前記したごとくTSH受容体を刺激する。変異体、類似体および誘導体の語は、本明細書において本発明ポリペプチドに関連して以前に詳細に記載してあり、以前に記載したこれらの語の意味は、本発明の特定結合性パートナーの変異体、類似体および誘導体にも当てはまる。

40

【0151】

本発明は、大要前記したごとくTSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができる別の結合性パートナーも提供しているが、これら別の結合性パートナーは、TSH受容体への結合に関し、本明細書に開示の特定結合性パートナーと競合することができ、かつTSHまたはTSH受容体に対する自己抗体を含まない。特にこの別の結合性パートナーには、適宜前記したTSH受容体の抗原決定領域に対する結合部位を有する別の抗体が含まれていてよく、この別の抗体は大要前記したごとくにTSH受容体に結合してTSH受容体を刺激することができ、かつTSH受容体への結合に関し本明細書に開示の特定結合性パートナーと競合することができる。

【0152】

50

本発明は、以下

(i) 図10、12、14、16、18、20、22、24、42、44、46、48、50または52のいずれかに示す抗体 V_H 領域、抗体 V_L 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードする、図25から40、または53から64のいずれかに示すヌクレオチド配列；またはこれら配列の部分であって図26、28、30、32、34、36、38、40、54、56、58、60、62、または64に示すもの、

(ii) 大要前記した結合性パートナーをコードする、あるいは大要前記した結合性パートナーの抗体 V_H 領域、抗体 V_L 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、

(iii) 図9から24、または41から52のいずれかに示されるアミノ酸の1次構造配座を有する結合性パートナーをコードする、または図10、12、14、16、18、20、22、24、42、44、46、48、50または52のいずれかに示す抗体 V_H 領域、抗体 V_L 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、

(iv) 遺伝子コードの縮重が原因でコドン配列が(i)のいずれかの配列と異なるヌクレオチド配列、

(v) (i)のいずれかの配列のアレル変異体を含むヌクレオチド配列、

(vi) (i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)の配列のいずれかの断片を含むヌクレオチド配列、特に(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)の配列のいずれかの断片を含み、かつ大要前記した結合性パートナーのFab断片、Fd断片、Fv断片、dAb断片、単離したCDR領域、F(ab')₂断片、またはscFv断片をコードするヌクレオチド配列、

(vii) ヌクレオチド塩基の変異、削除または置換が原因で(i)のいずれかの配列と異なり、かつ大要前記した結合性パートナーをコードする、または大要前記した結合性パートナーの抗体 V_H 領域、抗体 V_L 領域またはCDRのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、を含むポリヌクレオチドを提供する。

【0153】

本発明の変異体ポリヌクレオチドは、適切にはその全長の少なくとも70%が(i)のポリヌクレオチドに同一であるが、全長の少なくとも80%が(i)のポリヌクレオチドに同一である領域を含むポリヌクレオチドは最も好ましく、全長の少なくとも90%が(i)のポリヌクレオチドに同一であるポリヌクレオチドは特に好ましく、これら特に好ましいポリヌクレオチドの中でも、95%の同一性を有するものは格別に好ましい。本明細書に記載の特定ポリヌクレオチド配列の変異体の意味は前にもっと詳細に記載した。

【0154】

本発明は、大要前記したポリヌクレオチドを担持し、そのポリヌクレオチドを宿主微生物のゲノム中に導入することができる生物学的な機能ベクターシステムを提供する。

【0155】

また本発明は、本発明ポリヌクレオチドで形質転換した宿主細胞、および本発明結合性パートナーの組替え技術による製造に関する。宿主細胞には遺伝子操作によりポリヌクレオチドを組み込むことができ、本発明結合性パートナーが発現される。

【0156】

大要前記した結合性パートナーには診断的および治療的な用途があってよく、大要前記したTSH受容体の1以上の抗原決定領域と相互作用または結合するので有利である。

【0157】

したがって、大要前記した結合性パートナーは、大要前記した自己抗体を検出するスクリーニング方法に、および大要前記した診断方法にも採用することができる。こうして、本発明結合性パートナーは、大要前記した自己抗体を検出するスクリーニング方法および大要前記した診断方法で使用するためにこれまで記述してきた競合体の代わりに採用することができる。同様に、本発明結合性パートナーは、大要前記した自己抗体の検出に使用するキットで使用するためにこれまで記述してきた競合体の代わりに採用することができる。

【0158】

本発明はまた、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感

10

20

30

40

50

受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

(a)該対象由来の該体液試料を得ること、

(b)該試料を

(i)全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、および

(ii)大要前記した1以上の結合性パートナー、

と(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合性パートナーと相互作用するのを可能にすること、および

(c)該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、を含む方法を提供する。

【0159】

上に言及した本発明方法には更に、1以上の結合性パートナーの標識化手段の提供が含まれるのが好ましい。適切な標識化手段は大要前記されている。

【0160】

本発明はまた、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングする方法であって、該方法が以下：

(a)該対象由来の該体液試料を得ること、

(b)該試料を

(i)全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、および

(ii)TSH受容体に対する1以上の結合性メンバー、

と(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料中存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該1以上の結合メンバーに相互作用するのを可能にすること、および

(c)該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料中存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得ること、

ここで、該1以上の結合性メンバーは、段階(b)の前か後に、表面に直接または間接に固定化する、

を含む方法を提供する。

【0161】

一般に、1以上の結合性メンバーは、1以上の大要前記した本発明結合性パートナーを含んでいる。TSH受容体、その1以上の抗原決定基またはポリペプチドの標識化手段が提供されるのが適切である。

【0162】

本発明はまた、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a)全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、

10

20

30

40

50

(b)大要前記した 1 以上の結合性パートナー、

(c)該対象由来の該体液試料、該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチド、および該1以上の結合性パートナーを(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料に存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該 1 以上の結合性パートナーに相互作用するのを可能にする手段、および

(d)該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと、該試料に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、
を含むキットを提供する。

10

【0163】

上に言及した本発明キットには更に、1 以上の結合性パートナーの標識化手段が含まれるのが適切である。適切な標識化手段は大要前記されている。

【0164】

本発明はまた、TSH受容体への免疫反応に伴う自己免疫疾患に、罹患の疑いがある、感受性がある、罹患中である、または罹患から回復中である対象から採取した体液試料中に存在する、TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするキットであって、該キットが以下：

(a)全長のTSH受容体、その1以上の抗原決定基またはTSH受容体の1以上の抗原決定基を含むポリペプチド、

20

(b)TSH受容体のための 1 以上の結合性メンバー、

(c)該対象由来の該体液試料、該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチド、および該1以上の結合性メンバーを(TSH受容体とTSH受容体に応答して産生した自己抗体との相互作用が可能になる条件下で適切に)接触させ、それによって該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドが、該試料に存在する、TSH受容体に対する自己抗体または該 1 以上の結合性メンバーに相互作用するのを可能にする手段、

(d)該1以上の結合性メンバーを該対象由来の該体液試料および該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基または該ポリペプチドと接触させる前または後に、該1以上の結合性メンバーを直接にまたは間接に表面に固定化する手段、および

30

(e)該TSH受容体、該その1以上の抗原決定基、または該ポリペプチドと、該試料に存在する該自己抗体との相互作用をモニターし、それにより該試料中にTSH受容体に対する該自己抗体の存在証拠を得る手段、
を含むキットを提供する。

【0165】

一般に、1以上の結合性メンバーは、1以上の大要前記した本発明結合性パートナーを含んでいる。TSH受容体、その1 以上の抗原決定基またはポリペプチドの標識化手段が提供されるのが適切である。

【0166】

適切なことに、上に言及した方法またはキットには、大要前記した本発明ポリペプチドまたは抗原決定基が採用できる。

40

【0167】

大要前記したごとく、TSH受容体に対する自己抗体が存在すると、固定化した結合性メンバーまたは結合性パートナーへのTSH受容体の結合は減少する。TSH受容体に対する自己抗体をスクリーニングするこのような方法とキットは、TSH受容体を表面に固定化した場合にTSH受容体に伴う問題を軽減するのに有利である。

【0168】

大要前記した結合性パートナーは、治療においても有用に採用することができる。したがって、本発明は更に、大要前記した特定の結合性パートナーの投与を含む治療方法、大要前記した特定の結合性パートナーを(1 以上の医薬的に受容可能な担体、希釈剤または

50

賦形剤と共に)含む医薬組成物、および薬剤または組成物、特に甲状腺組織および/またはTSH受容体を含む組織の刺激に使用する薬剤または組成物の製造における、大要前記した特定の結合性パートナーの使用を提供する。特に特定の発明結合性パートナーは腫瘍学において、特に甲状腺癌の診断、制御および治療での使用に採用することができる。

【0169】

本発明医薬組成物は、経口、非経口および局所の投与に適するものを包含する。ただし、最適のルートは一般的に患者の状態および治療中の特定の疾患に応ずる。患者に投与すべき大要前記した結合性パートナーの精密な量は、担当医師の職責範囲であるが、薬用量は多数の要因、例えば患者の年齢と性別、治療中の特定の疾患、および大要前記した投与ルート次第である。

10

【0170】

本発明は更に、甲状腺組織および/またはTSH受容体を含む組織の刺激方法であって、該方法はその刺激を必要とする患者に、大要前記した結合性パートナーの診断的または治療的有效量を投与することを含む方法を提供する。

【0171】

本発明はまた、甲状腺組織および/またはTSH受容体含有組織の刺激に同時に、別々にまたは逐次に使用するために、大要前記した結合性パートナーと、甲状腺組織および/またはTSH受容体含有組織を刺激することができる1以上の別の薬剤との併用を提供する。該1以上の別の薬剤は、好ましくは組換え体ヒトTSHおよび/またはその1以上の変異体、類似体、誘導体または断片、またはその断片の変異体、類似体または誘導体を含む。あるいは、該1以上の別の薬剤は、TSH受容体への結合とは無関係に機能することができる。

20

【0172】

以下の説明は、本明細書で使用される用語の理解を容易にする目的で提供される。この説明は便宜上の提供であって、本発明を制限するものではない。

【0173】

「TSH受容体に対する結合性パートナーまたは結合性メンバー」とは、TSH受容体に対する結合特異性を有する分子を述べている。本明細書に記載の結合性パートナーまたは結合性メンバーは、天然から誘導されても、全部または部分を合成的に製造されてもよい。このような結合性パートナーまたは結合性メンバーには、TSH受容体の1以上の抗原決定領域に特異的に結合し、したがってそれに相補的な領域が存在する。

30

【0174】

「C領域」とは、抗体分子における比較的定常なアミノ酸配列の領域を言う。

【0175】

「CDR」とは、抗体分子の重鎖および軽鎖の両方に存在する相補性決定領域であり、配列で最も変動する領域を表す。CDRは可変領域の約15~20%を代表し、抗体の抗原結合部位を示す。

【0176】

「FR」とは、枠組み領域を言い、CDRには存在しない可変軽領域および可変重領域の残部をあらわす。

40

【0177】

「HC」とは、抗体分子の重鎖の部分であって、IgG定常領域の重鎖可変領域と最初の領域を含む。

【0178】

「宿主細胞」は、外来のポリヌクレオチド配列によって形質転換または形質導入された、または形質転換または形質導入が可能な細胞である。

【0179】

当分野で理解される「同一性」とは、2以上のポリペプチド配列間、または2以上のポリヌクレオチド配列間の関係であり、配列の比較により定まる。

【0180】

50

「LC」とは、抗体分子の軽鎖を言う。

【0181】

本明細書に記載の結合性パートナーまたは結合性メンバーによる「TSH受容体の刺激」とは、結合性パートナーまたは結合性メンバーがTSH受容体に結合し、それにより、例えばTSH受容体への結合の結果としてのAMPの産生を招来する能力を言う。このような刺激はTSHまたはTSH受容体自己抗体がTSH受容体に結合した際に見られる応答に類似しており、本明細書に記載の結合性パートナーまたは結合性メンバーは、この方法でTSHまたはTSH受容体自己抗体を模倣してTSH受容体に結合する。

【0182】

「V領域」とは、抗体分子における高度に可変なアミノ酸配列を言う。

10

【0183】

「V_H領域」とは、抗体分子の重鎖における可変領域を言う。

【0184】

「V_L領域」とは、抗体分子の軽鎖における可変領域を言う。

【0185】

本発明を以下の図および実施例により説明するが、これらは本発明の範囲をなんら制限するものではない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0186】

実施例 1

20

(1) TSH受容体に対するマウスモノクローナル抗体の製造

BALB/cマウスを、CHO細胞で発現した組換え高精製成熟形のTSH受容体で免疫した(Y Oda, J Sanders, M Evans, A Kiddie, A Munkley, C James, T Richards, J Wills, J Furmaniak, B Rees Smith「モノクローナル抗体を利用するヒトチロトロフィン(TSH)受容体の抗原決定基の分析」Thyroid 2000, 10(12):1051-1059)。DNA免疫技術により、pcDNA3.1でクローン化した全長のヒトTSHR cDNAでマウス抗体も作成した。MAbを標準的な技術でクローン化し、IgGを培養上澄液からアフィニティークロマトグラフィーによりプロテインAセファローズ上に精製した。TSH受容体とのMAbの反応性を、(a)部分精製受容体でのウエスタンブロット、(b)TSH受容体に対するTSHの結合を阻害、および(c) Y Oda, J Sanders, S Roberts, M Maruyama, R Kato, M Perez, VB Petersen, N Wedlock, J Furmaniak, B Rees Smith「TSH受容体に対する抗体の結合特性」Journal of Molecular Endocrinology 1998 20:233-244 に記載のin vitro転写/翻訳系で作成した³⁵S標識TSH受容体の免疫沈降、によりテストした。

30

(2) TSH受容体に対する¹²⁵I-TSHの結合の阻害

TSH受容体に対する¹²⁵I-TSHの結合の阻害を次のように分析した。界面活性剤で可溶化したTSH受容体50μLを、段階(1)に記載のように精製したMAb50μLで15分間室温にて予備培養し、¹²⁵I-TSH (30,000cpm)100μLを加え、次に37℃で1時間インキュベートした。16.5%ポリエチレングリコール2mLおよび健常血液供給者血清25μLを加えると、¹²⁵I-TSH/TSH受容体の複合体が沈殿し、1500×gで4分、30分間遠心分離し、アスピレータで吸引し、ペレットの放射活性を既知の技法でカウントした。

40

【0187】

MAb名称: 2B4 MAb(IgG濃度5μg/mL)、8E2 MAb(IgG濃度1μg/mL)および18C5 MAb(IgG濃度1mg/mL)により、TSHの結合はそれぞれ76%、38%および91%阻害された。2B4 MAb、8E2 MAb、18C5 MAb IgGからL-システイン/パパイニンまたはペプシンで消化してFabを生成し、次にプロテインAカラム上にFcとFabを分離した。

(3) MAbによる抗原決定基の認識

ウエスタンブロット分析(Y Oda, J Sanders, M Evans, A Kiddie, A Munkley, C James, T Richards, J Wills, J Furmaniak, B Rees Smith「モノクローナル抗体を利用するヒトチロトロフィン(TSH)受容体の抗原決定基の分析」Thyroid 2000, 10(12):1051-1059)の結果、2B4 MAbはTSH受容体配列のアミノ酸(aa)380と418の間の抗原決定基に結合し、

50

8E2 MAbはTSH受容体配列のaa22と91の間の抗原決定基に結合し、18C5 MAbはTSH受容体配列のaa246と260の間の抗原決定基に結合することが示された。これらの領域を網羅するオーバーラップTSH受容体ペプチドで分析 (Y Oda、J Sanders、M Evans、A Kiddie、A Munkley、C James、T Richards、J Wills、J Furmaniak、B Rees Smith「モノクローナル抗体を利用するヒトチロトロフィン (TSH) 受容体の抗原決定基の分析」Thyroid 2000, 10(12):1051-1059) の結果、2B4 MAbはaa381~385と反応し、8E2 MAbはaa36~42と反応し、18C5 MAbはaa247~260と反応することが示された。

(4) ^{125}I -標識TSH受容体の製造

J Sanders、Y Oda、S Roberts、A Kiddie、T Richards、J Bolton、V McGrath、S Walters、D Jaskolski、J Furmaniak、B Rees Smith「TSH受容体自己抗体と ^{125}I -標識TSH受容体との相互作用」Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism1999 84(10):3797-3802 に記載のごとく調製した、TSH受容体のC末端と反応する ^{125}I -MAB(4E31)を介して、TSH受容体の溶解調製物を ^{125}I で標識した。 ^{125}I -標識4E31 F(ab)₂の一部を溶解TSH受容体と共に室温で15分間インキュベートし、次に段階(5)で記載する免疫沈降法において使用した。

(5) MAbによるTSH受容体自己抗体 (TRAb) のTSH受容体への結合の阻害

MAbによるTSH受容体自己抗体 (TRAb) のTSH受容体への結合の阻害を以下のようにテストした。

【0188】

段階(4)で調製した ^{125}I -標識TSH受容体 (30,000cpm) 10 μL を2B4 Fab(5および10mg/mL) と共に、室温で15分間予備インキュベートし、次にTRAb陽性患者の血清20 μL と共に室温で1時間インキュベートした。次に固相プロテインA (抗ヒトIgG試薬) 50 μL を加え、室温で1時間インキュベートを続けた後に、洗浄段階を経て1500 $\times g$ で4、30分間遠心分離し、アスピレータで吸引し、ペレットの放射活性をカウントした。同様な実験を8E2と18C5のFabおよび二つのFabの組み合わせで行った。

実施例1の結果

TSH受容体へのTRAbの結合を阻害した結果を表1に示す。

実施例2

方法

(1) TSH受容体に対するマウスモノクローナル抗体の製造

BALB/Cマウスを、CHO細胞で発現した組換え高精製成熟形のTSH受容体で免疫した (Y Oda、J Sanders、M Evans、A Kiddie、A Munkley、C James、T Richards、J Wills、J Furmaniak、B Rees Smith「モノクローナル抗体を利用するヒトチロトロフィン (TSH) 受容体の抗原決定基の分析」Thyroid 2000, 10(12):1051-1059)。DNA免疫技術により、pRC/CM1でクローン化した全長のヒトTSHR cDNAでマウス抗体も作成した。MAbを標準的な技術でクローン化し、IgGを培養上澄液からアフィニティークロマトグラフィーによりプロテインAセファローズ上に精製した。

【0189】

(Fab)₂断片を、精製MAb IgGからペプシン消化により作成し、Y Oda、J Sanders、S Roberts、M Maruyama、R Kato、M Perez、VB Petersen、N Wedlock、J Furmaniak、B Rees Smith「TSH受容体に対する抗体の結合特性」Journal of Molecular Endocrinology 1998 20:233-244に記載の如く、プロテインAアフィニティークラム上でクロマトグラフィーをおこなった。

【0190】

E.Hendry、G.Taylor、F.Grennan-Jones、A.Sullivan、N.Liddy、J.Godfrey、N.Hayakawa、M.Powell、J.Furmaniak、B Rees Smith「甲状腺パーオキシダーゼ上の主要な自己抗原抗原決定基に結合するモノクローナル抗体のX線結晶構造」Thyroid 2001 11(12):1091-1099に記載のごとくに、Fab断片を、精製MAbのパパイン消化により作成した。

【0191】

TSH受容体とのMAbの反応性を、(a)部分精製受容体でのウエスタンブロット、(b)TSH受

容体に対するTSHの結合の阻害、および(c) Y Oda、J Sanders、S Roberts、M Maruyama、R Kato、M Perez、VB Petersen、N Wedlock、J Furmaniak、B Rees Smith「TSH受容体に対する抗体の結合特性」Journal of Molecular Endocrinology 1998 20:233~244 に記載のin vitro転写/翻訳系で作成した³⁵S標識TSH受容体の免疫沈降、によりテストした。

(2) TSH受容体に対する¹²⁵I-TSHの結合の阻害

(a) 界面活性剤で可溶化したTSHRを使用するPEG法

界面活性剤で可溶化したTSH受容体に対する¹²⁵I-TSHの結合の阻害を、次のような測定法で分析した。方法(1)に記載の様に精製したMab50μLを受容体と共に15分間室温にて予備培養し、¹²⁵I-TSH (30,000cpm)100μLを加え、次に37℃で1時間インキュベートした。16.5%ポリエチレングリコール2mLおよび健常血液供給者血清25μLを加えると、¹²⁵I-TSH /TSH受容体の複合体が沈殿し、4℃で30分間1500×gにて遠心分離し、アスピレータで吸引し、ペレットの放射活性をガンマカウンターで計測した。

(b) TSHRで被覆したチューブを使用する方法

この操作では、最初にプラスチックチューブを、TSHやTRAbの結合に関係しないTSHRの一部に結合するMab、例えば4E31で被覆する。次に界面活性剤で可溶化したTSHR調製物を加え、TSHR Mabで捕捉せしめ、チューブ表面に固定化してTSHまたはTRAbと結合できるようにする。特にTSHRのC末端(0.1M Na₂CO₃ pH9.2の中にF(ab)₂ 調製物10μg/mL)と反応するMab 4E31をプラスチックチューブに加え(Nunc Maxisorp、チューブ当り200μL)、被覆を4℃で終夜進行させた。洗浄および後被覆(10mg/mLウシ血清アルブミン)の後にチューブを測定用緩衝液(10mM Tris-HCl pH7.8、50mM NaCl、1mg/mLウシ血清アルブミン、0.1% TritonX-100)で再び洗浄した。次に界面活性剤で可溶化したTSHR調製物200μLを加え、4℃で終夜インキュベートし、アスピレータで吸引して洗浄した。その後、「出発」緩衝液(10mM Tris-HCl pH7.8、50mM NaCl、1mg/mLウシ血清アルブミン、6mM NaN₃、1% TritonX-100)20μL、次に精製Mab IgGまたは患者血清100μLをTSHR被覆チューブに加え、ゆっくり振とうしながら室温で2時間インキュベートした。アスピレータで吸引後、チューブを測定用緩衝液1mLで2回洗浄し、¹²⁵I-TSH (30,000cpm)100μLを加え、振とうしながら室温で20~60分間インキュベートした。次にチューブを測定用緩衝液1mLで2回洗浄し、アスピレータで吸引し、ガンマカウンターで計測した。

(3) Mabの甲状腺刺激または抑制活性の分析

単離したブタ甲状腺細胞の環状AMPの産生を刺激する(甲状腺刺激活性)か、またはTSHの拮抗剤として機能しTSHの環状AMP刺激を抑制する(抑制活性)Mabの性能を、Yamasa Corporation, Tokyo, Japanから入手の試薬を使用して測定した。

【0192】

更に、ヒトTSHRを発現するチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で環状AMPの産生を刺激するMabの性能を、M.Kita、L.Ahima、R.C.Marians、H.Vlase、P.Unger、P.N.Graves、T.F.Davies「チロトロフィン受容体抗体が介するグレーブス疾患のネズミモデルの制御および運搬」Endocrinology 1999 140:1392~1398 に記載のごとくに分析した。

(4) ¹²⁵I-標識MabのTSHRへの結合およびTRAbの効果

甲状腺刺激活性を示した二つのMab(16E5および14D3、表2)由来の精製IgGを¹²⁵I標識し、次に組み込まれなかった¹²⁵Iを、実施例1の(4)のごとくにセファデックスG-50上でのろ過により分離した。

【0193】

上の2bにおけるごとく、プラスチックチューブをTSHR調製物で被覆した。その後、(健常血液供給者由来またはグレーブス疾患患者由来)テスト血清100μLを加え、チューブを振とうしながら室温で2時間インキュベートした。このインキュベーションの後、チューブを測定用緩衝液で2回洗浄した。次に、16E5または14D3の¹²⁵I-標識したIgG(20mM Tris-HCl pH7.3、50mM NaCl、1mg/mLウシ血清アルブミン、0.1% TritonX-100の中に希釈された30,000cpm)をチューブに加え、振とうしながら室温で1時間インキュベートした。次に、¹²⁵I-標識Mabを希釈するのに使用したと同じ緩衝液でチューブを2回洗浄し、ガンマカウンターで計測した。

(5) Abで被覆したチューブへのTSHRの結合およびTRAbの効果

界面活性剤で可溶化したTSHR調製物(20 μ L)を、テスト血清100 μ Lおよび出発緩衝液(上記2b)20 μ Lと共に、室温で1時間インキュベートした。次にこの混合物100 μ LをTSHR MAbで被覆したプラスチックチューブに加え(上記2bにおけるごとく)、振とうしながら室温で1時間インキュベートした。次にチューブを吸引し、2回洗浄し(上記2b)、上記4におけるごとく 125 Iで標識した 125 I-標識C末端TSHR Mab 4E31 F(ab)₂調製物100 μ L (30,000cpm)を加えた。振とうしながら室温で1時間更にインキュベートした後に、チューブを吸引し、2回洗浄し、放射活性をガンマカウンターで計測した。

【0194】

以前に記載された(Kettleborough C.A.ら、「ポリメラーゼ連鎖反応を利用してマウス免疫グロブリン遺伝子ライブラリーをクローン化するためのプライマーの最適化」European Journal of Immunology 1993 23:206-211)ごとく、配列を利用してオリゴヌクレオチドプライマーをデザインした。

【0195】

センスプライマーもアンチセンスプライマーも共に、追加の5'制限エンドヌクレアーゼ部位の配列を包含していたので、PCR生産物のクローン化は容易であった。Qiagen法で製造したpUC18 DNA (Qiagen)の中にRT-PCR生産物をクローン化し、サンガーコールソン法で配列を決定した。

実施例2の結果

(1)TSHR MAbの甲状腺刺激活性を表2および3に示す。四つのMAb(16E5、14D3、17D2、および4D7)は、単離したブタ甲状腺細胞において環状AMPの生産を刺激することができた。更に、これらMAbの中の三つに由来するFab断片をテストしたところ、三つが全て環状AMPの生産を刺激した(表2)。比較のためのTRAb陽性患者血清は、MAbに対し同様なレベルの刺激を示した(表2)。また、TSHR MAb 2B4は、TSHRへのTSHの結合を強く阻害する能力を有するが、甲状腺刺激活性は示さなかった(表2)。別のTSHR MAbおよびFab(3B3)は環状AMPの生産を刺激せず、Tg MAb Fab 2G2も同様に示さなかった(表2)。

【0196】

別の実験シリーズで、ブタ甲状腺細胞を刺激できるいくつかのMAb(16E5および14D3)を対象に、それらが環状AMP産生を刺激する能力についてヒトTSHRを発現するCHO細胞でテストした(表3)。ブタ甲状腺細胞で観察されたと同様な結果が得られた。

【0197】

(2)健常血液供給者由来の血清が存在すると、TSHRを被覆したチューブに結合した 125 I-標識16E5は、加算した全カウントの23から35%の範囲にある(表4)。グレーブス疾患患者(全部TRAb陽性)由来の血清が存在すると、 125 I-標識16E5の結合は著しく減少し、1.9から7.5%の範囲にあった(表4)。

【0198】

このことは、TRAb活性のあるグレーブス疾患患者血清は、TSHR MAb 16E5のTSHRへの結合を阻害することを示した。標識16E5での別の実験を表5に示すが、この実験では、(a) 125 I-標識16E5のTSHR被覆チューブに対する結合、および(b) 125 I-標識TSHのTSHR被覆チューブに対する結合に及ぼすグレーブス疾患患者血清の効果を比較した。表5に示す実験と同様な実験を 125 I-標識TSHR MAb 14D3で実施した。結果を表6に示す。

【0199】

TSHR被覆チューブに対する 125 I-標識16E5、14D3またはTSHの結合に及ぼすグレーブス疾患患者血清の効果は、多くの事例で観察された強力な結合阻害に類似していた(表5および6)。グレーブス疾患患者血清とは対照的に、健常血液供給者由来の血清では、TSHR被覆チューブに対する標識MAbまたは標識TSHの結合に及ぼす効果はほとんど無かった(表5および6)。表7には、TSHR自己抗体以外の自己抗体を含有する血清が、標識TSH、16E5および14D3によるTSHR被覆チューブ結合にどのような効果を及ぼすかが示されている。表7から見られるように、グルタミン酸デカルボキシラーゼ(D1およびD2)または21-ヒドロキシラーゼ(A1およびA2)に対する自己抗体を含有する血清には、TSHまたはMAb結合に及ぼす効果

10

20

30

40

50

がなかった。しかし、 그레이ブス疾患患者由来の血清G42では、TSHおよびMab結合に対する強力に用量依存的な阻害が示された。

【0200】

(3)表8に示されるごとく、Mab 16E5で被覆したプラスチックチューブはTSHRに結合することができ、この結合はTSHR自己抗体含有 그레이ブス血清により阻害された。特に、¹²⁵I-標識TSHR Mab 4E31によりTSHR結合を検出したところ、(a)健常血液供給者由来の血清の存在下では、標識4E31結合は加算した全cpmの13.5~17.8%の範囲であるのに対し、(b) 그레이ブス血清の存在下では、標識Mabは加算した全cpmの1.8~4.8%の範囲であった。同様な結果は、Mab 14D3で被覆したプラスチックチューブで得られた。

結論

10

表2~9に示す結果から以下が示される：

(a) 本発明者らが製造したTSHR MabおよびMab Fab断片は、患者血清中のTRAbに類似の様式およびTSHに類似の様式で、単離甲状腺細胞を刺激することができる。Mabが異なると、刺激活性の程度が異なる。

【0201】

(b) これらのMabは、TSHR自己抗体(TRAb)の測定において標識TSHの代わりに使用することができる。

【0202】

(c) Mabをプラスチック表面に被覆すると、TSHR調製物と結合することができる。この結合は患者血清中のTRAbにより阻害されるので、新しいタイプのTRAb測定法が得られる。

20

【0203】

(d) Mabの甲状腺を刺激する能力は、これらがTSHの代替物としてin vivoでの用途にかなり有用であることを意味する。

実施例3

TSH受容体Mabによる¹²⁵I-16E5 Fabの可溶化TSH受容体への結合の阻害

方法

界面活性剤で可溶化したTSH受容体への¹²⁵I-16E5 Fabの結合を阻害するのを次のような測定法で分析した。上記のごとく精製したMab IgG(100 μg/ml)50 μLを受容体と共に30分間室温にてインキュベートし、¹²⁵I-16E5 Fab (30,000cpm)100 μLを加え、次に室温で2時間インキュベートした。16.5%ポリエチレングリコール2mLおよび健常血液供給者血清50 μLを加えると、¹²⁵I-16E5 FabとTSH受容体の複合体が沈殿し、4で30分間1500×gにて遠心分離し、アスピレータで吸引し、ベレットの放射活性をガンマカウンターで計測した。

30

【0204】

結果を表10に示す。表10から、Mab 4D7(246~260の抗原決定領域に結合し、単離した甲状腺細胞を刺激する)は、標識16E5 FabがTSH受容体に結合するのをきわめて強力に阻害(24.2%阻害)することが見られる。他の二つのMab、3C7および18C5も、16E5 Fabの結合をきわめて強力に阻害(それぞれ17および15.7%阻害)し、また246~260の抗原決定領域に結合する。他のMabでは阻害は弱い或は皆無であるのが観察されている。このことから、246~260の抗原決定領域は16E5のTSH受容体への結合に関与していることが示唆される。表10から見られるように、他の刺激性Mab、14D3および17D2は16E5のTSH受容体への結合と良好に競合するので、246~260の抗原決定領域はおそらく14D3および17D2によるTSH受容体結合にも重要である。

40

表1：患者血清(K3)中のTRAbがTSH受容体に結合するのをMab Fabにより阻害

	血清 K3 1/10	
	免疫沈降した標識 TSHR(%)	阻害率%
緩衝液	17.5	-
2B4 (5mg/ml)	10.1	42
2B4 (10mg/ml)	3.9	77.7
18C5 (5mg/ml)	13.7	21.7
18C5 (10mg/ml)	9.7	44
8E2 (5mg/ml)	15.0	14.3
8E2 (10mg/ml)	13.0	25.7
2B4 + 18C5 (5mg/ml)	5.7	67.4
18C5 + 8E2 (5mg/ml)	12.4	29.1
2B4 + 8E2 (5mg/ml)	8.1	53.7
非標識 TSH (2.94mg/ml)	7.8	55.4
2B4+8E2+18C5 (3.3mg/ml)	7.4	57.7

$$\text{阻害率\%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A=テスト血清およびテストMAB Fabの存在下で免疫沈降した¹²⁵I-TSHR(cpm)であり、チューブに加えた物質の全cpmの百分率

B=テスト血清および測定用緩衝液の存在下で免疫沈降した¹²⁵I-TSHR(cpm)であり、チューブに加えた物質の全cpmの百分率

上の結果は、

- (1) TSHの結合に関与しているTSH受容体の配列はTRAbの結合にも関与している、
- (2) これらの配列と反応するマウスMABは、TRAbのTSH受容体への結合を阻害するのに効果的に利用することができる、および
- (3) 1以上の上記TSH受容体配列と反応する1以上のMABは、TRAbの検出と測定に利用することができる、ことを示している。

表2：単離したブタ甲状腺細胞を使用してテストしたTSHR MAbの甲状腺刺激活性

テスト試料	刺激率 (%) ¹	TSH 結合の 阻害率 (%) ^{2,3}
16E5 IgG 200 µg/ml	466	nt
20 µg/ml	332	83.3
2 µg/ml	269	73.6
0.2 µg/ml	157	nt
0.02 µg/ml	52	nt
14D3 IgG 200 µg/ml	557	nt
20 µg/ml	351	76.4
2 µg/ml	323	61.0
0.2 µg/ml	227	nt
0.02 µg/ml	78	nt
17D2 IgG 200 µg/ml	377	nt
20 µg/ml	207	81.3
2 µg/ml	134	73.7
4D7 IgG 200 µg/ml	259	33 ⁴
20 µg/ml	31	nt
3B3 IgG ^a 200 µg/ml	34	30.7
20 µg/ml	37	6.1
2B4 IgG ^a 20 µg/ml	100	nt
2 µg/ml	116	69.9
3C7 Fab 1 mg/ml	348	45.2
4D7 Fab 1 mg/ml	512	48.6
16E5 Fab 200 µg/ml	425	53 ⁵
14D3 Fab 200 µg/ml	648	64 ⁵
17D2 Fab 200 µg/ml	274	45 ⁵
3B3 Fab ^a 200 µg/ml	42	66.5 ⁴
2G2 Fab ⁶ 1 mg/ml	55	0
200 µg/ml	37	0
TRAb +ve patient dil 1:2	771	65 ⁷
dil 1:4	530	nt
Pool of healthy blood donor sera	29	0.6
TRAb negative serum	70	0

表 2 脚注：

1 . MAb IgGまたはFab調製物を健常血液供給者血清のプール中に希釈した。刺激率 (%)は、健常血液供給者血清のプールの存在下で産生した環状AMPに対するテスト試料存在下で

10

20

30

40

50

産生した環状AMPの比率を100倍して計算した。

2. TSH結合の阻害レベルが>10%の場合が陽性である。
3. 方法 = 被覆チューブ。
4. 250 μ g/mlでテストした阻害率。
5. 10 μ g/mlでテストした阻害率。
6. 2G2はサイログロブリンと反応する、すなわちTSHRと反応しないMAb。
7. 希釈してない血清での阻害率。
8. 3B3および2B4のIgGは、TSH拮抗剤として機能する、すなわち単離したブタ甲状腺細胞による環状AMPの産生を刺激するTSHの能力を抑制する。

【0205】

nt = この濃度でテストしなかった。

10

表3：ヒトTSHRを発現するCHO細胞を使用してテストしたTSHR MAbの甲状腺刺激活性

テスト試料 ¹	刺激率(%) ²	TSH結合の 阻害率(%) ^{3,4}
16E5 20 μ g/ml	850	78.8 ⁵
14D3 20 μ g/ml	908	71.8 ⁵
2B4 20 μ g/ml	111	84.4
TRAb+ve patient	850	65.0 ⁶
健常血液供給者 血清のプール	100	0

20

30

表3脚注：

1. 試料は全て細胞に加える前に1:10に希釈した。
2. 刺激率(%)は、健常血液供給者血清のプールの存在下で産生した環状AMPに対するテスト試料存在下で産生した環状AMPの比率を100倍して計算した。
3. TSH結合の阻害レベルが>10%の場合が陽性である。
4. 方法 = 被覆チューブ。
5. 10 μ g/mlでテストした阻害率。
6. 希釈せずに阻害テストした。

表4：¹²⁵I-標識MAb16E5のTSHR被覆チューブへの結合および患者血清中のTRAbの効果

40

テスト物質 ¹	TSH 結合の阻害率 (%) ²	TSHR 被覆チューブに結合した ¹²⁵ I-16E5(加算した全カウントの%)
G1	21	5.6
G2	22.7	6.5
G3	24.7	3.5
G4	22.7	6.0
G5	28.1	3.6
G6	29.4	2.5
G7	29.3	5.8
G8	39	1.9
G9	31.9	6.8
G10	34.8	5.4
G11	34.5	3.4
G12	35.3	4.2
G13	35.6	6.2
G14	36.9	2.8
G15	30.3	4.3
G16	35	2.2
G17	47.6	3.9
G18	44.3	3.4
G19	53.5	3.7
G20	59.2	7.5
G21	58.9	4.9
NPS	<14	27.5
NSF 1	<14	23.3
NSF 2	<14	30.2
NSF 3	<14	29.1
NSF 4	<14	22.8
NSF 5	<14	28.9
NSF 6	<14	31.0
NSF 7	<14	29.2
NSF 8	<14	35.3
NSF 9	<14	26.3
NSF 10	<14	25.2

表 4 脚注：

1 . 血清 G1 ~ G22 は グレーブス 疾患 患者 由来 である 。 NSF1 ~ NSF10 は 健常 血液 供給 者 由来 である。

【 0 2 0 6 】

10

20

30

40

50

NPS = 健常血液供給者血清のプール。

2. TSH結合の阻害率が > 14% の場合が陽性である。PEG法を使用。

表 5 : TSHR被覆チューブへの¹²⁵I-16E5結合および¹²⁵I-TSH結合に及ぼすグレース疾患患者血清の効果

テスト物質	TSHR 被覆チューブに結合した ¹²⁵ I-16E5 (加算した全カウントの%) ²	¹²⁵ I-16E5 結合の阻害率 (%) ^{2,3}	TSHR 被覆チューブに結合した ¹²⁵ I-TSH(加算した全カウントの%) ⁴	¹²⁵ I-TSH 結合の阻害率 (%) ^{3,4}
G23	13.2	44.0	8.9	27.1
G28	5.8	75.4	3.8	68.5
G29	13.3	43.6	8.0	34.4
G30	9.2	61.0	5.3	56.9
G32	11.9	49.6	7.5	38.4
G36	15.5	34.3	10.1	17.5
G38	16.1	31.8	10.0	18.3
G41	17.8	24.6	10.8	11.4
G43	5.9	75.0	4.0	67.2
G44	18.6	21.2	12.4	-ve
G45	5.1	78.4	3.5	71.0
G46	3.8	83.9	2.7	77.9
G47	7.2	69.5	4.3	64.8
G48	6.9	70.8	4.8	60.8
G49	9.1	61.4	6.1	49.6
G50	8.7	63.1	6.3	48.4
G51	11.9	49.6	7.9	35.2
G52	12.3	47.9	7.4	39.0
NSF 4	23.0	2.6	12.5	-ve
NSF 5	25.3	-ve	12.3	-ve
NSF 10	22.4	5.1	12.5	-ve
NSF 16	23.3	1.3	12.0	1.8
NSF 17	24.2	-ve	11.5	5.3
NSF 18	19.9	15.7	11.2	8.0
NSF 20	21.5	8.9	12.3	-ve
NSF 21	23.3	1.3	12.3	-ve
NSF 22	24.5	-ve	12.4	-ve
NSF 26	26.5	-ve	12.8	-ve

表 5 脚注 :

1. 血清 G23～G52はグレーブス疾患患者由来である。血清 NSFは健常血液供給者由来である。

2. 健常血液供給者血清存在下での平均結合率は 125 I-16E5では23.6%であった。

3. 結合阻害率は次式で計算した。

【 0 2 0 7 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下での結合率

B = 健常血液供給者血清の存在下での平均結合率

4. 健常血液供給者血清の存在下での平均結合率は 125 I-TSHでは12.2%であった。

表 6 : 125 I-標識 MAb14D3の TSHR被覆チューブへの結合および患者血清中の TRAbの効果

テスト物質 ¹	TSHR 被覆チューブに結合した ¹²⁵ I-14D3(加算した全カウントの%) ²	¹²⁵ I-14D3 結合の阻害率(%) ^{2,3}	TSHR 被覆チューブに結合した ¹²⁵ I-TSH(加算した全カウントの%) ⁴	¹²⁵ I-TSH 結合の阻害率(%) ^{3,4}
G23	13.9	20	8.9	26.6
G24	11.3	35	6.9	43.4
G25	14.1	19	7.2	40.5
G26	7.3	58	2.6	78.3
G27	12.3	29.7	7.3	40.1
G28	8.0	54.4	3.8	68.3
G29	13.2	24.4	8.0	34.0
G30	12.5	28.4	5.3	56.6
G31	9.8	44	4.3	64.3
G32	11.4	34.8	7.5	38.0
G33	12.7	27.2	6.1	49.9
G34	10.9	37.5	7.5	37.8
G35	9.8	43.6	4.3	64.6
G36	13.5	22.8	10.1	16.9
G37	11.9	31.6	9.3	23.4
G38	11.3	35.4	10.0	17.6
G39	12.3	29.5	7.9	34.8
G40	9.8	44.0	7.2	40.9
G41	14.0	19.8	10.8	10.7
NSF 4	17.4	0.3	12.5	-ve
NSF 5	16.5	9.1	12.3	-ve
NSF 10	17.6	-ve	12.5	-ve
NSF 16	17.7	-ve	12.0	1.1
NSF 17	17.0	2.7	11.5	4.6
NSF 18	16.6	8.6	11.2	7.3
NSF 20	18.3	-ve	12.3	-ve
NSF 21	16.8	3.6	12.3	-ve
NSF 22	16.3	6.7	12.4	-ve
NSF 26	18.4	-ve	12.8	-ve

表 6 脚注

1 . 血清 G23 ~ G41 は 그레이브스疾患患者由来である。血清 NSF は健常血液供給者由来である。

2 . 健常血液供給者血清存在下での平均結合率は¹²⁵I-14D3 では 17.4% であった。

3 . 結合阻害率は次式で計算した。

【 0 2 0 8 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

10

20

30

40

50

A = テスト血清の存在下での結合率

B = 健常血液供給者血清の存在下での平均結合率

4. 健常血液供給者血清の存在下での平均結合率は¹²⁵I-TSHでは12.1%であった。

表 7 : 標識したTSH、16E5および14D3によるTSHR被覆チューブへの結合に及ぼす各種患者由来血清の効果

テスト試料 ¹	以下を使用した場合の TSHR 被覆チューブへの結合の阻害率% ²		
	¹²⁵ I-TSH	¹²⁵ I-16E5	¹²⁵ I-14D3
G42/5	87	71	77
G42/10	82	56	51
G42/20	70	34	24
D1/10	2	3	2
D1/100	-2	3	0
D2/10	1	1	-7
D2/100	-2	0	0
A1/10	-1	3	2
A1/100	-1	3	-1
A2/10	5	3	5
A2/100	1	3	1

表 7 脚注 :

1. 血清 G42はグレース疾患患者由来である。

【 0 2 0 9 】

血清 D1およびD2は1型真性糖尿病（グルタミン酸デカルボキシラーゼに対する自己抗体が陽性）患者由来である。

【 0 2 1 0 】

血清 A1およびA2はアジソン疾患（ステロイド21-ヒドロキシラーゼ自己抗体が陽性）患者由来である。

【 0 2 1 1 】

テスト試料は全て健常血液供給者由来血清のプール中に希釈した。希釈度は /5、/10、/20または /100として表示してある。

2. 結合阻害率は次式で計算した。

【 0 2 1 2 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下での結合率

B = 健常血液供給者血清のプールの存在下での平均結合率

表 8 : 16E5 F(ab)₂被覆チューブへのTSHRの結合に及ぼす患者血清の効果

Test テスト物質 ¹	16E5 F(ab) ₂ 被覆チューブに結合 した ¹²⁵ I-4E31 標識 TSHR(加算 した全カウントの%)	TSHR 結合の 阻害率 ²	TSH 結合の 阻害率(%) ³
G43	1.8	91.4	72.3
G44	4.8	77.2	45.1
G45	3.0	85.6	71.8
G46	2.0	90.2	83.8
G47	1.8	91.4	75.3
NSF 10	17.8	-15	<14
NSF 17	14.8	4	<14
NSF 21	13.5	12	<14

10

表 8 脚注：

20

1. 血清 G43～G47は 그레이스疾患患者由来である。血清 NSFは健常血液供給者由来である。

2. 結合阻害率は次式で計算した。

【 0 2 1 3 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下で結合している 4E31の結合率

B = 健常血液供給者血清での標識 4E31の平均結合率 (15.4%)

3. TSH結合の阻害率が > 14% の場合が陽性である。PEG法を使用。

表 9 : 14D3 F(ab)₂被覆チューブへの TSHRの結合に及ぼす患者血清の効果

30

テスト物質 ¹	14D3 F(ab) ₂ 被覆チューブに結合 した ¹²⁵ I-4E31 標識 TSHR(加算 した全カウントの%)	TSHR 結合の 阻害率 ²	TSH 結合の 阻害率(%) ³
Serum A	4.0	70	72
Serum B	6.9	49	40
Serum C	3.0	78	85
Serum D	2.6	81	80
NSF 5	15.1	-12	<14
NSF 17	14.6	-9	<14
NSF 21	12.0	10	<14
NSF 23	11.8	12	<14

40

表 9 脚注：

50

- 1 . 血清A～Dはグレーブス疾患患者由来である。血清NSFは健常血液供給者由来である。
- 2 . 結合阻害率は次式で計算した。

【 0 2 1 4 】

$$\text{阻害率 \%} = 100 - [(A / B) \times 100]$$

A = テスト血清の存在下での標識4E31の結合率

B = 健常血液供給者血清での標識4E31の平均結合率(13.4%)

- 3 . TSH結合の阻害率が > 14% の場合が陽性である。PEG法を使用。

表10：TSHR MAbによるTSHRへの¹²⁵I-16E5 Fabの結合の阻害

IgG (100μg/ml)	阻害率%	抗原決定領域(aa)
16E5	70.4	-
14D3	67.6	-
17D2	69.2	-
2G2	-ve	Thyroglobulin specific
5D6	-ve	22-41
8E2	-ve	22-41
4B5	7.1	22-41
10C4	-ve	37-56
10D5	-ve	37-71
4D2	-ve	37-71
2E2	-ve	52-71
1D6	-ve	202-221
7B5	-ve	202-221
16B6	-ve	202-221
3C3	11.2	202-236
4B4	-ve	217-236
4E4	-ve	217-236
8D3	-ve	217-236
6D7	-ve	217-236
18C5	15.7	246-260
3C7	17	246-260
4D7	24.2	246-260
3B3	8.8	277-296
5B5	-ve	307-326
4E6	-ve	307-326
6E2	-ve	322-341
9C2	-ve	322-341
6B4	-ve	337-356
3E4	-ve	337-371
3F3	-ve	352-371
3B2	-ve	352-371
7C2	-ve	367-386
2B4	-ve	381-385
3E6	5.4	381-385
8E3	4.8	381-385
7C4	-ve	381-385
1D5	4.2	381-385
4E2	-ve	381-385
3D3	-ve	382-401
2C4	-ve	382-401
10C2	-ve	382-401
7E5	-ve	382-401

10

20

30

40

【図面の簡単な説明】

【0215】

【図1】ヒト(HTSHR.PRO)、ブタ(PTSHR.PRO)、ウシ(BTSHR.PRO)、ネコ(CTSHR.PRO)、イヌ(DTSHR.PRO)、マウス(MTSHR.P 50

RO)、ラット(RTSHR・PRO)およびヒツジ(STSHRP・PRO)の(順番での)TSH受容体のアミノ酸1~200の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

【0216】

TSH受容体のアミノ酸番号22~91、

TSH受容体のアミノ酸番号32~41、および

TSH受容体のアミノ酸番号36~42

【図2】ネコ(CAT・SEQ)、ウシ(COW・SEQ)、イヌ(DOG・SEQ)、マウス(MOUSE・SEQ)、ブタ(PTSHR・SEQ)、ラット(RAT・SEQ)、ヒツジ(SHEEP・SEQ)およびヒト(HTSHR・SEQ)の(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基1~300の一覧表である。更に詳細には、図1に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。 10

【図3】ヒト(HTSHR・PRO)、ブタ(PTSHR・PRO)、ウシ(BTSHR・PRO)、ネコ(CTSHR・PRO)、イヌ(DTSHR・PRO)、マウス(MTSHR・PRO)、ラット(RTSHR・PRO)およびヒツジ(STSHRP・PRO)の(順番での)TSH受容体のアミノ酸200~300の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

【0217】

TSH受容体のアミノ酸番号246~260、および

TSH受容体のアミノ酸番号247~260 20

【図4】ネコ(CAT・SEQ)、ウシ(COW・SEQ)、イヌ(DOG・SEQ)、マウス(MOUSE・SEQ)、ブタ(PTSHR・SEQ)、ラット(RAT・SEQ)、ヒツジ(SHEEP・SEQ)およびヒト(HTSHR・SEQ)の(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基700~899の一覧表である。更に詳細には、図3に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

【図5】ヒト、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、マウス、ラットおよびヒツジの(順番での)TSH受容体のアミノ酸250~449の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

【0218】

TSH受容体のアミノ酸番号260~363、および 30

TSH受容体のアミノ酸番号277~296

【図6】ネコ、ウシ、イヌ、マウス、ブタ、ラット、ヒツジおよびヒトの(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基750~1100の一覧表である。更に詳細には、図5に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

【図7】ヒト、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、マウス、ラットおよびヒツジの(順番での)TSH受容体のアミノ酸350~500の一覧表である。更に詳細には、本発明で採用する以下のアミノ酸配列を包含している。

【0219】

TSH受容体のアミノ酸番号380~418、および

TSH受容体のアミノ酸番号381~385 40

【図8】ネコ、ウシ、イヌ、マウス、ブタ、ラット、ヒツジおよびヒトの(順番での)TSH受容体の領域をコードするヌクレオチド塩基1100~1299の一覧表である。更に詳細には、図7に存在する上記アミノ酸配列に対するコード領域を包含している。

【図9】4D7の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

【図10】4D7の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号10~115)、CDR(すなわち、CDRIアミノ酸番号31~35、CDRIIアミノ酸番号50~66、CDRIIIアミノ酸番号99~104)および定常領域(constant regionすなわち、アミノ酸番号116~200)を示す。

【図11】4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

【図12】4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号 50

号9～111)、CDR(すなわち、CDR1アミノ酸番号24～38、CDRIIアミノ酸番号54～60、CDRIIIアミノ酸番号93～101)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号112～211)を示す。

【図13】16E5の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

【図14】16E5の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～120)、CDR(すなわち、CDR1アミノ酸番号31～35、CDRIIアミノ酸番号50～66、CDRIIIアミノ酸番号99～109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121～205)を示す。

【図15】16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

【図16】16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～107)、CDR(すなわち、CDR1アミノ酸番号24～34、CDRIIアミノ酸番号50～56、CDRIIIアミノ酸番号89～97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108～207)を示す。

10

【図17】17D2の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

【図18】17D2の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～120)、CDR(すなわち、CDR1アミノ酸番号31～35、CDRIIアミノ酸番号50～66、CDRIIIアミノ酸番号99～109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121～205)を示す。

【図19】17D2の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

【図20】17D2の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～107)、CDR(すなわち、CDR1アミノ酸番号24～34、CDRIIアミノ酸番号50～56、CDRIIIアミノ酸番号89～97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108～207)を示す。

【図21】14D3の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表である。

【図22】14D3の重鎖(HC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～120)、CDR(すなわち、CDR1アミノ酸番号31～35、CDRIIアミノ酸番号50～66、CDRIIIアミノ酸番号99～109)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号121～205)を示す。

20

【図23】14D3の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表である。

【図24】14D3の軽鎖(LC)のアミノ酸の一覧表であり、可変領域(すなわち、アミノ酸番号9～107)、CDR(すなわち、CDR1アミノ酸番号24～34、CDRIIアミノ酸番号50～56、CDRIIIアミノ酸番号89～97)および定常領域(すなわち、アミノ酸番号108～207)を示す。

【図25】図9に示す4D7の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図26】図9に示す4D7の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図10に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

30

【図27】図11に示す4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図28】図11に示す4D7の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図12に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図29】図13に示す16E5の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図30】図13に示す16E5の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図14に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

40

【図31】図15に示す16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図32】図15に示す16E5の軽鎖(LC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図16に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図33】図17に示す17D2の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図34】図17に示す17D2の重鎖(HC)のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図18に示す可変領域、CDRおよび定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

50

す。

【図 3 5】図 19 に示す 17D2 の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 3 6】図 19 に示す 17D2 の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 20 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 3 7】図 21 に示す 14D3 の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 3 8】図 21 に示す 14D3 の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 22 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

10

【図 3 9】図 23 に示す 14D3 の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 4 0】図 23 に示す 14D3 の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 24 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 4 1】3B3 の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 4 2】3B3 の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域 (すなわち、アミノ酸番号 8 ~ 112)、CDR (すなわち、CDR1 アミノ酸番号 31 ~ 35、CDR II アミノ酸番号 50 ~ 66、CDR III アミノ酸番号 99 ~ 101) および定常領域 (すなわち、アミノ酸番号 113 ~ 196) を示す。

20

【図 4 3】3B3 の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 4 4】3B3 の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域 (すなわち、アミノ酸番号 9 ~ 111)、CDR (すなわち、CDR1 アミノ酸番号 24 ~ 38、CDR II アミノ酸番号 54 ~ 60、CDR III アミノ酸番号 93 ~ 101) および定常領域 (すなわち、アミノ酸番号 112 ~ 211) を示す。

【図 4 5】3C7 の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 4 6】3C7 の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域 (すなわち、アミノ酸番号 10 ~ 115)、CDR (すなわち、CDR1 アミノ酸番号 31 ~ 35、CDR II アミノ酸番号 50 ~ 66、CDR III アミノ酸番号 99 ~ 104) および定常領域 (すなわち、アミノ酸番号 116 ~ 200) を示す。

【図 4 7】3C7 の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 4 8】3C7 の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域 (すなわち、アミノ酸番号 9 ~ 111)、CDR (すなわち、CDR1 アミノ酸番号 24 ~ 38、CDR II アミノ酸番号 54 ~ 60、CDR III アミノ酸番号 93 ~ 101) および定常領域 (すなわち、アミノ酸番号 112 ~ 211) を示す。

30

【図 4 9】2B4 の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 5 0】2B4 の重鎖 (HC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域 (すなわち、アミノ酸番号 9 ~ 122)、CDR (すなわち、CDR1 アミノ酸番号 31 ~ 35、CDR II アミノ酸番号 50 ~ 66、CDR III アミノ酸番号 99 ~ 111) および定常領域 (すなわち、アミノ酸番号 123 ~ 207) を示す。

【図 5 1】2B4 の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表である。

【図 5 2】2B4 の軽鎖 (LC) のアミノ酸の一覧表であり、可変領域 (すなわち、アミノ酸番号 9 ~ 112)、CDR (すなわち、CDR1 アミノ酸番号 24 ~ 39、CDR II アミノ酸番号 78 ~ 82、CDR III アミノ酸番号 94 ~ 102) および定常領域 (すなわち、アミノ酸番号 113 ~ 212) を示す。

40

【図 5 3】図 41 に示す 3B3 の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 5 4】図 41 に示す 3B3 の重鎖 (HC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 42 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 5 5】図 43 に示す 3B3 の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 5 6】図 43 に示す 3B3 の軽鎖 (LC) のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 44 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

50

【図 5 7】図 45 に示す 3C7 の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 5 8】図 45 に示す 3C7 の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 46 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 5 9】図 47 に示す 3C7 の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 6 0】図 47 に示す 3C7 の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 48 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 6 1】図 49 に示す 2B4 の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 6 2】図 49 に示す 2B4 の重鎖（HC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 50 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

【図 6 3】図 51 に示す 2B4 の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表である。

【図 6 4】図 51 に示す 2B4 の軽鎖（LC）のアミノ酸をコードするヌクレオチド塩基の一覧表であり、図 52 に示す可変領域、CDR および定常領域をコードするヌクレオチド塩基を示す。

10

20

【図 1】

MRPTFLQLALLALPSLGGKGCSPFCECHQEDDFRV		Majority
1	MRPADLQLVLLLDLPDLGGKGCSPFCECHQEDDFRV	HTSHR.PRO
1	MSLTPLLQLALVIALPSLGGKGCSPFCECHQEDDFRV	PTSHR.PRO
1	MRPTFLQLALLLPSLGGKGCSPFCECHQEDDFRV	BTSHR.PRO
1	MRQTPILQLALLLPSLGGKGCSPFCECHQEDDFRV	CTSHR.PRO
1	MRPPPLALLLALLLPSLGGKGCSPFCECHQEDDFRV	DTSHR.PRO
1	MRPGSLLLVLLALLPSLGGKGCSPFCECHQEDDFRV	MTSHR.PRO
1	MRPGSLQLTLLALLPSLGGKGCSPFCECHQEDDFRV	RTSHR.PRO
1	MRPTFLQLALLLVLESSLGKGCSPFCECHQEDDFRV	STSHR.PRO
CKDIHRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS		Majority
41	CKDIQRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS	HTSHR.PRO
41	CKDIHRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS	PTSHR.PRO
41	CKDIQRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS	BTSHR.PRO
41	CKDIHRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS	CTSHR.PRO
41	CKDIHRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS	DTSHR.PRO
41	CKELHRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS	MTSHR.PRO
41	CKELHRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS	RTSHR.PRO
41	CKDIQRIPLPPSTQTLKFIETHLKTIPSAFSLNENIS	STSHR.PRO
IYLSIDATLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDG		Majority
81	IYVSIDVTLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDP	HTSHR.PRO
81	IYLSIDATLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDG	PTSHR.PRO
81	IYLSIDATLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDG	BTSHR.PRO
81	IYLSIDATLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDG	CTSHR.PRO
81	IYLSIDATLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDP	DTSHR.PRO
81	IYLSIDATLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDP	MTSHR.PRO
81	IYLSIDATLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDP	RTSHR.PRO
81	IYLSIDATLQQLSHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDG	STSHR.PRO
ALKELPLLFELGINTGLRVFFDLTKVYSTDVFFILEITD		Majority
121	ALKELPLLFELGINTGLRMFFDLTKVYSTDVFFILEITD	HTSHR.PRO
121	ALKDLPLLFELGINTGLRVFFDLTKVYSTDVFFILEITD	PTSHR.PRO
121	ALKELPLLFELGINTGLRVFFDLTKVYSTDVFFILEITD	BTSHR.PRO
121	ALKELPLLFELGINTGLRVFFDLTKVYSTDVFFILEITD	CTSHR.PRO
121	ALTELPLLFELGINTGLRVFFDLTKVYSTDVFFILEITD	MTSHR.PRO
121	ALTELPLLFELGINTGLRVFFDLTKVYSTDVFFILEITD	RTSHR.PRO
121	ALKELPLLFELGINTGLRVFFDLTKVYSTDVFFILEITD	STSHR.PRO
NFYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT		Majority
161	NFYMTSIPVNAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT	HTSHR.PRO
161	NFYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT	PTSHR.PRO
161	NFYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT	BTSHR.PRO
161	NFYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT	CTSHR.PRO
161	NFYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT	DTSHR.PRO
161	NFYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT	MTSHR.PRO
161	NFYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT	RTSHR.PRO
161	NFYMTSIPANAFQGLCNETLTLKLYNNGFTSQGHAFNGT	STSHR.PRO

FIG. 1

【図 2】

ATGAGGCGGAGCGCCCTGCTGCAGCTGGCGCTTCTCG		Majority
1	ATGAGGCGGAGCGCCCTGCTGCAGCTGGCGTACTTCTCT	CAT.SEQ
1	ATGCGGCGGAGCGCCCTGCTGCAGCTGGCGCTGTTCTCG	COW.SEQ
1	ATGAGGCGGCGCCCTGCTGCAGCTGGCGCTGTTCTCG	DOG.SEQ
1	ATGAGGCGGAGGCTCCCTGCTGCCTTGTCTCTGCTCTG	MOUSE.SEQ
1	ATGAGTCTGACGCGCCCTGCTGCAGCTGGCGCTGTTCTCG	PTSHR.SEQ
1	ATGAGGCGGAGGCTCCCTGCTGCAGCTCACTGCTGCTCTG	RAT.SEQ
1	ATGCGGCGGAGCGCCCTGCTGCAGCTGGCGCTGTTCTCG	SHEEP.SEQ
1	ATGAGGCGGCGGAGCTTCTGCTGCAGCTGGCTGCTGCTCTG	HTSHR.SEQ
CCCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC		Majority
41	CCCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	CAT.SEQ
41	TCCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	COW.SEQ
41	CCCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	DOG.SEQ
41	CCCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	MOUSE.SEQ
41	CCCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	PTSHR.SEQ
41	CCCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	RAT.SEQ
41	TCCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	SHEEP.SEQ
41	ACCTGCCAGGAGGCTTGGGGGGGAAGGGGTCTCCCTCTCC	HTSHR.SEQ
GCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC		Majority
81	GCCTGCGAGTGTCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC	CAT.SEQ
81	GCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC	COW.SEQ
81	GCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC	DOG.SEQ
81	ACCTGCGAGTGCCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC	MOUSE.SEQ
81	GCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC	PTSHR.SEQ
81	ACCTGCGAGTGCCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC	RAT.SEQ
81	GCCTGCGAGTGCCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC	SHEEP.SEQ
81	ACCTGCGAGTGCCACGAGGAGGAGCTTCAGAGTCAC	HTSHR.SEQ
TGCAGGATATCCAGGATCCCGAGCTACCGCCGAGCA		Majority
121	TGCAGGATATTCAGGATATCCCGAGCTACCGCCGAGCA	CAT.SEQ
121	TGCAGGATATCCAGGATATCCCGAGCTACCGCCGAGCA	COW.SEQ
121	TGCAGGATATCCAGGATATCCCGAGCTACCGCCGAGCA	DOG.SEQ
121	TGCAGGATATCCAGGATATCCCGAGCTACCGCCGAGCA	MOUSE.SEQ
121	TGCAGGATATCCAGGATATCCCGAGCTACCGCCGAGCA	PTSHR.SEQ
121	TGCAGGATATCCAGGATATCCCGAGCTACCGCCGAGCA	RAT.SEQ
121	TGCAGGATATCCAGGATATCCCGAGCTACCGCCGAGCA	SHEEP.SEQ
121	TGCAGGATATTCAGGATATCCCGAGCTACCGCCGAGCA	HTSHR.SEQ
CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT		Majority
161	CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	CAT.SEQ
161	CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	COW.SEQ
161	CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	DOG.SEQ
161	CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	MOUSE.SEQ
161	CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	PTSHR.SEQ
161	CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	RAT.SEQ
161	CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	SHEEP.SEQ
161	CGCAGACTCTGAAGTTATAGAGACTCATCTGAAAACCAT	HTSHR.SEQ

FIG. 2

【 図 2 - 1 】

TOCCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	Majority
201 TOCCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	CAT. SEQ
201 TOCCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	COW. SEQ
201 TOCCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	DOG. SEQ
201 AOCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	MOUSE. SEQ
201 CCCCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	PTSHR. SEQ
201 TOCCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	RAT. SEQ
201 TOCCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	SHEEP. SEQ
201 TOCCAGTCGTGCATTTTCAAACTGCCCCAATATTTCAGG	HTSHR. SEQ
ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	Majority
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	CAT. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	COW. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	DOG. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	MOUSE. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	PTSHR. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	RAT. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	SHEEP. SEQ
241 ATCTACTTGTCAATAGATGCAACTCTGCAGCGGCTGGAAT	HTSHR. SEQ
CACATTCTCTTCTACAAATTG	Majority
281 CACATTCTCTTCTACAAATTG	CAT. SEQ
281 CACATTCTCTTCTACAAATTG	COW. SEQ
281 CACATTCTCTTCTACAAATTG	DOG. SEQ
281 CACATTCTCTTCTACAAATTG	MOUSE. SEQ
281 CACATTCTCTTCTACAAATTG	PTSHR. SEQ
281 CACATTCTCTTCTACAAATTG	RAT. SEQ
281 CACATTCTCTTCTACAAATTG	SHEEP. SEQ
281 CACATTCTCTTCTACAAATTG	HTSHR. SEQ

FIG. 2CONT'D

【 図 3 】

TKLDAVYLNNKRYLTAIDKDAFGGVSGPTLLDVSYTSVT	Majority
200 TKLDAVYLNNKRYLTVIDKDAFGGVSGPTLLDVSYTSVT	HTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNNKRYLTVIDKDAFGGVSGPTLLDVSYTSVT	PTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNNKRYLTVIQDQAFAGVSGPTLLDVSYTSVT	BTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNNKRYLTAIDKDAFGGVSGPTLLDVSYTSVT	CTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNNKRYLSAIDKDAFGGVSGPTLLDVSYTSVT	DTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNNKRYLTAIDKDAFGGVSGPTLLDVSYTSVT	MTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNNKRYLTAIDKDAFGGVSGPTLLDVSYTSVT	RTSHR. PRO
200 TKLDAVYLNNKRYLTVIQDQAFAGVSGPTLLDVSYTSVT	STSHR. PRO
ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	Majority
240 ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	HTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	PTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	BTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	CTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	DTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	MTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	RTSHR. PRO
240 ALPSKGLEHLKELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSY	STSHR. PRO
PSHCCAFNNQKIRGILESIM	Majority
280 PSHCCAFNNQKIRGILESIM	HTSHR. PRO
280 PSHCCAFNNQKIRGILESIM	PTSHR. PRO
280 PSHCCAFNNQKIRGILESIM	BTSHR. PRO
280 PSHCCAFNNQKIRGILESIM	CTSHR. PRO
280 PSHCCAFNNQKIRGILESIM	DTSHR. PRO
280 PSHCCAFNNQKIRGILESIM	MTSHR. PRO
280 PSHCCAFNNQKIRGILESIM	RTSHR. PRO
280 PSHCCAFNNQKIRGILESIM	STSHR. PRO

FIG. 3

【 図 4 】

TCCTACACCAGTGTCACCTGCCCTTCATCCAAAGGCGCTGG	Majority
700 TCCTACACCAGTGTCACCTGCCCTTCATCCAAAGGCGCTGG	CAT. SEQ
700 TCCTACACCAGTGTCACCTGCCCTTCATCCAAAGGCGCTGG	DOG. SEQ
700 TCCTACACCAGTGTCACCTGCCCTTCATCCAAAGGCGCTGG	MOUSE. SEQ
700 TCCTACACCAGTGTCACCTGCCCTTCATCCAAAGGCGCTGG	PTSHR. SEQ
700 TCCTACACCAGTGTCACCTGCCCTTCATCCAAAGGCGCTGG	RAT. SEQ
700 TCCTACACCAGTGTCACCTGCCCTTCATCCAAAGGCGCTGG	SHEEP. SEQ
700 TCCTACACCAGTGTCACCTGCCCTTCATCCAAAGGCGCTGG	HTSHR. SEQ
AGCACTCTGAAGAACTGATACCAAGAAACACTTGGACTCT	Majority
740 AGCACTCTGAAGAACTGATACCAAGAAACACTTGGACTCT	CAT. SEQ
740 AGCACTCTGAAGAACTGATACCAAGAAACACTTGGACTCT	COW. SEQ
740 AGCACTCTGAAGAACTGATACCAAGAAACACTTGGACTCT	MOUSE. SEQ
740 AGCACTCTGAAGAACTGATACCAAGAAACACTTGGACTCT	PTSHR. SEQ
740 AGCACTCTGAAGAACTGATACCAAGAAACACTTGGACTCT	RAT. SEQ
740 AGCACTCTGAAGAACTGATACCAAGAAACACTTGGACTCT	SHEEP. SEQ
740 AGCACTCTGAAGAACTGATACCAAGAAACACTTGGACTCT	HTSHR. SEQ
AAAGAACTTCCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACA	Majority
780 AAAGAACTTCCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACA	CAT. SEQ
780 AAAGAACTTCCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACA	COW. SEQ
780 AAAGAACTTCCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACA	MOUSE. SEQ
780 AAAGAACTTCCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACA	PTSHR. SEQ
780 AAAGAACTTCCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACA	RAT. SEQ
780 AAAGAACTTCCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACA	SHEEP. SEQ
780 AAAGAACTTCCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACA	HTSHR. SEQ

FIG. 4

【 図 5 】

KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	Majority
250 KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	HTSHR. PRO
250 KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	PTSHR. PRO
250 KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	BTSHR. PRO
250 KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	CTSHR. PRO
250 KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	DTSHR. PRO
250 KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	MTSHR. PRO
250 KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	RTSHR. PRO
250 KELIARNTWTLKKLPLSLFLHLTRADLSYPSHCCAFNNQ	STSHR. PRO
KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	Majority
290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	HTSHR. PRO
290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	PTSHR. PRO
290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	BTSHR. PRO
290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	CTSHR. PRO
290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	DTSHR. PRO
290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	MTSHR. PRO
290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	RTSHR. PRO
290 KKIRGILESIMCNESIRSLRQRKSVNALNGPFQYEYED	STSHR. PRO
LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	Majority
330 LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	HTSHR. PRO
330 LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	PTSHR. PRO
330 LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	BTSHR. PRO
330 LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	CTSHR. PRO
330 LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	DTSHR. PRO
330 LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	MTSHR. PRO
330 LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	RTSHR. PRO
330 LDGSSAGYKNSKFPQDTHNSHYVVFEEQDEIIGFGQE	STSHR. PRO

FIG. 5

LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	Majority
370 LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	HTSHR. PRO
370 LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	PTSHR. PRO
370 LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	BTSHR. PRO
370 LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	CTSHR. PRO
370 LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	DTSHR. PRO
370 LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	MTSHR. PRO
370 LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	RTSHR. PRO
370 LKNPQETLQAFDSHYDITVCGGSEDMVCTPKSDEFNCE	STSHR. PRO
DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	Majority
410 DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	HTSHR. PRO
410 DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	PTSHR. PRO
410 DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	BTSHR. PRO
410 DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	CTSHR. PRO
410 DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	DTSHR. PRO
410 DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	MTSHR. PRO
410 DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	RTSHR. PRO
410 DIMGYKFLRIVWVFSLLALLGNVFLVILLTSHYKLTVP	STSHR. PRO

【 図 6 】

GGAACTGATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT Majority
 750 GGAATTTGATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT CAT.SEQ
 750 GGAATTTGATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT COW.SEQ
 750 GGAAGCTGATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT DOG.SEQ
 750 AGAACTGATGCAAAAGACACCTCTGACTCTCAAAAGACTC MOUSE.SEQ
 750 GGAAGCTGATGCAAAAGACACCTCTGACTCTCAAAAGACTC PTSHR.SEQ
 750 AGAAGCTGATGCAAAAGACACCTCTGACTCTCAAAAGACTC RAT.SEQ
 750 GGAATTTGATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT SHEEP.SEQ
 750 GGAAGCTGATAGCAAGAAACACTTGGACTCTAAGAAACTT HTSHR.SEQ

CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC Majority
 790 CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC CAT.SEQ
 790 CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC COW.SEQ
 790 CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC DOG.SEQ
 790 CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC MOUSE.SEQ
 790 CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC PTSHR.SEQ
 790 CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC RAT.SEQ
 790 CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC SHEEP.SEQ
 790 CCACTTTCCTTGAGTTTCCTTCACTCACAGGGCTGACC HTSHR.SEQ

TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA Majority
 830 TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA CAT.SEQ
 830 TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA COW.SEQ
 830 TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA DOG.SEQ
 830 TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA MOUSE.SEQ
 830 TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA PTSHR.SEQ
 830 TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA RAT.SEQ
 830 TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA SHEEP.SEQ
 830 TTTCTTATCCAGGCACTGCTGCTGCTTTAAGAAACAGAA HTSHR.SEQ

GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG Majority
 870 GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG CAT.SEQ
 870 GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG COW.SEQ
 870 GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG DOG.SEQ
 870 GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG MOUSE.SEQ
 870 GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG PTSHR.SEQ
 870 GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG RAT.SEQ
 870 GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG SHEEP.SEQ
 870 GAATATCAGAGGAATCCTTGAGCTCTTAAATGTGTAATGAG HTSHR.SEQ

AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG Majority
 910 AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG CAT.SEQ
 910 AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG COW.SEQ
 910 AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG DOG.SEQ
 910 AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG MOUSE.SEQ
 910 AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG PTSHR.SEQ
 910 AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG RAT.SEQ
 910 AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG SHEEP.SEQ
 910 AGCAATATTGGAGGCTGCTGCTCAGAGAAATCTGTGAATG HTSHR.SEQ

FIG. 6

【 図 7 】

SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV Majority
 750 SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV CAT.SEQ
 750 SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV COW.SEQ
 750 SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV DOG.SEQ
 750 SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV MOUSE.SEQ
 750 SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV PTSHR.SEQ
 750 SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV RAT.SEQ
 750 SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV SHEEP.SEQ
 750 SHYVVFEEQDEIIIGFQGLKNFQETLQAFDSHYDVTV HTSHR.SEQ

CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL Majority
 790 CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL CAT.SEQ
 790 CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL COW.SEQ
 790 CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL DOG.SEQ
 790 CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL MOUSE.SEQ
 790 CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL PTSHR.SEQ
 790 CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL RAT.SEQ
 790 CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL SHEEP.SEQ
 790 CGSSEDMVCTFKSDEFNFCEDINGYKFLRIVVWVSLAL HTSHR.SEQ

LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL Majority
 830 LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL CAT.SEQ
 830 LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL COW.SEQ
 830 LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL DOG.SEQ
 830 LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL MOUSE.SEQ
 830 LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL PTSHR.SEQ
 830 LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL RAT.SEQ
 830 LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL SHEEP.SEQ
 830 LGNVFVLVILLTSHYKLTVPFLMCLNLAFADECMGVLILL HTSHR.SEQ

IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF Majority
 870 IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF CAT.SEQ
 870 IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF COW.SEQ
 870 IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF DOG.SEQ
 870 IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF MOUSE.SEQ
 870 IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF PTSHR.SEQ
 870 IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF RAT.SEQ
 870 IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF SHEEP.SEQ
 870 IASVDLYTHSEYNNHAIQWQFGPCNTAGFF HTSHR.SEQ

FIG. 7

【 図 6 - 1 】

CTTTGAATGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATCT Majority
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATCT CAT.SEQ
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATNNCT COW.SEQ
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATCT DOG.SEQ
 950 TCTTGAGGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATCT MOUSE.SEQ
 950 CTTGAATGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATCT PTSHR.SEQ
 950 TCTTGAGGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATCT RAT.SEQ
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATCT SHEEP.SEQ
 950 CTTTGAATGGTCCCTTCCAGGAAATATGAAGAGATCT HTSHR.SEQ

GGGTGACAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC Majority
 990 AGGTGACAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC CAT.SEQ
 990 GGGTATGAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC COW.SEQ
 990 GGGTATGAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC DOG.SEQ
 990 GGGTATGAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC MOUSE.SEQ
 990 GGGTATGAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC PTSHR.SEQ
 990 GGGTATGAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC RAT.SEQ
 990 GGGTATGAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC SHEEP.SEQ
 990 GGGTATGAGCAGTGTGGGTACAGGAAATCCAAAGTTC HTSHR.SEQ

CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG Majority
 1030 CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG CAT.SEQ
 1030 CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG COW.SEQ
 1030 CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG DOG.SEQ
 1030 CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG MOUSE.SEQ
 1030 CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG PTSHR.SEQ
 1030 CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG RAT.SEQ
 1030 CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG SHEEP.SEQ
 1030 CAGGATACCCATAGCAACTCTCATTATTATGCTCTCTTTG HTSHR.SEQ

AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG Majority
 1070 AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG CAT.SEQ
 1070 AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG COW.SEQ
 1070 AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG DOG.SEQ
 1070 AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG MOUSE.SEQ
 1070 AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG PTSHR.SEQ
 1070 AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG RAT.SEQ
 1070 AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG SHEEP.SEQ
 1070 AAGAACAAGAGATGAGATCATTGGTTTTGG HTSHR.SEQ

FIG. 6CONT'D

【 図 8 】

GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC Majority
 700 GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC CAT.SEQ
 700 GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC COW.SEQ
 700 GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC DOG.SEQ
 700 GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC MOUSE.SEQ
 700 GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC PTSHR.SEQ
 700 GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC RAT.SEQ
 700 GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC SHEEP.SEQ
 700 GCCAGAGCTCAAAAACCCCAAGAGAGACCCCTCAGGC HTSHR.SEQ

CTTTGACAGCATTATGACTACACCGTGTGTGGGGCAGT Majority
 740 CTTTGAAGCATTATGACTACACTGTGTGTGGGGCAGT CAT.SEQ
 740 CTTTGAAGCATTATGACTACACTGTGTGTGGGGCAGT COW.SEQ
 740 CTTTGAAGCATTATGACTACACTGTGTGTGGGGCAGT DOG.SEQ
 740 CTTTGAAGCATTATGACTACACTGTGTGTGGGGCAGT MOUSE.SEQ
 740 CTTTGAAGCATTATGACTACACTGTGTGTGGGGCAGT PTSHR.SEQ
 740 CTTTGAAGCATTATGACTACACTGTGTGTGGGGCAGT RAT.SEQ
 740 CTTTGAAGCATTATGACTACACTGTGTGTGGGGCAGT SHEEP.SEQ
 740 CTTTGAAGCATTATGACTACACTGTGTGTGGGGCAGT HTSHR.SEQ

GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC Majority
 780 GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC CAT.SEQ
 780 GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC COW.SEQ
 780 GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC DOG.SEQ
 780 GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC MOUSE.SEQ
 780 GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC PTSHR.SEQ
 780 GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC RAT.SEQ
 780 GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC SHEEP.SEQ
 780 GAGGACATGGTGTGTACCCCAAGTCAGATGAGTTCAAC HTSHR.SEQ

CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT Majority
 820 CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT CAT.SEQ
 820 CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT COW.SEQ
 820 CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT DOG.SEQ
 820 CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT MOUSE.SEQ
 820 CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT PTSHR.SEQ
 820 CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT RAT.SEQ
 820 CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT SHEEP.SEQ
 820 CCTGTGAGGACATATGGGCTACAGTTCTCTGAGAATGOT HTSHR.SEQ

GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC Majority
 860 GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC CAT.SEQ
 860 GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC COW.SEQ
 860 GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC DOG.SEQ
 860 GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC MOUSE.SEQ
 860 GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC PTSHR.SEQ
 860 GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC RAT.SEQ
 860 GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC SHEEP.SEQ
 860 GGTGTGGTTTTGAGTCTGCTGGCTCTCTGGGCAATGTC HTSHR.SEQ

FIG. 8

【 図 9 】

4D7 - HC

DVQLKHSGLPELVKPGASMKISCKASGYSTGYTHNWVKSHGKLEWIGL
INFYTGSTNYNQRFKQKAKLTVDKSSSTAFMELLSTSEDSAVYYCARDG
NLDVWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLCGLVKGYFPE
PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVFSSWPSSETVTCNVA
HPASKTKVD

FIG. 9

【 図 1 1 】

4D7 - LC

SIVMSQSPASLAVSLGQRATISCRASETVDNVGFSEHWFQQIPGQPPKL
LIYAASNQSGVVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMFYCQSQSEVPY
TEGGGTLKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV
KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTITKDEYERHNSYTCEA
THKTSTSPIVKSFNRNEC

FIG. 11

【 図 1 0 】

4D7 - HC

DVQLKHSGLPELVKPGASMKISCKASGYSTGYTHNWVKSHGKLEWIGL 50
PCR primer CDR I
INFYTGSTNYNQRFKQKAKLTVDKSSSTAFMELLSTSEDSAVYYCARDG 100
CDR II CDR III
NLDVWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLCGLVKGYFPE 150
constant region
PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVFSSWPSSETVTCNVA 200
HPASKTKVD 209
PCR primer

FIG. 10

【 図 1 2 】

4D7 - LC

SIVMSQSPASLAVSLGQRATISCRASETVDNVGFSEHWFQQIPGQPPKL 50
PCR primer CDR I
LIYAASNQSGVVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMFYCQSQSEVPY 100
CDR II CDR III
TEGGGTLKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region
KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTITKDEYERHNSYTCEA 200
THKTSTSPIVKSFNRNEC 218
PCR primer

FIG. 12

【 図 1 3 】

16E5 - HC

DVQLVQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSTGYTHNWVKSHGKLEWIGY
IDPYNGATSYNQKFEDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRW
DWDPEYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTGSSSVTLGCLVK
GYFPEFVTLTWNSGSLSSGVHTSPAFLQSDLYTLSSSVTVSSWPSQSI
TCNVAHPASKTKVD

FIG. 13

【 図 1 4 】

16E5 - HC

DVQLVQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSTGYTHNWVKSHGKLEWIGY 50
PCR primer CDR I
IDPYNGATSYNQKFEDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRW 100
CDR II CDR III
DWDPEYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTGSSSVTLGCLVK 150
constant region
GYFPEFVTLTWNSGSLSSGVHTSPAFLQSDLYTLSSSVTVSSWPSQSI 200
TCNVAHPASKTKVD 214
PCR primer

FIG. 14

【 図 1 6 】

16E5 - LC

DILLTQSPAILSVSPGERVFSFCRASQISCTSTHMYQORTNGSPRLLIY 50
PCR primer CDR I
ASESISGIFSRFSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQSNRWPLTFGA 100
CDR II CDR III
GTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI 150
constant region
DGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTITKDEYERHNSYTCEATHKT 200
STSPIVKSFNRNEC 214
PCR primer

FIG. 16

【 図 1 5 】

16E5 - LC

DILLTQSPAILSVSPGERVFSFCRASQISCTSTHMYQORTNGSPRLLIY
ASESISGIFSRFSGSGSGTDFTLTINSVESRDIDYYCQSNRWPLTFGA
GTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI
DGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTITKDEYERHNSYTCEATHKT
STSPIVKSFNRNEC

FIG. 15

【 図 1 7 】

17D2 - HC

DVQIQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSTAYNNHWVKQTHGKLEWIGY
IDPYSGATSYHQKFKGKATLTVDKSSSTAYMRLNSLTSEDSAVYYCARRW
DWDPEYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTGSSSVTLGCLVK
GYFPEFVTLTWNSGSLSSGVHTFPALLQSGLYTHSSSVTVSSAWPSQTV
TCSVAHPASNTTVD

FIG. 17

【 図 18 】

17D2 - HC

DVQIQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSPFAYNMEHWKQTHGKSLIEWIQY 50
PCR primer CDR I

TDPEYSGATSYHQRFKQKATLTVDKSSSTAYMRLNSLTSEDSAVYYCARRW 100
CDR II

DWDPYANDYVWGQGTSTVTVSSAKTTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVK 150
CDR III constant region

GYFPESVTVTVNWSGLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSAWPFSQTV 200

TCSVAHPASNTVD 214
PCR primer

FIG. 18

【 図 19 】

17D2 - LC

SVEMSQSPAILSVSPGERISFSCRASQSIGTSHHWYQORTNGSPRLLIK
ASASISGTPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQGSNHWPLTFGA
GTKLELKRADAAPTIVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI
DGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSITYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKT
STSPIVKSFNRNEC

FIG. 19

【 図 20 】

17D2 - LC

SVEMSQSPAILSVSPGERISFSCRASQSIGTSHHWYQORTNGSPRLLIK 50
PCR primer CDR I

ASASISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQGSNHWPLTFGA 100
CDR II CDR III

GTKLELKRADAAPTIVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI 150
constant region

DGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSITYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKT 200

STSPIVKSFNRNEC 214
PCR primer

FIG. 20

【 図 21 】

14D3 - HC

DVQMQQPGPELVKPGASLKMCKASGYSPFTGYNMHWKQSHGKSLIEWIG
IDPYSGATSYNOKFEGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRW
DWDPYANDYWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTSGSSVTLGCLVK
GYFPFVTLTVNWSGLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSI
TCNVAHPASNTKVD

FIG. 21

【 図 22 】

14D3 - HC

DVQMQQPGPELVKPGASLKMCKASGYSPFTGYNMHWKQSHGKSLIEWIQY 50
PCR primer CDR I

TDPEYSGATSYNOKFEGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRW 100
CDR II

DWDPEYANDYVWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTSGSSVTLGCLVK 150
CDR III constant region

GYFPFVTLTVNWSGLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSI 200

TCNVAHPASNTKVD 214
PCR primer

FIG. 22

【 図 24 】

14D3 - LC

NILMTQSPAILSVSPGERVSVFACRASQICTSTSHHWYQORTNGSPRLLIK 50
PCR primer CDR I

ASESTSGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQTNRWPLTFGA 100
CDR II CDR III

GTKLELKRADAAPTIVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI 150
constant region

DGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSITYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKT 200

STSPIVKSFNRNEC 214
PCR primer

FIG. 24

【 図 23 】

14D3 - LC

NILMTQSPAILSVSPGERVSVFACRASQSIGTSHHWYQORTNGSPRLLIK
ASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQTNRWPLTFGA
GTKLELKRADAAPTIVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI
DGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSITYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKT
STSPIVKSFNRNEC

FIG. 23

【 図 25 】

4D7 - HC

gacgtccagctgaagcactcaggacctgagctgggtgaagcctggagcttc
aatgaagatatcctgtgaaggtctctggttactcatcactggctacacca
tgaactgggtgaagcagagccatggaagaacccctgagctggatggactt
atgaatccttactctgggtggtactaactacaacccaagttcaagggtcaa
ggccaatcaactctgagacaagctacccagcacaagccttcaaggagctcc
tcagctctgacactctgagacactctgaagctctattactgtgcaagagatggt
aaccttgactactggggccaagccaacactctcacagctctcctcagccaa
aacgacacccccatctgtctatccactggccccctggatctgctgccaaa
ctaactccatggtgacccctgggtgctgctgggtcaagggtcatttccctgag
ccagtgacagtgacctggaaactctggatccctgtccagcgggtgtgcacac
cttccacagctgctcctgagctctgacctctacactctgagcagctcagtg
ctgtccctccagcactggccagcgagacccgtcacctgcacacgttgcc
caccagccagcaagacacaggtcgac

FIG. 25

【 図 26 】

4D7 - HC

gacgtccagctgaagcaactcaggacctgagctggggaagcctggagcttc 50
PCR primer
aatgaagatactctgtaaggctctgggtactcattcactggtacaccc 100
CDR I
tggaactgggtgaagcagagccatggaagaaccttgagtggttggacct 150
attaatccttacactgggtggtactaachacaaacaggaagtcaaggc 200
CDR II
ggccaaattaactgtagacaagtoatccagcacagccttcattgagctcc 250
tcagtctgacatctgaggactctgcagtctattactgtgcaagatgatgt 300
CDR III
aaccttgactagtggggccaaggcaccactotacagctctcctcagccaa 350
aacgacacccccatctgtctatccactggccctggatctgtgcacaaa 400
constant region
ctaactccatgggtgacctgggatgctgtgtaagggtatttccctgag 450
ccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcgggtgtgcacac 500
cttccacagctgtcctgcagctctgacctctacactctgagcagctcagtg 550
ctgtccctccagcacctggcccagcgagaccgtcacctgcaacgttgcc 600
caccacagccagcaagaccaaggtcgac 627
PCR primer

FIG. 26

【 図 27 】

4D7 - LC

agcattgtgatgtcacagtcgccagctcttttggctgtgtctctaggcca
gagggccaccatctcctgcagagccagcgaaactgttgataattatggct
ttagttttatgcactggttccaacagataccgggacagccccaactc
ctcatctatgtctcatccaaccaaggatccgggtccctgccaggtttag
tggcagtggtctgggacagacttcagcctcaacatcoactcctatggagg
aggatgatactgcaatgtatttctgtcagcaaaagtaaggaggttcgtac
acgttcggaggggggccaagctggaataaaaacgggctgagtgctgcacc
aactgtatccatcttcccaacctccagtgagcagtgtaaacctcggagggtg
cctcagtcgtgtgtctcttgaaacactctctaccccaagaacatcactgtc
aagtgaagatlgatggcagtgaaagcaaaatggcgctcctgaacagttg
gactgatcaggacagcaaaagcagacactacagcatgagcagcaccctca
cgttgaccaaggacagatgtagaacacataacagctatacctgtgaggcc
actcacaagacatcaacttcccaattgtcaagagcttcaacaggaatga
gtgt

FIG. 27

【 図 28 】

4D7 - LC

agcattgtgatgtcacagtcgccagctcttttggctgtgtctctaggcca 50
PCR primer
gagggccaccatctcctgcagggcagcgaaactgttgataattatggct 100
CDR I
ttagttttatggcactgggtccaacagataccgggacagccccaactc 150
ctcatctatgctgactccaaacaggatccgggtccctgccaggtttag 200
CDR II
tggcagtggtctgggacagacttcagcctcaacatcoactcctatggagg 250
aggatgatactgcaatgtatttctgtcagcaaaagtaaggaggttcagtac 300
CDR III
acgttcggaggggggccaagctggaataaaaacgggctgatgctgcacc 350
constant region
aaactgtatccatcttcccaacctccagtgagcagtgtaacatctggagtg 400
cctcagtcgtgtgtctcttgaaacacttctaccccaagacataaagtgc 450
aagtgaagattgatggcagtgaaagcaaaaatggcgtctgaaacagttg 500
gactgatcaggacagcaaaagcagcacctacagcatgagcagcaccctca 550
cgttgaccaaggacagtagtaaacgacataaacagctatacctgtgaggcc 600
actcacaagacatcaacttcccaattgtcaagacgttcaacagggaatga 650
PCR primer
gtgt 654

FIG. 28

【 図 29 】

16B5 - HC

gacgtccagttggtgcaactctggacctgagctgggtgaagcctggagcttc
agtgaagatgtcctgcaggctctcgtgtactcattcactggctacaaca
tgcaactgggtgaagcagagccatggaaagagccttgagtggtatgggtat
attgatccttacaatgggtgctactagctacacacagaattcgaggacaa
ggccacattgactgtagacaaatcttccagcacagcctacatgcagctca
acagcctgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagaagatgg
gactgggaccccttatgctatggactactgggtcaaggaaacctcagtcac
cgtctcctcagccaaaacacagcccatcggtctatccactggcccttg
tgtgtggagatacaagtggtcctcctgggtgactctaggatgctggtaag
ggttatttccctgagccagtgacctgacctggaaactctggatccctgtc
cagtggtgtgcaacccctccagctgctcctgcaactgtgactctcaaccc
tcagcagctcagtgactgtaactcagacacactggccagccagtcacatc
acctgcaatgtggccaccggccagcaagaccaaggtcgac

FIG. 29

【 図 30 】

16E5 - HC

gacgtccagttggtgcaatctggacctgagctggtgaagcctggagcttc 50
PCR primer

agtgaagatgtcctgcaaggcttctggttactcattcactggtacacac 100
CDR I

tgcactgggtgaagcagagccatggaagagccttgagtggttgggtat 150

attgatccttacaatggtgctactagctacaacacagaattcgaggacaa 200
CDR II

ggccacattgactgtagacaaattctccagcacagcctacatgcagctca 250

acagcctgacatctgaggactctgcagctctattactgtgcaagctgagatcg 300
CDR III

gactgggaccccttatgctatggactagctgggtcaaggaaacctcagtcac 350

cgtctcctcagccaaaacacagcccatcoggtctatccactggccctcg 400
constant region

tgtgtggagatacaagtggtcctcctgggtgactctaggtgacctgggtcaag 450

ggtattttccctgagccagtgaccttgacctggaactctggatccctgtc 500

cagtggtgtgcacacctccacagctgtcctgcagctgtgacctctacaccc 550

tcagcagctcagtgactgttaacctcgagacacctggcccagccagtcctac 600

acctgcaatgtggccaccccgccagcaagaccaaaggtcgac 642
PCR primer

FIG. 30

【 図 31 】

16E5 - LC

gacatcttctgactcagttccagccatcctgtctgtgagtcaggaga 50
aagagtcaagttctcctgcaggccagtcagagcattggcacaagcatac
actggtatcagcaagacaaatggttctccaggtcttccataaagatc
gctctgtgagtcctcctgggtatcttctaggttttagtgccagtggtac
agggacagattttactcttaccatcaacagtggtggagtgaagatattg
cagattattactgtcaacaaagtaaatagggtggccgctcaggttggagct
gggacaaagctggagctgaaacgggctgatgctgcacacactgtatccat
ctccacacatccagtgagtgagttacatctggaggtgctcagtcagtcgt
gctcttgaacaaactctaccccaagacataatgtcaagtgggaagatt
gatggcagtgacgacaaaatggcctcctgaacagttggactgtacagga
cagcaagacagcacctacagcatgagcagcaccctcagcttgaccaag
acagagtatgaacgacataacagctatacctgtgaggccactcacaagaca
tcaacttcccccattgtcaagagcttcaacagggaatgagtg

FIG. 31

【 図 32 】

16E5 - LC

gacatcttctgactcagttccagccatcctgtctgtgagtcaggaga 50
PCR primer

aagagtcaagttctcctgcaggccagtcagagcattggcacaagcatac 100
CDR I

actgggtatcagcaagacaaatggttctccaggtcttctcataaagctat 150

gctctgagtcctcctgggtatcttctaggttttagtgccagtggtac 200
CDR II

agggacagattttactcttaccatcaacagtggtggagctcgaagatattg 250

cagattattactgtcaacaaagtaataggtggcctgacgttctggagct 300
CDR III

gggacaaagctggagctgaaacgggctgatgctgcacaaactgtatccat 350
constant region

cttccacacatccagtgagcagttacatctggaggtgctcagtcgtgt 400

gcttcttgaacaaactctaccccaagacataatgtcaagtggaagatt 450

gatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaacagttggactgatcagga 500

cagcaagacagcacctacagcatgagcagcaccctcagcttgaccaag 550

acagagtatgaacgacataacagctatacctgtgaggccactcacaagaca 600

tcaacttcccccattgtcaagagcttcaacagggaatgagtgat 642
PCR primer

FIG. 32

【 図 33 】

17D2 - HC

gacgtccagatccagcagttctggcctgagctggtgaagcctggagcttc 50
agtgaagatgtcctgcaaggcttctggttactcattcactgcttacaaca
tgcaactgggtgaagcagacccatggaagagccttgagtggttggttat
attgatccttacagtggtgctactagctacacacagaaatccaaggga
ggccacattgactgttgacaaatcttccagcacaagccttaccatggcctca
acagcctgacatctgaggactctgcaagctcttactgtgcaagagatgg
gaactgggaccccttatgctatggactactgggtgcaagacacactgga
cgtctcctcagcacaacacaccccccagctctatccactggcccttg
gggtggagatacaactggttccctcgtgaactcgggtgctcgtggaag
ggctacttccctgagtcagtgactgtgacttggaactctggactcctgtc
cagcagtggtgcacaccttccagctctcctgagctcctgactctacacta
tgagcagctcagtgactgtccctccagcgcctggccagtcagacgctc
acctgcagcgttgctcaccggccagcacaacacacaggtgac

FIG. 33

【 図 3 4 】

17D2 - HC

gacgtccagatccagcagctctgggcctgagctggtagcctggagcttc 50
PCR primer
agtgaagatgtctctgcaagcctctctggttactcattcaactgctcacaaca 100
CDR I
tgccactgggtgaagcagaccatggaaagacgcttgagtggttggatcat 150
attgatccttacagtggtgctactagctacaccagaatttcagggtc 200
CDR II
ggccacattgactgttgacaaatcttcacgacacgctacatgcgctca 250
acagcctgacatctgaggactctgagctctattactgtgcaagagagatgg 300
gactggggcccttatgctatggactagctgggtcaaggaaacctcagtcac 350
CDR III
cgtctctcagcccaaaacaacccccctcagctctatccactggccctg 400
constant region
ggtgtggagatacaactgggttctcctcgtgactctgggagctgctggtaag 450
ggctacttccctgagtgagtgactgtgacttggaaactctggatccctgtc 500
cagcagtgtagcaaccttcccagctctcctcgtgagtgactctacacta 550
tgagcagctcagtgactgtccctcctcagcgctggccaaagtcagacgctc 600
acctgacgctgtgctcaccggggccagcaacaccacgggtcgac 642
PCR primer

FIG. 34

【 図 3 5 】

17D2 - LC

agcgttgagatgtcacagtcgcccagccatcctgtctgtgagtcaggaga
aagaatcagtttctcctgcaggccagtcagagcattggcacaagcatac
actggtatcagcaagaacaatgggtctccaggcttctcatttaagtat
gcttctgcgtctatctctgggacccctccaggttttagtgagtgagatc
agggacagattttactcttagcatcaacagtggtggagctggaagatattg
cagattattactgtcaacaagtaatagctggccgctcagcttgggtgct
gggaccaagctggagctgaaacgggctgagtgctgaccaactgtatccat
cttcccacatccagtgagcagtttaacatctggagtgctcagtggtgt
gcttcttgaacaactctaccccgaagacatcaatgtcaagtggaagatt
gatggcagtgaaacgcaaaatggcgctcagcagtggtgagtgatcagga
cagcaaaagcagcaacctacagatgagcagcaacctcagcttgaccagg
acgagatgaaacacataaacagctatacctgtgaggccactcaacagaca
tcaacttcaaccattgtcaagagcttcaacagggaatgagtg

FIG. 35

【 図 3 6 】

17D2 - LC

agcgttgagatgtcacagtcgcccagccatcctgtctgtgagtcaggaga 50
PCR primer
aagaatcagtttctcctgcagggcagtcacagcattggcacaagcatac 100
CDR I
actggtatcagcaagaacaatgggttctccagcctctcatttaagctat 150
gcttcagctctatcctcagggatccctccaggttttagtgagtgagtc 200
CDR II
aggacagatcttactcttagcatcaacagtgtagtgatgaagatattg 250
cagattattactgtcagcaaatatagctgcccgtctcagcttccggtgct 300
CDR III
gggaccaagctggagctgaaacggggtgagtgctgacccaactgtatccat 350
constant region
cttcccacatccagtgagcagtttaacatctggagtgctcagtgctgt 400
gcttcttgaacaactctaccccgaagacatcaatgtcaagtggaagatt 450
gatggcagtgaaacgcaaaatggcgctcctgaacagtgtagtgatcagga 500
cagcaaaagcagcaacctacagcatgagcagcaacctcagcttgaccaagg 550
acgagtatgaacgacataaacagctatacctgtgaggccactcaacagaca 600
tcaacttcaaccattgtcaagagcttcaacagggaatgagtg 642
PCR primer

FIG. 36

【 図 3 7 】

14D3 - HC

gacgtccagatgcagcagcctgggcctgagctggtagaagcctggagcttc
actaaagatgtcctgcaggctctgtgttactcattcactggctacaaca
tgactgggtgaagcagagccatggaaagccttgagtgagtgagat
attgatccttacagtggtgctactagctacaaccagaatttcaggggaa
ggccacattgactgtgacaaatcttccagcagcagctacatgcagctca
acagcctgacatctgaggactgtgagctcattactgtgcaagaagatgg
gactgggaccccttatgctatggactactgggtcagggaacctcagtcac
cgtctcctcagccaaaacaacagcccatcgggtctatccactggccctg
tgtgtgagatacaagtggtcctcctcgtgactctaggatgctgtgcaag
gggtatttccctgagccagtagcctgacctggaactctgagctcctgtc
cagtggtgtgacacacctccagctgtcctgagctctgactctacaccc
tcagcagctcagtgactgtacacctgagcagcctggccagcagctccatc
acctgcaatgtggccaccagccagcagcaacacagggtcgac

FIG. 37

【 図 38 】

14D3 - HC

gacgtccagatgcagcagcctggcctgagctggtgaagcctggagcttc 50
PCR primer
actaaagatgtcctgcaaggtctctggttactcattcaactgctcacaaca 100
CDR I
ctgacacgtgggtgaagcagagccatggaagagccttgagtggttggaact 150
cttgatccttaccagtggtctcactagctacaaacagaaattcgagggc 200
CDR II
ggccacattgactgtagacaaatcttcagcagcagcctacatgcagctca 250
acagcctgacatctgaggactctgcagctcattactgtgcaagaagatagc 300
CDR III
gaatgggtgaccccttatgtgatggaactatgggggtcaaggaaacctcagtcac 350
cgtctcctcagccaaaacaagcagcccatcggtctatccactggccctg 400
constant
tgtgtggagatacaagtggctcctcggtgactctaggatgacctgggcaag 450
ggttatttccctgagccagtgacctgacctggaactctggatccctgtc 500
cagtggtgtgcaacacctccacgctgctcagcagctgacctctacaccc 550
tcagcagctcagtgactgtaacctcgagcaccctggccagcagtcacac 600
acctgcaatgtggccaccagcagcagcaacacgaagtgagc 642
PCR primer

FIG. 38

【 図 39 】

14D3 - LC

aacattctgatgacacagctccagccatcttgtctgtgagtcaggaga
aagagtcagtttgcctgcaggccagtcagagcattggcacaagcatac
actggtatcagcaagaacaaatggttctccaaggtcttcataaagatc
gcttctgagctctatctctggatcccttccaggtttagtgccagtgatc
agggacagattttactctttagcatcaacagtggtgagctctgaagatattg
cagattattactgtcaacaaactaataggtggcagctcagctcagtgct
gggacccaagctggagctgaaacggctgagctgctgacccaactgtatccat
cttccaccaatccagtgagcagttaacatctggaggtgacctcagtgctgt
gcttcttgacaactcttaccccaagacatcaatgtcaagtggaagattg
gatggcagtgacgacaaaatggcgtcctgaaacagtgagctgacagga
cagcaagacagcagcctacagcatgagcagcaccctcagcttgaccaagg
acgagtgatgaacgacataacagctatacctgtgagggccactcacaagaca
tcaacttccaccattgtcaagagcttcaacaggaatgagtggt

FIG. 39

【 図 40 】

14D3 - LC

aacattctgatgacacagctccagccatcttgtctgtgagtcaggaga 50
PCR primer
aagagtcagtttgcctgcaggcagctcagcagcattggcaacagcatac 100
CDR I
agcgggtatcagcaagaacaaatggttctccaaggtcttcataaagcag 150
ccttcggaactctatctctggatcccttccaggttttagtgccagtggtc 200
CDR II
agggacagattttactcttagcatcaacagtggtgagctggaagatattg 250
cagattattactgtcaacaaactctcaggggacgctcagcttctgggtgt 300
CDR III
gggaccaaagctggagctgaaacgggctgatgctgcaccaactgtatccat 350
constant region
cttccaccaatccagtgagcagttaacatctggaggtgcctcagtggt 400
gcttcttgacaactcttaccccaagacatcaatgtcaagtggaagatt 450
gatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaaacagtggtgactgatcagga 500
cagcaaaagacagcagcctacagcatgagcagcaccctcagcttgaccaagg 550
acgagtgatgaacgacataacagctatacctgtgagggccactcacaagaca 600
tcaacttccaccattgtcaagagcttcaacaggaatgagtggt 642
PCR primer

FIG. 40

【 図 41 】

3B3 - HC

DVQLQQPGAEELVKPGASVKLSCTTSGVNIKDTYMHWMKQRPQGLEWIGR
IDPANGNTKYDKPRGKATITADTSSNTVYVQLRSLTSEDITAVYYCAYDG
YWGQGTLLVTSAAKTTTPPSVYPLAPGSAQNTSMVTLGLCLVKGYFPEPV
VTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVFSSSTWPSSTVTCNVAHPA
SSTKVD

FIG. 41

【 図 42 】

3B3 - HC

DVQLQQPGAEELVKPGASVKLSCTTSGVNIKDTYMHWMKQRPQGLEWIGR 50
PCR primer CDR I
IDPANGNTKYDKPRGKATITADTSSNTVYVQLRSLTSEDITAVYYCAYDG 100
CDR II CDR III
YWGQGTLLVTSAAKTTTPPSVYPLAPGSAQNTSMVTLGLCLVKGYFPEPV 150
constant region
VTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVFSSSTWPSSTVTCNVAHPA200
PCR primer
SSTKVD 206

FIG. 42

【 図 43 】

3B3 - LC

NIVMTQTPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFMHWYQQKPGQSPRL
LITRANLSSGTIPKRFSSGSRTDFTLTTPVPEADNATYYCQSSHKDPL
TFGRGTLKLEIKRADAAPTVSIFFPSSRQLTSGGASVVCFLNNFYKDLNV
KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQSKDSIYSMSSTLTLTLDKDEYERHNSYTCEA
THKTSSTPIVKSFKANEK

FIG. 43

【 図 4 4 】

3B3 - LC

DIIVMTQTPASLAVSLGQRATISCRASQSVVDYNGISYMHWFQKPGQPPKL 50
PCR primer CDR I

LIIVASNLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEADDDVATYYCQSSNDRPF 100
CDR II CDR III

IFPGAGTKLEIKRADAAPTVSIFFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEA 200

THKTSTSPIVKSFNKNEC 218
PCR primer

FIG. 44

【 図 4 5 】

3C7 - HC

DIVLKHSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTSYTMHWKQSHGNLDWIC 50
PCR primer

LIYAASNLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDAAATYYCQSSNDRPF 100
CDR II CDR III

IFPGAGTKLEIKRADAAPTVSIFFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEA 200

THKTSTSPIVKSFNKNEC 218
PCR primer

FIG. 45

【 図 4 6 】

3C7 - HC

DIVLKHSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTSYTMHWKQSHGNLDWIC 50
PCR primer CDR I

LIYAASNLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDAAATYYCQSSNDRPF 100
CDR II CDR III

IFPGAGTKLEIKRADAAPTVSIFFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEA 200

THKTSTSPIVKSFNKNEC 218
PCR primer

FIG. 46

【 図 4 7 】

3C7 - LC

DIVLKHSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTSYTMHWKQSHGNLDWIC 50
PCR primer

LIYAASNLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDAAATYYCQSSNDRPF 100
CDR II CDR III

IFPGAGTKLEIKRADAAPTVSIFFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEA 200

THKTSTSPIVKSFNKNEC 218
PCR primer

FIG. 47

【 図 4 8 】

3C7 - LC

DIVLKHSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTSYTMHWKQSHGNLDWIC 50
PCR primer CDR I

LIYAASNLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDAAATYYCQSSNDRPF 100
CDR II CDR III

IFPGAGTKLEIKRADAAPTVSIFFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEA 200

THKTSTSPIVKSFNKNEC 218
PCR primer

FIG. 48

【 図 5 0 】

2B4 - HC

DIVLKHSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTSYTMHWKQSHGNLDWIC 50
PCR primer CDR I

LIYAASNLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDAAATYYCQSSNDRPF 100
CDR II CDR III

IFPGAGTKLEIKRADAAPTVSIFFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEA 200

THKTSTSPIVKSFNKNEC 218
PCR primer

FIG. 50

【 図 4 9 】

2B4 - HC

DIVLKHSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTSYTMHWKQSHGNLDWIC 50
PCR primer

LIYAASNLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDAAATYYCQSSNDRPF 100
CDR II CDR III

IFPGAGTKLEIKRADAAPTVSIFFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEA 200

THKTSTSPIVKSFNKNEC 218
PCR primer

FIG. 49

【 図 5 1 】

2B4 - LC

DIVLKHSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTSYTMHWKQSHGNLDWIC 50
PCR primer

LIYAASNLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDAAATYYCQSSNDRPF 100
CDR II CDR III

IFPGAGTKLEIKRADAAPTVSIFFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV 150
constant region

KWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEA 200

THKTSTSPIVKSFNKNEC 218
PCR primer

FIG. 51

【 図 5 2 】

2B4 - LC

DIVMTOSPLSLPLVSLGDQASISCTSSNLYVHRNGVYLHWYLQKFGQSPK 50
PCR primer CDR I

LLIYKISNRFSGVPIRFRSGSGSDTFTLKISNVRADLGVTFCSSGTHVA 100
CDR II CDR III

ETFGGGTKLEIKRADAAPTVISIFPPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPEDIN 150
constant region

VXWKIDGSEKQNGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTLTLDKDEYERHNSITCE 200

ATHKTSTSPIVKSPNRNEC 219
PCR primer

FIG. 52

【 図 5 3 】

3B3 - HC

gaagtcacagctccagcagcctggagcagagcttgtgaagccagggggcctc
agtcacagttgtcctgcacacactctctggcgtcaacattaaagcaacctata
tgcactggatgaagcagagcctgaacacagggcctggagtgattggaagg
attgatcctgcgaatggtaataactaaatgacccgaaattccggggcaa
ggccactataacagcagacacatcctccaacacgggtctacgtgcaactca
gaagcctgacatctgaggacactgcctctctattactgtgcoctatgatgg
tactggggccaagggaactctggtcaactgtctctgcagccaaaacgacacc
cccatctgtctatccactggccctggatctgtgcccacaaactaaactcca
tgggtgacccctggatgctgtgcaagggctatttccctggcagtgaca
gtgacctggacactctggatcctgtgcaagcgtgtgcaacacttccagc
tgtcctgcagctgcactctaacactctgagcagctcagtgactgtccct
ccagcaactggccagcagacogtcaactgcacgtgtgccaccggcc
agcagcaccacaggtcgac

FIG. 53

【 図 5 5 】

3B3 - LC

aacatttgtgatgacccaaactccagcctcttttgctgtgtctctagggca
gagggccaccatattcctgcagagccagtgaaagtgttgatagttatggca
ataattttatgactggtaccagcagaacaggacagtcacccagactc
ctcatctatcgtgcatccaacctagaactctgggatccctgccaagttcag
tggcagtggtctaggacagacttcaacctcaccactaatcctgtggagg
ctgatgatgttgcaacctattactgtcagcaaaagtataaggatccgctc
acgttcgggtgctgggacccaagctggagctgaaacgggtgatgtgcaac
aactgatccatttcccaacctcaagtgagcagtttaacatctggaggtg
cctcagctgtgtgtctcttgaacaaactctaccccaagaacatcaatgtc
aagtggaaagatttgagcagtgacgacaaaatggcgtcctgaacagttg
gactgatcaggacagcagaagacagcaactacagcatgagcagcacctca
cgttgaccaggaacaggtatgaacacataacagctatacctgtgaggcc
actcacaagacatcaacttcaaccttgtcaagagcttcaaggaaacatga
gtgt

FIG. 55

【 図 5 4 】

3B3 - HC

gaagtcacagctccagcagcctggagcagagcttgtgaagccagggggcctc 50
PCR primer

agtcacagttgtcctgcacacactctctggcgtcaacattaaagcaacctata 100
CDR I

ETFGGGTKLEIKRADAAPTVISIFPPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPEDIN 150
constant region

VXWKIDGSEKQNGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTLTLDKDEYERHNSITCE 200
CDR II

gagcactataacagcagacacatcctccaacacgggtctacgtgcaactca 250

gaagcctgacatctgaggacactgcctctctattactgtgcoctatgatgg 300
CDR III

ETFGGGTKLEIKRADAAPTVISIFPPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPEDIN 350
constant region

cccatctgtctatccactggccctggatctgtgcccacaaactaaactcca 400

tgggtgacccctggatgctgtgcaagggctatttccctggcagtgaca 450

gtgacctggaactctggatcctgtgcaagcgtgtgcaacacttccacgc 500

tgctcctgcagttgacactctaacactctgagcagctcagtgactgtccct 550

ccagcacttgcccagcagagacogtcaactgcaacgttgccacacccggcc 600
PCR primer

agcagcaccacaggtcgac 618

FIG. 54

【 図 5 6 】

3B3 - LC

aacatttgtgatgacccaaactccagcctcttttgctgtgtctctagggca 50
PCR primer

gagggccaccatattcctgcagagccagtgaaagtgttgatagttatggca 100
CDR I

ETFGGGTKLEIKRADAAPTVISIFPPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPEDIN 150
constant region

VXWKIDGSEKQNGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTLTLDKDEYERHNSITCE 200
CDR II

gagcactataacagcagacacatcctccaacacgggtctacgtgcaactca 250

gaagcctgacatctgaggacactgcctctctattactgtgcoctatgatgg 300
CDR III

ETFGGGTKLEIKRADAAPTVISIFPPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPEDIN 350
constant region

cccatctgtctatccactggccctggatctgtgcccacaaactaaactcca 400

tgggtgacccctggatgctgtgcaagggctatttccctggcagtgaca 450

gtgacctggaactctggatcctgtgcaagcgtgtgcaacacttccacgc 500

tgctcctgcagttgacactctaacactctgagcagctcagtgactgtccct 550

ccagcacttgcccagcagagacogtcaactgcaacgttgccacacccggcc 600
PCR primer

agcagcaccacaggtcgac 650

FIG. 56

【 図 5 7 】

3C7 - HC

gaagtcagctgaagcatcaggacotgagctggggaagcctggagcttca
atgaagatatcctgcaaggcttctgggttactcattcactggctacacat
gaactgggtgaagcagagccttggaagaaccttgatggattggactta
ttaatccttacaatgggtggtactagctacgaccagaagttcaagggaag
gcccatttaactgttagacaagtcacacgacagcctacatggagctcct
cagctcagacatctgggactctgagctctattactgtgcaagagatggcc
tgatggactactgggtgaaggaacotcagtcacgctctcctcagccaaa
acgacaccccatctgtctatccactggccctggatctgtgcccacac
taactccatggtgacccctgggatgctgtgcaaggctatttccctgagc
cagtgacagtgacccctgggaactctggatccctgtccagcgggtgcaaac
ttccagctgtcctgagctgtgacctctacactctgagcagctcagtgac
tgtccctccagcaccctggccagcagagcctcactgcaacgttgccc
accggcagcagcaagacccaaggtcgac

FIG. 57

【 図 5 8 】

3C7 - HC

gacgtccagctgaagcatcaggacotgagctggggaagcctggagcttca 50
PCR primer
atgaagatatcctgcaaggcttctgggttactcattcactcagctcagacat 100
CDR I
gaaactgggtgaagcagagccttggaagaaccttgatggattggacatc 150
CDR II
ttaatccttacaatgggtggtactagctacgaccagaagttcaagggaag 200
gcccatttaactgttagacaagtcacacgacagcctacatggagctcct 250
cagctcagacatctgaggactctgagctctattactgtgcaagcagctc 300
CDR III
tcaatccttacaatgggtggtactagctacgaccagaagttcaagggaag 350
constant region
acgacaccccatctgtctatccactggccctggatctgtgcccacac 400
taactccatggtgacccctgggatgctgtgcaaggctatttccctgagc 450
cagtgacagtgacccctgggaactctggatccctgtccagcgggtgcaaac 500
ttccagctgtcctgagctgtgacctctacactctgagcagctcagtgac 550
tgtccctccagcaccctggccagcagagcctcactgcaacgttgccc 600
acccggcagcagcaagacccaaggtcgac 626
PCR primer

FIG. 58

【 図 5 9 】

3C7 - LC

gatattgtgatgacccaaactccagcttcttgggtgtgtctctaggaca
gagagccactatctctgagagccagccagagtgctgattatattggaa
ttagttatatgcaactgggttccaaacagaaacccaggaacagccacccaaact
ctcatctatgctgcaactcagaatctgggtcctgcaagggtcag
tggcagtggtctgggacagacttcaacctcaacatccatcctgtggagg
aggaaagtgtgcaacctattactgtcagcaagttttgaggatccgcac
acgttcggaggggggacaaagctggaataaaacgggctgatgctgcacc
aactgtatccatcttccaccatccagtgagcagttaacatctggagggtg
cctcagtcgtgtgtcttctgaacaaacttctaccccaagacatcaatgtc
aagtggagatttgatggcagtgaaacgaaaaatggcgtcctgaaacagttg
gactgatcaggacagcaaaagcagcactacagcatgagcagcagccctca
cgttgacaaaggacaggtatgaacgacataacagctatacctgtgaggcc
actccaaagacatcaacttccaccattgtcaagagcttcaacaggaaatga
gtgt

FIG. 59

【 図 6 0 】

3C7 - LC

gatattgtgatgacccaaactccagcttcttgggtgtgtctctaggaca 50
PCR primer
gagagccactatctctgagagccagccagagtgctgattatattggaa 100
CDR I
tcaatccttacaatgggtggtactagctacgaccagaagttcaagggaag 150
ctcatctatgctgcaactcagaatctgggatccctgcaagggttcag 200
CDR II
tggcagtggtctgggacagacttcaacctcaacatccatcctgtggagg 250
aggaaagtgtgcaacctattactgtcagcaagttttgaggatccgcac 300
CDR III
acgttcggaggggggacaaagctggaataaaacgggctgatgctgcacc 350
constant region
aactgtatccatcttccaccatccagtgagcagttaacatctggagggtg 400
cctcagtcgtgtgtcttctgaacaaacttctaccccaagacataatgtc 450
aagtggagatttgatggcagtgaaacgaaaaatggcgtcctgaaacagttg 500
gactgatcaggacagcaaaagcagcactacagcatgagcagcagccctca 550
cgttgacaaaggacaggtatgaacgacataacagctatacctgtgaggcc 600
actccaaagacatcaacttccaccattgtcaagagcttcaacaggaaatga 650
PCR primer
gtgt 654

FIG. 60

【 図 6 1 】

2B4 - HC

gacgtccagctgcagcagctctgggactgtgctggcaaggcctggggcttc
 cgtgaggatgtcctgcaaggcttctggctacagctttaccaggtactgga
 tacactgggttaaaacagaggcctggacagggtctagaatggattgggtgct
 attttctcggaaatcgtgataccaggttaaaacagagggttaaggga
 ggccgaagtgaactgcagtcacatccgccaagcactgctacttggactca
 gtacgtgcacaaatgaggactctgcgtctctactgtacaagatggcct
 tactatggttccatctacgttaacttgaactcgtgggccaaggcaccac
 tctcacagttctcctcagccaaaacgacccccctctgtctatccactgg
 cccctggatctgctgcccacaaactaactccatgggtgacccctgggatgctg
 gtcagggtctatttccctgagccagtgacagtgacotbgaactctggatc
 cctgtccagcgggtgtgcacacotctccagctgtcctgagctctgacctct
 acactctgagcagctcagtgactgtccctccagcaactgagccagcag
 accgtcacctgcaacgttgcccacccagccagcagcaccaggtcgac

FIG. 61

【 図 6 2 】

2B4 - HC

gacgtccagctgcagcagctctgggactgtgctggcaaggcctggggcttc 50
 PCR primer
 cgtgaggatgtcctgcaaggcttctggctacagctttaccaggtactgga 100
 CDR I
 tacaactgggttaaaacagaggcctggacagggtctagaatggattgggt 150
 CDR II
 attttctcggaaatcgtgataccaggttaaaacagagggttaaggga 200
 CDR III
 ggccgaagtgaactgcagtcacatccgccaagcactgctacttggactca 250
 gtacgtgcacaaatgaggactctgcgtctctactgtacaagatgggctc 300
 CDR III
 tctacagttctcctcagccaaaacgacccccctctgtctatccactgg 400
 constant region
 cccctggatctgctgcccacaaactaactccatgggtgacccctgggatgctg 450
 gtcaagggtctatttccctgagccagtgacagtgacotbgaactctggatc 500
 cctgtccagcgggtgtgcacacotctccagctgtcctgagctctgacctct 550
 acactctgagcagctcagtgactgtccctccagcaactgagccagcag 600
 accgtcacctgcaacgttgcccacccagccagcagcaccaggtcgac 648
 PCR primer

FIG. 62

【 図 6 3 】

2B4 - LC

gatattgtgatgacccagctctcctctcctcgtcgtcagttctggaga
 tcaagcctccatctcttgcagaactagtcagaacctgtacacagggaatg
 gaaacacctatttacattgggtacctgcagaagccaggccagttctccaaag
 ctctcgtatttacaacatttccacacgtatttctggggctcccagcaggtt
 cagttggcagttggatcagggaacagatttccactcaagatcagcagagtg
 aggtgaggatctgggagttatttctgctctcaaggtacacatgttctc
 ccgacgttcgggtggaggccacaaagctggaaatcaaacgggctgtgctgc
 accaactgtatccatcttcccaacatccagtgagcagttacacatctggag
 gtgcctcagtcgtgtgtctccttgacaacttctaccccacaaagacatcaat
 gtcaagtggaagattgatggcagtgaaacgaacaaatggcgtcctgaacag
 ttggactgatcaggacagcaaaagacagcaactacagcatgagcagaccc
 tcaagttgaccaaggacagatgatgaacgaacataacagcatatacctgtgag
 gccactcacaagacatcaacttccaccattgtcaagagcttcaacaggaa
 tgagtgt

FIG. 63

【 図 6 4 】

2B4 - LC

gatattgtgatgacccagctctcctctcctcgtcgtcagttctggaga 50
 PCR primer
 tcaagcctccatctcttgcagaactagtcagaacctgtacacagggaatg 100
 CDR I
 gaaacacctatttacattgggtacctgcagaagccaggccagttctccaaag 150
 CDR II
 ctctcgtatttacaacatttccacacgtatttctggggctcccagcaggtt 200
 cagttggcagttggatcagggaacagatttccactcaagatcagcagagtg 250
 aggtgaggatctgggagttatttctgctcctcaaggtacacatgttctc 300
 CDR III
 ccgacgttcgggtggaggccacaaagctggaaatcaaacgggctgtgctgc 350
 constant region
 accaactgtatccatcttcccaacatccagtgagcagttacacatctggag 400
 gtgcctcagtcgtgtgtctcttgacaacattctaccccacaaagacatcaat 450
 gtcaagtggaagattgatggcagtgaaacgaacaaatggcgtcctgaacag 500
 ttggactgatcaggacagcaaaagacagcactacagcatgagcagacccc 550
 tcaagttgaccaaggacagatgatgaacgaacataacagctatacctgtgag 600
 gccactcacaagacatcaacttccaccattgtcaagagcttcaacaggaa 650
 PCR primer
 tgagtgt 657

FIG. 64

【配列表】

2005509412000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International Application No. PCT/GB 02/03831	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	C07K14/72	C07K14/59	C07K16/28	C12N5/10	C12N15/12	
	G01N33/53	G01N33/564	A61K39/00	A61K38/17		
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)						
IPC 7	C07K	C12N	G01N	A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
MEDLINE, EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data, SEQUENCE SEARCH						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.	
X	EP 1 078 986 A (TOSOH CORP) 28 February 2001 (2001-02-28)				1,4, 12-15, 20-22, 25, 36-41, 45-48,52	
X	claims 1-3,8,9; examples 2,5,9 paragraphs '0029!-'0031!; example 16				38-41, 45-48,52	
X	DE 196 51 093 A (BRAHMS DIAGNOSTICA GMBH) 10 June 1998 (1998-06-10)				1,4, 12-15, 20-22, 25, 36-52, 60,73-90	
	page 5, line 33-39; claims 1-15; examples 1-3					

	-/--					
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document 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) *C* 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 *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
22 March 2004				26. 04. 04		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer Brenz Verca, S		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

JP/GB 02/03831

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 00/05345 A (RAPOPORT BASIL ; MCLACHLAN SANDRA M (US)) 3 February 2000 (2000-02-03) see recombinant huTSHR ectodomain variants 1-261, 1-289; claims 32,33; figures 17-19; examples 4,7	1,3,4,6, 7,12-16, 18-22, 24,25, 27,28, 30,31, 36-42, 44-49, 51,52
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 07, 31 August 1995 (1995-08-31) -& JP 07 089991 A (MITSUBISHI CHEM CORP), 4 April 1995 (1995-04-04) peptide of SEQ ID No: 381 paragraph '0010!	1,3,4,6, 12-15, 18-22, 24,25, 27,28, 30,31, 36-41, 45-48,52
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0185, no. 88 (C-1271), 10 November 1994 (1994-11-10) -& JP 06 220089 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD), 9 August 1994 (1994-08-09) SEQ IDs No: 1 and 3 the whole document	1,4,7, 14-16, 20,22, 25,28
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0164, no. 31 (C-0983), 9 September 1992 (1992-09-09) -& JP 04 149197 A (TANABE SEIYAKU CO LTD), 22 May 1992 (1992-05-22) * peptide I *	1,4,7, 12, 14-16, 20,22, 25,28, 38-40, 45-47,52
X	WO 99/64865 A (FURMANIAK JADWIGA ;RSR LIMITED (GB); SANDERS JANE (GB); SMITH BERN) 16 December 1999 (1999-12-16) claims 1-26; tables 2-6	1-7,12, 13
A	the whole document	38-42, 44,51

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 02/03831

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ODA Y ET AL: "Epitope analysis of the human thyrotropin (TSH) receptor using monoclonal antibodies." THYROID: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION. UNITED STATES DEC 2000, vol. 10, no. 12, December 2000 (2000-12), pages 1051-1059, XP009011076 ISSN: 1050-7256 cited in the application * the entire document, in particular the cited passages * page 1053, left-hand column, line 16-27; figures 2,6; table 2 page 1053, right-hand column, last paragraph page 1055, left-hand column, last paragraph -page 1057, left-hand column, line 4 page 1058, left-hand column, last paragraph -right-hand column, last line	1,4, 12-15, 20-22, 25, 36-60, 63-66, 70-98
X	SEETHARAMAIAH G S ET AL: "GENERATION AND CHARACTERIZATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO THE HUMAN THYROTROPIN (TSH) RECEPTOR: ANTIBODIES CAN BIND TO DISCRETE CONFORMATIONAL OR LINEAR EPITOPES AND BLOCK TSH BINDING" ENDOCRINOLOGY, BALTIMORE, MD, US, vol. 136, no. 7, July 1995 (1995-07), pages 2817-2824, XP000944028 ISSN: 0013-7227 * see entire document, in particular the cited passages * page 2817, right-hand column, last paragraph page 2821, left-hand column, last paragraph; table 3	14-37
X	MORGENTHALER N G: "NEW ASSAY SYSTEMS FOR THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODIES" CURRENT OPINION IN ENDOCRINOLOGY AND DIABETES, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 6, no. 4, 1999, pages 251-260, XP000944171 ISSN: 1068-3097 page 252, right-hand column, line 9-15 page 253, left-hand column, paragraph 2; figure 1 page 256, left-hand column, line 5-8 page 256, right-hand column, line 3-10	38-42, 44-49, 51,52

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/GB 02/03831

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOSUGI S ET AL: "AT THE CUTTING EDGE: EPITOPE ANALYSIS OF THE THYROTROPIN RECEPTOR, 1997" MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 128, no. 1/2, 1997, pages 11-18, XP001148072 ISSN: 0303-7207 * see sections 2.1-2.4 *	1, 4, 12, 14, 15, 20, 22, 25, 38-40, 45-47
X	NICHOLSON L B ET AL: "MONOCLONAL ANTIBODIES TO THE HUMAN TSH RECEPTOR: EPITOPE MAPPING AND BINDING TO THE NATIVE RECEPTOR ON THE BASOLATERAL PLASMA MEMBRANE OF THYROID FOLLICULAR CELLS" JOURNAL OF MOLECULAR ENDOCRINOLOGY, XX, XX, vol. 16, no. 2, April 1996 (1996-04), pages 159-170, XP000943987 ISSN: 0952-5041 * TSH-R.E , mAb A10 * page 160, right-hand column, paragraph 1 page 164, right-hand column, last paragraph -page 166, left-hand column, line 2; figure 2; table 1	14-37
A	BYUN CHANG HYUN ET AL: "Identification of the peptides that inhibit the function of human monoclonal thyroid-stimulating antibodies from phage-displayed peptide library." JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 86, no. 7, July 2001 (2001-07), pages 3311-3318, XP002251044 ISSN: 0021-972X page 3317, left-hand column, paragraph 2; figures 2,3	
A	COSTAGLIOLA S ET AL: "Genetic immunization of outbred mice with thyrotropin receptor cDNA provides a model of Graves' disease." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION. UNITED STATES MAR 2000, vol. 105, no. 6, March 2000 (2000-03), pages 803-811, XP002251043 ISSN: 0021-9738 page 803, right-hand column, last paragraph; table 1 page 805, right-hand column, paragraph 2 -page 807, left-hand column, paragraph 1 page 811, left-hand column, paragraph 2 -/-	64, 65

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.
RU/GB 02/03831

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RAPOPORT B ET AL: "The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies" ENDOCRINE REVIEWS, BALTIMORE, MD, US, vol. 19, no. 6, December 1998 (1998-12), pages 673-716, XP002242223 * the whole document, in particular the cited passages * page 693, right-hand column, last paragraph -page 699, left-hand column, paragraph 1 ---	1,4,12, 13, 38-52, 73-90
A	ODA Y ET AL: "Binding characteristics of antibodies to the TSH receptor." JOURNAL OF MOLECULAR ENDOCRINOLOGY, vol. 20, no. 2, April 1998 (1998-04), pages 233-244, XP002274281 ISSN: 0952-5041 cited in the application * mAb 3C7 * page 237, right-hand column, last paragraph -page 238, left-hand column, line 9; table 3 ---	67-69
T	SANDERS JANE ET AL: "Thyroid-stimulating monoclonal antibodies." THYROID: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION. UNITED STATES DEC 2002, vol. 12, no. 12, December 2002 (2002-12), pages 1043-1050, XP009015389 ISSN: 1050-7256 the whole document ---	
T	JEFFREYS JENNIFER ET AL: "Characterization of the thyrotropin binding pocket." THYROID: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION. UNITED STATES DEC 2002, vol. 12, no. 12, December 2002 (2002-12), pages 1051-1061, XP009015571 ISSN: 1050-7256 --- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

ru/GB 02/03831

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FAN J-L ET AL: "ANALYSIS OF AUTOANTIBODY REACTIVITY IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE USING RECOMBINANT EXTRACELLULAR DOMAIN OF THE HUMAN THYROTROPIN RECEPTOR AND SYNTHETIC PEPTIDES" AUTOIMMUNITY, HARWOOD, CHUR, CH, vol. 15, no. 4, 1993, pages 285-291, XP009011219 ISSN: 0891-6934 * see e.g. peptide H4 * page 289, right-hand column, last paragraph -page 290, right-hand column, last paragraph; tables 1,2 -----	16,20,28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 02/03831**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: 1-98 (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).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

see additional sheet

As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT,
no additional fees are to be refunded.

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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/ GB 02 /03831

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-13, 38-44, 52-53, 58-59 and 73-81 are directed to a diagnostic method which includes or might include steps practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

58-60, 91 and 95 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-98 (partially)

Present claims 1-13 relate to the use of an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

In particular the terms "variants", "analogs", "derivatives" and "fragments" are considered to be unclear under A6 PCT, since these terms are open-ended and are not defined by any concrete technical feature.

In the present case, the claims so lack conciseness and clarity that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible and also economically not feasible.

The same objection applies to the epitopes covered by claims 14-21, the polypeptides of claims 22-35, the polynucleotides of claim 36, vector of claim 37, the polynucleotides of claim 71, the vector of claim 72, as well as to all claims covering kits, compositions and methods referring to said products.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims belonging to invention 1 which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to TSH receptor region made up by amino acids 22-91, polynucleotides encoding said region and polynucleotides encoding antibodies binding said epitope region.

reference to a desirable characteristic or property, namely its ability of competing with autoantibodies to a TSH receptor, and not by technical features, contrarily to A6 PCT. The description provides support under A6 PCT and disclosure under A5 PCT for no such compound other than polypeptides and antibodies, consequently the extent of the search was restricted to said disclosure.

In analogy, since the nature of the "therapeutic agent" of claims 57-60 is unknown, the search for said claims was restricted to TSH receptor region 22-91, TSH and antibodies binding said region, in conformity with the disclosure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/ GB 02 /03831

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

a not nearly specified mechanism of action. The agent was restricted to recombinant human TSH.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 02/03831

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1078986	A	28-02-2001	EP 1078986 A2	28-02-2001
			JP 2001292782 A	23-10-2001
DE 19651093	A	10-06-1998	DE 19651093 A1	10-06-1998
			WO 9826294 A1	18-06-1998
			EP 0943098 A1	22-09-1999
			JP 3499570 B2	23-02-2004
			JP 2001505999 T	08-05-2001
			US 6537760 B1	25-03-2003
WO 0005345	A	03-02-2000	AU 5124599 A	14-02-2000
			WO 0005345 A1	03-02-2000
JP 07089991	A	04-04-1995	NONE	
JP 06220089	A	09-08-1994	NONE	
JP 04149197	A	22-05-1992	CA 2050046 A1	13-04-1992
WO 9964865	A	16-12-1999	EP 1021721 A1	26-07-2000
			WO 9964865 A1	16-12-1999
			JP 2002517757 T	18-06-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 14/72	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 K 16/28	C 0 7 K 14/72	Z N A
C 1 2 P 21/08	C 0 7 K 16/28	
G 0 1 N 33/15	C 1 2 P 21/08	
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/50	Z
	G 0 1 N 33/53	N

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ファーマニアック, ジャデュガ
イギリス国 カーディフ シーエフ 4 9 エイチゼット, ソーンヒル, ハブンウッド ドライブ
3 5

(72)発明者 サンダーズ, ジェン、フィーナ
イギリス国 カーディフ シーエフ 1 4 6 エイチティ, ソーンヒル, ハンターズ グリーン, ロ
ウフィールド ドライブ 2 1

F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 BB50 DA13 DA36 FB02 FB03 FB08
4B024 AA01 AA11 BA41 BA63 CA01 GA01 HA08 HA15 HA20
4B064 AG20 AG27 CA10 CA19 CA20 CC24 CE12 DA01
4C085 AA13 AA14 CC03 CC26 DD62
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA09 CA40 DA50 DA76 DA86 EA20
EA50 FA74 GA26

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2005509412A5	公开(公告)日	2006-01-05
申请号	JP2003523491	申请日	2002-08-21
[标]申请(专利权)人(译)	R S R有限公司		
申请(专利权)人(译)	伯爵S.厄尔有限公司		
[标]发明人	スミスバーナードリース ファーマニアクジャデュガ サンダーズジェンフィーナ		
发明人	スミス,バーナード,リース ファーマニアク,ジャデュガ サンダーズ,ジェン、フィーナ		
IPC分类号	C12N15/09 A61K39/395 A61P35/00 A61P37/06 A61P43/00 C07K14/72 C07K16/28 C12P21/08 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53		
CPC分类号	A61K38/00 A61K2039/505 C07K14/723 C07K16/2869 C07K2317/34 G01N33/564 G01N33/76 C07K16 /26 G01N33/68		
FI分类号	C12N15/00.A A61K39/395.D A61K39/395.N A61P35/00 A61P37/06 A61P43/00.111 C07K14/72.ZNA C07K16/28 C12P21/08 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.N		
F-TERM分类号	2G045/AA34 2G045/AA35 2G045/BB50 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045 /FB08 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA41 4B024/BA63 4B024/CA01 4B024/GA01 4B024/HA08 4B024/HA15 4B024/HA20 4B064/AG20 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064 /CC24 4B064/CE12 4B064/DA01 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC03 4C085/CC26 4C085/DD62 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA09 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045 /DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	宇野健一		
优先权	2001020649 2001-08-23 GB 2002015212 2002-07-01 GB		
其他公开文献	JP2005509412A		

摘要(译)

本发明涉及甲状腺素 (TSH) 受体的表位区域 , 其用途及其抗体。