

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-534022

(P2016-534022A)

(43) 公表日 平成28年11月4日(2016.11.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A P	4 B 0 5 0
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C 0 8 5
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	4 H 0 4 5
G O 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 U	
G O 1 N 33/577 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Y	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-503264 (P2016-503264)	(71) 出願人	507206192 S B I バイオテック株式会社 東京都港区六本木一丁目6番1号
(86) (22) 出願日	平成26年7月30日 (2014. 7. 30)	(74) 代理人	110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成28年1月25日 (2016. 1. 25)	(72) 発明者	山崎 智英 東京都港区六本木1-6-1 S B I バイ オテック株式会社内
(86) 国際出願番号	PCT/JP2014/070661	(72) 発明者	遠藤 まゆき 東京都港区六本木1-6-1 S B I バイ オテック株式会社内
(87) 国際公開番号	W02015/016386	(72) 発明者	石田 晃司 東京都港区六本木1-6-1 S B I バイ オテック株式会社内
(87) 国際公開日	平成27年2月5日 (2015. 2. 5)	Fターム(参考)	4B050 CC10 DD11 KK18 LL03 最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	特願2013-158258 (P2013-158258)		
(32) 優先日	平成25年7月30日 (2013. 7. 30)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

(54) 【発明の名称】 抗ホスホリパーゼD4抗体を含む医薬

(57) 【要約】

【課題】ホスホリパーゼD4 (P L D 4) に結合する抗体を含む医薬の提供、並びに当該医薬を用いた活性化B細胞の検出及び抑制。さらに、その活性抑制機能に起因する、自己免疫疾患ならびにアレルギー疾患の治療。

【解決手段】 P L D 4 の細胞外ドメインに結合するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を医薬として用いる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ホスホリパーゼ D 4 (P L D 4) タンパク質に結合するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を活性成分として含む活性化 B 細胞を抑制する医薬組成物。

【請求項 2】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に C D R 1 として配列 S Y W M H (配列番号 : 2)、C D R 2 として配列 D I Y P G S D S T N Y N E K F K S (配列番号 : 3) 及び配列 C D R 3 として G G W L D A M D Y (配列番号 : 4) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域に C D R 1 として配列 R A S Q D I S N Y L N (配列番号 : 5)、C D R 2 として配列 Y T S R L H S (配列番号 : 6) 及び C D R 3 として配列 Q Q G N T L P W (配列番号 : 7) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に C D R 1 として配列 S Y W M H、C D R 2 として配列 D I Y P G S D S T N Y N E K F K S 及び C D R 3 として配列 G G W L D A M D Y を有し、軽鎖の可変領域に C D R 1 として配列 R A S Q D I S N Y L N、C D R 2 として配列 Y T S R L H 及び C D R 3 として配列 Q Q G N T L P W を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に C D R 1 として配列 T Y W M H (配列番号 : 8)、C D R 2 として配列 A I Y P G N S E T S Y N Q K F K G (配列番号 : 9) 及び配列 C D R 3 として G Y S D F D Y (配列番号 : 1 0) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域に C D R 1 として配列 H A S Q G I R S N I G (配列番号 : 1 1)、C D R 2 として配列 H G T N L E D (配列番号 : 1 2) 及び C D R 3 として配列 V Q Y V Q F P (配列番号 : 1 3) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に C D R 1 として配列 T Y W M H、C D R 2 として配列 A I Y P G N S E T S Y N Q K F K G 及び C D R 3 として配列 G Y S D F D Y を有し、軽鎖の可変領域に C D R 1 として配列 H A S Q G I R S N I G、C D R 2 として配列 H G T N L E D 及び C D R 3 として配列 V Q Y V Q F P を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に C D R 1 として配列 D Y N L H (配列番号 : 1 4)、C D R 2 として配列 Y I Y P Y N G N T G Y N Q K F K R (配列番号 : 1 5) 及び配列 C D R 3 として G G I Y D D Y Y D Y A I D Y (配列番号 : 1 6) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域に C D R 1 として配列 R A S E N I Y S H I A (配列番号 : 1 7)、C D R 2 として配列 G A T N L A H (配列番号 : 1 8) 及び C D R 3 として配列 Q H F W G T P (配列番号 : 1 9) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に C D R 1 として配列 D Y N L H、C D R 2 として配列 Y I Y P Y N G N T G Y N Q K F K R 及び C D R 3 として配列 G G I Y D D Y Y D Y A I D Y を有し、軽鎖の可変領域に C D R 1

10

20

30

40

50

として配列 R A S E N I Y S H I A、CDR 2 として配列 G A T N L A H 及び CDR 3 として配列 Q H F W G T P を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に CDR 1 として配列 S Y Y L Y (配列番号：20)、CDR 2 として配列 L I N P T N S D T I F N E K F K S (配列番号：21) 及び配列 CDR 3 として E G G Y G Y G P F A Y (配列番号：22) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域に CDR 1 として配列 T S S Q T L V H S N G N T Y L H (配列番号：23)、CDR 2 として配列 K V S N R F S (配列番号：24) 及び CDR 3 として配列 H S T H V P (配列番号：25) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 3】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に CDR 1 として配列 S Y Y L Y、CDR 2 として配列 L I N P T N S D T I F N E K F K S 及び CDR 3 として配列 E G G Y G Y G P F A Y を有し、軽鎖の可変領域に CDR 1 として配列 T S S Q T L V H S N G N T Y L H、CDR 2 として配列 K V S N R F S 及び CDR 3 として配列 H S T H V P を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に CDR 1 として配列 S Y G M S (配列番号：26)、CDR 2 として配列 T I S S G G S Y I Y P E S V K G (配列番号：27) 及び配列 CDR 3 として L Y G G R R G Y G L D Y (配列番号：28) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 5】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域に CDR 1 として配列 R S S K S L L H S D G I T Y L Y (配列番号：29)、CDR 2 として配列 Q M S N L A S (配列番号：30) 及び CDR 3 として配列 A Q N L E L (配列番号：31) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に CDR 1 として配列 S Y G M S、CDR 2 として配列 T I S S G G S Y I Y P E S V K G 及び CDR 3 として配列 L Y G G R R G Y G L D Y を有し、軽鎖の可変領域に CDR 1 として配列 R S S K S L L H S D G I T Y L Y、CDR 2 として配列 Q M S N L A S 及び CDR 3 として配列 A Q N L E L を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 7】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に CDR 1 として配列 S H Y Y W T (配列番号：32)、CDR 2 として配列 Y I S Y D G S N N Y N P S L K N (配列番号：33) 及び配列 CDR 3 として E G P L Y Y G N P Y W Y F D V (配列番号：34) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域に CDR 1 として配列 R A S Q D I D N Y L N (配列番号：35)、CDR 2 として配列 Y T S R L H S (配列番号：36) 及び CDR 3 として配列 Q Q F N T L P (配列番号：37) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 9】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に CDR 1 として配列 S H Y Y W T、CDR 2 として配列 Y I S Y D G S N N Y N P S L K N 及び CDR 3 として配列 E G P L Y Y G N P Y W Y F D V を有し、軽鎖の可変領域に CDR 1 として配列 R A S Q D I D N Y L N、CDR 2 として配列 Y T S R L H S 及び CDR 3 として配列 Q Q F N T L P を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 20】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に CDR1 として配列 SHYYWS (配列番号: 38)、CDR2 として配列 YISYDGSNNYNPSLKN (配列番号: 39) 及び配列 CDR3 として EGPLYYGNPYWYFDV (配列番号: 40) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域に CDR1 として配列 RASQDIDNYLN (配列番号: 41)、CDR2 として配列 YTSRLHS (配列番号: 42) 及び CDR3 として配列 QQFNTLP (配列番号: 43) を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 22】

前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域に CDR1 として配列 SHYYWS、CDR2 として配列 YISYDGSNNYNPSLKN 及び CDR3 として配列 EGPLYYGNPYWYFDV を有し、軽鎖の可変領域に CDR1 として配列 RASQDIDNYLN、CDR2 として配列 YTSRLHS 及び CDR3 として配列 QQFNTLP を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

受託番号 NITE BP-1211、NITE BP-1212、NITE BP-1213、NITE BP-1214 として寄託されたハイブリドーマ mp5B7、mp7B4、mp13D4 及び mp13H11 のいずれかが産生するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を活性成分として含む活性化 B 細胞を抑制するための医薬組成物。

20

【請求項 24】

さらに自己免疫疾患を予防又は治療するための、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

さらにアレルギー性疾患を予防又は治療するための、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

PLD4 の細胞外ドメインに結合するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を被検細胞と接触させ、該細胞に結合したモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を検出する工程を含む、活性化 B 細胞の検出方法。

30

【請求項 27】

PLD4 の細胞外ドメインに結合するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を含む、活性化 B 細胞の検出用試薬。

【請求項 28】

次の成分のいずれかを活性化 B 細胞に接触させる工程を含む、活性化 B 細胞の抑制方法：

(a) PLD4 に結合し、活性化 B 細胞を抑制するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片、

40

(b) (a) のモノクローナル抗体の相補性決定領域を移植したイムノグロブリン、又はその抗原結合領域を含む断片。

【請求項 29】

次の成分のいずれかを生体に投与する工程を含む、生体中の活性化 B 細胞の抑制方法：

(a) PLD4 に結合し、活性化 B 細胞の活性を抑制するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片、

(b) (a) のモノクローナル抗体の相補性決定領域を移植したイムノグロブリン、又はその抗原結合領域を含む断片。

【請求項 30】

活性化 B 細胞の活性が、抗体産生活性である請求項 28 又は請求項 29 に記載の方法。

50

【請求項 3 1】

次の成分のいずれかを有効成分として含む、活性化 B 細胞の抑制剤：

(a) P L D 4 に結合し、活性化 B 細胞を抑制するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片、

(b) (a) のモノクローナル抗体の相補性決定領域を移植したイムノグロブリン、又はその抗原結合領域を含む断片。

【請求項 3 2】

活性化 B 細胞の活性が、抗体産生活性である請求項 3 1 に記載の活性化 B 細胞抑制剤。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホリパーゼ D 4 に結合する抗体の用途発明に関する。以下、「ホスホリパーゼ D」を P L D と、また「ホスホリパーゼ D 4」等を P L D 4 等と略記することもある。

【背景技術】

【0002】

P L D はホスファチジルコリンを加水分解してホスファチジン酸とコリンを産生する反応を触媒し、様々な細胞内シグナル伝達を引き起こす酵素である。産生されたホスファチジン酸が脂質性のシグナル分子として機能するものと考えられている。

20

従来から知られている 2 種類の哺乳類 P L D として P L D 1 と P L D 2 が知られており、その N 末端領域にはホスファチジルイノシチド結合性の P h o x ホモロジードメイン (P X ドメイン) 及びプレクストリン (p l e c k s t r i n) ホモロジードメイン (P H ドメイン) を含んでいる。両ドメインとも P L D の膜局在化に関与している。

P L D 1 と P L D 2 はさらに、二つの H i s - x - L y s - x - x - x - x - A s p 配列 (H K D モチーフ) を含んでいる。この H K D モチーフは P L D 活性にとって必須のドメインである。

P L D 1 と P L D 2 により産生されたホスファチジン酸は、細胞骨格の再構成、エキソサイトーシス、食作用、癌化、細胞接着、走化性等に関与し、神経系や免疫系等を中心に作用していると考えられる。

30

【0003】

ヒト H u - K 4 とマウス S A M 9 は今では公式に P L D 3 と名づけられているが、P X 及び P H ドメインを欠き、2 つの H K D モチーフを有しているにもかかわらず P L D 活性を示さない。さらに 3 つの P L D ファミリーメンバー、P L D 4、P L D 5 及び P L D 6 があるが、これらの非古典的 P L D 類についてはほとんど分かっていない。

【0004】

マウス小脳発達における遺伝子発現パターンについて小脳発達トランスクリプトームデータベース (C D T - D B) をサーチした結果、発達時において制御された転写産物 P L D 4 が同定された (非特許文献 1 参照) 。 P L D 4 の基本特性は報告されていない。糖付加のある、または糖付加がない P L D 4 が酵素活性を示すかどうかはまだわかっていない。

40

【0005】

P L D 4 は、配列番号：1 に示す 5 0 6 アミノ酸配列であり、配列番号 4 4 に記載の c D N A 塩基配列によってコードされている (非特許文献 1 及び 2) 。 P L D 4 蛋白質は C 末端領域に保存された 2 つの H K D モチーフ (H i s - x - L y s - x - x - x - x - A s p アミノ酸配列、x はその他のアミノ酸) で構成される 2 つの暫定的な P D E 領域 (ホスホジエステラーゼモチーフ) と、推定的なリン酸化部位 (T h r 4 7 2) を有する。P L D 4 蛋白質の構造は II 型一回膜貫通蛋白質と予測される。また、N 末端領域には古典的な P L D ファミリーである P L D 1 と P L D 2 が有する P X 領域と P H 領域を持っていない。

一方 P L D 4 は 2 つの H K D モチーフを有していることから P L D ファミリーに属する

50

ものではあるが、P XドメインやP Hドメインを欠く代わりに推定上の膜貫通ドメイン（トランスメンブランダドメイン）を有している（非特許文献3）。

【0006】

低レベルから中レベルではあるがP L D 4 m R N Aの発現は、生後1週間の、マウスの脳梁や小脳白質を含む白質領域周辺に優先的に局在化した細胞小集団に見出された。これらのP L D 4 m R N A発現細胞は、I b a 1陽性ミクログリアとして同定されている（非特許文献3）。しかし、マウス小脳のP L D 4陽性細胞は、10日齢の個体では消散する。P L D 4の発現は、出生後のマウス小脳発達時期の初期の間一時期に限定されていると考えられている。

生後1週間という時期は、マウスの脳梁や小脳白質ではミエリンの形成が活発化し始める時期であり、この時期に白質内に存在するアメボイド（活性化状態）ミクログリアにおいてP L D 4が高発現することから、この時期の白質内におけるP L D 4発現細胞がミエリンの形成に関与している可能性も考えられ、また特にP L D 4が食胞に集積することも明らかとなっており、貪食に関与している可能性も示唆されている。活性化状態であるアメボイドミクログリアでは様々なサイトカインや成長因子が分泌されるとともに貪食作用が活発化している。発達期のマウス脳の白質では、余分なオリゴデンドロサイト（軸索に巻きついてミエリンを形成する中枢神経系グリア細胞）がアポトーシスを起こしていると考えられ、それらがアメボイドミクログリアで分解除去され、シグナル分子を分泌することにより白質内のミエリン形成環境を整えている可能性が考えられる。P L D 4はミエリン形成を含むこれらの過程に関与していることが示唆されている。

【0007】

非神経組織においてもマウスP L D 4 m R N A発現は広く見られるが、主として脾臓に分布している。強いP L D 4タンパク質発現が脾赤色髄の境界域周辺に検出され、細胞内膜フラクシオンから回収された脾P L D 4タンパクは高度にN - グリコシル化されている。P L D 4を異種細胞系で発現させたところ、小胞体とゴルジ体に局在化した。異種発現したP L D 4はP L D酵素活性を示さなかった（非特許文献3）。

P L D 4の時間的にも場所的にも制限されたその発現パターンから、生後初期の脳の発達時のミクログリアや脾臓境界領域細胞の間で共通する機能において役割を演じているであろうことが示唆されていた。

【0008】

一方、P L D 4が静止期のp D C（形質細胞様樹状細胞：plasmacytoid Dendritic Cell）（resting p D C）において特異的に高発現していることを、本発明者らは見出した（特許文献1）。さらにP L D 4特異的抗体を用いて、p D Cの活性抑制に利用することができることも報告している。

【0009】

さらに、日本人を母集団とする場合、全身性硬化症（Systemic Sclerosis）の新規の感受性遺伝子の1つとしてP L D 4が報告された（非特許文献4）。しかしながらヨーロッパにおける同様の解析の結果、P L D 4との有意な相関関係は見つかっておらず、P L D 4と全身性硬化症をはじめとする自己免疫疾患との関係を示す有力な結果は得られていない。

【0010】

免疫機構は大きく2つに分類される。病原体等の異物の発見と初期攻撃を行う「自然免疫（先天免疫）」、及び異物由来の抗原ペプチド等の提示という情報交換を介した「獲得免疫」である。「自然免疫」には主に白血球（好中球）、マクロファージ、樹状細胞（DC）、NK（Natural Killer）細胞などが関与し、「獲得免疫」には、上記樹状細胞等から提示された抗原ペプチド等の情報の伝達を受けたT細胞やB細胞が関与し、抗原ペプチド情報の伝達を受け活性化したT細胞は細胞性免疫として直接的に、同じく活性化したB細胞は抗体を産生する（液性免疫）ことにより間接的に、病原体に対する特異的認識と攻撃を可能にする。

【0011】

「自然免疫」において、病原体に普遍的に存在する病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) (LPS、CpG DNA、リポタンパク質、RNA等) を、Toll様受容体 (TLR) を介して認識し、NF- κ B 経路で炎症性サイトカインの分泌を促し、あるいはIRF (Interferon regulatory factor) 経路でインターフェロン (IFN) の分泌を促す。TLRは細胞内局在部位により、大きく2グループに分類され、細胞表面に発現するものと、エンドソームや小胞体 (ER) に発現するものがある。pDCにおいてはエンドソームや小胞体に局在するTLR7及びTLR9を経由して、IRF7を活性化し、IFN- γ 産生を誘導する。これらのTLRが細胞表面ではなく、細胞内に発現している理由は、自己免疫疾患発症の危険性を低下させるためではないかと示唆されている。TLR7は1本鎖RNA、TLR9はDNAをそれぞれリガンドとして認識する。これらの核酸は外来の病原性微生物のみならず宿主も保持しているため、核酸を認識し、免疫細胞を活性化させる受容体は常に自己免疫疾患を誘導することが示唆されてきた。

10

【0012】

一方「獲得免疫」において重要な役割を示すB細胞 (Bリンパ球) は表面にイムノグロブリンIg受容体を発現するリンパ球である。B細胞は骨髄において造血幹細胞から作られ、プレB細胞、未熟B細胞へと分化した後ナイーブB細胞 (成熟した、未感作のB細胞) へと成熟する。ナイーブB細胞は上記T細胞を介した刺激だけでなく、直接的な抗原刺激により活性化し、さらに分化し増殖して抗体産生細胞となり、IgM、IgD、IgA、IgE、IgG (IgG1、IgG2、IgG2b、IgG3等のサブクラスを含む) などの抗体を産生し分泌する。B細胞には特定の外来抗原を認識するB細胞受容体 (BCR) 以外にも上記TLRが発現していることが知られている。たとえば以前より、B細胞の増殖・抗体産生を惹起すると知られていたLPSはTLR4のリガンドであり、上記TLR7やTLR9はB細胞にも発現していることが知られていた。かかるB細胞は、上記自己免疫疾患だけでなく、その抗体産生能から、その過剰反応により、アレルギー性疾患を誘導する可能性が示唆されてきた。

20

IgGまたはイムノグロブリンGは、4つのペプチド鎖 2つの相同な重鎖と2つの相同な軽鎖 からなる、抗体のアイソタイプである。IgGはB細胞から産生され、獲得免疫において重要な役割を果たしている。IgGを産生していないナイーブ (抗原刺激を受けていない) B細胞は、形質芽細胞に分化し、最終的に形質細胞に分化する。形質芽細胞と形質細胞は大量の抗体を産生することができる。通常、骨髄系樹状細胞 (dendritic cells, DCs) はIL-12とIL-6及び/またはBAFF/APRIILといった膜タンパク質による活性化により、B細胞の増殖と分化を惹き起こす (非特許文献5、6及び7)。さらに、形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid DCs, pDCs) は、ナイーブB細胞の、成熟化及び抗体分泌形質芽細胞とIFN- γ とIL-6を産生する形質細胞への分化を誘導する (非特許文献8)。IgGの変領域は、ウイルス・細菌・菌類のような様々な病原体を捕え、そのような感染から個体を守る。

30

SLEは古典的な免疫介在性自己免疫疾患とされている。二重鎖DNA・リボ核酸タンパク質やヒストンなどの、核酸やそれに結合するタンパク質に対して自己抗体が産生されることにより、免疫複合体 (Immune complexes, ICs) が血液中または組織内に形成される。そのようなICsは、腎炎・関節炎・皮膚の発疹・疾患特異的な病態・血管炎などの疾患特異的な病態を伴う炎症反応を惹き起こす。SLE患者の血液は、ナイーブB細胞の減少と、メモリーB細胞・形質芽細胞・形質細胞の増加に特徴づけられる (非特許文献9、10、11)。したがって、自己反応性抗体を分泌する形質芽細胞の操作を通じて、形質細胞への分化の抑制や抗体産生を抑制することは、自己免疫疾患の治療のための有望な戦略となるであろう。

40

PBMCには、ナイーブB細胞、メモリーB細胞や形質芽細胞などの様々なB細胞サブセットが存在する。PBMC中のほとんどのB細胞サブセットは、ナイーブB細胞である。ナイーブB細胞は、外来抗原にさらされていないB細胞である。メモリーB細胞は初回感染で形成されたB細胞で、形質芽細胞へ分化することにより、素早い抗体媒介性免疫反

50

応に重要である。形質芽細胞は、大量の抗体を分泌する細胞であり、CD19陽性CD27陽性IgD陰性CD38陽性で特徴づけられる。

外来抗原にさらされることにより、ナイーブB細胞が活性化B細胞になる。活性化B細胞はさらに、メモリーB細胞及び/または同様に抗体を産生する形質芽細胞に分化する。この変化は「成熟」と呼ばれる。

B細胞の成熟は複数の段階を経て起きる。最初の抗原非依存的段階では、特有の抗原に結合できる成熟B細胞を誘導する。この成熟段階は生体の骨髄及び脾臓で起きる。抗原結合及び共刺激によるB細胞活性化に続いて、抗原依存的なB細胞成熟段階が起きる。これらの情報がメモリーB細胞または抗体を分泌する形質芽細胞どちらかへのB細胞成熟化を促す。このB細胞成熟化の抗体依存段階には、活性化B細胞の増殖、抗体の親和性成熟、そして、抗体のクラススイッチが起きる。

インビトロの実験条件ではpDCはIFN- γ とIL-6の分泌を通して、活性化B細胞のイムノグロブリン分泌形質芽細胞への成熟化を誘導することが、報告されている。CpG2216はpDCを活性化し、IFN- γ 産生及びB細胞成熟化を開始するのを誘導する。pDCからのIFN- γ はIL-6存在下で、活性化B細胞の形質芽細胞への成熟をさらに支えている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】PCT/JP2013/052781

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Tao et al., Nat. Methods 2(8), pp591-598(2005)

【非特許文献2】Clark et al., Genome Res. 13(10), pp2265-2270(2003)

【非特許文献3】Plos ONE www.plosone.org, November 2010, Volume 5, Issue 11, e13932

【非特許文献4】ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No. 2, February 2013, pp472-480

【非特許文献5】Balazs et al., 2002, Immunity, 17, 341-352

【非特許文献6】Litinskiy et al., 2002, Nat Immunol, 3, 822-829

【非特許文献7】MacLennan and Vinuesa, 2002, Immunity, 17, 235-238

【非特許文献8】Jego et al., 2003, Immunity, 19, 225-234

【非特許文献9】Odendahl et al., 2000, JI, 165, 5970-5979

【非特許文献10】Arce et al., 2001, JI, 167, 2361-2369

【非特許文献11】Wei et al., 2007, JI, 178, 6624-6633

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、PLD4に結合する抗体を用いた活性化B細胞の調節、及びそれに起因する病気症状の改善を、解決しようとする課題とする。

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者らは、PLD4に関する研究を通じて、従来報告していた静止期のpDC細胞以外に、活性化したB細胞においてもPLD4の発現が誘導されていることを確認した。そこで本発明者は、抗PLD4抗体の活性化B細胞に対する影響を調べた。PLD4抗体の作製・精製方法は特許文献1の方法に準ずる。

【0017】

すなわち本願発明は以下の抗PLD4抗体を用いた第二用途に関する。

(1) ホスホリパーゼD4 (PLD4) タンパク質に結合するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を活性成分として含む活性化B細胞を抑制する医薬組成物。

10

(2) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SYWMH (配列番号: 2)、CDR2として配列DIYPGSDSTNYNEKFKS (配列番号: 3) 及び配列CDR3としてGGWLDAMDY (配列番号: 4) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(3) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RASQDISNYLN (配列番号: 5)、CDR2として配列YTSRLHS (配列番号: 6) 及びCDR3として配列QQGNTLPW (配列番号: 7) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(4) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SYWMH、CDR2として配列DIYPGSDSTNYNEKFKS 及びCDR3として配列GGWLDAMDYを有し、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RASQDISNYLN、CDR2として配列YTSRLH 及びCDR3として配列QQGNTLPWを有する前記(1)に記載の医薬組成物。

20

(5) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列TYWMH (配列番号: 8)、CDR2として配列AIYPGNSETSYNQKFKG (配列番号: 9) 及び配列CDR3としてGYSDFDY (配列番号: 10) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(6) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域にCDR1として配列HASQGIRSNIG (配列番号: 11)、CDR2として配列HGTNLED (配列番号: 12) 及びCDR3として配列VQYVQFP (配列番号: 13) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

30

(7) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列TYWMH、CDR2として配列AIYPGNSETSYNQKFKG 及びCDR3として配列GYSDFDYを有し、軽鎖の可変領域にCDR1として配列HASQGIRSNIG、CDR2として配列HGTNLED 及びCDR3として配列VQYVQFPを有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(8) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列DYNLH (配列番号: 14)、CDR2として配列YIYPYNGNTGYNQKFKR (配列番号: 15) 及び配列CDR3としてGGIYDDYYDYAIDY (配列番号: 16) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

40

(9) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RASENIYSHIA (配列番号: 17)、CDR2として配列GATNLAH (配列番号: 18) 及びCDR3として配列QHFWGTP (配列番号: 19) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(10) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列DYNLH、CDR2として配列YIYPYNGNTGYNQKFKR 及びCDR3として配列GGIYDDYYDYAIDYを有し、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RASENIYSHIA、CDR2として配列GATNLAH 及びCDR3として配列QHFWGTPを有する前記(1)に記載の医薬組成物。

50

(11) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SYLY (配列番号: 20)、CDR2として配列LINPTNSDTIFNEKFKS (配列番号: 21) 及び配列CDR3としてEGGYGYGPFAY (配列番号: 22) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(12) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域にCDR1として配列TSSQTLVHSNGNTYLH (配列番号: 23)、CDR2として配列KVS NRFS (配列番号: 24) 及びCDR3として配列HSTHVP (配列番号: 25) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(13) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SYLY、CDR2として配列LINPTNSDTIFNEKFKS 及びCDR3として配列EGGYGYGPFAY を有し、軽鎖の可変領域にCDR1として配列TSSQTLVHSNGNTYLH、CDR2として配列KVS NRFS 及びCDR3として配列HSTHVP を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(14) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SYGMS (配列番号: 26)、CDR2として配列TISSGGSYIYYPE SVKG (配列番号: 27) 及び配列CDR3としてLYGGRRGYGLDY (配列番号: 28) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(15) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RSSKSL LHS DGITLYLY (配列番号: 29)、CDR2として配列QMSNLAS (配列番号: 30) 及びCDR3として配列AQNLEL (配列番号: 31) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(16) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SYGMS、CDR2として配列TISSGGSYIYYPE SVKG 及びCDR3として配列LYGGRRGYGLDY を有し、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RSSKSL LHS DGITLYLY、CDR2として配列QMSNLAS 及びCDR3として配列AQNLEL を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(17) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SHYYWT (配列番号: 32)、CDR2として配列YISYDGSNNYNPSLKN (配列番号: 33) 及び配列CDR3としてEGPLYYG NPYWYFDV (配列番号: 34) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(18) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RASQDIDNYLN (配列番号: 35)、CDR2として配列YTSRLHS (配列番号: 36) 及びCDR3として配列QQFNTLP (配列番号: 37) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(19) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SHYYWT、CDR2として配列YISYDGSNNYNPSLKN 及びCDR3として配列EGPLYYG NPYWYFDV を有し、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RASQDIDNYLN、CDR2として配列YTSRLHS 及びCDR3として配列QQFNTLP を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(20) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SHYYWS (配列番号: 38)、CDR2として配列YISYDGSNNYNPSLKN (配列番号: 39) 及び配列CDR3としてEGPLYYG NPYWYFDV (配列番号: 40) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(21) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、軽鎖の可変領域にCDR1として配列RASQDIDNYLN (配列番号: 41)、CDR2として配列YTSRLHS (配列番号: 42) 及びCDR3として配列QQFNTLP (配列番号: 43) を有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(22) 前記モノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片が、重鎖の可変領域にCDR1として配列SHYYWS、CDR2として配列YISYDGSNNYNPSLKN 及びCDR3として配列EGPLYYG NPYWYFDV を有し、軽鎖の可変領域に

10

20

30

40

50

CDR1として配列RASQDIDNYLN、CDR2として配列YTSRLHS及びCDR3として配列QQFNTLPを有する前記(1)に記載の医薬組成物。

(23) 受託番号NITE BP-1211、NITE BP-1212、NITE BP-1213、NITE BP-1214として寄託されたハイブリドーマmp5B7、mp7B4、mp13D4及びmp13H11のいずれかが産生するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を活性成分として含む活性化B細胞を抑制するための医薬組成物。

【0018】

(24) さらに自己免疫疾患を予防又は治療するための、前記(1)～(23)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(25) さらにアレルギー性疾患を予防又は治療するための、前記(1)～(23)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0019】

(26) PLD4の細胞外ドメインに結合するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を被検細胞と接触させ、該細胞に結合したモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を検出する工程を含む、活性化B細胞の検出方法。

(27) PLD4の細胞外ドメインに結合するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片を含む、活性化B細胞の検出用試薬。

(28) 次の成分のいずれかを活性化B細胞に接触させる工程を含む、活性化B細胞の抑制方法：

(a) PLD4に結合し、活性化B細胞を抑制するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片、

(b) (a)のモノクローナル抗体の相補性決定領域を移植したイムノグロブリン、又はその抗原結合領域を含む断片。

(29) 次の成分のいずれかを生体に投与する工程を含む、生体中の活性化B細胞の抑制方法：

(a) PLD4に結合し、活性化B細胞の活性を抑制するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片、

(b) (a)のモノクローナル抗体の相補性決定領域を移植したイムノグロブリン、又はその抗原結合領域を含む断片。

(30) 活性化B細胞の活性が、抗体産生活性である前記(28)又は前記(29)に記載の方法。

(31) 次の成分のいずれかを有効成分として含む、活性化B細胞の抑制剤：

(a) PLD4に結合し、活性化B細胞を抑制するモノクローナル抗体、又はその抗原結合領域を含む断片、

(b) (a)のモノクローナル抗体の相補性決定領域を移植したイムノグロブリン、又はその抗原結合領域を含む断片。

(32) 活性化B細胞の活性が、抗体産生活性である前記(31)に記載の活性化B細胞を抑制剤。

【0020】

「活性化B細胞」とはBCRやTLRを介した直接的な刺激だけでなく、T細胞を介した刺激によって、増殖・抗体産生分泌活性を有するB細胞も含んでもよい。

【0021】

「抗原結合領域を含む断片」とは、これに限定されないが、パピイン又はペプシンによる部分消化によって得られるFab, Fab', F(ab')₂断片等を含んでもよい。また、あるモノクローナル抗体のCDR(complementarily-determining region)を移植された可変領域を含むイムノグロブリンの断片も抗原結合領域を含む断片に含まれていてもよい。これらの抗体断片は、抗原との結合親和性を有する抗体分子として利用することは周知である。或いは、必要な抗原結合活性を維持している限り、遺伝子組み換えによって構築された抗体を用いることもできる。遺伝子組み換えによって構築された抗体

10

20

30

40

50

とは、たとえばキメラ抗体、CDR移植抗体、シングルチェーンFv (scFv)、diabody (diabodies)、線状抗体、及び抗体断片より形成された多特異性抗体等を示すことができる。モノクローナル抗体、又はそれを産生する抗体産生細胞をもとに、これらの抗体を得る方法は公知である。

【0022】

「自己免疫疾患」とは自己の身体の組織を異物と誤解し、免疫機能の攻撃により、引き起こされる疾患である。これに限定されないが、臓器特異的自己免疫疾患としては、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、慢性胃炎（慢性萎縮性胃炎）、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性膵炎、大動脈炎症候群、グッドパスチャー症候群、急速進行性糸球体腎炎、巨赤芽球性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、パセドウ病、橋本病、原発性甲状腺機能低下症、特発性アジソン病、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病等が含まれ；全身性自己免疫疾患としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎、強皮症、シェーグレン症候群、血管炎症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) 等が含まれる。

10

【0023】

「アレルギー性疾患」とは異物に対する異常な免疫反応により引き起こされる疾患である。これに限定されないが、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、花粉症、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、小児喘息、アレルギー性胃腸炎、接触性皮膚炎、血清病、血管性紫斑病等が含まれる。

20

【発明の効果】

【0024】

本発明は、PLD4を特異的に認識する抗体及びその断片を用いた、活性化B細胞の抑制に起因する治療方法、及びその治療効果を有する薬剤を提供する。

【0025】

更に本発明は、活性化B細胞の抑制活性を利用すれば、自己免疫疾患あるいはアレルギー性疾患の患者においても、予防及び治療効果を期待することができる。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】ヒトB細胞 (CD19+) の抗PLD4抗体での染色を示すFACS解析図。TLR9リガンドのCpG2006を用いた活性化により、CD19陽性B細胞上にPLD4タンパク質が誘導された。TLR9リガンド (CpG2006) により、活性化したB細胞 (CD19+) におけるPLD4の誘導が検出できた。PLD4の検出にはモノクローナル抗体11G9.6及び5B7を用いた。ネガティブコントロールとしてマウスIgG2b, を用いた。

30

【図2】ヒトPBMCの抗PLD4抗体及び抗CD19抗体での染色を示すFACS解析図。TLR9リガンドによる刺激により、PLD4陽性細胞は活性化されたB細胞 (CD19+) において増えていた。TLR9リガンドにより活性化したB細胞 (CD19+) が有意に増加したことを抗PLD4抗体 (3B4) で検出できた。ネガティブコントロールとしてマウスIgG1, を用いた。

40

【図3】TLR9リガンドによる活性化のある又はない条件下における、ヒトPBMCの抗PLD4抗体及び抗CD19抗体での染色を示すFACS解析図。PLD4陽性でTLR9リガンド刺激を受けたB細胞 (CD19+) が有意に増加したことを、抗PLD4抗体 (5B7、13D4、13H11及び11G9.6) で検出できた。ネガティブコントロールとしてマウスIgG2b, を用いた。

【図4】各抗PLD4キメラ抗体で示された、ヒトPLD4陽性活性化B細胞の減少を示すFACS解析図。PBMCと抗PLD4キメラ抗体 (ch3B4、ch13D4、ch13H11、ch5B7及びch11G9.6) の共培養は、TLR9リガンド (CpG2006) の存在下でB細胞の活性化を抑制したが、抗体を入れない場合 (NoAb) 及び非特異的な抗体を用いた場合 (Control Ig) は、CpG2006の添加に

50

よるB細胞の活性化を抑制できなかった。

【図5】図4の抑制効果を数値化した図。コントロールIgで処理したPLD4を発現する活性化B細胞群を100%とし、各抗PLD4キメラ抗体処理した場合のPLD4を発現する活性化B細胞群の変化を示す。

【図6】フローサイトメトリーの結果。PBMCはTLR9リガンドとリコンビナントヒトIL-6存在下で記載のキメラPLD4抗体とともに培養された。コントロールのIg処理と比較して、ch3B4・ch5B7・ch13D4・ch13H11またはch11G9.6による処理により、形質芽細胞集団(CD19陽性CD27陽性IgD陰性CD38陽性)は減少した。

【図7】図6の培養上清のELISA試験の結果。コントロールのIg処理と比較して、ch3B4・ch5B7・ch13D4・ch13H11又はch11G9.6による処理により、形質芽細胞からのヒトイムノグロブリン産生が減少した。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明者らはPLD4が、B細胞の活性化に伴い、発現誘導されてくる分子であることを新たに見出した。

【0028】

本発明者らは、以前、ヒトPLD4の発現、細胞内局在、構造、機能について報告した(特許文献1)。本発明においては更に、pDCだけでなく、活性化したB細胞にも、PLD4が発現誘導されてくることがわかった。さらに、抗PLD4抗体が活性化B細胞の抑制をすることを新たに見出した。かかる知見は、抗PLD4抗体の、先に報告したpDCの活性抑制による自己免疫疾患への治療効果の可能性を強化するだけでなく、B細胞に対する活性をも示唆している。

【0029】

B細胞の表面には、CD19、CD20、CD22、BAFF-R等のタンパクが発現している。CD19はプロB細胞から抗体産生形質細胞までを含むB細胞の初期段階で発現し、成熟B細胞では活性化を制御する補助受容体として機能する。CD20はプレB細胞から活性化B細胞まで発現し、CD22は成熟B細胞において細胞表面に発現し、BAFF-RはB細胞の広範な分化段階において発現がみられている。そのためこれらのタンパクを認識する抗体は活性化B細胞のみならず感作されていないナイーブB細胞をも抑制する懸念があるが、本発明の抗PLD4抗体ではナイーブB細胞に影響を与えずに活性化B細胞を抑制するという特徴がある。

【0030】

本発明で用いられる抗PLD4抗体は以前報告したものと同一である(特許文献1)。簡略化して説明すると、PLD4の細胞外ドメイン(配列番号1に示したアミノ酸配列の54番目から506番目に相当するアミノ酸配列)を含むアミノ酸配列をコードするリコンビナントPLD4-Ig融合タンパク質を免疫原として、PLD4に対する抗体の取得を以下のように行った。

【0031】

<抗ヒトPLD4モノクローナル抗体の作製>

1) 免疫

免疫原は、上記の組換えPLD4-Ig融合蛋白質を用いた。BALB/cマウス3匹の背部皮下に、PLD4-Ig融合蛋白質を投与した。アジュバントには、Freund's Adjuvant, Complete及びIncomplete(SIGMA)を用い、初回は200µg/匹、2回目以降4回目までは50µg/匹を投与した。

2) 抗血清力価の確認

3回目及び、4回目免疫後に採血し、抗血清の力価をELISAで評価した。

96wellマイクロタイタープレートに、PLD4-Ig融合蛋白質を固相化した。抗血清は1000倍から3倍ずつ段階希釈し、729000倍までの希釈系列を調製した。各サンプルは、抗原固相化プレートに50µLずつ添加し、一次反応を行った。洗浄後、HRP標識抗マウスIgG(,

10

20

30

40

50

)抗体で二次反応を行い、OPD(オルトフェニレンジアミン)で発色検出(490 nm)した。

3)細胞融合

抗血清力価の上昇が認められたマウスから脾細胞を摘出した。摘出した脾細胞とマウスミエローマ細胞(P3U1)を、PEG法で融合させ、HAT培地により融合脾細胞の選択培養を行った。

【0032】

<CAL-1細胞を用いたハイブリドーマのFACSスクリーニング>

HAT選択培養により得られた融合脾細胞各クローンの産生抗体について、FACSで評価した。その結果、ハイブリドーマ培養上清の3B4, 5B7, 7B4, 8C11, 10C3, 11D10, 13D4, 13H11, 14C1, 11G9.6はヒトPLD4に良く反応した。

10

【0033】

上記ハイブリドーマから産生される各々のモノクローナル抗体の可変領域内のCDR領域(CDRs; CDR1, CDR2, CDR3)、FW領域(Frame work regions)と可変領域の配列をKabat numbering system(Kabat et al, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health Publication No. 91-3242, 5th ed., United States Department of Health and Human Services, Bethesda, MD)の解析方法に従って決定した。

【0034】

得られたマウス11G9.6抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 74、アミノ酸配列は配列番号: 75である。マウス11G9.6抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 2、配列番号: 3、配列番号: 4である。

20

得られたマウス3B4抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 76、アミノ酸配列は配列番号: 77である。マウス3B4抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 8、配列番号: 9、配列番号: 10である。

得られたマウス5B7抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 78、アミノ酸配列は配列番号: 79である。マウス5B7抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 14、配列番号: 15、配列番号: 16である。

得られたマウス7B4抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 80、アミノ酸配列は配列番号: 81である。マウス7B4抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 14、配列番号: 15、配列番号: 16である。7B4抗体は、5B7抗体と重鎖と軽鎖の可変領域CDR配列が同じである抗体である。

30

得られたマウス8C11抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 82、アミノ酸配列は配列番号: 83である。マウス8C11抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 20、配列番号: 21、配列番号: 22である。

得られたマウス10C3抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 84、アミノ酸配列は配列番号: 85である。マウス10C3抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 26、配列番号: 27、配列番号: 28である。

得られたマウス11D10抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 86、アミノ酸配列は配列番号: 87である。マウス11D10抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 26、配列番号: 27、配列番号: 28である。11D10抗体は、10C3抗体と重鎖と軽鎖の可変領域CDR配列が同じ抗体である。ただし、重鎖のisotype(10C3はマウスIgG2aで、11D10はマウスIgG2bの定常領域)の違いがある。

40

得られたマウス13D4抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 88、アミノ酸配列は配列番号: 89である。マウス13D4抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 32、配列番号: 33、配列番号: 34である。

得られたマウス13H11抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 90、アミノ酸配列は配列番号: 91である。マウス13H11抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 38、配列番号: 39、配列番号: 40である。

得られたマウス14C1抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 92、アミノ酸配列は配列番号: 93である。マウス14C1抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸

50

配列はそれぞれ配列番号：38、配列番号：39、配列番号：40である。14C1抗体は、13H11抗体と重鎖と軽鎖の可変領域CDR配列が同じ抗体である。ただし、重鎖のisotype(13H11はmouse IgG2bで、14C1はmouse IgG1のconstant region)の違いがある。

【0035】

マウス11G9.6抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：94、アミノ酸配列は配列番号：95である。マウス11G9.6抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7である。

マウス3B4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：96、アミノ酸配列は配列番号：97である。マウス3B4抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13である。

マウス5B7抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：98、アミノ酸配列は配列番号：99である。マウス5B7抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：17、配列番号：18、配列番号：19である。

マウス7B4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：100、アミノ酸配列は配列番号：101である。マウス7B4抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：17、配列番号：18、配列番号：19である。

マウス8C11抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：102、アミノ酸配列は配列番号：103である。マウス8C11抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25である。

マウス10C3抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：104、アミノ酸配列は配列番号：105である。マウス10C3抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31である。

マウス11D10抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：106、アミノ酸配列は配列番号：107である。マウス11D10抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31である。

マウス13D4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：108、アミノ酸配列は配列番号：109である。マウス13D4抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：35、配列番号：36、配列番号：37である。

マウス13H11抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：100、アミノ酸配列は配列番号：111である。マウス13H11抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：41、配列番号：42、配列番号：43である。

マウス14C1抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：112、アミノ酸配列は配列番号：113である。マウス14C1抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：41、配列番号：42、配列番号：43である。

【0036】

本発明におけるより好ましいモノクローナル抗体として、たとえば、

ハイブリドーマmp5B7、mp7B4、mp13D4、mp13H11が産生するモノクローナル抗体を示すことができる。

ハイブリドーマmp5B7、mp7B4、mp13D4、mp13H11は、2012年1月27日付けで

受託番号NITE BP-1211、NITE BP-1212、NITE BP-1213、NITE BP-1214

独立行政法人製品評価技術基盤機構内特許微生物寄託センターが受託した。以下に、寄託を特定する内容を記載する。

(1) 寄託機関の名称・あて名

名称：独立行政法人 製品評価技術基盤機構産業技術総合研究所 特許微生物寄託センター

あて名：日本国千葉県茨城県木更津市かずさ鎌足2-5-8(郵便番号292-0818)

(2) 寄託日：2012年1月27日

(3) 受託番号 N I T E B P - 1 2 1 1 (ハイブリドーマmp 5 B 7)
 N I T E B P - 1 2 1 2 (ハイブリドーマmp 7 B 4)
 N I T E B P - 1 2 1 3 (ハイブリドーマmp 1 3 D 4)
 N I T E B P - 1 2 1 4 (ハイブリドーマmp 1 3 H 1 1)

【0037】

特に、可変領域を構成するCDRの配列として、

重鎖 C D R 1 : DYNLH, C D R 2 : YIYPYNGTNGYNQKFKR, C D R 3 : GGIYDDYYDYAIDY,

軽鎖 C D R 1 : RASENIYSHIA, C D R 2 : GATNLAH, C D R 3 : QHFWGTP,

の組み合わせをもつ抗体、可変領域を構成するCDRの配列として、

重鎖 C D R 1 : SHYYWT, C D R 2 : YISYDGSNNYNPSLKN, C D R 3 : EGPLYYGPNPYWYFDV

10

軽鎖 C D R 1 : RASQDIDNYLN, C D R 2 : YTSRLHS, C D R 3 : QQFNTLP,

の組み合わせをもつ抗体、可変領域を構成するCDRの配列として、

重鎖 C D R 1 : SHYYWS, C D R 2 : YISYDGSNNYNPSLKN, C D R 3 : EGPLYYGPNPYWYFDV

軽鎖 C D R 1 : RASQDIDNYLN, C D R 2 : YTSRLHS, C D R 3 : QQFNTLP,

の組み合わせをもつ抗体はより好ましい抗体である。

【0038】

PLD4を認識するキメラ抗体、又はヒト化抗体は、それをコードするポリヌクレオチドを利用して遺伝子工学的に製造することができる。たとえば、特許文献1に記載されているように上記マウスモノクローナル抗体(3B4, 5B7, 7B4, 8C11, 10C3, 11D10, 13D4, 13H11, 14C1, 11G9.6等)の各CDRの領域を用いて、活性のある各キメラ抗体(ch3B4Ab, ch5B7Ab, ch7B4Ab, ch8C11Ab, ch10C3Ab, ch11D10Ab, ch13D4Ab, ch13H11Ab, ch14C1Ab, ch11G9.6Ab等)をそれぞれ作ることには当業者には容易にできる。

20

【0039】

本発明者らは、PLD4に対するモノクローナル抗体がPLD4発現細胞に対するCDC(補体依存性細胞傷害: Complement Dependent Cytotoxicity)活性及びADCC(抗体依存性細胞障害活性: Antibody-dependent cellular cytotoxicity)活性を有することを確認している。従って本発明に係る抗PLD4モノクローナル抗体はPLD4発現細胞に対する細胞障害作用を有する。

30

【0040】

即ち本発明は、PLD4の細胞外ドメインに結合する抗体を有効成分として含有する、活性化B細胞抑制剤に関する。或いは本発明は、PLD4の細胞外ドメインに結合する抗体を投与する工程を含む、抗体産生抑制方法を提供する。更に本発明は、PLD4の細胞外ドメインに結合する抗体の、活性化B細胞を抑制するための医薬組成物の製造における使用に関する。

【0041】

本発明において、抗体は、必要に応じて修飾して使用することができる。本発明によれば、PLD4の細胞外ドメインを認識する抗体は、活性化B細胞を抑制する作用を有する。即ち、抗体そのものが活性化B細胞に対する細胞障害作用を有している可能性が考えられた。強いエフェクター作用を示す抗体のサブクラスは公知である。或いは、抗体を細胞障害物質(cytotoxic agent)によって修飾することによって、活性化B細胞の抑制効果を更に増強することができる。細胞障害物質としては、以下のような物質を示すことができる。

40

トキシン類: 緑膿菌毒素(Pseudomonas Endotoxin; PE)、ジフテリアトキシン、リシン

放射性同位元素: Tc99m、Sr89、I131、Y90

抗癌剤: カリキマイシン、マイトマイシン、パクリタキセル

蛋白質からなるトキシン類は、2官能性試薬によって抗体又はその断片などに結合する

50

ことができる。或いは、抗体をコードする遺伝子にトキシン類をコードする遺伝子を接合し、両者の融合蛋白質を得ることもできる。放射性同位元素を抗体に結合する方法も公知である。たとえば、キレート剤を利用して、抗体を放射性同位元素で標識する方法が公知である。更に抗癌剤は、糖鎖又は2官能性試薬などの利用により、抗体に結合することができる。

【0042】

本発明においては、人為的に構造を改変された抗体を有効成分として利用することもできる。例えば、抗体の細胞障害作用や安定性を改善するための様々な修飾方法が公知である。具体的には、重鎖の糖鎖が改変されたイムノグロブリンが知られている(Shinkawa, T. et al. J. Biol. Chem. 278:3466-3473. 2003.)。糖鎖の改変によって、イムノグロブリンのADCC(抗体依存性の細胞障害;Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity)活性が増強された。

10

【0043】

本発明においては、1種類又は複数種類のモノクローナル抗体を利用することができる。たとえば、PLD4の細胞外ドメインを認識する複数種のモノクローナル抗体を配合して、本発明に利用することができる。

【0044】

抗PLD4抗体が活性化B細胞の獲得免疫性抗体産生活性の抑制作用を有することは次のようにして確認することができる。B細胞はBCRリガンド又はTLRリガンド(好ましくはTLR4リガンド、TLR7リガンド又はTLR9リガンド)の刺激によって抗体を大量に産生する。B細胞に対する上記リガンド刺激の前、後、又はリガンド刺激と同時に抗PLD4抗体を与え、抗PLD4抗体を与えないB細胞を対照として、B細胞由来の獲得免疫性抗体の産生能を比較する。抗体産生能は、B細胞の培養上清中に含まれる分泌型イムノグロブリンを測定することによって評価することができる。比較の結果、抗PLD4抗体の添加によって、上清中のB細胞由来の獲得免疫性抗体の量が有意に低下すれば、試験された抗PLD4抗体は、B細胞の抗体産生能を抑制する作用を有することが確認できる。これら抗体の測定方法は公知である。B細胞は、生体における液性免疫(分泌型抗体)を産生する細胞である。従って、B細胞の抗体産生能の抑制によって、液性免疫を調節することができる。

20

【0045】

PLD4の細胞外ドメインを認識する抗体を、その抗体が由来する生物種とは異なる宿主に投与する場合には、当該宿主にとって異物と認識されにくい形に加工するのが望ましい。たとえば、次のような分子に加工することにより、イムノグロブリンを異物として認識されにくくすることができる。イムノグロブリン分子を以下のように加工する手法は公知である。

30

- ・定常領域を欠失した抗原結合領域を含む断片(Monoclonal Antibodies : Principles and Practice, third edition, Academic Press Limited. 1995; Antibody Engineering, A Practical Approach, IRL PRESS, 1996)

- ・モノクローナル抗体の抗原結合領域と宿主のイムノグロブリンの定常領域とで構成されるキメラ抗体(遺伝子発現実験マニュアル 講談社 1994年(石田 功、安東 民衛 編))

40

- ・宿主のイムノグロブリンにおける相補性決定領域(CDR)をモノクローナル抗体のCDRに置換したCDR置換抗体(遺伝子発現実験マニュアル 講談社 1994年(石田 功、安東 民衛 編))

【0046】

或いは、ファージディスプレイ法(McCafferty J. et al., Nature 348:552-554,1990; Kretzschmar T et.al., Curr Opin Biotechnol. 2002 Dec;13(6):598-602.)によって、ヒトのイムノグロブリン可変領域遺伝子を取得することもできる。ファージディスプレイ法においては、ヒトイムノグロブリン可変領域をコードする遺伝子がファージ遺伝子に組み込まれる。多様なイムノグロブリン遺伝子をソースとして、ファージライブラリーを作成することもできる。ファージは自身を構成する蛋白質の融合蛋白質として、当該可変領域

50

を発現する。ファージによって発現されたファージ表面の可変領域は、抗原との結合活性を維持している。従って、抗原又は抗原を発現した細胞などに結合するファージを選択することによって、ファージライブラリーから、目的とする結合活性を有する可変領域を発現したファージをスクリーニングすることができる。更に、こうして選択されたファージ粒子の中には、目的とする結合活性を有する可変領域をコードする遺伝子が保持されている。即ち、ファージディスプレイ法においては、可変領域の結合活性を指標として、目的とする結合活性を有する可変領域をコードしている遺伝子を取得することができる。

【0047】

本発明によるB細胞の活性抑制剤、又は抑制方法において、PLD4の細胞外ドメインを認識する抗体、又はその少なくとも抗原結合領域を含む抗体断片は、蛋白質として、或いはそれをコードするポリヌクレオチドとして、投与することができる。ポリヌクレオチドを投与するには、目的とする蛋白質を発現できるように、適当なプロモーターの制御下に目的とする蛋白質をコードするポリヌクレオチドを配置したベクターを利用するのが望ましい。ベクターには、エンハンサーやターミネーターを配置することもできる。イムノグロブリンを構成する重鎖と軽鎖の遺伝子を保持し、イムノグロブリン分子を発現することができるベクターが公知である。イムノグロブリンを発現することができるベクターは、細胞に導入することにより投与することができる。生体への投与にあたっては、生体への投与によって細胞に感染させることができるものはそのまま投与することができる。或いは、いったん生体から分離したリンパ球にベクターを導入して再び生体に戻すこともできる(ex vivo)。

10

20

【0048】

本発明に基づくB細胞の活性抑制剤、又は抑制方法において、生体に投与されるモノクローナル抗体の量は、イムノグロブリンとして体重1kgあたり、通常0.5mg~100mg、たとえば1mg~50mg、好ましくは2mg~10mgである。生体への抗体の投与間隔は、治療期間中の生体内におけるイムノグロブリンの有効濃度が維持できるように適宜調節することができる。具体的には、例えば、1~2週間間隔で投与することができる。投与経路は、任意である。当業者は、治療に際して効果的な投与経路を適宜選択することができる。具体的には、経口的に、又は非経口的な投与を示すことができる。たとえば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、又は皮下注射等により、全身又は局所に抗体を投与することができる。本発明における非経口投与に適当な製剤として、注射剤、座剤、噴霧剤などが挙げられる。また細胞に与える場合には、培養液中に通常1μg/mL、好ましくは10μg/mL以上、より好ましくは50μg/mL以上、更に好ましくは0.5mg/mL以上のイムノグロブリンを与える。

30

【0049】

本発明に基づくB細胞の活性抑制剤又は抑制方法において、モノクローナル抗体は、任意の方法により生体に投与することができる。通常モノクローナル抗体は、薬学的に許容される担体と配合される。モノクローナル抗体には、必要に応じて増粘剤、安定剤、防腐剤及び可溶化剤などの添加剤を配合することができる。このような担体又は添加剤としては、ラクトース、クエン酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、スクロース、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、植物油、エチレングリコールなどが挙げられる。「薬学的に許容される」という用語は、各国政府の監督当局により承認されているか、又は各国の薬局方若しくは一般的に認知されている薬局方に動物、哺乳動物、及び特にヒトへの使用に関して列記されていることを言う。本発明のB細胞の活性抑制剤は、1回又は複数回の用量の凍結乾燥粉末又は錠剤の形態で供給することもできる。凍結乾燥粉末又は錠剤には、更に、投与の前に該組成物を所望の濃度となるように溶解するための注射用の滅菌済みの水、生理的食塩水又は緩衝液を組み合わせることもできる。

40

【0050】

更に、イムノグロブリンを発現するベクターとして投与する場合には、重鎖と軽鎖を別のプラスミドとしてコトランスフェクトするとして、体重1kgあたり各プラスミドを0.1~10mg、例えば1~5mgを投与することができる。またin vitroにおいて細

50

胞に導入するためには、 $1 \sim 5 \mu\text{g} / 10^6 \text{ cell}$ のベクターが用いられる。以下、実施例に基づいて本発明を更に具体的に説明する。

【0051】

なお本明細書において引用されたすべての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

【0052】

以下実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はかかる実施例により何ら制限されるものではない。

【実施例】

【0053】

実施例 1

ヒトPBMC ($1 \times 10^7 \text{ cells/ml}$)をTLR9のリガンドであるCpG2006 (最終濃度 $1 \mu\text{M}$)で刺激し、24穴プレートでCO₂インキュベーター (37, 5% CO₂)で約20時間インキュベーションした。並行して、刺激を与えないヒトPBMC ($1 \times 10^7 \text{ cells/ml}$)もCO₂インキュベーター (37, 5% CO₂)で約20時間培養した。

ヒトPBMCをFACSバッファー (1% FBS / PBS)で5倍希釈したFcR Blocking Reagent (Miltenyi)で4に20分間処理した。洗浄後、1次抗体の5B7、11G9.6またはmouse IgG2b, (各 $10 \mu\text{g/ml}$)で4、15分間染色した。2次抗体以降の抗体は、FcR Blocking Reagentが25倍希釈になるよう加えたFACSバッファーで希釈した。2次抗体のPE標識 - 抗マウスIg (BD)を100倍希釈し、加えて混和した。あわせて、B細胞をFACS上で分画するためにAPC標識 - 抗ヒトCD19抗体 (Biolegend)をFcR Blocking Reagentを含むFACSバッファーで30倍に希釈し、4、15分間染色した。FACS Calibur (BD)を使用してデータの取り込みを行った。X軸: FSCとY軸: SSCのドットプロット上で生細胞にゲートをかいた。生細胞ゲート内の細胞数が100,000 countになるまでデータを取り込んだ。B細胞: 抗マーカー分子抗体陽性細胞をゲーティングした。ゲーティングした細胞をX軸: PLD4のヒストグラムで解析し、mouse IgG2b, での染色結果をオーバーレイした。その結果、抗PLD4抗体は刺激を入れていないB細胞にはほとんど結合しないが、TLR9リガンドによる刺激により選択的に結合した (図1)。このことはPLD4が活性化したB細胞上に発現することを示す。

【0054】

実施例 2

<各モノクローナル抗体によるB細胞への結合試験>

ヒトPBMCを最終濃度 $1 \mu\text{M}$ のCpG2006で約20時間刺激をした。細胞を回収し、FcR Blocking Reagentで4に20分間処理した。洗浄後、1次抗体の3B4、5B7、13D4、13H11、11G9.6、mouse IgG1, またはmouse IgG2b, を各 $10 \mu\text{g/ml}$ で4に15分間染色した。2次抗体にPE標識 - 抗マウスIgで4に15分間染色した。B細胞群のゲーティングのために、APC標識 - 抗ヒトCD19抗体を4に15分間で二重染色した。X軸: FSCとY軸: SSCのドットプロット上の生細胞群を抗PLD4抗体のCD19陽性細胞への結合により解析した (図2および図3)。その結果、試験したすべての抗PLD4モノクローナル抗体はTLR9刺激したB細胞に結合した。すなわち、すべての抗PLD4モノクローナル抗体で、活性化依存的にB細胞においてPLD4の発現誘導が起こっていることが確認された。

【0055】

実施例 3

<抗PLD4キメラ抗体の活性化B細胞に対する細胞障害活性>

活性はTLRリガンド ($1 \mu\text{M}$)による刺激で誘導された、PLD4陽性活性化B細胞群

10

20

30

40

50

の頻度を指標とした。ヒトPBM CをCpG2006および各抗PLD4キメラ抗体またはコントロールIgで約16時間培養した。培地はRPMI1640(SIGMA)を使用した(10%FBS(Equitech-bio)、5ml200mM L-Glutamine(GIBCO)、5ml Pen-Strep(GIBCO)、5ml Sodium Pyruvate(GIBCO)、0.5ml 50mM 2-ME(SIGMA)を含む)。細胞を回収し、FcR Blocking Reagentで4に20分間処理した。洗浄後、さらに、1次抗体の5B7または13D4で3B4、またはmouse IgG2b、で4、15分間染色した(各10 μ g/ml)。PBM Cをキメラ3B4抗体(ch3B4)、キメラ3D4抗体(ch3D4)、またはキメラ13H11抗体(ch13H11)で処理したサンプルは5B7で染色し、キメラ5B7抗体(ch5B7)またはキメラ11G9.6抗体(ch11G9.6)で処理したサンプルは13D4で染色した。ADCC用に処理した抗PLD4抗体クローンと染色に用いた抗PLD4抗体クローンは互いに拮抗しないことを確認済みである。抗PLD4抗体の結合は、2次抗体のPE標識-抗マウスIgで4に15分間の処理により見出された。B細胞のゲーティングのために、APC標識-抗ヒトCD19抗体で4、15分間で二重染色した(図4)。各抗PLD4キメラ抗体で処理されたPLD4陽性活性化B細胞集団をコントロール抗体処理したPLD4陽性活性化B細胞集団と比較した(図5)。その結果、すべての抗PLD4キメラ抗体は、活性化したPLD4陽性B細胞をコントロールIg処理よりも減少させた(コントロールIgで処理した場合を100%とした時、ch3B4:70.2%、ch13D4:56.0%、ch13H11:55.3%、ch5B7:25.8%、ch11G9.6:66.4%)。

【0056】

実施例4

<活性化B細胞に対する、抗PLD4キメラ抗体の抑制効果>

抗ヒトPLD4抗体のB細胞の活性化によるB細胞成熟化とイムノグロブリン産生に対する効果を測定するために、全血からのヒトPBM Cをch3B4・ch5B7・ch13D4・ch13H11・ch11G9.6またはコントロールIgで24時間処理した。そして、B細胞の活性化を誘導するために、PBM CをさらにCpG2216(1 μ M)とヒトIL-6存在下で培養し、その結果B細胞の成熟化が起きた。7日間の活性化B細胞の培養の結果、活性化B細胞の中のCD19陽性CD27陽性IgD陰性CD38陽性形質芽細胞を、PE標識抗ヒトCD19抗体を用いたフローサイトメトリーで解析した。ヒトIgG産生を測定するために、培養された活性化B細胞は、PBSで二回洗った後、50ng/mlのPMA(ホルボールミリステートアセテート)で再度活性化された。二日後に、培養上清中のヒトIgG産生はELISAで測定された。活性化B細胞中の形質芽細胞はコントロールIg処理と比較して、ch3B4・ch5B7・ch13D4・ch13H11又はch11G9.6による処理で減少した(図6)。ヒトIgG産生も、コントロールIg処理と比較して、ch3B4・ch5B7・ch13D4・ch13H11又はch11G9.6による処理で減少した(図7)。これらの結果は、ヒトPLD4キメラ抗体の処理により、活性化された抗体分泌ヒトB細胞が減少されたということを示していた。

【産業上の利用可能性】

【0057】

上記実施例が示すように、抗PLD4抗体は、活性化B細胞を認識及び抑制する。従って、免疫機能が関与する疾患(自己免疫疾患及びアレルギー性疾患)の予防及び治療に有用である。

【0058】

<本発明に係る抗PLD4モノクローナル抗体の配列情報の説明>

1. 抗PLD4マウス11G9.6抗体

得られた抗PLD4マウス11G9.6抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号:74、アミノ

酸配列は配列番号：75である。マウス11G9.6抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4である。

抗PLD4マウス11G9.6抗体の重鎖可変領域の核酸配列(504bp) [大文字：マウス 11G9.6VH可変領域，小文字：マウス IgG2b 重鎖 定常領域] (配列番号：74)

ATGAGATCACAGTTCTCTATACAGTTACTGAGCACACAGAACCTCACCTTGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGT
AGCAACAGCTACAGGTGCCACTCCCAGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGACTTCAGTGA
AAATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCGGGACAAGGCCTT
GAGTGGATTGGAGATATTTATCCTGGTAGTGATAGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGT
AGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAG
GAGGGTGGTTGGATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAgccccaaacaacccccatca
gtctatccactggcccctaagggc

10

マウス11G9.6抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(168 a.a.) [大文字：マウス11G9.6VH可変領域，小文字：マウス IgG2b 重鎖 定常領域] 下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す(配列番号：75)。

MRSQFSIQLLSTQNLTLGWSCILFLVATATGVHSQVQLQQPGAELVKPGTSVKMSCK
ASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGDIYPGSDSTNYNEKFKSKATLTVDTSSSTA
YMLSSLTSEDSAVYYCARGGWLDAMDYWGQGTSVTVSSsaktppsvyplapkg

20

11G9.6抗体の重鎖可変領域のCDR1

SYWMH (配列番号：2)

11G9.6抗体の重鎖可変領域のCDR2

DIYPGSDSTNYNEKFKS (配列番号：3)

11G9.6抗体の重鎖可変領域のCDR3

GGWLDAMDY (配列番号：4)

得られた抗PLD4マウス11G9.6抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：38、アミノ酸配列は配列番号：39である。マウス11G9.6抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：40、配列番号：41、配列番号：42である。

30

抗PLD4マウス11G9.6抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(421bp) [大文字：マウス 11G9.6VL可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖 定常領域] (配列番号：94)

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATATCCAGATGACACAGAC
TACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAA
ACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACCTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCA
AGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTT
TTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgatgctgcaccaa
ctgtatccatcaagggcgaaat

マウス11G9.6抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(140 a.a.) [大文字：マウス 11G9.6VL可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖 定常領域] 下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す(配列番号：95)。

40

MMSSAQFLGLLLLLCFQGTRCDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQ
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFGGGTKLEIKradaaptvsikge

11G9.6抗体の軽鎖可変領域のCDR1

RASQDISNYLN (配列番号：5)

50

11G9.6抗体の軽鎖可変領域のCDR2

YTSRLHS (配列番号：6)

11G9.6抗体の軽鎖可変領域のCDR3

QQGNTLPW (配列番号：7)

【0059】

2. 抗PLD4マウス3B4抗体

得られた抗PLD4マウス3B4抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号：76、アミノ酸配列は配列番号：77である。マウス3B4抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10である。

抗PLD4マウス3B4抗体の重鎖可変領域の核酸配列(437bp) [大文字：マウス3B4VH可変領域，小文字：マウスIgG1重鎖定常領域]

ATGGAATGTAAGTGGATACTTCCTTTTATTCTGTCGGTAATTTTCAGGGGCTCCTCAGAGGTTTCAGCTCCAGCAGTCTGG
GACTGTGCTGTCAAGGCCTGGGGCTTCCGTGACGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCGACAGCTTTACCACCTACTGGATGC
ACTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTAGAATGGATTGGTGCTATCTATCCTGGAAATAGTGAAACTAGCTACAAC
CAGAAAGTTCAAGGCCAAGGCCAAACTGACTGCAGTCACATCCGCCAGCACTGCCTATATGGAGTTCACTAGCCTGACAAA
TGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACGGGGGGTTATTCCGACTTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCT
CCTCAgccccaaacgacacccccatctgtctatccact

マウス3B4抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(145 a.a.) [大文字：マウス3B4VH可変領域，小文字：マウスIgG1重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MECNWILPFILSVISGVSSEVQLQQSGTVLSRPGASVTMSCKASGDSFTTYWMHWVK
QRPQGQGLEWIGAIYPGNSETSYNQKFKGKAKLTAVTSASTAYMEFTSLTNEDSAVYY
CTGGYSDFDYWGQGTTLTVSSaktppsvyp

3B4抗体の重鎖可変領域のCDR1

TYWMH

3B4抗体の重鎖可変領域のCDR2

AIYPGNSETSYNQKFKG

3B4抗体の重鎖可変領域のCDR3

GYSDFDY

得られた抗PLD4マウス3B4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：96、アミノ酸配列は配列番号：97である。マウス3B4抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13である。

抗PLD4マウス3B4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(459bp) [大文字：マウス3B4VL可変領域，小文字：マウスIg軽鎖定常領域]

ATGATGGTCTTGGCTCAGTTTCTTGCATTCTTGTGCTTTGGTTTCCAGGTGCAGGATGTGACATCCTGATGACCCAATC
TCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAGACACAGTCAGCATCACTTGCCATGCAAGTCAGGGCATTAGAAGTAATATAG
GGTGGTTGCAGCAGAAACCAGGGAAATCATTTAAGGGCCTGATCTTTTCATGGAACCAACTTGGAAGATGGAGTTCCATCA
AGGTTCAAGTGGCAGAGGATCTGGAGCAGATTATTCTCTCACCATCAACAGCCTGGAATCTGAAGATTTTGCAGACTATTA
CTGTGTACAGTATGTTTCAGTTTCCCTCCAACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAGAacgggctgatgctgcaccaa
ctgtatccatcttcccacatccagtgagcagttaacatctggagggtgcctcagtcgtg

マウス3B4抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(153 a.a.) [大文字：マウス3B4VL可変領域，小文字：マウスIg軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MMVLAQFLAFLLLWFPGAGCDILMTQSPSSMSVSLGDTVSITHASQGIRSNIGWLQ
QKPGKSKFKGLIFHGTNLEDGVPSRFSRGRSGADYSLTINSLESEDFADYYCVQYVQFP
 PTFGSGTKLEIRradaaptvsifppsseqltsggasvv

3B4抗体の軽鎖可変領域のCDR1

HASQGIRSNIG

3B4抗体の軽鎖可変領域のCDR2

HGTNLED

3B4抗体の軽鎖可変領域のCDR3

VQYVQFP

【 0 0 6 0 】

3. 抗PLD4マウス5B7抗体

得られた抗PLD4マウス5B7抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号：78、アミノ酸配列は配列番号：79である。マウス5B7抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16である。

抗PLD4マウス5B7抗体の重鎖可変領域の核酸配列(475bp) [大文字：マウス5B7VH可変領域，小文字：マウスIgG2b重鎖定常領域]

ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTCTCCTCCTGTCAGGAAGTGCAGGCGTCCACTCTGAGGTCCAGCTTCAGCAGTCAGG
 ACCTGAACTGGTGAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACAACCTTGC
 ACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTTATCCTTACAATGGTAATACTGGCTACAAC
 CAGAAAGTTCAAGAGGAAGGCCACATTGACTGTAGACAATTCCTCCGGCAGAGTCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATC
 TGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGATCTATGATGATTACTACGACTATGCTATCGACTATTGGGGTC
 AAGGAACCTCAGTACCGTCTCCTCAgcaaaaacaacacccccatcagtcctatccactggccccctaaaggcgcaat

マウス5B7抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(158 a.a.) [大文字：マウス5B7VH可変領域，小文字：マウスIgG2b重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1，CDR2，CDR3)を示す。

MGWSWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWV
KQSHGKSLEWIGYIYPYNGNTGYNQKFKRKATLTVDNSSGTVYMELRSLTSEDSAV
YYCARGGIYDDYDYAIDYWGQGTSVTVSSaktppsvyplapkge

5B7抗体の重鎖可変領域のCDR1

DYNLH

5B7抗体の重鎖可変領域のCDR2

YIYPYNGNTGYNQKFKR

5B7抗体の重鎖可変領域のCDR3

GGIYDDYDYAIDY

得られた抗PLD4マウス5B7抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：98、アミノ酸配列は配列番号：99である。マウス5B7抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：17、配列番号：18、配列番号：19である。

抗PLD4マウス5B7抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(467 bp) [大文字：マウス5B7VL可変領域，小文字：マウスIg軽鎖定常領域]

ATGAGTGTGCCCACTCAGGTCCTGGGGTTGCTGCTGCTGTGGCTTACAGATGCCAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTC
 TCCAGCCTCCCTATCTGTATCTGTGGGAGAACTGTGCGCATCACATGTGCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTCATATAG
 CATGGTATCAGCAGAAAAGAGGAAAAATCTCCTCAGCGCCTGGTCTATGGTGCAACAACTTAGCACATGGTGTGCCATCA
 AGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTATTCCTCAAGATCAACAGCCTTCAAGATTTTGGGAGTTATTA
 CTGTCAACATTTTTGGGGTACTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACggggctgatgctgcaccaa

10

20

30

40

50

ctgtatccatcttcccaccatccagtgagcagttaacatctggaggtgcctcagtcgtgtgcttctt

マウス5B7抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(155 a.a.) [大文字: マウス 5B7VL 可変領域, 小文字: マウス Ig 軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPASLSVSVGETVAITCRASENIYSHIAWYQ
QKEGKSPQRLVYGATNLAHGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGT
PWTFGGGTKLEIKradaaptvsifppsseqltsggasvvcf

5B7抗体の軽鎖可変領域のCDR1

RASENIYSHIA

5B7抗体の軽鎖可変領域のCDR2

GATNLAH

5B7抗体の軽鎖可変領域のCDR3

QHFWGTP

【 0 0 6 1 】

4. 抗PLD4マウス7B4抗体

得られた抗PLD4マウス7B4抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 80、アミノ酸配列は配列番号: 81である。マウス7B4抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 14、配列番号: 15、配列番号: 16である。

抗PLD4マウス7B4抗体の重鎖可変領域の核酸配列(470bp) [大文字: マウス7B4VH可変領域, 小文字: マウスIgG2b重鎖定常領域]

ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTCTTCTCCTCTGTCAGGAAGTGCAGGCGTCCACTCTGAGGTCCAGCTTCAGCAGTCAGG
 ACCTGAACTGGTGAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACAACCTTGC
 ACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTTATCCTTACAATGGTAATACTGGCTACAAC
 CAGAAAGTTCAAGAGGAAGGCCACATTGACTGTAGACAATTCCTCCGGCACAGTCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATC
 TGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGATCTATGATGATTACTACGACTATGCTATCGACTATTGGGGTC
 AAGGAACCTCAGTACCGTCTCCTCAgcaaaaacaacacccccatcagtcctatccactggccccctaaagg

マウス7B4抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(156 a.a.) [大文字: マウス 7B4VH 可変領域, 小文字: マウス IgG2b 重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MGWSWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWV
KQSHGKSLEWIGYIYPYNGNTGYNQKFKRKATLTVDNSSGTVYMELRSLTSEDSAV
YYCARGGIYDDYDYAIDYWGQGTSVTVSSakttpsvyplapk

7B4抗体の重鎖可変領域のCDR1

DYNLH

7B4抗体の重鎖可変領域のCDR2

YIYPYNGNTGYNQKFKR

7B4抗体の重鎖可変領域のCDR3

GGIYDDYDYAIDY

得られた抗PLD4マウス7B4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 100、アミノ酸配列は配列番号: 101である。マウス7B4抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 17、配列番号: 18、配列番号: 19である。

抗PLD4マウス7B4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(454 bp) [大文字: マウス7B4VL 可変領域, 小文字: マウス Ig 軽鎖定常領域]

ATGAGTGTGCCCACTCAGGTCCTGGGGTTGCTGCTGCTGTGGCTTACAGATGCCAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTC

10

20

30

40

50

TCCAGCCTCCCTATCTGTATCTGTGGGAGAACTGTCGCCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTCATATAG
 CATGGTATCAGCAGAAAGAGGGAAAATCTCCTCAGCGCCTGGTCTATGGTGCAACAACTTAGCACATGGTGTGCCATCA
 AGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTATTCCCTCAAGATCAACAGCCTTCAGTCTGAAGATTTTGGGAGTTATTA
 CTGTCAACATTTTTGGGGTACTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgatgctgcaccaa
 ctgtatccatcttcccaccatccagtgagcagttaacatctggaggtgcctcag

マウス7B4抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(151 a.a.) [大文字: マウス 7B4VL 可変領域, 小文字: マウス Ig 軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPASLSVSVGETVAITCRASENIYSHIAWYQ
QKEGKSPQRLVYGATNLAHGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGT
PWTFGGGTKLEIKradaaptvsifppsseqltsggas

10

7B4抗体の軽鎖可変領域のCDR1

RASENIYSHIA

7B4抗体の軽鎖可変領域のCDR2

GATNLAH

7B4抗体の軽鎖可変領域のCDR3

QHFWGTP

20

【 0 0 6 2 】

5. 抗PLD4マウス8C11抗体

得られた抗PLD4マウス8C11抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 82、アミノ酸配列は配列番号: 83である。マウス8C11抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 20、配列番号: 21、配列番号: 22である。

抗PLD4マウス8C11抗体の重鎖可変領域の核酸配列(462 bp) [大文字: マウス8C11VH 可変領域, 小文字: マウス IgG2b 重鎖定常領域]

ATGGGATGGAGCTATATCATCCTCTTTTTGGTAGCAACAGCAACAGGGGTCCACTCCCAGGTCCAAGTGCAGCAGTCGGG
 GGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTATTTGT
 ACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGACTGATTAATCTACCAATAGTGATACTATCTTCAAT
 GAGAAGTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCATAACATGCAACTCAGCAGCCTGACATC
 TGAGGACTCTGCGTCTATTACTGTACACGAGAGGGGGATATGGTTACGGCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTC
 TGGTCACTGTCTCTGCAgccccaaacaacacccccatcagtcctactggccccctaagggc

30

マウス8C11抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(154 a.a.) [大文字: マウス 8C11VH 可変領域, 小文字: マウス IgG2b 重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MGWSYIILFLVATATGVHSQVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYLYLWV
RQRPGQGLEWIGLINPTNSDTIFNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY
CTREGGYGYGPFAYWGQGLVTVSAaaktppsvyplapkg

40

8C11抗体の重鎖可変領域のCDR1

SYLY

8C11抗体の重鎖可変領域のCDR2

LINPTNSDTIFNEKFKS

8C11抗体の重鎖可変領域のCDR3

EGGYGYGPFAY

得られた抗PLD4マウス8C11抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 102、アミノ酸配列は配列番号: 103である。マウス8C11抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3

50

のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25である。

抗PLD4マウス8C11抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(457 bp)[大文字：マウス8C11VL 可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGTGATGTTCTGGATTCCCTGCTTCCAGCAGTGATGTTGTGATGACCCAAACTCC
ACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCACATCTAGTCAGACCCTTGTACACAGTAATGGAA
ACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCT
GGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT
GGGAGTTTATTTCTGCTCTCACAGTACACATGTTCCATTCACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAAacgggctg
atgctgcaccaactgtatccatcttcccaccatccagtgagcagttaacatctggag マウス8C11抗体の軽鎖
可変領域のアミノ酸配列(152 a.a.) [大文字：マウス 8C11VL 可変領域，小文字：マウス
Ig 軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR 領域(CDR1, CDR2, CDR
3)を示す。

10

MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCTSSQTLVHSNGNTYLH
WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSHST
HVPFTFGSGTKLEIKradaaptvsifppsseqltsg

8C11抗体の軽鎖可変領域のCDR1

TSSQTLVHSNGNTYLH

20

8C11抗体の軽鎖可変領域のCDR2

KVSNRFS

8C11抗体の軽鎖可変領域のCDR3

HSTHVP

【0063】

6. 抗PLD4マウス10C3抗体

得られた抗PLD4マウス10C3抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号：84、アミノ酸配列は配列番号：85である。マウス10C3抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28である。

抗PLD4マウス10C3抗体の重鎖可変領域の核酸配列(450bp) [大文字：マウス10C3VH 可変領域，小文字：マウス IgG2a 重鎖定常領域]

30

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCTTGCCTCATTTTTAAAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG
GGGAGACTTAGTGAGGCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAGTTTTAGTAGCTATGGCATGT
CTTGGTTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTAGTGGTGGTAGTTACATCTACTATCCA
GAAAGTGTGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTC
TGAGGACACAGCCATGTATTATTGTGTAAGACTCTACGGTGGTAGGAGAGGCTATGGTTTGGACTACTGGGGTCAAGGAA
CCTCAGTCACCGTCTCCTCAgcaaaaacaacagcccatcggtctatcca

マウス10C3抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(150 a.a.) [大文字：マウス 10C3VH 可変領域，小文字：マウス IgG2a 重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR 領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

40

MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVRPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWFRQ
TPDKRLEWVATISSGGSYIYPESVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLKSEDTAMYYCV
RLYGGRRGYGLDYWGQGTSVTVSSaktapsvyp

10C3抗体の重鎖可変領域のCDR1

SYGMS

10C3抗体の重鎖可変領域のCDR2

TISSGGSYIYPESVKG

50

10C3抗体の重鎖可変領域のCDR3

LYGRRRGYGLDY

得られた抗PLD4マウス10C3抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：104、アミノ酸配列は配列番号：105である。マウス10C3抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31である。

抗PLD4マウス10C3抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(423 bp) [大文字：マウス10C3VL 可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]

ATGAGGTTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGATCCACTGCGGAAATTGTGATGACGCAGGC
TGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTGATG
GCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCC
TCAGGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGAGGCTGAGGA
TGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTTACACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAAcgggctg
atgctgcaccaactgtatccatc

10

マウス10C3抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(141 a.a.) [大文字：マウス 10C3VL 可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MRFSAQLLGLLVLWIPGSTAEIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLLHSDGITYLY
WYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQN
LELYTFGGGTKLEIKradaaptvsi

20

10C3抗体の軽鎖可変領域のCDR1

RSSKSLHSDGITYLY

10C3抗体の軽鎖可変領域のCDR2

QMSNLAS

10C3抗体の軽鎖可変領域のCDR3

AQNLEL

【0064】

30

7. 抗PLD4マウス11D10抗体

得られた抗PLD4マウス11D10抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号：86、アミノ酸配列は配列番号：87である。マウス11D10抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28である。

抗PLD4マウス11D10抗体の重鎖可変領域の核酸配列(450bp) [大文字：マウス11D10VH 可変領域，小文字：マウス IgG2b 重鎖定常領域]

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCCTTGCCCTCATTTTTAAAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG
GGGAGACTTAGTGAGGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTTCAGTTTTAGTAGCTATGGCATGT
CTTGTTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTAGTGGTGGTAGTTACATCTACTATCCA
GAAAGTGTGAAGGGGCGATTCCACATCTCCAGAGACAATGCCAGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTC
TGAGGACACAGCCATGTATTATTGTGTAAGACTCTACGGTGGTAGGAGAGGCTATGGTTTGGACTACTGGGGTCAAGGAA
CCTCAGTCAACCGTCTCCTCAgccccaaacaaccccccatcagtctatcca

40

マウス11D10抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(150 a.a.) [大文字：マウス 11D10VH 可変領域，小文字：マウス IgG2b 重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVRPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWFRQ
TPDKRLEWVATISSGGSYIYPESVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLKSEDTAMYVCV
RLYGRRGYGLDYWGQGTSVTVSS akttppsryp

11D10抗体の重鎖可変領域のCDR1

SYGMS

11D10抗体の重鎖可変領域のCDR2

TISSGGSYIYPESVKG

11D10抗体の重鎖可変領域のCDR3

LYGRRGYGLDY

得られた抗PLD4マウス11D10抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：106、アミノ酸配列は配列番号：107である。マウス11D10抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31である。

抗PLD4マウス11D10抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(423 bp) [大文字：マウス11D10VL 可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]

ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGATCCACTGCGGAAATTGTGATGACGCAGGC
 TGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTGATG
 GCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCC
 TCAGGAGTCCCAGACAGTTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGA
 TGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTTACACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAAacgggctg
 atgctgcaccaactgtatccatc

マウス11D10抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(141 a.a.) [大文字：マウス 11D10VL 可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MRFSAQLLGLLVLPWPGSTAEIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLIHSDGITYLY
WYLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVVYYCAQN
LELYTFGGGTKLEIKradaaptvsi

11D10抗体の軽鎖可変領域のCDR1

RSSKSLHSDGITYLY

11D10抗体の軽鎖可変領域のCDR2

QMSNLAS

11D10抗体の軽鎖可変領域のCDR3

AQNLEL

【0065】

8. 抗PLD4マウス13D4抗体

得られた抗PLD4マウス13D4抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号：88、アミノ酸配列は配列番号：89である。マウス13D4抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34である。

抗PLD4マウス13D4抗体の重鎖可変領域の核酸配列(472bp) [大文字：マウス13D4VH 可変領域，小文字：マウス IgG2b 重鎖定常領域]

ATGAAAGTGTTGAGTCTGTTGTACCTGTTGACAGCCATTCCTGGTATCCTGTCTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACC
 TGGCCTCGTGAAACCTTCTCAATCTCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCACCAGTCATTACTGGA
 CCTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAACTGGAATGGATGGGCTACATAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCA

TCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAGTTTTTCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCTACATATAACTGTGCAAGAGAGGGCCGCTCTACTATGGTAACCCCTACTGGTATTTTCGATGTCTGGGGCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAgccccaaacaacacccccatcagtctatccactggccccctaagggcg

マウス13D4抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(157 a.a.) [大文字: マウス 13D4VH 可変領域, 小文字: マウス IgG2b 重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCD R 領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSHYYWTWIRQF
PGNKLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYNCAR
EGPLYYGPNPYWYFDVWGAGTTVTVSSaktppsvyplapkg

10

13D4抗体の重鎖可変領域のCDR1

SHYYWT

13D4抗体の重鎖可変領域のCDR2

YISYDGSNNYNPSLKN

13D4抗体の重鎖可変領域のCDR3

EGPLYYGPNPYWYFDV

得られた抗PLD4マウス13D4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 108、アミノ酸配列は配列番号: 109である。マウス13D4抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 35、配列番号: 36、配列番号: 37である。

20

抗PLD4マウス13D4抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(404 bp) [大文字: マウス13D4VL 可変領域, 小文字: マウス Ig 軽鎖定常領域]

ATGATGTCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTATTTAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACTCAGGAGTCCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATGTTGCCACTTACTTTGCCAGCAGTTTAATACGCTTCCTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAACCTGGAAATCAAAcgggctgatgctgcaccaa

マウス13D4抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(134 a.a.) [大文字: マウス 13D4VL 可変領域, 小文字: マウス Ig 軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCD R 領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

30

MMSSAQFLGLLLLLCFQGTRCDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDIDNYLNWYQ
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDVATYFCQQFNTLPR
 TFGGGTKLEIKradaapt

13D4抗体の軽鎖可変領域のCDR1

RASQDIDNYLN

40

13D4抗体の軽鎖可変領域のCDR2

YTSRLHS

13D4抗体の軽鎖可変領域のCDR3

QQFNTLP

【 0 0 6 6 】

9. 抗PLD4マウス13H11抗体

得られた抗PLD4マウス13H11抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号: 90、アミノ酸配列は配列番号: 91である。マウス13H11抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号: 38、配列番号: 39、配列番号: 40である。

抗PLD4マウス13H11抗体の重鎖可変領域の核酸配列(471bp) [大文字: マウス13H11VH 可

50

変領域，小文字：マウス IgG2b 重鎖定常領域]

ATGAAAGTGTGAGTCTGTTGTACCTGTTGACAGCCATTCTGGTATCCTGTCTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACC
TGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCTCCAGTCATTATTACTGGA
GTTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAGACTGGAATGGATGGGCTACATAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCA
TCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAGTTTTTCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGA
GGACACAGCTACATATAACTGTGCAAGAGAGGGCCGCTCTACTATGGTAACCCCTACTGGTATTTTCGATGTCTGGGGCG
CAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAgccaaaacaacacccccatcagtcctatccactggcccctaagggc

マウス13H11抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(157 a.a.) [大文字：マウス 13H11VH
可変領域，小文字：マウス IgG2b 重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線は
CDR 領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

10

MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSHYYWSWIRQF
PGNRLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYNCARE
GPLYYGNPYWYFDVWGAGTTTVTVSSaktppsvyplapkg

13H11抗体の重鎖可変領域のCDR1

SHYYWS

20

13H11抗体の重鎖可変領域のCDR2

YISYDGSNNYNPSLKN

13H11抗体の重鎖可変領域のCDR3

EGPLYYGNPYWYFDV

得られた抗PLD4マウス13H11抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：110、アミ
ノ酸配列は配列番号：111である。マウス13H11抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、C
DR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：41、配列番号：42、配列番号：43である
。

抗PLD4マウス13H11抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(414 bp) [大文字：マウス13H11VL 可
変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]

30

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATATCCAGATGACACAGAC
TACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGGGGCAGCGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTTTAA
ACTGGTATCAGCAAAAACCAGATGGAACCTGTTAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCA
AGGTTCACTGAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATCTCTCACCATTAGCAACCTGGAACAAGAAGATATTGCCACTTACTT
TTGCCAACAGTTTAATACGCTTCCTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgatgctgcaccaa
ctgtatccatcttc

マウス13H11抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(138 a.a.) [大文字：マウス 13H11VL
可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線は
CDR 領域(CDR1, CDR2, CDR3)を示す。

40

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGGSVTISCRASQDIDNYLNWYQ
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNTLPR
TFGGGKLEIKradaaptvsif

13H11抗体の軽鎖可変領域のCDR1

RASQDIDNYLN

13H11抗体の軽鎖可変領域のCDR2

YTSRLHS

13H11抗体の軽鎖可変領域のCDR3

50

QQFNTLP

【 0 0 6 7 】

1 0 . 抗PLD4マウス14C1抗体

得られた抗PLD4マウス14C1抗体の重鎖可変領域の核酸配列は配列番号：92、アミノ酸配列は配列番号：93である。マウス14C1抗体の重鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：38、配列番号：39、配列番号：40である。

抗PLD4マウス14C1抗体の重鎖可変領域の核酸配列(470bp) [大文字：マウス14C1VH 可変領域，小文字：マウス IgG1 重鎖定常領域]

ATGAAAGTGTTGAGTCTGTTGTACCTGTTGACAGCCATTCCTGGTATCCTGTCTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACC
TGGCCTCGTAAAACCTTCTCAGTCTCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCTCCAGTCATTATTACTGGA
GTTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAGACTGGAATGGATGGGCTACATAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCA
TCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAGTTTTTCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGA
GGACACAGCTACATATAACTGTGCAAGAGAGGGCCCGCTCTACTATGGTAACCCCTACTGGTATTTTCGATGTCTGGGGCG
CAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggccccctaaagg

10

マウス14C1抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列(156 a.a.) [大文字：マウス 14C1VH 可変領域，小文字：マウス IgG1 重鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1，CDR2，CDR3)を示す。

MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQESGPLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSHYYWSWIRQF
PGNRLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYNCARE
GPLYYGNPYWFYDVGAGTTVTVSS aktppsvyplapk

20

14C1抗体の重鎖可変領域のCDR1
SHYYWS

14C1抗体の重鎖可変領域のCDR2
YISYDGSNNYNPSLKN

14C1抗体の重鎖可変領域のCDR3
EGPLYYG

30

得られた抗PLD4マウス14C1抗体の軽鎖可変領域の核酸配列は配列番号：112、アミノ酸配列は配列番号：113である。マウス14C1抗体の軽鎖可変領域内のCDR1、CDR2、CDR3のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：41、配列番号：42、配列番号：43である。

抗PLD4マウス14C1抗体の軽鎖可変領域の核酸配列(465 bp) [大文字：マウス14C1VL 可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]

ATGATGTCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATATCCAGATGACACAGAC
TACATCCTCCCTGTCTGCTCCTCTGGGGGGCAGCGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTATTTAA
ACTGGTATCAGCAAAAACAGATGGAACCTGTTAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCA
AGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAACAAGAAGATATTGCCACTTACTT
TTGCCAACAGTTTAATACGCTTCTCGGACGTTGCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgatgctgcaccaa
ctgtatccatcttcccaccatccagtgagcagttaacatctggaggtgcctcagtcgtgtgcttc

40

マウス14C1抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列(155 a.a.) [大文字：マウス 14C1VL 可変領域，小文字：マウス Ig 軽鎖定常領域]下線の配列はシグナル配列、二重下線はCDR領域(CDR1，CDR2，CDR3)を示す。

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGGSVTISCRASQDIDNYLNWYQ
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNTLPR
TFGGGTKLEIKradaaptvsifppsseqltsggasvvcf

50

14C1抗体の軽鎖可変領域のCDR1
 RASQDIDNYLN
 14C1抗体の軽鎖可変領域のCDR2
 YTSRLHS
 14C1抗体の軽鎖可変領域のCDR3
 QQFNTLP

【 0 0 6 8 】

作製されたキメラ11G9.6抗体の重鎖、及び軽鎖の塩基配列とアミノ酸配列は、それぞれ次の配列番号の通りである。

重鎖	軽鎖	10
配列番号： 1 2 0 (塩基配列)	配列番号： 1 2 2 (塩基配列)	
配列番号： 1 2 1 (アミノ酸配列)	配列番号： 1 2 3 (アミノ酸配列)	

【 0 0 6 9 】

1 1. 抗PLD4キメラ11G9.6抗体の重鎖の核酸配列 (1401 bp) [大文字: chimeric 11G9VH 可変領域, 小文字: ヒトIgG1 重鎖 定常領域] (配列番号: 1 2 0)

ATGAAAGTGTGAGTCTGTTGTACCTGTTGACAGCCATTCCTGGTATCCTGTCTcagGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGC
 TGAAGTGGTGAAGCCTGGGACTTCAGTGAAAAATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGCACT
 GGGTGAAGCAGAGGCCGGGACAAGGCCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTATCCTGGTAGTGATAGTACTAACTACAATGAG
 AAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGA
 GGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGTGGTTGGATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCG
 TCTCCTCAgc tagcaccaagggcccatcggctcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggcc
 ctgggctgacctggtaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgctggtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca
 caccttcccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca
 cccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttagcccaaatctgtgac
 aaaactcacacatgccaccgtgccagcaccctgaactcctggggggaccgtcagctcttcttcccccaaaaacccaa
 ggacacctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgctggtgggggagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagt
 tcaactggtagctggacggcgtggaggtgcaataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgt
 gtggtcagcgtcctcaccgtctgcaccaggactggctgaaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
 cccagcccccatcgagaaaacctctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccc
 gggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcgcacatcgccgtggagtgg
 gagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacag
 caagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
 actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga

【 0 0 7 0 】

1 2. 抗PLD4キメラ11G9.6抗体の重鎖のアミノ酸配列 (466 a.a.) [大文字: chimeric 11G9VH 可変領域, 小文字: ヒトIgG1 重鎖 定常領域] (配列番号: 1 2 1)

MKVLSLLYLLTAIPGILSQVQLQQPGAELVKPGTSVKMSCKASGYFTSYWMHWKQRPGQGLEWIGDIYPGSDSTNYNE
 KFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGWLDAMDYWGQTSVTVSSastkgpsvflapssktssgttaa
 lgc lvkdyfpepvtvswngal tsgvhtfpav lqssg l y s l s s v v t v p s s l g t q t y i c n v n h k p s n t k v d k k v e p k s c d
 k t h t c p p c p a p e l l g g p s v f l f p p k p k d t l m i s r t p e v t c v v v d v s h e d p e v k f n w y v d g v e v h n a k t k p r e e q n s t y r
 v v s v l t v l h q d w l n g k e y k c k v s n k a l p a p i e k t i s k a k g q p r e p q v y t l p p s r d e l t k n q v s l t c l v k g f y p s d i a v e w
 e s n g q p e n n y k t t p p v l d s d g s f f l y s k l t v d k s r w q q g n v f s c s v m h e a l h n h y t q k s l s l s p g k

【 0 0 7 1 】

1 3. 抗PLD4キメラ11G9.6抗体の軽鎖の核酸配列 (705 bp) [大文字: chimeric 11G9VL 可変領域, 小文字: ヒトIg 軽鎖 定常領域] (配列番号: 1 2 2)

ATGATGTCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATATCCAGATGACACAGAC
 TACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAA
 ACTGGTATCAGCAGAAAACCAGATGGAAGTGTAAAACCTCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCA
 AGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTT
 TTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAcgaactgtggctgcacat

10

20

30

40

50

ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctat
 cccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagga
 cagcaaggacagcaccctacagccctcagcagcaccctgacgctgagcaaacgagactacgagaaacacaaagtctacgct
 gcgaagtaccccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgtctag

【 0 0 7 2 】

14. 抗PLD4キメラ11G9.6抗体の軽鎖のアミノ酸配列 (234 a.a.) [大文字: chimeric
 11G9VL 可変領域, 小文字: ヒトIg 軽鎖 定常領域] (配列番号: 123)

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNMWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPS
 RFGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLEIKrtvaapsvfiifppsdeqlksgtasvvcIlnfy
 preakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsksdtsyslssltskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

10

【 0 0 7 3 】

< PLD4関連分子のcDNAとタンパク質配列 >

> ヒトPLD4 cDNA (1521 bp) (配列番号: 44)

ATGCTGAAGCCTCTTTGAAAAGCAGCAGTGGCCCCACATGGCCATGCTCCATGCCGCCCGCCGCCCGTGGGACAGAGA
 GGCTGGCACGTTGCAGGTCCTGGGAGCGTGGCTGTGCTGTGGCTGGGCTCCGTGGCTCTTATCTGCCTCCTGTGGCAAG
 TGCCCCGTCTCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCAAAGACGTGCCAGGTCTGGGAGCATGGCTCCAGCCCAGCTTGG
 GAGCCCCGGAAGCAGAGGCCAGGCAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTCTTGTGGAAAGCATCCCCAGGACCTGCC
 ATCTGCAGCCGGCAGCCCCCTGCCAGCCTCTGGGCCAGGCTGGCTGCAGCTGCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCC
 ACGTGGCTTCATACTACTGGTCCCTCACAGGGCCTGCATCGGGGTCAACGACTCGTCTTCCCAGCTGGGAGAGGCTCTT
 CTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGGCAGGAACATTTCCCTGGCTGTGGCCACCAGCAGCCGACACTGGCCAGGACATC
 CACCGACCTGCAGGTTCTGGCTGCCGAGGTGCCCATGTACGACAGGTGCCCATGGGGCGGCTCACCAGGGGTGTTTTGC
 ACTCCAAATTCTGGGTTGTGGATGGACGGCACATATACATGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCGGTCTCTGACGCAGGTG
 AAGGAGCTTGGCGCTGTCACTATAAAGTGCAGCCACCTGGCCCAAGACCTGGAGAAGACCTTCCAGACCTACTGGGTACT
 GGGGGTGCCCAAGGCTGTCTCCCCAAAACCTGGCCTCAGAATTCTCATCTCACTTCAACCGTTTCCAGCCCTTCCAGG
 GCCTCTTTGATGGGGTGCCCAACACTGCCTACTTCTCAGCGTCGCCACCAGCACTCTGTCCCCAGGGCCGACCCGGGAC
 CTGGAGGCGCTGCTGGCGGTGATGGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTATTTCCCCACCACGCG
 CTTACGCCACCCCCGAGGTAAGTGGCCGGTGGTGGACAACCGCTGCGGGCGGCAGCCTTCGGCAAGGGCGTGCAGGAGC
 GCCTGCTGGTGGCTGCGGACTCAACACGGACCCACCATGTTCCCTACCTGCGGTCCCTGCAGGCGCTCAGCAACCCC
 GCGGCCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAAGTCTTCATCGTGCCGGTGGGGAAACCATTCACACATCCCATTACAGCAGGGTGA
 CCACAGCAAGTTCATGGTCACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAAGTGGTCGGAGGATTACTTCAGCAGCACGG
 CGGGGGTGGGCTTGGTGGTCACCCAGAGCCCTGGCGCGCAGCCCGGGGGCCACGGTGCAGGAGCAGCTGCGGCAGCTC
 TTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGCTACGCCGTGGCCCTGGACGGACAGGCTCCGGGCCAGGACTGCGTTTTGGCAGGGCTG
 A

20

30

> ヒト PLD4 タンパク質 (506 アミノ酸) (配列番号: 1)

MLKPLWKA AVAPTWP CSMPPRRP WDR EAGTLQVLGALAVLWLG SVALICLLWQVPRPPTWGQVQPKD VPRSWEHGSSPAW
 EPLEAEARQQRDSCQLVLVESIQDLPSAAGSPSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYWVSLTGPDIGVNDSSSQLGEAL
 LQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARTSTD LQVLAARGAHRVQVPMGR LTRGVLH SKFVWVDGRHIYMG SANMDWRSLTQV
 KELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQTYWVLGVPKAVLPK TWPNFSSHFNR FQPFHGLFDGVP TTA YF SASPPALCPQGRTRD
 LEALLAVM GSAQEFIYASVMEYFP TTRFSHP PRYWPVLDNALRAAAF GKGV RVRLLVGCGLNTDPTMFPYLRSLQALSNP
 AANVSVDVKVFIVPVG NHSNIPFSRVNH SKFMVTEKAAYIGTSN WSEDFYSSTAGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQLRQL
 FERDWSSRYAVGLD GQAPGQDCVWQG

40

> カニクイザル PLD4 cDNA (1521 bp) (配列番号: 63)

ATGCTGAAGCCTCTTCGGAGAGCGCAGTGACCCCATGTGGCCGTGCTCCATGCTGCCCGCCGCCCTGTGGGACAGAGA
 GGCTGGCACGTTGCAGGTCCTGGGAGTGTGGCTATGCTGTGGCTGGGCTCCATGGCTCTTACCTACCTCCTGTGGCAAG
 TGCGCCGTCTCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCAAAGACGTGCCAGGTCTGGGGGCATGGTTCCAGCCCAGCTCTG
 GAGCCCCGGAAGCGGAGGTGAGGAAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTCTTGTGGAAAGCATCCCCAGGACCTGCC
 ATTTGCAGCCGGCAGCCTCTCCGCCAGCCTCTGGGCCAGGCTGGCTGCAGCTGCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCC
 ACGTGGCTTCATACTACTGGTCCCTCACAGGGCCCGACATTGGGGTCAACGACTCATCTTCCCAGCTGGGAGAGGCCCTT
 CTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGGCAGGAACATTTCCCTGGCTGTGGCCACCAGCAGTCCAACACTGGCCAGGAAGTC
 CACCGACCTGCAGGTCCTGGCTGCCGAGGTGCCAGGTACGACGGGTGCCCATGGGGCGGCTCACCAGGGGCGTTTTGC

50

ACTCCAAATTCTGGGTTGTGGATGGACgGCACATATACATGGGCAGTGCcAACATGGACTGGCGGTCCCTGACGCAGGTG
 AAGGAGCTTGGCGCTGTCTATCTATAACTGCAGCCACCTGGCCCAAGACCTTGAGAAAGACCTTCCAGACCTACTGGGTGCT
 GGGGGTGCCCAAGGCTGTCTCCCCAAAACCTGGCCTCAGAACTTCTCATCTCACATCAACCGTTTCCAGCCCTTCCAGG
 GCCTCTTTGATGGGGTGCCCAACCTGCCTACTTCTCAGCATCGCCACCcGCACTCTGTCCCCAGGGCCGCACCCCTGAC
 CTGGAGCGCTGTTGGCGGTGATGGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTATTTCCCTACCACgCG
 CTTACAGCCACCCCGCAGGTAAGTGGCCGGTGTGGACAACCGCTGCGGGCGGCAGCCTTCCAGCAAGGGTGTGCGCGTGC
 GCCTGCTGGTCAAGCTGCGGACTCAACACGGACCCACCATGTTCCCTATCTGCGGTCCCTGCAGGCGCTCAGCAACCCC
 GCGGCCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAAGTCTTCATCGTGCCGGTGGGGAATCATTCCAACATCCCGTTCCAGCAGGGTGAA
 CCACAGCAAGTTCATGGTCACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAAGTGGTTCGGAGGATTACTTTCAGCAGCACGA
 CGGGGGTGGCCCTGGTGGTACCCAGAGCCCCGGCGCGCAGCCCGCGGGGGCCACGGTACAGGAGCAGCTGCGGCAGCTC
 TTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGCTACGCCGTGCGCTGGACGGACAGGCTCCGGGCCAGGACTGCGTTTGGCAGGGCTG
 A

10

> カニクイザル PLD4 タンパク質 (506 アミノ酸) (配列番号: 129)

MLKPLRRAAVTPMWPSCMLPRRLWDREAGTLQVLGVLAMLWLGSMLTYLLWQVRRPPTWGQVQPKDVPRSWGHGSSPAL
 EPLEAEVRKQRDSCQLVLVESIPQDLPFAAGSLSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYYSWLTGPDIGVNDSSSQLGEAL
 LQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARKSTDQLVLAARGAQVRRVPMGRLTRGVLSKFWVVDGRHIYMGSANMDWRSLTQV
 KELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQTYWVLGVPKAVLPKTWPQNFSSHINRFQPFQGLFDGVPTTAYFASAPPALCPQGRTPD
 LEALLAVMGSQEFIYASVMEYFPTRFRSHPRRYWPVLDNALRAAAFSGVVRVLLVSCGLNTDPTMFPYLRSLQALSNP
 AANVSDVKVFIVPVGNHNSIPFSRVNHSKFMVTEKAAYIGTSNWSYEDYFSSTTGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQLRQL
 FERDWSSRYAVGLDQAPGQDCVWQG

20

> アカゲザル PLD4 cDNA (1521 bp) (配列番号: 124)

ATGCTGAAGCCTCTTCGGAGAGCGGCAGTGACCCCATGTGGCCGTGCTCCATGCTGCCCCGCCGCTGTGGGACAGAGA
 GGCTGGCACGTTGCAGGTCCTGGGAGTGCTGGCTATGCTGTGGCTGGGCTCCATGGCTCTTACCTACCTCCTGTGGCAAG
 TGCGCTGTCTCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCCAGGGACGTGCCCAGGTCTGGGGGCATGGTTCCAGCCTAGCTCTG
 GAGCCCCTGGAAGCGGAGGTGAGGAAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTCTTGTGGAAAGCATCCCCAGGACCTGCC
 ATTTGCAGCCGGCAGCCTCTCCGCCAGCCTCTGGGCCAGGCTGGCTGCAGCTGCTGGACTGCCCAGGAGAGCGTCC
 ACGTGGCTTCACTACTAGTCCCTCACAGGGCCCCGACATTGGGGTCAACGACTCATCTTCCAGCTGGGAGAGGCCCTT
 CTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGCAGGAACATTTCTTGGCTGTGGCCACCAGCAGTCCAACACTGGCCAGGAAGTC
 CACCGACCTGCAGGTCTGGCTGCCGAGGTGCCAGGTACGACGGGTGCCCATGGGGCGGCTCACCAGGGGCGTTTTGC
 ACTCCAAATTCTGGGTTGTGGATGGACGGCACATATACATGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCGGTCCCTGACGCAGGTG
 AAGGAGCTTGGCGCTGTCTATAACTGCAGCCACCTGGCCCAAGACCTTGAGAAAGACCTTCCAGACCTACTGGGTGCT
 GGGGGTGCCCAAGGCTGTCTCCCCAAAACCTGGCCTCAGAACTTCTCATCTCACATCAACCGTTTCCAGCCCTTCCAGG
 GCCTCTTTGATGGGGTGCCCAACCTGCCTACTTCTCAGCATCGCCACCCGCACTCTGTCCCCAGGGCCGCACCCCTGAC
 CTGGAGCGCTGTTGGCGGTGATGGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTATTTCCCTACCACGCG
 CTTACAGCCACCCCGCAGGTAAGTGGCCGGTGTGGACAACCGCTGCGGGCGGCAGCCTTCCAGCAAGGGTGTGCGCGTGC
 GCCTGCTGGTCAAGCTGCGGACTCAACACGGACCCACCATGTTCCCTATCTGCGGTCCCTGCAGGCGCTCAGCAACCCC
 GCGGCCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAAGTCTTCATCGTGCCGGTGGGGAATCATTCCAACATCCCGTTCCAGCAGGGTGAA
 CCACAGCAAGTTCATGGTCACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAAGTGGTTCGGAGGATTACTTTCAGCAGCACGA
 CGGGGGTGGCCCTGGTGGTACCCAGAGCCCCGGCGCGCAGCCCGCGGGGGCCACGGTACAGGAGCAGCTGCGGCAGCTC
 TTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGCTACGCCGTGCGCTGGACGGACAGGCTCCGGGCCAGGACTGCGTTTGGCAGGGCTG
 A

30

40

> アカゲザル PLD4 タンパク質 (506 アミノ酸) (配列番号: 130)

MLKPLRRAAVTPMWPSCMLPRRLWDREAGTLQVLGVLAMLWLGSMLTYLLWQVRCPPPTWGQVQPRDVPRSWGHGSSLAL
 EPLEAEVRKQRDSCQLVLVESIPQDLPFAAGSLSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYYSWLTGPDIGVNDSSSQLGEAL
 LQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARKSTDQLVLAARGAQVRRVPMGRLTRGVLSKFWVVDGRHIYMGSANMDWRSLTQV
 KELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQTYWVLGVPKAVLPKTWPQNFSSHINRFQPFQGLFDGVPTTAYFASAPPALCPQGRTPD

50

LEALLAVMGSQAQEF I YASVMEYFPTRFRSHPRRYWPVLDNALRAAAFSKGVVRVLLVSCGLNTDPTMFPYLRSLLQALSNP
 AANVSDVKVF I VPVGNHNS I PFSRVNHSKFMVTEKAAY I GTSNWSSEDFSSSTTGVLVVTQSPGAQPAGATVQEQLRQL
 FERDWSSRYAVGLDQAPGQDCVWQG

> マウス PLD4 cDNA (1512 塩基対) (配列番号: 131)

ATGGACAAGAAGAAAGAGCACCCAGAGATGCGGATACCACTCCAGACAGCAGTGGAGGTCTCTGATTGGCCCTGCTCCAC
 ATCTCATGATCCACATAGCGGACTTGGCATGGTACTGGGGATGCTAGCTGTACTGGGACTCAGCTCTGTGACTCTCATCT
 TGTTCCCTGTGGCAAGGGGCCACTTCTTTACCAGTCATCGGATGTTCCCTGAGGAAGTGCCTCCTGGTCTGGGAGACC
 CTGAAAGGAGACGCTGAGCAGCAGAATAACTCCTGTGAGCTCATCCTTGTGAAAGCATCCCCGAGGACTTGCATTTTGC
 AGCTGGCAGCCCCACTGCCAGCCCCTGGCCAGGCTTGGCTGCAGCTTCTTGACACTGCTCGGGAGAGCGTCCACATTG
 CCTCGTACTACTGGTCCCTCACTGGACTGGACATTGGAGTCAATGACTCGTCTTCTCGGCAGGGAGAGGCCCTTCTACAG
 AAGTTCCAACAGCTTCTTCTCAGGAACATCTCTGTGGTGGTGGCCACCCACAGCCCAACATTGGCCAAGACATCCACTGA
 CCTCCAGGTCTTGGCTGCCATGGTGGCCAGATACGACAAGTGGCCATGAAACAGCTTACTGGGGGTGTTCTACACTCCA
 AATTCTGGGTTGTGGATGGGCGACACGTCTACGTGGCAGCGCAACATGGACTGGCGGTCCCTGACTCAGGTGAAGGAA
 CTTGGTGAATCATCTACAACAGCAGCAACCTGGCTCAAGACCTTGAGAAAACATTCCAGACCTACTGGGTGCTAGGGAC
 TCCCCAAGCTGTTCTCCCTAAAACCTGGCCTCGGAACTTCTCATCCCACATCAACCGCTTCCATCCCTTGGCGGGTCCCT
 TTGATGGGGTCCCACCACGGCCTATTTCTCGGCCTCCCCTCCCTCCCTCTGCCCGCATGGCCGACCCGGGATCTGGAC
 GCAGTGTGGGAGTGATGGAGGGTCTCGCCAGTTCATCTATGTCTCGGTGATGGAGTATTTCCCTACCACGCGCTTAC
 CCACCATGCCAGTACTGGCCCGTGTGGACAAATGCGCTACGGGCAGCGCCCTCAATAAGGGTGTGCATGTGCGCTTAC
 TGGTCAGCTGTGGTTCAACACAGACCCACCATGTTGCTTATCTGAGGTCCCTGCAGGCTTTCAGTAACCCCTCGGCT
 GGCATCTCAGTGGATGTGAAAGTCTTCATCGTGCCTGTGGGAAATCATTCCAACATCCCGTTCAGCCGCGTGAACCACAG
 CAAGTTCATGGTCACAGACAAGACAGCCTATGTAGGCACCTCTAACTGGTCAAGAGACTACTTCAGCCACACCGCTGGTG
 TGGCCCTGATTGTGACCCAGAAGACCCCCAGAGCCAGCCAGGCGCAACCACCGTGCAGGAGCAGCTGAGGCAACTCTTT
 GAACGAGACTGGAGTCCCCTATGCTATGGACCTAGACAGACAAGTCCCGAGCCAGGACTGTGTCTGGTAG

10

20

> マウス PLD4 タンパク質 (503 アミノ酸) (配列番号: 132)

MDKKKEHPMR I PLQTAVEVSDWPCSTSHDPHSGLGMV/LGMLAVLGLSSVTL I LFLWQGATSFTSHRMFPPEEVPSSWET
 LKGDAEQNNNSQL I LVES I PEDLPFAAGSPTAQLAQAQLQLLDTARES VH I ASYYWSLTGLD I GVNDSSSRQGEALLQ
 KFQQLLLRN I SVVVATHSPTLAKTSTDQLVLAHGAQ I RQVPMKQLTGGVLHSHKFWVVDGRHVYVGSANMDWRSLTQVKE
 LGA I IYNCSNLAQDLEKTFQTYWV/LGTPQAVLPKTPWRNFFSSH I NRFHPLRGPFDGVPPTTAYFSASPPSLCPHGRTRDL
 AVLGMMEGARQF I YVSVMEYFPTRFRTHHARYWPVLDNALRAAALNKGVHVRLVSCWFNTDPTMFAYLRSLLQAFSNPSA
 G I SVDVKVF I VPVGNHNS I PFSRVNHSKFMV/TDKTAYVGTSNWSSEDFSSHTAGVGL I VSQKTPRAQPGATTVQEQLRQLF
 ERDWSSHYAMDLDLDRQVPSQDCVW

30

> ヒト PLD3 cDNA 配列 (配列番号: 55)

ATGAAGCCTAAACTGATGTACCAGGAGCTGAAGGTGCCTGCAGAGGAGCCCGCCAATGAGCTGCCCATGAATGAGATTGA
 GCGTGGAAAGGCTGCGGAAAAGAAAGCCCGCTGGGTCCCTGCTGGTCCCTATTCTGGCGGTTGTGGGCTTCGGAGCCCTGA
 TGA CT CAGCTGTTTCTATGGGAATACGGCGACTTGCATCTCTTTGGGCCAACCAGCGCCAGCCCTGCTATGACCCCT
 TGCGAAGCAGTGTGGTGGAAAGCATTCTGAGGGCTGGACTTCCCAATGCCTCCACGGGGAACCCTTCCACCAGCCA
 GGCCTGGCTGGGCTGCTCGCCGGTGCACAGCAGCCTGGACATCGCCTCCTTCTACTGGACCCCTACCAACAATGACA
 CCCACACGCAGGAGCCCTCTGCCAGCAGGGTGAGGAGGTCCCTCCGGCAGCTGCAGACCCTGGCACAAAGGGCGTGAAC
 GTCCGCATCGCTGTGAGCAAGCCAGCGGGCCCCAGCCACAGGCGGACCTGCAGGCTCTGCTGCAGAGCGGTGCCAGGT
 CCGCATGGTGGACATGCAGAAAGTGAACCATGGCGTCTGCATACCAAGTCTGGGTGGTGGACCAGACCCACTTCTACC
 TGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCGTTCCTGACCCAGGTCAAGGAGCTGGGCGTGGTGCATGTACAACCTGCAGCTGCCTG
 GCTCGAGACCTGACCAAGATCTTTGAGGCCTACTGGTTCCTGGGCCAGGCAGGCAGCTCCATCCCATCAACTTGGCCCCG
 GTTCTATGACACCCGCTACAACCAAGAGACACCAATGGAGATCTGCCTCAATGGAACCCCTGCTCTGGCCTACCTGGCGA
 GTGCGCCCCCACCCTGTGTCCAAGTGGCCGCACTCCAGACCTGAAGGCTCTACTCAACGTGGTGGACAATGCCCCGAGT
 TTCATCTACGTCGCTGCATGAACTACCTGCCACTCTGGAGTTCTCCACCCTCACAGGTTCTGGCCTGCCATTGACGA
 TGGGCTGCGGCGGGCCACCTACGAGCGTGGCGTCAAGGTGCGCCTGCTCATCAGCTGCTGGGGACTCGGAGCCATCCA
 TGCGGGCCTTCTGCTCTCTGGCTGCCCTGCGTGACAACCATAACCCACTCTGACATCCAGGTGAAACTCTTTGTGGTC

40

50

CCCGCGGATGAGGCCAGGCTCGAATCCCATATGCCCGTGTCAACCACAACAAGTACATGGTGACTGAACGCGCCACCTA
 CATCGGAACCTCCAACTGGTCTGGCAACTACTTACGCGAGACGGCGGGCACCTCGCTGCTGGTGACGCAGAATGGGAGGG
 GCGGCCTGCGGAGCCAGCTGGAGGCCATTTTCCTGAGGGACTGGGACTCCCCTTACAGCCATGACCTTGACACCTCAGCT
 GACAGCGTGGGCAACGCCTGCCGCTGCTCTGA

> ヒト PLD3 タンパク質 (490 アミノ酸) (配列番号: 127)

MKPKLMYQELKVPAAEPPANELPMNEIEAWKAAEKKARWVLLVLI LAVVGFALMTQLFLWEYGDHLHFGPNQRPA PCYDP
 CEAVLVES IPEGLDFPNASTGNPSTSQAWLGLLAGAHSSLDIASFYWTLTNNDTHTQEPSAQGGEEVLRQLQLTAPKGVN
 VR IAVSKPSGPQPQADLQALLQSGAQVRMVDQKQLTHGVLHTKFWVVDQTHFYLG SANMDWRS LTQVKELGVV MYNC SCL
 ARDLTK IFEAYWFLGQAGSS I PSTWPRFYDTRYNQETPME I CLNGTPALAYLASAPPPLCPSGRTPDLKALLNVVDNARS
 F IYVAVMNYLPTLEFSPHRFWPA I DDGLRRATYERGVKVRLL I SCWGHSEPSMRAFLLSLAALRDNHTHSD I QVKLFVV
 PADEAQR I PYARVNHNKYM/TERATY I GTSNWSGNYFTETAGTSLLV TQNGRGLRSQLEA I FLRDWDS PYSHDLDTSA
 DSVGNACRLL

10

> ヒト PLD5 cDNA (1338 塩基対) (配列番号: 56)

ATGGGAGAGGATGAGGATGGACTCTCAGAAAAAATTGCCAAAATAAATGTGCAATTGCCCTGGTGAAAAATATTCCTGA
 AGGCCTTAACTATTCAGAAAAATGCACCATTTCACTTATCACTTTTCCAAGGCTGGATGAATTTACTCAACATGGCCAAAA
 AGTCTGTTGACATAGTGTCTTCCCATTTGGGATCTCAACCACACTCATCCATCAGCATGTCAGGGTCAACGTCTTTTTGAA
 AAGTTGCTCCAGCTGACTTCGCAAAAATATTGAAATCAAGCTAGTGAGTGATGTAACAGCTGATTCAAAGGTATTAGAAGC
 CTTGAAATTAAGGGAGCCGAGGTGACGTACATGAACATGACCGCTTACAACAAGGGCCGGCTGCAGTCCTCCTTCTGGA
 TCGTGGACAAACAGCACGTGTATATCGGCAGTGCCGGTTTTGACTGGCAATCCCTGGGACAGATGAAAGAAGTCCGGTGTG
 ATCTTCTACAACCTGCAGCTGCCTGGTCTAGATTTACAAAAGGATATTTGCTCTATATAGTTCATTA AAAATTCAAAAGCAG
 AGTGCCTCAAACCTGGTCCAAAAGACTCTATGGAGTCTATGACAATGAAAAGAAATTTGCAACTTCAGTTGAATGAAACCA
 AATCTCAAGCATTGTATCGAATTTCCAAAACCTTTTTGCCCTAAAAACAGAAGTTTTGACATAGATGCCATCTACAGT
 GTGATAGATGATGCCAAGCAGTATGTGTACATCGCTGTCATGGACTACCTGCCTATCTCCAGCACAAGCACC AAAAGGAC
 T TACTGGCCAGACTTGGATGCAAAAATAAGAGAAGCATTAGTTTTACGAAGCGTTAGAGTTGACTCCTTTTAAGCTTCT
 GGAAGGAAACTGATCCCCTTACGTTTAACTTTATTTTCACTCTTAAAGCGATTTGCACTGAAATAGCCAAGTGCAGTTTG
 AAAGTTAAATTTTTGATCTGAAAAGAGAGAATGCTTGTGCTACAAAAGAACA AAAAGAATCACACCTTTCTAGGTTAAA
 TCGCAACAAGTACATGGTGACAGATGGAGCAGCTTATATTGAAAATTTTGATTGGGTAGGGAATGATTTCACTCAGAATG
 CTGGCACGGCCCTTGTATCAACCAGGCAGATGTGAGGAACAACAGAAGCATCATTAAGCAACTTAAAGATGTGTTTTGAA
 AGGGACTGGTATTCACCGTATGCCAAAACCTTACAGCCAACCAAACAGCCGAACTGCTCAAGCCTGTTCAAACCTCAAACC
 CCTCTCCAACAAAACCTGCCACAGACGACACAGGCGGAAAAGGATCCCCGGAACGTATGA

20

30

> ヒト PLD5 タンパク質 (445 アミノ酸) (配列番号: 128)

MGEDEDGLSEKNCQNKCR IALVEN IPEGLNYS ENAPFHLSLFQGMNLLNMAKKSVD I VSSHWDLNHTHPSACQGQRLFE
 KLLQLTSQNI E I KLVSDVTADSKVLEALKLKGAEVTYMNM TAYNKGR LQSSFW I VDKQH VY I GSAGLDWQSLGQMKELGV
 I FYNC SCLVLDLQR I FALYSS LKFKSRVPQTWSKRLYGVYDNEKKLQLQLNETKSQAFVSNPKLFCPKNRSFD I DA IYS
 V I DDAKQYVY I AVMDYLP I SSTSTKRTY WPD L DAK I REALVLR SVRVRLLLSFWKEDPLTFNF I SSLKA I CTE I ANCSL
 KV KFFDLERENACATKEQKNHTFPRLNRNKYM/VDGAAY I GNFDWVGNDF TQNAGTGLV I NQADV RNRNRS I I KQLKDVFE
 RDWYSPYAKTLQPTKQPNCSSLFKLKPLSNKTATDDTGK DPRNV

40

> ヒト PLD4-Ig 融合タンパク質 cDNA (2142 bp) (配列番号: 125)

ATGGAGTTTCAGACCAGGCTTTTGTATTCTGTTGCTCTGGTTGCTGGTGTGATGGAgat tacaaggatgacgacga
 taaaGGATCCcccagagggcccaaatcaagccctgtccctccatgcaaatgccagcaccctaacctcttgggtggaccat
 ccgtcttcatcttccc tccaaagatcaaggatgtactcatgatctccc t gaggcccatagtcacatgtgtgg tgg tggat
 gtgagcgaggatgaccagatgtccagatcagctgg tttgtgaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaaccca
 tagagagga t tacaacag t ac t c cgggtgg t cag t gccc t ccccatccagcaccaggactggatgag tggcaaggag t
 tcaaa t gcaagg t caacaacaaagacc tcccagcgcccatcgagagaacctctcaaaacccaaagggtcagtaagagct
 ccacaggtat atgtcttgcctccaccagaagaagagatgactaagaaacaggtcactctgacctgcatgg tccacagactt
 catgcc tgaagacat t tacgtggag tggaccaacaacgggaaaacagagctaaactacaagaacactgaaccag t cctgg

50

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

10

20

> ヒト PLD4-Ig 融合タンパク質(713 アミノ酸) (配列番号: 126)

MEFQTQVFVFLVLLWLSGVDGDYKDDDDKGSPPRPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVD
VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRA
PQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC
SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKRPTWGQVQPKDVPWSWEHGSSPAWEPLAEARQRDSCQLVLVESIPQDLPSAAGSP
SAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYWVSLTGPDIGVNDSSSQLGEALLQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARTSTDLQVL
AARGAHRVQVPMGRLTRGVLHSHKFWVVDGRHIYMGSANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQTYWVWLGVPKAV
LPKTWPQNFSHFNRFPFHGLFDGVPPTTAYFSASPPALCPQGRTRDLEALLAVMGSAQEFIYASVMEYFPPTTRFSHPPR
YWPVLDNALRAAAFQKGVVRVLLVGCGLNTDPTMFPYLRSLQALSNPAAANVSVDVKVFI VPGVGNHNI PFSRVNHSHKFMV
TEKAAIYI GTSNWSSEDFSSSTAGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQLRQLFERDWSSRYAVGLDGGAPGQDCVWQG

30

【受託番号】

【0074】

N I T E B P - 1 2 1 1

N I T E B P - 1 2 1 2

N I T E B P - 1 2 1 3

N I T E B P - 1 2 1 4

【配列表フリーテキスト】

【0075】

配列番号45: フォワードプライマー

配列番号46: リバースプライマー

配列番号47: フォワードプライマー

配列番号48: リバースプライマー

配列番号49: フォワードプライマー

配列番号50: リバースプライマー

配列番号51: フォワードプライマー

配列番号52: リバースプライマー

配列番号53: フォワードプライマー

配列番号54: リバースプライマー

配列番号70: アンカープライマー

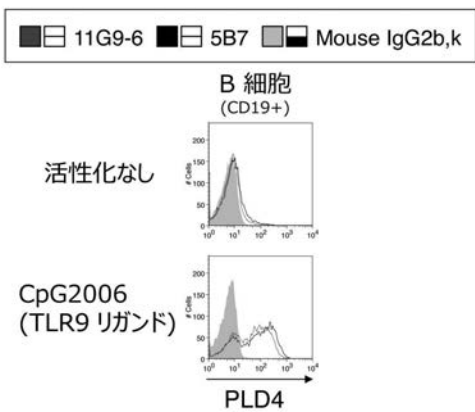
配列番号70: n はデオキシイノシンである

40

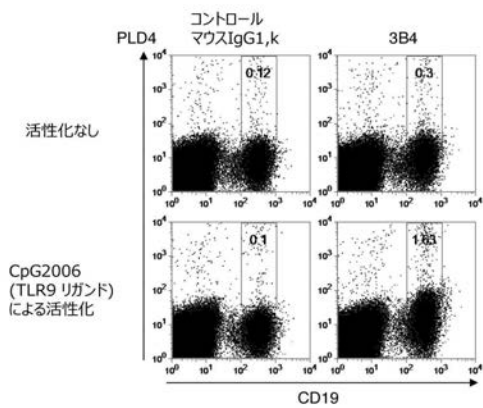
50

- 配列番号 7 1 : A U A P プライマー
- 配列番号 7 2 : プライマー
- 配列番号 7 3 : プライマー
- 配列番号 1 1 4 : プライマー
- 配列番号 1 1 5 : プライマー
- 配列番号 1 1 6 : プライマー
- 配列番号 1 1 7 : プライマー
- 配列番号 1 1 8 : プライマー
- 配列番号 1 1 9 : プライマー

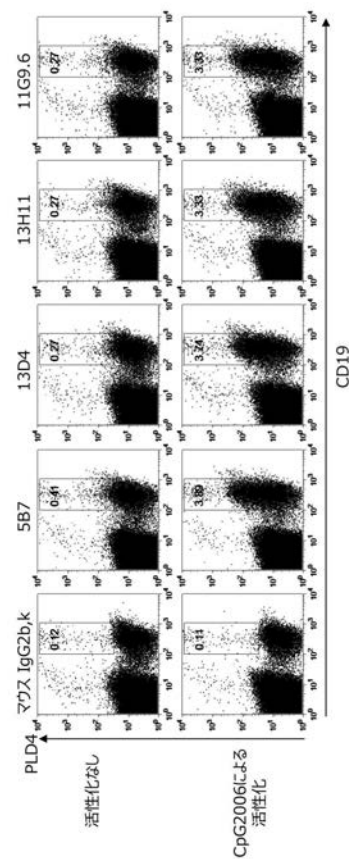
【 図 1 】



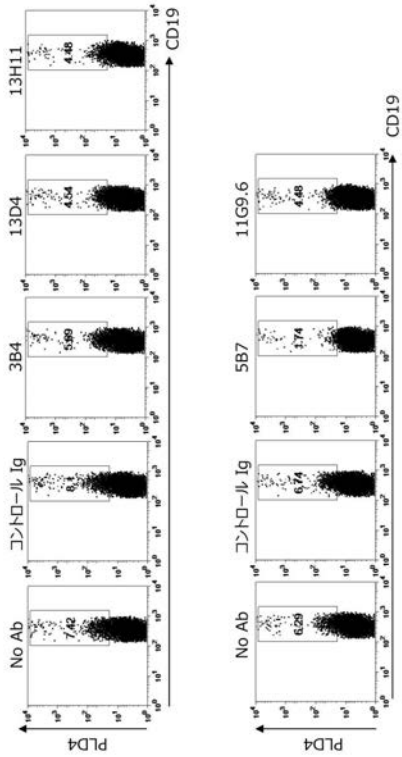
【 図 2 】



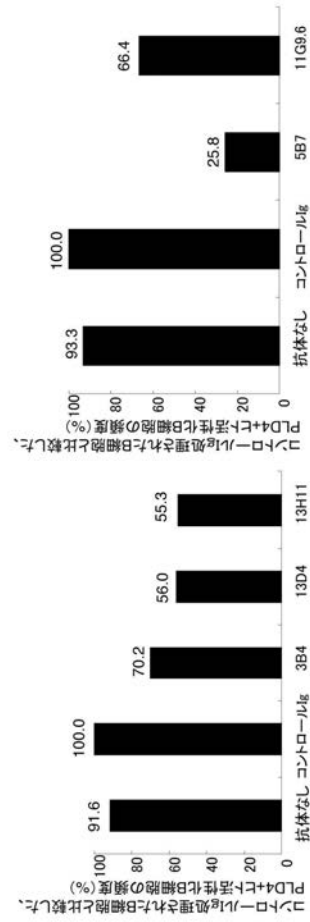
【 図 3 】



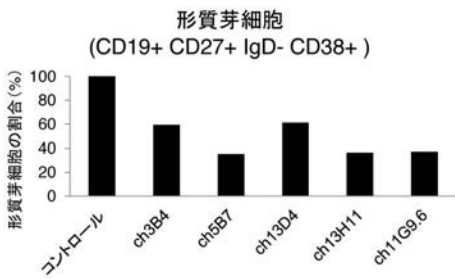
【 図 4 】



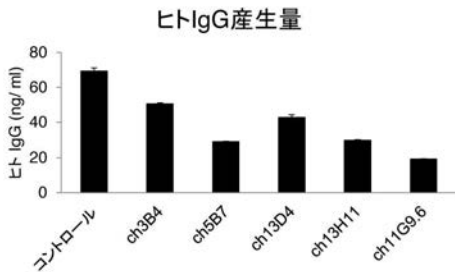
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【配列表】

2016534022000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/JP2014/070661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/40 A61P37/00 A61K39/395 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, Sequence Search, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YOSHINORI OTANI ET AL: "PLD4 Is Involved in Phagocytosis of Microglia: Expression and Localization Changes of PLD4 Are Correlated with Activation State of Microglia", PLOS ONE, vol. 6, no. 11, 15 November 2011 (2011-11-15), page e27544, XP055061737, DOI: 10.1371/journal.pone.0027544 entire document in particular abstract page 10 figure 1 -/--	27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
19 November 2014	27/11/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bernhardt, Wiebke	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2014/070661

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>& DATABASE UniProt [Online]</p> <p>16 May 2006 (2006-05-16), "RecName: Full=Phospholipase D4; Short=PLD 4; EC=3.1.4.4; AltName: Full=Choline phosphatase 4; AltName: Full=Phosphatidylcholine-hydrolyzing phospholipase D4;" retrieved from EBI accession no. UNIPROT:Q96BZ4 Database accession no. Q96BZ4 the whole document</p>	27
X	<p>FUMIO YOSHIKAWA ET AL: "Phospholipase D Family Member 4, a Transmembrane Glycoprotein with No Phospholipase D Activity, Expression in Spleen and Early Postnatal Microglia", PLOS ONE, vol. 5, no. 11, 11 November 2010 (2010-11-11), page e13932, XP055061704, DOI: 10.1371/journal.pone.0013932 abstract page 2 figure 5</p>	27
X	<p>DAVIES J ET AL: "Affinity improvement of single antibody VH domains: residues in all three hypervariable regions affect antigen binding", IMMUNOTECHNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, NL, vol. 2, no. 3, 1 September 1996 (1996-09-01), pages 169-179, XP004070292, ISSN: 1380-2933, DOI: 10.1016/S1380-2933(96)00045-0 abstract</p>	28-32
A	<p>WO 00/11015 A1 (ALPHAGENE INC [US]) 2 March 2000 (2000-03-02) the whole document in particular Seq ID No. 11 and 12 pages 137-138, 189-194, 207-209</p>	1-32
A	<p>WO 02/45570 A2 (MILLENNIUM PHARM INC [US]; COOK JAMES W [US]; MEYERS RACHEL [US] MILLE) 13 June 2002 (2002-06-13) Seq ID No. 2 pages 18, 79-82</p>	1-32
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2014/070661

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	W0 2013/115410 A2 (SBI BIOTECH CO LTD [JP]) 8 August 2013 (2013-08-08) the whole document in particular sequences figures 1, 2, 5 -----	26,27
A	YUKINORI OKADA ET AL: "Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population", NATURE GENETICS, vol. 44, no. 5, 25 March 2012 (2012-03-25) , pages 511-516, XP055153331, ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/ng.2231 abstract; figures 1-3 -----	1-32
A	CHIKASHI TERA0 ET AL: "PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population", ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 65, no. 2, 28 February 2013 (2013-02-28), pages 472-480, XP055153327, ISSN: 0004-3591, DOI: 10.1002/art.37777 the whole document in particular abstract table 3 -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2014/070661

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0011015	A1	02-03-2000	AU 5784799 A	14-03-2000
			CA 2340616 A1	02-03-2000
			EP 1107978 A1	20-06-2001
			JP 2002537757 A	12-11-2002
			WO 0011015 A1	02-03-2000

WO 0245570	A2	13-06-2002	AU 3950502 A	18-06-2002
			EP 1392855 A2	03-03-2004
			US 2002146686 A1	10-10-2002
			WO 0245570 A2	13-06-2002

WO 2013115410	A2	08-08-2013	AU 2013215886 A1	14-08-2014
			CA 2863009 A1	08-08-2013
			EP 2809683 A2	10-12-2014
			WO 2013115410 A2	08-08-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 16/40 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	K
C 1 2 N 9/16 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	G 0 1 N 33/577	B
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 16/40	
	C 1 2 N 9/16	D
	C 1 2 N 15/00	A
	C 0 7 K 19/00	

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

Fターム(参考) 4C085 AA14 CC22 CC23 DD62 EE01 GG02 GG03 GG04 GG06 GG10
4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 DA76 DA89 EA20 FA74

专利名称(译)	含有抗磷脂酶D4抗体的药物		
公开(公告)号	JP2016534022A	公开(公告)日	2016-11-04
申请号	JP2016503264	申请日	2014-07-30
[标]申请(专利权)人(译)	SBI生物技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	SBI生物科技有限公司		
[标]发明人	山崎智英 遠藤まゆき 石田晃司		
发明人	山崎 智英 遠藤 まゆき 石田 晃司		
IPC分类号	A61K39/395 A61P37/06 A61P37/08 G01N33/53 G01N33/577 C07K16/40 C12N9/16 C12N15/09 C07K19/00		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P37/00 A61P37/06 A61P37/08 A61P43/00 C07K16/40 C07K2317/24 C07K2317/73 C07K2317/76 A61K39/395 G01N33/573 C07K2317/732 G01N2333/916		
FI分类号	A61K39/395.ZNA.P A61P37/06 A61P37/08 A61K39/395.U A61K39/395.Y G01N33/53.K G01N33/53.D G01N33/577.B C07K16/40 C12N9/16.D C12N15/00.A C07K19/00		
F-TERM分类号	4B050/CC10 4B050/DD11 4B050/KK18 4B050/LL03 4C085/AA14 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG06 4C085/GG10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/DA89 4H045/EA20 4H045/FA74		
优先权	2013158258 2013-07-30 JP		
其他公开文献	JP2016534022A5 JP6431523B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供包含与磷脂酶D4 (PLD4) 结合的抗体的药物，以及使用该药物检测和抑制活化的B细胞。此外，治疗由其活性抑制功能引起的自身免疫疾病和过敏性疾病。 结合PLD4的细胞外结构域的单克隆抗体或含有其抗原结合区的片段用作药物。 【选择图】无

