(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2019-37230
(P2019-37230A)
(43)公開日　平成31年3月14日(2019.3.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13	ZNA	4B064
C07K 16/24	(2006.01)	C07K	16/24		4B065
C12N 15/63	(2006.01)	C12N	15/63	Z	4C084
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C085
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4H045

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　（全 151 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-170754 (P2018-170754)
(22)出願日　平成30年9月12日 (2018.9.12)
(62)分割の表示　特願2015-530535 (P2015-530535)の分割
原出願日　平成25年9月5日 (2013.9.5)
(31)優先権主張番号　61/697,981
(32)優先日　平成24年9月7日 (2012.9.7)
(33)優先権主張国　米国(US)

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ
２．プルロニック

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100181168
弁理士　丸山　智裕
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ－１８結合分子

(57)【要約】　（修正有）
【課題】ＩＬ－１８に特異的に結合する結合分子の提供。
【解決手段】ＩＬ－１８に特異的に結合し、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない結合分子。特定のアミノ酸配列に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含む、結合分子。単離された抗体、単離された抗体の断片、単一の可変ドメイン抗体、二重もしくは多重特異的抗体、多価抗体、二重可変ドメイン抗体、免疫コンジュゲート、フィブロネクチン分子、アドネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アフィボディ、アンチカリン、アフィリン、タンパク質エピトープ模倣体、またはそれらの組合せから選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の結合分子。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＩＬ－１８に特異的に結合し、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない結合分子。
【請求項２】
配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含む、請求項１に記載の結合分子。
【請求項３】
エピトープがアミノ酸Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ｇｌｙ９５、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｕ１５７またはＧｌｕ１７７のいずれか１つまたは複数をさらに含む、請求項２に記載の結合分子。
【請求項４】
エピトープがアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ａｒｇ９４、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｇｌｙ１４４、Ｈｉｓ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｇｌｎ１５０またはＬｅｕ１８０のいずれか１つまたは複数をさらに含む、請求項２または３のいずれか一項に記載の結合分子。
【請求項５】
ＩＬ－１８ＢＰがＩＬ－１８に結合しているとき、ＩＬ－１８との結合に関してＩＬ－１８ＢＰと競合しない、前記請求項のいずれか一項に記載の結合分子。
【請求項６】
単離された抗体、単離された抗体の断片、単一の可変ドメイン抗体、二重もしくは多重特異的抗体、多価抗体、二重可変ドメイン抗体、免疫コンジュゲート、フィブロネクチン分子、アドネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アフィボディ、アンチカリン、アフィリン、タンパク質エピトープ模倣体、またはそれらの組合せから選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の結合分子。
【請求項７】
ＩＬ－１８が配列番号１または配列番号２のアミノ酸３７からアミノ酸１９３までを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の結合分子。
【請求項８】
ＩＬ－１８依存性インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）の生成を阻害する、前記請求項のいずれか一項に記載の結合分子。
【請求項９】
１００ｐＭ以下のK_DでＩＬ－１８に結合する、前記請求項のいずれか一項に記載の結合分子。
【請求項１０】
単離された完全ヒト抗体、ヒト化抗体もしくはキメラ抗体またはその断片である、請求項１から９のいずれか一項に記載の結合分子。
【請求項１１】
単離された完全ヒト抗体である、請求項１０に記載の結合分子。
【請求項１２】
抗体断片または単一の可変ドメイン抗体である、請求項１０に記載の結合分子。
【請求項１３】
Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖ、ｄＡｂまたはV_{HH}である、請求項１２に記載の結合分子。
【請求項１４】
ＩＬ－１８に対する第１の特異性および別のポリペプチド、例えばＩＬ－１２もしくはＩＬ－１βに対する第２の特異性を含む、単離された二重特異的抗体またはその断片である、請求項１に記載の結合分子。
【請求項１５】
突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域を含む単離された抗体であり

、突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域は、野生型Ｆｃ領域と比較してＡＤＣＣ活性を阻止しもしくは減少させ、かつ／または半減期を増加させる、請求項１に記載の結合分子。
【請求項１６】
突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域がサイレントなＩｇＧ１　Ｆｃ領域である、請求項１５に記載の単離された抗体。
【請求項１７】
ｉ．配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号４もしくは配列番号９もしくは配列番号１０もしくは配列番号１１もしくは配列番号１２もしくは配列番号１３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項１８】
配列番号９を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２を含む、請求項１７に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項１９】
配列番号１３を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２を含む、請求項１７に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項２０】
配列番号１６もしくは配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項２１】
ｉ．配列番号１４もしくは配列番号２２もしくは配列番号２５もしくは配列番号２８もしくは配列番号３１もしくは配列番号３４またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、あるいは
ｉｉ．配列番号１８もしくは配列番号３７もしくは配列番号４０またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン
を含む、請求項２０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項２２】
配列番号１４またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項２１に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項２３】
配列番号１４における３０位のアミノ酸リシン（Ｌｙｓ；Ｋ）が、アスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）またはセリン（Ｓｅｒ；Ｓ）またはトレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアラニン（Ａｌａ；Ａ）またはグルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）またはヒスチジン（Ｈｉｓ；Ｈ）またはロイシン（Ｌｅｕ；Ｌ）またはグルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）またはアルギニン（Ａｒｇ；Ｒ）またはバリン（Ｖａｌ；Ｖ）またはチロシン（Ｔｙｒ；Ｙ）またはイソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）から選択されるアミノ酸と置き換えられる、請求項２２に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項２４】
配列番号１８またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項２１に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項２５】

ｉ．配列番号４３もしくは配列番号４７もしくは配列番号５０もしくは配列番号５６またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号４５またはその保存的変異体を含む軽鎖、あるいは
ｉｉ．配列番号５３もしくは配列番号１００もしくは配列番号１５８またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１６０またはその保存的変異体を含む軽鎖
を含む、請求項１０に記載の単離された抗体。
【請求項２６】
ｉ．配列番号４３またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号４５またはその保存的変異体を含む軽鎖、あるいは
ｉｉ．配列番号１５８またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１６０またはその保存的変異体を含む軽鎖
を含む、請求項２５に記載の単離された抗体。
【請求項２７】
ｉ．配列番号７４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号７５もしくは配列番号７６もしくは配列番号７７もしくは配列番号７８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号７９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号８０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号８１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号８２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項２８】
配列番号８５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号８３もしくは配列番号８７もしくは配列番号９０もしくは配列番号９３またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項２９】
配列番号９６もしくは配列番号１０３またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号９８またはその保存的変異体を含む軽鎖を含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項３０】
ｉ．配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１０７もしくは配列番号１２２またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１１１もしくは配列番号１２６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項３１】
ｉ．配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１０７またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および

ｖ．配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１１１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項３２】
ｉ．配列番号１１２またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１１４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、あるいは
ｉｉ．配列番号１３８またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１４０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン
を含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項３３】
ｉ．配列番号１１６またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１１８またはその保存的変異体を含む軽鎖、あるいは
ｉｉ．配列番号１４２またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１４４またはその保存的変異体を含む軽鎖
を含む、請求項１０に記載の単離された抗体。
【請求項３４】
ｉ．配列番号１２０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１２１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号１２３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１２４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号１２５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１２７もしくは配列番号１２８もしくは配列番号１２９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項３５】
配列番号１３０またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１３２もしくは配列番号１４７もしくは配列番号１５３またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１０に記載の単離された抗体またはその断片。
【請求項３６】
配列番号１３４またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１３６もしくは配列番号１５０もしくは配列番号１５６またはその保存的変異体を含む軽鎖を含む、請求項１０に記載の単離された抗体。
【請求項３７】
請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子をコードする単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３８】
重鎖可変ドメインをコードし、
ｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２を含むか、

ｉｉｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２から本質的になる、
請求項３７に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３９】
軽鎖可変ドメインをコードし、
ｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４を含むか、
ｉｉｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４から本質的になる、
請求項３７に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項４０】
重鎖をコードし、
ｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９を含むか、
ｉｉｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９から本質的になる、
請求項３７に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項４１】
軽鎖をコードし、
ｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１を含むか、
ｉｉｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５また

は配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１から本質的になる、
請求項３７に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項４２】
請求項３７から４１のいずれか一項に記載の１つまたは複数のポリヌクレオチドを含むクローニングベクターまたは発現ベクター。
【請求項４３】
配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号１０１または配列番号１５９または配列番号９７または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１４３または配列番号１３５または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号１０２または配列番号１６１または配列番号９９または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１４５または配列番号１３７または配列番号１５１または配列番号１５７の群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチドを含む、請求項４２に記載のクローニングベクターまたは発現ベクター。
【請求項４４】
請求項４２または４３に記載の１つまたは複数のクローニングベクターまたは発現ベクターを含む宿主細胞。
【請求項４５】
請求項３７から４１のいずれか一項に記載の１つまたは複数のポリヌクレオチドを含む、安定して形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞。
【請求項４６】
結合分子の生成に適する条件下で請求項４４または４５のいずれか一項に記載の宿主細胞を培養することを含む、結合分子を生成する方法。
【請求項４７】
請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子または単離された抗体またはその断片、および医薬用担体を含み、任意選択で第２の治療化合物を含む医薬組成物。
【請求項４８】
静脈内、吸入または皮下投与可能な形態である、請求項４７に記載の医薬組成物。
【請求項４９】
療法に用いられる、請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子または請求項４７もしくは４８に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、１型糖尿病、２型糖尿病またはアテローム硬化症および任意のその組合せを処置および／または予防する際に使用するための、請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子または請求項４７もしくは４８に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、１型糖尿病、２型糖尿病またはアテローム硬化症および任意のその組合せを処置および／または予防する方法であって、哺乳動物患者に、請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子または請求項４７もしくは４８に記載の医薬組成物の治療有効量

を投与することを含む方法。
【請求項５２】
哺乳動物患者がヒト患者である、請求項４９から５１のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５３】
ＩＬ－１８および請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子を含む複合体。
【請求項５４】
診断で使用するためまたは診断キットで使用するための、請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子または単離された抗体またはその断片。
【請求項５５】
診断で使用するため、または試料中の遊離ＩＬ－１８（すなわちＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８）の存在および／もしくは量を検出および／もしくは測定する際に使用するための、請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子または単離された抗体またはその断片。
【請求項５６】
試料中の遊離ＩＬ－１８（すなわちＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８）の存在および／または量を検出および／または測定するための方法であって、試料は任意選択でヒト試料であり、請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子または単離された抗体またはその断片と試料を接触させることを含む方法。
【請求項５７】
試料が血液、任意選択でヒト血液である、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子もしくは単離された抗体もしくはその断片、および／または請求項５３に記載の複合体を含み、任意選択で第１の対照化合物を含む診断キット。
【請求項５９】
第１の対照化合物が遊離ＩＬ－１８であり、マウス抗体１２５－２Ｈである第２の対照化合物を任意選択で含む、請求項５８に記載の診断キット。
【請求項６０】
請求項１から３６のいずれか一項に記載の結合分子もしくは単離された抗体もしくはその断片、および／または請求項５２に記載の複合体を含む、医療用または診断用装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、サイトカインインターロイキン１８（ＩＬ－１８）に結合するが、インターロイキン１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）内因性阻害剤との複合体中のＩＬ－１８に結合しない結合分子、より詳しくは抗体またはその断片などの免疫グロブリンに関する。本発明は、前記結合分子をコードするポリヌクレオチド、前記結合分子を含む医薬組成物、前記結合分子を使用して疾患を処置および／または予防する方法、ならびにＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８の存在および／または量を検出および／または測定する方法にも関する。本発明の他の態様、目的および利点は、以下の記載から明らかとなる。
【背景技術】
【０００２】
インターロイキン１８（ＩＬ－１８）は、当初１９８９年にインターフェロンγ誘導因子（ＩＧＩＦ）として記載された。ＩＬ－１８は、ＩＬ－１ファミリーに関係し、ＩＬ－１βに構造的に関係がある（Okamura Hら（1995）Nature；378：88～91）。ＩＬ－１８は前駆体タンパク質（プロＩＬ－１８）としてマクロファージおよびＴ細胞によって主に生成され、カスパーゼ－１による開裂の後に活性タンパク質として分泌される（Dinarello CAら（1999）J Allergy Clin Immunol；103：11～24）。正常な生理では、ＩＬ－１８は、ＩＬ－１２との相乗効果で、リポ多糖（ＬＰＳ）などの微生物生成物による感染に続く

細胞媒介免疫の誘導と関連する（Sareneva Tら（2000）J Immunol；165（4）：1933～8）。ＩＬ－１８による刺激の後、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞およびＴ細胞はサイトカインインターフェロンγ（ＩＮＦ－γ）を放出し、それは、マクロファージおよび他の細胞の活性化で重要な役割をする。ＩＬ－１８は、インターフェロンγを誘導する能力に加えて、様々な機能も有する。これらの生物学的特性には、ＮＦ－κＢの活性化、Ｆａｓリガンド発現、ＣＣおよびＣＸＣケモカイン両方の誘導、ならびにコンピテントヒト免疫欠損ウイルスの生成の増加が含まれる。Ｔ細胞およびマクロファージでＩＦＮ－γ生成を誘導するＩＬ－１８の能力のために、それはＴｈ１型免疫応答で重要な役割を演じ、自然免疫および獲得免疫の両方に関与する。

【０００３】

ＩＬ－１８は、ＩＬ－１８受容体（ＩＬ－１８Ｒ）を通して、それぞれ遺伝子ＩＬ１８Ｒ１およびＩＬ１８ＲＡＰによってコードされるアルファおよびベータ鎖のヘテロマー複合体に高い親和性およびシグナルで結合する（Torigoe Kら（1997）J Biol Chem；272（41）：25737～42）。ＩＬ－１８の生物活性は、天然に存在する高度に特異的な阻害剤であるＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ１８ＢＰ）によって負に調節される。この可溶性タンパク質は遊離ＩＬ－１８と複合体を形成し、ＩＬ－１８受容体とのその相互作用を阻止し、それによってその生物学的活性を中和および阻害する（Dinarello CA（2000）Ann Rheum Dis；59増補1：i17～20）。ＩＬ－１８ＢＰは、ＩＬ－１８への高親和性結合を有する構成的に分泌されるタンパク質である。ＩＬ－１８ＢＰの選択的ｍＲＮＡスプライシング変異体は、４つのアイソフォームをもたらす。優勢な「ａ」アイソフォームは、ＩＬ－１８と比較して２０倍のモル過剰で健全なヒト血清中に存在する（DinarelloおよびKaplanski（2005）Expert Rev Clin Immunol、1（4）、619～632）。

【０００４】

その生理的役割は別として、ＩＬ－１８は、様々な自己免疫性および炎症性の疾患を媒介することが示されている。ＩＬ－１８発現はいくつかの自己免疫性疾患、例えばクローン病、乾癬、慢性関節リウマチ、多発性硬化症および心血管疾患で上方制御されることが実証されている（Braddockら（2004）Expert Opin Biol Ther；4（6）：847～860）。ＩＬ－１８は特定の炎症性疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）（Imaokaら（2008）Eur Respir；J31：287～297）、特発性の肺線維症（ＩＰＦ）（Kitasatoら（2004）Am J Resp Cell Mol Biol；31：619～625）、マクロファージ活性化症候群（ＭＡＳ）（DinarelloおよびKaplanski（2005）Expert Rev Clin Immunol；1（4）：619～632）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）（Arlet JBら（2006）Ann Rheum Dis 65（12）：1596～601）、および全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）（Akashiら（1994）Br J Haematol；87（2）：243～50）でも上方制御される。

【０００５】

近年の研究は、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）の遺伝性および獲得性の両方の形態において、高い量のＩＬ－１８およびＩＦＮ－γを示している。ＨＬＨは、高い量の炎症性サイトカインを分泌する活性化リンパ球および組織球（Janka GEら（2007）Eur J Paediatr；166：95～109）ならびにＮＫ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞の機能障害を特徴とする。最も重要なことは、両方の形態がＩＬ－１８の無調節で特徴付けられることが示されている（Mazodierら（2005）Immunobiology 106（10）：3483～89）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

天然の阻害剤によって調節されるＩＬ－１８などの標的のための治療的分子の開発は、非常に困難なことがある。全身または局所の総ＩＬ－１８量の増加の存在は、生物学的活性タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰのないＩＬ－１８）のレベルを必ずしも反映しない。ＩＬ－１８の活性を中和することが潜在的に可能であるが、遊離ＩＬ－１８およびＩＬ－１８ＢＰとの複合体のＩＬ－１８の両方に結合する治療的化合物は、生物学的に活性な遊離ＩＬ－１８だけに選択的に結合することができるものより高い用量が必要とされる。高い用

量で投与される必要がある治療的化合物は、より顕著な副作用につながることがあるか、または免疫原性になることがある。高い投薬量は、高い生産費にもつながる。

【０００７】

ＩＬ１８ＢＰに結合しているときのＩＬ－１８と競合する治療的化合物は、ＩＬ－１８無調節で特徴付けられる疾患／障害を患う患者に存在する、遊離／活性ＩＬ－１８とＩＬ－１８ＢＰ結合／不活性ＩＬ－１８との微妙な平衡を妨げる可能性がある。

【０００８】

最後に、総ＩＬ－１８の構成成分としてＩＬ－１８ＢＰのないＩＬ－１８を検出および／または測定することが可能な診断ツールの不在下で、遊離ＩＬ－１８の無調節で特徴付けられる疾患を調査することは非常に困難であろう。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

したがって一態様では、本発明はＩＬ－１８に特異的に結合する結合分子を提供し、その結合分子はＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、その結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。

【００１０】

この態様の一実施形態では、結合分子は、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含む。

【００１１】

この態様の別の実施形態では、エピトープはアミノ酸Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ｇｌｙ９５、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｕ１５７またはＧｌｕ１７７の任意の１つまたは複数をさらに含むことができる。

【００１２】

この態様のさらに別の実施形態では、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ａｒｇ９４、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｇｌｙ１４４、Ｈｉｓ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｇｌｎ１５０またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含むことができる。

【００１３】

この態様の別の実施形態では、ＩＬ－１８ＢＰがＩＬ－１８に結合しているとき、結合分子はＩＬ－１８との結合に関してＩＬ－１８ＢＰと競合しない。

【００１４】

この態様の別の実施形態では、結合分子は、単離された抗体、単離された抗体の断片、単一の可変ドメイン抗体、二重もしくは多重特異的抗体、多価抗体、二重可変ドメイン抗体、免疫コンジュゲート、フィブロネクチン分子、アドネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アフィボディ、アンチカリン、アフィリン、タンパク質エピトープ模倣体、またはそれらの組合せから選択される。

【００１５】

この態様の別の実施形態では、結合分子はＩＬ－１８に結合し、ＩＬ－１８は配列番号１または配列番号２のアミノ酸３７からアミノ酸１９３までを含む。

【００１６】

この態様の別の実施形態では、結合分子はＩＬ－１８依存性インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）の生成を阻害する。

【００１７】

この態様の別の実施形態では、結合分子は１００ｐＭ以下のK_DでＩＬ－１８に結合する。

【００１８】

この態様の別の実施形態では、本発明による結合分子は、単離された完全にヒトの、ヒト化された、またはキメラの抗体またはその断片、好ましくは単離された完全にヒトの抗体である。

【００１９】

この態様の別の実施形態では、結合分子は、抗体断片または単一の可変ドメイン抗体、好ましくはＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖ、ｄＡｂまたはＶＨＨである。

【００２０】

この態様の別の実施形態では、結合分子はＩＬ－１８に対する第１の特異性および別のポリペプチド、例えばＩＬ－１２もしくはＩＬ－１βに対する第２の特異性を含む、単離された二重特異的抗体またはその断片である。

【００２１】

この態様の別の実施形態では、結合分子は突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域を含む単離された抗体であり、突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域は、野生型Ｆｃ領域と比較してＡＤＣＣ活性を阻止しもしくは減少させ、かつ／または半減期を増加させる。好ましくは、突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域はサイレントなＩｇＧ１　Ｆｃ領域である。

【００２２】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：

ｉ．配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および

ｉｉ．配列番号４もしくは配列番号９もしくは配列番号１０もしくは配列番号１１もしくは配列番号１２もしくは配列番号１３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および

ｉｉｉ．配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および

ｉｖ．配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および

ｖ．配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および

ｖｉ．配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３。

【００２３】

好ましくは、抗体またはその断片は、配列番号９または配列番号１３を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２を含む。

【００２４】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は、配列番号１６もしくは配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【００２５】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：

ｉ．配列番号１４もしくは配列番号２２もしくは配列番号２５もしくは配列番号２８もしくは配列番号３１もしくは配列番号３４またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、あるいは

ｉｉ．配列番号１８もしくは配列番号３７もしくは配列番号４０またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン。

【００２６】

好ましくは、重鎖可変ドメインは、配列番号１４またはその保存的変異体を含み、軽鎖可変ドメインは配列番号１６またはその保存的変異体を含み、任意選択で、配列番号１４における３０位のアミノ酸リシン（Ｌｙｓ；Ｋ）は、アスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）またはセリン（Ｓｅｒ；Ｓ）またはトレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアラニン（Ａｌａ；Ａ）またはグルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）またはヒスチジン（Ｈｉｓ；Ｈ）またはロイシン（Ｌｅｕ；Ｌ）またはグルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）またはアルギニン（Ａｒｇ；Ｒ）またはバリン（Ｖａｌ；Ｖ）またはチロシン（Ｔｙｒ；Ｙ）またはイソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）から選

択されるアミノ酸と置き換えられる。

【００２７】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は、配列番号１８またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【００２８】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：

ｉ．配列番号４３もしくは配列番号４７もしくは配列番号５０もしくは配列番号５６またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号４５またはその保存的変異体を含む軽鎖、あるいは

ｉｉ．配列番号５３もしくは配列番号１００もしくは配列番号１５８またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１６０またはその保存的変異体を含む軽鎖。

【００２９】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：

ｉ．配列番号４３またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号４５またはその保存的変異体を含む軽鎖、あるいは

ｉｉ．配列番号１５８またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１６０またはその保存的変異体を含む軽鎖。

【００３０】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：

ｉ．配列番号７４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および

ｉｉ．配列番号７５もしくは配列番号７６もしくは配列番号７７もしくは配列番号７８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および

ｉｉｉ．配列番号７９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および

ｉｖ．配列番号８０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および

ｖ．配列番号８１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および

ｖｉ．配列番号８２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３。

【００３１】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は、配列番号８５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号８３もしくは配列番号８７もしくは配列番号９０もしくは配列番号９３またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメインを含む。

【００３２】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体であるとき、単離された抗体は、配列番号９６もしくは配列番号１０３またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号９８またはその保存的変異体を含む軽鎖を含む。

【００３３】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片

であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：
ｉ．配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１０７もしくは配列番号１２２またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１１１もしくは配列番号１２６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３。

【００３４】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：
ｉ．配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１０７またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１１１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３。

【００３５】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：
ｉ．配列番号１１２またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１１４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、あるいは
ｉｉ．配列番号１３８またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１４０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン。

【００３６】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：
ｉ．配列番号１１６もしくはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１１８もしくはその保存的変異体を含む軽鎖、または
ｉｉ．配列番号１４２もしくはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１４４もしくはその保存的変異体を含む軽鎖。

【００３７】

別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は以下を含む：
ｉ．配列番号１２０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１２１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号１２３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１２４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、およ

び
ｖ．配列番号１２５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１２７もしくは配列番号１２８もしくは配列番号１２９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３。
【００３８】
別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であるとき、単離された抗体またはその断片は、配列番号１３０またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１３２もしくは配列番号１４７もしくは配列番号１５３またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【００３９】
別の実施形態では、本発明の結合分子がＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない単離された抗体であるとき、単離された抗体は、配列番号１３４またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１３６もしくは配列番号１５０もしくは配列番号１５６またはその保存的変異体を含む軽鎖を含む。
【００４０】
別の態様では、本発明による結合分子をコードする単離されたポリヌクレオチドが提供される。
【００４１】
この後の態様の一実施形態では、本発明による単離されたポリヌクレオチドは、重鎖可変ドメインをコードし、ポリヌクレオチドは、
ｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２を含むか、
ｉｉｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２から本質的になる。
【００４２】
この態様の別の実施形態では、本発明による単離されたポリヌクレオチドは、軽鎖可変ドメインをコードし、ポリヌクレオチドは、
ｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４を含むか、

ｉｉｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４から本質的になる。

【００４３】

この態様の別の実施形態では、本発明による単離されたポリヌクレオチドは重鎖をコードし、ポリヌクレオチドは、

ｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９と少なくとも９０％同一であるか、

ｉｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９を含むか、

ｉｉｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９から本質的になる。

【００４４】

この態様の別の実施形態では、本発明による単離されたポリヌクレオチドは、軽鎖をコードし、ポリヌクレオチドは、

ｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１と少なくとも９０％同一であるか、

ｉｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１を含むか、

ｉｉｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１から本質的になる。

【００４５】

この態様の別の態様では、本明細書で請求される１つまたは複数のポリヌクレオチドを含むクローニングベクターまたは発現ベクターが提供される。

【００４６】

一実施形態では、本発明によるクローニングベクターまたは発現ベクターは、以下の群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチドを含む：配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号１０１または配列番号１５９または配列番号９７または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１４３または配列番号１３５または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号１０２または配列番号１６１または配列番号９９または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１４５または配列番号１３７または配列番号１５１または配列番号１５７。

【００４７】

本発明は、本明細書で請求される１つまたは複数のクローニングベクターまたは発現ベ

クターを含む宿主細胞をさらに提供する。
【００４８】
本発明の別の態様では、本明細書で請求される１つまたは複数のポリヌクレオチドを含む、安定して形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞が提供される。
【００４９】
本発明は、結合分子を生成する方法であって、本明細書で請求される宿主細胞を、結合分子を生成するのに適する条件下で培養することを含む方法をさらに提供する。
【００５０】
別の態様では、本発明は、医薬担体、およびＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子または単離された抗体またはその断片を含み、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない医薬組成物をさらに提供する。
【００５１】
好ましくは、本発明による医薬組成物は、静脈内に、吸入によりまたは皮下に投与可能な形態である。
【００５２】
本発明は、療法で使用するための、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子であって、ＩＬ－１８ＢＰではない結合分子、またはその結合分子を含む医薬組成物をさらに提供する。
【００５３】
本発明の別の態様では、哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、１型糖尿病、２型糖尿病またはアテローム硬化症および任意のその組合せを処置および／または予防する際に用いられる、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子であって、ＩＬ－１８ＢＰではない結合分子、またはその結合分子を含む医薬組成物が提供される。
【００５４】
本発明の別の態様では、哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、１型糖尿病、２型糖尿病またはアテローム硬化症および任意のその組合せを処置および／または予防する方法であって、哺乳動物患者に、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子であって、ＩＬ－１８ＢＰではない結合分子、またはその結合分子を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。
【００５５】
本発明のさらに別の態様では、哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、１型糖尿病、２型糖尿病またはアテローム硬化症および任意のその組合せを処置および／または予防するための医薬の製造における、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子であって、ＩＬ－１８ＢＰではない結合分子、またはその結合分子を含む医薬組成物の使用が提供される。
【００５６】

本発明の使用による一実施形態では、哺乳動物患者はヒト患者である。

【００５７】

別の態様では、ＩＬ－１８と、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子であって、本発明によるＩＬ－１８ＢＰではない結合分子を含む複合体が提供される。

【００５８】

別の態様では、本発明は、診断で使用するための、または診断キットで使用するための、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子または単離された抗体またはその断片を提供し、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。

【００５９】

さらに別の態様では、本発明は、診断で使用するため、または試料中の遊離ＩＬ－１８（すなわちＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８）の存在および／または量を検出および／または測定する際に使用するための、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子または単離された抗体またはその断片を提供し、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。

【００６０】

本発明のさらなる態様では、試料中の遊離ＩＬ－１８（すなわちＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８）の存在および／または量を検出および／または測定するための方法が提供され、試料は任意選択でヒト試料であり、この方法は、試料を、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子または単離された抗体またはその断片と接触させることを含み、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない

【００６１】

この態様の一実施形態では、試料はヒト血液である。

【００６２】

別の態様では、本発明は、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子または単離された抗体またはその断片を含む診断キットをさらに提供し、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではなく、および／または複合体はＩＬ－１８およびその結合分子を含み、キットは第１の対照化合物を任意選択で含む。

【００６３】

この態様の一実施形態では、第１の対照化合物は遊離ＩＬ－１８であり、キットはマウス抗体１２５－２Ｈである第２の対照化合物を任意選択で含む。

【００６４】

本発明の別の態様では、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子または単離された抗体またはその断片を含む医療用または診断用装置が提供され、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではなく、および／または複合体はＩＬ－１８およびその結合分子を含む。

【図面の簡単な説明】

【００６５】

【図１】本明細書に例示される抗体の重鎖可変領域のＣＤＲを示す図である。

【図２】本明細書に例示される抗体の軽鎖可変領域のＣＤＲを示す図である。

【図３Ａ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるＰＢＭＣからのＩＦＮ－γ放出（生来のＩＬ－１８による刺激）に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーから新たに単離されたヒトＰＢＭＣからの生来のＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。生来のＩＬ－１８はＬＰＳ／ＩＬ－１２処置によって刺激され、点線は、ヒトＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃの最大効力によって判定された、ＩＬ－１８依存性の程度を表す。

【図３Ｂ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるＰＢＭＣからのＩＦＮ－γ放出（生来のＩＬ－１８による刺激）に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーから新たに単離されたヒトＰＢＭＣからの生来のＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。生来のＩＬ－１８はＬＰＳ／ＩＬ－１２処置によって刺激され、点線は、ヒトＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃの最大効力によって判定された、ＩＬ－１８依存性の程度を表す。

【図３Ｃ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるＰＢＭＣからのＩＦＮ－γ放出（生来のＩＬ－１８による刺激）に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーから新たに単離されたヒトＰＢＭＣからの生来のＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。生来のＩＬ－１８はＬＰＳ／ＩＬ－１２処置によって刺激され、点線は、ヒトＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃの最大効力によって判定された、ＩＬ－１８依存性の程度を表す。

【図３Ｄ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるＰＢＭＣからのＩＦＮ－γ放出（生来のＩＬ－１８による刺激）に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーから新たに単離されたヒトＰＢＭＣからの生来のＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。生来のＩＬ－１８はＬＰＳ／ＩＬ－１２処置によって刺激され、点線は、ヒトＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃの最大効力によって判定された、ＩＬ－１８依存性の程度を表す。

【図４Ａ】組換えＩＬ－１８によって誘導されるＰＢＭＣからのＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、代表的な個々のドナーから新たに単離されたヒトＰＢＭＣからの組換えヒトＩＬ－１８（１ｎＭ）によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。

【図４Ｂ】組換えＩＬ－１８によって誘導されるＰＢＭＣからのＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、代表的な個々のドナーから新たに単離されたヒトＰＢＭＣからの組換えヒトＩＬ－１８（１ｎＭ）によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。

【図５Ａ】ヒトＩＬ－１８によって誘導されるＫＧ－１細胞からのＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、ＫＧ－１細胞からの組換えヒトＩＬ－１８（１ｎＭ）によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。

【図５Ｂ】ヒトＩＬ－１８によって誘導されるＫＧ－１細胞からのＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、ＫＧ－１細胞からの組換えヒトＩＬ－１８（１ｎＭ）によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。

【図５Ｃ】ヒトＩＬ－１８によって誘導されるＫＧ－１細胞からのＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、ＫＧ－１細胞からの組換えヒトＩＬ－１８（１ｎＭ）によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。

【図６Ａ】カニクイザルＩＬ－１８によって誘導されるＫＧ－１細胞からのＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、ＫＧ－１細胞からの組換えカニクイザルＩＬ－１８（０．２ｎＭ）によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。

【図６Ｂ】カニクイザルＩＬ－１８によって誘導されるＫＧ－１細胞からのＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、

ＫＧ－１細胞からの組換えカニクイザルＩＬ－１８（０．２ｎＭ）によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。
【図６Ｃ】カニクイザルＩＬ－１８によって誘導されるＫＧ－１細胞からのＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、ＫＧ－１細胞からの組換えカニクイザルＩＬ－１８（０．２ｎＭ）によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。
【図７Ａ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるヒトＩＬ－１８（生来のＩＬ－１８による刺激）およびヒト全血における以降のＩＦＮ－γ放出に及ぼす、本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。
【図７Ｂ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるヒトＩＬ－１８（生来のＩＬ－１８による刺激）およびヒト全血における以降のＩＦＮ－γ放出に及ぼす、本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。
【図７Ｃ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるヒトＩＬ－１８（生来のＩＬ－１８による刺激）およびヒト全血における以降のＩＦＮ－γ放出に及ぼす、本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。
【図７Ｄ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるヒトＩＬ－１８（生来のＩＬ－１８による刺激）およびヒト全血における以降のＩＦＮ－γ放出に及ぼす、本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。
【図７Ｅ】ＬＰＳ／ＩＬ－１２によって誘導されるヒトＩＬ－１８（生来のＩＬ－１８による刺激）およびヒト全血における以降のＩＦＮ－γ放出に及ぼす、本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。
【図８Ａ】ヒト全血におけるヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーからとられた全血からの組換えヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。
【図８Ｂ】ヒト全血におけるヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーからとられた全血からの組換えヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。
【図８Ｃ】ヒト全血におけるヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーからとられた全血からの組換えヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。
【図８Ｄ】ヒト全血におけるヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーからとられた全血からの組換えヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。
【図８Ｅ】ヒト全血におけるヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出に及ぼす本発明の抗ＩＬ－１８抗体およびその断片の影響を示す図である。データは、個々のドナーからとられた全血からの組換えヒトＩＬ－１８によって誘導されるＩＦＮ－γ放出の濃度依存的阻害を示し、各データポイントはｎ＝４ウェルからの平均±ＳＥＭを表す。
【図９Ａ】ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体への抗ＩＬ－１８抗体および断片の結合を示す図である。（Ａ）親のＭＯＲ０８７７５およびＭＯＲ０８７７６は、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体を認識しない。この実験では、ＭＯＲ０８７７５およびＭＯＲ０８７７６は、ビオチン化ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体とインキュベートした。
【図９Ｂ】ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体への抗ＩＬ－１８抗体および断片の結合を示す図である。（Ｂ）実験は、非ビオチン化ヒトＩＬ－１８を使用したことを除いて、Ａ）に示すのと同様の方法で実施した。ＭＯＲ０３２０７は抗リゾチーム抗体であり、１２

５－２HはＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体に結合する抗ＩＬ－１８マウスＩｇＧである。
【図１０Ａ】抗ＩＬ－１８抗体ＭＯＲ８７７５、ＭＯＲ８７７６（Ａ）に結合するエピトープを示す図である。黒塗りセルは類似のエピトープをめぐって競合をする抗体を示し、空のセルは競合がないことを示す。
【図１０Ｂ】抗体ＭＯＲ９４６４、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ、ＭＯＲ１０２２２＿Ｎ３０Ｓ＿Ｍ５４ＩおよびＭＯＲ１４４３１（Ｂ）に結合するエピトープを示す図である。黒塗りセルは類似のエピトープをめぐって競合をする抗体を示し、空のセルは競合がないことを示す。
【図１１Ａ】Ａ）ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｒ複合体の構造の上で作製されたＩＬ－１８／ＩＬ－１８Ｒαのモデルに重ね合わせたＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｒ複合体の構造を示す図である。全ての構造は、リボンで表されている。重ね合わせのために、ＩＬ－１８およびＩＬ－１βの構造を使用した。ＩＬ－１８Ｒα（面表示で示す）は、３つの免疫グロブリン様ドメイン、Ｄ１、Ｄ２およびＤ３を含む。ＩＬ－１８（リボン表示で示す）の上で、部位１および２はＩＬ－１８Ｒα結合部位である。部位３は、ＩＬ－１８Ｒβ結合部位である。
【図１１Ｂ】Ｂ）ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｒ複合体の構造の上で作製されたＩＬ－１８／ＩＬ－１８Ｒα複合体のモデルを示す図である。ＩＬ－１８Ｒα（面表示で示す）は、３つの免疫グロブリン様ドメイン、Ｄ１、Ｄ２およびＤ３を含む。ＩＬ－１８（リボン表示で示す）の上で、部位１および２はＩＬ－１８Ｒα結合部位である。部位３は、ＩＬ－１８Ｒβ結合部位である。
【図１２】ＩＬ－１８上に結合した、関連するアミノ酸の比較を示す図である。１）配列番号１のアミノ酸３７～１９３によるＩＬ－１８の配列。２）Kimら、（2000）Proc Natl Acad Sci；97（3）：1190～1195から（ＩＬ－１８ＢＰおよびヒトＩＬ－１８とのその複合体のモデル化）。３）Krummら、（2008）Proc Natl Acad Sci；2008 105（52）：20711～2071552から、表１。４）Katoら、（2003）Nature Struct. Biol. 2003；10（11）：966～971から；ＩＬ－１８Ｒα結合に関与する残基。５）ＩＬ－１８に結合したＭＯＲ９４６４のＨ／ＤｘＭＳ結果。
【図１３】ヒトＩＬ－１８（Ｃαトレースおよび溶媒接触可能面で示す）とＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ（カーツーン表示で示す）の間の複合体の三次元構造の全体像を示す図である。
【図１４Ａ】（Ａ）成熟ヒトおよびカニクイザルＩＬ－１８（アミノ酸３７～１９３）の配列の配列アラインメントを示す図である。
【図１４Ｂ】（Ｂ）２つの種にわたって異なる６アミノ酸の空間充填表示を示す図である。Ｅ１７７は、抗体複合体界面に存在する唯一のものである。ＩＬ－１８はＣαトレースおよび溶媒接触可能面で示し、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋはカーツーン表示で示す。
【図１５】ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｒ複合体の構造の上で作製されたＩＬ－１８／ＩＬ－１８Ｒα複合体のモデルに重ね合わせたＩＬ１８／ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ複合体のリボン表示を示す図である。ＩＬ－１８Ｒα構造は面表示で示し、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ重鎖および軽鎖はそれぞれ暗灰色および淡灰色で示す。
【図１６】ポックスウイルスからのＩＬ－１８ＢＰ（左）およびＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片（右）に結合したヒトＩＬ－１８、ならびにそれらの重ね合わせ（中央）のリボン表示を示す図である。オーバーレイは、ＩＬ－１８構造に基づく。ＩＬ－１８はＣαトレースおよび溶媒接触可能面で示し、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０ＫおよびポックスウイルスからのＩＬ－１８ＢＰはカーツーン表示で示す。
【図１７】ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片（右）およびマウス１２５－２Ｈ抗体断片（右）に結合したヒトＩＬ－１８、ならびにそれらの重ね合わせ（中央）のリボン表示を示す図である。オーバーレイは、ＩＬ－１８構造に基づく。ＩＬ－１８はＣαトレースおよび溶媒接触可能面で示し、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋおよび１２５－２Ｈはカーツーン表示で示す。

【図１８】ポックスウイルスからのＩＬ－１８ＢＰに結合したＩＬ－１８にオーバーレイされた１２５－２Ｈに結合したヒトＩＬ－１８のリボン表示を示す図である。オーバーレイは、ＩＬ－１８構造に基づく。ＩＬ－１８はＣαトレースおよび溶媒接触可能面で示し、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ、１２５－２ＨおよびポックスウイルスからのＩＬ－１８ＢＰはカーツーン表示で示す。

【図１９】ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片に結合したヒトＩＬ－１８のリボン表示を示す図であり、エピトープおよびパラトープ残基は棒表示で表し、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋの３０位のアミノ酸リシンとの特異的相互作用を示す。

【発明を実施するための形態】

【００６６】

１．定義

この明細書の解釈のために、以下の定義が適用され、該当する限り、単数形で使用される用語は複数形も含み、逆もまた同じである。詳細な説明を通して、追加の定義が示される。

【００６７】

用語「ＩＬ－１８」は、ＩＬ－１８ポリペプチド、インターロイキン１８ポリペプチド、ＩＦＮガンマ誘導因子またはインターフェロンγ誘導因子またはＩＦＮ－γ誘導因子と同義である。用語「ＩＬ－１８」は、配列番号１のアミノ酸３７～１９３を含むヒトＩＬ－１８を指す。この明細書全体で、プロまたは成熟の形態を意味することが明記されていない限り、用語ＩＬ－１８は、プロＩＬ－１８（プロテアーゼ開裂前の成熟ＩＬ－１８の前駆体）および成熟ＩＬ－１８（プロテアーゼ開裂後）を互換的に包含する。

【００６８】

用語ｃｍ　ＩＬ－１８は、配列番号２のアミノ酸３７～１９３を含むカニクイザルＩＬ－１８を指す。

【００６９】

用語「抗体」は、インタクトな免疫グロブリンまたはその機能的断片を指す。天然に存在する抗体は、少なくとも２つの重（Ｈ）鎖および少なくとも２つの軽（Ｌ）鎖で通常構成される四量体を一般的に含む。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書でＶＨと略す）ならびに３つのドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３）で通常構成される重鎖定常領域で構成される。重鎖は、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４サブタイプ）、ＩｇＡ（ＩｇＡ１およびＩｇＡ２サブタイプ）、ＩｇＭおよびＩｇＥを含む任意のアイソタイプであってもよい。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書でＶＬと略す）および軽鎖定常領域（ＣＬ）で構成される。軽鎖は、カッパ鎖およびラムダ鎖を含む。重鎖および軽鎖可変領域は、一般的に抗原認識を担うが、重鎖および軽鎖定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典的補体系の第１構成成分（Ｃｌｑ）を含む、宿主の組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介することができる。ＶＨおよびＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる、より保存されている領域が間に散在する、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変性の領域にさらに細分化することができる。各ＶＨおよびＶＬは、アミノ末端からカルボキシ末端まで以下の順序で配列される３つのＣＤＲおよび４つのＦＲで構成される：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。

【００７０】

本明細書で用いるように、抗体の「抗原結合部分」（または単に「抗原部分」）という用語は、完全長またはＩＬ－１８に特異的に結合する能力を保持する抗体の１つまたは複数の断片を指す。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片が遂行することができることが示されている。抗体の「抗原結合部分」という用語に包含される結合性断片の例には、Ｆａｂ断片、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインからなる一価の断片；Ｆ（ａｂ）２断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結される２つのＦａｂ断片を含む二価の断片；ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片；抗体の単一のアームのＶＬおよびＶ

ＨドメインからなるＦｖ断片；ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片（Wardら、（1989）Nature；341：544～546）；ならびに単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）が含まれる。

【００７１】

さらに、Ｆｖ断片の２つのドメインＶＬおよびＶＨは別々の遺伝子によってコードされるが、それらは、組換え方法を使用して、ＶＬおよびＶＨ領域が対になって一価の分子（単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として知られる；例えば、Birdら、（1988）Science 242：423～426；およびHustonら、（1988）Proc Natl Acad Sc；85：5879～5883を参照）を形成する単一のタンパク質鎖としてそれらが作製されることを可能にする、フレキシブルリンカーによって連結することができる。そのような単鎖抗体は、抗体の「抗原結合部分」という用語に包含されることも意図される。これらの抗体断片は、当業者に公知である従来の技術を使用して得られ、断片はインタクトな抗体と同様に有用性についてスクリーニングされる。

【００７２】

この明細書全体において用語「単離された」は、免疫グロブリン、抗体またはポリヌクレオチドが、場合によっては、それが天然に存在することができる環境と異なる物理的環境に存在することを意味する。

【００７３】

しかし、ＩＬ１８ポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体は、他の種からのＩＬ１８（例えばカニクイザル（ｃｍ）ＩＬ－１８）などの他の抗原との交差反応性を有することができる。さらに、単離された抗体は、他の細胞物質および／または化学物質を実質的に含まなくてもよい。

【００７４】

この明細書全体で、ＣＤＲがＣｈｏｔｈｉａの定義によって定義されるか、または両方の定義によって定義されると明記されていない限り、相補性決定領域（「ＣＤＲ」）はＫａｂａｔの定義によって定義される。Ｋａｂａｔの定義は抗体の残基を数えるための標準であり、ＣＤＲ領域を特定するために一般的に使用される（Kabatら、（1991）、5版、NIH publication No. 91-3242）。Ｃｈｏｔｈｉａの定義はＫａｂａｔの定義に類似するが、特定の構造ループの位置を考慮する（Chothiaら、（1987）J. Mol. Biol.、196：901～17；Al-Lazikaniら、（1997）J.Mol.Biol. 273：927～948）。

【００７５】

慣例により、重鎖のＣＤＲ領域は一般的にＨ－ＣＤＲ１、Ｈ－ＣＤＲ２およびＨ－ＣＤＲ３と呼ばれ、軽鎖ではＬ－ＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬ－ＣＤＲ３と呼ばれる。それらは、アミノ末端からカルボキシ末端の方向で順番に番号づけられる。

【００７６】

本明細書で用いられる用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、単一分子組成の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープについての単一の結合特異性および親和性を提示する。

【００７７】

本明細書で用いるように、用語「ヒト抗体」は、フレームワークとＣＤＲ領域の両方がヒト起源の配列から誘導される可変領域を有する抗体を含むものとする。さらに、抗体が定常領域を含有する場合は、定常領域もそのようなヒト配列、例えばヒト生殖細胞系配列、またはヒト生殖細胞系配列の突然変異版、またはヒトフレームワーク配列分析から導かれるコンセンサスフレームワーク配列を含有する抗体から誘導され、これは、例えば、Knappikら、（2000）J Mol Biol；296：57～86に記載されている。

【００７８】

本発明のヒト抗体は、ヒト配列によってコードされないアミノ酸残基を含むことができる（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのランダムもしくは部位特異的突然変異誘発、またはｉｎ　ｖｉｖｏでの体細胞突然変異によって導入される突然変異）。しかし、本明細書で用いるように、用語「ヒト抗体」は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系から誘導されたＣＤＲ配列がヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含まないものとする。

【００７９】
用語「ヒトモノクローナル抗体」は、フレームワークとＣＤＲ領域の両方がヒト配列から誘導される可変領域を有する、単一の結合特異性を提示する抗体を指す。
【００８０】
本明細書で用いるように、用語「組換えヒト抗体」は、組換え手段によって調製、発現、作製または単離される全てのヒト抗体、例えば、ヒト免疫グロブリン遺伝子に関してトランスジェニックもしくはトランスクロモソーム型である動物（例えば、マウス）から単離された抗体、またはそれから調製されるハイブリドーマ、ヒト抗体を発現するように形質転換された宿主細胞から、例えばトランスフェクトーマから単離された抗体、組換え型の組合せヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、およびヒト免疫グロブリン遺伝子の全体または一部のスプライシングを含む任意の他の手段によって調製、発現、作製または単離される抗体を含む。そのような組換えヒト抗体は、フレームワークおよびＣＤＲ領域がヒト生殖細胞系の免疫グロブリン配列から誘導される可変領域を有する。しかし特定の実施形態では、そのような組換えヒト抗体は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ突然変異誘発（または、ヒトＩｇ配列にトランスジェニックである動物が使用されるときはｉｎ　ｖｉｖｏ体細胞突然変異誘発）にかけることができ、したがって、組換え抗体のＶＨおよびＶＬ領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系のＶＨおよびＶＬ配列から誘導され、それに関係があるが、ｉｎ　ｖｉｖｏでヒト抗体生殖細胞系レパートリーの中に本来存在することができない配列である。
【００８１】
語句「抗原を認識する抗体」および「抗原に特異的な抗体」は、本明細書において用語「抗原に特異的に結合する抗体」と互換的に使用される。
【００８２】
本明細書で用いるように、「ＩＬ－１８に特異的に結合する」結合分子は、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下のK_DでヒトＩＬ－１８に結合する結合分子を指すものとする。
【００８３】
「ＩＬ－１８以外の抗原と交差反応する」結合分子は、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下のK_Dでその抗原に結合する結合分子を指すものとする。「特定の抗原と交差反応しない」結合分子は、標準の結合アッセイではこれらのタンパク質に対して本質的に検出不能である結合を示す結合分子を指すものとする。
【００８４】
本明細書で用いるように、用語「アンタゴニスト」は、ヒト血液細胞でのＩＬ－１８依存性インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）生成アッセイなどのヒト細胞アッセイにおいて、ＩＬ－１８の存在下でＩＬ－１８依存性シグナル伝達活性を阻害する結合分子を指すものとする。ヒト血液細胞でのＩＬ－１８依存性ＩＦＮ－γ生成アッセイの例は、下の例でより詳細に記載される。
【００８５】
本明細書で用いるように、「アゴニスト活性」のない抗体は、ヒト血液細胞ＩＦＮ－γ生成アッセイなどの細胞ベースのアッセイで、ＩＬ－１８の不在および／または存在下でＩＬ－１８依存性シグナル伝達活性を有意に増加させない結合分子を指すものとする。そのようなアッセイは、下の例でより詳細に記載される。
【００８６】
本明細書で用いるように、用語「K_{assoc}」または「K_a」は、特定の結合分子－抗原相互作用の会合速度を指すものとし、本明細書で用いるように、用語「K_{dis}」または「K_d」は、特定の結合分子－抗原相互作用の解離速度を指すものとする。本明細書で用いるように、用語「K_D」は、K_d対K_aの比（すなわちK_d／K_a）から得られ、モル濃度（Ｍ）で表される解離定数を指すものとする。抗体のK_D値は、当技術分野で十分に確立されている方法を使用して判定することができる。抗体のK_Dを判定する方法は、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）システムなどの表面プラズモン共鳴を使用することによる

。

【００８７】

本明細書で用いるように、用語「親和性」は、単一の抗原部位での結合分子と抗原の間の相互作用の強度を指す。

【００８８】

本明細書で用いるように、抗体の「高い親和性」という用語は、標的抗原に対して１ｎＭ以下のK_Dを有する抗体を指す。

【００８９】

本明細書で用いるように、用語「対象」は、任意のヒトまたはヒト以外の動物を含む。

【００９０】

用語「ヒト以外の動物」には、全ての脊椎動物、例えば哺乳動物および非哺乳動物、例えばヒト以外の霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などが含まれる。

【００９１】

本明細書で用いるように、用語「最適化されたヌクレオチド配列」は、そのヌクレオチド配列が、生成する細胞または生物体、一般に真核生物の細胞、例えばピキア・パストリス（Pichia pastoris）の細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）またはヒト細胞で好ましいコドンを使用してアミノ酸配列をコードするように改変されたことを意味する。最適化されるヌクレオチド配列は、「親」配列としても知られる出発ヌクレオチド配列によって当初コードされたアミノ酸配列を完全に保持するように操作される。本明細書では、最適化された配列は、ＣＨＯ哺乳動物細胞で好ましいコドンを有するように操作された；しかし、他の真核生物の細胞でのこれらの配列の最適化発現も、本明細書で想定される。

【００９２】

用語「同一性」は、少なくとも２つの異なる配列間の類似性を指す。この同一性は同一性パーセントで表すことができ、標準のアラインメントアルゴリズム、例えばＢａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｔｏｏｌ（ＢＬＡＳＴ）（Altshulら、（1990）Ｊ MoI Biol；215：403～410）；Needlemanら、（1970）Ｊ MoI Biol；48：444～453のアルゴリズムまたはMeyersら、（1988）Comput Appl Biosci；4：11～17のアルゴリズムによって判定することができる。パラメータセットは、１２のギャップペナルティ、４のギャップ拡張ペナルティおよび５のフレームシフトギャップペナルティによるＢｌｏｓｕｍ６２スコアリングマトリックスであってもよい。２つのアミノ酸またはヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているE. MeyersおよびW. Miller、（1989）CABIOS；4（1）：1～17のアルゴリズムを使用し、ＰＡＭ１２０重み付け残基表、１２のギャップ長ペナルティおよび４のギャップペナルティを使用して判定することもできる。同一性パーセントは、類似の長さの配列を比較することによって通常計算される。

【００９３】

用語「免疫応答」は、侵入する病原体、病原体に感染した細胞もしくは組織、がん性細胞、または自己免疫性もしくは病理学的炎症の場合は正常なヒト細胞もしくは組織への選択的な傷害、その破壊、またはヒトの体からの排除をもたらす、例えばリンパ球、抗原提示細胞、食細胞、顆粒球、および上の細胞または肝臓によって生成される可溶性巨大分子（抗体、サイトカインおよび補体を含む）の作用を指す。

【００９４】

「シグナル伝達経路」または「シグナル伝達活性」は、細胞の１部分から細胞の別の部分へのシグナルの伝達をもたらす、受容体への増殖因子の結合などのタンパク質間相互作用によって一般に開始される、生化学的因果関係を指す。一般に、伝達は、シグナル伝達を引き起こす一連の反応における１つまたは複数のタンパク質の１つまたは複数のチロシン、セリンまたはトレオニン残基の特異的リン酸化を含む。最後から２番目の過程は、遺伝子発現の変化をもたらす核事象を一般的に含む。

【００９５】
この明細書全体で、用語「中和する」およびその文法上の変異形は、結合タンパク質または場合によっては抗体の存在下で、標的の生物学的活性が完全に、または部分的に低減されることを意味する。
【００９６】
用語「核酸」または「ポリヌクレオチド」は、一本鎖または二本鎖の形態のデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）およびそのポリマーを指す。特に限定されない限り、この用語は、参照核酸に類似した結合特性を有し、天然に存在するヌクレオチドに類似の方法で代謝される、天然ヌクレオチドの公知の類似体を含有する核酸を包含する。特に指示されない限り、特定の核酸配列は、明示的に示される配列だけでなく、保存的に改変されたその変異体（例えば変性コドン置換）、対立遺伝子、オルソログ、ＳＮＰ、および相補的な配列も暗に包含する。具体的には、変性コドン置換は、１つまたは複数の選択される（または全ての）コドンの第３位が混合基および／またはデオキシイノシン残基で置換される配列を生成することによって達成することができる（Batzerら、Nucleic Acid Res. 19：5081（1991）；Ohtsukaら、J. Biol. Chem. 260：2605～2608（1985）；およびRossoliniら、Mol. Cell. Probes 8：91～98（1994））。
【００９７】
「ポリヌクレオチド」または「核酸」のヌクレオチドは、塩基改変、例えばブロモウリジンおよびイノシン誘導体、リボース改変、例えばホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホラニラデートおよびホスホロアミデートを含む改変を含むことができる。
【００９８】
用語「ベクター」は、宿主細胞の形質転換またはトランスフェクションに適する任意の分子または実体（例えば核酸、プラスミド、バクテリオファージまたはウイルス）を意味し、それに作動可能に連結される１つまたは複数の異種コード領域の発現を（宿主細胞と一緒に）指示および／または制御する核酸配列を含有する。
【００９９】
結合分子、抗体またはその断片をコードする配列の「保存的変異体」は、保存的なアミノ酸改変を含む配列を指す。「保存的なアミノ酸改変」は、アミノ酸配列を含有する抗体の結合特性に有意に影響を及ぼさないか変化させないアミノ酸改変を指すものとする。そのような保存的な改変には、アミノ酸の置換、付加および欠失が含まれる。保存的なアミノ酸置換は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で規定されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、無電荷極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、無極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ分枝状側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が含まれる。部位特異的突然変異誘発およびＰＣＲ媒介突然変異誘発などの、当技術分野で公知の標準技術によって、改変を本発明の結合タンパク質に導入することができる。保存的なアミノ酸置換は、生物学的系での合成によってではなく、化学的ペプチド合成によって一般的に組み込まれる天然に存在しないアミノ酸残基を包含することもできる。天然に存在しないアミノ酸には、ペプチド様物質、アミノ酸部分の逆転または反転形態が含まれるが、これらに限定されない。
【０１００】
用語「エピトープ」は、免疫系、例えば抗体またはその断片によって認識される抗原の部分である。本明細書の中で、用語「エピトープ」は、立体構造エピトープおよび線状エピトープの両方について互換的に使用される。立体構造エピトープが抗原のアミノ酸配列の不連続な区分で構成されるが、線状エピトープは抗原のアミノ酸の連続的配列によって

形成される。
【０１０１】
用語「処置する」、「処置すること」、「処置」、「予防する」、「予防すること」または「予防」には、対象が障害を発症する危険または他の危険因子を低減する治療処置、予防処置および適用が含まれる。処置は障害の完全な治癒を必要とせず、症状または根底にある危険因子の低減を包含する。
【０１０２】
２．結合分子
本明細書で用いられる用語「結合分子」は、ＩＬ－１８ポリペプチドに特異的に結合する任意のタンパク質またはペプチドを意味する。「結合分子」には、限定されずに、抗体およびその断片、例えば免疫学的に機能的な断片が含まれる。本明細書で用いられる抗体または免疫グロブリン鎖の「免疫学的に機能的な断片」という用語は、完全長鎖に存在するアミノ酸の少なくともいくつかを欠くが、ＩＬ－１８ポリペプチドに特異的に結合することがなお可能である抗体の部分（その部分がどのように得られるか、合成されるかに関係なく）を含む結合タンパク質の種である。そのような断片はＩＬ－１８ポリペプチドに結合するという点で、生物学的に活性である。「結合分子」は、ＩＬ－１８ポリペプチドに特異的に結合し、ＩＬ－１８ポリペプチドとＩＬ－１８受容体の相互作用をさらに中和する可能性があるタンパク質を指す。
【０１０３】
本明細書で用いられる用語「結合分子」は、例えばＷＯ２００１／０８５２０１に記載される、天然に存在するＩＬ－１８結合タンパク質および単離されたＩＬ－１８ＢＰを排除もする。
【０１０４】
本発明の結合分子はＩＬ－１８に特異的に結合し、結合分子はＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。
【０１０５】
本明細書で用いるように、「ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない」という用語は、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に1×10^{-5}Ｍ以上のK_Dで結合する結合分子を指すものとする。
【０１０６】
結合分子がＩＬ－１８に結合するが、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないかどうか評価する１つの方法が、本明細書において例証、セクション９に記載される。
【０１０７】
本発明の別の態様では、結合分子はＩＬ－１８に特異的に結合し、そこで、ＩＬ－１８ＢＰがＩＬ－１８に結合しているときに、結合分子はＩＬ－１８との結合に関してＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）と競合しない。
【０１０８】
用語「競合する」、「競合すること」および「交差競合する」、およびその文法上の変異形態は本明細書で互換的に使用され、ＩＬ－１８ＢＰがＩＬ－１８に既に結合しているときにＩＬ－１８との結合に関してＩＬ－１８ＢＰと競合する結合分子の能力を意味する。本発明の結合分子、例えば抗体またはその断片はこの意味で競合しない。結合分子間の競合は、ＩＬ－１８がＩＬ－１８ＢＰに結合しているときにＩＬ－１８への特異的結合について結合分子が試験されるアッセイによって判定される。いかなる疑いも避けるために、結合分子がＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体からＩＬ１８を置換することができるならば、その結合分子はＩＬ－１８結合に関してＩＬ－１８ＢＰと競合する。
【０１０９】
本発明による結合分子はＩＬ－１８ＢＰでなく、単離されたか天然に存在するＩＬ－１８ＢＰのいずれでもない。

【０１１０】
結合分子は、本明細書で下に記載される通り、以下の足場から選択することができる：抗体、抗体の断片、単一の可変ドメイン抗体、二重もしくは多重特異的抗体、多価抗体、二重可変ドメイン抗体、免疫コンジュゲート、フィブロネクチン分子、アドネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アフィボディ、アンチカリン、アフィリン、タンパク質エピトープ模倣体、またはそれらの組合せ。
【０１１１】
好ましくは、ＩＬ－１８は配列番号１（ヒトＩＬ－１８）または配列番号２（カニクイザルＩＬ－１８）のアミノ酸３７からアミノ酸１９３までを含む。
【０１１２】
ＩＬ－１８ＢＰ構造は単一のＩｇ様ドメインで特徴付けられ、Ｉｇ様構造を有するサイトカイン受容体の細胞外セグメントに類似する。ヒトＩＬ－１８ＢＰは、４つの異なるアイソフォームで識別される。ＩＬ－１８ＢＰアイソフォームａ（ＩＬ－１８ＢＰａ）はＩＬ－１８に最大の親和性を示し、速いオンレート、遅いオフレート、および３９９ｐＭの解離定数（K_D）を有する。ＩＬ－１８ＢＰアイソフォームｃ（ＩＬ－１８ＢＰｃ）は、Ｃ末端の最後の２９アミノ酸を除いてＩＬ－１８ＢＰａのＩｇドメインを共有する。ＩＬ－１８ＢＰｃのK_Dは、ＩＬ－１８ＢＰａより１０倍低い（２．９４ｎＭ）。それにもかかわらず、ＩＬ－１８ＢＰａおよびＩＬ－１８ＢＰｃは、２のモル過剰でＩＬ－１８を＞９５％中和する。ＩＬ－１８ＢＰアイソフォームｂおよびｄは完全なＩｇドメインを欠き、ＩＬ－１８に結合するかそれを中和する能力を欠く。マウスＩＬ－１８ＢＰは２つのアイソフォーム、ｃおよびｄアイソフォームで知られ、同一のＩｇドメインを保有し、同様に２のモル過剰でマウスＩＬ－１８を＞９５％中和する。しかし、ヒトＩＬ－１８ＢＰａと共通のＣ末端モチーフを共有するマウスＩＬ－１８Ｂｐｄも、ヒトＩＬ－１８を中和する（Kimら（2000）Proc Natl Acad Sci、97（3）：1190～1195）。
【０１１３】
この明細書全体で、用語「ＩＬ－１８ＢＰ」は、天然に存在するか、単離されたか、または操作されたかどうかにかかわらず、あらゆるアイソフォームのヒト、マウスまたはウイルスのＩＬ－１８結合タンパク質、例えば、１つまたは複数のアミノ酸が挿入されるか、異なる保存的置換と置き換えられるか、または欠失しているＩＬ－１８ＢＰ類似体（「突然変異タンパク質」）を記載するＷＯ２００１／０８５２０１に開示されるＩＬ－１８ＢＰ、ＩＬ－１８ＢＰ融合タンパク質（例えば、ＩＬ－１８ＢＰと免疫グロブリン重鎖領域またはＦｃの融合タンパク質）およびペグ化ＩＬ－１８ＢＰなどの機能的誘導体を指す。
【０１１４】
一実施形態では、ＩＬ－１８に結合し、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない本発明による結合分子であって、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープは、
ａ．配列番号１に規定されるＩＬ－１８の以下のアミノ酸に含まれ：
ｉ．アミノ酸４１および４２およびアミノ酸８７～９７；または
ｉｉ．アミノ酸１３８～１６０；または
ｉｉｉ．アミノ酸１７７～１８１；または
ｉｖ．アミノ酸４１および４２、アミノ酸８７～９７、アミノ酸１３８～１６０、およびアミノ酸１７７～１８１；または
ｖ．アミノ酸４１、４２、８７；８９；９０；または
ｖｉ．アミノ酸９３、９４；９５、９６；または
ｖｉｉ．アミノ酸１４０；１４１；１５０；１７７；または
ｖｉｉｉ．アミノ酸９２；９３；９４；１３８；１４０；１５２；１５７；または
ｉｘ．アミノ酸１４２；１４３；１５０；１５２；または
ｘ．アミノ酸１４３；１４４；１４５；１７７；１８０；または

ｘｉ．アミノ酸４１、４２、８７；８９；９０；９３、９４；９５、９６；１４０；１４１；１５０；１７７；または
ｘｉｉ．アミノ酸９２；９３；９４；１３８；１４０；１４２；１４３；１４４；１４５；１５０；１５２；１５７；１７７；１８０；または
ｘｉｉｉ．アミノ酸４１；４２、８７；８９；９０；９２；９３、９４；９５、９６；１３８；１４０；１４１；１４２；１４３；１４４；１４５；１５０；１５２；１５７；１７７；１８０；または
ｂ．ａ）に掲載される（ｉ）～（ｘｉｉｉ）群のいずれか１つに規定されるアミノ酸の少なくとも１、２、３、４個を含み、または
ｃ．ａ）に掲載される（ｉｖ）～（ｘｉｉ）群のいずれか１つに規定されるアミノ酸を含む、
結合分子。

【０１１５】

別の実施形態では、ＩＬ－１８に結合し、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない本発明による結合分子であって、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含む結合分子。一実施形態では、エピトープはアミノ酸Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ｇｌｙ９５、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｕ１５７またはＧｌｕ１７７の任意の１つまたは複数をさらに含む。別の実施形態では、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ａｒｇ９４、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｇｌｙ１４４、Ｈｉｓ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｇｌｎ１５０またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含む。

【０１１６】

本発明の一実施形態では、結合分子はＩＬ－１８に特異的に結合し、結合分子はＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質アイソフォームａまたはアイソフォームｃ（ＩＬ－１８ＢＰａまたはＩＬ－１８ＢＰｃ）複合体に結合せず、結合分子は以下から選択される：抗体、抗体の断片、単一の可変ドメイン抗体、二重もしくは多重特異的抗体、多価抗体、二重可変ドメイン抗体、免疫コンジュゲート、フィブロネクチン分子、アドネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アフィボディ、アンチカリン、アフィリン、タンパク質エピトープ模倣体、またはそれらの組合せ。好ましくは、ＩＬ－１８は配列番号１（ヒトＩＬ－１８）または配列番号２（カニクイザルＩＬ－１８）のアミノ酸３７からアミノ酸１９３までを含む。より好ましくは、結合分子は、抗体またはその断片である。

【０１１７】

別の実施形態では、ＩＬ－１８に結合し、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質アイソフォームａまたはアイソフォームｃ（ＩＬ－１８ＢＰａまたはＩＬ－１８ＢＰｃ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない本発明による結合分子であって、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含む結合分子。一実施形態では、エピトープはアミノ酸Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ｇｌｙ９５、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｕ１５７またはＧｌｕ１７７の任意の１つまたは複数をさらに含み、結合分子は以下から選択される：抗体、抗体の断片、単一の可変ドメイン抗体、二重もしくは多重特異的抗体、多価抗体、二重可変ドメイン抗体、免疫コンジュゲート、フィブロネクチン分子、アドネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アフィボディ、アンチカリン、アフィリン、タンパク質エピトープ模倣体、またはそれらの組合せ。

【０１１８】

別の実施形態では、ＩＬ－１８に結合し、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質アイソフォームａまたはアイソフォームｃ（ＩＬ－１８ＢＰａまたはＩＬ－１８ＢＰｃ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない本発明による結合分子であって、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含み、結合分子は抗体またはその断片である結合分子。この実

施形態では、エピトープはアミノ酸Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ｇｌｙ９５、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｕ１５７またはＧｌｕ１７７の任意の１つまたは複数をさらに含むことができる。

【０１１９】

本発明の結合分子は、ＩＬ－１８生物活性の１つまたは複数、例えばＴｈ１モジュレーション；Ｔｈ２モジュレーション、ＮＫモジュレーション、好中球モジュレーション、単球－マクロファージ系統のモジュレーション、好酸球モジュレーション、Ｂ細胞モジュレーション、サイトカインモジュレーション、ケモカインモジュレーション；細胞接着因子モジュレーションおよび細胞補充モジュレーションを阻害することが可能である。一実施形態では、本発明の結合分子は、好ましくはＫＧ－１細胞で、ＩＬ－１８依存性インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）の生成を阻害する。本発明の別の実施形態では、本明細書で下の実施例に規定されるアッセイで、結合分子は、ＫＧ－１細胞でのＩＬ－１８依存性インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）の生成を、１０ｎＭ以下、または１ｎＭ以下、または１００ｐＭ以下のＩＣ$_{50}$で阻害する。

【０１２０】

ＩＬ－１８に特異的に結合する本発明の結合分子は、本明細書で下の実施例に規定されるアッセイで、１０ｎＭ以下の解離定数（Ｋ$_{D}$）を有する。一実施形態では、Ｋ$_{D}$は１ｎＭ以下である。別の実施形態では、結合分子は１００ｐＭ以下のＫ$_{D}$を有し、結合分子は抗体またはその断片である。

【０１２１】

本発明による結合分子は、結晶化結合分子、好ましくは制御放出結晶化結合分子および／または無担体であってもよい。一実施形態では、結晶化結合分子は、抗体またはその断片である。別の実施形態では、結晶化結合分子は、ｉｎ　ｖｉｖｏで可溶性対応物より大きい半減期を有し、結晶化の後にその生物学的機能を保持する。

【０１２２】

本発明による結合分子は、結合分子およびＩＬ－１８を含む複合体の一部であってもよい。好ましくは、結合分子は、ＩＬ－１８との複合体である抗体またはその断片である。

【０１２３】

最後に、本発明による結合分子は、ヒトＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合することもできる。

【０１２４】

２）抗体

本発明による結合分子は、後述するように、および図１、２に示すように単離され、構造的に特徴付けられた抗体またはその断片を含む。

【０１２５】

２．１）ヒト抗体

本明細書で用いるように、抗体の可変領域または完全長鎖がヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子を使用する系から得られる場合は、ヒト抗体またはその断片は、特定の生殖細胞系配列の「生成物」であるか、それから「誘導される」重鎖もしくは軽鎖可変領域または完全長重鎖もしくは軽鎖を含む。そのような系は、対象の抗原を有するヒト免疫グロブリン遺伝子を載せているトランスジェニックマウスを免疫化すること、または対象の抗原を有するファージの上に提示されるヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリーをスクリーニングすることを含む。ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列の「生成物」であるか、それから「誘導される」ヒト抗体またはその断片は、ヒト抗体のアミノ酸配列をヒト生殖細胞系免疫グロブリンのアミノ酸配列と比較すること、およびヒト抗体の配列と配列が最も近い（すなわち、最大の同一性％）ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列を選択することによってそのように同定することができる。特定のヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列の「生成物」であるか、それから「誘導される」ヒト抗体は、例えば天然に存在する体細胞突然変異または部位特異的突然変異の意図的導入のために、生殖細胞系配列と比較してアミノ酸の差を含有することができる。しかし、選択されるヒト抗体は、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列とアミノ酸配列が一般的に少なくとも９

０％同一であり、他の種の生殖細胞系免疫グロブリンアミノ酸配列（例えば、マウス生殖細胞系配列）と比較するときにヒト抗体をヒトであると同定するアミノ酸残基を含有する。特定の場合には、ヒト抗体は、生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列とアミノ酸配列が少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％もしくは少なくとも９５％、または少なくとも９６％、９７％、９８％もしくは９９％さえも同一であってよい。一般的に、特定のヒト生殖細胞系配列から誘導されるヒト抗体は、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列からの、１０以下のアミノ酸の差を示す。特定の場合には、ヒト抗体は、生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列から、５以下、または４、３、２もしくは１以下のアミノ酸の差さえも示すことができる。

【０１２６】

当業者に公知であるいくつかの方法によって、ヒト抗体を生成することができる。ヒト抗体は、ヒト骨髄腫またはマウス－ヒトヘテロ骨髄腫細胞系を使用したハイブリドーマ方法によって作製することができる（Kozbor、J Immunol；（1984）133：3001；Brodeur、Monoclonal Isolated Antibody Production Techniques and Applications、51～63、Marcel Dekker Inc、1987）。代替方法には、両方ともヒト可変領域レパートリーを利用する、ファージライブラリーまたはトランスジェニックマウスの使用が含まれる（Winter G；（1994）Annu Rev Immunol 12：433～455、Green LL、（1999）J Immunol Methods 231：11～23）。

【０１２７】

それらのマウス免疫グロブリン遺伝子座がヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントで置き換えられた、トランスジェニックマウスのいくつかの系統が今では入手できる（Tomizuka K、（2000）Proc Natl Acad Sci、97：722～727；Fishwild DM（1996）Nature Biotechnol 14：845～851；Mendez MJ、（1997）Nature Genetics 15：146～156）。抗原投与の結果、そのようなマウスは、対象の抗体を選択することができるヒト抗体のレパートリーを生成することが可能である。注目すべきは、ヒトリンパ球が照射マウスに移植されるＴｒｉｍｅｒａ（商標）系（Eren Rら、（1988）Immunology 93：154～161）、ヒト（または他の種）のリンパ球が大量のプールされたｉｎ　ｖｉｔｒｏ単離抗体生成手順に効果的に通される、Ｓｅｌｅｃｔｅｄ　Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ　Ｉｓｏｌａｔｅｄ抗体系（ＳＬＡＭ、Babcookら、Proc Natl Acad Sci（1996）93：7843～7848）、続いて、解析された、制限希釈および選択手順ならびにＸｅｎｏｍｏｕｓｅ（商標）（Ａｂｇｅｎｉｘ　Ｉｎｃ）である。代替アプローチは、Ｍｏｒｐｈｏｄｏｍａ（商標）技術を使用するＭｏｒｐｈｏｔｅｋ　Ｉｎｃから入手できる。

【０１２８】

ヒト抗体およびその断片を生成するために、ファージディスプレイ技術を使用することができる（McCafferty；（1990）Nature、348：552～553およびGriffiths ADら（1994）EMBO 13：3245～3260）。この技術により、単離された抗体可変ドメイン遺伝子は、Ｍ１３またはｆｄなどの繊維状バクテリオファージのタンパク質遺伝子の主要または副次的なコートにインフレームでクローニングされ、ファージ粒子の表面に機能的な単離抗体断片として提示される（通常、ヘルパーファージを用いて）。単離された抗体の機能特性に基づく選択は、これらの特性を示す単離された抗体をコードする遺伝子の選択をもたらす。ファージディスプレイ技術は、疾患もしくは障害で苦しむ個体から、あるいは非免疫化ヒトドナーからとられるヒトＢ細胞から作製されるライブラリーから、抗原特異的抗体を選択するために使用することができる（Marks；J Mol Bio（1991）222：581～591）。Ｆｃドメインを含むインタクトなヒト単離抗体が所望の場合、ファージディスプレイによって誘導された断片を所望の定常領域を含む哺乳動物発現ベクターに再クローンし、安定した発現細胞系を確立することが必要である。

【０１２９】

ＨおよびＬ鎖可変領域を天然に存在する変異体に順次置き換え、向上した結合親和性に基づいて選択することによって、ヒトの単離された一次抗体の親和性が向上する結合親和

性を提供するために、親和性成熟技術（Marks；Biotechnol（1992）10：779～783）を使用することができる。「エピトープインプリンティング」などのこの技術の変形体も、今では入手できる（ＷＯ９３／０６２１３；Waterhouse；Nucl Acids Res（1993）21：2265～2266）。

【０１３０】

本発明の様々な（列挙される）実施形態が、本明細書に記載される。各実施形態で規定される特色を他の特定の特色と組み合わせて、本発明のさらなる実施形態を提供することができることが認識されよう。

【０１３１】

実施形態１：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子であって、単離されたヒト抗体またはその断片である結合分子；好ましくは、単離されたヒトモノクローナル抗体またはその断片。

【０１３２】

実施形態２：配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープは、

ａ．配列番号１に規定されるＩＬ－１８の以下のアミノ酸に含まれ：

ｉ．アミノ酸４１および４２およびアミノ酸８７～９７；または

ｉｉ．アミノ酸１３８～１６０；または

ｉｉｉ．アミノ酸１７７～１８１；または

ｉｖ．アミノ酸４１および４２、アミノ酸８７～９７、アミノ酸１３８～１６０、およびアミノ酸１７７～１８１；または

ｖ．アミノ酸４１、４２、８７；８９；９０；または

ｖｉ．アミノ酸９３、９４；９５、９６；または

ｖｉｉ．アミノ酸１４０；１４１；１５０；１７７；または

ｖｉｉｉ．アミノ酸９２；９３；９４；１３８；１４０；１５２；１５７；または

ｉｘ．アミノ酸１４２；１４３；１５０；１５２；または

ｘ．アミノ酸１４３；１４４；１４５；１７７；１８０；または

ｘｉ．アミノ酸４１、４２、８７；８９；９０；９３、９４；９５、９６；１４０；１４１；１５０；１７７；または

ｘｉｉ．アミノ酸９２；９３；９４；１３８；１４０；１４２；１４３；１４４；１４５；１５０；１５２；１５７；１７７；１８０；または

ｘｉｉｉ．アミノ酸４１；４２、８７；８９；９０；９２；９３、９４；９５、９６；１３８；１４０；１４１；１４２；１４３；１４４；１４５；１５０；１５２；１５７；１７７；１８０；または

ｂ．ａ）に掲載される（ｉ）～（ｘｉｉｉ）群のいずれか１つに規定されるアミノ酸の少なくとも１、２、３、４個を含み、または

ｃ．ａ）に掲載される（ｉｖ）～（ｘｉｉ）群のいずれか１つに規定されるアミノ酸を含む、

実施形態１による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１３３】

実施形態３：配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含む、実施形態１による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１３４】

実施形態４：エピトープはアミノ酸Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ｇｌｙ９５、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｕ１５７またはＧｌｕ１７７の任意の１つまたは複数をさらに含む、実施形態３による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１３５】

実施形態５：エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ａｒｇ９４、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｇｌｙ１４４、Ｈｉｓ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｇｌｎ１５０またはＬ

ｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含む、実施形態３および４による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１３６】

実施形態６：ＩＬ－１８は配列番号１または配列番号２のアミノ酸３７からアミノ酸１９３までを含む、前記実施形態のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１３７】

実施形態７：ＩＬ－１８依存性インターフェロンガンマ（ＩＮＦ－γ）の生成を阻害する、前記実施形態のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１３８】

実施形態８：１００ｐＭ以下のＫＤでＩＬ－１８に結合する、前記実施形態のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１３９】

実施形態９：ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈとさらに競合する、前記実施形態のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１４０】

実施形態１０：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号４もしくは配列番号９もしくは配列番号１０もしくは配列番号１１もしくは配列番号１２もしくは配列番号１３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、前記実施形態のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１４１】

実施形態１１：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１０による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１４２】

実施形態１２：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含み、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態１１による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１４３】

実施形態１３：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１０による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１４４】
実施形態１４：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含み、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態１３による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１４５】
実施形態１５：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、
ｉ．配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、
ｉｉ．配列番号９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、
ｉｉｉ．配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、
ｉｖ．配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、
ｖ．配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１３または１４による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１４６】
好ましくは、この単離されたヒト抗体は単離された完全ヒト抗体またはその断片であり、より好ましくは、単離された完全ヒトモノクローナル抗体またはその断片である。
【０１４７】
実施形態１６：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１０による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１４８】
実施形態１７：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１０による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１４９】
実施形態１８：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１２またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１０による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１５０】
実施形態１９：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域

Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１０による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１５１】

実施形態２０：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含み、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態１９による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１５２】

実施形態２１：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、

ｉ．配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、

ｉｉ．配列番号１３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、

ｉｉｉ．配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、

ｉｖ．配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、

ｖ．配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および

ｖｉ．配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１９または２０による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１５３】

好ましくは、この単離されたヒト抗体は単離された完全ヒト抗体またはその断片であり、より好ましくは、単離された完全ヒトモノクローナル抗体またはその断片である。

【０１５４】

実施形態２２：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号７４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号７５もしくは配列番号７６もしくは配列番号７７もしくは配列番号７８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号７９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号８０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号８１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１５５】

実施形態２３：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号７４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号７５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号７９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号８０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号８１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態２２による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１５６】

実施形態２４：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号７４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号７６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２

、配列番号７９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号８０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号８１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態２２による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１５７】

実施形態２５：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号７４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号７７またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号７９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号８０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号８１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態２２による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１５８】

実施形態２６：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号７４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号７８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号７９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号８０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号８１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号８２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態２２による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１５９】

実施形態２７：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１０７もしくは配列番号１２２またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号１１１もしくは配列番号１２６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１６０】

実施形態２８：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１０７またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号１１１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態２７による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１６１】

好ましくは、この単離されたヒト抗体またはその断片は単離された完全ヒト抗体またはその断片であり、より好ましくは、単離された完全ヒトモノクローナル抗体またはその断片である。

【０１６２】

実施形態２９：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１２２またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番

号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号１２６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１６３】

実施形態３０：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１２０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１２１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号１２３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号１２４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号１２５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号１２７もしくは配列番号１２８もしくは配列番号１２９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１６４】

実施形態３１：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１２０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１２１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号１２３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号１２４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号１２５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号１２７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態３０による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１６５】

実施形態３２：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１２０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１２１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号１２３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号１２４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号１２５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号１２８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態３０による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１６６】

実施形態３３：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１２０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１２１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号１２３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号１２４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号１２５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号１２９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態３０による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１６７】

上で概説されるＣＤＲ領域は、Ｋａｂａｔシステム（Kabat, E. A.ら、1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest、Fifth Edition、U.S. Department of Health and Human Services、NIH Publication No. 91-3242）を使用して詳細に描写される。

【０１６８】

本発明の一部の他の実施形態では、ヒト抗体またはその断片は、Ｃｈｏｔｈｉａの定義（Chothiaら、（1987）J Mol Biol 196：901～17）を使用して詳細に描写されるＣＤＲ領域を含む。

【０１６９】

実施形態３４：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ

－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号５９もしくは配列番号６５もしくは配列番号６６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号６０もしくは配列番号６７またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号６１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号６３またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号６４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７０】

実施形態３５：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号５９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号６０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号６１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号６３またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号６４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態３４による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７１】

実施形態３６：ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態３５による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７２】

実施形態３７：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号６５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号６０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号６１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号６３またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号６４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態３４による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７３】

実施形態３８：ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態３７による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７４】

実施形態３９：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号６６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号６７またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号６１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号６２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号６３またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号６４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態３４による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７５】

実施形態４０：ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態３９による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７６】

実施形態４１：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号６８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号６９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号７０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号７１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号７２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号７３またはその保存的変異体を含む

軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態３４による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７７】

実施形態４２：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１６２またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、配列番号１６３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、配列番号１６４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、配列番号１６５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、配列番号１６６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、配列番号１６７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１７８】

上記のように、Ｋａｂａｔの定義の下で、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）のＣＤＲアミノ酸残基は、３１～３５（Ｈ－ＣＤＲ１）、５０～６５（Ｈ－ＣＤＲ２）および９５～１０２（Ｈ－ＣＤＲ３）と番号づけられ、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）のＣＤＲアミノ酸残基は、２４～３４（Ｌ－ＣＤＲ１）、５０～５６（Ｌ－ＣＤＲ２）および８９～９７（Ｌ－ＣＤＲ３）と番号づけられる。Ｃｈｏｔｈｉａの下で、ＶＨのＣＤＲアミノ酸は、２６～３２（Ｈ－ＣＤＲ１）、５２～５６（Ｈ－ＣＤＲ２）および９５～１０２（Ｈ－ＣＤＲ３）と番号づけられ、ＶＬのアミノ酸残基は、２６～３２（Ｌ－ＣＤＲ１）、５０～５２（Ｌ－ＣＤＲ２）および９１～９６（Ｌ－ＣＤＲ３）と番号づけられる。ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲ定義を組み合わせ、より長いループの挿入を考慮することによって、ＣＤＲは、ヒトＶＨのアミノ酸残基２６～３５（Ｈ－ＣＤＲ１）、５０～６５（Ｈ－ＣＤＲ２）および９５～１０２（Ｈ－ＣＤＲ３）ならびにヒトＶＬのアミノ酸残基２４～３４（Ｌ－ＣＤＲ１）、５０～５６（Ｌ－ＣＤＲ２）および８９～９７（Ｌ－ＣＤＲ３）からなる。

【０１７９】

実施形態４３：

ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、および配列番号１６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、重鎖可変領域（ＶＨ）は、

ｉ．配列番号１４のアミノ酸２６～３５に対応する重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１；および

ｉｉ．配列番号１４のアミノ酸５０～６６に対応する重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２；および

ｉｉｉ．配列番号１４のアミノ酸９９～１０８に対応する重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３；

を含み、軽鎖可変領域（ＶＬ）は、

ｉｖ．配列番号１６のアミノ酸２３～３５に対応する軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１；および

ｖ．配列番号１６のアミノ酸５１～５７に対応する軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２；および

ｖｉ．配列番号１６のアミノ酸９０～１００に対応する軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３

を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１８０】

実施形態４４：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態４３による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１８１】

実施形態４５：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、

Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態４３または４４による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１８２】

実施形態４６：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、および配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、重鎖可変領域（ＶＨ）は、

ｉ．配列番号１８のアミノ酸２６～３５に対応する重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１；および

ｉｉ．配列番号１８のアミノ酸５０～６６に対応する重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２；および

ｉｉｉ．配列番号１８のアミノ酸９９～１０８に対応する重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３；を含み、軽鎖可変領域（ＶＬ）は、

ｉｖ．配列番号２０のアミノ酸２３～３５に対応する軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１；および

ｖ．配列番号２０のアミノ酸５１～５７に対応する軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２；および

ｖｉ．配列番号２０のアミノ酸９０～１００に対応する軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３

を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１８３】

実施形態４７：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態４６による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１８４】

実施形態４８：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合する、実施形態４６または４７による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１８５】

これらのヒト抗体の各々がＩＬ１８に結合することができ、その抗原結合特異性がＣＤＲ１、２および３領域によって主に提供されると想定すると、Ｈ－ＣＤＲ１、２および３の配列ならびにＬ－ＣＤＲ１、２および３の配列は「混合してマッチさせる」ことができ（すなわち、異なるヒト抗体からのＣＤＲを混合してマッチさせることができ）、Ｈ－ＣＤＲ１、２および３のセットならびにＬ－ＣＤＲ１、２および３のセットを含有する各抗体は、本発明の他の抗ＩＬ１８結合分子を形成する。そのような「混合してマッチさせた」抗体のＩＬ１８結合は、実施例の結合アッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ）を使用して試験することができる。ＶＨ　ＣＤＲ配列を混合してマッチさせるとき、特定のＶＨ配列からのＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３配列は、構造的に類似したＣＤＲ配列（複数可）で置き換えるべきである。同様に、ＶＬ　ＣＤＲ配列を混合してマッチさせるとき、特定のＶＬ配列からのＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３配列は、構造的に類似したＣＤＲ配列（複数可）で置き換えるべきである。１つまたは複数のＶＨおよび／またはＶＬ　ＣＤＲ領域の配列を、本発明のヒト抗体について本明細書に示すＣＤＲ配列からの構造的に類似した配列で置換することによって、新規のＶＨおよびＶＬ配列を作製することができることは、当業者に容易に明白になる（図１および２）。

【０１８６】

別の態様では、本発明は、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１４、１８、２２、２５、２８、３１、３４、３７、４０、８３、８７、９０、９３、１１２、１３０および１３８に示す配

列から選択されるＶＨアミノ酸配列ならびに配列番号１６、２０、８５、１１４、１３２、１４０、１４７および１５３に示す配列から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、単離されたヒト抗体を提供する。本発明の他の抗体は、アミノ酸の欠失、挿入または置換によって突然変異したアミノ酸を含むが、上記の配列で表すＣＤＲ領域とＣＤＲ領域の少なくとも６０、７０、８０、９０または９５パーセントの同一性を有する。一部の実施形態では、上記の配列で表すＣＤＲ領域と比較したとき、ＣＤＲ領域で１、２、３、４または５個以下のアミノ酸がアミノ酸の欠失、挿入または置換によって突然変異している突然変異アミノ酸配列をそれは含む。

【０１８７】

実施形態４９：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号２８に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号１６に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１８８】

実施形態５０：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号２８に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号１６に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含み、配列番号２８における３０位のアミノ酸アスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）は、リシン（Ｌｙｓ；Ｋ）またはセリン（Ｓｅｒ；Ｓ）またはトレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアラニン（Ａｌａ；Ａ）またはグルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）またはヒスチジン（Ｈｉｓ；Ｈ）またはロイシン（Ｌｅｕ；Ｌ）またはグルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）またはアルギニン（Ａｒｇ；Ｒ）またはバリン（Ｖａｌ；Ｖ）またはチロシン（Ｔｙｒ；Ｙ）またはイソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）またはグリシン（Ｇｌｙ；Ｇ）から選択されるアミノ酸と置き換えられる、実施形態４９による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１８９】

実施形態５１：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態４９または５０による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１９０】

実施形態５２：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態４９～５１のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１９１】

実施形態５３：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１４に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号１６に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０１９２】

実施形態５４：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと

競合する、実施形態５３による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１９３】
実施形態５５：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態５３～５５のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１９４】
実施形態５６：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１４に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号１６に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含み、配列番号１４における３０位のアミノ酸リシン（Ｌｙｓ；Ｋ）は、アスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）またはセリン（Ｓｅｒ；Ｓ）またはトレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアラニン（Ａｌａ；Ａ）またはグルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）またはヒスチジン（Ｈｉｓ；Ｈ）またはロイシン（Ｌｅｕ；Ｌ）またはグルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）またはアルギニン（Ａｒｇ；Ｒ）またはバリン（Ｖａｌ；Ｖ）またはチロシン（Ｔｙｒ；Ｙ）またはイソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）またはグリシン（Ｇｌｙ；Ｇ）から選択されるアミノ酸と置き換えられる、実施形態５３による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１９５】
実施形態５７：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態５６による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１９６】
実施形態５８：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態５５または５７のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１９７】
実施形態５９：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１８に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号２０に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１９８】
実施形態６０：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態５９による単離されたヒト抗体またはその断片。
【０１９９】

実施形態６１：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態５９または６０のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２００】

実施形態６２：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号４０に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号２０に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０１】

実施形態６３：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号４０に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号２０に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含み、

ｉ．配列番号４０における１位のアミノ酸グルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）がアミノ酸グルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）と置き換えられ、

ｉｉ．配列番号４０における３０位のアミノ酸アスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）が、セリン（Ｓｅｒ；Ｓ）またはトレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアスパラギン酸（Ａｓｐ；Ｄ）から選択されるアミノ酸と置き換えられる、

実施形態６２による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０２】

実施形態６４：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号４０に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号２０に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含み、

ｉ．配列番号４０における１位のアミノ酸グルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）がアミノ酸グルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）と置き換えられ、

ｉｉ．配列番号４０における３０位のアミノ酸アスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）が、セリン（Ｓｅｒ；Ｓ）またはトレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアスパラギン酸（Ａｓｐ；Ｄ）から選択されるアミノ酸と置き換えられ、

ｉｉｉ．配列番号４０における５４位のアミノ酸メチオニン（Ｍｅｔ；Ｍ）が、チロシン（Ｔｙｒ；Ｙ）またはアスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）またはイソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）から選択されるアミノ酸と置き換えられる、

実施形態６３による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０３】

実施形態６５：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態６２～６４による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０４】

実施形態６６：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、

Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態６５～６６のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０５】

実施形態６７：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号４０に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号２０に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含み、

ｉ．配列番号４０における１位のアミノ酸グルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）がアミノ酸グルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）と置き換えられ、

ｉｉ．配列番号４０における３１位のアミノ酸セリン（Ｓｅｒ；Ｓ）が、トレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアスパラギン（Ａｓｐ；Ｎ）またはアラニン（Ａｌａ；Ａ）から選択されるアミノ酸と置き換えられる、

実施形態６２による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０６】

実施形態６８：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号４０に示す配列またはその保存的変異体から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号２０に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含み、

ｉ．配列番号４０における１位のアミノ酸グルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）がアミノ酸グルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）と置き換えられ、

ｉｉ．配列番号４０における３１位のアミノ酸セリン（Ｓｅｒ；Ｓ）が、トレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアスパラギン（Ａｓｐ；Ｎ）またはアラニン（Ａｌａ；Ａ）から選択されるアミノ酸と置き換えられ、

ｉｉｉ．配列番号４０における５４位のアミノ酸メチオニン（Ｍｅｔ；Ｍ）が、チロシン（Ｔｙｒ；Ｙ）またはアスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）またはイソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）から選択されるアミノ酸と置き換えられる、

実施形態６７による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０７】

実施形態６９：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態６７または６８による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０８】

実施形態７０：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１における規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態６７～６９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２０９】

実施形態７２：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号２２もしくは配列番号２５もしくは配列番号２８もしくは配列番号３１もしくは配列番号３４に示す配列またはその保存的変異体から選

択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号１６に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１０】

実施形態７３：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号３７に示す配列から選択される重鎖可変領域（ＶＨ）アミノ酸配列、および配列番号２０に示す配列またはその保存的変異体から選択される軽鎖可変領域（ＶＬ）アミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１１】

実施形態７４：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号４３、４７、５０、５３、５６、９６、１００、１０３、１１６、１３４、１４２および１５８に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号４５、９８、１１８、１３６、１４４、１５０、１５６および１６０に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１２】

実施形態７５：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号４３に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号４５に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１３】

実施形態７６：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態７５による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１４】

実施形態７７：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態７５または７６のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１５】

実施形態７８：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１５８に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６０に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１６】

実施形態７９：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態７８による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１７】

実施形態８０：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ

－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態７８または７９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１８】

実施形態８１：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号４７もしくは配列番号５０もしくは配列番号５６に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号４５に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２１９】

実施形態８２：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号５３もしくは配列番号１００に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６０に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２２０】

実施形態８３：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態８１または８２による単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２２１】

実施形態８４：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＡｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含むエピトープに結合し、任意選択で、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７またはＬｅｕ１８０の任意の１つまたは複数をさらに含み、好ましくは、エピトープはアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０をさらに含む、実施形態８１～８３のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２２２】

実施形態８５：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号９６もしくは配列番号１０３に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号９８に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２２３】

実施形態８６：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１１６に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号１１８に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２２４】

実施形態８７：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ

－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１４２に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号１４４に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２２５】

実施形態８８：ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、配列番号１３４に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＨアミノ酸配列、および配列番号１３６もしくは配列番号１５０もしくは配列番号１５６に示す配列またはその保存的変異体から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む、実施形態１～９のいずれか１つによる単離されたヒト抗体またはその断片。

【０２２６】

２．２）ヒト化またはキメラ抗体

本明細書に開示される本発明の明らかな代替物は、ヒト抗体の代わりにヒト化またはキメラ抗体を使用することである。

【０２２７】

ヒト疾患または障害の処置でのインタクトなヒト以外の抗体の使用は、今では確立されている免疫原性の問題の可能性を有する。すなわち、患者の免疫系は、ヒト以外のインタクトな単離された抗体を非自己と認識して、抗体応答を開始することができる。これは、ヒト患者へのヒト以外の単離された抗体の複数回投与の後に特に明白である。これらの問題を克服するために様々な技術が長年にわたって開発されており、一般には、免疫化動物、例えばマウス、ラットまたはウサギからヒト以外の抗体を得る相対的容易さを保持しつつ、インタクトな単離された抗体でヒト以外の免疫原性シグネチャーを低減することを含む。これを達成するために、大まかに２つのアプローチが使用されている。第１のものはキメラ（chimeric）（時には「キメラ（chimaeric）」）抗体であり、それはヒト定常領域と融合しているヒト以外の（例えばマウスなどのげっ歯動物）可変ドメインを一般に含む。単離された抗体の抗原結合部位は可変領域の中に局在化するので、キメラの単離された抗体は抗原へのその結合親和性を保持するが、ヒト定常領域のエフェクター機能を獲得し、したがって上記のものなどのエフェクター機能を発揮することができる。キメラ抗体は、組換えＤＮＡ方法を使用して一般的に生成される。抗体をコードするＤＮＡ（例えばｃＤＮＡ）は、従来の手法を用いて（例えば、本発明の単離された抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することが可能であるオリゴヌクレオチドプローブを使用して）単離され、配列決定される。ハイブリドーマ細胞は、そのようなＤＮＡの一般的な供給源の役割をする。単離されると、ＤＮＡを発現ベクターに入れ、次に、さもなければ免疫グロブリンタンパク質を生成しない大腸菌（E.coli）、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞または骨髄腫細胞などの宿主細胞にそれをトランスフェクトさせ、単離された抗体の合成を得る。ヒトのＬおよびＨ鎖のコード配列を、対応するヒト以外（例えばマウス）のＨおよびＬ定常領域と置換することによって、ＤＮＡを改変することができる（Morrison；PNAS 81、6851（1984））。

【０２２８】

第２のアプローチは、単離された抗体のヒト以外の内容物が可変領域のヒト化によって低減されるヒト化抗体の生成を含む。ヒト化の２つの技術が人気を得ている。最初は、ＣＤＲグラフトによるヒト化である。ＣＤＲは単離された抗体のＮ末端の近くにループを構築し、そこでそれらは、フレームワーク領域によって提供される足場に据えられる表面を形成する。単離された抗体の抗原結合特異性は、主に地形により、およびそのＣＤＲ表面の化学的特性によって規定される。これらの特色は、次に個々のＣＤＲの立体構造、ＣＤＲの相対的配置、ならびにＣＤＲを含む残基の側鎖の性質および配置によって決定される。ヒトのフレームワーク（「アクセプターフレームワーク」）および定常領域にヒト以外（例えばマウス）の抗体（「ドナー」抗体）のＣＤＲだけを移植することによって、免疫原性の大きな減少を達成することができる（Jonesら（1986）Nature 321：522～525およびVerhoeyen Mら（1988）Science 239：1534～1536）。しかし、ＣＤＲグラフト自体は抗

原結合特性の完全な保持をもたらすことができず、かなりの抗原結合親和性を回復させようとするならば、ドナーの単離された抗体の一部のフレームワーク残基（時には「復帰突然変異」と呼ばれる）をヒト化化合物で保存する必要性があることが頻繁に見出される（Queen Cら、（1989）Proc Natl Acad Sci 86：10029～10033、Co, Mら（1991）Nature 351、501～502）。この場合では、ヒトフレームワーク（ＦＲ）を提供するために、ヒト以外のドナーの単離された抗体と最大の配列相同性を示すヒト可変領域がデータベースから選択される。ヒトコンセンサス抗体または個々のヒト抗体からヒトＦＲを選択することができる。必要な場合、ＣＤＲ立体構造を保存するために、ドナーの単離された抗体からの鍵となる残基がヒトアクセプターフレームワークに置換される。そのような構造的に重要な残基の同定を助けるために、単離された抗体のコンピュータモデル化を使用することができる。

【０２２９】

あるいは、ヒト化は「ベニヤリング」の方法によって達成することができる。特異なヒトおよびマウスの免疫グロブリン重鎖および軽鎖可変領域の統計解析は、露出した残基の正確なパターンがヒトおよびマウスの抗体で異なること、ならびにほとんどの個々の表面位置は少数の異なる残基への強力な好みを有することを明らかにした（Padlan EAら；（1991）Mol Immunol 28：489～498およびPedersen JTら（1994）J Mol Biol 235：959～973）。したがって、ヒト抗体で通常見出されるものと異なるそのフレームワーク領域で露出した残基を置き換えることによって、ヒト以外のＦｖの免疫原性を低減することが可能である。タンパク質の抗原性は表面のアクセス可能性と相関している可能性があるので、表面残基の置き換えはマウス可変領域をヒト免疫系に「不可視」にさせるのに十分である可能性がある（さらに、Mark GEら（1994）、Handbook of Experimental Pharmacology 113巻：The pharmacology of monoclonal Antibodies、Springer-Verlag、105～134頁）。単離された抗体の表面だけが変化し、支持する残基はそのままであるので、ヒト化のこの手順は「ベニヤリング」と呼ばれる。

【０２３０】

２．３）単離された抗体断片および単一の可変ドメイン抗体

本発明の別の実施形態では、結合分子は、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない、抗体の断片または単一の可変ドメイン抗体である。好ましくは、結合分子は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄＡｂまたはV_{HH}である。

【０２３１】

伝統的に、そのような断片は、インタクトな抗体のタンパク分解、例えばパパイン消化（例えばＷＯ９４／２９３４８を参照）によって生成されるが、組換えで形質転換された宿主細胞から直接に生成することができる。さらに、単離された抗体断片は、下記のような様々な操作技術を使用して生成することができる。

【０２３２】

Ｆｖ断片は、それらの２つの鎖の、Ｆａｂ断片より低い相互作用エネルギーを有するようである。ＶＨおよびＶＬドメインの会合を安定させるために、それらは、ペプチド（Birdら、（1988）Science、242：423～426、Hustonら、（1998）PNAS、85：5879～5883）、ジスルフィド架橋（Glockshuberら、（1990）Biochemistry、29：1362～1367）、および「ノブ・イン・ホール」突然変異（Zhuら（1997）、 Protein Sci、6：781～788）で連結されている。ｓｃＦｖ断片は、当業者に周知の方法によって生成することができる（Whitlowら（1991）、Methods companion Methods Enzymol、2：97～105およびHustonら（1993）Int Rev Immunol 10：195～217）。ｓｃＦｖは大腸菌（E.coli）などの細菌細胞で生成することができるが、真核生物の細胞でより好ましく生成される。ｓｃＦｖの１つの欠点は、多価結合による結合力の増加を排除する生成物の一価性、およびそれらの短い半減期である。これらの問題点を克服する試みには、化学的連結（Adamsら（1993）Can Res 53：4026～4034およびMcCartneyら（1995）Protein Eng、8：301～314）または不対のＣ末端システイン残基を含有するｓｃＦｖの自然発生部位特異的二量体化（Kipriyanovら（19

95）Cell. Biophys 26：187～204）によって追加のＣ末端システインを含有するｓｃＦｖから生成される二価の（ｓｃＦｖ’）$_2$が含まれる。あるいは、ペプチドリンカーを３および１２残基に短くして「ダイアボディ」を形成することによって、ｓｃＦｖに多量体を形成させることができる（HolligerらPNAS（1993）、90：6444～6448）。リンカーをさらに低減することは、ｓｃＦｖ三量体（「トリアボディ」、Korttら（1997）Protein Eng、10：423～433を参照）および四量体（「テトラボディ」、Le Gallら（1999）FEBS Lett、453：164～168）をもたらすことができる。「ミニ抗体」（Packら（1992）Biochemistry 31：1579～1584）および「ミニボディ」（Huら（1996）、Cancer Res. 56：3055～3061）を形成するタンパク質二量体化モチーフによる遺伝子融合によって、二価ｓｃＦｖ化合物の構築を達成することもできる。第３のペプチドリンカーによって２つのｓｃＦｖ単位を連結することによって、ｓｃＦｖ－ｓｃ－ＦｖタンデムＴ（（ｓｃＦｖ）２）を生成することもできる（Kuruczら（1995）Ｊ Immunol、154：4576～4582を参照）。短いリンカーによって別の単離された抗体のＶＬドメインに接続される１つの単離された抗体からのＶＨドメインからなる２つの単鎖融合生成物の非共有会合を通して、二重特異的ダイアボディを生成することができる（Kipriyanovら（1998）、Int Ｊ Can 77：763～772を参照）。そのような二重特異的ダイアボディの安定性は、上記のジスルフィド架橋もしくは「ノブ・イン・ホール」突然変異の導入によって、または、２つの雑種ｓｃＦｖ断片がペプチドリンカーを通して接続される単鎖ダイアボディ（ＳｃＤｂ）の形成によって強化することができる（Kontermannら（1999）Ｊ Immunol Methods 226：179～188を参照）。例えばＩｇＧ化合物のＣＨ３ドメインまたはヒンジ領域を通してＦａｂ断片にｓｃＦｖ断片を融合することによって、四価の二重特異的化合物を入手できる（Colomaら（1997）Nature Biotechnol、15：159～163を参照）。あるいは、二重特異的単鎖ダイアボディの融合によって、四価の二重特異的化合物が作製されている（Altら（1999）FEBS Lett 454：90～94を参照）。より小さな四価の二重特異的化合物は、ヘリックス－ループ－ヘリックスモチーフを含有するリンカーを有するｓｃＦｖ－ｓｃＦｖタンデム（ＤｉＢｉミニ抗体、Mullerら（1998）FEBS Lett 432：45～49を参照）または４つの単離された抗体可変ドメイン（ＶＨおよびＶＬ）を、分子内対形成を阻止する配向で含む単鎖化合物（タンデムダイアボディ、Kipriyanovら、（1999）Ｊ Mol Biol 293：41～56を参照）の二量体化によって形成することもできる。二重特異的Ｆ（ａｂ’）$_2$断片は、Ｆａｂ’断片の化学的連結またはロイシンジッパーを通してのヘテロ二量体化によって作製することができる（Shalabyら（1992）Ｊ Exp Med 175：217～225およびKostelnyら（1992）、Ｊ Immunol 148：1547～1553を参照）。

【０２３３】

用語「単一の可変ドメイン抗体」は、異なるＶ領域またはドメインと独立して抗原またはエピトープに特異的に結合する抗体可変ドメイン（ＶＨ、V_{HH}、ＶＬ）を指す。単一の可変ドメイン抗体は、他の異なる可変領域または可変ドメインと一緒のフォーマット（例えば、ホモマルチマーまたはヘテロマルチマー）で存在することができ、そこで、他の領域またはドメインは単一の可変ドメインによる抗原結合のために必要とされない（すなわち、単一のドメイン抗体は追加の可変ドメインと独立して抗原に結合する）。本明細書で使用されるように、「ドメイン抗体」または「ｄＡｂ」は、抗原との結合が可能である「単一の可変ドメイン抗体」と同じである。単一の可変ドメイン抗体はヒト抗体可変ドメインであってもよいが、他の種からの単一の抗体可変ドメイン、例えばげっ歯動物（例えば、ＷＯ００／２９００４に開示されるように）、テンジクザメおよびラクダ科の動物のV_{HH}　ｄＡｂも含む。ラクダ科の動物のV_{HH}は、軽鎖が自然に欠けている重鎖抗体を生成する、ラクダ、ラマ、アルパカ、ヒトコブラクダおよびグアナコを含む種に由来する単一の可変ドメインポリペプチドである。そのようなV_{HH}ドメインは当技術分野で利用できる標準の技術によってヒト化することができ、そのようなドメインは本発明による「ドメイン抗体」であるとなおみなされる。本明細書で用いるように、「ＶＨ」はラクダ科の動物のV_{HH}ドメインを含む。

【０２３４】

２．４）同種抗体またはその断片および保存的変異体

本発明の別の実施形態では、結合分子は、可変領域重鎖および軽鎖アミノ酸配列、または本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列に同種である重鎖および軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその断片であり、同種抗体またはその断片は、本発明による結合分子の所望の機能的特性を保持する。

【０２３５】

例えば、本発明は、ＶＨおよびＶＬを含む、単離された抗体またはその断片を提供し、ＶＨは、配列番号１４；１８；２２；２５；２８；３１；３４；３７；４０；８３；８７；９０；９３；１１２；１３０または１３８からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％または少なくとも９０％同一であり、ＶＬは、配列番号１６；２０；８５；１１４；１３２；１４０；１４７または１５３からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％または少なくとも９０％同一であり、同種抗体はＩＬ１８に特異的に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない。同種抗体は、ＩＬ１８ＲへのＩＬ１８の結合を阻害するか、ＩＬ１８依存性のＩＦＮ－γ生成を阻害することなどの、少なくとも１つの追加の機能的特性を示すことができる。

【０２３６】

他の実施形態では、ＶＨおよび／またはＶＬアミノ酸配列は、上記の配列と５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であってもよい。他の実施形態では、ＶＨおよび／またはＶＬアミノ酸配列は、１、２、３、４または５個以下のアミノ酸位置でのアミノ酸置換以外は同一であってもよい。それぞれ配列番号１４；１８；２２；２５；２８；３１；３４；３７；４０；８３；８７；９０；９３；１１２；１３０または１３８ならびに配列番号１６；２０；８５；１１４；１３２；１４０；１４７または１５３のＶＨおよびＶＬ領域と高い（すなわち、８０％以上の）同一性を有するＶＨおよびＶＬ領域を有する抗体は、それぞれ配列番号１５；１９；２３；２６；２９；３２；３５；３８；４１；８４；８８；９１；９４；１１３；１３１；１３９；１４６または１５２および１７；２１；２４；２７；３０；３３；３６；３９；４２；８６；８９；９２；９５；１１５；１３３；１４１；１４８または１５４をコードする核酸分子の突然変異誘発（例えば、部位特異的またはＰＣＲ媒介突然変異誘発）と、その後、本明細書に記載される機能アッセイを使用して、保持される機能（すなわち、上に示す機能）についてコードされる改変抗体を試験することによって得ることができる。

【０２３７】

同種抗体は、例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であってもよい。好ましくは、抗体は完全にヒトのサイレントＩｇＧ１抗体である。

【０２３８】

本明細書で用いるように、２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮する、配列によって共有される同一位置の数の関数である（すなわち、同一性％＝同一位置の数／位置合計数×１００）。配列の比較および２つの配列間の同一性パーセントの判定は、下記のように、数学アルゴリズムを用いて達成することができる。

【０２３９】

２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれたE. MeyersおよびW. Miller、（1988）Comput. Appl. Biosci 4：11～17のアルゴリズムを使用し、ＰＡＭ１２０重み付け残基表、１２のギャップ長ペナルティおよび４のギャップペナルティを使用して判定することができる。あるいは、２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（http://www.gcg.comで入手可能）中のギャッププログラムに組み込まれているNeedlemanおよびWunsch（1970）J Mol Biol 48：444～453のアルゴリズムを使用し、Ｂｌｏｓｓｏｍ６２マトリックスまたはＰＡＭ２５０マトリックスのいずれか、ならびに１６、１４、１２、１０、８、６または４のギャップ重み付けおよび１、２、３、４、５または６の長さ重み付けを使用し

て判定することができる。
【０２４０】
２．５）二重可変ドメイン抗体
二重可変ドメイン（ＤＶＤ）抗体は２個以上の抗原結合部位を含み、例えば二価および四価のように、四価または多価の抗体である。多価抗体は、２個以上の抗原結合部位を有するように特に操作され、一般に天然に存在する抗体でない。ＤＶＤ抗体は、２個以上の関連しているか、関連していない標的に結合することが可能である。そのようなＤＶＤ抗体は単一特異的であってもよいか、すなわち１つの抗原に結合することが可能であるか、多重特異的であってもよく、すなわち２個以上の抗原に結合することが可能である。一部の実施形態では、ＤＶＤ抗体は２つの重鎖および２つの軽鎖を含む。各重鎖および軽鎖は、２つの抗原結合部位を含む。各結合部位は、抗原結合部位につき、抗原結合に関与する合計６つのＣＤＲを有する、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む。
【０２４１】
一実施形態では、本発明の結合分子は、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない二重可変ドメイン（ＤＶＤ）抗体である。
【０２４２】
詳細には、本発明による二重可変ドメイン抗体は、ＩＬ－１８および第２の標的に結合することが可能である。第２の標的は、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１７、ＩＬ－２５、ＩＬ－３３、ＩＬ－１β、ＴＮＦアルファ／ベータおよびＩＦＮ－γから選択することができる。
【０２４３】
２．６）二重特異的および多重特異的分子および抗体
一実施形態では、本発明の結合分子は、ＩＬ－１８に対する第１の特異性および別のポリペプチド、例えばＩＬ－１２に対する第２の特異性を含む、単離された二重特異的抗体またはその断片であり、二重特異的抗体はＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない。
【０２４４】
詳細には、本発明による二重特異的抗体は、ＩＬ－１８および第２の標的に結合することが可能である。第２の標的は、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１７、ＩＬ－２５、ＩＬ－３３、ＩＬ－１β、ＴＮＦアルファ／ベータおよびＩＦＮ－γから選択することができる。
【０２４５】
さらに別の態様では、本発明は、ＩＬ－１８に対する第１の特異性、別のポリペプチド、例えばＩＬ－１２に対する第２の特異性、および別のポリペプチドに対する少なくとも第３の特異性を含む、単離された多重特異的抗体またはその断片である結合分子を提供し、そこで、多重特異的抗体はＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない。
【０２４６】
詳細には、本発明による多重特異的抗体は、ＩＬ－１８、第２および第３の標的に結合することが可能である。第２および第３の標的は、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１７、ＩＬ－２５、ＩＬ－３３、ＩＬ－１β、ＴＮＦアルファ／ベータおよびＩＦＮ－γから選択することができる。
【０２４７】
単離された二重特異的抗体は、少なくとも２つの異なるエピトープに結合特異性を有する単離された抗体である。そのような抗体の作製方法は、当技術分野で公知である。伝統的に、二重特異的抗体の組換えによる生成は、２つの免疫グロブリンＨ鎖－Ｌ鎖対の同時発現に基づき、そこで、２つのＨ鎖は異なる結合特異性を有する（Millsteinら、（1983）Nature 305：537～539、ＷＯ９３／０８８２９およびTrauneckerら、（1991）EMBO 10：3655～3659を参照）。ＨおよびＬ鎖のランダムな寄せ集めのため、１０個の異なる単離

された抗体構造の可能な混合物が生成され、そのわずか１つが所望の結合特異性を有する。代替アプローチは、所望の結合特異性を有する可変ドメインを、ヒンジ領域、ＣＨ２およびＣＨ３領域の少なくとも一部を含む重鎖定常領域と融合させることを含む。融合の少なくとも１つに存在する軽鎖結合に必要な部位を含む、ＣＨ１領域を有することが好ましい。これらの融合、および所望によりＬ鎖をコードするＤＮＡは、別々の発現ベクターに挿入され、次に適する宿主生物体に同時トランスフェクトされる。しかし、１つの発現ベクターに２つまたは全３つの鎖のコード配列を挿入することが可能である。好ましいアプローチでは、二重特異的な単離された抗体は、一方の腕の第１の結合特異性を有するＨ鎖、および他方の腕の第２の結合特異性を提供するＨ－Ｌ鎖対で構成される。ＷＯ９４／０４６９０を参照。Sureshら、Methods in Enzymology 121、210、1986も参照。

【０２４８】

本発明の二重特異的および多重特異的抗体は、別の官能分子、例えば別のペプチドまたはタンパク質（例えば、受容体のための別の抗体またはリガンド）に誘導体化するか、連結させて、少なくとも２つの異なる結合部位または標的分子に結合する二重特異的分子を生成することができる。２つを超える異なる結合部位および／または標的分子に結合する多重特異的分子を生成するために、本発明の抗体は、実際複数の他の官能分子に誘導体化するか、連結させることができる；そのような多重特異的分子も、本明細書で用いられる用語「二重特異的分子」に包含されるものとする。本発明の二重特異的分子を作製するために、本発明の抗体は、二重特異的分子がもたらされるように、１つまたは複数の他の結合分子、例えば別の抗体、抗体断片、ペプチドまたは結合模倣体に機能的に連結させる（例えば、化学的連結、遺伝子融合、非共有会合その他によって）ことができる。

【０２４９】

一実施形態では、本発明の二重特異的分子は、結合特異性として少なくとも１つの抗体またはその抗体断片、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖまたは単鎖Ｆｖを含む。抗体は軽鎖もしくは重鎖二量体、またはその任意の最小限の断片、例えばＦｖもしくは単鎖構築物であってもよい（Ladnerら、米国特許第４，９４６，７７８号に記載）。

【０２５０】

本発明の二重特異的分子で用いることができる他の抗体は、マウス、キメラ、およびヒト化モノクローナル抗体である。

【０２５１】

本発明の二重特異的および多重特異的分子は、当技術分野で公知の方法を使用して、構成要素の結合特異性をコンジュゲートすることによって調製することができる。例えば、二重特異的分子の各結合特異性は、別々に生成し、その後お互いにコンジュゲートすることができる。結合特異性がタンパク質またはペプチドである場合は、共有結合性コンジュゲーションのために様々な連結または架橋剤を使用することができる。架橋剤の例には、プロテインＡ、カルボジイミド、Ｎ－スクシンイミジル－Ｓ－アセチル－チオアセテート（ＳＡＴＡ）、５，５’－ジチオビス（２－ニトロ安息香酸）（ＤＴＮＢ）、ｏ－フェニレンジマレイミド（ｏＰＤＭ）、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、およびスルホスクシンイミジル４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（スルホ－ＳＭＣＣ）が含まれる（例えば、Karpovskyら（1984）J Exp Med；160：1686；Liu, MAら（1985）Proc Natl Acad Sci USA；82：8648を参照）。他の方法には、Paulus（1985）Behring Inst Mitt；78：118～132；Brennanら（1985）Science；229：81～83、およびGlennieら（1987）J Immunol；139：2367～2375に記載されるものが含まれる。コンジュゲート剤はＳＡＴＡおよびスルホ－ＳＭＣＣであり、両方ともＰｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、ＩＬ）から入手できる。

【０２５２】

結合特異性が抗体である場合は、２つの重鎖のＣ末端ヒンジ領域のスルフヒドリル結合によって、それらをコンジュゲートすることができる。特定の実施形態では、ヒンジ領域

は、コンジュゲーションの前に奇数、例えば１つのスルフヒドリル残基を含有するように改変される。

【０２５３】

あるいは、両方の結合特異性を同じベクターにコードして発現させ、同じ宿主細胞で組み立てることができる。二重特異的分子がｍＡｂ×ｍＡｂ、ｍＡｂ×Ｆａｂ、Ｆａｂ×Ｆ（ａｂ’）$_2$またはリガンド×Ｆａｂ融合タンパク質である場合に、この方法は特に有益である。本発明の二重特異的分子は、１つの単鎖抗体および結合決定因子を含む単鎖分子、または２つの結合決定因子を含む単鎖の二重特異的分子であってもよい。二重特異的分子は、少なくとも２つの単鎖分子を含むことができる。二重特異的分子を調製する方法は、例えば、米国特許第５，２６０，２０３号；米国特許第５，４５５，０３０号；米国特許第４，８８１，１７５号；米国特許第５，１３２，４０５号；米国特許第５，０９１，５１３号；米国特許第５，４７６，７８６号；米国特許第５，０１３，６５３号；米国特許第５，２５８，４９８号；および米国特許第５，４８２，８５８号に記載される。

【０２５４】

それらの特異的標的への二重特異的分子の結合は、例えば、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、放射免疫測定法（ＲＩＡ）、ＦＡＣＳ分析、バイオアッセイ（例えば、増殖阻害）またはウエスタンブロットアッセイによって確認することができる。これらのアッセイの各々は、対象の複合体に特異的な標識試薬（例えば、抗体）を用いることによって、特に興味があるタンパク質－抗体複合体の存在を一般に検出する。

【０２５５】

２．７）多価抗体

別の態様では、本発明は、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない本発明の抗体の少なくとも２つの同一であるか異なる抗原結合部分を含む、多価抗体を提供する。

【０２５６】

一実施形態では、多価抗体は、本明細書に記載される抗体の少なくとも２つ、３つまたは４つの抗原結合部分を提供する。抗原結合部分は、タンパク質融合または共有結合性もしくは非共有結合性の連結を通して一緒に連結することができる。あるいは、二重特異的分子のための連結の方法が記載されている。例えば、本発明の抗体の定常領域、例えばＦｃまたはヒンジ領域に結合する抗体と本発明の抗体を架橋させることによって、四価の化合物を得ることができる。

【０２５７】

２．８）免疫コンジュゲート

別の実施形態では、本発明の結合分子は、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体またはその断片であり、抗体またはその断片は、治療的部分、例えば細胞毒素、薬物（例えば、免疫抑制薬）または放射性毒物にコンジュゲートされる。

【０２５８】

そのようなコンジュゲートは、本明細書において「免疫コンジュゲート」と呼ばれる。１つまたは複数の細胞毒素を含む免疫コンジュゲートは、「免疫毒素」と呼ばれる。細胞毒素または細胞毒性剤には、細胞に有害である（例えば、殺傷する）任意の薬剤が含まれる。例には、タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ｔ．コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、およびピューロマイシン、およびその類似体または相同体が含まれる。治療剤には、例えば、代謝拮抗薬（例えば、メトトレキセート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン）、切除剤（例えば、メクロルエタミン、チオテパクロラムブシル、メイファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）およびロムスチン（ＣＣ

ＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、およびシス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（旧ダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（旧アクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン（ＡＭＣ））、および有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチンおよびビンブラスチン）も含まれる。

【０２５９】

本発明の抗体にコンジュゲートすることができる治療的細胞毒素の他の例には、デュオカルマイシン、カリケアマイシン、マイタンシンおよびアウリスタチンおよびその誘導体が含まれる。カリケアマイシン抗体コンジュゲートの例は、市販されている（Ｍｙｌｏｔａｒｇ（商標）；Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔ）。

【０２６０】

当技術分野で利用できるリンカー技術を使用して、本発明の抗体に細胞毒素をコンジュゲートすることができる。抗体に細胞毒素をコンジュゲートするために使用したリンカータイプの例には、ヒドラゾン、チオエーテル、エステル、ジスルフィドおよびペプチド含有リンカーが含まれるが、これらに限定されない。例えば、リソソームコンパートメント中の低ｐＨによる開裂に感受性であるか、プロテアーゼ、例えばカテプシン（例えば、カテプシンＢ、Ｃ、Ｄ）などの腫瘍組織で優先的に発現されるプロテアーゼによる開裂に感受性であるリンカーを選択することができる。

【０２６１】

細胞毒素、リンカーのタイプおよび抗体に治療剤をコンジュゲートする方法のさらなる議論については、Saito, Gら（2003）Adv Drug Deliv Rev；55：199～215；Trail, PAら（2003）Cancer Immunol Immunother；52：328～337；Payne, G（2003）Cancer Cell；3：207～212；Allen, TM（2002）NatRev Cancer；2：750～763；Pastan, IおよびKreitman, R J（2002）Curr Opin Investig Drugs；3：1089～1091；Senter, PDおよびSpringer, CJ（2001）Adv Drug Deliv Rev；53：247～264も参照。

【０２６２】

放射性免疫コンジュゲートとも呼ばれる細胞毒性放射性医薬品を生成するために、本発明の抗体を放射性同位体にコンジュゲートすることもできる。診断または治療用のための抗体にコンジュゲートすることができる放射性同位体の例には、ヨウ素１３１、インジウム１１１、イットリウム９０およびルテチウム１７７が含まれるが、これらに限定されない。放射性免疫コンジュゲートを調製する方法は、当技術分野で確立されている。Ｚｅｖａｌｉｎ（商標）（ＤＥＣ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）およびＢｅｘｘａｒ（商標）（Ｃｏｒｉｘａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）を含めて、放射性免疫コンジュゲートの例は市販されており、本発明の抗体を使用して放射性免疫コンジュゲートを調製するために類似の方法を使用することができる。

【０２６３】

所与の生物学的応答を改変するために本発明の抗体コンジュゲートを使用することができ、薬物部分は古典的化学治療剤に限定されると解釈すべきでない。例えば、薬物部分は、所望の生物学的活性を有するタンパク質またはポリペプチドであってもよい。そのようなタンパク質には、例えば、酵素活性毒素またはその活性断片、例えばアブリン、リシンＡ、シュードモナス外毒素またはジフテリア毒素；または増殖因子を含めることができる。

【０２６４】

抗体にそのような治療部分をコンジュゲートする技術は、周知である、例えば、Amonら「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」、Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy、Reisfeldら（編）、243～56頁（Alan R. Liss, Inc. 1985）；Hellstromら「Antibodies For Drug Delivery」、Controlled Drug Delivery（2版）Robinsonら（編）、623～53頁（Marcel Dekker, Inc. 1987）；Thorpe、「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」、Monoclonal Antib

odies '84: Biological And Clinical Applications、Pincheraら（編）、475～506頁（1985）；「Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」、Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy、Baldwinら（編）、303～16頁（Academic Press 1985）およびThorpeら、「The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates」、（1982）Immunol Rev；62：119～58を参照。

【０２６５】

２．９）ヘテロコンジュゲート抗体

ヘテロコンジュゲート抗体も、本発明の実施形態を形成する。ヘテロコンジュゲート抗体は、任意の便利な架橋方法を使用して形成される２つの共有結合した抗体で構成され、そこで、連結される抗体の少なくとも１つは、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない本発明による抗体である。例えば、ＵＳ４，６７６，９８０を参照。

【０２６６】

２．１０）フレームワーク操作

本発明の操作された抗体には、例えば抗体の特性を向上させるために、ＶＨおよび／またはＶＬの中のフレームワーク残基に改変が加えられたものが含まれる。一般的に、そのようなフレームワーク改変は、抗体の免疫原性を減少させるために加えられる。例えば、１つのアプローチは、１つまたは複数のフレームワーク残基を対応する生殖細胞系配列に「復帰突然変異」させることである。より具体的には、体細胞突然変異を経た抗体は、その抗体が由来する生殖細胞系配列と異なるフレームワーク残基を含有することができる。抗体のフレームワーク配列を抗体が由来する生殖細胞系配列と比較することによって、そのような残基を同定することができる。それらの生殖細胞系構成にフレームワーク領域配列を戻すために、体細胞突然変異を、例えば部位特異的突然変異誘発またはＰＣＲ媒介突然変異誘発によって生殖細胞系配列に「復帰突然変異」させることができる。そのような「復帰突然変異」した抗体も、本発明に包含されるものとする。

【０２６７】

フレームワーク改変の別のタイプは、Ｔ細胞エピトープを除去し、それによって抗体の潜在的な免疫原性を低減するために、フレームワーク領域中の、または１つもしくは複数のＣＤＲ領域の中の１つまたは複数の残基さえも突然変異させることを含む。このアプローチは「脱免疫化」とも呼ばれ、Carrらによる米国特許出願公開第２００３０１５３０４３号でさらに詳細に記載される。

【０２６８】

２．１１）他の改変

フレームワークまたはＣＤＲ領域に加えられる改変に加え、またはその代替で、抗体の１つまたは複数の機能的特性、例えば血清中半減期、補体結合、Ｆｃ受容体結合および／または抗原依存性細胞性細胞毒性を一般的に変化させるために、本発明の抗体は、Ｆｃ領域中の改変を含むように操作することができる。さらに、前と同じように抗体の１つまたは複数の機能的特性を変化させるために、本発明の抗体は、化学的改変（例えば、１つまたは複数の化学部分を抗体に付着することができる）または改変して、そのグリコシル化を変化させることができる。これらの実施形態の各々は、さらに詳細に下に記載される。Ｆｃ領域の残基の番号付けは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスのそれである。

【０２６９】

一実施形態では、ＣＨ１のヒンジ領域は、ヒンジ領域のシステイン残基の数が変化する、例えば増加または減少するように改変される。このアプローチは、Bodmerらによる米国特許第５，６７７，４２５号でさらに記載される。ＣＨ１のヒンジ領域のシステイン残基の数は、例えば軽鎖および重鎖のアセンブリーを促進するか、抗体の安定性を増減させるために変化する。

【０２７０】

別の実施形態では、抗体の生物学的半減期を減少させるために、抗体のＦｃヒンジ領域

を突然変異させる。より具体的には、抗体が天然のＦｃヒンジドメインＳｐＡ結合と比較して障害のあるブドウ球菌プロンテインＡ（ＳｐＡ）結合を有するように、１つまたは複数のアミノ酸突然変異がＦｃヒンジ断片のＣＨ２－ＣＨ３ドメイン界面領域に導入される。このアプローチは、Wardらによる米国特許第６，１６５，７４５号でさらに詳細に記載される。

【０２７１】

別の実施形態では、抗体は、その生物学的半減期を増加させるために改変される。様々なアプローチが可能である。例えば、Wardへの米国特許第６，２７７，３７５号に記載されているように、以下の突然変異の１つまたは複数を導入することができる：Ｔ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ、Ｔ２５６Ｆ。あるいは、生物学的半減期を増加させるために、Prestaらによる米国特許第５，８６９，０４６号および第６，１２１，０２２号に記載の通り、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループからとられるサルベージ受容体結合エピトープを含有するように、抗体をＣＨ１またはＣＬ領域中で変化させることができる。

【０２７２】

さらに他の実施形態では、抗体のエフェクター機能を変化させるために、少なくとも１つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置き換えることによって、Ｆｃ領域を変化させる。例えば、抗体がエフェクターリガンドに対して変化した親和性を有するが、親抗体の抗原結合能力を保持するように、１つまたは複数のアミノ酸を異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。それに対する親和性を変化させるエフェクターリガンドは、例えば、Ｆｃ受容体またはＣ１補体成分であってもよい。このアプローチは、Winterらによる米国特許第５，６２４，８２１号および第５，６４８，２６０号でさらに詳細に記載される。

【０２７３】

別の実施形態では、抗体が変化したＣ１ｑ結合および／または低減もしくは消滅した補体依存細胞毒性（ＣＤＣ）を有するように、アミノ酸残基から選択される１つまたは複数のアミノ酸を異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。このアプローチは、Idusogieらによる米国特許第６，１９４，５５１号でさらに詳細に記載される。

【０２７４】

別の実施形態では、補体を固定する抗体の能力を変化させるために、１つまたは複数のアミノ酸残基を変化させる。このアプローチは、BodmerらによるＰＣＴ公開ＷＯ９４／２９３５１でさらに記載される

【０２７５】

さらに別の実施形態では、１つまたは複数のアミノ酸を改変することによって抗体依存性細胞毒性（ＡＤＣＣ）を媒介する抗体の能力および／またはＦｃγ受容体への抗体の親和性を増加させる抗体の能力を増加させるために、Ｆｃ領域を改変する。このアプローチは、PrestaによるＰＣＴ公開ＷＯ００／４２０７２でさらに記載される。さらに、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩおよびＦｃＲｎのためのヒトＩｇＧ１の上の結合部位がマッピングされ、向上した結合を有する変異体が記載された（Shields, R.L.ら、（2001）J Biol Chem 276：6591～6604を参照）。

【０２７６】

特定の実施形態では、ＩｇＧ１アイソタイプのＦｃドメインが使用される。一部の具体的な実施形態では、ＩｇＧ１　Ｆｃ断片の突然変異変異体、例えば抗体依存性細胞毒性（ＡＤＣＣ）を媒介する融合ポリペプチドの能力、および／またはＦｃγ受容体に結合する融合ポリペプチドの能力を低減または消去するサイレントＩｇＧ１　Ｆｃが使用される。アミノ酸位置２３４および２３５でロイシン残基がアラニン残基と置き換えられるＩｇＧ１アイソタイプのサイレント突然変異体の例は、Hezarehら、J. Virol（2001）；75（24）：12161～8によって記載される。

【０２７７】

特定の実施形態では、Ｆｃドメインは、Ｆｃドメインの２９７位でのグリコシル化を防止する突然変異体である。例えば、Ｆｃドメインは、２９７位のアスパラギン残基のアミ

ノ酸置換を含有する。そのようなアミノ酸置換の例は、グリシンまたはアラニンによるＮ２９７の置き換えである。

【０２７８】

さらに別の実施形態では、抗体のグリコシル化が改変される。例えば、無グリコシル化抗体を作製することができる（すなわち、抗体はグリコシル化を欠く）。グリコシル化は変化させること、例えば抗原への抗体の親和性を増加させることができる。そのような炭水化物改変は、例えば、抗体配列内のグリコシル化の１つまたは複数の部位を変化させることによって達成することができる。例えば、１つまたは複数の可変領域フレームワークグリコシル化部位の消去をもたらし、それによってその部位のグリコシル化を消去する１つまたは複数のアミノ酸置換を加えることができる。そのような無グリコシル化は、抗原への抗体の親和性を増加させることができる。そのようなアプローチは、Coらによる米国特許第５，７１４，３５０号および第６，３５０，８６１号でさらに詳細に記載される。

【０２７９】

さらに、または代わりに、変化したタイプのグリコシル化を有する抗体、例えば低減された量のフコシル残基を有する低フコシル化抗体、または増加した二分ＧｌｃＮａｃ構造を有する抗体を作製することができる。そのような変化したグリコシル化パターンは、抗体のＡＤＣＣ能力を増加させることが実証されている。そのような炭水化物改変は、例えば変化したグリコシル化機構を有する宿主細胞で抗体を発現させることによって達成することができる。変化したグリコシル化機構を有する細胞は当技術分野で記載されており、本発明の組換え抗体を発現させ、それによって変化したグリコシル化を有する抗体を生成するための宿主細胞として使用することができる。例えば、HangらによるＥＰ１，１７６，１９５は、フコシル転移酵素をコードする、機能的に破壊されたＦＵＴ８遺伝子を有する細胞系を記載し、その結果、そのような細胞系で発現される抗体は低フコシル化を示す。したがって、一実施形態では、本発明の抗体は低フコシル化パターンを示す細胞系、例えばフコシル基転移酵素をコードするＦＵＴ８遺伝子の欠損発現を有する哺乳動物細胞系での組換え発現によって生成される。PrestaによるＰＣＴ公開ＷＯ０３／０３５８３５は、フコースをＡｓｎ（２９７）連結炭水化物に付着させる能力が低下し、その宿主細胞で発現される抗体の低フコシル化をもたらす変異体ＣＨＯ細胞系、Ｌｅｃｌ３細胞を記載する（Shields, R.L.ら、2002 J. Biol. Chem. 277：26733～26740も参照）。UmanaらによるＰＣＴ公開ＷＯ９９／５４３４２は、操作された細胞系で発現される抗体が、抗体のＡＤＣＣ活性の増加をもたらす二分化ＧｌｃＮａｃ構造の増加を示すように、糖タンパク質改変グリコシルトランスフェラーゼ（例えば、ベータ（１，４）－Ｎアセチルグルコサミン転移酵素ＩＩＩ（ＧｎＴＩＩＩ））を発現するように操作された細胞系を記載する（Umanaら、1999 Nat. Biotech. 17：176～180も参照）。あるいは、本発明の抗体は、哺乳動物様グリコシル化パターンのために操作され、グリコシル化パターンとしてフコースを欠く抗体を生成することが可能である、酵母または糸状菌で生成することができる（例えばＥＰ１２９７１７２Ｂ１を参照）。

【０２８０】

本発明によって企図される、本明細書の抗体の別の改変はペグ化である。抗体は、例えば抗体の生物学的（例えば、血清中）半減期を増加させるために、ペグ化することができる。抗体をペグ化するには、１つまたは複数のＰＥＧ基が抗体または抗体断片に付着する条件下で、抗体またはその断片をポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、例えばＰＥＧの反応性エステルまたはアルデヒド誘導体と一般的に反応させる。ペグ化は、反応性ＰＥＧ分子（または類似した反応性水溶性ポリマー）とのアシル化反応またはアルキル化反応によって実行することができる。本明細書で用いるように、用語「ポリエチレングリコール」は、他のタンパク質を誘導体化するために使用したＰＥＧ形態のいずれも、例えばモノ（Ｃ１～Ｃ１０）アルコキシ－もしくはアリールオキシ－ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール－マレイミドも包含するものとする。特定の実施形態では、ペグ化する抗体は、無グリコシル化抗体である。タンパク質をペグ化する方法は当技術分野で公知であり、本発明の抗体に適用することができる。例えば、NishimuraらによるＥＰ０１

５４３１６、およびIshikawaらによるＥＰ０４０１３８４を参照。
【０２８１】
本発明によって企図される抗体の別の改変は、生じる分子の半減期を増加させるための、本発明の抗体の少なくとも抗原結合領域の、血清中タンパク質、例えばヒト血清アルブミンまたはその断片とのコンジュゲートまたはタンパク質融合である。そのようなアプローチは、例えばBallanceらＥＰ０３２２０９４に記載される。
【０２８２】
３．代替フレームワークまたは足場に抗原結合性ドメインを移植する
生じるポリペプチドが、ＩＬ１８に特異的に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない少なくとも１つの結合領域を含む限り、多種多様な抗体／免疫グロブリンフレームワークまたは足場を用いることができ、そこで、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。そのようなフレームワークまたは足場には、ヒト免疫グロブリンの５つの主なイディオタイプまたはその断片（本明細書の他の場所で開示されるものなど）が含まれ、好ましくはヒト化態様を有する他の動物種の免疫グロブリンが含まれる。この点に関しては、ラクダ科の動物で同定されたものなどの単一重鎖抗体が特に興味がある。当業者によって、新規のフレームワーク、足場および断片が継続して発見され、開発される。
【０２８３】
３．１）非免疫グロブリンフレームワーク
ＩＬ－１８に特異的であるがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合領域を含む限り、公知であるか将来の非免疫グロブリンフレームワークおよび足場を用いることができ、そこで、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。そのような化合物は、本明細書において「標的特異的結合領域を含むポリペプチド」と呼ばれる。公知の非免疫グロブリンフレームワークまたは足場には、アドネクチン（Ａｄｎｅｃｔｉｎｓ（登録商標）－Ｃｏｍｐｏｕｎｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、Ａｆｆｉｂｏｄｙｓ（登録商標）（Ａｆｆｉｂｏｄｙ ＡＧ、Ｓｗｅｄｅｎ）、アンチカリン（Ｐｉｅｒｉｓ Ｐｒｏｔｅｏｌａｂ ＡＧ、Ｆｒｅｉｓｉｎｇ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ａｆｆｉｌｉｎｓ（登録商標）（ガンマ－クリスタリンまたはユビキチン；Ｓｃｉｌ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ＧｍｂＨ、Ｈａｌｌｅ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、およびタンパク質エピトープ模倣体（ＰＥＭ；Ｐｏｌｙｐｈｏｒ（登録商標）Ｌｔｄ、Ａｌｌｓｃｈｗｉｌ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）が含まれるが、これらに限定されない。
【０２８４】
３．２）フィブロネクチン分子およびアドネクチン
本発明の一態様では、結合分子はフィブロネクチン分子である。フィブロネクチン分子は、好ましくはフィブロネクチンタイプＩＩＩドメイン（例えば、フィブロネクチンタイプＩＩＩの第１０モジュール（１０Ｆｎ３ドメイン））に基づく足場を有する。一実施形態では、結合分子はアドネクチン（Ａｄｎｅｃｔｉｎｓ（登録商標））である。
【０２８５】
フィブロネクチンタイプＩＩＩドメインは、それら自身互いに対してパックしてタンパク質のコアを形成する２つのベータシートの間で分配され、ベータ鎖を互いに接続させ、溶媒に曝露されるループ（ＣＤＲに類似する）をさらに含有する、７つまたは８つのベータ鎖を有する。そのようなベータシートサンドイッチの各エッジに少なくとも３つのそのようなループがあり、エッジはベータ鎖の方向に直角であるタンパク質の境界である（ＵＳ６，８１８，４１８）。
【０２８６】
これらのフィブロネクチンをベースとした足場は、免疫グロブリンでないが、全体の折重なりは、最も小さな機能的抗体断片、ラクダおよびラマのＩｇＧでの全体の抗原認識単位を含む重鎖の可変領域のそれに緊密に関連する。この構造のため、非免疫グロブリン抗体は、性質および親和性が抗体のそれらに類似する抗原結合特性を模倣する。これらの足

場は、ｉｎ　ｖｉｖｏでの抗体の親和性成熟の過程に類似する、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのループランダム化およびシャフリング戦略で使用することができる。これらのフィブロネクチンをベースとした分子は足場として使用することができ、そこでは、標準のクローニング技術を使用して分子のループ領域を本発明のＣＤＲで置き換えることができる。

【０２８７】

したがって、一実施形態では、結合分子は、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないフィブロネクチン分子である。

【０２８８】

別の実施形態では、結合分子は、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないアドネクチンである。

【０２８９】

３．３）ＤＡＲＰｉｎ

この技術は、異なる標的との結合のために使用することができる可変領域を支えるための足場として、アンキリン由来の反復モジュールを有するタンパク質を使用することに基づく。アンキリン反復モジュールは、２つの逆行性αヘリックスおよびβターンからなる３３アミノ酸ポリペプチドである。可変領域の結合は、大部分はリボソームディスプレイを使用して最適化される。

【０２９０】

したがって、一実施形態では、結合分子は、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないアンキリン／ＤＡＲＰｉｎである。

【０２９１】

３．４）アビマー

アビマーは、ＬＲＰ－１などのタンパク質を含有する天然のＡ－ドメインから誘導される。これらのドメインは、タンパク質間相互作用のために本来使用され、ヒトでは、２５０個以上のタンパク質がＡ－ドメインに構造的に基づく。アビマーは、アミノ酸リンカーを通して連結されるいくつかの異なる「Ａードメイン」モノマー（２～１０）からなる。例えばＵＳ２００４０１７５７５６；ＵＳ２００５００５３９７３；ＵＳ２００５００４８５１２；およびＵＳ２００６０００８８４４に記載される方法論を使用して、標的抗原に結合するアビマーを作製することができる。

【０２９２】

したがって、一実施形態では、結合分子は、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないアビマーである。

【０２９３】

３．５）Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）

Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）は、プロテインＡのＩｇＧ結合ドメインの１つの足場に基づく３ヘリックス束で構成される小さな、単純なタンパク質である。プロテインＡは、細菌黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）からの表面タンパク質である。この足場ドメインは５８アミノ酸からなり、そのうちの１３個は多数のリガンド変異体のＡｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）ライブラリーを生成するために無作為化される（例えば、ＵＳ５，８３１，０１２を参照）。Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）分子は、抗体を模倣する；１５０ｋＤａである抗体の分子量と比較して、それらは６ｋＤａの分子量を有する。その小さいサイズにもかかわらず、Ａｆｆｉｂｏｄｙ（登録商標）分子の結合部位は、抗体のそれに類似している。

【０２９４】

したがって、一実施形態では、結合分子は、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない

アフィボディである。
【０２９５】
３．６）Ａｎｔｉｃａｌｉｎｓ（登録商標）
Ａｎｔｉｃａｌｉｎｓ（登録商標）は、Ｐｉｅｒｉｓ ＰｒｏｔｅｏＬａｂ ＡＧ社によって開発された製品である。それらは、通常化学的に感受性であるか不溶性の化合物の生理的輸送または保存に関与する、小さくて頑強なタンパク質の広範囲にわたる群であるリポカリンに由来する。いくつかの天然のリポカリンが、ヒト組織または体液に存在する。
【０２９６】
超可変ループが強固なフレームワークの上にあって、タンパク質構成は免疫グロブリンを暗示する。しかし、抗体またはそれらの組換え断片と対照的に、リポカリンは１６０～１８０個のアミノ酸残基を有する単一のポリペプチド鎖で構成され、単一の免疫グロブリンドメインよりわずかに大きい。
【０２９７】
結合ポケットを構成する４つのループのセットは顕著な構造可塑性を示し、様々な側鎖を許容する。したがって、高い親和性および特異性を有する異なる形状の所与の標的化合物を認識するために、結合部位を専有の方法で再構築することができる。
【０２９８】
４つのループのセットを突然変異させることによってアンチカリンを発生させるために、リポカリンファミリーの１つのタンパク質、シロチョウ（Pieris Brassicae）のビリン結合タンパク質（ＢＢＰ）を使用した。「アンチカリン」を記載する特許出願の１つの例は、ＰＣＴ ＷＯ１９９９１６８７３である。
【０２９９】
したがって、一実施形態では、結合分子は、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないアンチカリンである。
【０３００】
３．７）Ａｆｆｉｌｉｎ（登録商標）
Ａｆｆｉｌｉｎ（登録商標）分子は、タンパク質および小分子への特異的親和性のために設計される小さな非免疫グロブリンタンパク質である。新しいＡｆｆｉｌｉｎ（登録商標）分子は２つのライブラリーから非常に速やかに選択することができ、その各々は異なるヒト由来足場タンパク質に基づく。
【０３０１】
Ａｆｆｉｌｉｎ（商標）分子は、免疫グロブリンタンパク質といかなる構造相同性も示さない。Ｓｃｉｌタンパク質は２つのＡｆｆｉｌｉｎ（商標）足場を用い、その１つはガンマ結晶性、ヒト構造眼レンズタンパク質であり、他は「ユビキチン」スーパーファミリータンパク質である。両方のヒト足場は非常に小さく、高温安定性を示し、ｐＨ変化および変性剤にほとんど抵抗性である。この高い安定性は、主にタンパク質の拡張されたベータシート構造による。ガンマ結晶性誘導タンパク質の例はＷＯ２００１０４１４４に記載され、「ユビキチン様」タンパク質の例はＷＯ２００４１０６３６８に記載される。
【０３０２】
したがって、一実施形態では、結合分子は、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないアフィリンである。
【０３０３】
３．８）タンパク質エピトープ模倣体
タンパク質エピトープ模倣体（ＰＥＭ）は、タンパク質のベータヘアピン二次構造を模倣する、中型の環状ペプチド様分子（約１～２ｋＤａ）であり、主二次構造はタンパク質間相互作用に関与する。
【０３０４】

したがって、一実施形態では、結合分子は、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないタンパク質エピトープ模倣体である。

【０３０５】

４．本発明の結合分子をコードするポリヌクレオチド

本発明の別の態様は、本発明の結合分子をコードする単離されたポリヌクレオチドに関する。

【０３０６】

本明細書に記載される単離されたヒト抗体をコードする重鎖可変ドメインポリヌクレオチドを、配列番号１５、１９、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、８４、８８、９１、９４、１１３、１３１、１３９、１４６および１５２に示す。本明細書に記載される単離されたヒト抗体をコードする軽鎖可変ドメインポリヌクレオチドを、配列番号１７、２１、２４、２７、３０、３３、３６、３９、４２、８６、８９、９２、９５、１１５、１３３、１４１、１４８および１５４に示す。本発明の抗体をコードする他のポリヌクレオチドには、突然変異しているが、上記の配列と少なくとも６０、７０、８０、９０または９５パーセントの同一性を有するポリヌクレオチド、例えば哺乳動物細胞、例えばＣＨＯ細胞系でのタンパク質発現のために最適化されたポリヌクレオチドが含まれる。

【０３０７】

実施形態８９：上記の配列で表す可変領域と比較したとき、可変領域で１、２、３、４または５個以下のヌクレオチドがヌクレオチドの欠失、挿入または置換によって変化している変異核酸。

【０３０８】

実施形態９０：本発明による抗体またはその断片の重鎖可変ドメインをコードし、

ａ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２と少なくとも９０％同一であるか、

ｂ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２を含むか、

ｃ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２から本質的になる、単離されたポリヌクレオチド。

【０３０９】

実施形態９１：本発明による抗体またはその断片の軽鎖可変ドメインをコードし、

ａ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４と少なくとも９０％同一であるか、

ｂ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４を含むか、

ｃ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４から本質的になる、単離されたポリヌクレオチド。

【０３１０】

実施形態９２：本発明による抗体の重鎖をコードし、

ａ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号１０１または配列番号１５９または配列番号９７または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１４３または配列番号１３５または配列番号１４９または配列番号１５５と少なくとも９０％同一であるか、

ｂ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号１０１または配列番号１５９または配列番号９７または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１４３または配列番号１３５または配列番号１４９または配列番号１５５を含むか、

ｃ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号１０１または配列番号１５９または配列番号９７または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１４３または配列番号１３５または配列番号１４９または配列番号１５５から本質的になる、単離されたポリヌクレオチド。

【０３１１】

実施形態９３：本発明による抗体の軽鎖をコードし、

ａ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号１０２または配列番号１６１または配列番号９９または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１４５または配列番号１３７または配列番号１５１または配列番号１５７と少なくとも９０％同一であるか、

ｂ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号１０２または配列番号１６１または配列番号９９または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１４５または配列番号１３７または配列番号１５１または配列番号１５７を含むか、

ｃ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号１０２または配列番号１６１または配列番号９９または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１４５または配列番号１３７または配列番号１５１または配列番号１５７から本質的になる、単離されたポリヌクレオチド。

【０３１２】

ポリヌクレオチドは、全細胞で、細胞溶解物で存在することができるか、部分的に精製されたか実質的に純粋な形態であってもよい。アルカリ性／ＳＤＳ処理、ＣｓＣｌバンディング、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動および当技術分野で周知である他を含む標準の技術によって、他の細胞構成成分または他の汚染物質、例えば他の細胞核酸またはタンパク質から精製されるとき、ポリヌクレオチドは「単離される」か「実質的に純粋にされる」。F. Ausubelら、（1987）Current Protocols in Molecular Biology、Greene Publishing and Wiley Interscience、New Yorkを参照。本発明のポリヌクレオチドは、例えばＤＮＡまたはＲＮＡであってもよく、イントロン配列を含有しても含有しなくてもよい。一実施形態では、ポリヌクレオチドはｃＤＮＡ分子である。ポリヌクレオチドは、ファージディスプレイベクターまたは組換えプラスミドベクターなどのベクターに存在してもよい。

【０３１３】

本発明のポリヌクレオチドは、標準の分子生物学技術を用いて得ることができる。ハイブリドーマ（例えば、さらに下で記載されるヒト免疫グロブリン遺伝子を運ぶトランスジェニックマウスから調製されるハイブリドーマ）によって発現される抗体については、ハイブリドーマによって作製される抗体の軽鎖および重鎖をコードするｃＤＮＡは、標準の

ＰＣＲ増幅またはｃＤＮＡクローニング技術によって得ることができる。免疫グロブリン遺伝子ライブラリーから（例えば、ファージディスプレイ技術を使用して）得られる抗体については、抗体をコードするポリヌクレオチドは、ライブラリーのメンバーである様々なファージクローンから回収することができる。

【０３１４】

ＶＨおよびＶＬセグメントをコードするＤＮＡ断片が得られると、例えば可変領域遺伝子を完全長抗体鎖遺伝子、Ｆａｂ断片遺伝子またはｓｃＦｖ遺伝子に変換するために、標準の組換えＤＮＡ技術によってこれらのＤＮＡ断片をさらに操作することができる。これらの操作では、ＶＬまたはＶＨをコードするＤＮＡ断片を、別のＤＮＡ分子、または別のタンパク質、例えば抗体定常領域もしくはフレキシブルリンカーをコードする断片に作動可能に連結する。この文脈で使用するように、用語「作動可能に連結する」は、例えば、２つのＤＮＡ断片によってコードされるアミノ酸配列がインフレームのままであるように、またはタンパク質が所望のプロモーターの制御下で発現されるように、２つのＤＮＡ断片が機能的に連結されることを意味する。

【０３１５】

ＶＨ領域をコードする単離されたＤＮＡは、重鎖定常領域（ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３）をコードする別のＤＮＡ分子にＶＨコードＤＮＡを作動可能に連結することによって、完全長重鎖遺伝子に変換することができる。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は、当技術分野で公知であり（例えば、Kabat, E. A.ら、（1991）Sequences of Proteins of Immunological Interest、5版、U.S. Department of Health and Human Services、NIH Publication No. 91-3242を参照）、これらの領域を包含するＤＮＡ断片は、標準のＰＣＲ増幅によって得ることができる。重鎖定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＭまたはＩｇＤの定常領域であってもよい。一部の実施形態では、重鎖定常領域は、ＩｇＧ１アイソタイプの中から選択される。Ｆａｂ断片重鎖遺伝子については、ＶＨコードＤＮＡを、重鎖ＣＨ１定常領域だけをコードする別のＤＮＡ分子に作動可能に連結することができる。

【０３１６】

ＶＬ領域をコードする単離されたＤＮＡは、軽鎖定常領域ＣＬをコードする別のＤＮＡ分子にＶＬコードＤＮＡを作動可能に連結することによって、完全長軽鎖遺伝子（ならびにＦａｂ軽鎖遺伝子）に変換することができる。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は当技術分野で公知であり（例えば、Kabat, E. A.ら、（1991）Sequences of Proteins of Immunological Interest、5版、U.S. Department of Health and Human Services、NIH Publication No. 91-3242を参照）、これらの領域を包含するＤＮＡ断片は、標準のＰＣＲ増幅によって得ることができる。軽鎖定常領域は、カッパまたはラムダ定常領域であってもよい。

【０３１７】

ｓｃＦｖ遺伝子を作製するために、ＶＬおよびＶＨ領域がフレキシブルリンカーによって連結され、ＶＨおよびＶＬ配列を連続した単鎖タンパク質として発現させることができるように、ＶＨおよびＶＬをコードするＤＮＡ断片を、フレキシブルリンカーをコードする、例えばアミノ酸配列（Ｇｌｙ４－Ｓｅｒ）３をコードする別の断片に作動可能に連結する（例えば、Birdら、1988 Science 242：423～426；Hustonら、（1988）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85：5879～5883；McCaffertyら、（1990）Nature 348：552～554を参照）。

【０３１８】

哺乳動物細胞に注射したときに、それがポリヌクレオチドの消化を防止し、哺乳動物細胞の翻訳機構が改変ポリヌクレオチドから出発して抗体を生成することを可能にするような方法で、実施形態８９～９３のいずれか１つによるポリヌクレオチドをｉｎ　ｖｉｔｒｏで改変することができる（例えば、Karikoらの米国特許第８，２７８，０３６Ｂ２号に記載のように）。そのようなｉｎ　ｖｉｔｒｏ合成改変ＲＮＡは、遺伝子療法の一部として哺乳動物細胞または患者に次に注射することができる。

【０３１９】
したがって、本発明の別の態様は、本明細書に記載される抗体を生成する哺乳動物細胞を誘導する方法を包含し、その方法は、前記哺乳動物細胞を、実施形態８９～９３のいずれか１つによるポリヌクレオチドから誘導されるｉｎ　ｖｉｔｒｏ合成改変ＲＮＡと接触させることを含み、前記ｉｎ　ｖｉｔｒｏ合成改変ＲＮＡは、米国特許第８，２７８，０３６Ｂ２号に記載の１つまたは複数の改変を含む。
【０３２０】
５．抗体生成
モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、従来のモノクローナル抗体方法論、例えばKohlerおよびMilstein、（1975）Nature 256：495の標準体細胞雑種形成技術を含む、様々な技術によって生成することができる。モノクローナル抗体を生成するための多くの技術、例えばＢリンパ球のウイルスまたは腫瘍形成性の形質転換を用いることができる。
【０３２１】
融合のための免疫化脾細胞の単離のための免疫化プロトコルおよび技術は、当技術分野で公知である。融合パートナー（例えば、マウス骨髄腫細胞）および融合手順も公知である。
【０３２２】
本発明のキメラまたはヒト化モノクローナル抗体は、上記の通り調製されるマウスモノクローナル抗体の配列に基づいて調製することができる。免疫グロブリンの重鎖および軽鎖をコードするＤＮＡは、対象のマウスハイブリドーマから得ることができ、標準の分子生物学技術を使用してマウス以外（例えば、ヒト）の免疫グロブリン配列を含有するように操作することができる。例えば、キメラ抗体を作製するために、当技術分野で公知の方法を使用してヒト定常領域にマウス可変領域を連結することができる（例えば、Cabillyらの米国特許第４，８１６，５６７号を参照）。ヒト化抗体を作製するために、当技術分野で公知の方法を使用してヒトフレームワークにマウスＣＤＲ領域を挿入することができる。例えば、Winterへの米国特許第５２２５５３９号およびQueenらの米国特許第５５３０１０１号；第５５８５０８９号；第５６９３７６２号および第６１８０３７０号を参照。
【０３２３】
ヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなくヒト免疫系の部分を運ぶトランスジェニックまたは染色体導入マウスを使用して生成することができる。これらのトランスジェニックおよび染色体導入マウスには、それぞれＨｕＭＡｂマウスおよびＫＭマウスと本明細書で呼ばれるマウスが含まれ、「ヒトＩｇマウス」と本明細書で総称される。
【０３２４】
ＨｕＭＡｂマウス（登録商標）（Ｍｅｄａｒｅｘ，Ｉｎｃ．）は、再構成されていないヒト重鎖（μおよびγ）およびκ軽鎖免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子ミニ遺伝子座を、内因性μおよびκ鎖遺伝子座を不活性化する標的突然変異と一緒に含有する（例えば、Lonbergら（1994）Nature；368（6474）：856～859を参照）。したがって、マウスはマウスＩｇＭまたはκの低減された発現を示し、免疫化に応じて、導入されたヒト重鎖および軽鎖導入遺伝子はクラススイッチングおよび体細胞突然変異を経て、高親和性ヒトＩｇＧκモノクローナルを生成する（上記Lonberg，Nら（1994）；Lonberg，N（1994）Handbook of Experimental Pharmacology 113：49～101でレビューされる；Lonberg，NおよびHuszar，D（1995）Intern Rev Immunol；3：65～93およびHarding，FおよびLonberg，N（1995）Ann NY Acad Sci；764：536～546）。ＨｕＭＡｂマウスの調製および使用、ならびにそのようなマウスによって運ばれるゲノム改変は、Taylor，Lら；（1992）Nucl Acids Res；20：6287～6295；Chen，Jら（1993）Int Immunol；5：647～656；Tuaillonら（1993）Proc Natl Acad Sci USA；94：3720～3724；Choiら（1993）Nature Gen；4：117～123；Chen，Jら（1993）EMBO Ｊ；12：821～830；Tuaillonら（1994）Ｊ Immunol；152：2912～2920；Taylor，Lら（1994）Int Immuno；6：579～591；およびFishwild，Dら（1996）Nature Biotech；14：845～851でさらに記載され、その全ての内容はこ

れにより具体的に参照により完全に組み込まれる。さらに、全てLonbergおよびKayへの米国特許第５，５４５，８０６号；第５，５６９，８２５号；第５，６２５，１２６号；第５，６３３，４２５号；第５，７８９，６５０号；第５，８７７，３９７号；第５，６６１，０１６号；第５，８１４，３１８号；第５，８７４，２９９号；および第５，７７０，４２９号；Suraniらの米国特許第５，５４５，８０７号；全てLonbergおよびKayへのＰＣＴ公開ＷＯ９２１０３９１８、ＷＯ９３／１２２２７、ＷＯ９４／２５５８５、ＷＯ９７１１３８５２、ＷＯ９８／２４８８４およびＷＯ９９／４５９６２；およびKormanらのＰＣＴ公開ＷＯ０１／１４４２４を参照。

【０３２５】

一実施形態では、本発明によるヒト抗体は、導入遺伝子および導入染色体の上にヒト免疫グロブリン配列を運ぶマウス、例えばヒト重鎖導入遺伝子およびヒト軽鎖導入染色体を運ぶマウスを使用して作製することができる。本明細書において「ＫＭマウス」と呼ぶそのようなマウスは、IshidaらのＰＣＴ公開ＷＯ０２／４３４７８で詳細に記載される

【０３２６】

さらに、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現する代わりのトランスジェニック動物系が当技術分野で利用でき、本発明の抗体を作製するために使用することができる。例えば、ゼノマウス（Ａｂｇｅｎｉｘ，Ｉｎｃ．）と呼ばれる代替のトランスジェニック系を使用することができる。そのようなマウスは、例えば、Kucherlapatiらの米国特許第５，９３９，５９８号；第６，０７５，１８１号；第６，１１４，５９８号；第６，１５０，５８４号および第６，１６２，９６３号に記載される。

【０３２７】

さらに、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現する代わりの染色体導入動物系が当技術分野で利用でき、本発明の抗体を作製するために使用することができる。例えば、「ＴＣマウス」と呼ばれるヒト重鎖導入染色体およびヒト軽鎖導入染色体の両方を運ぶマウスを使用することができる；そのようなマウスは、Tomizukaら、2000 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97：722～727に記載される。さらに、ヒト重鎖および軽鎖導入染色体を運ぶウシが、当技術分野で記載されている（Kuroiwaら、2002 Nature Biotech 20：889～894）。

【０３２８】

本発明のヒト組換え抗体は、ヒト免疫グロブリン遺伝子のライブラリーをスクリーニングするためのファージディスプレイ方法を使用して調製することもできる。ヒト抗体を単離するためのそのようなファージディスプレイ方法は、当技術分野で確立されているか、下の実施例に記載される。例えば、Ladnerらの米国特許第５，２２３，４０９号；第５，４０３，４８４号；および第５，５７１，６９８号；Dowerらの米国特許第５，４２７，９０８号および第５，５８０，７１７号；McCaffertyらの米国特許第５，９６９，１０８号および第６，１７２，１９７号；ならびにGriffithsらの米国特許第５，８８５，７９３号；第６，５２１，４０４号；第６，５４４，７３１号；第６，５５５，３１３号；第６，５８２，９１５号および第６，５９３，０８１号を参照。

【０３２９】

本発明のヒトモノクローナル抗体は、免疫化によってヒト抗体応答を生成させることができるようにヒト免疫細胞が再構成された、ＳＣＩＤマウスを使用して調製することもできる。そのようなマウスは、例えば、Wilsonらの米国特許第５，４７６，９９６号および第５，６９８，７６７号に記載される。

【０３３０】

本発明の抗体は、例えば当技術分野で周知である組換えＤＮＡ技術および遺伝子トランスフェクション方法の組合せを使用して、宿主細胞トランスフェクトーマで生成することもできる（例えば、Morrison, S.（1985）Science 229：1202）。

【０３３１】

例えば、抗体またはその抗体断片を発現させるために、標準の分子生物学技術（例えば、対象の抗体を発現するハイブリドーマを使用するＰＣＲ増幅またはｃＤＮＡクローニング）によって、部分的または完全長の軽鎖および重鎖をコードするＤＮＡを得ることがで

き、遺伝子が転写および翻訳制御配列に作動可能に連結されるように、ＤＮＡをクローニングベクターまたは発現ベクターに挿入することができる。この文脈において、用語「作動可能に連結する」は、ベクターの中の転写および翻訳制御配列が抗体遺伝子の転写および翻訳を調節するそれらの意図された機能を果たすように、抗体遺伝子がベクターにライゲーションされることを意味するものとする。クローニングベクターまたは発現ベクターおよび発現制御配列は、使用する発現宿主細胞に適合するように選択される。抗体軽鎖遺伝子および抗体重鎖遺伝子を別々のベクターに挿入することができるか、より一般的には、両方の遺伝子は同じ発現ベクターに挿入される。抗体遺伝子は、標準の方法（例えば、抗体遺伝子断片の上の相補的制限部位およびベクターのライゲーション、または制限部位が存在しない場合は、平滑末端ライゲーション）によって発現ベクターに挿入される。本明細書に記載される抗体の軽鎖および重鎖可変領域は、ＶＨセグメントがベクター中のＣＨセグメントに作動可能に連結され、ＶＬセグメントがベクター中のＣＬセグメントに作動可能に連結されるように、所望のアイソタイプの重鎖定常領域および軽鎖定常領域を既にコードしている発現ベクターにそれらを挿入することによって、任意の抗体アイソタイプの完全長抗体遺伝子を作製するために使用することができる。さらに、または代わりに、組換え発現ベクターは、宿主細胞からの抗体鎖の分泌を促進するシグナルペプチドをコードすることができる。シグナルペプチドが抗体鎖遺伝子のアミノ末端にインフレームで連結されるように、抗体鎖遺伝子をベクターにクローニングすることができる。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチドまたは異種シグナルペプチド（すなわち、免疫グロブリン以外のタンパク質からのシグナルペプチド）であってもよい。

【０３３２】

一態様では、本発明は、本発明による１つまたは複数のポリヌクレオチドを含むクローニングベクターまたは発現ベクターを提供する。

【０３３３】

実施形態９４：以下から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチドを含むクローニングベクターまたは発現ベクター：配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号１０１または配列番号１５９または配列番号９７または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１４３または配列番号１３５または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号１０２または配列番号１６１または配列番号９９または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１４５または配列番号１３７または配列番号１５１または配列番号１５７。

【０３３４】

抗体鎖をコードするポリヌクレオチドに加えて、本発明のクローニングベクターまたは発現ベクターは、宿主細胞で抗体鎖遺伝子の発現を制御する調節配列を運ぶ。用語「調節配列」は、抗体鎖遺伝子の転写または翻訳を制御するプロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含むものとする。そのような調節配列は、例えばGoeddel（Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185、Academic Press、San Diego、CA 1990）に記載される。調節配列の選択を含む発現ベクターの設計は、形質転換する宿主細胞の選択、所望のタンパク質の発現レベルなどの因子によって決めることができることは、当業者に理解される。哺乳動物宿主細胞での発現のための調節配列には、哺乳動物細胞での高レベルのタンパク質発現を誘導するウイルスエレメント、例えばサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）、アデノウイルス（例えば、アデノウイルス主後期プロモーター（ＡｄＭＬＰ））およびポリオーマに由来するプロモーターおよび／またはエンハンサーが含まれる。あるいは、ユビキチンプロモーターまたはＰ－グロビンプロモーターなどの、非ウイルス調節配列を使用することができる。さらに、調節エレメントは、ＳＶ４０初期プロモーターからの配列を含有するＳＲａプロモーター系、および１型ヒトＴ細胞白血病ウイルスの長末端反復配列などの異なる供給源からの配列で構成された（Takebe, Y.ら、1988 Mol. Cell.

Biol. 8：466～472）。

【０３３５】

さらに、本発明のクローニングベクターまたは発現ベクターは、宿主細胞でのベクターの複製を調節する配列（例えば複製開始点）などの追加の配列、および選択マーカー遺伝子を運ぶことができる。選択マーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞の選択を容易にする（例えば、全てAxelらによる、米国特許第４，３９９，２１６号、第４，６３４，６６５号および第５，１７９，０１７号を参照）。例えば、一般的に、選択マーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞に、Ｇ４１８、ハイグロマイシンまたはメトトレキセートなどの薬物への抵抗性を付与する。選択マーカー遺伝子には、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）遺伝子（ｄｈｆｒ－宿主細胞でのメトトレキセート選択／増幅で使用するため）およびネオ遺伝子（Ｇ４１８選択のため）が含まれる。

【０３３６】

軽鎖および重鎖の発現のために、重鎖および軽鎖をコードする発現ベクターは、標準の技術によって宿主細胞にトランスフェクトされる。用語「トランスフェクション」の様々な形態は、原核生物または真核生物の宿主細胞への外因性ＤＮＡの導入のために一般的に使用される様々な技術、例えば、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、ＤＥＡＥ－デキストラントランスフェクション等を包含するものとする。原核生物または真核生物の宿主細胞で本発明の抗体を発現させることは、理論的に可能である。真核生物の細胞、例えば哺乳動物宿主細胞、酵母または糸状菌での抗体の発現が議論されるが、その理由は、そのような真核生物の細胞、特に哺乳動物細胞は、適切に折り畳まれて免疫学的に活性な抗体を組み立て、分泌する可能性が原核細胞より高いからである。原核生物による抗体遺伝子の発現は、活性抗体の高収率生成のために有効でないことが報告されている（Boss, M. A.およびWood, C. R.、1985 Immunology Today 6：12～13）。

【０３３７】

本発明の抗体をコードするクローニングベクターまたは発現ベクターに適する宿主細胞は、原核生物、酵母または高等真核細胞である。適する原核細胞には、真正細菌、例えば腸内細菌科、例えば、エシェリキア属（Escherichia）、例えば大腸菌（E. coli）（例えばＡＴＣＣ３１，４４６；３１，５３７；２７，３２５）、エンテロバクター属（Enterobacter）、エルウィニア属（Erwinia）、クレブシエラ・プロテウス（Klebsiella proteus）、サルモネラ属（Salmonella）、例えばネズミチフス菌（Salmonella typhimurium）、セラチア属（Serratia）、例えばセラチア・マルセッセンス（Serratia marcescens）および赤痢菌（Shigella）ならびに桿菌（Bacilli）、例えば枯草菌（B. subtilis）およびＢ. リケニフォルミス（B. licheniformis）（ＤＤ２６６７１０を参照）、シュードモナス属（Pseudomonas）、例えば緑膿菌（P. aeruginosa）およびストレプトマイセス属（Streptomyces）が含まれる。酵母または真菌宿主細胞のうち、出芽酵母（Saccharomyces cerevisiae）、分裂酵母（Schizosaccharomyces pombe）、クルイベロミセス属（Kluyveromyces）（例えばＡＴＣＣ１６，０４５；１２，４２４；２４１７８；５６，５００）、ヤロウィア属（Yarrowia）（ＥＰ４０２，２２６）、ピキア・パストリス（Pichia pastoris）（ＥＰ１８３０７０、Pengら（2004）J Biotechnol；108：185～192も参照）、カンジダ属（Candida）、トリコデルマ・リーゼイ（Trichoderma reesei）（ＥＰ２４４２３４）、ペニシリウム属（Penicillium）、トリポクラジウム属（Tolypocladium）およびアスペルギルス属（Aspergillus）宿主、例えばＡ. ニジュランス（A. nidulans）およびＡ. ニガー（A. niger）も企図される。

【０３３８】

原核生物および酵母の宿主細胞が本発明によって具体的に企図されているが、好ましくは、本発明の宿主細胞は高等真核細胞である。

【０３３９】

したがって、一態様では、本発明は、本明細書に記載されるポリヌクレオチドを含む１つまたは複数のクローニングベクターまたは発現ベクターを含む宿主細胞を提供する。

【０３４０】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載される１つまたは複数のポリヌクレオチドを含む、安定して形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞を提供する。

【０３４１】

実施形態９５：実施形態１～８８のいずれか１つによる単離された抗体またはその断片の重鎖および／または軽鎖をコードするベクターを含む安定して形質転換された宿主細胞。好ましくは、そのような宿主細胞は、軽鎖をコードする第１のベクターおよび前記重鎖をコードする第２のベクターを含む。

【０３４２】

適する高等真核生物の宿主細胞には、哺乳動物細胞、例えばＣＯＳ－１（ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ１６５０）ＣＯＳ－７（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ１６５１）、ヒト胚腎臓系２９３、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ１６３２）、ＢＨＫ５７０（ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ１０３１４）、２９３（ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ１５７３）、チャイニーズハムスター卵巣細胞ＣＨＯ（例えばＣＨＯ－Ｋ１、ＡＴＣＣ番号ＣＣＬ６１、ＤＧ４４などのＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞（Urlaubら、（1986）Somatic Cell Mol.Genet.12、555～556を参照）、特に懸濁培養に適合するＣＨＯ細胞系、マウスＳｅｒｔｏｌｉ細胞、サル腎臓細胞、アフリカミドリザル腎臓細胞（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１５８７）、ヒーラ細胞、イヌ腎臓細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ３４）、ヒト肺細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ７５）、Ｈｅｐ　Ｇ２、および骨髄腫またはリンパ腫細胞、例えばＮＳＯ（ＵＳ５８０７７１５を参照）、Ｓｐ２／０、ＹＯが含まれる。

【０３４３】

好ましくは、本発明の結合分子を発現させるための哺乳動物宿主細胞には、例えばＵＳ６９４６２９２に記載されるＦＵＴ８遺伝子発現に欠陥がある哺乳動物細胞系が含まれる。

【０３４４】

結合分子をコードするベクターで形質転換された宿主細胞は、当業者に公知である任意の方法で培養することができる。宿主細胞はスピナーフラスコ、ローラーボトルまたはホローファイバー系で培養することができるが、大規模生産のためには、特に懸濁培養のために撹拌槽型反応器を使用することが好ましい。好ましくは、撹拌タンカーは、例えばスパージャー、バッフルまたは低剪断インペラーを使用する曝気に適合する。空気または酸素気泡による気泡塔およびエアーリフト反応器直接曝気を、使用することができる。宿主細胞を無血清培地で培養する場合、曝気工程の結果としての細胞傷害を防止するのを助けるために、培地にプルロニックＦ－６８などの細胞保護剤を追加することが好ましい。宿主細胞の特徴によって、付着依存性細胞系のための増殖基質としてマイクロキャリアを使用するか、細胞を懸濁培養に適合させる（これが一般的である）ことができる。宿主細胞、特に無脊椎宿主細胞の培養は、流加、反復バッチ処理（Drapeauら（1994）cytotechnology 15：103～109を参照）、長期バッチ工程または灌流培養などの様々な操作様式を利用することができる。組換え形質転換哺乳動物宿主細胞はウシ胎仔血清（ＦＣＳ）などの血清含有培地で培養することができるが、そのような宿主細胞は、合成無血清培地、例えばKeenら（1995）Cytotechnology 17：153～163に開示されるもの、または市販培地、例えばＰｒｏＣＨＯ－ＣＤＭもしくはＵｌｔｒａＣＨＯ（商標）（Ｃａｍｂｒｅｘ　ＮＪ、ＵＳＡ）に、必要な場合グルコースなどのエネルギー源および組換えインスリンなどの合成増殖因子を追加して培養することが好ましい。宿主細胞の無血清培養は、それらの細胞が無血清条件での成長に適応していることが必要である可能性がある。１つの適応アプローチは、宿主細胞が無血清条件に適応することを学ぶように、そのような宿主細胞を血清含有培地で培養し、培地の８０％を無血清培地に繰り返し交換することである（例えば、Scharfenberg Kら（1995）、Animal Cell technology: Developments towards the 21st century（Beuvery E.G.ら編）、619～623頁、Kluwer Academic publishersを参照）。

【０３４５】

培地に分泌される本発明の結合分子は、様々な技術を用いて回収、精製して、使用目的に適する精製度を提供することができる。例えば、ヒト患者の処置のための本発明の単離

された抗体の使用は、少なくとも９５％の純度、より一般的には９８％、または９９％以上の純度（粗培地と比較して）を一般的に指示する。第一に、培地からの細胞細片は、遠心分離と、続く例えば精密濾過法、限外濾過および／または深層濾過を使用する上清の清澄化ステップを使用して一般的に除去される。透析およびゲル電気泳動などの様々な他の技術、ならびにヒドロキシアパタイト（ＨＡ）、親和性クロマトグラフィー（ポリヒスチジンなどの親和性標識系を任意選択で含む）および／または疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ、ＵＳ５４２９７４６を参照）などのクロマトグラフィー技術が利用可能である。一実施形態では、本発明の抗体は、様々な清澄化ステップの後、プロテインＡまたはＧ親和性クロマトグラフィーと、続くさらなるクロマトグラフィーステップ、例えばイオン交換および／またはＨＡクロマトグラフィー、陰イオンまたは陽イオン交換、サイズ排除クロマトグラフィー、ならびに硫安沈殿を用いて捕捉される。一般的に、様々なウイルス除去ステップも用いられる（例えば、ＤＶ－２０フィルターを使用する、例えばナノ濾過）。これらの様々なステップの後に、本発明の単離された抗体またはその抗原結合断片を少なくとも７５ｍｇ/ｍｌ以上、例えば１００ｍｇ/ｍｌ以上含む精製された（好ましくはモノクローナルの）調製物が提供され、したがって本発明の実施形態を形成する。適切には、そのような調製物は、本発明の抗体の凝集形を実質的に含まない。

【０３４６】

上記の非免疫グロブリン結合分子の発現のために、細菌系を使用することができる。細菌系は、単離された抗体断片の発現にも特に適している。そのような断片は細胞内、またはペリプラズムの中に局在化される。当業者に公知である方法により、不溶性ペリプラズムタンパク質を抽出、リフォールディングして、活性タンパク質を形成することができる、Sanchezら（1999）J.Biotechnol. 72、13～20およびCu pit PMら（1999）Lett Appl Microbiol、29、273～277を参照。

【０３４７】

したがって、一態様では、本発明は、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子を生成する方法であって、結合分子を生成するのに適する条件下で宿主細胞を培養することを含み、宿主細胞は本明細書に記載されるベクターを含む方法を提供する。

【０３４８】

実施形態９５：実施形態１～８８のいずれか１つによるヒト抗体またはその断片を生成する方法であって、結合分子を生成するのに適する条件下で宿主細胞を培養することを含み、宿主細胞は本明細書に記載されるベクターを含む方法。

【０３４９】

６．医薬組成物

本発明は、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子であって、ＩＬ－１８ＢＰではない結合分子と、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【０３５０】

実施形態９６：実施形態１～８８のいずれか１つによるヒト抗体またはその断片と、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【０３５１】

組成物は、下記のヒトの疾患または障害を処置または予防するのに適する他の治療剤をさらに含有することができる。薬学的には、担体は組成物を強化もしくは安定させるか、組成物の調製を促進する。薬学的に許容される担体には、溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張性および吸収遅延剤、ならびに生理的に適合する類似物が含まれる。

【０３５２】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で公知の様々な方法によって投与することができる。投与の経路および／または様式は、所望の結果によって異なる。投与は、静脈内、筋肉内、腹腔内または皮下であるか、標的部位の近位に投与されることが好ましい。薬学的に

許容される担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄または表皮の投与（例えば、注射または注入による）に適するべきである。投与経路に従い、活性化合物（特に低分子量化学実体）は、化合物を酸の作用および化合物を不活性化する可能性がある他の天然の条件から保護する材料でコーティングしてもよい。

【０３５３】

組成物は無菌であり、流体であるべきである。適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合は所望の粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、多価アルコール、例えばマンニトールまたはソルビトール、および塩化ナトリウムを組成物に含めることが好ましい。吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物に含めることによって、注射可能な組成物の長期吸収をもたらすことができる。

【０３５４】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で周知であり日常的に実施される方法に従って調製することができる。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、Mack Publishing Co.、20版、2000；およびSustained and Controlled Release Drug Delivery Systems、J.R. Robinson編、Marcel Dekker, Inc.、New York、1978を参照。医薬組成物は、好ましくはＧＭＰ条件の下で製造される。一般的に、本明細書に記載される本発明の抗体の治療的有効用量または効果的な用量が、本発明の医薬組成物で用いられる。一般的にそれらは、当業者に公知である従来の方法によって、薬学的に許容される剤形に製剤化される。投与計画は、最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調整される。例えば、単一のボーラスを投与することができるか、いくつかの分割用量を経時的に投与することができるか、または治療状況の緊急性が指示するときは、用量をそれ相応に低減または増加することができる。投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、投薬単位剤形で非経口組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書で用いられる投薬単位剤形は、処置対象のための単一投薬量として適している物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬用担体と共同して所望の治療効果を生むように計算された活性化合物の所定量を含有する。

【０３５５】

患者に毒性でなく、特定の患者、組成物および投与様式のために所望の治療応答を達成するために有効である有効成分の量を得るように、本発明の医薬組成物での有効成分の実際の投薬量レベルを変化させることができる。選択される投薬量レベルは、用いられる本発明の特定の組成物、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられる特定の化合物の排泄速度、処置の持続時間、用いられる特定の組成物と一緒に使用される他の薬物、化合物および／または材料、処置患者の年齢、性別、体重、状態、健康状態および以前の病歴ならびに類似の因子を含む、様々な薬物動態学的因子による。

【０３５６】

医師は、医薬組成物で用いられる本発明の抗体の用量を、所望の治療効果を達成するのに必要とされるものより低いレベルから出発し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させることができる。一般に、本明細書に記載される線維性疾患または障害の処置のための本発明の組成物の有効用量は、投与の手段、標的部位、患者の生理的状態、患者がヒトであるか動物であるか、投与される他の医薬品、および処置が予防的であるか治療的であるかを含む、多くの異なる因子によって異なる。安全性および効力を最適化するために、処置投薬量を滴定する必要がある。抗体による投与のために、投薬量は宿主体重の約０．０００１から１００ｍｇ／ｋｇ、より普通には０．０１から５ｍｇ／ｋｇの範囲内である。例えば、投薬量は体重１ｋｇにつき１ｍｇもしくは１０ｍｇ、または１～１０ｍｇ／ｋｇの範囲内であってもよい。例示的な処置レジメは、２週間ごとに１回、または月１回、または３～６カ月ごとに１回の投与を必要とする。

【０３５７】

本発明の結合分子、特に抗体およびその断片は、通常複数の機会に投与される。単一の投薬量の間隔は、週ごと、月ごと、または年ごとであってもよい。患者での治療的タンパク質の血中レベルの測定によって指示されるときは、間隔は不規則であってもよい。一部の方法では、投薬量は１～１０００μｇ／ｍｌ、一部の方法では２５～３００μｇ／ｍｌの血漿抗体濃度を達成するように調整される。あるいは、本発明の抗体は、持続放出製剤として投与することができ、その場合には、より頻繁でない投与が必要とされる。投薬量および頻度は、患者での抗体の半減期次第で異なる。一般に、ヒト化抗体はキメラ抗体およびヒト以外の抗体のそれより長い半減期を示す。投与の投薬量および頻度は、処置が予防的であるか治療的であるかによって異なってもよい。予防的（防止的）適用では、比較的低い投薬量が長い期間にわたって比較的低い頻度の間隔で投与される。一部の患者は、残りの存命期間中、処置を受け続ける。治療的適用では、疾患の進行が低減または終了するまで、好ましくは疾患の症状の部分的または完全な改善を患者が示すまで、比較的短い間隔の比較的高い投薬量が時には必要とされる。その後、予防的レジメを患者に施すことができる。

【０３５８】

医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子であってＩＬ－１８ＢＰではない結合分子を含むことができ、結合分子は、単離された抗体、単離された抗体の断片、単一の可変ドメイン抗体、二重もしくは多重特異的抗体、多価抗体、二重可変ドメイン抗体、免疫コンジュゲート、フィブロネクチン分子、アドネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アフィボディ、アンチカリン、アフィリン、タンパク質エピトープ模倣体、またはそれらの組合せから選択され、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含むことができる。

【０３５９】

一般的に、組成物は、静脈内、吸入または皮下投与可能な形態になる。他の実施形態では、組成物は凍結乾燥形態であってもよい。

【０３６０】

好ましくは、本明細書に記載されるように、結合分子は抗体、好ましくはモノクローナルのインタクトな抗体（例えば、ヒト、ヒト化またはキメラ）またはその断片である。

【０３６１】

実施形態９７：医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体またはその断片を含み、前記抗体は、

（ａ）配列番号３のＣＤＲＨ１；
（ｂ）配列番号９のＣＤＲＨ２；
（ｃ）配列番号５のＣＤＲＨ３；
（ｄ）配列番号６のＣＤＲＬ１；
（ｅ）配列番号７のＣＤＲＬ２および
（ｆ）配列番号８のＣＤＲＬ３

を含む。

【０３６２】

実施形態９８：抗体がＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態９７による医薬組成物。

【０３６３】

実施形態９９：医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体またはその断片を含み、前記抗体は、

（ａ）配列番号３のＣＤＲＨ１；
（ｂ）配列番号１０のＣＤＲＨ２；
（ｃ）配列番号５のＣＤＲＨ３；

（ｄ）配列番号６のＣＤＲＬ１；
（ｅ）配列番号７のＣＤＲＬ２および
（ｆ）配列番号８のＣＤＲＬ３
を含む。
【０３６４】
実施形態１００：医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体またはその断片を含み、前記抗体は、
（ａ）配列番号３のＣＤＲＨ１；
（ｂ）配列番号１３のＣＤＲＨ２；
（ｃ）配列番号５のＣＤＲＨ３；
（ｄ）配列番号６のＣＤＲＬ１；
（ｅ）配列番号７のＣＤＲＬ２および
（ｆ）配列番号８のＣＤＲＬ３
を含む。
【０３６５】
実施形態１０１：抗体がＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態１００による医薬組成物。
【０３６６】
実施形態１０２：医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体またはその断片を含み、前記抗体は、
（ａ）配列番号１０６のＣＤＲＨ１；
（ｂ）配列番号１０７のＣＤＲＨ２；
（ｃ）配列番号１０８のＣＤＲＨ３；
（ｄ）配列番号１０９のＣＤＲＬ１；
（ｅ）配列番号１１０のＣＤＲＬ２および
（ｆ）配列番号１１１のＣＤＲＬ３
を含む。
【０３６７】
実施形態１０３：医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体を含み、前記抗体は、
ａ．配列番号１４の重鎖可変ドメインおよび配列番号１６の軽鎖可変ドメイン、または
ｂ．配列番号２５の重鎖可変ドメインおよび配列番号１６の軽鎖可変ドメイン、または
ｃ．配列番号２８の重鎖可変ドメインおよび配列番号１６の軽鎖可変ドメイン、または
ｄ．配列番号１８の重鎖可変ドメインおよび配列番号２０の軽鎖可変ドメイン、または
ｅ．配列番号３７の重鎖可変ドメインおよび配列番号２０の軽鎖可変ドメイン、または
ｆ．配列番号４０の重鎖可変ドメインおよび配列番号２０の軽鎖可変ドメイン、または
ｇ．配列番号１１２の重鎖可変ドメインおよび配列番号１１４の軽鎖可変ドメインを含む。
【０３６８】
実施形態１０４：前記抗体が配列番号１４の重鎖可変ドメインおよび配列番号１６の軽鎖可変ドメイン、または配列番号１８の重鎖可変ドメインおよび配列番号２０の軽鎖可変ドメインを含む、実施形態１０３による医薬組成物。
【０３６９】
実施形態１０５：抗体がＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態１０４による医薬組成物。
【０３７０】
実施形態１０６：医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ

１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体を含み、前記抗体は、
ａ．配列番号１４または１８または２５または２８または３７または４０または１１２をコードする単離されたポリヌクレオチドと少なくとも９０％の同一性（例えば９５％以上、例えば９６％、９７％、９８％または９９％）を有する単離されたポリヌクレオチドによってコードされることが可能な重鎖可変ドメイン、および
ｂ．配列番号１６または２０または１１４をコードする単離されたポリヌクレオチドと少なくとも９０％の同一性（例えば９５％以上、例えば９６％、９７％、９８％または９９％）を有する単離されたポリヌクレオチドによってコードされることが可能な軽鎖可変ドメインを含む。

【０３７１】
実施形態１０７：医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体を含み、前記抗体は、
ａ．配列番号４３の重鎖および配列番号４５の軽鎖可変ドメイン、または
ｂ．配列番号４７の重鎖および配列番号４５の軽鎖可変ドメイン、または
ｃ．配列番号５０の重鎖および配列番号４５の軽鎖可変ドメイン、または
ｄ．配列番号５３の重鎖可変ドメインおよび配列番号１６０の軽鎖可変ドメイン、または
ｅ．配列番号１００の重鎖可変ドメインおよび配列番号１６０の軽鎖可変ドメイン、または
ｆ．配列番号１５８の重鎖可変ドメインおよび配列番号１６０の軽鎖可変ドメイン、または
ｇ．配列番号１１６の重鎖可変ドメインおよび配列番号１１８の軽鎖可変ドメインを含む。

【０３７２】
実施形態１０８：抗体が配列番号４３の重鎖および配列番号４５の軽鎖可変ドメイン、または配列番号１５８の重鎖可変ドメインおよび配列番号１６０の軽鎖可変ドメインを含む、実施形態１０７による医薬組成物。

【０３７３】
実施形態１０９：抗体がＩＬ－１８との結合に関してマウス抗体１２５－２Ｈと競合する、実施形態１０８による医薬組成物。

【０３７４】
実施形態１１０：医薬組成物は、（例えばそのただ１つの治療有効成分として）、ＩＬ１８に結合する（例えば特異的に結合する）がＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない抗体を含み、前記抗体は、
ａ．配列番号４３または４７または５０または５３または１００または１１６または１５８をコードする単離されたポリヌクレオチドと少なくとも９０％の同一性（例えば９５％以上、例えば９６％、９７％、９８％または９９％）を有する単離されたポリヌクレオチドによってコードされることが可能な重鎖、および
ｂ．配列番号４５または１６０または１１８をコードする単離されたポリヌクレオチドと少なくとも９０％の同一性（例えば９５％以上、例えば９６％、９７％、９８％または９９％）を有する単離されたポリヌクレオチドによってコードされることが可能な軽鎖を含む。

【０３７５】
７．臨床使用。
いくつかの自己免疫性、心血管および炎症性疾患でＩＬ－１８発現が上方制御されることが実証されている。

【０３７６】
したがって、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－

１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない本発明の結合分子は、療法で使用することができる。

【０３７７】

実施形態１１０：療法で使用される実施形態１～８８のいずれか１つによる抗体。

【０３７８】

本発明の一態様では、自己免疫性疾患、例えば慢性関節リウマチ（ＲＡ）、全身発症若年性関節炎（ＳＯＪＡ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、強直性脊椎炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性リンパ球増殖性症候群（ＡＬＰＳ）、ベーチェット病、ベルジェ病（ＩｇＡ腎症）、水疱性類天疱瘡、チャーグストラウス症候群、大腸炎、クローン病（ＣＤ）、１型糖尿病、２型糖尿病、シェーグレン症候群（ＳＳ）、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、糸球体腎炎、狼瘡、多発性硬化症（ＭＳ）、乾癬、リウマチ熱、サルコイドーシス、強皮症、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性紅斑性狼蒼（ＳＬＥ）、潰瘍性大腸炎、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ、食血細胞症候群、マクロファージ活性化症候群としても知られる）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞性動脈炎（ＧＣＡ）、冠状動脈疾患（ＣＡＤ）、冠状脈管障害（ＣＶ）、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、うっ血心不全（ＣＨＦ）、アテローム動脈硬化症、動脈硬化、心筋梗塞（ＭＩ）、心腎症候群（ＣＲＳ）、急性の腎臓損傷（ＡＫＩ）、糖尿病腎症、インスリン抵抗性、肥満およびメタボリックシンドローム（ＭｅｔＳ）、肺疾患、例えば肺サルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス肺線維症、喘息、特に重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、急性肺損傷（ＡＬＩ）、ベンチレータ誘導肺損傷（ＶＩＬＩ）、肺動脈高血圧（ＰＡＨ）、アルツハイマー病（ＡＤ）および敗血症、およびその任意の組合せを処置および／または予防する方法が提供され、その方法は、哺乳動物患者に、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない、本明細書に記載の結合分子（例えば抗体）または医薬組成物の治療有効量を投与することを含む。

【０３７９】

実施形態１１１：哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、アテローム動脈硬化症、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、１型糖尿病、２型糖尿病および任意のその組合せを処置および／または予防する方法であって、哺乳動物患者に、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない、本明細書に記載の結合分子（例えば抗体）または医薬組成物の治療有効量を投与することを含み、結合分子はＩＬ－１８ＢＰでない方法。

【０３８０】

実施形態１１２：哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、アテローム動脈硬化症、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、１型糖尿病、２型糖尿病および任意のその組合せを処置および／または予防する際に使用するための、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない本発明の結合分子または医薬組成物。

【０３８１】

実施形態１１３：自己免疫性疾患、例えば慢性関節リウマチ（ＲＡ）、全身発症若年性関節炎（ＳＯＪＡ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、強直性脊椎炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性リンパ球増殖性症候群（ＡＬＰＳ）、ベーチェット病、ベルジェ病（ＩｇＡ腎症）、水疱性類天疱瘡、チャーグストラウス症候群、大腸炎、

クローン病（ＣＤ）、１型糖尿病、２型糖尿病、シェーグレン症候群（ＳＳ）、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、糸球体腎炎、狼瘡、多発性硬化症（ＭＳ）、乾癬、リウマチ熱、サルコイドーシス、強皮症、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性紅斑性狼蒼（ＳＬＥ）、潰瘍性大腸炎、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ、食血細胞症候群、マクロファージ活性化症候群としても知られる）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞性動脈炎（ＧＣＡ）、冠状動脈疾患（ＣＡＤ）、冠状脈管障害（ＣＶ）、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、うっ血心不全（ＣＨＦ）、アテローム動脈硬化症、動脈硬化、心筋梗塞（ＭＩ）、心腎症候群（ＣＲＳ）、急性の腎臓損傷（ＡＫＩ）、糖尿病腎症、インスリン抵抗性、肥満およびメタボリックシンドローム（ＭｅｔＳ）、肺疾患、例えば肺サルコイドーシス、肺線維症、喘息、特に重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、急性肺損傷（ＡＬＩ）、ベンチレータ誘導肺損傷（ＶＩＬＩ）、肺動脈高血圧（ＰＡＨ）、アルツハイマー病（ＡＤ）および敗血症、およびその任意の組合せを処置および／または予防する方法であって、哺乳動物患者に、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない、実施形態１～８８または９６～１１０のいずれか１つに記載の抗体または医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法。

【０３８２】

実施形態１１４：哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、アテローム動脈硬化症、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、１型糖尿病、２型糖尿病および任意のその組合せを処置および／または予防する方法であって、哺乳動物患者に、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない、実施形態１～８８または９６～１１０のいずれか１つに記載の抗体または医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法。

【０３８３】

実施形態１１５：哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、アテローム動脈硬化症、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、１型糖尿病、２型糖尿病および任意のその組合せを処置および／または予防する際に使用するための、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない実施形態１～８８または９６～１１０のいずれか１つに記載の抗体または医薬組成物。

【０３８４】

８．診断使用およびキット

本明細書に記載される結合分子または単離された抗体またはその断片の利点の１つは、それらがＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しないこと、およびそれらがＩＬ－１８ＢＰではないことである。したがって、本明細書に記載される結合分子または単離された抗体またはその断片は、ＩＬ－１８ＢＰに結合していない遊離ＩＬ－１８を検出することだけが可能である。遊離ＩＬ－１８は生物学的に活性な分子であるので、そのような実体だけを認識することが可能な結合分子が、ＩＬ－１８ＢＰに結合している不活性なＩＬ－１８からの遊離ＩＬ－１８の識別を可能にすることは、直ちに明らかになる。さらに、本発明の結合分子は、単離されたものであれ天然に存在するものであれＩＬ－１８ＢＰを包含しないので、それらは治療剤としてだけでなく例えば診断、または診断キットなどの他の多くの適用におけるツールとしても役に立つ。

【０３８５】
したがって別の態様では、本発明は、診断で使用するため、または診断キットで使用するための、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない本明細書に記載の結合分子または単離された抗体またはその断片を提供し、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。
【０３８６】
本明細書に記載される結合分子または単離された抗体またはその断片は、ＥＬＩＳＡアッセイ、ウエスタンブロットなどで検出抗体と一緒に使用することができ、遊離ＩＬ－１８の存在を検出するだけでなく、遊離ＩＬ－１８の量を測定するためにも使用することができる。
【０３８７】
したがって別の態様では、本発明は、診断で使用するため、または試料中の遊離ＩＬ－１８（すなわちＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８）の存在および／または量を検出および／または測定する際に使用するための、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子または単離された抗体またはその断片を提供し、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。
【０３８８】
本発明のさらなる態様では、試料中の遊離ＩＬ－１８（すなわちＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８）の存在および／または量を検出および／または測定するための方法が提供され、試料は任意選択でヒト試料であり、この方法は、試料を、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない結合分子または単離された抗体またはその断片と接触させることを含み、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない。
【０３８９】
本発明のさらなる態様では、
ａ．対象（例えば、炎症性疾患または障害で苦しむ対象）から得た試料を、ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない本明細書に記載の結合分子または単離された抗体またはその断片と接触させるステップであって、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではないステップと、
ｂ．遊離ＩＬ－１８のレベルを測定するステップと、
ｃ．任意選択で、総ＩＬ－１８およびＩＬ－１８ＢＰのレベルを測定するステップと
を含む方法が提供され、
ｄ．ステップｂ）およびｃ）は同時に、または連続して、または逆順で（例えばステップｃ）の前にステップｂ）、またはステップｂの前にステップｃ）で）実行することができる。
【０３９０】
試料は、哺乳動物体、好ましくはヒトの体から単離される試料であってもよい。単離される試料は、
ｉ．アクセス可能な身体部位、例えば鼻の粘膜、皮膚、結膜、口もしくはのど、肛門、膣、尿道、頸部からのものであってもよく、かつまたは
ｉｉ．流体または半固体（例えば体液または半固体、例えば排液、嘔吐、分泌、排泄物、胃および／または腸液、痰、血液、血清、血漿、尿、涙、滑液、精液、前立腺液、唾液、組織ホモジネートまたは粘液）を含むことができ、かつまたは
ｉｉｉ．固体（例えば、大便、組織または生検試料）を含むことができ、かつ／または
ｉｖ．培養物（例えばマクロファージ培養物）を含むことができる。
【０３９１】
試料は、ヒト血液または血漿などのヒト血液の一部であってもよい。
【０３９２】
単離される試料は、好ましくはヒト全血、ヒト血液単球に由来するマクロファージ、およびヒト肺マクロファージから選択されてもよい。

【０３９３】
別の態様では、本発明は、結合分子または単離された抗体またはその断片（ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない）を含む診断キットをさらに提供し、および／または複合体はＩＬ－１８およびその結合分子を含み、キットは第１の対照化合物を任意選択で含む。
【０３９４】
対照化合物は、診断キットが機能していることを示す化合物である。対照化合物は陽性か陰性であってもよく、それは任意の結果が有効なことを検証する。
【０３９５】
第１の対照化合物は遊離ＩＬ－１８であってもよく、キットはマウス抗体１２５－２Ｈである第２の対照化合物を任意選択で含むことができる。
【０３９６】
本発明の別の態様では、（ＩＬ－１８に結合するがＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合しない）結合分子または単離された抗体またはその断片、および／またはＩＬ－１８およびその結合分子を含む、結合分子はＩＬ－１８ＢＰではない複合体を含む医療用または診断用装置が提供される。
【０３９７】
９．例示
本明細書に例示される本発明の抗体の配列は、この明細書の終わりの方で配列対比表と一緒に記載される。
【０３９８】
９．１）材料
組換えヒトＩＬ－１８（Liuら（2000）Cytokine 12（10）：1519～25によって記載される方法を使用して大腸菌（E. coli）で生成した）。
組換えカニクイザルＩＬ１８（米国特許第６，４３２，６７８号に記載される方法を使用して大腸菌（E. coli）で生成した）。
組換えヒトＴＮＦα（Ｒ＆Ｄ　＃２１０－ＴＡ）
組換えヒトＩＬ－１８結合タンパク質－IgG_1　Ｆｃ（ｈＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　＃１１９－ＢＰ－１００）
マウス抗ヒトＩＬ－１８　IgG_1（１２５－２Ｈ；Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　＃Ｄ０４４－３）
ヒト抗リゾチーム抗体（ＭＯＲ０３２０７　Ｍｏｒｐｈｏｓｙｓ）
ＫＧ－１細胞系（ＡＴＣＣ　＃ＣＣＬ－２４６）
細胞培地：１０％ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　＃１０１０８－１５７）、１％Ｌ－グルタミン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　＃２５０３０－０３）、１％ペニシリン／ストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　＃１５１４０－１４８）を追加したＲＰＭＩ１６４０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　＃３１８７０）。
平底組織培養処理９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ　＃３５９６）
ヒトＩＦＮ－γ　ＤｕｏＳｅｔ　ＥＬＩＳＡアッセイ（Ｒ＆Ｄ　＃ＤＹ２８５）
Ｍａｘｉｓｏｒｂマイクロタイタープレート（Ｓｉｇｍａ　＃Ｍ９４１０）
ヘパリン（Ｓｉｇｍａ　＃Ｈ３３９３）
組換えヒトＩＬ－１２（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　＃２１９－ＩＬ－ＣＦ）
ＬＰＳ（Ｓｉｇｍａ　＃Ｌ４５１６）
ファルコン管（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃４３０８２９）
Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ（商標）Ｐｌｕｓ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　＃１７－１４４０－０２）
ＫＧ－１細胞は、１０％ＦＢＳ、１％Ｌ－グルタミンおよび１％ペニシリン／ストレプトマイシンを追加したＲＰＭＩ１６４０において、2×10^5～1×10^6生存細胞数／ｍｌの密度で維持した。

【０３９９】
９．２）機能分析のために選択された抗体およびその断片
抗体およびその断片を、ファージディスプレイによって生成した。使用したファージミドライブラリーは、ＨｕＣＡＬ（登録商標）概念（Knappik,A.ら（2000）J Mol Biol 296、57～86）に基づき、ファージ表面でＦａｂを提示するためにＣｙｓＤｉｓｐｌａｙ（商標）技術を用いる（ＷＯ０１／０５９５０）。選択された抗体断片の親和性および生物学的活性を増加させるために、トリヌクレオチド定方向突然変異誘発を使用するカセット式変異誘発によってＬ－ＣＤＲ３およびＨ－ＣＤＲ２領域を並行して最適化し（Virnekas, Bら（1994）Nucleic Acids Res 22、5600～5607）、一方ではフレームワーク領域を一定にしておいた。ＩｇＧ変換および機能的特徴付けのために、異なる親フレームワークからの抗体を選択した。これらの抗体およびその断片を、下の表１Ａに示す。
【０４００】
【表１】

表1A:機能分析のために選択されたIgGおよびFab

	フレームワーク
MOR08776	VL1/VH4
MOR10497	VL1/VH4
MOR10501	VL1/VH4
MOR10502	VL1/VH4
MOR8775	VL1/VH1
MOR9441	VL1/VH1
MOR9464	VL1/VH1
MOR9465	VL1/VH1
MOR9466	VL1/VH1
MOR10579	VL1/VH1
MOR10222	VL1/VH1
MOR13363	VK1/VH3
MOR13361	VK1/VH3
MOR13341	VK1/VH1
MOR13342	VK1/VH1
MOR13347	VK1/VH1

【０４０１】
液剤で製剤化したとき、抗体ＭＯＲ９４６４は経時的に失効するようであった。その分子は、その効力に影響を及ぼす多少の改変を受ける可能性があると仮定された。効力の減少の出現を速めるために、生理的温度より高い温度でＭＯＲ９４６４をインキュベートした。質量分析および逆相ＨＰＬＣを含む複雑な生物物理技術を組み合わせることによって、未知の２つの異なる形態のＭＯＲ９４６４を単離した。
【０４０２】
ｉｎ　ｖｉｔｒｏ操作およびｉｎ　ｖｉｖｏ循環の過程で、それらが細胞外の培地中にあるとき、タンパク質にいくつかの改変が起こる可能性がある。改変がいかなるものであれ、それはタンパク質ベースの医薬に関連する特性に広く衝撃を与えることができる。したがって、これらの改変の構造機能関係を理解することが最も重要になる。細胞外改変は、治療タンパク質が輸送経路を完成させ、細胞表面に到達し、それらが細胞外の媒体環境

に放出され、生成期間中そこでインキュベートされたすぐ後に起こる改変である。それらは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ操作、例えば適する緩衝剤中での精製および製剤化の過程、またはｉｎ　ｖｉｖｏ循環の過程で起こる改変さえも包含する（Zhong X.およびWright J.F.、Int J of Cell Biol.、2013、1～19）。タンパク分解処理は最も一般的であり、その生成物としての周知の細胞外改変は容易に同定される。単一のアミノ酸残基の酸化は特徴付けるのがより困難であり、メチオニン残基だけでなくトリプトファン、システイン、ヒスチジンおよびチロシン残基が関与することがある。Ｎ末端ピログルタミン酸の形成も周知の細胞外改変であり、それによって、Ｎ末端のグルタミンまたはグルタミン酸残基がそれ自身の末端基と容易に環化して、ピロリドンカルボン酸を形成することができる。アスパラギンおよびアスパラギン酸残基のアミド分解またはアスパラギン酸異性化も、公知であるが、特徴付けがまだ不十分な改変である。

【０４０３】

細胞外改変が抗体の特異領域で起こる場合は、それらは、抗体の機能的特性に対して効力の減少などの甚大な影響を及ぼすことができる。改変がＣＤＲまたは非常に近い位置で起こる場合は、それは、その抗原を認識し、および／または特異的に結合する抗体の能力に衝撃を与えることができる。

【０４０４】

細胞外改変の潜在部位を同定するために、ＭＯＲ９４６４配列の分析を実行した。表１Ｂに示す突然変異体が生成された。

【０４０５】

【表２】

表2B:MOR9464/MOR10222突然変異体

MOR9464_N30T
MOR9464_N30A
MOR9464_N30E
MOR9464_N30H
MOR9464_N30K
MOR9464_N30Q
MOR9464_N30G
MOR9464_N30V
MOR9464_N30Y
MOR9464_N30R
MOR9464_N30I
MOR9464_N30L
MOR9464_N30S
MOR10222_E1Q
MOR10222_E1Q_N30S
MOR10222_E1Q_N30D
MOR10222_E1Q_N30T
MOR10222_E1Q_N30S_M54Y
MOR10222_E1Q_N30S_M54N
MOR10222_E1Q_N30S_M54I（以後、MOR10222_N30S_M54Iと表示される)
MOR10222_E1Q_S31T
MOR10222_E1Q_S31N
MOR10222_E1Q_S31A
MOR10222_E1Q_S31T_M54Y
MOR10222_E1Q_S31T_M54N
MOR10222_E1Q_S31T_M54I
MOR10222_E1Q_S31N_M54Y
MOR10222_E1Q_S31N_M54N
MOR10222_E1Q_S31N_M54I

【０４０６】

ＭＯＲ９４６４のＨ－ＣＤＲ１に直接連なっているアスパラギン３０は、Ｈ－ＣＤＲ１のセリン３１およびＨ－ＣＤＲ２のメチオニン５４と一緒に改変の可能な部位であるとみなされた。アスパラギン酸およびグルタミン酸へのアスパラギンおよびグルタミン残基の非酵素的アミド分解は加水分解反応を通して起こり、ｐＨ、温度およびイオン強度依存性である。それはアスパラギンおよびグルタミン残基の前のアミノ酸残基にも依存し、セリンおよびトレオニンがアミド分解速度を増加させる。

【０４０７】
メチオニン突然変異の有り無しに関係なく、ＭＯＲ１０２２２＿Ｓ３１Ｘ突然変異体のほとんどは、生成の後に激しく凝集した。したがって、これらの突然変異体はそれ以上特徴付けられなかった。
【０４０８】
９．３）溶液平衡滴定（ＳＥＴ）を使用した親和性の判定
溶液平衡滴定（ＳＥＴ）によるK_D判定のために、抗体のモノマー部分を使用した（分析ＳＥＣによって分析した）。
【０４０９】
溶液での親和性判定は、基本的には文献に記載されている通りに実施した（Friguet Bら（1985）J Immunol Methods；77（2）：305～19）。ＳＥＴ方法の感受性および精度を向上させるために、それは古典的ＥＬＩＳＡから電気化学発光（ＥＣＬ）に基づく技術に変えられた（Haenel Cら（2005）Anal Biochem；339（1）：182～4）。
【０４１０】
ヤギ抗ヒト$(Fab)_2$断片特異的抗体（Ｄｉａｎｏｖａ）を、製造業者の指示に従ってＭＳＤ ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ（商標）ＮＨＳ－Ｅｓｔｅｒ（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ、ＵＳＡ）で標識した。ポリプロピレンマイクロタイタープレートおよびリン酸ベースのアッセイ緩衝剤で実験を実行した。予想されるK_Dより少なくとも１０倍高い濃度から出発して、非標識のヒトＩＬ－１８を連続的に希釈した。B_{max}値を判定するために、抗原なしのウェルを使用し；バックグラウンドを判定するために、アッセイ緩衝剤を含むウェルを使用した。抗体またはその断片の一定量（例えば６０μｌの最終容量に１０ｐＭの最終濃度）を添加した後、混合物をＲＴで一晩インキュベートした。抗体またはその断片の適用濃度は、予想されるK_Dに類似するかそれ以下であった。
【０４１１】
ストレプトアビジンＭＳＤプレートを、ＢＳＡ含有リン酸緩衝液で一晩ブロッキングした。プレートのブロッキングの後、ビオチン化ヒトＩＬ－１８を加え、ＲＴで１時間インキュベートした。その後、平衡した試料をそれらのプレートに移し、ＲＴで短時間インキュベートした。洗浄の後、ＭＳＤ ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ標識検出抗体（ヤギ抗ヒト$(Fab)_2$）をＭＳＤプレートに加え、ＲＴで短時間インキュベートした。
【０４１２】
プレートを洗浄して、界面活性剤とＭＳＤ Ｒｅａｄ Ｂｕｆｆｅｒ Ｔを加えた後、Ｓｅｃｔｏｒ Ｉｍａｇｅｒ ６０００（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ、ＵＳＡ）を使用して電気化学発光シグナルを検出した。
【０４１３】
カスタマイズしたフィッティングモデルを適用して、ＸＬｆｉｔ（ＩＤＢＳ）ソフトウェアでデータを評価した。Ｆａｂ分子のK_D判定のために、Abrahamら、1996によって改変された以下の適合度モデルを使用した（Haenelら、2005による）：
【０４１４】
【数１】

$$y = B_{max} - \left(\frac{B_{max}}{2[Fab]_t} \left([Fab]_t + x + K_D - \sqrt{([Fab]_t + x + K_D)^2 - 4x[Fab]_t} \right) \right)$$

$[Fab]_t$：総Ｆａｂ適用濃度
ｘ：総可溶性抗原適用濃度（結合部位）
B_{max}：抗原なしのＦａｂの最大シグナル
K_D：親和性
【０４１５】

原則として、抗体および断片のK_D値を判定するために同じプロトコルを適用し、差は以下の通りであった：全抗体を抗原の連続希釈系に加え、ＲＴで一晩平衡させた。その後、試料を上記の通り処理した。

【０４１６】

データ評価、すなわちＩｇＧ分子のK_D判定のために、ＩｇＧのための以下の適合度モデルを使用した（Piehlerら、1997によって改変した）：

【０４１７】

【数２】

$$y=\frac{2B_{\max}}{[IgG]}\left(\frac{[IgG]}{2}-\frac{\left(\frac{x+[IgG]+K_D}{2}-\sqrt{\frac{(x+[IgG]+K_D)^2}{4}-x[IgG]}\right)^2}{2[IgG]}\right)$$

［ＩｇＧ］：総ＩｇＧ適用濃度

ｘ：総可溶性抗原適用濃度（結合部位）

B_{max}：抗原なしのＩｇＧの最大シグナル

K_D：親和性

【０４１８】

抗ＩＬ－１８抗体またはその断片の親和性は、上記のアッセイ条件を使用して溶液状態で判定し、表２Ａ（２欄）に示す。カニクイザルからのＩＬ－１８（ｃｍ　ＩＬ－１８）も試験した場合、生じたK_Dはブラケットで示す。

【０４１９】

９．４）ＩＬ－１８で刺激したヒトＰＢＭＣからのＩＦＮ－γ放出の阻害

標準技術を使用して、ヘパリン処置ヒト全血から末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を新たに単離した。簡潔には、抗凝血薬としてヘパリン（１５Ｕ／ｍｌ）を含有する希釈血液を、Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ（商標）Ｐｌｕｓに重層し、遠心分離した（８００×ｇ、２０分、１８℃）。ＰＢＭＣを血漿：フィコール界面から収集し、洗浄（６００×ｇ、１０分、４℃）を２回した後、培地に再懸濁させた。

【０４２０】

ＰＢＭＣを培地に再懸濁させ、９６ウェル細胞培養プレートに加えて、1.5×10^6／ｍｌ（２００μｌの最終アッセイ容量に）の最終細胞密度を与えた。本発明による抗体およびその断片が、グリコシル化されている可能性がある天然のＩＬ－１８を認識することを確実にするために、ＩＬ－１８依存性オートクリンフィードバックを通してＩＦＮ－γを誘導するＬＰＳおよびＩＬ－１２でＰＢＭＣを刺激した。

【０４２１】

天然のＩＬ－１８タンパク質の分泌を誘導するために、３ｎＭのヒト組換えＩＬ－１８とＩＬ－１２（１ｎｇ／ｍｌ）またはＬＰＳ（３μｇ／ｍｌ）とＩＬ－１２（１０ｎｇ／ｍｌ）で細胞を刺激した（全て最終濃度）。組換えヒトＩＬ－１８の場合、選択した濃度は、このアッセイでのおよそのEC_{80}として前もって決定した。天然のＩＬ－１８の場合、ＬＰＳはＩＬ－１８の生成を刺激するが、ＩＬ－１２はＩＬ－１８受容体発現を増加させる（Yoshimoto Tら（1998）J Immunol；161（7）：3400～7）。このアッセイでのＩＬ－１８依存性の程度は、陽性対照として高度に特異的なタンパク質、ＩＬ－１８結合タンパク質－IgG_1　Ｆｃ（ｈＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃ）の組入れを通して判定した（図３（Ａ～Ｄ）の点線）。

【０４２２】

それらの力価および効力を評価するために、０．１から３００ｎＭの間の最終濃度で細胞に適用する前に、抗体およびその断片を、ＩＬ－１２およびＬＰＳ（天然の状態）また

はＩＬ－１２およびＩＬ－１８（組換え状態）のいずれかにより３０分間予備平衡させた。抗リゾチーム対照抗体ＭＯＲ０３２０７を、陰性対照として使用した。

【０４２３】

各処置群から、平均±ＳＥＭ値（ｎ＝３以上）をｎ＝２～５ウェルから判定した。

【０４２４】

処置後の２４時間、細胞を３７℃、５％CO_2でインキュベートし、その後、遠心分離（１２００ｒｐｍで５分間）によって上清を収集し、以降の分析のために－２０℃で保存した。製造業者の指示に従ってＥＬＩＳＡを使用して、ＩＦＮ－γタンパク質レベルを評価した。

【０４２５】

全ての抗体およびその断片は、最も高い濃度で達成された、組換えＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃで見られたものに類似の効力レベルでＩＦＮ－γ生成を用量依存的に阻害した（表２Ａの５～６欄、表２Ｂの２欄、および図３（Ａ～Ｄ）、ＩＬ－１８ＢＰａの効力は点線で表す）。対照抗体、ＭＯＲ０３２０７（抗リゾチーム対照抗体）は、ＩＬ－１８応答を阻害しなかった。ＭＯＲ０９４６４からの生殖細胞系抗体、（例えばＭＯＲ０９４４１およびＭＯＲ１０２２２からのＭＯＲ１０５７９）は、それらの中和能を有意に変化させなかった。ＭＯＲ９４６４およびＭＯＲ１０２２２の突然変異体、特にＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０ＫおよびＭＯＲ１０２２２＿Ｎ３０Ｓ＿Ｍ５４Ｉは、野生型抗体と同等の中和能を有した。

【０４２６】

【表３】

表2A:IL-18親和性のK_D値およびヒト組換え(hr)IL-18(1nM)および天然のIL-18によって誘導されたIFNγ放出の阻害のIC_{50}値(nM)

	K_D (SET, pM) ヒトIL-18	KG-1 ヒトIL-18	KG-1 カニクイザルIL-18	PBMC ヒトIL-18	PBMC 天然のIL-18
MOR08776	38	18	ND	50.8	5.9
MOR010497	2	0.3	0.3	5.8 ± 2.2	1.8 ± 0.6
MOR010501	1	0.3	0.2	6.3 ± 1.5	1.3 ± 0.5
MOR010502	4	0.4	0.2	6.3 ± 0.7	2.3 ± 1.1
MOR08775	65	68	22	9.2	0.7
MOR09465	6	0.3	1.8	0.6	0.89 ± 0.3
MOR09466	5	0.4	5.6	1.2	2.1 ± 0.6
MOR09441	1	0.6 ± 0.1	16.4 ± 7.1	2.5 ± 1.0	0.45 ± 0.1
MOR09464	3	0.8 ± 0.2	8.3 ± 1.6	1.3 ± 0.5	0.2 ± 0.03
MOR010579	N/A	0.8 ± 0.2	9.8 ± 5.3	1.9 ± 0.6	0.3 ± 0.02
MOR010222	N/A	0.7 ± 0.1	6.6 ± 2.0	2.3 ± 0.5	0.22 ± 0.03
IL-18BP-Fc	N/A	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	1.0 ± 0.5	0.17 ± 0.02
MOR09464_N30K	2±1 (20±10)	0.36± 0.15	4.7		0.2±0.14
MOR1022_N30S_M54I	3±2 (30±0)	4.21± 0.14	8.12		0.05±0.03
MOR13363	10±0 (10±0)	0.49±0.9*	0.28±0.16#		0.18±0.1
MOR13361	7±3 (6±1)	0.41*	0.13#		0.5±0.01
MOR13341	3±2 (30±0)	0.13±0.08*	2.8±0.26#		0.8±0.7
MOR13342	N/A	0.11±0.03*	2.9#		0.5±0.4
MOR13347	N/A	0.12 ± 0.07 *	2.8±0.3#		0.5±0.4

N/A=入手不可能; *ヒトIL-18濃度=[0.5nM]; #カニクイザルIL-18濃度=[0.2nM]

【０４２７】

【表４】

表2B:ヒト組換え(hr)IL-18(1nM)、天然のIL-18によって誘導されたIFNγ放出の阻害のIC$_{50}$値(nM)

同定	KG-1 ヒトIL-18	PBMC 天然のIL-18
MOR1022_N30S	3.3 ± 2.1	0.05 ± 0.00
MOR1022_N30S_M54Y	4.8 ± 0.3	0.09 ± 0.01
MOR1022_N30S_M54N	5.2 ± 4.4	0.03 ± 0.02
MOR1022_N30S_M54I	4.2 ± 1.4	0.05 ± 0.03*
MOR09464_N30T	0.31 ± 0.02	0.19 ± 0.09
MOR09464_N30E	0.49 ± 0.05	0.13 ± 0.05
MOR09464_N30H	0.23 ± 0.11	0.10 ± 0.05
MOR09464_N30K	0.36 ± 0.15	0.20 ± 0.14
MOR09464_N30Q	0.22 ± 0.03	0.07 ± 0.14
MOR09464_N30G	0.54 ± 0.06	0.11 ± 0.07
MOR09464_N30V	0.29 ± 0.03	0.11 ± 0.02
MOR09464_N30Y	0.23 ± 0.01	0.03 ± 0.01
MOR09464_N30R	0.47 ± 0.49	0.04 ± 0.01
MOR09464_N30I	0.32 ± 0.09	0.11 ± 0.06
MOR09464_N30L	0.23 ± 0.03	0.05 ± 0.04

(n=2; 平均+/-SD n=3 平均+/-SEM
* n = 2, 平均+/-SD

【０４２８】

９．５）ＩＬ－１８で刺激したＫＧ－１細胞からのＩＦＮ－γ放出の阻害

抗ＩＬ－１８抗体およびその断片を、ＩＬ－１８で刺激したＫＧ－１細胞からのＩＦＮ－γ放出を阻害するそれらの能力について分析した。アンタゴニストの不在下では、ＩＬ－１８は、ＴＮＦαおよびＩＬ－１２などの同時刺激の存在下でＩＬ－１８受容体の上方制御を通して、ＩＦＮ－γ放出の最大刺激を促進する（Nakamura Sら（2000）Leukemia；14（6）：1052～9）。抗体および断片の阻害活性は、この細胞ベースの系でEC_{80}として前もって決められた、１ｎＭのヒトまたはカニクイザルのＩＬ－１８（特記しない限り）に対して評価した。

【０４２９】

ＫＧ－１細胞を培地に再懸濁させ、９６ウェル細胞培養プレートに加えて、０．３×10^6／ｍｌ（２００μｌの最終アッセイ容量に）の最終細胞密度を与えた。１ｎＭのヒトまたはカニクイザルの組換えＩＬ－１８とＴＮＦαで細胞を刺激した（最終濃度２０ｎｇ／ｍｌ）。選択した組換えＩＬ－１８の濃度は、このアッセイでのおよそのEC_{80}として前もって決定した。

【０４３０】

これらの抗体の力価および効力を評価するために、０．１から３００ｎＭの間の最終濃度で細胞に適用する前に、抗体およびその断片をＴＮＦαおよびＩＬ－１８（ヒトまたは

カニクイザル）により３０分間予備平衡させた。抗リゾチーム対照抗体ＭＯＲ０３２０７を、陰性対照として使用した。

【０４３１】

各処置群から、平均±ＳＥＭ値（入手可能な場合）をｎ＝２～５ウェルから判定した。

【０４３２】

処置後の２４時間、細胞を３７℃、５％CO_2でインキュベートし、その後、遠心分離（８８５×ｇで５分間）によって上清を収集し、以降の分析のために－２０℃で保存した。製造業者の指示に従ってＥＬＩＳＡを使用して、ＩＦＮ－γタンパク質レベルを評価した。

【０４３３】

全ての抗体およびその断片はＩＦＮ－γ生成を用量依存的に阻害し、最も高い濃度で完全阻害を達成した。親和性成熟抗体については、IC_{50}値は０．８ｎＭヒトＩＬ－１８に対して０．３～０．８ｎＭの範囲であって、したがって１：１以上のモル比の抗体：抗原を表した。ＶＨ４＿３ｂフレームワーク抗体（ＭＯＲ０８７７６、ＭＯＲ０１０５０１、ＭＯＲ０１０５０２）は、ヒトおよびカニクイザルＩＬ－１８に対して類似の力価を実証したが、ＶＨ１Ａ＿３フレームワーク抗体はカニクイザルＩＬ－１８に対して力価がわずかに低かった（表２、３欄および４欄）。対照抗体、ＭＯＲ０３２０７はＩＬ－１８応答を阻害しなかった。

【０４３４】

９．６）ＩＬ－１８はヒト全血でＩＦＮ－γ放出を誘導した

ＩＬ－１８ＢＰは主に脾臓によって生成され、健全な個体ではおよそ１０～２０ｎｇ／ｍｌのレベルで全身に存在するので、全血アッセイは内因性ＩＬ－１８ＢＰの存在および機能を組み込む。ＩＬ－１８ＢＰはＩＬ－１８に高い親和性で結合してその活性を中和し、したがって、この複合体のアクセス可能なエピトープを認識する抗体にとってシンクに相当する可能性がある。

【０４３５】

健全なボランティアからとられたヘパリン処置ヒト全血で、抗ＩＬ－１８抗体の活性を評価した。全ての試薬は、無血清培地を用いて所望の最終濃度の２０倍で調製した。天然のＩＬ－１８タンパク質の分泌を誘導するために、７ｎＭのヒト組換えＩＬ－１８とＩＬ－１２（１ｎｇ／ｍＬ）またはＬＰＳ（１０μｇ／ｍＬ）とＩＬ－１２（１０ｎｇ／ｍＬ）のいずれかで細胞を刺激した（全て最終濃度）。組換えヒトＩＬ－１８の場合、選択した濃度は、このアッセイでのおよそのＥＣ$_{80}$として前もって決定した。天然のＩＬ－１８の場合、ＬＰＳはＩＬ－１８の生成を刺激するが、ＩＬ－１２はＩＬ－１８受容体の発現を増加させ、ＩＬ－１８依存性の程度は、陽性対照として組換えヒトＩＬ－１８結合タンパク質－ＩｇＧ$_1$　Ｆｃ（ｈＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃ）の組入れを通して判定する。

【０４３６】

これらの抗体の力価および効力を評価するために、０．１から１０００ｎＭの間の最終濃度で細胞に適用する前に、抗ＩＬ－１８抗体およびその断片を関連する刺激物質により３０分間予備平衡させた。抗リゾチーム対照抗体ＭＯＲ０３２０７を、陰性対照として使用した。

【０４３７】

刺激混合物（＋／－抗体または断片）を９６ウェル組織培養無菌マイクロタイタープレートの各ウェルに３０μＬで加え、次に各ウェルでの最終容量が２００μｌになるように１７０μＬのヘパリン処置全血を各ウェルに加えた。次に、加湿インキュベーター（３７℃）にプレートを戻した。２４時間後、プレートを遠心分離にかけ（８８５×ｇ、４℃、５分間）、上清を取り出し、市販のＥＬＩＳＡキットを使用してｈＩＦＮ－γ生成を分析した。最終データは、３～５人の健全なヒトドナーから平均±平均の標準誤差として導いた。

【０４３８】

全ての抗体および断片は、いずれの刺激に対してもＩＦＮｒ生成を用量依存的に阻害し

た。組換えＩＬ－１８によって誘導された応答の完全阻害は最も高い濃度で達成されたが、ＩＬ－１８ＢＰａ－Ｆｃのそれと類似した効力がＬＰＳ／ＩＬ－１２刺激に対して観察された（表３；図７（Ａ～Ｅ）および図８（Ａ～Ｅ））。生殖細胞系ＭＯＲ０９４４１およびＭＯＲ０９４６４は、それらの中和能を有意に変化させなかった。対照抗体、ＭＯＲ０３２０７は、ＩＬ－１８応答を阻害しなかった。カニクイザルからの全血での組換えカニクイザルＩＬ－１８生物活性（７ｎＭ）を阻害するそれらの能力についても、選択された抗体を評価した。ＭＯＲ０９４４１、ＭＯＲ０９４６４、ＭＯＲ０９４６５、ＭＯＲ０９４６６の全てはＩＦＮ－γ生成を用量依存的に阻害し、最も高い濃度で完全阻害が観察された。観察されたＩＣ$_{50}$値は、それぞれ１１０±３６ｎＭ、５１±８ｎＭ、５５±３ｎＭ、１７９±３０ｎＭであった。

【０４３９】

【表５】

表3:全血でのIL-18によって誘導されたIFNγ放出の阻害のIC_{50}値(nM)

同定	組換えヒトIL-18(7nM)で刺激したヒト全血	LPS/IL-12で刺激したヒト全血
MOR010497	16.1 ± 6.6	107.9 ± 8.3
MOR010501	20.3 ± 5.6	101.3 ± 44
MOR010502	17.9 ± 5.0	110.4
MOR09465	4.2 ± 1.0	19.4 ± 7.8
MOR09466	5.6 ± 0.5	18.5 ± 1.6
MOR09441	8 ± 2.1	16.3 ± 5.4
MOR09464	3.6 ± 0.4	9.8 ± 3.2
MOR010579	5.6 ± 1.4	16.7 ± 7.0
MOR010222	4.7 ± 1.5	21.6 ± 9.9
IL-18BP-Fc	5.7 ± 2.0	12.1 ± 6.2
MOR13363	29.4	91.7±66.9
MOR13361	15.72±5.5	39.4±13.5
MOR13341	5.6±0.4	19.6±5.3
MOR13342	6.6±1.0	21.5±6.7
MOR13347	3.5	8.3
MOR1022_N30S	58.4 ± 14.4	16.9 ± 7.4
MOR1022_N30S_M54Y	34.3 ± 16.6	18.8 ± 6.5
MOR1022_N30S_M54N	46.5 ± 9.9	16.1 ± 5.1
MOR1022_N30S_M54I	47.3 ± 15.1	9.3 ± 4.4
MOR09464_N30T	12.46 ± 2.67	20.76 ± 5.74
MOR09464_N30E	12.88 ± 2.79	19.16 ± 6.67
MOR09464_N30H	11.93 ± 2.14	22.98 ± 11.04
MOR09464_N30K	8.62 ± 2.62	17.09 ± 3.64
MOR09464_N30Q	8.10 ± 1.00	13.40 ± 2.91
MOR09464_N30G	25.14 ± 5.26	15.07 ± 2.80
MOR09464_N30V	12.68 ± 1.86	19.60 ± 4.90
MOR09464_N30Y	12.39 ± 1.59	17.85 ± 5.12
MOR09464_N30R	10.07 ± 1.32	11.03 ± 1.26
MOR09464_N30I	11.42 ± 2.37	13.15 ± 4.53
MOR09464_N30L	9.85 ± 1.64	15.46 ± 2.29
	n=3-4 平均+/-SEM	n=3-4 平均+/-SEM * n=2, 平均+/-SD

【０４４０】

ＭＯＲ９４６４およびＭＯＲ１０２２２の突然変異体、特にＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ およびＭＯＲ１０２２２＿Ｎ３０Ｓ＿Ｍ５４Ｉは、野生型抗体と同等の中和能を有した。

【０４４１】

９．７）ＩＬ－１８－ＩＬ－１８ＢＰ複合体への抗ＩＬ－１８抗体のＥＬＩＳＡ結合

本明細書に記載される抗ＩＬ１８抗体またはその断片がＩＬ－１８ＢＰに結合しているＩＬ－１８（ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体）を認識しないことを確認するために、ＩＬ－１８をＩＬ－１８ＢＰ（ｒｈＩＬ－１８ＢＰ／Ｆｃ、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ＃１１９）とモル過剰でインキュベートした。抗ＩＬ１８抗体および断片を下記のように加え、複合体との結合を検出した。一般に、抗ＩＬ－１８抗体および断片の高い濃度でシグナルが検出され、それらはＩＬ－１８ＢＰと異なる抗原上のアクセス可能なエピトープに結合する（すなわち、ＩＬ－１８／ＩＬ－１ＢＰ複合体を認識する）。第１のセットアップでは、ＰＢＳＴ／０．５％ＢＳＡを使用して対照抗体および抗ＩＬ１８抗体および断片を希釈し、ビオチン化ＩＬ－１８／ＩＬ１８－ＢＰ複合体に加えた（ＲＴで３０分間、および軽い振盪でポリプロピレンプレートでのインキュベーション）。対照抗体は、陰性対照としてＭＯＲ０３２０７（抗リゾチーム）、陽性対照抗体としてＭＯＲ０８７４１ならびにマウス１２５－２Ｈ、抗ヒトＩＬ－１８マウスＩｇＧであった（それらの両方は、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体を認識する）（Argiriadi MAら（2009）J Biol Chem；284（36）：24478～89）。全複合体は、１×ＣｈｅｍｉＢｌｏｃｋｅｒ－ＰＢＳによってｏ／ｎでブロッキングしたＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎプレートの上へビオチン部分を通して捕捉した。

【０４４２】

プレートをＰＢＳＴで５回洗浄し、０．５％ＢＳＡ／０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０／１×ＰＢＳで１：５０００に希釈した、２０μｌ／ウェルの検出抗体抗Ｆａｂ－ＡＰ－ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆ（ａｂ）２断片特異的（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、１０９－０５５－０９７、ロット：６９６５５）、または抗マウスＩｇＧ（全分子）－ＡＰ（ＳＩＧＭＡ、＃Ａ４３１２）と１時間インキュベートした。プレートをＴＢＳＴで５回洗浄し、２０μｌのＡｔｔｏＰｈｏｓ（Ｒｏｃｈｅ）溶液（ｄｄＨ２Ｏで１：５に希釈した）を加え、Ｔｅｃａｎ読取装置で蛍光を測定した。

【０４４３】

ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体に結合しない抗ＩＬ－１８抗体ＭＯＲ８７７５およびＭＯＲ８７７６については、結合シグナルは有意に減少したか、シグナルは観察されなかった（図９（Ａ））。それに比べて、マウス１２５－２Ｈの存在下で強力なシグナルが観察され、ＩＬ－１８ＢＰのそれと異なるエピトープに結合するこの対照抗体の報告された能力を裏づけた。同様に、対照抗体ＭＯＲ０８７４１の存在下で用量依存的シグナルが観察された。

【０４４４】

第２のセットアップでは、非ビオチン化ｈｕ　ＩＬ－１８を使用したことを除いて同様の方法で実験を実施した。ヤギ抗ｈｕ　ＩｇＧ（Ｆｃガンマ断片特異的、Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　＃１０９－００５－０９８）を使用して、ｒｈＩＬ－１８ＢＰ／ＦｃのＦｃタグによって、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体をＭａｘｉｓｏｒｐプレートの上に捕捉した。対照ＭＯＲ０８７４１で濃度依存的シグナルが観察され、前と同様に、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体を認識するこの抗体の能力を鮮明にした。これに比べ、ＭＯＲ０９４４１、ＭＯＲ０９４６４、ＭＯＲ０９４６５、ＭＯＲ０９４６６でシグナルは観察されず、それらがＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体に結合しないことを確認した。

【０４４５】

９．８）ＥＬＩＳＡによる抗ＩＬ１８抗体および断片のエピトープ結合

エピトープ結合のために、２つのセットアップを使用した。第１のセットアップのために、抗体断片（ＦａｂＡ）を滴定して、ビオチン化ヒトＩＬ－１８とインキュベートした。Ｆａｂ　Ａを、抗体Ｂ（ＩｇＧ　Ｂ）の一定濃度で試験した。陽性対照として、Ｆａｂ

ＡをＩｇＧフォーマットのそれ自身で分析した。ＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎプレート（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｃａｔ#１５４０２）をＣｈｅｍｉｂｌｏｃｋｅｒ（ＰＢＳで１：１に希釈した）でブロッキングし、ＲＴで２時間（または４℃で一晩）インキュベートした。次の日、プレートをＰＢＳＴで２回洗浄し、１０ｎＭ最終濃度のビオチン化ヒトＩＬ－１８を含有するＰＢＳ緩衝液で、Ｆａｂを５００ｎＭから２ｎＭまで滴定した。抗体断片およびビオチン化ＩＬ－１８の複合体をＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎプレートに加え、１時間インキュベートした。ＰＢＳＴで３回洗浄した後に、ＩｇＧ ＢをＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎプレートの対応するウェルに２０ｎＭで加えた。２０分のインキュベーションおよび３回のＰＢＳＴ洗浄の後に、検出抗体抗Ｆｃ－ＡＰ－ヤギ抗ヒトＩｇＧ、Ｆｃガンマ鎖特異的（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、１０９－０５５－０９８）、および抗マウスＩｇＧ（全分子）－ＡＰ（ＳＩＧＭＡ、#Ａ４３１２、ロット：０６７Ｋ４８６３）を、０．５％ＢＳＡ／０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０／１×ＰＢＳで１：５０００に希釈して加えた。

【０４４６】

プレートをＰＢＳＴで５回洗浄し、２０μｌのＡｔｔｏＰｈｏｓ溶液（ｄｄＨ２Ｏで１：５に希釈した）を加え、プレートをＴｅｃａｎ読取装置で測定した。５３５ｎｍの蛍光発光を、４３０ｎｍの励起で記録した。

【０４４７】

一般に、試験したＦａｂ Ａ（すなわち異なるエピトープに結合する抗体）と異なる抗原上のアクセス可能なエピトープにＩｇＧ Ｂが結合することができたときだけ、シグナルを得ることができた。対照的に、部分的に重複するか同一のエピトープによる抗体では、結合シグナルは、対照と比較して有意に減少した。

【０４４８】

第２のＥＬＩＳＡセットアップは、Ｍａｘｉｓｏｒｐプレートで実施した。Ｆａｂ ＡをＰＢＳで異なる濃度にコーティングし、４℃でｏ／ｎインキュベートした。次の日、プレートをＰＢＳＴで３回洗浄し、ＲＴで２時間、５％ＭＰＢＳＴ（１００μｌ／ウェル）でブロッキングした。３回のＰＢＳＴ洗浄ステップの後、ヒトＩＬ－１８を一定濃度で１時間加えた。プレートをＰＢＳＴで３回洗浄し、ビオチン化抗体断片（ビオチン化Ｆａｂ Ｂ）を滴定した（最大濃度５μｇ／ｍＬ、１０μｇ／ｍＬまたは２０μｇ／ｍＬ）。ＩＬ－１８およびビオチン化Ｆａｂ ＢによるＦａｂ Ａの複合体形成のために、プレートを１時間インキュベートし、その後ＰＢＳＴで３回洗浄し、検出抗体ＺｙＭａｘストレプトアビジン－アルカリ性ホスファターゼ（Ｚｙｍｅｄ、Ｃａｔ．Ｎｏ．４３－８３２２、ロット５１１０２０９９）をＰＢＳＴで１：２，０００に希釈し、２０μＬ／ウェルをＥＬＩＳＡプレートに加えた。プレートをＴＢＳＴで５回洗浄し、２０μＬのＡｔｔｏＰｈｏｓ（Ｒｏｃｈｅ）溶液（ｄｄＨ２Ｏで１：５に希釈した）を加え、プレートをＴｅｃａｎ読取装置で測定した。

【０４４９】

この場合、第１のセットアップについては、試験したＦａｂ Ａ（すなわち異なるエピトープに結合する抗体）と異なる抗原上のアクセス可能なエピトープにビオチン化Ｆａｂ Ｂが結合することができたときだけ、シグナルを得ることができた。

【０４５０】

図１０Ａに示すように、ＩＬ－１８との結合に関して抗体ＭＯＲ８７７５はマウス抗体１２５－２Ｈと競合する（黒塗りセル）が、ＭＯＲ８７７６は１２５－２Ｈと競合しない（空のセル）。ＩＬ－１８との結合に関して、両方の抗体はＩＬ－１８ＢＰ－Ｆｃと競合する（黒塗りセル）。ＭＯＲ８７７５もＭＯＲ８７７６も、ＡＢＴ３２５抗体と競合しない（米国特許出願第０９／７８０，０３５号および１０／９８８，３６０号）。実験設定に従い、ＭＯＲ８７７５およびＭＯＲ８７７６は互いに競合する（縞模様のセル）。

【０４５１】

第２の実験セットでは、Ｐｒｏｔｅｏｎ ＸＰＲ３６機器、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）ベースのリアルタイム無標識バイオセンサーを使用して、抗体ＭＯＲ９４６４、ＭＯ

Ｒ９４６４＿Ｎ３０Ｋ、ＭＯＲ１０２２２＿Ｎ３０Ｓ＿Ｍ５４ＩおよびＭＯＲ１３３４１を、これらの抗体ＩＬ－１８ＢＰ－Ｆｃ、ＡＢＴ３２５およびマウス抗体１２５－２Ｈのいずれかの存在下で、ＩＬ－１８に結合するそれらの能力について試験した。分析の前に、タンパク質の完全性を確認し、濃度をＬＣ－ＭＳによって評価した。

【０４５２】

標準のアミン結合によって、全ての抗体およびＩＬ１８ＢＰ－ＦｃをＧＬＣセンサーチップの相互作用スポットの上に固定化した。第１段階では、ＩＬ１８を分析物１として注入し、第２の段階では、抗ＩＬ１８抗体かＩＬ１８ＢＰａ－Ｆｃのいずれかを分析物２として注入した。

【０４５３】

固定化するリガンドは、１０ｍＭの酢酸緩衝液ｐＨ４．０に、２０μｇ／ｍＬ（抗体）または１０μｇ／ｍＬ（ＩＬ１８ＢＰ－Ｆｃ）のいずれかの濃度で調製した。０．００５％Ｔｗｅｅｎ２０を含有するＰＢＳ緩衝液（ＴＥＫＮＯＶＡ）で分析物を希釈し、機器のための流動緩衝液として同じ緩衝液を使用した。分析物１（２５ｎＭのＩＬ１８）を５０μＬ／分の流量で１８０秒間注入し、解離時間は６０秒であった。分析物２（２５ｎＭのＩＬ１８ＢＰａ－Ｆｃまたは抗ＩＬ－１８抗体）を５０μＬ／分の流量で１８０秒間注入し、解離時間は１８０秒であった。再生は、１００μＬ／分の流量で、１０ｍＭグリシンｐＨ１．５で２０秒間実施した。２つの独立した実験セットを実施した。データ評価は、分析物１のシグナルと比較して分析物２の注入によりセンソグラムシグナルが増加したかどうかに基づいた。シグナルが増加した場合は、固定化リガンドおよび注入された分析物２は異なるエピトープを認識すると結論づけられた。シグナルが増加しなかった場合は、２つが同じか重複するエピトープを共有すると結論づけられた。

【０４５４】

図１０Ｂに示すように、抗体ＭＯＲ９４６４、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ、ＭＯＲ１０２２２＿Ｎ３０Ｓ＿Ｍ５４ＩおよびＭＯＲ１３３４１は、互いに（黒塗りセル）、ＩＬ－１８ＢＰ－Ｆｃと、およびマウス抗体１２５－２Ｈと競合する。これらの抗体のいずれも、ＡＢＴ３２５と競合しない（空白セル）。

【０４５５】

ＩＬ－１８ＢＰ－Ｆｃおよびマウス抗体１２５－２Ｈと二重に競合することを示すＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０ＫおよびＭＯＲ１０２２２＿Ｎ３０Ｓ＿Ｍ５４Ｉなどの抗体は、天然の阻害剤ＩＬ－１８ＢＰ－Ｆｃに結合していない遊離ＩＬ－１８に結合する利点を有するだけでなく、ＩＬ－１８Ｒα／βへのＩＬ－１８の結合を防ぐ能力を有するようにも見える。Wuら（Wu C.ら、Ｊ．Immunol．2003、170：5571～5577）に記載のように、ＩＬ－１８Ｒβは単独でＩＬ－１８に結合しないが、ＩＬ－１８に応じてシグナル伝達することができる、ＩＬ－１８Ｒαとの機能的な高親和性受容体複合体を形成するようである。ＩＬ－１８上の１２５－２Ｈのエピトープマッピングと合わせた生化学データは、ヒトＩＬ－１８のＣ末端の１７アミノ酸がヘテロダイマー受容体を通してのシグナル伝達のために決定的であることを明らかにした。したがって、１２５－２Ｈエピトープの中に結合して、ＩＬ－１８との結合に関してＩＬ－１８ＢＰと対等に競合することが可能な抗体は、ＩＬ－１８Ｒαとの結合をブロッキングすることだけでなくＩＬ－１８Ｒα／β複合体へのＩＬ－１８の結合をブロッキングすることを通して、ＩＬ－１８依存性経路の活性化を防止する能力を有するようである。セクション９．１１で明らかになるように、抗体ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋは、中でも、Wuらに記載されるひと続きの１７アミノ酸の中にあるアミノ酸Ｇｌｕ１７７およびＬｅｕ１８０に結合する。

【０４５６】

９．９）モデル化によるＩＬ－１８エピトープマッピング

ＰＤＢで構造情報を探すために、ＳｗｉｓｓＰｒｏｔエントリーＱ１４１１６からのヒトＩＬ－１８を使用した（Berman H.Mら（2000）Nucl Acids Res；28：235～242）。コード１ＪＯＳ（Kato Zら（2003）Nat Struct Biol；10：966）、２ＶＸＴ（Argiriadi MAら（2009）Ｊ Biol Chem；284：24478）および３Ｆ６２（Krumm Bら（2008）Proc Natl Acad

Sci USA；105：20711）の３つの構造が見出された。１ＪＯＳは、ヒトＩＬ－１８のＮＭＲ構造である。２ＶＸＴは、１．４９Å分解能における、マウス１２５－２Ｈ抗体断片との複合体の形態である、操作されたヒトＩＬ－１８の結晶構造であり、３Ｆ６２は、２．０Å分解能における、ポックスウイルスＩＬ－１８結合タンパク質との複合体の形態である、操作されたヒトＩＬ－１８の結晶構造である。

【０４５７】

突然変異分析によって、ＩＬ－１８上の３つの結合部位が同定された。それらのうちの２つ、部位１および２はＩＬ－１８Ｒαとの結合に重要であり、第３の部位３はＩＬ－１８Ｒβとの結合に重要である（Kato Z.ら（2003）Nat.Struct.Biol、10：966）。部位２は、ＩＬ－１８ＢＰとの結合にとっても重要である。

【０４５８】

ＩＬ－１βとＩＬ－１Ｒ１の間の構造複合体も入手できる（１ＩＴＢ、Vigers G.Pら（1997）Nature、386：190）。ＩＬ－１βとＩＬ－１Ｒ１の間の複合体の構造は、ＩＬ－１βが受容体への２つの結合部位、部位１および２を有することを示す（図１１（Ａ））。ＩＬ－１８とＩＬ－１８Ｒαの間の複合体に関する構造が入手できないので、ＩＬ－１Ｒ１との複合体の形態のＩＬ－１βの結晶構造をタンパク質モデル化のための鋳型として使用した（ＰＤＢコード１ＩＴＢ）。ＩＬ－１８Ｒαのモデルは、鋳型としてＩＬ－１Ｒ１の構造を使用して構築した。ＩＬ－１８の結晶構造（ｐｄｂコード２ＶＸＴ、Argiriadi M.Aら（2009）J.Biol.Chem. 284：24478）およびＩＬ－１８Ｒαのモデル化構造を、複合体ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｒ１に構造的に重ね合わせ、こうして得られたＩＬ－１８／ＩＬ－１８Ｒαモデルを精密化して、最終構造モデルを得た（図１１（Ｂ））。ＭＯＥ ｖ２００９．１（Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ Ｉｎｃ．）は、ＩＬ－１８とＩＬ－１８Ｒαの間の複合体をモデル化するために使用されるソフトウェアである。ＡＭＢＥＲ９９力場およびデフォルトパネルパラメータを選択することによってＩＬ－１８Ｒαのモデルを構築するために、相同性モデルパネルを使用した。最終ＩＬ－１８／ＩＬ－１８Ｒα複合体の精密化のために、ＭＯＥのエネルギー最小化パネルを使用した。

【０４５９】

ヒトＩＬ－１８の全体構造は、ＩＬ－１βのそれとの類似性を示す。特に、二次構造要素でのＩＬ－１８とＩＬ－１βＣα原子の間のＲＭＳＤ（根二乗平均偏差）は、それらが同じ構造クラスに属する関連タンパク質であることを示す（Kato Z.ら（2003）Nat.Struct.Biol、10：966）。ＩＬ－１βとＩＬ－１８の構造の間の比較は、ＩＬ－１８の部位１および２がＩＬ－１βの部位１および２に対応することを明らかにした。図１１（Ｂ）では、ＩＬ－１８とＩＬ－１８Ｒαの間の複合体のモデルでの部位１および２を示し、部位３も示す。部位３は、ＩＬ－１８Ｒβの相互作用部位と報告されている（Kato Z.ら（2003）Nat.Struct.Biol、10：966）。

【０４６０】

ＩＬ－１８ＢＰのためのＩＬ－１８結合部位は、アラニン突然変異、およびＩＬ－１８との複合体のポックスウイルスＩＬ－１８ＢＰのＸ線結晶構造によってどうにか同定された（Krummら（2008）Proc Natl Acad Sci USA；105（52）：20711～20715）。この推定上の結合部位は、ＩＬ－１８Ｒαとの２つの相互作用領域の１つである、部位２と同定されたＩＬ－１８上の領域にも対応する。

【０４６１】

９．１０）水素／重水素交換質量分析（Ｈ／ＤｘＭＳ）によるＩＬ－１８エピトープマッピング

ＭＯＲ９４６４のためのエピトープに関する情報についてヒトＩＬ－１８を探査するために、水素／重水素交換質量分析を使用した。Ｈ／ＤｘＭＳマッピングは、「正常な」水素原子と、正常な水素原子核に存在する単一陽子に加えて中性子を含む「重い」同位体重水素の間の質量差に依存する。

【０４６２】

水から重水素ベースの溶媒系（重水）への移動により、タンパク質骨格上のアミド水素が重陽子（水素のより重い同位体）で徐々に置き換えられるので、タンパク質は質量の増加を経る。水素／重水素交換事象の可能性は、タンパク質構造および溶媒アクセス性によってほとんど決定する。Ｈ／ＤｘＭＳ技術は、相対的水素／重水素交換、およびその結果としてタンパク質構造および溶媒アクセス性を測定するために使用する。

【０４６３】

タンパク質結合パートナーが抗体に結合する（例えば、抗原／抗体相互作用）場合、その交換速度の実験的に観察可能な変化を観察することができる。複合体形成の結果として溶媒を排除する表面領域は、かなりより遅く交換する。溶媒が排除された領域は、結合部位の位置を推測するのに有益である。抗原抗体相互作用の場合、重水素交換の速度の変化は、エピトープの位置だけでなく、抗原への抗体の結合からもたらされる他のいかなる混乱も鮮明にする可能性がある。例えば、抗体結合から所与の交換時間の後の抗原における重水素取り込み量の減少は、この領域への抗体の直接結合による保護の増強、または抗体結合に起因する構造の間接的混乱（アロステリック変化）のいずれかを表す可能性がある。これらの２つの影響はあまり容易に識別することができないが、観察される最も強力な影響は抗体の直接保護にしばしば帰される。

【０４６４】

抗体結合後の重陽子組込みの減少位置は、水素／重水素交換後の標的タンパク質の消化（例えば、ペプシンなどの適する酵素による）、次に関連する断片の質量を判定する質量分析によって推測することができる。

【０４６５】

ＩＬ－１８の保存溶液を９５％重水素化ＰＢＳ緩衝液で８３．６％Ｄの濃度まで希釈することによって、３分および２５分の重水素交換時間時に、３１６ｐｍｏｌのＩＬ－１８抗原で３反復の対照実験を実施した。クエンチ緩衝液（６Ｍ尿素および１Ｍ　ＴＣＥＰ）で重水素交換をクエンチした。クエンチングの後、オンラインペプシン消化／ＬＣ－ＭＳ分析によってバイアルを分析した。２．０×２０ｍｍカラムに詰めたＬｉｆｅ　ＳｃｉｅｎｃｅのＰｏｒｏｓｚｙｍｅ固定化ペプシンを用いて、オンラインペプシン消化を実施し、全てのペプチドが２０分未満で溶出するように高速勾配を使用して、１００μＬ／分の流量で、ＬＣ分離をＴｈｅｒｍｏ　Ｃ１８　ＢｉｏＢａｓｉｃカラム（１．０×５０ｍｍ）で実施した。移動相は、標準の逆相移動相：０．１％ギ酸水溶液およびアセトニトリル中の０．１％ギ酸である。これらの実験では、ＩＬ－１８の表面に曝露される骨格アミド水素は、重陽子を組み込む。

【０４６６】

次に、３反復の標識実験を実施した。最初に、標準技術を使用してＭＯＲ９４６４抗体をプロテインＧアガロースビーズ（Ｔｈｅｒｍｏ　２２８５１）の上に固定化した。ＰＢＳ溶液を除去するために、抗体ビーズを遠心分離した。次に、２００μＬの冷ＰＢＳ（ｐＨ７．４）および６μＬ（３１６ｐｍｏｌ）のＩＬ－１８を固定化ＭＯＲ９４６４抗体に加え、４℃で１５分間インキュベートした。インキュベーションの後、複合体を遠心分離し、２００μＬのＰＢＳで洗浄し、再び遠心分離した。重水素交換については、３分または２５分間の４℃でのインキュベーションのために、２００μＬの８３．６％重水素ＰＢＳ緩衝液を抗原抗体複合体に加えた。重水素緩衝液を次に除去し、直後に、１２５μＬのクエンチ緩衝液（上記）を加えた。クエンチングの後、フロースルーを前冷却させたＨＰＬＣバイアルに移し、対照実験でのものと同一のオンラインペプシン消化／ＬＣ－ＭＳ分析を使用して分析した。抗原抗体界面に存在する骨格アミドは、所与の交換時間で対照実験と比較してより少ない重陽子を組み込む。標識および対照実験のＨ／Ｄｘパターンを比較することによって、エピトープは標識実験でのオン交換（on-exchange）から保護される、抗原の領域として明らかにされる。

【０４６７】

ＭＯＲ９４６４で実行したとき、この分析の結果は、ＩＬ－１８上の３つの最も重要な保護領域を明らかにした。これらは、（配列番号１を参照して）アミノ酸８７～９９、ア

ミノ酸１１９～１３７、およびアミノ酸１３８～１６０であった。これらの領域は、ＩＬ－１８ＢＰの結合に関与するアミノ酸を含有することが示されている（図１２）。

【０４６８】

９．１１）ＩＬ－１８／抗体断片のＸ線構造特徴付け

モデル化およびＨ／ＤｘＭＳによって提供された一般的なエピトープ同定は、本明細書に記載される抗体およびその断片が、ＩＬ－１８ＢＰによっても認識されるＩＬ－１８上の領域を認識することを確認した（図１２）。これらの領域でのＩＬ－１８上の関連アミノ酸を同定するために、ＩＬ－１８／抗体複合体のＸ線構造決定を実施した。

【０４６９】

抗体断片を調製するために、１０ｍＭのヒスチジンｐＨ５．０中の１８ｍｇ／ｍＬの濃度の１３ｍｇのＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋを、１００ｍＭトリスＨＣｌｐＨ７．０中の１／３００（ｗ／ｗ）のパパイン、１０ｍＭのＤＴＴによって室温で２００分間開裂した。５０μＭのパパイン阻害剤Ｅ６４で反応を停止した。次に、２０ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液ｐＨ７．０で平衡させたプロテインＡカラムの上で、Ｆａｂ断片を精製した。

【０４７０】

ＩＬ－１８とのＦａｂ複合体の精製：１．３３倍過剰のヒトＩＬ－１８（ＰＢＳに１．６ｍｇ）を３．２ｍｇのＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片（プロテインＡフロースルーから回収された）に加えた。ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片とのＩＬ－１８複合体を限外濾過によって濃縮し、ＳＰＸ－７５サイズ排除クロマトグラフィーに送り、１０ｍＭトリスＨＣｌ　ｐＨ７．４、２５ｍＭ　ＮａＣｌで定組成的に溶出した。

【０４７１】

結晶化：ＩＬ－１８／ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片複合体を限外濾過によって１１．８ｍｇ／ｍＬまで濃縮し、９６ウェルプレートのシッティングドロップでの蒸気拡散によって結晶化スクリーニングを実施した。実験はＰｈｏｅｎｉｘロボットシステムで設定し、１９℃のＲｏｃｋＩｍａｇｅｒホテルに保存した。以下の２つの結晶形（Ａ形とＢ形）が同定され、特徴付けられた：

１）結晶形Ａは、０．１Ｍ硫酸リチウム、０．１Ｍ　ＡＤＡ　ｐＨ６．５、１２％ＰＥＧ４，０００から成長した。（凍結保護物質は、２０％ＰＥＧ４，０００、３０％グリセロールによる貯蔵溶液の１：１の混合であった）

２）結晶形Ｂは、５９．５％の２－メチル－２，４－ペンタンジオール（ＭＰＤ）、１５％グリセロール、８５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５から成長した。（凍結保護物質は不要）。

【０４７２】

Ｘ線データは、Ｐｉｌａｔｕｓピクセル検出器により、Ｓｗｉｓｓ　Ｌｉｇｈｔ　Ｓｏｕｒｃｅ、ビームラインＸ１０ＳＡで収集した。ＡＰＲＶで実施されたように、全ての回折像はＸＤＳ（２０１０年１２月６日版）で処理した。

【０４７３】

結晶形Ａについては、各々０．２５°振動の７２０枚の画像を、０．９９９９９Å波長の放射Ｘ線を用いて、４６０ｍｍの結晶－検出器距離で記録した。

【０４７４】

結晶形Ｂについては、各々０．２５°振動の７２０枚の画像を、０．９９９８４Å波長の放射Ｘ線を用いて、４３０ｍｍの結晶－検出器距離で記録した。

【０４７５】

結晶形Ａの構造は、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片およびＩＬ－１８分子のための出発モデルとして、ＰＤＢエントリー３ＧＢＭ．ｐｄｂおよび２ＶＸＴ．ｐｄｂをそれぞれ使用して、プログラムＰｈａｓｅｒによる分子置換によって決定した。３ＧＢＭ．ｐｄｂでの抗体断片の可変ドメインおよび第１定常ドメインを、独立検索モデルとして使用した。非対称単位につき１つのＩＬ－１８／ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片複合体の明瞭な解が、容易に得られた。結晶形Ｂの構造を同様に決定したが、ＰＤＢエントリーの代わりに結晶形Ａに由来する精密化モデルを使用した。

【０４７６】
構造精密化：Ｃｏｏｔ０．６．２での複数サイクルの電子密度地図検査およびモデル再建と、続くａｕｔｏＢＵＳＴＥＲ（１．１１．２／バスター２．１１．２）を使用する自動精密化によって、構造を精密化した。分子間接触をＮＣＯＮＴで同定し、埋め込まれた表面はＡＲＥＡＩＭＯＬで分析したが、両方ともＣＣＰ４プログラムスイート（バージョン６．１．２）からのものである。Ｘ線データ収集および精密化統計値を、下の表４に示す。
【０４７７】

【表６】

表4:X線データ収集および精密化統計値

	結晶形A	結晶形B
データ収集		
空間群	$P2_1$	C2
細胞寸法		
a, *b*, *c* (Å)	43.46, 85.86, 85.77	213.72, 41.81, 71.37
α, β, γ (°)	90.00, 94.29, 90.00	90.00, 100.13, 90.00
分解能(Å)	2.80 (2.87-2.80)*	2.70 (2.77-2.70)*
R_{sym}またはR_{merge}	0.10 (0.454)	0.074 (0.487)
$I / \sigma I$	13.0 (3.2)	12.0 (2.8)
完全性(%)	98.7 (98.2)	98.8 (98.6)
冗長性	3.4 (3.5)	3.3 (3.4)
精密化		
分解能(Å)	85.53-2.80	54.19-2.70
反射数	15,406	17,335
R_{work} / R_{free}	0.175/ 0.257	0.192 / 0.254
原子数		
タンパク質	4,447	4,445
緩衝剤成分	10 (2硫酸イオン)	6 (1グリセロール)
水	89	62
*B*因子(Å^2)		
抗体軽鎖(L)	54.3 (V_L: 34.6; V_C: 76.5)	50.3
抗体重鎖(H)	37.0	51.4
hIL-18 (I)	35.3	64.7
水	30.4	51.6
R.m.s.偏差		
結合長(Å)/角度(°)	0.010 / 1.31	0.010 / 1.28

【０４７８】

ＩＬ－１８／ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ断片の複合体の構造の全体像を、図１３に示す。複合体形成の結果、溶媒アクセス性の低減したＩＬ－１８上の３６アミノ酸が、ＩＬ－１８と抗体断片の結合界面で同定される。これらの残基は、Ｌｅｕ４１、Ｇｌｕ４２、Ｍｅｔ８７、Ｔｙｒ８８、Ｌｙｓ８９、Ａｓｐ９０、Ｓｅｒ９１、Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ａｒｇ９４、Ｇｌｙ９５、Ｍｅｔ９６、Ａｌａ９７、Ｐｈｅ１３８、Ｇｌｎ１３９、Ａｒｇ１４０、Ｓｅｒ１４１、Ｖａｌ１４２、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｙ１４４、Ｈｉｓ１４５、Ａｓｐ１４６、Ａｓｎ１４７、Ｍｅｔ１４９、Ｇｌｎ１５０、Ｇｌｕ１５２、Ｓｅｒ１５３、Ｓｅｒ１５４、Ｇｌｕ１５７、Ｇｌｙ１５８、Ｐｈｅ１６０、Ｇｌｕ１７７、Ａｓｐ１７８、Ｇｌｕ１７９、Ｌｅｕ１８０およびＧｌｙ１８１である。

【０４７９】

複合体界面で形成された関連する接触のさらなる特徴付けは、Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２がこの特定の複合体形成に最も寄与する可能性があるアミノ酸であると同定した。両残基は結合界面の中心に位置し、多数の分子間接触に寄与する（それぞれ２１個および１８個、４．０Åのカットオフ距離を使用する）。Ａｒｇ１４０は、Ｌ－ＣＤＲ３（Ｔｙｒ９４Ｌ）およびＨ－ＣＤＲ３（Ｔｙｒ１０１Ｈ、Ｈｉｓ１０２Ｈ）残基と相互作用する。Ｇｌｕ１５２はＬ－ＣＤＲ２　Ａｒｇ５１Ｌと強力な（埋め込まれた）塩橋相互作用を形成し、Ｌ－ＣＤＲ３　Ｔｙｒ９４ＬからのＨ結合を受け入れる。抗体鎖の全ての残基は順番に数えられ、残基番号の後の文字ＬまたはＨはそれぞれ軽鎖または重鎖内の残基を示す。

【０４８０】

ＩＬ－１８／ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片複合体の三次元構造は、ヒトＩＬ－１８とカニクイザルＩＬ－１８の間の異なる交差反応性に関する多少のさらなる調査を可能にした。ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋは、ヒトＩＬ－１８に対して２ｐＭと比較してカニクイザルＩＬ－１８（２０ｐＭ）に対して１０倍弱い（表２）。カニクイザルＩＬ－１８は、以下の６つの位置でヒトＩＬ－１８と異なる（ヒト対カニクイザル）：Ｖ４７Ｉ；Ｓ８６Ｎ；Ｔ９９Ａ；Ｋ１１５Ｒ；Ｆ１７０ＹおよびＥ１７７Ｋ（図１４（Ａ））。これらの位置のうち、グルタミン酸１７７（Ｇｌｕ１７７；Ｅ１７７）だけがＩＬ－１８／抗体断片複合体界面にある（図１４（Ｂ））。したがって、カニクイザルＩＬ－１８のカニクイザル配列中のＫ１７７が、ヒトＩＬ－１８についてのＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０ＫのＫ$_D$（ＳＥＴ、ｐＭ）は２±１ｐＭであり、カニクイザルＩＬ－１８については２０±１０ｐＭである、表２Ａの１欄に示すようなＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋへの親和性の１０倍の低下を引き起こすことは疑わしい。

【０４８１】

ＩＬ－１８ＲαＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片のどの部分が競合するのかを同定するために、ＩＬ－１８／ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片複合体とＩＬ－１８／ＩＬ-１８Ｒα複合体との重ね合わせを実施した。手短に言えば、ＰｙＭｏｌ（Ｔｈｅ　ＰｙＭｏｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｇｒａｐｈｉｃ　ｓｙｓｔｅｍ、バージョン１．２ｒ３ｐｒｅ、Ｓｃｈｒｏｅｄｉｎｇｅｒ　ＬＬＣ）のａｌｉｇｎ命令を使用して、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８Ｒα複合体中のＩＬ－１８およびＩＬ－１８／ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ複合体中のＩＬ－１８の構造を重ね合わせた。

【０４８２】

図１５に示すように、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片は、ＩＬ－１８との結合に関してＩＬ－１８ＲαのＩｇ－ドメインＤ３と競合するようである。

【０４８３】

同様に、ＰｙＭＯＬ（Ｔｈｅ　ＰｙＭＯＬ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｇｒａｐｈｉｃ　ｓｙｓｔｅｍ、バージョン１．５．０．、Ｓｃｈｒｏｄｉｎｇｅｒ　ＬＬＣ）の「ａｌｉｇｎ」命令を使用して、ＩＬ－１８／ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片複合体の構造を、ポックスウイルスＩＬ－１８ＢＰ（座標ファイルは３Ｆ６２．ｐｄｂを使用した）との複合体の形態のヒトＩＬ－１８の構造の上に重ね合わせた。

【０４８４】

図１６に示すように、ポックスウイルスＩＬ－１８ＢＰはＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片の重鎖可変ドメインと衝突し、主にＩＬ－１８上のアミノ酸残基Ｍｅｔ８７からＭｅｔ９６の結合に関して競合する。

【０４８５】

これらの知見は、本明細書に示す生化学的およびエピトープ結合データをさらに確認し、本明細書に記載される結合分子、特に抗体およびその断片がＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体に結合しないことを示す。

【０４８６】

最後に、先行技術のマウス抗体１２５－２Ｈとの比較を実施した。２ＶＸＴ．ｐｄｂファイルで見出される１２５－２Ｈ抗体断片の構造で、分析を実施した。手短に言えば、ＰｙＭＯＬ（Ｔｈｅ　ＰｙＭＯＬ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｇｒａｐｈｉｃ　ｓｙｓｔｅｍ、バージョン１．５．０．、Ｓｃｈｒｏｄｉｎｇｅｒ　ＬＬＣ）の「ａｌｉｇｎ」命令を使用して、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片との複合体の形態のＩＬ－１８の構造を、１２５－２Ｈ　Ｆａｂとの複合体の形態のＩＬ－１８上に重ね合わせた。

【０４８７】

図１７に示すように、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋ抗体断片（重ね合わせの左側）および１２５－２Ｈ抗体断片（重ね合わせの右側）は、ＩＬ－１８の認識で重複する。しかし、１２５－２Ｈ／ＩＬ－１８複合体をポックスウイルスＩＬ－１８ＢＰ／ＩＬ複合体と重ね合わせた図１８に示すように、１２５－２Ｈ抗体断片は、ＩＬ－１８ＢＰによって認識されるエピトープに結合しない。これらのデータ、１２５－２Ｈに関する先行技術文献（Argiriadi M.Aら（2009）J.Biol.Chem. 284：24478）ならびに本明細書に示す生化学的およびエピトープ結合データの両方は、マウス抗体１２５－２ＨがＩＬ－１８／ＩＬ－１８ＢＰ複合体に結合することをさらに確認する。

【０４８８】

最後に、図１９に示すように、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋの重鎖中の３０位のリシンは、ヒトＩＬ－１８のＡｓｐ１４６およびＡｓｎ１４７と静電／極性相互作用を形成するようであり、リシン３０が抗体抗原複合体の形成に関与することを示している。したがって、本明細書のセクション９．２に記載される細胞外改変、例えばアスパラギンアミド分解が、ＭＯＲ９４６４の力価の経時的減少に寄与することができたことは明らかである。ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋにおけるリシンによるアスパラギン３０の置換は、安定性の増加したＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋを提供するようである。

【０４８９】

【表７】

配列対比表

配列番号	アイデンティティ
1	ヒトIL-18
2	カニクイザルIL-18
3	MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466のH-CDR1;
4	MOR8775のH-CDR2;
5	MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466のH-CDR3;
6	MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466のL-CDR1;
7	MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466のL-CDR2;
8	MOR8775; MOR9464; MOR9441; MOR10222; MOR10579; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I; MOR9465; MOR9466のL-CDR3;
9	MOR9464; MOR10222; MOR9464_N30KのH-CDR2;
10	MOR9441; MOR10579のH-CDR2;
11	MOR9465のH-CDR2
12	MOR9466のH-CDR2
13	MOR10222_N30S_M54IのH-CDR2;
14	MOR9464_N30KのVH
15	MOR9464_N30Kのポリヌクレオチド VH
16	MOR9464_N30K; MOR9464; MOR8775; MOR9465; MOR9466; MOR9441のVL
17	MOR9464_N30Kのポリヌクレオチド VL
18	MOR10222_N30S_M54IのVL
19	MOR10222_N30S_M54Iのポリヌクレオチド VH
20	MOR10222_N30S_M54I; MOR10579; MOR10222のVL
21	MOR10222_N30S_M54Iのポリヌクレオチド VL
22	VH MOR8775;
23	ポリヌクレオチド VH MOR8775;
24	ポリヌクレオチド VL MOR8775;
25	VH MOR9441;
26	ポリヌクレオチド VH MOR9441;
27	ポリヌクレオチド VL MOR9441;
28	VH MOR9464;
29	ポリヌクレオチド VH MOR9464;
30	ポリヌクレオチド VL MOR9464;
31	VH MOR9465;
32	ポリヌクレオチド VH MOR9465;
33	ポリヌクレオチド VL MOR9465;
34	VH MOR9466;
35	ポリヌクレオチド VH MOR9466;
36	ポリヌクレオチド VL MOR9466;
37	VH MOR10579;
38	ポリヌクレオチド VH MOR10579;
39	ポリヌクレオチド VL MOR10579;
40	VH MOR10222;
41	ポリヌクレオチド VH MOR10222;
42	ポリヌクレオチド VL MOR10222;
43	MOR9464_N30Kの重鎖

44	MOR9464_N30Kのポリヌクレオチド重鎖
45	MOR9464_N30K; MOR9464; MOR8775; MOR9441の軽鎖
46	MOR9464_N30Kのポリヌクレオチド軽鎖;
47	重鎖 MOR9464;
48	ポリヌクレオチド重鎖 MOR9464;
49	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR9464;
50	重鎖 MOR9441;
51	ポリヌクレオチド重鎖 MOR9441;
52	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR9441;
53	重鎖 MOR10222;
54	ポリヌクレオチド重鎖 MOR10222;
55	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR10222;
56	重鎖 MOR8775;
57	ポリヌクレオチド重鎖 MOR8775;
58	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR8775;
59	(Chothia) H-CDR1 MOR9464;
60	(Chothia) H-CDR2 MOR9464; MOR9464_N30K
61	(Chothia) H-CDR3 MOR9464; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I
62	(Chothia) L-CDR1 MOR9464; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I
63	(Chothia) L-CDR2 MOR9464; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I
64	(Chothia) L-CDR3 MOR9464; MOR9464_N30K; MOR10222_N30S_M54I
65	(Chothia) H-CDR1 MOR9464_N30K;
66	(Chothia) H-CDR1 MOR10222_N30S_M54I
67	(Chothia) H-CDR2 MOR10222_N30K_M54I;
68	(Chothia) H-CDR1 MOR13363;
69	(Chothia) H-CDR2 MOR13363;
70	(Chothia) H-CDR3 MOR13363;
71	(Chothia) L-CDR1 MOR13363;
72	(Chothia) L-CDR2 MOR13363;
73	(Chothia) L-CDR3 MOR13363;
74	MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502のH-CDR1;
75	MOR8776のH-CDR2;
76	MOR10501のH-CDR2
77	MOR1010502のH-CDR2;
78	MOR10497のH-CDR2;
79	MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502のH-CDR3;
80	MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502のL-CDR1;
81	MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502のL-CDR2;
82	MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502のL-CDR3;
83	VH MOR8776;
84	ポリヌクレオチドVH MOR8776;
85	VL MOR8776; MOR10497; MOR10501; MOR10502
86	ポリヌクレオチドVL MOR8776;
87	VH MOR10497;
88	ポリヌクレオチドVH MOR10497;
89	ポリヌクレオチドVL MOR10497;
90	VH MOR10501;
91	ポリヌクレオチドVH MOR10501;
92	ポリヌクレオチドVL MOR10501;
93	VH MOR10502;
94	ポリヌクレオチドVH MOR10502;
95	ポリヌクレオチドVL MOR10502;

96	MOR8776の重鎖;
97	MOR8776の重鎖ポリヌクレオチド;
98	MOR8776; MOR10497の軽鎖
99	MOR8776のポリヌクレオチド軽鎖;
100	重鎖 MOR10579;
101	ポリヌクレオチド重鎖 MOR10579;
102	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR10579;
103	重鎖 MOR10497;
104	ポリヌクレオチド重鎖 MOR10497;
105	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR10497;
106	MOR13363; MOR13361のH-CDR1
107	MOR13363のH-CDR2
108	MOR13363; MOR13361のH-CDR3
109	MOR13363; MOR13361のL-CDR1
110	MOR13363; MOR13361のL-CDR2
111	MOR13363のL-CDR3
112	MOR13363のVH
113	MOR13363のポリヌクレオチドVH
114	MOR13363のVL
115	MOR13363のポリヌクレオチドVL
116	MOR13363の重鎖
117	MOR13363のポリヌクレオチド重鎖
118	MOR13363の軽鎖
119	MOR13363のポリヌクレオチド軽鎖
120	H-CDR1 MOR13341; MOR13342; MOR13347
121	H-CDR2 MOR13341; MOR13342; MOR13347
122	H-CDR2 MOR13361
123	H-CDR3 MOR13341; MOR13342; MOR13347
124	L-CDR1 MOR13341; MOR13342; MOR13347
125	L-CDR2 MOR13341; MOR13342; MOR13347
126	L-CDR3 MOR13361
127	L-CDR3 MOR13341
128	L-CDR3 MOR13342
129	L-CDR3 MOR13347
130	VH MOR13341; MOR13342; MOR13347
131	ポリヌクレオチドVH MOR13341
132	VL MOR13341
133	ポリヌクレオチドVL MOR13341
134	重鎖 MOR13341; MOR13342; MOR13347
135	ポリヌクレオチド重鎖 MOR13341
136	軽鎖 MOR13341
137	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR13341
138	VH MOR13361
139	ポリヌクレオチドVH MOR13361
140	VL MOR13361
141	ポリヌクレオチドVL MOR13361
142	重鎖 MOR13361
143	ポリヌクレオチド重鎖 MOR13361
144	軽鎖 MOR13361
145	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR13361

146	ポリヌクレオチドVH MOR13342
147	VL MOR13342
148	ポリヌクレオチドVL MOR13342
149	ポリヌクレオチド重鎖 MOR13342
150	軽鎖 MOR13342
151	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR13342
152	ポリヌクレオチドVH MOR13347
153	VL MOR13347
154	ポリヌクレオチドVL MOR13347
155	ポリヌクレオチド重鎖 MOR13347
156	軽鎖 MOR13347
157	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR13347
158	MOR10222_N30S_M54Iの重鎖
159	MOR10222_N30S_M54Iのポリヌクレオチド重鎖
160	MOR10222_N30S_M54I; MOR10222; MOR10579の軽鎖
161	MOR10222_N30S_M54Iのポリヌクレオチド軽鎖
162	(Chothia) H-CDR1 MOR10497
163	(Chothia) H-CDR2 MOR10497
164	(Chothia) H-CDR3 MOR10497
165	(Chothia) L-CDR1 MOR10497
166	(Chothia) L-CDR2 MOR10497
167	(Chothia) L-CDR3 MOR10497
168	重鎖 MOR10501
169	ポリヌクレオチド重鎖 MOR10501
170	軽鎖 MOR10501
171	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR10501
172	重鎖 MOR10502
173	ポリヌクレオチド重鎖 MOR10502
174	軽鎖 MOR10502
175	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR10502
176	重鎖 MOR9465
177	ポリヌクレオチド重鎖 MOR9465
178	軽鎖 MOR9465
179	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR9465
180	重鎖 MOR9466
181	ポリヌクレオチド重鎖 MOR9466
182	軽鎖 MOR9466
183	ポリヌクレオチド軽鎖 MOR9466
184	(Chothia) H-CDR1 MOR8776
185	(Chothia) H-CDR2 MOR8776
186	(Chothia) H-CDR3 MOR8776
187	(Chothia) L-CDR1 MOR8776
188	(Chothia) L-CDR2 MOR8776
189	(Chothia) L-CDR3 MOR8776
190	(Chothia) H-CDR1 MOR10501
191	(Chothia) H-CDR2 MOR10501
192	(Chothia) H-CDR3 MOR10501
193	(Chothia) L-CDR1 MOR10501
194	(Chothia) L-CDR2 MOR10501
195	(Chothia) L-CDR3 MOR10501
196	H-CDR2 MOR10502
197	(Chothia) H-CDR1 MOR10502

198	(Chothia) H-CDR2 MOR10502
199	(Chothia) H-CDR3 MOR10502
200	(Chothia) L-CDR1 MOR10502
201	(Chothia) L-CDR2 MOR10502
202	(Chothia) L-CDR3 MOR10502
203	(Chothia) H-CDR1 MOR8775
204	(Chothia) H-CDR2 MOR8775
205	(Chothia) H-CDR3 MOR8775
206	(Chothia) L-CDR1 MOR8775
207	(Chothia) L-CDR2 MOR8775
208	(Chothia) L-CDR3 MOR8775
209	(Chothia) H-CDR1 MOR9441
210	(Chothia) H-CDR2 MOR9441
211	(Chothia) H-CDR3 MOR9441
212	(Chothia) L-CDR1 MOR9441
213	(Chothia) L-CDR2 MOR9441
214	(Chothia) L-CDR3 MOR9441
215	(Chothia) H-CDR1 MOR9465
216	(Chothia) H-CDR2 MOR9465
217	(Chothia) H-CDR3 MOR9465
218	(Chothia) L-CDR1 MOR9465
219	(Chothia) L-CDR2 MOR9465
220	(Chothia) L-CDR3 MOR9465
221	(Chothia) H-CDR1 MOR9466
222	(Chothia) H-CDR2 MOR9466
223	(Chothia) H-CDR3 MOR9466
224	(Chothia) L-CDR1 MOR9466
225	(Chothia) L-CDR2 MOR9466
226	(Chothia) L-CDR3 MOR9466
227	(Chothia) H-CDR1 MOR10579
228	(Chothia) H-CDR2 MOR10579
229	(Chothia) H-CDR3 MOR10579
230	(Chothia) L-CDR1 MOR10579
231	(Chothia) L-CDR2 MOR10579
232	(Chothia) L-CDR3 MOR10579
233	(Chothia) H-CDR1 MOR10222
234	(Chothia) H-CDR2 MOR10222
235	(Chothia) H-CDR3 MOR10222
236	(Chothia) L-CDR1 MOR10222
237	(Chothia) L-CDR2 MOR10222
238	(Chothia) L-CDR3 MOR10222
239	H-CDR2 MOR10222_N30S_M54I
240	(Chothia) H-CDR1 MOR13341
241	(Chothia) H-CDR2 MOR13341
242	(Chothia) H-CDR3 MOR13341
243	(Chothia) L-CDR1 MOR13341
244	(Chothia) L-CDR2 MOR13341
245	(Chothia) L-CDR3 MOR13341
246	(Chothia) H-CDR1 MOR13342
247	(Chothia) H-CDR2 MOR13342
248	(Chothia) H-CDR3 MOR13342
249	(Chothia) L-CDR1 MOR13342
250	(Chothia) L-CDR2 MOR13342
251	(Chothia) L-CDR3 MOR13342

252	(Chothia) H-CDR1 MOR13347
253	(Chothia) H-CDR2 MOR13347
254	(Chothia) H-CDR3 MOR13347
255	(Chothia) L-CDR1 MOR13347
256	(Chothia) L-CDR2 MOR13347
257	(Chothia) L-CDR3 MOR13347
258	(Chothia) H-CDR1 MOR13361
259	(Chothia) H-CDR2 MOR13361
260	(Chothia) H-CDR3 MOR13361
261	(Chothia) L-CDR1 MOR13361
262	(Chothia) L-CDR2 MOR13361
263	(Chothia) L-CDR3 MOR13361

【０４９０】

配列表

配列番号:1

MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPR
TIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYF
LACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED

配列番号:2

MAAEPAEDNCINFVAMKPIDSTLYFIAEDDENLESDYFGKLESKLSIIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPR
TIFIINMYKDSQPRGMAVAISVKCEKISTLSCENRIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYF
LACEKERDLYKLILKKKDELGDRSIMFTVQNED

配列番号:3

SYAIS

配列番号:4

GIIPIYGTANYAQKFQG

配列番号:5

AAYHPLVFDN

配列番号:6

SGSSSNIGNHYVN

配列番号:7

RNNHRPS

配列番号:8

QSWDYSGFSTV

配列番号:9

NIIPMTGQTYYAQKFQG

配列番号:10

WINPFYIGETFYAQKFQG

配列番号:11

NIIPHYGFAYYAQKFQG

配列番号:12
NIIPYSGFAYYAQKFQG

配列番号:13
NIIPITGQTYYAQKFQG

配列番号:14
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFKSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPMTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:15
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGG
CACCTTCAAGTCCTACGCTATTAGCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAATATTATCCCTA
TGACCGGTCAGACCTACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGCCGCCTATCACCCCCTGGTGTTCGA
TAACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

配列番号:16
DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ
SEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVL

配列番号:17
GATATCGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGTCAGCGGCGCTCCCGGTCAGAGAGTGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTC
TAATATCGGTAATCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAGAAACAATC
ACCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAGTCAGGCACTAGCGCTAGTCTGGCTATCACCGGACTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCAGTCCTGGGACTATAGCGGCTTTAGCACCGTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCT
GACCGTGCTG

配列番号:18
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPITGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:19
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGG
CACCTTCTCTAGCTACGCTATTAGCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAATATTATCCCTA
TCACCGGTCAGACCTACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGCCGCCTATCACCCCCTGGTGTTCGA
TAACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

配列番号:20
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQ
SEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVL

配列番号:21
CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGTGGCACCCCTGGTCAGAGAGTGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTC
TAATATCGGTAATCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAGAAACAATC
ACCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAGTCAGGGACTAGCGCTAGTCTGGCTATTAGCGGCCTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCAGTCCTGGGACTATAGCGGCTTTAGCACCGTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCT

GACCGTGCTG

配列番号:22
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIYGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:23
CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGG
CACTTTTAATTCTTATGCTATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATTCCGA
TTTATGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT
ATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGTTTTTGA
TAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

配列番号:24
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGAATTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATAATC
ATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTT
AACCGTCCTA

配列番号:25
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINPFYIGETFYAQKFQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:26
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGG
CACCTTCAACTCCTACGCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCTT
TCTACATCGGCGAGACATTCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCC
TACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGTGTT
CGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC

配列番号:27
GATATCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGGCGCCCCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTC
CAATATCGGCAACCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAACC
ACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCTGCCTCCCTGGCCATCACCGGCCTGCAG
TCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCAACCGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCT
GACCGTGCTG

配列番号:28
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPMTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:29
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGG
CACCTTCAACTCCTACGCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCCCTA
TGACCGGCCAGACCTACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTAC
ATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGTGTTCGA
CAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC

配列番号:30

GACATCGTGCTGACACAGCCTCCCTCTGTGTCTGGCGCCCCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTC
CAATATCGGCAACCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAACC
ACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCTGCCTCCCTGGCCATCACCGGCCTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCT
GACCGTGCTG

配列番号:31
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPHYGFAYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:32
GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGG
CACTTTTAATTCTTATGCTATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATTATTCCTC
ATTATGGTTTTGCTTATTATGCTCAGAAGTTTCAGGGTCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT
ATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGTTTTTGA
TAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

配列番号:33
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGAATTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATAATC
ATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTT
AACCGTCCTA

配列番号:34
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPYSGFAYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:35
GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGG
CACTTTTAATTCTTATGCTATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATTATTCCTT
ATTCTGGTTTTGCTTATTATGCTCAGAAGTTTCAGGGTCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT
ATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGTTTTTGA
TAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

配列番号:36
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGAATTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATAATC
ATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTT
AACCGTCCTA

配列番号:37
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINPFYIGETFYAQKFQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:38
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGG
CACCTTCAACTCCTACGCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCTT
TCTACATCGGCGAGACATTCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCC

TACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGTGTT
CGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC

配列番号:39
CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCCTCTGGCACCCCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTC
CAATATCGGCAACCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAACC
ACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCCGCCTCCCTGGCCATCTCTGGCCTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCT
GACCGTGCTG

配列番号:40
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPMTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSS

配列番号:41
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGG
CACCTTCAACTCCTACGCCATCTCTTGGGTGCGCCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCCCTA
TGACCGGCCAGACCTACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTAC
ATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGTGTTCGA
CAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCC

配列番号:42
CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCCTCTGGCACCCCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTC
CAATATCGGCAACCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAACC
ACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCCGCCTCCCTGGCCATCTCTGGCCTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCT
GACCGTGCTG

配列番号:43
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFKSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPMTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:44
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGG
CACCTTCAAGTCCTACGCTATTAGCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAATATTATCCCTA
TGACCGGTCAGACCTACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGCCGCCTATCACCCCCTGGTGTTCGA
TAACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCA
GCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGG
AACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGT
GGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGG
ACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCT
TCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA
CGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTC
GGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAG
TACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGA

ACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCT
TCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG
CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:45
DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ
SEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号:46
GATATCGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGTCAGCGGCGCTCCCGGTCAGAGAGTGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTC
TAATATCGGTAATCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAGAAACAATC
ACCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAGTCAGGCACTAGCGCTAGTCTGGCTATCACCGGACTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCAGTCCTGGGACTATAGCGGCTTTAGCACCGTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCT
GACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGG
CCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAG
GCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGA
GCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCG
AGTGCAGC

配列番号:47
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPMTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:48
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGG
CACCTTCAACTCCTACGCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCCCTA
TGACCGGCCAGACCTACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTAC
ATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGTGTTCGA
CAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCA
GCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGG
AACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGT
GGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGG
ACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCT
TCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA
CGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTC
GGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAG
TACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGA
ACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCT
TCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG
CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:49
GACATCGTGCTGACACAGCCTCCCTCTGTGTCTGGCGCCCCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTC

CAATATCGGCAACCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAACC
ACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCTGCCTCCCTGGCCATCACCGGCCTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCT
GACCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGG
CCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAG
GCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGA
GCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCG
AGTGCAGC

配列番号:50

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINPFYIGETFYAQKFQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:51

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGG
CACCTTCAACTCCTACGCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCTT
TCTACATCGGCGAGACATTCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCC
TACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGTGTT
CGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTT
CCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCC
TGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTC
CGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGG
TGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGC
CCTTCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT
GGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC
CTCGGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAA
GAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAG
GGAACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGG
GCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC
CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:52

GATATCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGGCGCCCCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTC
CAATATCGGCAACCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAACC
ACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCTGCCTCCCTGGCCATCACCGGCCTGCAG
TCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCAACCGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCT
GACCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGG
CCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAG
GCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGA
GCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCG
AGTGCAGC

配列番号:53

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPMTGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:54

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGG
CACCTTCAACTCCTACGCCATCTCTTGGGTGCGCCAGGCTCCTGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCCCTA
TGACCGGCCAGACCTACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTAC
ATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGTGTTCGA
CAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCA
GCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGG
AACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGT
GGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGG
ACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCT
TCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA
CGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTC
GGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAG
TACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGA
ACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCT
TCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG
CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:55

CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCCTCTGGCACCCCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTC
CAATATCGGCAACCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAACC
ACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCCGCCTCCCTGGCCATCTCTGGCCTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCT
GACCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGG
CCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAG
GCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGA
GCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCG
AGTGCAGC

配列番号:56

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIYGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:57

CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGG
CACTTTTAATTCTTATGCTATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATTCCGA
TTTATGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT
ATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGTTTTTGA
TAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG

AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

配列番号:58
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGAATTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATAATC
ATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTT
AACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGG
CCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAG
GCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGA
GCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAG
AATGTTCA

配列番号:59
GGTFNSY

配列番号:60
IPMTGQ

配列番号:61
AAYHPLVFDN

配列番号:62
SSSNIGNHY

配列番号:63
RNN

配列番号:64
WDYSGFST

配列番号:65
GGTFKSY

配列番号:66
GGTFSSY

配列番号:67
IPITGQ

配列番号:68
GFTFSSY

配列番号:69
SGEGSN

配列番号:70
VMIGYGFDY

配列番号:71
SQSIFNY

配列番号:72
DSS

配列番号:73
YSGFLF

配列番号:74
TGSYYWN

配列番号:75
EINHMGITYYNPSLKG

配列番号:76
EIWHSGPTFYNPSLKS

配列番号:77
EIHGHGFTFYNPSLKS

配列番号:78
EIQSPGYTFYNPSLKS

配列番号:79
TTRYWMSHILAYGMDY

配列番号:80
SGSSSNIGNHYVS

配列番号:81
ANTKRPS

配列番号:82
SSYDGSQSIV

配列番号:83
QVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEINHMGITYYNPSLKGRVTISVDTSKNQF
SLKLSSVTAEDTAVYYCARTTRYWMSHILAYGMDYWGQGTLVTVSS

配列番号:84

CAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGG
TAGCATTTCTACTGGTTCTTATTATTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAGATCA
ATCATATGGGCATTACCTATTATAATCCGAGCCTGAAAGGCCGGGTGACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTT
AGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATGTCTCA
TATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

配列番号:85
DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVSWYQQLPGTAPKLLIYANTKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ
SEDEADYYCSSYDGSQSIVFGGGTKLTVL

配列番号:86
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATACTA
AGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC
CGTCCTA

配列番号:87
EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIQSPGYTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQF
SLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILAYGMDYWGQGTLVTVSS

配列番号:88
GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGG
TAGCATTTCTACTGGTTCTTATTATTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAGATTC
AGTCTCCTGGTTATACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTT
AGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATGTCTCA
TATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

配列番号:89
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATACTA
AGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC
CGTCCTA

配列番号:90
EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIWHSGPTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQF
SLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILAYGMDYWGQGTLVTVSS

配列番号:91
GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGG
TAGCATTTCTACTGGTTCTTATTATTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAGATTT
GGCATTCTGGTCCTACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTT
AGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATGTCTCA
TATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

配列番号:92
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATACTA
AGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA

AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC
CGTCCTA

配列番号:93
EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIHGHGFTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQF
SLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILAYGMDYWGQGTLVTVSS

配列番号:94
GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGG
TAGCATTTCTACTGGTTCTTATTATTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAGATTC
ATGGTCATGGTTTTACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTT
AGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATGTCTCA
TATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

配列番号:95
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATACTA
AGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC
CGTCCTA

配列番号:96
QVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEINHMGITYYNPSLKGRVTISVDTSKNQF
SLKLSSVTAEDTAVYYCARTTRYWMSHILAYGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:97
CAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGG
TAGCATTTCTACTGGTTCTTATTATTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAGATCA
ATCATATGGGCATTACCTATTATAATCCGAGCCTGAAAGGCCGGGTGACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTT
AGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATGTCTCA
TATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC
GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG
ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC
TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC
AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTAAA

配列番号:98

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVSWYQQLPGTAPKLLIYANTKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ
SEDEADYYCSSYDGSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号:99
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATACTA
AGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC
CGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCA
CACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG
GGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCA
GTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAAT
GTTCA

配列番号:100
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGWINPFYIGETFYAQKFQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:101
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGCTCCTCCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGG
CACCTTCAACTCCTACGCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCTT
TCTACATCGGCGAGACATTCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCC
TACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCCGCCTACCACCCTCTGGTGTT
CGACAACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTT
CCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCC
TGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTC
CGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGG
TGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGC
CCTTCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT
GGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC
CTCGGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAA
GAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAG
GGAACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGG
GCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC
CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:102
CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCCTCTGGCACCCCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCTGGCTCCTCCTC
CAATATCGGCAACCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGAACAACC
ACCGGCCTTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCCGCCTCCCTGGCCATCTCTGGCCTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGTCCTGGGACTACTCCGGCTTCTCCACCGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCT
GACCGTGCTGGGACAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGG
CCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAG
GCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGA

GCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCG
AGTGCAGC

配列番号:103
EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIQSPGYTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQF
SLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILAYGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:104
GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGG
TAGCATTTCTACTGGTTCTTATTATTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAGATTC
AGTCTCCTGGTTATACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTT
AGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATGTCTCA
TATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC
GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG
ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC
TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC
AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTAAA

配列番号:105
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATACTA
AGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC
CGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCA
CACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG
GGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCA
GTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAAT
GTTCA

配列番号:106
SYAIH

配列番号:107
VISGEGSNTYYADSVKG

配列番号:108
VMIGYGFDY

配列番号:109
RASQSIFNYLN

配列番号:110
DSSTLQS

配列番号:111
LQYSGFLFT

配列番号:112
QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVSVISGEGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARVMIGYGFDYWGQGTLVTVSS

配列番号:113
CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTT
CACCTTCTCTAGCTACGCTATTCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGTAAAGGCCTGGAGTGGGTGTCAGTGATTAGCGGCG
AGGGCTCTAACACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTATCTCTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGATGATCGGCTACGGCTTCGACTA
CTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

配列番号:114
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDSSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCLQYSGFLFTFGQGTKVEIK

配列番号:115
GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCA
GTCTATCTTTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACTCTAGCACCC
TGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCTACCTACTACTGCCTGCAGTATAGCGGCTTCCTGTTCACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAGATTAA
G

配列番号:116
QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVSVISGEGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARVMIGYGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:117
CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTT
CACCTTCTCTAGCTACGCTATTCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGTAAAGGCCTGGAGTGGGTGTCAGTGATTAGCGGCG
AGGGCTCTAACACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTATCTCTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGATGATCGGCTACGGCTTCGACTA
CTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCA
AGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAAC
TCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGT
CACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACA
AGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCT

GTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGT
GTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGG
AGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC
AAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACC
CCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCT
ACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTC
CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:118
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDSSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCLQYSGFLFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号:119
GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCA
GTCTATCTTTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACTCTAGCACCC
TGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCTACCTACTACTGCCTGCAGTATAGCGGCTTCCTGTTCACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAGATTAA
GCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT
GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG
GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA
GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT
GC

配列番号:120
TFSIS

配列番号:121
GIIPIFGTANYAQKFQG

配列番号:122
TIQSSGENKFYADSVKG

配列番号:123
GGYGGYYYFDY

配列番号:124
RASQSISNRLN

配列番号:125
KGSTLQS

配列番号:126
HQYSGLLFT

配列番号:127
QQHKVWLTT

配列番号:128

QQHYVWSTT

配列番号:129
QQHYQWLTT

配列番号:130
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTFSISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARGGYGGYYYFDYWGQGTLVTVSS

配列番号:131
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGG
CACCTTCAGCACCTTCTCTATTAGCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGAATTATCCCTA
TCTTCGGCACCGCTAACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGGGGCGGCTACGGCGGCTATTACTACTT
CGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

配列番号:132
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQHKVWLTTFGQGTKVEIK

配列番号:133
GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCA
GTCTATCTCTAATAGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGGGCTCTACCC
TGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGCACAAAGTGTGGCTGACTACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAGATTAA
G

配列番号:134
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTFSISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARGGYGGYYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:135
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGG
CACCTTCAGCACCTTCTCTATTAGCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGAATTATCCCTA
TCTTCGGCACCGCTAACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGGGGCGGCTACGGCGGCTATTACTACTT
CGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTT
CCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCC
TGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTC
CGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGG
TGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGC
CCTTCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT
GGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC
CTCGGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAA
GAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAG
GGAACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGG

GCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC
CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:136
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQHKVWLTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号:137
GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCA
GTCTATCTCTAATAGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGGGCTCTACCC
TGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGCACAAAGTGTGGCTGACTACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAGATTAA
GCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT
GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG
GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA
GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT
GC

配列番号:138
QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVSTIQSSGENKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARVMIGYGFDYWGQGTLVTVSS

配列番号:139
CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTT
CACCTTCTCTAGCTACGCTATTCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGTAAAGGCCTGGAGTGGGTCAGCACTATTCAGTCTA
GCGGCGAGAACAAGTTCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTATCTCTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGATGATCGGCTACGGCTTCGACTA
CTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

配列番号:140
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDSSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCHQYSGLLFTFGQGTKVEIK

配列番号:141
GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCA
GTCTATCTTTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACTCTAGCACCC
TGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCTACCTACTACTGTCACCAGTATAGCGGCCTGCTGTTCACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAGATTAA
G

配列番号:142
QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVSTIQSSGENKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARVMIGYGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:143
CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTT
CACCTTCTCTAGCTACGCTATTCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGTAAAGGCCTGGAGTGGGTCAGCACTATTCAGTCTA
GCGGCGAGAACAAGTTCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTATCTCTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGATGATCGGCTACGGCTTCGACTA
CTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCA
AGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAAC
TCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGT
CACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACA
AGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCT
GTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGT
GTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGG
AGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC
AAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACC
CCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCT
ACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTC
CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:144
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDSSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCHQYSGLLFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号:145
GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCA
GTCTATCTTTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACTCTAGCACCC
TGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCTACCTACTACTGTCACCAGTATAGCGGCCTGCTGTTCACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAGATTAA
GCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT
GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG
GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA
GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT
GC

配列番号:146
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGG
CACCTTCAGCACCTTCTCTATTAGCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGAATTATCCCTA
TCTTCGGCACCGCTAACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGGGGCGGCTACGGCGGCTATTACTACTT
CGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC

配列番号:147
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQHYVWSTTFGQGTKVEIK

配列番号:148
GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCA
GTCTATCTCTAATAGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGGGCTCTACCC
TGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC

GAGGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGCACTACGTGTGGTCTACTACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAGATTAA
G

配列番号:149
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGG
CACCTTCAGCACCTTCTCTATTAGCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGAATTATCCCTA
TCTTCGGCACCGCTAACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGGGGCGGCTACGGCGGCTATTACTACTT
CGACTACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTT
CCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCC
TGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTC
CGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGG
TGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGC
CCTTCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT
GGACGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC
CTCGGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAA
GAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAG
GGAACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGG
GCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC
CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:150
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQHYVWSTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号:151
GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCCTCTCA
GTCTATCTCTAATAGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGGGCTCTACCC
TGCAGTCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC
GAGGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGCACTACGTGTGGTCTACTACCTTCGGTCAGGGCACTAAGGTCGAGATTAA
GCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT
GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG
GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA
GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT
GC

配列番号:152
CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGG
GACGTTTTCTACTTTCTCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCCGA
TCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACGGTGGTTACTACTACTT
CGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA

配列番号:153
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQHYQWLTTFGQGTKVEIK

配列番号:154

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCA
GTCTATTTCTAACCGTCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACAAAGGTTCTACTC
TGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCG
GAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGCATTACCAGTGGCTGACTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAA
A

配列番号:155

CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAGCATCCGGAGG
GACGTTTTCTACTTTCTCTATCTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATCCCGA
TCTTCGGCACTGCGAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGGTTACGGTGGTTACTACTACTT
CGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT
CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

配列番号:156

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYKGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQHYQWLTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号:157

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCA
GTCTATTTCTAACCGTCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACAAAGGTTCTACTC
TGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCG
GAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGCATTACCAGTGGCTGACTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAA
ACGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT
GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG
GAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA
GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGT
GT

配列番号:158

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPITGQTYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:159

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCGG
CACCTTCTCTAGCTACGCTATTAGCTGGGTCAGACAGGCCCCAGGTCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAATATTATCCCTA
TCACCGGTCAGACCTACTACGCTCAGAAATTTCAGGGTAGAGTGACTATCACCGCCGACGAGTCTACTAGCACCGCCTAT
ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGCCGCCTATCACCCCCTGGTGTTCGA
TAACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCA
GCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGG
AACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGT
GGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGG
ACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCT
TCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA
CGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTC
GGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAG
TACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGA
ACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCT
TCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG
CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG

配列番号:160
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQ
SEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号:161
CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGTGGCACCCCTGGTCAGAGAGTGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTC
TAATATCGGTAATCACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTATAGAAACAATC
ACCGGCCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAGTCAGGGACTAGCGCTAGTCTGGCTATTAGCGGCCTGCAG
TCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCAGTCCTGGGACTATAGCGGCTTTAGCACCGTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCT
GACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGG
CCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAG
GCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGA
GCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCG
AGTGCAGC

配列番号:162
GGSISTGSY

配列番号:163
QSPGY

配列番号:164
TTRYWMSHILAYGMDY

配列番号:165
SSSNIGNHY

配列番号:166
ANT

配列番号:167

YDGSQSI

配列番号:168
EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIWHSGPTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQF
SLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILAYGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:169
GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGG
TAGCATTTCTACTGGTTCTTATTATTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAGATTT
GGCATTCTGGTCCTACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTT
AGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATGTCTCA
TATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC
GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG
ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC
TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC
AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTAAA

配列番号:170
DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVSWYQQLPGTAPKLLIYANTKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ
SEDEADYYCSSYDGSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号:171
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATACTA
AGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC
CGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCA
CACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG
GGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCA
GTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAAT
GTTCA

配列番号:172
EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISTGSYYWNWIRQAPGKGLEWIGEIHGHGFTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQF
SLKLSSVTAADTAVYYCARTTRYWMSHILAYGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA

PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:173

GAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTTTCCGGAGG
TAGCATTTCTACTGGTTCTTATTATTGGAATTGGATTCGCCAGGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATTGGCGAGATTC
ATGGTCATGGTTTTACTTTTTATAATCCTTCTCTTAAGTCTCGGGTGACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTT
AGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGCGGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACTACTCGTTATTGGATGTCTCA
TATTCTTGCTTATGGTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC
GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG
ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC
TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC
AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTAAA

配列番号:174

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVSWYQQLPGTAPKLLIYANTKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ
SEDEADYYCSSYDGSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号:175

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATGCTAATACTA
AGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATGGTTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAAC
CGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCA
CACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG
GGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCA
GTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAAT
GTTCA

配列番号:176

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPHYGFAYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:177

GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGG

CACTTTTAATTCTTATGCTATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATTATTCCTC
ATTATGGTTTTGCTTATTATGCTCAGAAGTTTCAGGGTCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT
ATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGTTTTTGA
TAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

配列番号:178
DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ
SEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号:179
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGAATTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATAATC
ATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTT
AACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGG
CCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAG
GCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGA
GCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAG
AATGTTCA

配列番号:180
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPYSGFAYYAQKFQGRVTITADESTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCARAAYHPLVFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号:181
GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGG
CACTTTTAATTCTTATGCTATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATTATTCCTT
ATTCTGGTTTTGCTTATTATGCTCAGAAGTTTCAGGGTCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTAT
ATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGCTGCTTATCATCCTCTTGTTTTTGA
TAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT
CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG

ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

配列番号:182
DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNHYVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ
SEDEADYYCQSWDYSGFSTVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号:183
GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGCAGCAG
CAACATTGGTAATCATTATGTGAATTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATAATC
ATCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAA
AGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGGATTATTCTGGTTTTTCTACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTT
AACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGG
CCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAG
GCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGA
GCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAG
AATGTTCA

配列番号:184
GGSISTGSY

配列番号:185
NHMGI

配列番号:186
TTRYWMSHILAYGMDY

配列番号:187
SSSNIGNHY

配列番号:188
ANT

配列番号:189
YDGSQSI

配列番号:190
GGSISTGSY

配列番号:191
WHSGP

配列番号:192
TTRYWMSHILAYGMDY

配列番号:193
SSSNIGNHY

配列番号:194
ANT

配列番号:195
YDGSQSI

配列番号:196
EIHGHGFTFYNPSLKS

配列番号:197
GGSISTGSY

配列番号:198
HGHGF

配列番号:199
TTRYWMSHILAYGMDY

配列番号:200
SSSNIGNHY

配列番号:201
ANT

配列番号:202
YDGSQSI

配列番号:203
GGTFNSY

配列番号:204
IPIYGT

配列番号:205
AAYHPLVFDN

配列番号:206
SSSNIGNHY

配列番号:207
RNN

配列番号:208
WDYSGFST

配列番号:209
GGTFNSY

配列番号:210
NPFYIGE

配列番号:211
AAYHPLVFDN

配列番号:212
SSSNIGNHY

配列番号:213
RNN

配列番号:214
WDYSGFST

配列番号:215
GGTFNSY

配列番号:216
IPHYGF

配列番号:217
AAYHPLVFDN

配列番号:218
SSSNIGNHY

配列番号:219
RNN

配列番号:220
WDYSGFST

配列番号:221
GGTFNSY

配列番号:222
IPYSGF

配列番号:223
AAYHPLVFDN

配列番号:224
SSSNIGNHY

配列番号:225

RNN

配列番号:226
WDYSGFST

配列番号:227
GGTFNSY

配列番号:228
NPFYIGE

配列番号:229
AAYHPLVFDN

配列番号:230
SSSNIGNHY

配列番号:231
RNN

配列番号:232
WDYSGFST

配列番号:233
GGTFNSY

配列番号:234
IPMTGQ

配列番号:235
AAYHPLVFDN

配列番号:236
SSSNIGNHY

配列番号:237
RNN

配列番号:238
WDYSGFST

配列番号:239
NIIPITGQTYYAQKFQG

配列番号:240
GGTFSTF

配列番号:241
IPIFGT

配列番号:242
GGYGGYYYFDY

配列番号:243
SQSISNR

配列番号:244
KGS

配列番号:245
HKVWLT

配列番号:246
GGTFSTF

配列番号:247
IPIFGT

配列番号:248
GGYGGYYYFDY

配列番号:249
SQSISNR

配列番号:250
KGS

配列番号:251
HYVWST

配列番号:252
GGTFSTF

配列番号:253
IPIFGT

配列番号:254
GGYGGYYYFDY

配列番号:255
SQSISNR

配列番号:256
KGS

配列番号:257
HYQWLT

配列番号:258
GFTFSSY

配列番号:259
QSSGEN

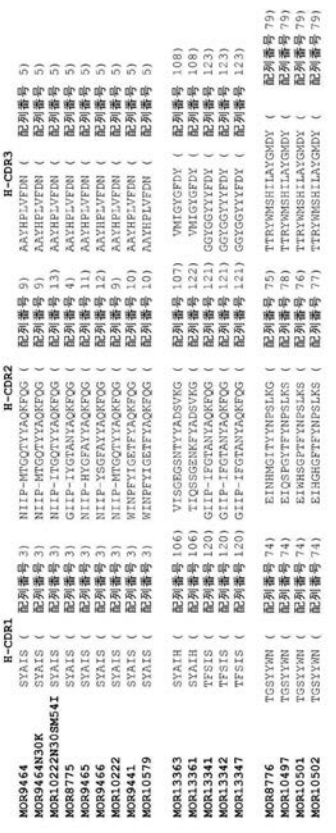
配列番号:260
VMIGYGFDY

配列番号:261
SQSIFNY

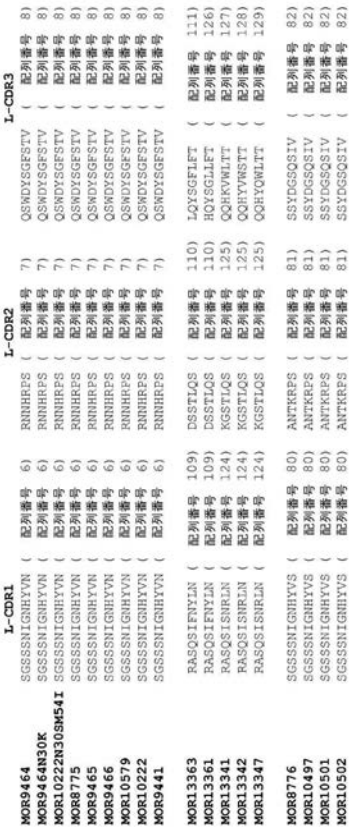
配列番号:262
DSS

配列番号:263
YSGLLF

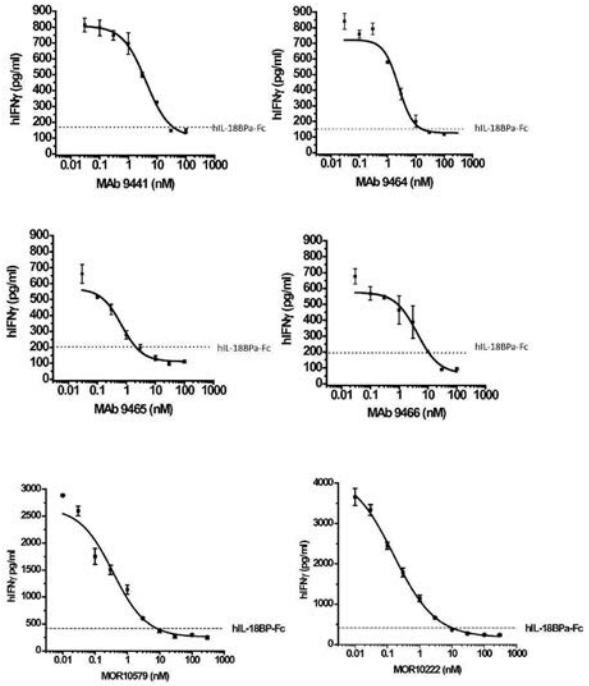
【図１】



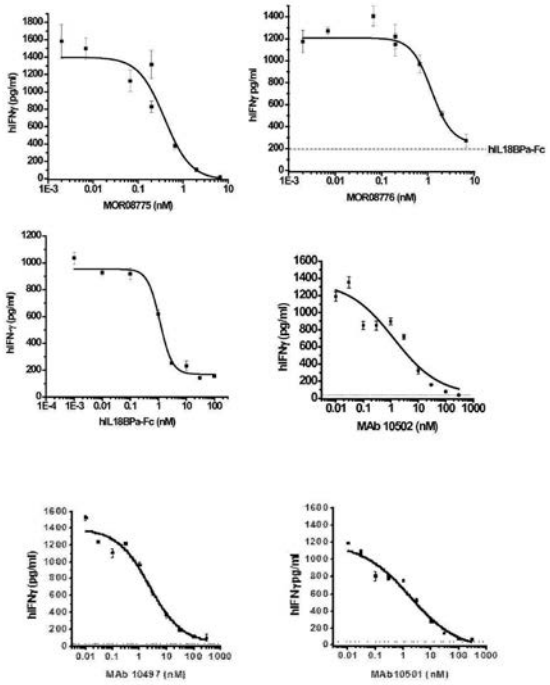
【図２】



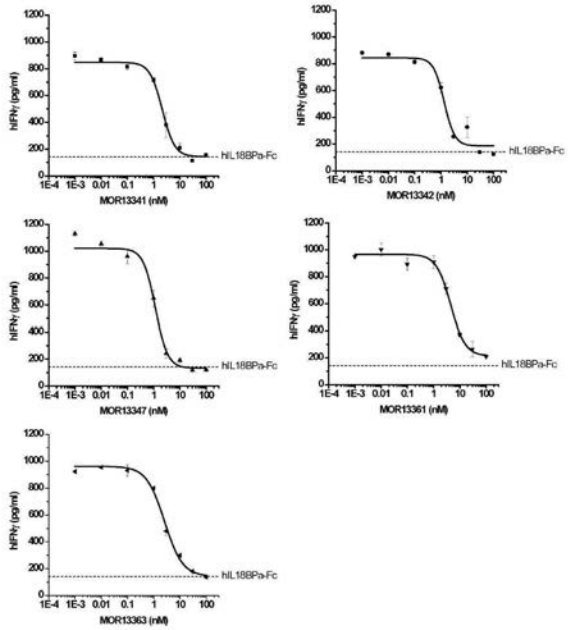
【図３Ａ】



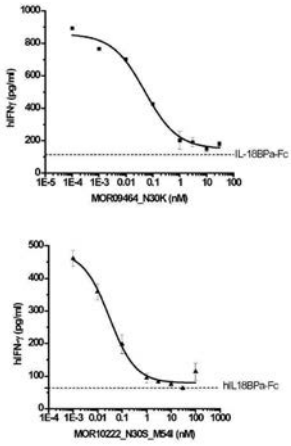
【図３Ｂ】



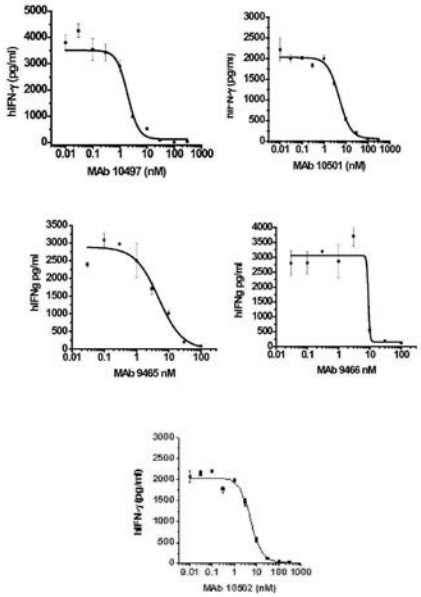
【図３Ｃ】



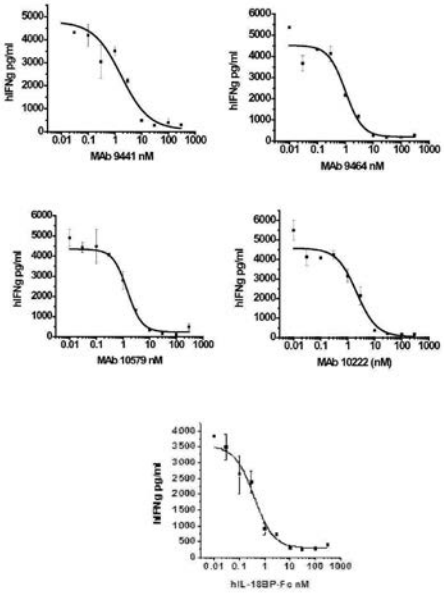
【図３Ｄ】



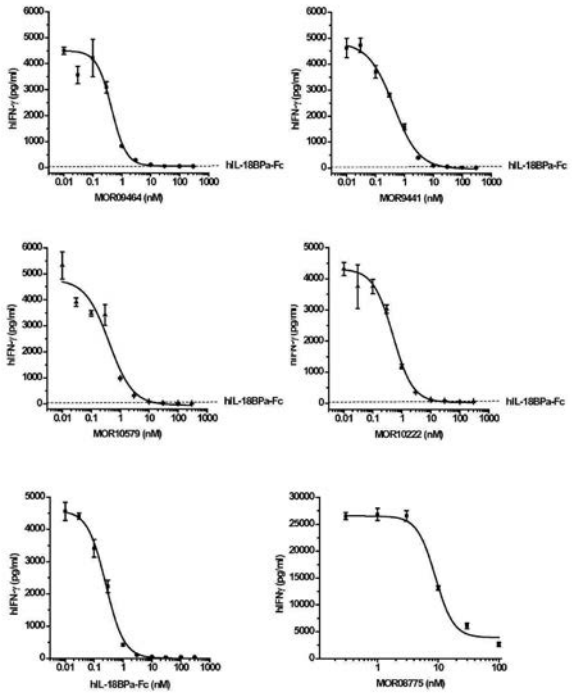
【図４Ａ】



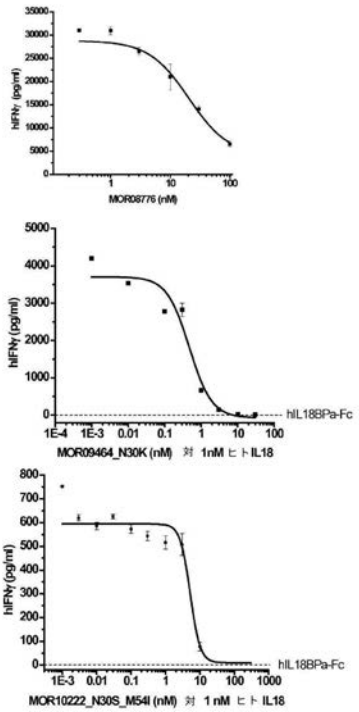
【図４Ｂ】



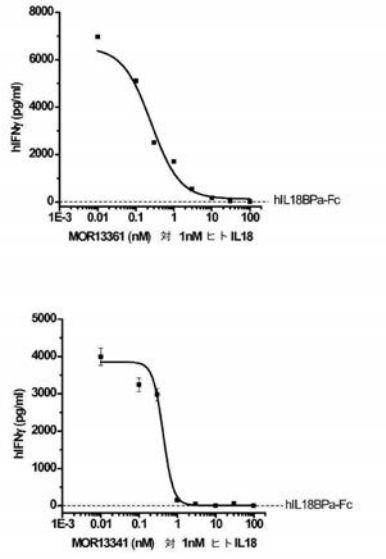
【図５Ａ】



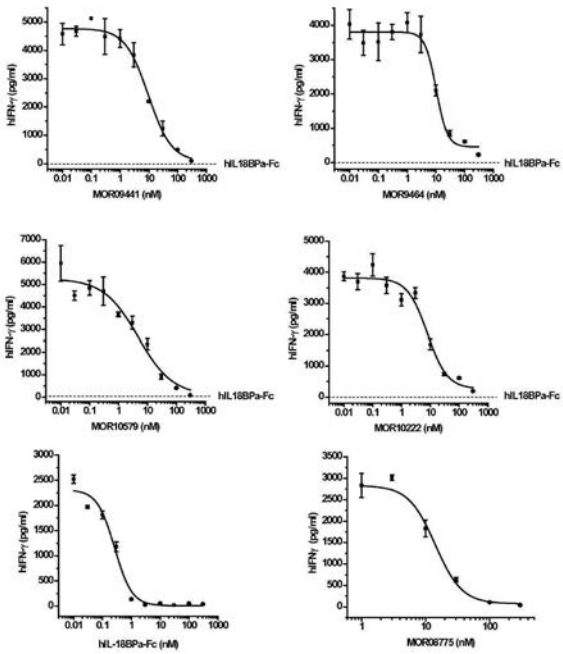
【図５Ｂ】



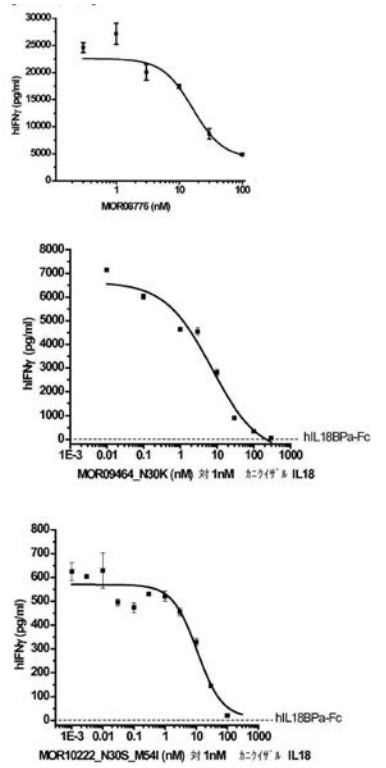
【図５Ｃ】



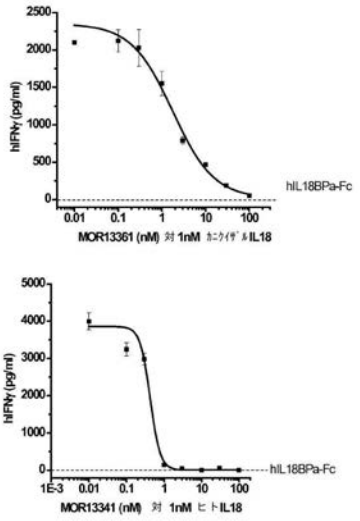
【図６Ａ】



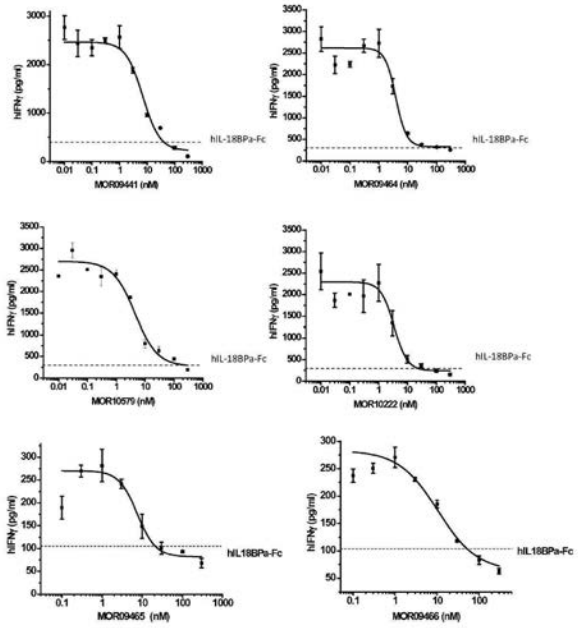
【図６Ｂ】



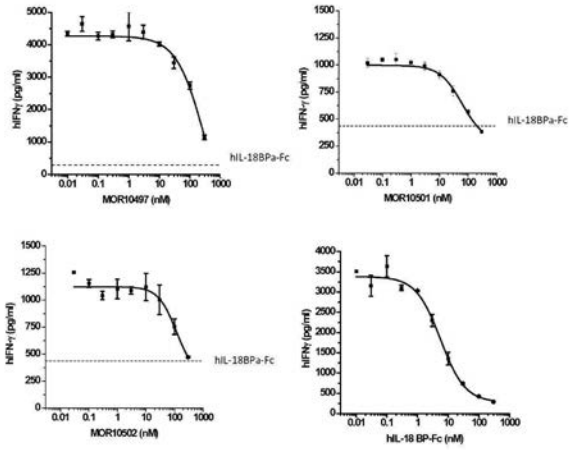
【図６Ｃ】



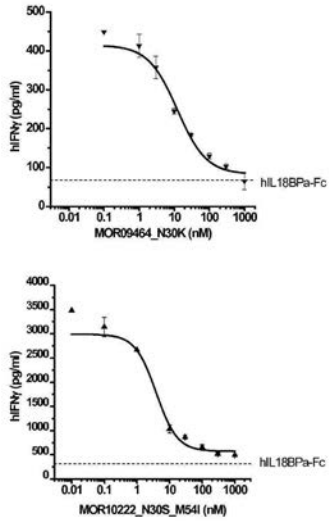
【図７Ａ】



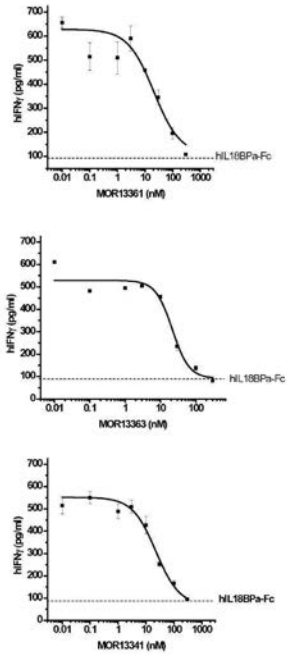
【図７Ｂ】



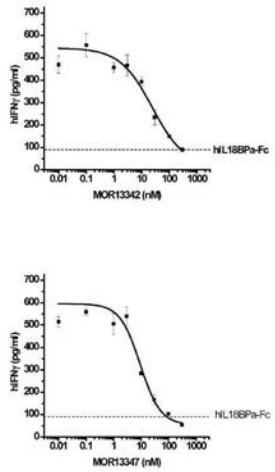
【図７Ｃ】



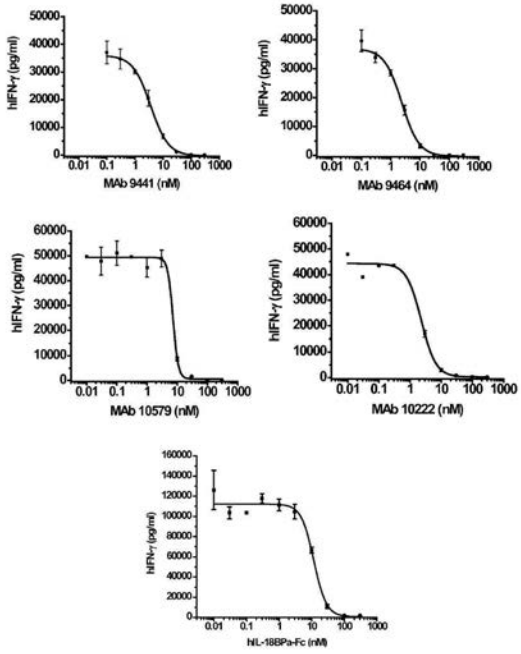
【図７Ｄ】



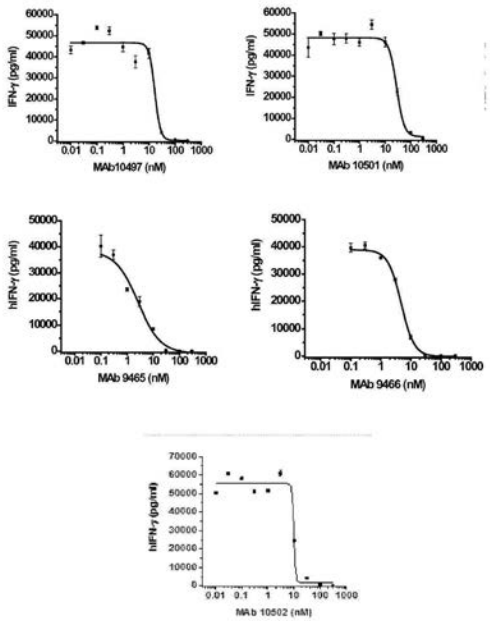
【図７Ｅ】



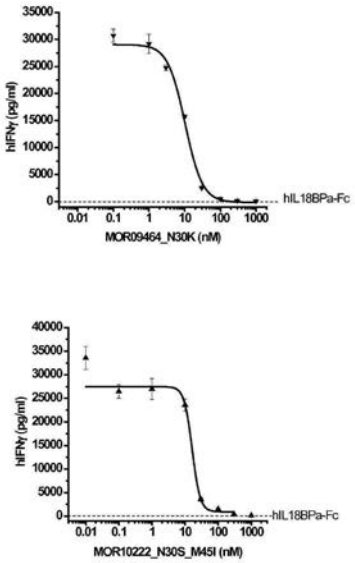
【図８Ａ】



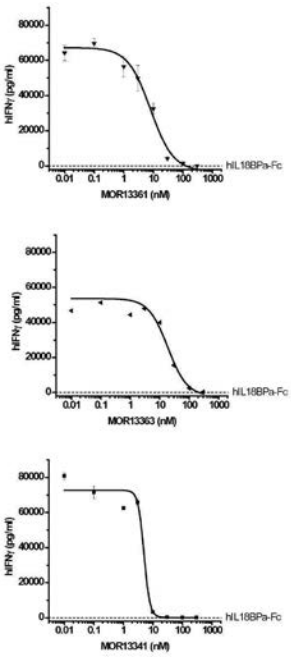
【図８Ｂ】



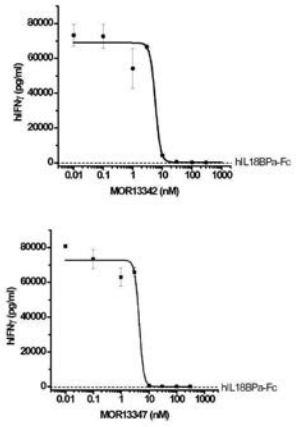
【図８Ｃ】



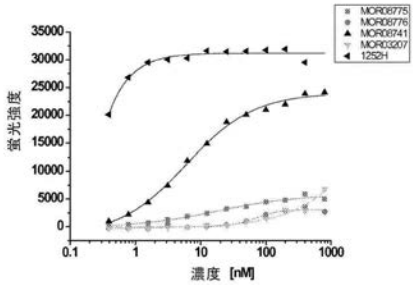
【図８Ｄ】



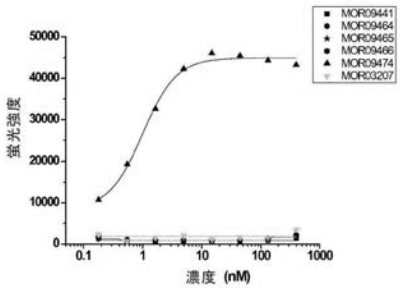
【図８Ｅ】



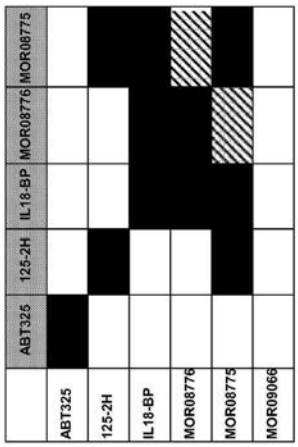
【図９Ａ】



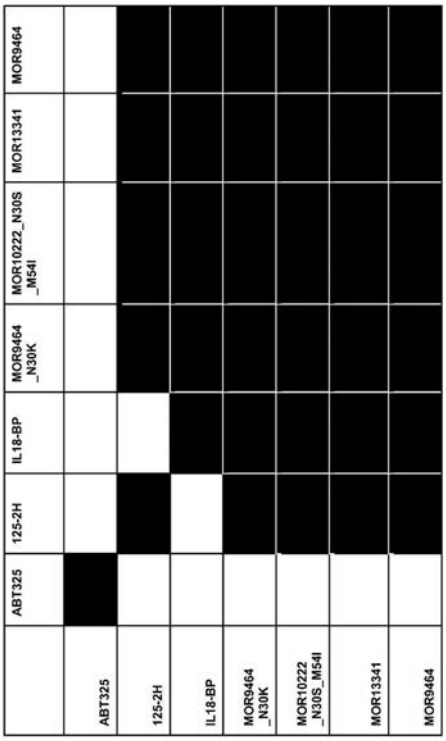
【図９Ｂ】



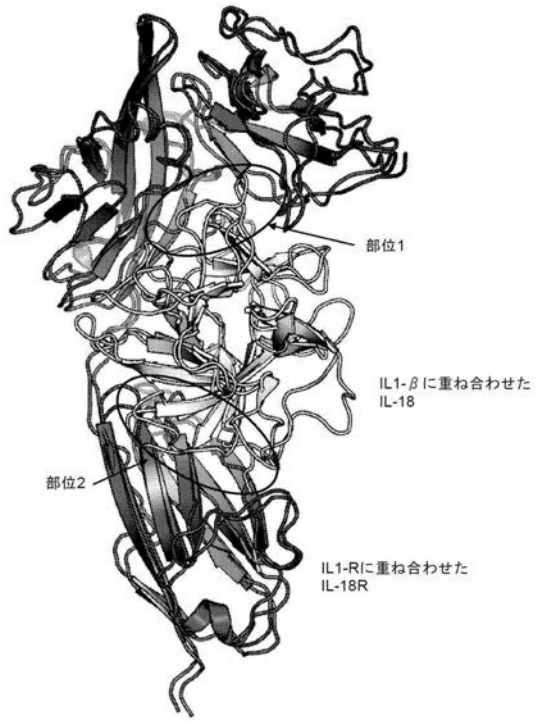
【図１０Ａ】



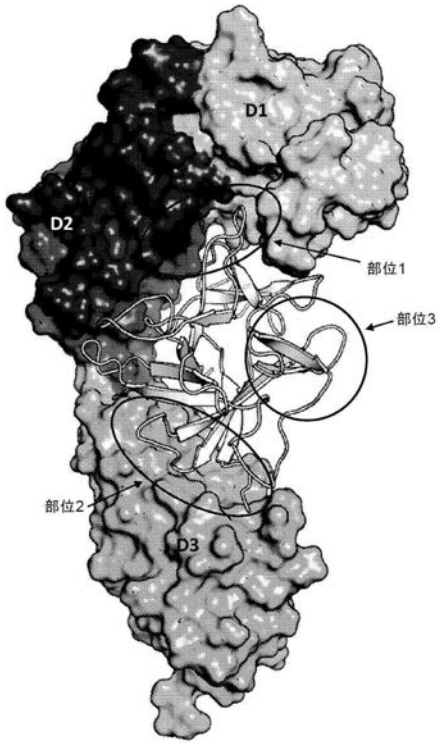
【図１０Ｂ】



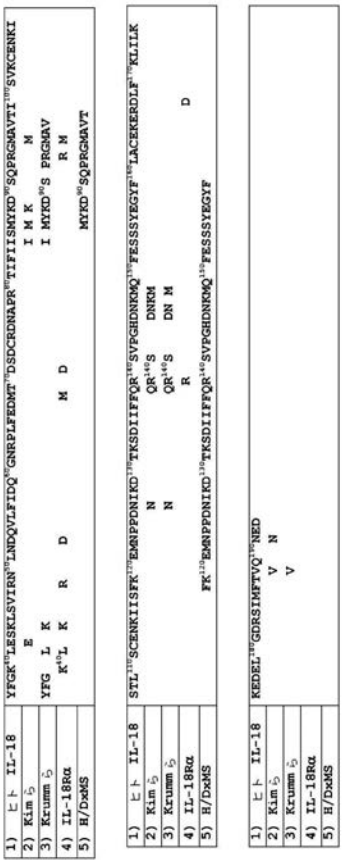
【図１１Ａ】



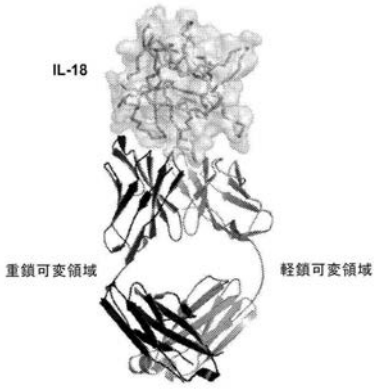
【図１１Ｂ】



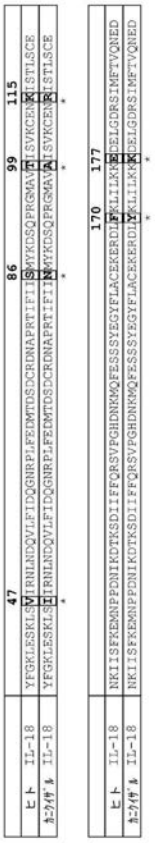
【図１２】



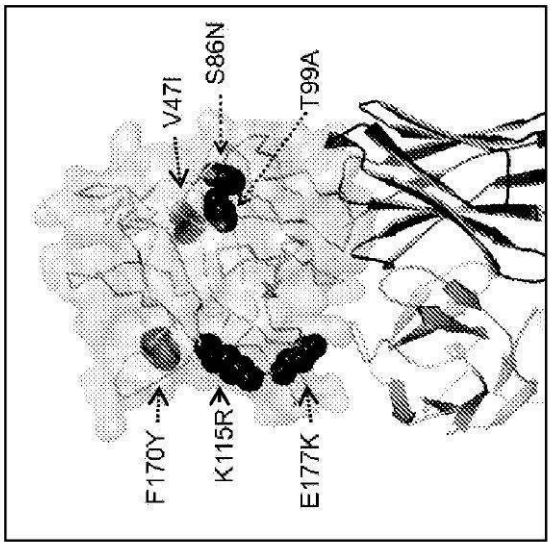
【図１３】



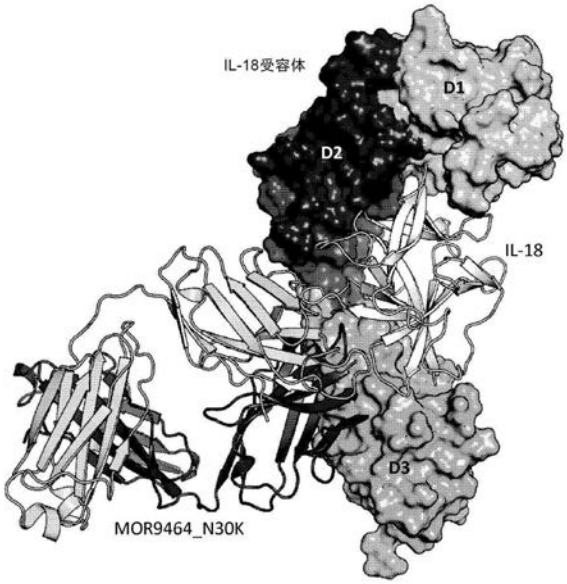
【図１４Ａ】



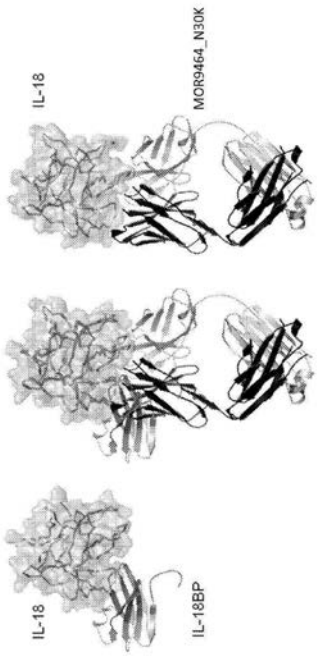
【図１４Ｂ】



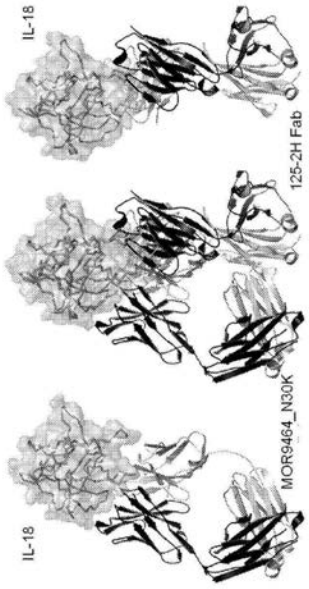
【図１５】



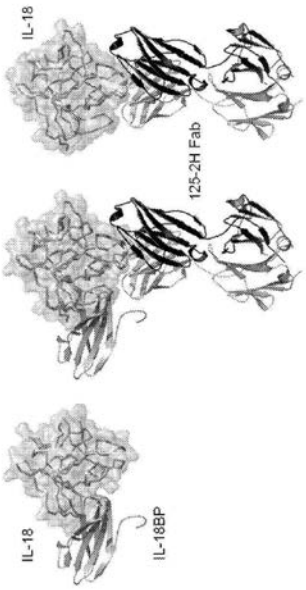
【図１６】



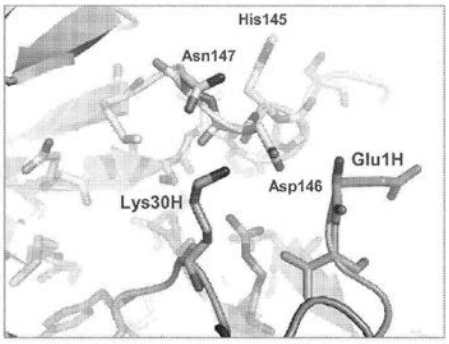
【図１７】


IL-18
125-2H Fab
MOR9464_N30K
IL-18

【図１８】


IL-18
125-2H Fab
IL-18
IL-18BP

【図１９】


His145
Asn147
Glu1H
Asp146
Lys30H

【配列表】
2019037230000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成30年10月11日(2018.10.11)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＩＬ－１８に特異的に結合し、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質複合体に結合しない単離された抗体またはその断片であって、配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含む、単離された抗体またはその断片。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４８８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４８８】
最後に、図１９に示すように、ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋの重鎖中の３０位のリシンは、ヒトＩＬ－１８のＡｓｐ１４６およびＡｓｎ１４７と静電／極性相互作用を形成するようであり、リシン３０が抗体抗原複合体の形成に関与することを示している。したがって、本明細書のセクション９．２に記載される細胞外改変、例えばアスパラギンアミド分解が、ＭＯＲ９４６４の力価の経時的減少に寄与することができたことは明らかである。ＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋにおけるリシンによるアスパラギン３０の置換は、安定性の増加したＭＯＲ９４６４＿Ｎ３０Ｋを提供するようである。
本発明は次の実施態様を含む。
（１）ＩＬ－１８に特異的に結合し、ＩＬ－１８／ＩＬ－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ＢＰ）複合体に結合せず、ＩＬ－１８ＢＰではない結合分子。
（２）配列番号１に規定されるＩＬ－１８上のＩＬ－１８エピトープに結合し、エピトープはアミノ酸Ａｒｇ１４０およびＧｌｕ１５２を含む、上記（１）に記載の結合分子。
（３）エピトープがアミノ酸Ｇｌｎ９２、Ｐｒｏ９３、Ｇｌｙ９５、Ｐｒｏ１４３、Ｇｌｕ１５７またはＧｌｕ１７７のいずれか１つまたは複数をさらに含む、上記（２）に記載の結合分子。
（４）エピトープがアミノ酸Ｌｙｓ８９、Ａｒｇ９４、Ｍｅｔ９６、Ｐｈｅ１３８、Ｓｅｒ１４１、Ｇｌｙ１４４、Ｈｉｓ１４５、Ａｓｐ１４６、Ｇｌｎ１５０またはＬｅｕ１８０のいずれか１つまたは複数をさらに含む、上記（２）または（３）のいずれかに記載の結合分子。
（５）ＩＬ－１８ＢＰがＩＬ－１８に結合しているとき、ＩＬ－１８との結合に関してＩＬ－１８ＢＰと競合しない、上記（１）から（４）のいずれかに記載の結合分子。
（６）単離された抗体、単離された抗体の断片、単一の可変ドメイン抗体、二重もしくは多重特異的抗体、多価抗体、二重可変ドメイン抗体、免疫コンジュゲート、フィブロネクチン分子、アドネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、アビマー、アフィボディ、アンチカリン、アフィリン、タンパク質エピトープ模倣体、またはそれらの組合せから選択される、上記（１）から（５）のいずれかに記載の結合分子。
（７）ＩＬ－１８が配列番号１または配列番号２のアミノ酸３７からアミノ酸１９３までを含む、上記（１）から（６）のいずれかに記載の結合分子。
（８）ＩＬ－１８依存性インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）の生成を阻害する、上記

（１）から（７）のいずれかに記載の結合分子。
（９）１００ｐＭ以下のK_DでＩＬ－１８に結合する、上記（１）から（８）のいずれかに記載の結合分子。
（１０）単離された完全ヒト抗体、ヒト化抗体もしくはキメラ抗体またはその断片である、上記（１）から（９）のいずれかに記載の結合分子。
（１１）単離された完全ヒト抗体である、上記（１０）に記載の結合分子。
（１２）抗体断片または単一の可変ドメイン抗体である、上記（１０）に記載の結合分子。
（１３）Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖ、ｄＡｂまたはV_{HH}である、上記（１２）に記載の結合分子。
（１４）ＩＬ－１８に対する第１の特異性および別のポリペプチド、例えばＩＬ－１２もしくはＩＬ－１βに対する第２の特異性を含む、単離された二重特異的抗体またはその断片である、上記（１）に記載の結合分子。
（１５）突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域を含む単離された抗体であり、突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域は、野生型Ｆｃ領域と比較してＡＤＣＣ活性を阻止しもしくは減少させ、かつ／または半減期を増加させる、上記（１）に記載の結合分子。
（１６）突然変異したまたは化学的に改変されたアミノ酸Ｆｃ領域がサイレントなＩｇＧ１　Ｆｃ領域である、上記（１５）に記載の単離された抗体。
（１７）ｉ．配列番号３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号４もしくは配列番号９もしくは配列番号１０もしくは配列番号１１もしくは配列番号１２もしくは配列番号１３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号５またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号７またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号８またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（１８）配列番号９を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２を含む、上記（１７）に記載の単離された抗体またはその断片。
（１９）配列番号１３を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２を含む、上記（１７）に記載の単離された抗体またはその断片。
（２０）配列番号１６もしくは配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（２１）ｉ．配列番号１４もしくは配列番号２２もしくは配列番号２５もしくは配列番号２８もしくは配列番号３１もしくは配列番号３４またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、あるいは
ｉｉ．配列番号１８もしくは配列番号３７もしくは配列番号４０またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン
を含む、上記（２０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（２２）配列番号１４またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む、上記（２１）に記載の単離された抗体またはその断片。
（２３）配列番号１４における３０位のアミノ酸リシン（Ｌｙｓ；Ｋ）が、アスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）またはセリン（Ｓｅｒ；Ｓ）またはトレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）またはアラニン（Ａｌａ；Ａ）またはグルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）またはヒスチジン（Ｈｉｓ；Ｈ）またはロイシン（Ｌｅｕ；Ｌ）またはグルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）またはアルギニン（Ａｒ

ｇ；Ｒ）またはバリン（Ｖａｌ；Ｖ）またはチロシン（Ｔｙｒ；Ｙ）またはイソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）から選択されるアミノ酸と置き換えられる、上記（２２）に記載の単離された抗体またはその断片。
（２４）配列番号１８またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号２０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む、上記（２１）に記載の単離された抗体またはその断片。
（２５）ｉ．配列番号４３もしくは配列番号４７もしくは配列番号５０もしくは配列番号５６またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号４５またはその保存的変異体を含む軽鎖、あるいは
ｉｉ．配列番号５３もしくは配列番号１００もしくは配列番号１５８またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１６０またはその保存的変異体を含む軽鎖
を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体。
（２６）ｉ．配列番号４３またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号４５またはその保存的変異体を含む軽鎖、あるいは
ｉｉ．配列番号１５８またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１６０またはその保存的変異体を含む軽鎖
を含む、上記（２５）に記載の単離された抗体。
（２７）ｉ．配列番号７４またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号７５もしくは配列番号７６もしくは配列番号７７もしくは配列番号７８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号７９またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号８０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号８１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号８２またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（２８）配列番号８５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、および配列番号８３もしくは配列番号８７もしくは配列番号９０もしくは配列番号９３またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメインを含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（２９）配列番号９６もしくは配列番号１０３またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号９８またはその保存的変異体を含む軽鎖を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（３０）ｉ．配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１０７もしくは配列番号１２２またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１１１もしくは配列番号１２６またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（３１）ｉ．配列番号１０６またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１０７またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および

ｉｉｉ．配列番号１０８またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１０９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号１１０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１１１またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（３２）ｉ．配列番号１１２またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１１４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン、あるいは
ｉｉ．配列番号１３８またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１４０またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメイン
を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（３３）ｉ．配列番号１１６またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１１８またはその保存的変異体を含む軽鎖、あるいは
ｉｉ．配列番号１４２またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１４４またはその保存的変異体を含む軽鎖
を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体。
（３４）ｉ．配列番号１２０またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ１、および
ｉｉ．配列番号１２１またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ２、および
ｉｉｉ．配列番号１２３またはその保存的変異体を含む重鎖可変領域Ｈ－ＣＤＲ３、および
ｉｖ．配列番号１２４またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ１、および
ｖ．配列番号１２５またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ２、および
ｖｉ．配列番号１２７もしくは配列番号１２８もしくは配列番号１２９またはその保存的変異体を含む軽鎖可変領域Ｌ－ＣＤＲ３
を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（３５）配列番号１３０またはその保存的変異体を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号１３２もしくは配列番号１４７もしくは配列番号１５３またはその保存的変異体を含む軽鎖可変ドメインを含む、上記（１０）に記載の単離された抗体またはその断片。
（３６）配列番号１３４またはその保存的変異体を含む重鎖、および配列番号１３６もしくは配列番号１５０もしくは配列番号１５６またはその保存的変異体を含む軽鎖を含む、上記（１０）に記載の単離された抗体。
（３７）上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子をコードする単離されたポリヌクレオチド。
（３８）重鎖可変ドメインをコードし、
ｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２を含むか、
ｉｉｉ．配列番号１５または配列番号１９または配列番号２３または配列番号２６または配列番号２９または配列番号３２または配列番号３５または配列番号３８または配列番

号４１または配列番号８４または配列番号８８または配列番号９１または配列番号９４または配列番号１１３または配列番号１３１または配列番号１３９または配列番号１４６または配列番号１５２から本質的になる、
上記（３７）に記載の単離されたポリヌクレオチド。
（３９）軽鎖可変ドメインをコードし、
ｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４を含むか、
ｉｉｉ．配列番号１７または配列番号２１または配列番号２４または配列番号２７または配列番号３０または配列番号３３または配列番号３６または配列番号３９または配列番号４２または配列番号８６または配列番号８９または配列番号９２または配列番号９５または配列番号１１５または配列番号１３３または配列番号１４１または配列番号１４８または配列番号１５４から本質的になる、
上記（３７）に記載の単離されたポリヌクレオチド。
（４０）重鎖をコードし、
ｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９を含むか、
ｉｉｉ．配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号９７または配列番号１０１または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１３５または配列番号１４３または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号１５９から本質的になる、
上記（３７）に記載の単離されたポリヌクレオチド。
（４１）軽鎖をコードし、
ｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１と少なくとも９０％同一であるか、
ｉｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１を含むか、
ｉｉｉ．配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号９９または配列番号１０２または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１３７または配列番号１４５または配列番号１５１または配列番号１５７または配列番号１６１から本質的になる、
上記（３７）に記載の単離されたポリヌクレオチド。
（４２）上記（３７）から（４１）のいずれかに記載の１つまたは複数のポリヌクレオチ

ドを含むクローニングベクターまたは発現ベクター。
（４３）配列番号４４または配列番号４８または配列番号５１または配列番号５４または配列番号５７または配列番号１０１または配列番号１５９または配列番号９７または配列番号１０４または配列番号１１７または配列番号１４３または配列番号１３５または配列番号１４９または配列番号１５５または配列番号４６または配列番号４９または配列番号５２または配列番号５５または配列番号５８または配列番号１０２または配列番号１６１または配列番号９９または配列番号１０５または配列番号１１９または配列番号１４５または配列番号１３７または配列番号１５１または配列番号１５７の群から選択される少なくとも１つのポリヌクレオチドを含む、上記（４２）に記載のクローニングベクターまたは発現ベクター。
（４４）上記（４２）または（４３）に記載の１つまたは複数のクローニングベクターまたは発現ベクターを含む宿主細胞。
（４５）上記（３７）から（４１）のいずれかに記載の１つまたは複数のポリヌクレオチドを含む、安定して形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞。
（４６）結合分子の生成に適する条件下で上記（４４）または（４５）のいずれかに記載の宿主細胞を培養することを含む、結合分子を生成する方法。
（４７）上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子または単離された抗体またはその断片、および医薬用担体を含み、任意選択で第２の治療化合物を含む医薬組成物。
（４８）静脈内、吸入または皮下投与可能な形態である、上記（４７）に記載の医薬組成物。
（４９）療法に用いられる、上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子または上記（４７）もしくは（４８）に記載の医薬組成物。
（５０）哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、１型糖尿病、２型糖尿病またはアテローム硬化症および任意のその組合せを処置および／または予防する際に使用するための、上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子または上記（４７）もしくは（４８）に記載の医薬組成物。
（５１）哺乳動物患者におけるサルコイドーシス、特に肺サルコイドーシス、血球貪食性リンパ組織球増多症（ＨＬＨ）、家族性血球貪食性リンパ組織球増多症（ＦＨＬ）および他の免疫不全症候群、巨細胞動脈炎（ＧＣＡ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、全身性若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、重度の喘息、ブドウ膜炎、地理的萎縮、１型糖尿病、２型糖尿病またはアテローム硬化症および任意のその組合せを処置および／または予防する方法であって、哺乳動物患者に、上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子または上記（４７）もしくは（４８）に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法。
（５２）哺乳動物患者がヒト患者である、上記（４９）から（５１）のいずれかに記載の使用。
（５３）ＩＬ－１８および上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子を含む複合体。
（５４）診断で使用するためまたは診断キットで使用するための、上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子または単離された抗体またはその断片。
（５５）診断で使用するため、または試料中の遊離ＩＬ－１８（すなわちＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８）の存在および／もしくは量を検出および／もしくは測定する際に使用するための、上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子または単離された抗体またはその断片。
（５６）試料中の遊離ＩＬ－１８（すなわちＩＬ－１８ＢＰに結合していないＩＬ－１８）の存在および／または量を検出および／または測定するための方法であって、試料は任意選択でヒト試料であり、上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子または単

離された抗体またはその断片と試料を接触させることを含む方法。
（５７）試料が血液、任意選択でヒト血液である、上記（５６）に記載の方法。
（５８）上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子もしくは単離された抗体もしくはその断片、および／または上記（５３）に記載の複合体を含み、任意選択で第１の対照化合物を含む診断キット。
（５９）第１の対照化合物が遊離ＩＬ－１８であり、マウス抗体１２５－２Ｈである第２の対照化合物を任意選択で含む、上記（５８）に記載の診断キット。
（６０）上記（１）から（３６）のいずれかに記載の結合分子もしくは単離された抗体もしくはその断片、および／または上記（５２）に記載の複合体を含む、医療用または診断用装置。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21	
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10	
C12P	*21/08*	*(2006.01)*	C12P	21/08	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	101
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	105
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D
A61K	*38/03*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	A61K	39/395	M
			A61K	45/00	
			A61K	38/03	
			G01N	33/53	P

(72)発明者　バードロフ，マイケル　オットー
スイス国　ツェーハー－４００２　バーゼル，ポストファッハ，ノバルティス　ファーマ　アーゲー
(72)発明者　ブラネッティ，バーバラ
スイス国　ツェーハー－４００２　バーゼル，ポストファッハ，ノバルティス　ファーマ　アーゲー
(72)発明者　キャンベル，エマ　ミシェル
イギリス国　アールエイチ１２　５エービー　ホーシャム　サセックス，ウィンブルハースト　ロード，ノバルティス　ファーマシューティカルズ　ユーケー　リミテッド
(72)発明者　ディーフェンバッハ－ストリーバー，ビート
ドイツ連邦共和国　８２１５２　プラネック，レナーキリスト－シュトラーセ　４８，モルフォシス　アーゲー
(72)発明者　エーベルト，エディーナ
ドイツ連邦共和国　８２１５２　プラネック，レナーキリスト－シュトラーセ　４８，モルフォシス　アーゲー
(72)発明者　クンツ，クリスチャン　カルステン　シルヴェスター
ドイツ連邦共和国　８２１５２　プラネック，レナーキリスト－シュトラーセ　４８，モルフォシス　アーゲー
(72)発明者　マーシャル，シルウィア
イギリス国　アールエイチ１２　５エービー　ホーシャム　サセックス，ウィンブルハースト　ロード，ノバルティス　ファーマシューティカルズ　ユーケー　リミテッド
(72)発明者　ロンドー，ジャン－ミシェル　レネ
スイス国　ツェーハー－４００２　バーゼル，ポストファッハ，ノバルティス　ファーマ　アーゲー
(72)発明者　スレッピ，ジャン－マルク　アルフレッド

スイス国　ツェーハー－４００２　バーゼル，ポストファッハ，ノバルティス　ファーマ　アーゲー
(72)発明者　ヴァン　ヒーク，ギノ　アンセルマス
イギリス国　アールエイチ１２　５エービー　ホーシャム　サセックス，ウィンブルハースト　ロード，ノバルティス　ファーマシューティカルズ　ユーケー　リミテッド

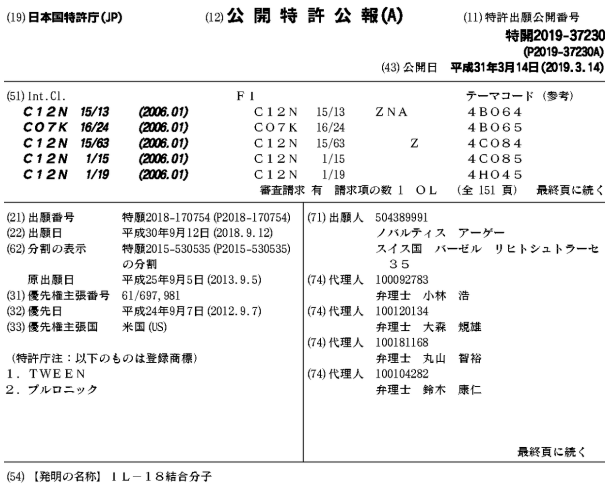
Ｆターム(参考) 4B064 AG26 CC03 CD13 CD21 CE12 DA01 DA13
4B065 AA26X AB01 AC14 BB12 BB25 BB37 CA25 CA44 CA46
4C084 AA01 AA02 AA19 BA41 BA44 MA02 MA66 MA70 NA05 NA14
ZA331 ZA361 ZA451 ZA591 ZA621 ZA961 ZB071 ZB151 ZB211 ZB261
ZC351 ZC511 ZC751
4C085 AA13 AA14 AA16 BB11 BB36 BB41 BB42 BB43 CC21 CC23
EE01 EE03 GG02 GG04 GG10
4H045 AA11 AA20 AA30 DA76 EA20 EA50 FA74 GA26

专利名称(译)	IL-18结合分子		
公开(公告)号	JP2019037230A	公开(公告)日	2019-03-14
申请号	JP2018170754	申请日	2018-09-12
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	诺华公司		
[标]发明人	バードロフマイケルオットー ブラネッティバーバラ キャンベルエマミシェル ディーフェンバッハストリーバービート エーベルトエディーナ クンツクリスチャンカルステンシルヴェスター マーシャルシルウィア ロンドージャンミシェルレネ スレッピジャンマルクアルフレッド ヴァンヒークギノアンセルマス		
发明人	バードロフ,マイケル オットー ブラネッティ,バーバラ キャンベル,エマ ミシェル ディーフェンバッハ-ストリーバー,ビート エーベルト,エディーナ クンツ,クリスチャン カルステン シルヴェスター マーシャル,シルウィア ロンドー,ジャン-ミシェル レネ スレッピ,ジャン-マルク アルフレッド ヴァン ヒーク,ギノ アンセルマス		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/24 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61P35/00 A61P11/00 A61P37/02 A61P9/00 A61P29/00 A61P19/02 A61P11/06 A61P27/02 A61P3/10 A61P9/10 A61P43/00 A61K39/395 A61K45/00 A61K38/03 G01N33/53		
CPC分类号	A61K39/395 C07K16/24 C07K16/244 C07K2317/34 C07K2317/76 C07K2317/92 C12P21/005 G01N33/50 G01N33/6854 G01N2333/54 A61P3/10 A61P9/00 A61P9/10 A61P11/00 A61P11/06 A61P19/02 A61P27/02 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/02 A61P37/04 A61P43/00		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C07K16/24 C12N15/63.Z C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61P35/00 A61P11/00 A61P37/02 A61P9/00 A61P29/00.101 A61P19/02 A61P11/06 A61P27/02 A61P3/10 A61P9/10.101 A61P43/00.105 A61P43/00.121 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K39/395.M A61K45/00 A61K38/03 G01N33/53.P		
F-TERM分类号	4B064/AG26 4B064/CC03 4B064/CD13 4B064/CD21 4B064/CE12 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA26X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BB12 4B065/BB25 4B065/BB37 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/AA19 4C084/BA41 4C084/BA44 4C084/MA02 4C084/MA66 4C084/MA70 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZA331 4C084/ZA361 4C084/ZA451 4C084/ZA591 4C084/ZA621 4C084/ZA961 4C084/ZB071 4C084/ZB151 4C084/ZB211 4C084/ZB261 4C084/ZC351 4C084/ZC511 4C084/ZC751 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB11 4C085/BB36 4C085/BB41 4C085/BB42 4C085/BB43 4C085/CC21 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG02 4C085/GG04 4C085/GG10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	小林 浩		

	丸山智 铃木康仁
优先权	61/697981 2012-09-07 US
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明提供了特异性结合IL-18的结合分子。 特异性结合IL-18的结合分子不与IL-18 / IL-18结合蛋白（IL-18BP）复合物结合，并且不是IL-18BP。结合分子，其结合IL-18上的IL-18表位，如特定氨基酸序列中所定义，其中表位包含氨基酸Arg140和Glu152。分离的抗体，分离的抗体片段，单可变域抗体，双特异性或多特异性抗体，多价抗体，双可变域抗体，免疫缀合物，纤连蛋白分子，adnectin，DARPin， 5.根据前述权利要求中任一项的结合分子，其选自avimers，affibodies，anticalins，affilins，protein tetimim，或其组合。 【选择图表】无



(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2019-37230
(P2019-37230A)
(43)公開日　平成31年3月14日(2019.3.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13	ZNA	4B064
C07K 16/24	(2006.01)	C07K	16/24		4B065
C12N 15/63	(2006.01)	C12N	15/63	Z	4C084
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C085
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4H045

審査請求 有　請求項の数 1　OL　（全 151 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-170754 (P2018-170754)
(22)出願日　平成30年9月12日 (2018.9.12)
(62)分割の表示　特願2015-530535 (P2015-530535)の分割
原出願日　平成25年9月5日 (2013.9.5)
(31)優先権主張番号　61/697,981
(32)優先日　平成24年9月7日 (2012.9.7)
(33)優先権主張国　米国 (US)

（特許庁注：以下のものは登録商標）
1．TWEEN
2．プルロニック

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100181168
弁理士　丸山　智裕
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＬ－１８結合分子