

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-525070

(P2021-525070A)

(43) 公表日 令和3年9月24日(2021.9.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	4 B 0 6 4
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08 Z N A	4 B 0 6 5
C O 7 K 16/16 (2006.01)	C O 7 K 16/16	4 C O 7 6
C O 7 K 16/46 (2006.01)	C O 7 K 16/46	4 C O 8 4
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63 Z	4 C O 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 183 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-564546 (P2020-564546)
 (86) (22) 出願日 令和1年5月17日 (2019.5.17)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年1月15日 (2021.1.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/032951
 (87) 国際公開番号 WO2019/222679
 (87) 国際公開日 令和1年11月21日 (2019.11.21)
 (31) 優先権主張番号 62/673, 713
 (32) 優先日 平成30年5月18日 (2018.5.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

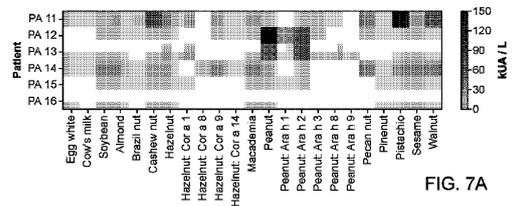
(71) 出願人 520091661
 チャン ザッカーバーグ バイオハブ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 941
 58, サンフランシスコ, イリノイ
 ストリート 499, 4 ティーエイチ
 フロアー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト由来のアレルゲン特異的抗体を単離する方法およびその使用

(57) 【要約】

一態様では、アレルゲンに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体を生成する方法が提供される。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、アレルゲンに対してアレルギーであるヒト対象から単離された単一B細胞から同定された配列から生成される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アレルゲンに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体を生成する方法であって、

(a) ヒト対象由来の試料から単一 B 細胞を単離する工程であり、対象がアレルゲンに対してアレルギーである、工程、

(b) 工程 (a) の単一 B 細胞から cDNA を生成する工程であり、cDNA 配列が、免疫グロブリン重鎖の全部または一部をコードする第 1 の配列、および免疫グロブリン軽鎖の全部または一部をコードする第 2 の配列を含む、工程、

(c) 工程 (b) からの cDNA の配列を決定する工程、

(d) 工程 (c) において決定した配列を分析して、IgE 定常領域または IgG4 定常領域を含む第 1 の配列を含む単一 B 細胞を同定する工程、

(e) 工程 (d) の単一 B 細胞から、(i) IgE 定常領域または IgG4 定常領域を含む免疫グロブリン重鎖における重鎖可変領域配列、および (ii) 同じ単一 B 細胞における免疫グロブリン重鎖と共発現する免疫グロブリン軽鎖における軽鎖可変領域配列を同定する工程、

(f) 工程 (e) からの重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含む抗体を発現させる工程、ならびに

(g) アレルゲンに特異的に結合する、工程 (f) からの 1 種または複数種の抗体を同定する工程

を含む、方法。

【請求項 2】

工程 (a) が、試料中の細胞を蛍光活性化細胞選別 (FACS) によって選別することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 (a) が、細胞表面 IgE および / または細胞表面 IgG4 の発現のために単一 B 細胞を選択することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

細胞表面 IgE の発現のために選択される単一 B 細胞を単離すること、および IgE 定常領域を含む免疫グロブリン重鎖をコードする配列を同定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

工程 (a) が、試料由来の細胞を抗ヒト CD19 抗体および抗ヒト IgE 抗体と接触させること、ならびに CD19⁺ IgE 発現 B 細胞を選択することを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 (a) が、試料由来の細胞を抗ヒト CD19 抗体、抗ヒト IgE 抗体、抗ヒト IgM 抗体、および抗ヒト IgG 抗体と接触させること、ならびに CD19⁺ IgM⁻ IgG⁻ IgE 発現 B 細胞を選択することを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

B 細胞マーカーを発現し、非 IgE アイソタイプに関して陰性である単一 B 細胞を単離することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

工程 (a) が、試料由来の細胞を抗ヒト CD19 抗体、抗ヒト IgM 抗体、抗ヒト IgG 抗体、抗ヒト IgA 抗体、および抗ヒト IgD 抗体と接触させること、ならびに CD19⁺ IgM⁻ IgG⁻ IgA⁻ IgD⁻ B 細胞を選択することを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

細胞表面 IgG4 の発現のために選択される単一 B 細胞を単離すること、および IgG4 定常領域を含む免疫グロブリン重鎖をコードする配列を同定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

工程 (a) が、試料由来の細胞を抗ヒト CD 19 抗体および抗ヒト Ig G 4 抗体と接触させること、ならびに CD 19⁺ Ig G 4 発現 B 細胞を選択することを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

B 細胞マーカーを発現し、非 Ig G 4 アイソタイプに関して陰性である単一 B 細胞を単離することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

工程 (a) が、試料由来の細胞を抗ヒト CD 19 抗体、抗ヒト Ig M 抗体、抗ヒト Ig E 抗体、抗ヒト Ig A 抗体、抗ヒト Ig D 抗体、抗ヒト Ig G 1 抗体、抗ヒト Ig G 2 抗体、および抗ヒト Ig G 3 抗体と接触させること、ならびに CD 19⁺ Ig M⁻ Ig E⁻ Ig A⁻ Ig D⁻ Ig G 1⁻ Ig G 2⁻ Ig G 3⁻ B 細胞を選択することを含む、請求項 11 に記載の方法。

10

【請求項 13】

工程 (a) が、抗体分泌 B 細胞および / または記憶 B 細胞を単離することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

工程 (b) が、単一 B 細胞由来の RNA から cDNA を逆転写すること、および cDNA を増幅することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

RNA が mRNA である、請求項 14 に記載の方法。

20

【請求項 16】

単一 B 細胞からの免疫グロブリン重鎖および軽鎖配列を増幅することを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

単一 B 細胞のトランスクリプトームを増幅することを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

工程 (f) が、工程 (e) からの重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を宿主細胞において発現させること、ならびに抗体を精製することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

工程 (f) が、工程 (e) からの重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列、ならびに Ig G 1 定常領域を含む抗体を発現させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 20】

工程 (g) において同定した抗体の定常領域を野生型 Ig G 4 定常領域または改変 Ig G 4 定常領域と置換することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

試料が末梢血を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

アレルゲンが、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンである、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 23】

アレルゲンが、乳アレルゲン、卵アレルゲン、ナッツアレルゲン、魚アレルゲン、甲殻類アレルゲン、ダイズアレルゲン、豆類アレルゲン、種子アレルゲン、およびコムギアレルゲンからなる群から選択される食物アレルゲンである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

食物アレルゲンが落花生アレルゲンである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

食物アレルゲンが木の実アレルゲンである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

50

食物アレルギーが乳アレルギーである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

アレルギーが真菌アレルギーである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 28】

真菌アレルギーがアスペルギルスアレルギーである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

100 nM 未満の結合親和性 (K_D) により落花生アレルギーおよび/または木の実はアレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であって、抗体が、

配列番号 2、10、17、25、33、41、47、58、113、129、199、341、348、409、459、または 593 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、

配列番号 3、11、18、26、34、48、59、130、200、342、349、410、460、539、または 594 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、

配列番号 4、12、19、27、35、42、49、55、60、131、201、350、411、461、540、または 595 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、

配列番号 6、14、21、29、37、44、51、62、133、203、343、352、413、463、542、または 597 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、

配列番号 7、15、22、30、38、52、78、86、126、149、196、345、353、または 598 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および

配列番号 8、23、31、39、45、53、63、134、204、346、354、414、464、543、または 599 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3

を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 30】

配列番号 1 と 5、9 と 13、16 と 20、24 と 28、32 と 36、40 と 43、46 と 50、54 と 56、57 と 61、57 と 5、1 と 61、64 と 5、65 と 5、66 と 5、67 と 5、128 と 132、340 と 344、347 と 351、406 と 407、408 と 412、458 と 462、538 と 541、および 592 と 596 からなる群から選択される重鎖可変領域と軽鎖可変領域との配列対内に含有される重鎖および軽鎖 CDR 配列を含む、請求項 29 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 31】

(a) それぞれ配列番号 2、3、4、6、7、および 8、または

(b) それぞれ配列番号 10、11、12、14、15、および 8、または

(c) それぞれ配列番号 17、18、19、21、22、および 23、または

(d) それぞれ配列番号 25、26、27、29、30、および 31、または

(e) それぞれ配列番号 33、34、35、37、38、および 39、または

(f) それぞれ配列番号 41、34、35、37、38、および 39、または

(g) それぞれ配列番号 47、48、49、51、52、および 53、または

(h) それぞれ配列番号 47、48、55、51、52、および 53、または

(i) それぞれ配列番号 58、59、60、62、30、および 63、または

(j) それぞれ配列番号 58、59、60、6、7、および 8、または

(k) それぞれ配列番号 2、3、4、62、30、および 63、または

(l) それぞれ配列番号 58、3、4、6、7、および 8、または

(m) それぞれ配列番号 2、59、4、6、7、および 8、または

(n) それぞれ配列番号 2、3、60、6、7、および 8、または

(o) それぞれ配列番号 129、130、131、133、126、および 134、また

10

20

30

40

50

は

(p) それぞれ配列番号 3 4 1、3 4 2、3 4 3、3 4 5、7 8、および 3 4 6、または

(q) それぞれ配列番号 3 4 8、3 4 9、3 5 0、3 5 2、3 5 3、および 3 5 4、または

は

(r) それぞれ配列番号 1 9 9、2 0 0、2 0 1、2 0 3、1 4 9、および 2 0 4、または

は

(s) それぞれ配列番号 4 0 9、4 1 0、4 1 1、4 1 3、8 6、および 4 1 4、または

(t) それぞれ配列番号 4 5 9、4 6 0、4 6 1、4 6 3、1 9 6、および 4 6 4、または

は

(u) それぞれ配列番号 1 1 3、5 3 9、5 4 0、5 4 2、1 9 6、および 5 4 3、また

は

(v) それぞれ配列番号 5 9 3、5 9 4、5 9 5、5 9 7、5 9 8、および 5 9 9

のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む、請求項 2 9 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 2】

配列番号 1、9、1 6、2 4、3 2、4 0、4 6、5 4、5 7、6 4、6 5、6 6、6 7、1 2 8、3 4 0、3 4 7、4 0 6、4 0 8、4 5 8、5 3 8、または 5 9 2 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 2 9 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 3】

配列番号 5、1 3、2 0、2 8、3 6、4 3、5 0、5 6、6 1、1 3 2、3 4 4、3 5 1、4 0 7、4 1 2、4 6 2、5 4 1、または 5 9 6 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 2 9 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 3 4】

(a) 配列番号 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(b) 配列番号 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(c) 配列番号 1 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 2 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(d) 配列番号 2 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 2 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(e) 配列番号 3 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 3 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(f) 配列番号 4 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 4 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(g) 配列番号 4 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(h) 配列番号 5 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(i) 配列番号 5 7 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む

10

20

30

40

50

重鎖可変領域、および配列番号 61 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(j) 配列番号 57 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(k) 配列番号 1 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 61 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(l) 配列番号 64 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(m) 配列番号 65 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(n) 配列番号 66 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(o) 配列番号 67 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(p) 配列番号 128 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 132 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(q) 配列番号 340 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 344 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(r) 配列番号 347 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 351 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(s) 配列番号 406 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 407 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(t) 配列番号 408 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 412 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(u) 配列番号 458 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 462 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(v) 配列番号 538 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 541 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(w) 配列番号 592 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 596 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 29 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 35】

抗原結合部分が、Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、二価 scFv、単ドメイン抗体、またはダイアボディである、請求項 29 から 34 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 36】

10

20

30

40

50

請求項 29 から 35 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 37】

請求項 29 から 35 のいずれかに記載の複数のモノクローナル抗体を含む医薬組成物であって、モノクローナル抗体が異なるエピトープを認識するか、または異なるアレルゲンに特異的に結合する、医薬組成物。

【請求項 38】

100 nM 未満の結合親和性 (K_D) により本の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であって、抗体が、

配列番号 113、167、175、227、311、318、438、466、621、
665、または 692 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、

配列番号 168、176、200、312、319、439、539、666、または 693 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、

配列番号 169、177、228、313、320、440、467、540、667、
または 694 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、

配列番号 171、179、230、315、322、442、469、542、623、
669、または 696 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、

配列番号 30、94、149、172、180、196、323、または 670 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および

配列番号 173、181、231、316、324、443、470、543、624、
671、または 697 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3

を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 39】

配列番号 166 と 170、174 と 178、226 と 229、310 と 314、317 と 321、437 と 441、465 と 468、538 と 541、620 と 622、664 と 668、および 691 と 695 からなる群から選択される重鎖可変領域と軽鎖可変領域との配列対内に含有される重鎖および軽鎖 CDR 配列を含む、請求項 38 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 40】

(a) それぞれ配列番号 692、693、694、696、94、および 697、または

(b) それぞれ配列番号 318、319、320、322、323、および 324、または

(c) それぞれ配列番号 227、200、228、230、149、および 231、または

(d) それぞれ配列番号 113、539、540、542、196、および 543、または

(e) それぞれ配列番号 311、312、313、315、94、および 316、または

(f) それぞれ配列番号 665、666、667、669、670、および 671、または

(g) それぞれ配列番号 466、200、467、469、149、および 470、または

(h) それぞれ配列番号 167、168、169、171、172、および 173、または

(i) それぞれ配列番号 621、176、177、623、180、および 624、または

(j) それぞれ配列番号 175、176、177、179、180、および 181、または

(k) それぞれ配列番号 438、439、440、442、30、および 443

のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1 ~ 3 および軽鎖 CDR1 ~ 3 を含む、請求項 38 に記

10

20

30

40

50

載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 1】

配列番号 166、174、226、310、317、437、465、538、620、664、または 691 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 38 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 2】

配列番号 170、178、229、314、321、441、468、541、622、668、または 695 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 38 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

10

【請求項 4 3】

抗体が、

(a) 配列番号 691 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 695 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(b) 配列番号 317 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 321 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(c) 配列番号 226 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 229 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

20

(d) 配列番号 538 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 541 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(e) 配列番号 310 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 314 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(f) 配列番号 664 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 668 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

30

(g) 配列番号 465 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 468 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(h) 配列番号 166 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 170 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(i) 配列番号 620 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 622 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

40

(j) 配列番号 174 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 178 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(k) 配列番号 437 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 441 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 38 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4 4】

抗原結合部分が、Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、二価 scFv、単一ドメイン抗体、またはダイアボディである、請求項 38 から 43 のいずれか一項に記載のモノ

50

クローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 45】

請求項 38 から 44 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 46】

100 nM 未満の結合親和性 (K_D) によりアスペルギルスアレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であって、抗体が、

配列番号 710、718、726、734、または 742 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、

配列番号 711、719、727、735、または 743 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、

配列番号 712、720、728、736、または 744 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、

配列番号 714、722、730、738、または 746 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、

配列番号 715、723、731、739、または 747 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および

配列番号 716、724、732、740、または 748 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3

を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 47】

配列番号 709 と 713、717 と 721、725 と 729、733 と 737、および 741 と 745 からなる群から選択される重鎖可変領域と軽鎖可変領域との配列対内に含有される重鎖および軽鎖 CDR 配列を含む、請求項 46 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 48】

(a) それぞれ配列番号 710、711、712、714、715、および 716、または

(b) それぞれ配列番号 718、719、720、722、723、および 724、または

(c) それぞれ配列番号 726、727、728、730、731、および 732、または

(d) それぞれ配列番号 734、735、736、738、739、および 740、または

(e) それぞれ配列番号 742、743、744、746、747、および 748

のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1~3 および軽鎖 CDR 1~3 を含む、請求項 46 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 49】

配列番号 709、717、725、733、または 741 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 46 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 50】

配列番号 713、721、729、737、または 745 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 46 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 51】

抗体が、

(a) 配列番号 709 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 713 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(b) 配列番号 717 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 721 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(c) 配列番号 725 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 729 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(d) 配列番号 733 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 737 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(e) 配列番号 741 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 745 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 46 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 52】

抗原結合部分が、Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、二価 scFv、単ドメイン抗体、またはダイアボディである、請求項 46 から 51 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 53】

請求項 46 から 52 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 54】

請求項 46 から 52 のいずれかに記載の複数のモノクローナル抗体を含む医薬組成物であって、モノクローナル抗体が異なるエピトープを認識するか、または異なるアレルゲンに特異的に結合する、医薬組成物。

【請求項 55】

100 nM 未満の結合親和性 (K_D) により乳アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分であって、抗体が、

配列番号 121、750、757、765、772、779、785、793、800、807、814、821、833、838、846、853、860、868、874、881、889、895、903、911、918、または 926 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、

配列番号 378、532、751、758、766、773、786、794、801、808、815、822、826、839、847、854、861、875、882、890、896、904、912、919、または 927 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、

配列番号 752、759、767、774、780、787、795、802、809、816、827、840、848、855、862、869、876、883、891、897、905、913、920、または 928 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、

配列番号 523、754、761、769、776、782、789、797、804、811、818、829、835、842、850、857、864、871、878、885、899、907、915、922、または 930 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、

配列番号 22、30、94、110、149、186、196、389、404、509、662、682、762、790、830、843、865、886、900、908、923、または 931 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および

配列番号 755、763、770、777、783、791、798、805、812、819、824、831、836、844、851、858、866、872、879、887、893、901、909、916、924、または 932 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3

10

20

30

40

50

を含む、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 56】

(a) それぞれ配列番号 800、801、802、804、110、および 805、または

(b) それぞれ配列番号 121、826、827、829、830、および 831、または

(c) それぞれ配列番号 833、826、827、835、149、および 836、または

(d) それぞれ配列番号 853、854、855、857、662、および 858、または

(e) それぞれ配列番号 860、861、862、864、865、および 866、または

(f) それぞれ配列番号 868、378、869、871、682、および 782

のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1～3 および軽鎖 CDR1～3 を含む、請求項 55 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 57】

配列番号 749、756、764、771、778、784、792、799、806、813、820、825、832、837、845、852、859、867、873、880、888、894、902、910、917、または 925 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 55 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 58】

配列番号 753、760、768、775、781、788、796、803、810、817、823、828、834、841、849、856、863、870、877、884、892、898、906、914、921、または 929 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 55 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 59】

抗体が、

(a) 配列番号 799 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 803 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(b) 配列番号 825 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 828 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(c) 配列番号 832 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 834 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(d) 配列番号 852 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 856 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(e) 配列番号 859 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 863 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(f) 配列番号 867 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 870 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 55 に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 60】

抗原結合部分が、Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、二価 scFv、単一ドメ

10

20

30

40

50

イン抗体、またはダイアボディである、請求項 55 から 59 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 61】

請求項 55 から 60 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 62】

請求項 29 から 35、38 から 44、46 から 52、または 55 から 60 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含む抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 63】

請求項 46 から 52 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含み、薬物が抗真菌剤である、請求項 62 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 64】

抗真菌剤がアムホテリシン B である、請求項 63 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 65】

請求項 29 から 35、38 から 44、46 から 52、または 55 から 60 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体をコードするヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 66】

請求項 65 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 67】

請求項 65 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 66 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 68】

請求項 29 から 35、38 から 44、46 から 52、もしくは 55 から 60 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体、請求項 36、37、45、53、54、もしくは 61 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または請求項 62 から 64 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートを含むキット。

【請求項 69】

対象における 1 つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法であって、治療有効量の、請求項 29 から 35、38 から 44、46 から 52、もしくは 55 から 60 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分、請求項 36、37、45、53、54、もしくは 61 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または請求項 62 から 64 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートを対象に投与することを含む、方法。

【請求項 70】

落花生アレルギーを有する対象における 1 つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法であって、治療有効量の、請求項 29 から 35 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分、または請求項 36 もしくは 37 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

【請求項 71】

木の実アレルギーを有する対象における 1 つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法であって、治療有効量の、請求項 38 から 44 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分、または請求項 45 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

【請求項 72】

真菌アレルギーを有する対象における 1 つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法であって、治療有効量の、請求項 46 から 52 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分、請求項 53 もしくは 54 に記載の医薬組成物、または請求項 62 から 64 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートを対象に投与すること

10

20

30

40

50

を含む、方法。

【請求項 7 3】

乳アレルギーを有する対象における 1 つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法であって、治療有効量の、請求項 5 5 から 6 0 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分、請求項 6 1 に記載の医薬組成物、または請求項 6 2 から 6 4 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートを対象に投与することを含む、方法。

【請求項 7 4】

モノクローナル抗体またはその抗原結合部分が、皮下、静脈内、または鼻腔内投与される、請求項 6 9 から 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

アレルギー症状が、鼻汁、皮膚膨疹、皮膚発赤、皮膚腫脹、口および/または咽喉の中または周りの掻痒感または刺痛、嚥下困難、流涙、下痢、胃痙攣、悪心、嘔吐、咽喉の絞扼感、息切れまたは短い喘鳴、息切れ、ならびにアナフィラキシーのうちの 1 つまたは複数を含む、請求項 6 9 から 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

対象が追加の薬剤をさらに投与される、請求項 6 9 から 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

追加の薬剤が、抗ヒスタミン薬、エピネフリン、うっ血除去薬、気管支拡張薬、またはコルチコステロイドである、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

モノクローナル抗体またはその抗原結合部分、および追加の薬剤が、実質的に同時にまたは別個に投与される、請求項 7 6 または 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

対象におけるアレルギー症状の軽減を評価することをさらに含む、請求項 6 9 から 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 0】

評価することが、アレルギー症状の軽減を、総合鼻症状スコア (T N S S)、視覚的アナログ尺度 (V A S) 鼻症状スコア、最大鼻吸気流量 (P N I F) の向上、アレルギー皮膚試験、好塩基球活性化試験、または食物経口負荷によって測定することを含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

モノクローナル抗体が、I g M、I g D、I g A、または I g G アイソタイプである、請求項 2 9 から 3 5、3 8 から 4 4、4 6 から 5 2、および 5 5 から 6 0 のいずれかに記載のモノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分、または請求項 3 6、3 7、4 5、5 4、もしくは 6 1 のいずれかに記載の医薬組成物、または請求項 6 9 から 8 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8 2】

抗体が I g G 4 である、請求項 8 1 に記載のモノクローナル抗体、抗原結合部分、医薬組成物 (c o m p o s t i o n)、または方法。

【請求項 8 3】

抗体が、改変 I g M、I g D、I g G 3、I g G 1、I g A 1、I g G 2、I g G 4、または I g A 2 重鎖定常領域を含む、請求項 8 1 に記載のモノクローナル抗体、抗原結合部分、医薬組成物、または方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

アレルギーは、世界中で高まっている健康上の関心事であり、本来であれば無害なタンパク質に誤って方向付けられた獲得免疫応答を特徴とする。特に、食物アレルギーの場合、個人は、アレルギー曝露や他の潜在的に致死的なアレルギー反応の危険を避けるように

10

20

30

40

50

注意しなければならない。アレルギーに対する治療は存在せず、免疫療法等の脱感作レジメンはある程度の臨床的利益を示しているが、アレルギーの個人の生活の質を向上させることができる速効性かつ効果的な介入に対する必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0002】

一態様では、本開示は、アレルゲンに特異的に結合するヒトモノクローナル抗体を生成する方法を提供する。一部の実施形態では、方法は、

(a) ヒト対象由来の試料から単一B細胞を単離する工程であり、対象がアレルゲンに対してアレルギーである、工程、

(b) 工程(a)の単一B細胞からcDNAを生成する工程であり、cDNA配列が、免疫グロブリン重鎖の全部または一部をコードする第1の配列、および免疫グロブリン軽鎖の全部または一部をコードする第2の配列を含む、工程、

(c) 工程(b)からのcDNAの配列を決定する工程、

(d) 工程(c)において決定した配列を分析して、IgE定常領域またはIgG4定常領域を含む第1の配列を含む単一B細胞を同定する工程、

(e) 工程(d)の単一B細胞から、(i) IgE定常領域またはIgG4定常領域を含む免疫グロブリン重鎖における重鎖可変領域配列、および(ii) 同じ単一B細胞における免疫グロブリン重鎖と共発現する免疫グロブリン軽鎖における軽鎖可変領域配列を同定する工程、

(f) 工程(e)からの重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含む抗体を発現させる工程、ならびに

(g) アレルゲンに特異的に結合する、工程(f)からの1種または複数種の抗体を同定する工程

を含む。

【0003】

一部の実施形態では、工程(a)は、試料中の細胞を蛍光活性化細胞選別(FACS: fluorescent activated cell sorting)によって選別することを含む。一部の実施形態では、工程(a)は、細胞表面IgEおよび/または細胞表面IgG4の発現のために単一B細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、工程(a)は、抗体分泌B細胞および/または記憶B細胞を単離することを含む。

【0004】

一部の実施形態では、方法は、細胞表面IgEの発現のために選択される単一B細胞を単離すること、およびIgE定常領域を含む免疫グロブリン重鎖をコードする配列を同定することを含む。一部の実施形態では、工程(a)は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体および抗ヒトIgE抗体と接触させること、ならびにCD19+IgE発現B細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、方法は、B細胞マーカーを発現し、非IgEアイソタイプに関して陰性である単一B細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、工程(a)は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgG抗体、抗ヒトIgA抗体、および抗ヒトIgD抗体と接触させること、ならびにCD19+IgM-IgG-IgA-IgD-B細胞を選択することを含む。

【0005】

一部の実施形態では、方法は、細胞表面IgG4の発現のために選択される単一B細胞を単離すること、およびIgG4定常領域を含む免疫グロブリン重鎖をコードする配列を同定することを含む。一部の実施形態では、工程(a)は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体および抗ヒトIgG4抗体と接触させること、ならびにCD19+IgG4発現B細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、方法は、B細胞マーカーを発現し、非IgG4アイソタイプに関して陰性である単一B細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、工程(a)は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgE抗体、抗ヒトIgA抗体、抗ヒトIgD抗体、抗ヒトIgG1抗体、抗ヒト

10

20

30

40

50

I g G 2 抗体、および抗ヒト I g G 3 抗体と接触させること、ならびに C D 1 9 + I g M - I g E - I g A - I g D - I g G 1 - I g G 2 - I g G 3 - B 細胞を選択することを含む。

【 0 0 0 6 】

一部の実施形態では、工程 (b) は、単一 B 細胞由来の R N A から c D N A を逆転写すること、および c D N A を増幅することを含む。一部の実施形態では、R N A は m R N A である。一部の実施形態では、方法は、単一 B 細胞からの免疫グロブリン重鎖および軽鎖配列を増幅することを含む。一部の実施形態では、方法は、単一 B 細胞のトランスクリプトームを増幅することを含む。

【 0 0 0 7 】

一部の実施形態では、工程 (f) は、工程 (e) からの重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を宿主細胞において発現させること、ならびに抗体を精製することを含む。一部の実施形態では、工程 (f) は、工程 (e) からの重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列、ならびに I g G 4 定常領域または I g G 1 定常領域を含む抗体を発現させることを含む。

【 0 0 0 8 】

一部の実施形態では、方法は、工程 (g) において同定した抗体の定常領域を野生型 I g G 4 定常領域または改変 I g G 4 定常領域と置換することをさらに含む。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、試料は末梢血を含む。一部の実施形態では、試料は組織 (例えば扁桃組織) を含む。

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態では、アレルゲンは、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンである。一部の実施形態では、アレルゲンは、乳アレルゲン、卵アレルゲン、ナッツアレルゲン (n u t a l l e r g e n) 、魚アレルゲン、甲殻類アレルゲン、ダイズアレルゲン、豆類アレルゲン (l e g u m e a l l e r g e n) 、種子アレルゲン、およびコムギアレルゲンからなる群から選択される食物アレルゲンである。一部の実施形態では、食物アレルゲンは落花生アレルゲンである。一部の実施形態では、食物アレルゲンは木の実アレルゲン (t r e e n u t a l l e r g e n) である。一部の実施形態では、食物アレルゲンは乳アレルゲンである。一部の実施形態では、アレルゲンは真菌アレルゲン (A s p e r g i l l u s) アレルゲンである。

【 0 0 1 1 】

別の態様では、本明細書に開示される方法に従って産生されるモノクローナル抗体が提供される。

【 0 0 1 2 】

さらに別の態様では、本明細書に開示される方法に従って産生されるモノクローナル抗体を含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は複数のモノクローナル抗体を含み、各モノクローナル抗体は本明細書に開示される方法に従って産生され、モノクローナル抗体は異なるエピトープを認識するか、あるいは異なる抗原 (例えば、同じ種類もしくはクラスのアレルゲン内における、または異なる種類もしくはクラスのアレルゲンにおける異なるアレルゲン) に特異的に結合する。

【 0 0 1 3 】

さらに別の態様では、アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の実施形態では、抗体は、

(a) アレルゲンに対してアレルギーであるヒト対象由来の I g E または I g G 4 産生単一 B 細胞からの免疫グロブリン重鎖に由来する重鎖可変領域配列、

(b) 重鎖 I g G 定常領域配列、

(c) ヒト対象由来の I g E 産生または I g G 4 産生単一 B 細胞からの免疫グロブリン軽

10

20

30

40

50

鎖に由来する軽鎖可変領域配列、および

(d)(c)の免疫グロブリン軽鎖と同じクラスの軽鎖定常領域配列を含む。

【0014】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、1 nM未満の結合親和性(KD)によりアレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、250 nM未満、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、または5 nM未満の結合親和性(KD)によりアレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM~250 nMの結合親和性(KD)によりアレルゲンに結合する。一部の実施形態では、アレルゲンは、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックアレルゲンである。一部の実施形態では、アレルゲンは、乳アレルゲン、卵アレルゲン、ナッツアレルゲン、魚アレルゲン、甲殻類アレルゲン、ダイズアレルゲン、豆類アレルゲン、種子アレルゲン、およびコムギアレルゲンからなる群から選択される食物アレルゲンである。一部の実施形態では、食物アレルゲンは落花生アレルゲンまたは木の実アレルゲンである。一部の実施形態では、食物アレルゲンは乳アレルゲンである。一部の実施形態では、アレルゲンは真菌アレルゲンである。一部の実施形態では、真菌アレルゲンはアスペルギルス抗原である。一部の実施形態では、抗体は2種の異なる抗原と交差反応性である。一部の実施形態では、抗体はアレルゲンの第1の種類の第1の抗原およびアレルゲンの第1の種類と異なるアレルゲンの第2の種類の第2の抗原と交差反応性である。一部の実施形態では、抗体は落花生アレルゲンおよび木の実アレルゲンと交差反応性である。一部の実施形態では、抗体は2種以上の木の実抗原と交差反応性である。

10

20

【0015】

一部の実施形態では、抗体は、IgE産生ヒトB細胞またはIgG4産生ヒトB細胞に由来する重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含む。

【0016】

さらに別の態様では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の実施形態では、抗体は、1 nM未満の結合親和性(KD)により落花生アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、250 nM未満、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、または5 nM未満の結合親和性(KD)により落花生アレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM~250 nMの結合親和性(KD)により落花生アレルゲンに結合する。

30

【0017】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、落花生アレルゲンAra h2、Ara h3、またはAra h1に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、100 pM未満のKDによりAra h2に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、少なくとも2種の落花生アレルゲンと交差反応性である。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、Ara h2およびAra h3と交差反応性である。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、1 nM未満のKDによりAra h2に特異的に結合し、1 μM未満のKDによりAra h3に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、アミノ酸モチーフDPYSPS(配列番号704)を含むエピトープに結合する。その上、さらなる落花生特異的抗体がこれらの実験中に発見された。抗体PA12P3E09およびPA12P3E11は、落花生抽出物と結合し、天然落花生アレルゲンAra h2にはほとんどまたは全く結合しなかったが、抗体PA12P1D02、PA12P1G11、PA13P1H03、PA12P3C01、およびPA12P3E04は、落花生抽出物および天然落花生アレルゲンAra h2の両方に強力に結合した。一部の実施形態では、落花生特異的抗体は、落花生抽出物に結合するが、天然落花生アレルゲンAra h2とは結合しない。

40

50

【 0 0 1 8 】

一部の実施形態では、抗体は、

配列番号 2、10、17、25、33、41、47、58、113、129、199、341、348、409、459、または 593 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、

配列番号 3、11、18、26、34、48、59、130、200、342、349、410、460、539、または 594 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、

配列番号 4、12、19、27、35、42、49、55、60、131、201、350、411、461、540、または 595 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、

配列番号 6、14、21、29、37、44、51、62、133、203、343、352、413、463、542、または 597 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、

配列番号 7、15、22、30、38、52、78、86、126、149、196、345、353、または 598 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および

配列番号 8、23、31、39、45、53、63、134、204、346、354、414、464、543、または 599 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3

を含む。

【 0 0 1 9 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 1 と 5、9 と 13、16 と 20、24 と 28、32 と 36、40 と 43、46 と 50、54 と 56、57 と 61、57 と 5、1 と 61、64 と 5、65 と 5、66 と 5、67 と 5、128 と 132、340 と 344、347 と 351、406 と 407、408 と 412、458 と 462、538 と 541、および 592 と 596 からなる群から選択される重鎖可変領域と軽鎖可変領域との配列対内に含有される重鎖および軽鎖 CDR 配列を含む。一部の実施形態では、抗体は、

(a) それぞれ配列番号 2、3、4、6、7、および 8、または

(b) それぞれ配列番号 10、11、12、14、15、および 8、または

(c) それぞれ配列番号 17、18、19、21、22、および 23、または

(d) それぞれ配列番号 25、26、27、29、30、および 31、または

(e) それぞれ配列番号 33、34、35、37、38、および 39、または

(f) それぞれ配列番号 41、34、35、37、38、および 39、または

(g) それぞれ配列番号 47、48、49、51、52、および 53、または

(h) それぞれ配列番号 47、48、55、51、52、および 53、または

(i) それぞれ配列番号 58、59、60、62、30、および 63、または

(j) それぞれ配列番号 58、59、60、6、7、および 8、または

(k) それぞれ配列番号 2、3、4、62、30、および 63、または

(l) それぞれ配列番号 58、3、4、6、7、および 8、または

(m) それぞれ配列番号 2、59、4、6、7、および 8、または

(n) それぞれ配列番号 2、3、60、6、7、および 8、または

(o) それぞれ配列番号 129、130、131、133、126、および 134、または

(p) それぞれ配列番号 341、342、343、345、78、および 346、または

(q) それぞれ配列番号 348、349、350、352、353、および 354、または

(r) それぞれ配列番号 199、200、201、203、149、および 204、または

(s) それぞれ配列番号 409、410、411、413、86、および 414、または

(t) それぞれ配列番号 459、460、461、463、196、および 464、また

10

20

30

40

50

は

(u) それぞれ配列番号 1 1 3、5 3 9、5 4 0、5 4 2、1 9 6、および 5 4 3、または

(v) それぞれ配列番号 5 9 3、5 9 4、5 9 5、5 9 7、5 9 8、および 5 9 9
の amino 酸配列を含む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む。

【0020】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 1、9、16、24、32、40、46、54、57、64、65、66、67、128、340、347、406、408、458、538、または 592 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 5、13、20、28、36、43、50、56、61、132、344、351、407、412、462、541、または 596 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0021】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 1 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(b) 配列番号 9 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 13 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

20

(c) 配列番号 16 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 20 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(d) 配列番号 24 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 28 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(e) 配列番号 32 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 36 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

30

(f) 配列番号 40 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 43 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(g) 配列番号 46 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 50 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(h) 配列番号 54 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 56 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(i) 配列番号 57 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 61 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

40

(j) 配列番号 57 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(k) 配列番号 1 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 61 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(l) 配列番号 64 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する amino 酸配列を含む軽鎖可変領域、または

50

酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(m) 配列番号 65 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(n) 配列番号 66 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(o) 配列番号 67 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(p) 配列番号 128 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 132 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(q) 配列番号 340 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 344 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(r) 配列番号 347 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 351 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(s) 配列番号 406 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 407 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(t) 配列番号 408 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 412 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(u) 配列番号 458 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 462 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(v) 配列番号 538 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 541 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(w) 配列番号 592 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 596 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0022】

さらに別の態様では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の実施形態では、抗体は、250 nM 未満、100 nM 未満、50 nM 未満、10 nM 未満、または 5 nM 未満の結合親和性 (KD) により木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM 未満の結合親和性 (KD) により木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM ~ 250 nM の結合親和性 (KD) により木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、木の実アレルゲンは、カシュー、ピスタチオ、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツである。

【0023】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 113、167、175、227、311、318、438、466、621、665、または 692 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、配列番号 168、176、200、312、319、439、539、666、または 693 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、

10

20

30

40

50

配列番号 169、177、228、313、320、440、467、540、667、
 または 694 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、
 配列番号 171、179、230、315、322、442、469、542、623、
 669、または 696 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、
 配列番号 30、94、149、172、180、196、323、または 670 のいずれ
 か 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および
 配列番号 173、181、231、316、324、443、470、543、624、
 671、または 697 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3
 を含む。

【0024】

一部の実施形態では、抗体は、

- (a) それぞれ配列番号 692、693、694、696、94、および 697、または
 - (b) それぞれ配列番号 318、319、320、322、323、および 324、また
は
 - (c) それぞれ配列番号 227、200、228、230、149、および 231、また
は
 - (d) それぞれ配列番号 113、539、540、542、196、および 543、また
は
 - (e) それぞれ配列番号 311、312、313、315、94、および 316、または
 - (f) それぞれ配列番号 665、666、667、669、670、および 671、また
は
 - (g) それぞれ配列番号 466、200、467、469、149、および 470、また
は
 - (h) それぞれ配列番号 167、168、169、171、172、および 173、また
は
 - (i) それぞれ配列番号 621、176、177、623、180、および 624、また
は
 - (j) それぞれ配列番号 175、176、177、179、180、および 181、また
は
 - (k) それぞれ配列番号 438、439、440、442、30、および 443
- のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1～3 および軽鎖 CDR1～3 を含む。

【0025】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 166、174、226、310、317、4
 37、465、538、620、664、または 691 のいずれか 1 つに対して少なくと
 も 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態
 では、抗体は、配列番号 170、178、229、314、321、441、468、5
 41、622、668、または 695 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同
 一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0026】

一部の実施形態では、抗体は、

- (a) 配列番号 691 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含
む重鎖可変領域、および配列番号 695 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する
アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または
- (b) 配列番号 317 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含
む重鎖可変領域、および配列番号 321 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する
アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または
- (c) 配列番号 226 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含
む重鎖可変領域、および配列番号 229 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する
アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または
- (d) 配列番号 538 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含

10

20

30

40

50

む重鎖可変領域、および配列番号541に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(e) 配列番号310に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号314に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(f) 配列番号664に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号668に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(g) 配列番号465に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号468に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(h) 配列番号166に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号170に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(i) 配列番号620に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号622に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(j) 配列番号174に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号178に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(k) 配列番号437に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号441に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0027】

さらに別の態様では、乳アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の実施形態では、抗体は、250 nM未満、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、または5 nM未満の結合親和性(KD)により乳アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM未満の結合親和性(KD)により乳アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM ~ 250 nMの結合親和性(KD)により乳アレルゲンに結合する。

【0028】

一部の実施形態では、抗体は、

配列番号121、750、757、765、772、779、785、793、800、807、814、821、833、838、846、853、860、868、874、881、889、895、903、911、918、または926のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、

配列番号378、532、751、758、766、773、786、794、801、808、815、822、826、839、847、854、861、875、882、890、896、904、912、919、または927のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、

配列番号752、759、767、774、780、787、795、802、809、816、827、840、848、855、862、869、876、883、891、897、905、913、920、または928のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、

配列番号523、754、761、769、776、782、789、797、804、811、818、829、835、842、850、857、864、871、878、885、899、907、915、922、または930のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、

配列番号22、30、94、110、149、186、196、389、404、509

10

20

30

40

50

、662、682、762、790、830、843、865、886、900、908、923、または931のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号755、763、770、777、783、791、798、805、812、819、824、831、836、844、851、858、866、872、879、887、893、901、909、916、924、または932のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

【0029】

一部の実施形態では、抗体は、

- (a) それぞれ配列番号800、801、802、804、110、および805、または
 - (b) それぞれ配列番号121、826、827、829、830、および831、または
 - (c) それぞれ配列番号833、826、827、835、149、および836、または
 - (d) それぞれ配列番号853、854、855、857、662、および858、または
 - (e) それぞれ配列番号860、861、862、864、865、および866、または
 - (f) それぞれ配列番号868、378、869、871、682、および782
- のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む。

【0030】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号749、756、764、771、778、784、792、799、806、813、820、825、832、837、845、852、859、867、873、880、888、894、902、910、917、または925のいずれか1つに対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号753、760、768、775、781、788、796、803、810、817、823、828、834、841、849、856、863、870、877、884、892、898、906、914、921、または929のいずれか1つに対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0031】

一部の実施形態では、抗体は、

- (a) 配列番号799に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号803に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または
- (b) 配列番号825に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号828に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または
- (c) 配列番号832に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号834に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または
- (d) 配列番号852に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号856に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または
- (e) 配列番号859に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号863に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または
- (f) 配列番号867に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号870に対して少なくとも90%の配列同一性を有する

アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0032】

一部の実施形態では、抗体は、アレルゲンへの結合に関して（例えば、落花生アレルゲン、木の実アレルゲン、または乳アレルゲン等の食物アレルゲンへの結合に関して）本明細書に開示されるモノクローナル抗体と競合する抗体である。

【0033】

さらに別の態様では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の実施形態では、真菌アレルゲンはアスペルギルスアレルゲンである。一部の実施形態では、抗体は、250 nM未満、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、または5 nM未満の結合親和性（KD）により真菌アレルゲン（例えばアスペルギルスアレルゲン）に結合する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM未満の結合親和性（KD）により真菌アレルゲン（例えばアスペルギルスアレルゲン）に結合する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM～250 nMの結合親和性（KD）により真菌アレルゲンに結合する。

【0034】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合部分は、アレルゲンであるアスペルギルス・フミガーツス（*Aspergillus fumigatus*）、アスペルギルス・ニガー（*Aspergillus niger*）、および/またはアスペルギルス・ニデュランス（*Aspergillus nidulans*）に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、アレルゲンであるアスペルギルス・フミガーツス1（*Asp f 1*）に特異的に結合する。

【0035】

一部の実施形態では、抗体は、
配列番号710、718、726、734、または742のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、
配列番号711、719、727、735、または743のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、
配列番号712、720、728、736、または744のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、
配列番号714、722、730、738、または746のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、
配列番号715、723、731、739、または747のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および
配列番号716、724、732、740、または748のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

【0036】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号709と713、717と721、725と729、733と737、および741と745からなる群から選択される重鎖可変領域と軽鎖可変領域との配列対内に含有される重鎖および軽鎖CDR配列を含む。一部の実施形態では、抗体は、

(a) それぞれ配列番号710、711、712、714、715、および716、または

(b) それぞれ配列番号718、719、720、722、723、および724、または

(c) それぞれ配列番号726、7272、728、730、731、および732、または

(d) それぞれ配列番号734、735、736、738、739、および740、または

10

20

30

40

50

(e) それぞれ配列番号 742、743、744、746、747、および 748 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1～3 および軽鎖 CDR 1～3 を含む。

【0037】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 709、717、725、733、または 741 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 713、721、729、737、または 745 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0038】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 709 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 713 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(b) 配列番号 717 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 721 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(c) 配列番号 725 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 729 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(d) 配列番号 733 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 737 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、または

(e) 配列番号 741 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 745 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0039】

一部の実施形態では、抗体は、真菌アレルゲンへの結合に関して（例えばアスペルギルスアレルゲンへの結合に関して）本明細書に開示されるモノクローナル抗体と競合する抗体である。

【0040】

別の態様では、本明細書に開示されるモノクローナル抗体または抗原結合部分を含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示される複数のモノクローナル抗体を含み、モノクローナル抗体は異なるエピトープを認識するか、あるいは異なる抗原（例えば、同じ種類もしくはクラスのアレルゲン内における、または異なる種類もしくはクラスのアレルゲンにおける異なるアレルゲン）に特異的に結合する。

【0041】

別の態様では、本明細書に開示されるモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含む抗体-薬物コンジュゲートが提供される。一部の実施形態では、抗体-薬物コンジュゲートは、本明細書に開示される真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含み、抗真菌剤をさらに含む。一部の実施形態では、抗真菌剤はアムホテリシン B である。

【0042】

さらに別の態様では、本明細書に開示されるモノクローナル抗体をコードするヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。本明細書に開示されるポリヌクレオチドを含むベクターおよび宿主細胞もまた本明細書において提供される。

【0043】

別の態様では、治療方法が提供される。一部の実施形態では、治療方法は、対象における 1 つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法である。一部の実施形態では、治療方法は、落花生アレルギーを有する対象における 1 つまたは複数のアレルギー症状を軽減す

10

20

30

40

50

る方法である。一部の実施形態では、治療方法は、木の実アレルギーを有する対象における1つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法である。一部の実施形態では、治療方法は、真菌アレルギーを有する対象における1つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法である。一部の実施形態では、治療方法は、乳アレルギーを有する対象における1つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法である。一部の実施形態では、方法は、治療有効量の本明細書に開示されるモノクローナル抗体または医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0044】

別の態様では、キットが提供される。一部の実施形態では、キットは、本明細書に開示されるモノクローナル抗体または医薬組成物を含む。一部の実施形態では、キットは、本明細書に開示される治療方法を実施することにおける使用のためのものである。

10

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】図1。アレルギー特異的モノクローナル抗体を生成する方法に関する例示的なワークフローの流れ図。

【0046】

【図2-1】図2A~2G。新鮮ヒト末梢血から単離された単一B細胞の特性解析。(A)主要成分分析(左)は、確立された転写因子およびマーカー遺伝子の発現[右; ナイーブ/記憶B細胞は縞なし、形質芽球(PB)B細胞は縞あり]によって同定されたナイーブ/記憶(黒色の点)および形質芽球(PB、灰色の点)B細胞サブセットを分離する。(B)IGHEが黒色の点であり、他のアイソタイプが灰色の点である、B細胞のアイソタイプ。(C)(A)における各亜型に属する細胞の、アイソタイプごとの数[ナイーブ/記憶B細胞は縞なし、形質芽球(PB)B細胞は縞あり]。(D~G)クローンファミリー(CF)の分析。(D)CF1つ当たりの細胞の数の分布。(E)複数メンバーCFに属する各アイソタイプの細胞の割合。(F)複数メンバーCF内の各細胞の、アイソタイプ、B細胞亜型、突然変異の頻度、および起源の患者。本文中において言及されるCFには名称が付されている。(G)(F)におけるCFに関する重(右)および軽(左)鎖CDR3配列および類似性ヒートマップ。

20

【図2-2】同上

【図2-3】同上

【図2-4】同上

30

【0047】

【図3-1】図3A~3G。単一B細胞からの89種のIgE抗体の特性解析。(A)IGHV遺伝子(背景模様)、起源の患者(ノード模様)、および突然変異頻度(ノードサイズ)によって構成された抗体重鎖の系統発生的描写。(B)所与の重鎖および軽鎖CDR3長を有する細胞の数を示すヒートマップ。(C)各細胞の重鎖および軽鎖突然変異頻度。(D)重鎖および軽鎖内の領域ごとのサイレント(S)および置き換え(R)突然変異。(E)IgE PBと他のアイソタイプのPBとの間の差示的遺伝子発現。正の対数倍率変化は、IgE PBにおいて富化した遺伝子を示す。(F)遺伝子座が5'から3'方向に配向された、ナイーブ/記憶B細胞(上段)およびPB(下段)に関するアイソタイプごとの重鎖定常領域包括度ヒストグラム。記載された細胞の数(n)に関する平均正規化リード深度および95%信頼区間は、それぞれ実線および陰を付けた区域によって示される。膜エクソンは、各アイソタイプの2つの最大の3'エクソンである。(G)(F)の概要であるが、任意の膜エクソン包括度を有する各アイソタイプの細胞の割合を示す。

40

【図3-2】同上

【0048】

【図4】図4A~4C。2名の関連のない個体(PA12およびPA13)における高親和性かつ交差反応性のIgE抗体の収斂。抗体パターンはパネル間で保存されている。(A)領域ごとのサイレント(S)および置き換え(R)突然変異の頻度。(B)全てのク

50

ラススイッチ抗体と比較した突然変異頻度パーセントイル。(C) 6種の収斂抗体およびPA13P1H08の8種の変異体の、主なアレルゲン落花生タンパク質Ara h2およびAra h3に関する解離定数(KD)。短縮した抗体変異体名は、以下の略記を使用して「重-軽」として指定される：N = 未改変、R = 復帰、FWR = フレームワーク領域。「r」という接頭辞は、その領域のみが復帰していることを示す。

【0049】

【図5】図5A~5E。生殖細胞系列転写は単一B細胞におけるクラススイッチ初回刺激を明らかにする。(A) アイソタイプごとの、アイソタイプそれぞれを発現する細胞の数と一緒にした、C 生殖細胞系列転写物スプライスドナーの同定。(B) GLTを発現する細胞のアイソタイプごとの割合。(C) IgE定常領域エクソン内のフェージングした変異体の同定が同じ患者由来の他のB細胞における二対立遺伝子GLT発現のその後の検証を可能にする、個体PA11からの例。(D) 所与のGLTを発現する所与のアイソタイプの細胞の割合を示す網羅的生殖細胞系列転写状態ヒートマップ。上側：全てのGLTアイソタイプに関するGLTアイソタイプ発現頻度、但し自己アイソタイプGLT発現を除外する。(E) 各細胞において発現した非自己GLTアイソタイプの数のヒストグラム。

10

【0050】

【図6】図6。研究概略。血漿を新鮮血液から抽出して循環IgEレベルを測定し、細胞画分をFACS前にB細胞に関して濃縮した。単一細胞を96ウェルプレートの個々のウェルに選別し、scRNA-seqを用いて処理して、遺伝子発現を算出しスプライシングを評価するためにゲノムに対してアラインメントされ、重鎖および軽鎖配列を再構築するためにアセンブルされる配列決定リードを生成した。特異性および親和性データを、組換え発現させた抗体に関して生成した。

20

【0051】

【図7】図7A~7C。血漿IgEレベル。(A) アレルゲン特異的およびアレルゲン成分(ヘーゼルナッツ、落花生)濃度。(B) 総IgE濃度。(C) 総血漿IgEレベルと確認されたIgE+B細胞の数との間の正の相関。各点は個体である。

【0052】

【図8】図8A~8C。FACSゲーティングおよび分析。(A) 単一B細胞を選別するためのゲーティング戦略。IgE+B細胞は濃い灰色の点としてオーバーレイされている。(B) 重鎖転写物アセンブリーごとに決定された最終IgEゲート内におけるアイソタイプ同定。ND = 決定せず。(C) 参考として、推定好塩基球(CD19-IgE+)はIgE+B細胞よりも高いIgE表面発現を表す。

30

【0053】

【図9】図9A~9G。単一細胞RNA-seqデータ概略および品質管理。(A) 細胞は5つのライブラリーにおいて約1~2百万リード/細胞の深度まで配列決定された。(B) 細胞1個当たりの遺伝子のヒストグラム。950未満の遺伝子が発現した細胞は廃棄された。(C) 検出された遺伝子の数を、各B細胞亜型における8個の無作為に選択された細胞に関する配列決定深度の関数として描く希薄化曲線。実線および陰を付けた部分はそれぞれ、遺伝子数に関する平均および95%信頼区間に相当する。(D) 保持された細胞に関するリードマッピング分布。特有にマッピングされた大半のリード(Ensembl参照アノテーション)および多重マッピングされたリードは、大部分がchr21および未配置スキファールド上のRNA18S5反復配列に属した。(E) 遺伝子本体にわたるリードマッピングは最小の3'または5'偏向を示した。(F) 鎖ごとのV遺伝子アセンブリー長ヒストグラム。(G) バッチ補正前(上段)および後(下段)の上位500の最も可変的な遺伝子に関するPCA。

40

【0054】

【図10】図10A~10D。B細胞亜型分類を支持する補助データ。PB(縞あり)は、ナイーブ/記憶B細胞サブセット(縞なし)と比較して、より大きいFACS前方および側方散乱(A)、SmartSeq2前増幅後のより多いcDNA(B)を有し、抗体

50

軽鎖および重鎖のより多い遺伝子発現 (C) を有する。(D) 各サブセットに関する上位の差示的に発現した遺伝子。

【0055】

【図11-1】図11A~11K。アイソタイプにわたるB細胞比較。(A~I) アイソタイプおよび鎖ごとの所与のVおよびJ遺伝子を有する細胞の数。(A)IGHM。(B)IGHD。(C)IGHG3。(D)IGHG1。(E)IGHA1。(F)IGHG2。(G)IGHG4。(H)IGH E。(I)IGHA2。(J)アイソタイプごとの重鎖突然変異頻度。(K)アイソタイプごとのラムダおよびカッパ軽鎖の相対的利用。

【図11-2】同上

【図11-3】同上

10

【0056】

【図12-1】図12A~12H。抗体特異性および親和性特性解析。(A)収斂抗体、対照、PA13P1H08変異体、および他のクローンファミリーからの抗体の半定量的間接ELISA。ヒトIgGアイソタイプ対照(abcam #ab206195)は陰性対照として役立ち、陽性対照にはIndoor Biotechnologiesから購入した抗Ara hマウスモノクローナル抗体が含まれた。(B~G)バイオレイヤー干渉法を使用した、Ara h2(B~D)およびAra h3(E~G)に結合する抗体の動態特性解析。抗体は命名され、本明細書に記載される。(H)対象PA11、PA12、PA13、PA14、PA15、およびPA16由来の組換えモノクローナル抗体(行)の、アレルゲン抽出物、天然落花生アレルゲンAra h2、およびウシ血清アルブミン(BSA)(列)への結合を示す間接ELISA。各抗体のアイソタイプは左側に示される。より高い値はより強力な結合を示す。OD=光学密度。示された値は、ヒトIgGアイソタイプ対照の減算後の値に相当する。0.25超の任意のOD値を有する試験された抗体のみが示される。

20

【図12-2】同上

【図12-3】同上

【図12-4】同上

【図12-5】同上

【図12-6】同上

【0057】

【図13-1】図13A~13E。PA13P1H08抗体変異体を構築することにおいて使用された重鎖および軽鎖の配列。(A)推測ナープ重鎖CDR3および周辺のアミノ酸の由来。(B)未改変および復帰重鎖配列、ならびに重鎖の領域が推測ナープ再構成に復帰している配列。「r」という接頭辞を含む表示は、その領域のみが復帰していることを示す。FWR=フレームワーク。(C)推測ナープ軽鎖CDR3および周辺のアミノ酸の由来。(D)未改変および復帰軽鎖配列。(E)別の抗体、すなわち、本発明者がELISAによっていかなる落花生アレルゲンも結合しないことを確認したPA12P4H03から得た軽鎖の配列。

30

【図13-2】同上

【図13-3】同上

40

【0058】

【図14】図14。全てのアイソタイプに関するGLTスプライシング。説明を明確にするために、各アイソタイプに関して最初の3つの定常領域エクソンのみが示されていることに注意されたい。

【0059】

【図15】図15。IL-4、LPS、およびBAFFを用いて刺激した単一マウスB細胞におけるGLTを示すighe定常領域遺伝子座に関するIGV包括度ヒストグラムおよびスプライス接合部(Wu et al. 2017)。矢印はighe GLTスプライスドナーを示す。

【0060】

50

【図16】図16。クローンPA12P3F10、PA12P3D08、PA12P1C07、PA13P1E10、PA13P3G09、およびPA13P1H08からの重鎖CDR3配列（配列番号19、35、42、12、27、4）、ならびに別個の落花生アレルギー免疫レパートリー配列決定研究（62）における複数の患者に由来する3つの重鎖CDR3配列のペアワイズCDR3配列同一性。この別個の研究からの各配列は、本研究からの1つまたは複数の配列と少なくとも70%の同一性を有する。全ての配列は、IGHV3-30およびIGHJ6遺伝子セグメントを共有し、17アミノ酸長のCDR3を有する。

【0061】

【図17-1】図17A。二次ヤギ抗ヒトIgGおよび対照マウスモノクローナル抗HA抗体と抗原由来ペプチドとのバックグラウンド相互作用の非存在を確認するマイクロアレイ走査。対照抗体は、ペプチドマイクロアレイを構成する予期されたHA対照スポットパターン（白色の点）をもたらした。

10

【0062】

【図17-2】図17Bおよび17C。PA13P1H08のArah2（「Ah2」）およびArah3（「Ah3」）ペプチドに対するマイクロアレイエピトープマッピング。（B）抗体が抗原ペプチドに結合すること（薄い灰色）および予期されたHA対照スポットパターン（白色の点）を例証するマイクロアレイ走査。（C）抗原ペプチドごとのマイクロアレイ蛍光強度。高い強度を有するArah2モチーフがアノテーションされる。

20

【0063】

【図18】図18。乳アレルギーの対象PA01およびアスペルギルス研究対象10033201の、一般的な食物アレルギーならびにアスペルギルス・フミガーツスおよびアスペルギルス・ニガーに対する血漿IgEレベル。NP = 実施せず。総IgEは、PA01および10033201に関してそれぞれ353kU/Lおよび3528kU/Lであった。アッセイは、CLIA認可されたJohns Hopkins University Dermatology, Allergy, and Clinical Immunology Reference Laboratoryによって、ImmunoCAPシステムを使用して実施された。

【0064】

【図19】図19。組換えモノクローナル抗体（列）の抗原（行）への結合を示す間接ELISA。抗原には、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・ニガー、およびアスペルギルス・ニデュランスの抽出物、ならびに精製組換えアレルギーであるアスペルギルス・フミガーツス1（rAsp f1）が含まれる。ウシ血清アルブミン（BSA）は、陰性抗原対照として役立つ。Asp f1（「抗Asp f1」）に対するモノクローナル抗体は、このアレルギーに対する陽性対照として役立つ。より高い値はより強力な結合を示す。OD = 光学密度。hIgG = ヒトIgGアイソタイプ対照。

30

【0065】

【図20】図20。対象PA01由来の組換えモノクローナル抗体（行）の、アレルギー抽出物、天然落花生アレルギーArah2、およびBSA（列）への結合を示す間接ELISA。各抗体のアイソタイプは左側に示される。より高い値はより強力な結合を示す。OD = 光学密度。示された値は、ヒトIgGアイソタイプ対照の減算後の値に相当する。

40

【発明を実施するための形態】

【0066】

表1

表1は、本明細書において論じられるタンパク質および核酸配列を含む。ポリペプチド配列は、標準的な1文字コードを使用して提供される。アミノ酸配列を提供された当業者は、アミノ酸配列が、読者および本発明者らが各アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列に対する理解（possession）を有しているような、定義された1組のヌクレ

50

オチド配列によってコードされていてもよいことを理解するだろう。ポリヌクレオチドをコードする核酸配列は、天然に存在するヒト配列であってもよい。一部の実施形態では、ポリヌクレオチドをコードする核酸配列は、天然に存在するヒト配列ではない。ポリヌクレオチドをコードする核酸配列は、ヒト細胞もしくは具体的な細胞型、真核細胞、細菌細胞、またはその他における発現に関してコドン最適化される配列であってもよい。あるコドンを、同じアミノ酸をコードし、特定の宿主細胞におけるより高い出現頻度を有する別のコドンによって置き換えるコドン最適化は、宿主の、核酸によってコードされるポリペプチドを産生する能力を向上させるために実施することができる [例えば、Mauro, *BioDrugs* 32(1):69-81, 2018、およびKato, *Int J Mol Sci.* 20(4), 2019を参照のこと]。

【0067】

ある特定の実施形態では、変異体配列が本明細書に開示される方法および組成物において使用され得ることが企図される。例えば、一態様では、配列番号1に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号5に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有する抗体が記載される。配列同一性または類似性の程度は、技術分野において公知の方法を使用して決定することができる。1つの手法では、2つのヌクレオチドまたはポリペプチド配列または部分配列の同一性は、配列がアラインメントされ、必要な場合はギャップを導入して最大パーセントの配列同一性を達成した後同一または等しい位置の百分率として算出される。配列アラインメントの方法は、技術分野において公知の方法であり、これらに限定されないが、Needleman-Wunsch大域アラインメントアルゴリズム [Needleman and Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48(3):443-453 (30)]、SmithおよびWaterman局所相同性検索アルゴリズム [Smith, Temple F. & Waterman, Michael S. (1981) *J. Mol. Biol.* 147 (1): 195 - 197.]、手動アラインメントおよび検査、またはこれらのアルゴリズムのコンピュータ化された実装、例えばEMBOSSソフトウェアパッケージ [Rice, P. et al., *Trends in Genetics* 16(6): 276-277 (31)、様々なソースに関してEMBLから入手可能なバージョン6.3.1]の一部として配布されている「needle」プログラムが挙げられる。

【0068】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法または組成物は、1つまたは複数のアミノ酸置換によって本明細書(例えば表1)において提供されるポリペプチド配列と異なることが企図される。一部の実施形態では、配列は、本明細書に記載される配列または配列の組合せに対して少なくとも90%の配列同一性(または本明細書において以下に開示される他の配列同一性の程度)を有し得る。一実施形態では、ポリペプチド配列は、1つのアミノ酸置換によって参照配列(例えば表1)と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、2つのアミノ酸置換によって参照配列(例えば表1)と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、3つのアミノ酸置換によって参照配列と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、4つのアミノ酸置換によって参照配列と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、5つのアミノ酸置換によって参照配列と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、6つのアミノ酸置換によって参照配列と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、7つのアミノ酸置換によって参照配列と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、8つのアミノ酸置換によって参照配列と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、9つのアミノ酸置換によって参照配列と異なる。一実施形態では、ポリペプチド配列は、10のアミノ酸置換によって参照配列と異なる。ある特定の実施形態では、ポリペプチド配列は、1~10のアミノ酸置換、場合により1~5つのアミノ酸置換によって参照配列と異なる。場合によっては、参照配列と比べて基本特性(例えば結合特異性)を変化させないアミノ酸置換が選択される。場合によっては、結合親和性を変化させるが結合特異性を変化させないアミノ酸置換が選択される。場合によっては、置換は、当技術分野において公知であるかまたは本明細書において以下に記載される特性を変化させるように選択される(例えば、エフェクター機能または半減期に影響を及

10

20

30

40

50

ばす置換)。一部の実施形態では、アミノ酸置換は保存的置換である。保存的アミノ酸置換は、あるアミノ酸の、類似した特性、例えば極性、電荷、疎水性、および芳香族性を有する別のアミノ酸への置換として当技術分野において認識されている。保存的アミノ酸置換はまた、アミノ酸の側鎖特徴、例えば硫黄、ヒドロキシル、またはアミドを含有することに基づいて行うこともできる。保存的アミノ酸置換の非限定的な例は以下に記載される。

【表 1】

アミノ酸特性	アミノ酸
極性-非荷電	Cys, Ser, Thr, Met, Asn, Gln
極性-荷電	Asp, Glu, Lys, Arg
非極性	Gly, Ala, Pro, Ile, Leu, Val
芳香族	His, Phe, Trp, Tyr
脂肪族	Ala, Leu, Ile, Val, Pro
正に荷電	Lys, Arg, His
負に荷電	Asp, Glu
硫黄含有	Met
ヒドロキシル含有	Ser, Thr, Tyr
アミド含有	Asn, Gln
スルフヒドリル含有	Cys

10

20

【0069】

I. 序論

一態様では、本開示は、ヒトアレルギー特異的モノクローナル抗体、および単一IgEまたはIgG4発現ヒトB細胞からのヒトアレルギー特異的モノクローナル抗体を生成するための方法を提供する。ヒトにおける存在量が最も少ない抗体のクラスであるIgE抗体は、アレルギー反応の症状を引き起こすことが公知である。例えば、蕁麻疹(urticaria)から潜在的に致死的なアナフィラキシーの範囲にわたる食物アレルギー症状は、表面結合IgE抗体によるアレルギー性の食物タンパク質の認識によって誘導される、肥満細胞および好塩基球の脱顆粒に起因する。免疫およびアレルギー疾患におけるこの中心的な役割にもかかわらず、ヒトIgE抗体は、その少なさのために依然として十分に特性解析されていない。Fitzsimmons et al., Front Immunol., 2014, 5:61。同様に、IgG4アイソタイプを取り巻く知識は不足しているが、抗原遮断を介した免疫療法および早期アレルギー曝露に付随する低下した臨床的アレルギー反応性を媒介することにおける潜在的な役割のために、関心は高まっている。Tordesillas et al., Immunity, 2017, 47:32-50。

30

40

【0070】

本開示は、本明細書に開示される1種または複数種のアレルギー特異的モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を用いて、アレルギーを有するヒト対象を処置するか、またはヒト対象における1つもしくは複数のアレルギー症状を軽減するための治療方法を提供する。一部の実施形態では、特定の機構に拘束される(bound)ことを意図するものではないが、本明細書に開示されるアレルギー特異的モノクローナル抗体は遮断抗体として治療的に使用され、これは多くの場合、受動免疫療法と称される。

【0071】

本明細書に記載されるように、本開示の方法は、目的の抗原に対するアレルギーを有するヒト対象由来の試料から、目的のアレルギーに関する高い親和性を有する抗体を産生す

50

る候補である、遺伝子型が確認された I g E または I g G 4 単一 B 細胞のプールを生成するために使用することができる。以下の実施例の節に記載されるように、免疫グロブリン重鎖定常領域の c D N A 配列を分析して単一 B 細胞のアイソタイプを同定することは、B 細胞アイソタイプが細胞表面マーカーによって細胞を選別すること（例えば、典型的には F A C S 細胞表面染色において行われる）に基づいて決定される場合に生じることが公知である誤ったアイソタイプ特性解析の問題を回避することが見出された。この誤ったアイソタイプ特性解析という問題は、マーカー C D 2 3 が非 I g E B 細胞の表面の I g E を捕捉する「低親和性」I g E 受容体であるために、I g E B 細胞にとりわけ広く見られることが公知である。Berkowska et al., J Allergy Clin Immunol, 2014, 134:688-697 を参照のこと。したがって、本開示の方法は、アレルゲンに関する高い親和性を有する抗体を産生する可能性はるかに高い単一 B 細胞のプールを生成する。さらに、本明細書に開示される方法に従って生成された抗体は、今日までに発見された最も高い親和性の自然ヒト抗体のうちの 1 種であり、異なる抗原に対する交差反応性を呈することが見出された。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 2 】

I I . 定義

本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書において使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、限定することを意図していない。別段の定義がない限り、本明細書において使用される全ての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書およびそれに続く特許請求の範囲では、反対の意図が明らかでない限り以下の意味を有すると定義されるいくつかの用語に対する参照がなされる。場合によっては、一般的に理解される意味を有する用語は、説明を明確にするためおよび/または即時参照のために本明細書に定義されるのであり、そのような定義の本明細書への包含は、当技術分野において一般に理解される用語の定義に対する実質的な差に相当すると解釈されるべきではない。

【 0 0 7 3 】

範囲を含む全ての数値指定、例えば、p H、温度、時間、濃度、および分子量は、適宜、0 . 1 または 1 . 0 単位で (+) または (-) に変動する近似値である。常に明示的に述べられるわけではないが、全ての数値指定が「約」という用語によって先行されることは理解されるべきである。

【 0 0 7 4 】

単数形の「1つの (a)」、「1つの (a n)」、および「その (t h e)」は、文脈上別段の指示が明確でない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば「1つの化合物 (a c o m p o u n d)」への言及は、複数の化合物を含む。

【 0 0 7 5 】

「含む (c o m p r i s i n g)」という用語は、化合物、組成物、および方法が、記載された要素を含むが、他の要素を除外しないことを意味すると意図される。「から本質的になる」は、化合物、組成物、および方法を定義するために使用される場合、特許請求される発明の基本的かつ新規な特徴に実質上影響を及ぼし得る他の要素を除外することを意味するものとする。「からなる」は、特許請求の範囲において明記されていないあらゆる要素、工程、または構成成分を除外することを意味するものとする。これらの移行用語のそれぞれによって定義される実施形態は、本発明の範囲内にある。

【 0 0 7 6 】

「アレルゲン」という用語は、対象によるアレルギー反応をもたらす、対象における免疫応答を誘導する物質を指す。

【 0 0 7 7 】

本明細書において使用される場合、「抗体」という用語は、抗原と特異的に結合して認識する、免疫グロブリン遺伝子またはその機能的断片によってコードされるポリペプチドを指す。本明細書において使用される場合、「抗体」という用語には、F a b、F (a b

’) 2、Fv、およびscFvを含むがこれらに限定されない、結合特異性を保持する抗体断片も含まれる。認識される免疫グロブリン遺伝子としては、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロン、およびミュー定常領域遺伝子、ならびに無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子が挙げられる。軽鎖は、カッパまたはラムダのいずれかとして分類される。重鎖は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロンとして分類され、これらは順に免疫グロブリンクラスのIgG、IgM、IgA、IgD、およびIgEをそれぞれ定義する。

【0078】

例示的な免疫グロブリン(抗体)構造単位は、同一な2対のポリペプチド鎖を含み、各対は1本の「軽」鎖(約25kDa)と1本の「重」鎖(約50~70kDa)を有する。各鎖のN末端は、抗原認識を主に担う約100~110個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を定義する。したがって、「可変重鎖」または「VH」という用語は、Fv、scFv、dsFv、またはFabを含む免疫グロブリン重鎖の可変領域を指し、「可変軽鎖」または「VL」という用語は、Fv、scFv、dsFv、またはFabを含む免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。

10

【0079】

「可変領域」という用語は、抗体に抗原への結合に関する特異性を付与する、抗体重鎖または軽鎖におけるドメインを指す。典型的には、抗体可変領域は、3つの超可変的な「相補性決定領域」が間に挿入されている4つの保存された「フレームワーク」領域を含む。

20

【0080】

「相補性決定領域」または「CDR」という用語は、軽鎖および重鎖可変領域によって確立された4つのフレームワーク領域を中断する、各鎖における3つの超可変領域を指す。CDRは、抗原のエピトープへの結合を主に担う。各鎖のCDRは典型的には、N末端から逐次番号付けされて、CDR1、CDR2、およびCDR3と称され、また典型的には、特定のCDRが位置している鎖ごとに同定される。したがって、VH CDR3は、それが見出される抗体の重鎖の可変ドメインに位置しており、VL CDR1は、それが見出される抗体の軽鎖の可変ドメインからのCDR1である。

【0081】

指摘したように、CDRに含有されない可変領域の部分はフレームワークと称される。異なる軽鎖または重鎖の「フレームワーク領域」は、種において比較的保存されている。抗体のフレームワーク領域、すなわち構成要素である軽鎖および重鎖の組み合わせられたフレームワーク領域は、CDRを三次元空間に位置付け、アラインメントするのに役立つ。フレームワーク配列は、生殖細胞系列抗体遺伝子配列を含む公的なDNAデータベースまたは公開された参考文献から取得することができる。例えば、ヒト重鎖および軽鎖可変領域遺伝子に関する生殖細胞系列DNA配列は、ヒトおよびマウス配列に関する「VBASE2」生殖細胞系列可変遺伝子配列データベースに見出すことができる。

30

【0082】

CDRおよびフレームワーク領域のアミノ酸配列は、当技術分野において周知の様々な定義を使用して決定することができる。CDRの位置および長さは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, 1983, 1987等によって正確に定義されている。例えば、Johnson and Wu, Nucleic Acids Res. 2000 Jan 1; 28(1): 214-218、Johnson et al., Nucleic Acids Res., 29:205-206 (2001)、Chothia & Lesk, (1987) J. Mol. Biol. 196, 901-917、Chothia et al. (1989) Nature 342, 877-883、Chothia et al. (1992) J. Mol. Biol. 227, 799-817、Al-Lazikani et al., J.Mol.Biol 1997, 273(4)、およびMacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745 (1996)を参照のこと。また、国際免疫遺伝学データベース(IMG T)、AbM、および観察された抗原接触も参照のこと。

40

【0083】

「抗原結合部分」および「抗原結合断片」という用語は、本明細書において互換的に使

50

用され、抗原（例えばアレルゲン、例えばA r a h 2またはA r a h 3）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。抗体結合断片の例としては、これらに限定されないが、F a b断片（V L、V H、C L、およびC H 1ドメインからなる一価断片）、F（a b'）2断片（ヒンジ領域におけるジスルフィド架橋によって連結した2つのF a b断片を含む二価断片）、一本鎖F v（s c F v）、ジスルフィド連結F v（d s F v）、相補性決定領域（C D R）、V L（軽鎖可変領域）、V H（重鎖可変領域）、ナノボディ、ならびにこれらの任意の組合せ、または標的抗原に結合することができる免疫グロブリンペプチドの任意の他の機能的部分が挙げられる。抗体およびその抗原結合部分としては、ドメイン特異的抗体、単一ドメイン抗体、ドメイン欠失抗体、キメラ抗体、C D R移植抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、ナノボディ（例えば一価ナノボディ、二価ナノボディ等）、低分子モジュール免疫医薬品（S M I P：s m a l l m o d u l a r i m m u n o p h a r m a c e u t i c a l）、およびサメ可変I g N A Rドメインが挙げられる。本発明の抗体の抗原結合断片内に見出され得る可変および定常ドメインの例示的な配置としては、（a）V H - C H 1、（b）V H - C H 2、（c）V H - C H 3、（d）V H - C H 1 - C H 2、（e）V H - C h 1 - C h 2 - C h 3、（f）V H - C h 2 - C h 3、（g）V H - C L、（h）V L - C H 1、（i）V L - C h 2、（X）V L - C h 3、（j）V L - C H 1 - C H 2、（k）V L - C H 1 - C H 2 - C H 3、（l）V L - C H 2 - C H 3、および（m）V L - C Lが挙げられる〔例えば、それぞれが参照によって本明細書に組み込まれる、FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY (Paul ed., 4th ed. 2001)、Gruber et al. (1994) J Immunol. 152:5368-5374、McCartney, et al., 1995 Protein Eng. 8:301-314、Shukra et al., 2014, "Production of recombinant antibodies using bacteriophages" Eur J Microbiol Immunol (Bp). 4(2): 91-98、Todorovska, 2001, "Design and application of diabodies, triabodies and tetrabodies for cancer targeting" J Immunol Methods; 248(1-2):47-66、Salvador et al., 2019, "Nanobody: outstanding features for diagnostic and therapeutic applications" Anal Bioanal Chem. 411(9):1703-1713、Gill et al., 2006, "Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds." Curr Opin Biotechnol., (6):653-8、およびUbah et al., 2016, "Phage Display Derived IgNAR V Region Binding Domains for Therapeutic Development" Curr Pharm Des. 22(43):6519-6526を参照のこと。]

【0084】

「エピトープ」という用語は、抗体が特異的に結合する抗原の区域または領域、すなわち抗体と物理的に接触している区域または領域を指し、数個のアミノ酸または数個のアミノ酸の部分、例えば5もしくは6個以上、例えば20個以上のアミノ酸、またはそれらのアミノ酸の部分が含まれ得る。場合によっては、エピトープとしては、例えば炭水化物、核酸、または脂質由来の非タンパク質成分が挙げられる。場合によっては、エピトープは三次元部位である。したがって、例えば、標的がタンパク質である場合、エピトープは、連続するアミノ酸、またはタンパク質フォールディングによって近接したタンパク質の異なる部分由来のアミノ酸（例えば不連続エピトープ）から構成される可能性がある。

【0085】

「モノクローナル抗体」とは、細胞の単一クローンまたは単一細胞株によって産生され、一次アミノ酸配列が同一である抗体分子からなるかまたはから本質的になる抗体を指す。一部の実施形態では、モノクローナル抗体調製物は、モノクローナル抗体産生中に生じる突然変異を除いては同一であり、抗原の同じエピトープに結合する抗体の集団を含む。別段の明記がなく、文脈から明確でもない限り、「モノクローナル抗体」という用語には合成抗体およびその抗原結合断片が含まれる。

【0086】

「ヒト抗体」とは、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する抗体を指す。本開示のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸残基〔例えば、インビトロ（i n v i t r o）におけ

るランダムもしくは部位特異的突然変異誘発、またはインビボ (in vivo) における体細胞突然変異によって導入される突然変異]を含んでもよい。「ヒト抗体」という用語は、非ヒト種 (例えばマウス) の生殖細胞系列または免疫細胞に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列に移植されているキメラまたはヒト化抗体を含むことを意図していない。

【0087】

「特異的に結合する」という用語は、試料中の標的に対する、非標的化合物に結合するよりも大きい親和性により、アビディティにより、より容易に、および/またはより長い持続時間によりその標的に結合する分子 (例えば抗体または抗体断片) を指す。一部の実施形態では、標的 (例えばアレルゲン、例えばAra h 2またはAra h 3) と特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分は、非標的化合物よりも少なくとも2倍大きい親和性、例えば、少なくとも3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、25倍、または50倍以上大きい親和性により標的に結合する抗体または抗原結合部分である。例えば、一部の実施形態では、アレルゲン標的、例えばAra h 2またはAra h 3に特異的に結合する抗体は典型的には、非アレルゲン標的に対するよりも少なくとも2倍大きい親和性によりアレルゲン標的に結合することができる。第1の標的に特異的または優先的に結合する抗体は第2の標的に特異的または優先的に結合してもよいし、しなくてもよいということは当業者によって理解されるだろう。

10

【0088】

「結合親和性」という用語は、本明細書において使用される場合、2つの分子、例えば抗体 (またはその抗原結合断片) と抗原との間の非共有結合性相互作用の強さを指す。したがって、例えば、この用語は、別段の指示がなく、文脈から明確でもない限り、抗体 (またはその抗原結合断片) と抗原との間の1:1の相互作用を指すことがある。結合親和性は、会合速度定数 (k_a 、時間⁻¹M⁻¹) で割った解離速度定数 (k_d 、時間⁻¹) を指す平衡解離定数 (KD) を測定することによって定量化することができる。KDは、例えば、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法、例えばBiacore (商標) システム; KinExA (登録商標) 等の結合平衡除外法; およびバイオレイヤー干渉法 [例えばForteBio (登録商標) Octetプラットフォームを使用] を使用した、複合体形成および解離の動力学の測定によって決定することができる。本明細書において使用される場合、「結合親和性」には、正規の結合親和性、例えば抗体 (またはその抗原結合断片) と抗原との間の1:1の相互作用を反映する結合親和性だけでなく、強い結合を反映し得るKDが算出される見かけの親和性も含まれる。

20

30

【0089】

「交差反応する」という用語は、本明細書において使用される場合、2種以上の抗原に結合する抗体の能力を指す。非限定的な例として、一部の実施形態では、第1のアレルゲン標的 (例えば第1の落花生アレルゲン、例えばAra h 2) に特異的に結合する抗体は、第2のアレルゲン標的 (例えば第2の落花生アレルゲン、例えばAra h 3) と交差反応性を呈することができる。

【0090】

「単離された」という用語は、核酸またはタンパク質 (例えば抗体) に関連して使用される場合、核酸またはタンパク質が天然状態において会合している他の細胞成分を本質的に含まないことを表す。核酸またはタンパク質は、好ましくは均一状態である。純度および均一性は典型的には、分析化学技法、例えば電気泳動 (例えばポリアクリルアミドゲル電気泳動)、またはクロマトグラフィー (例えば高速液体クロマトグラフィー) を使用して決定される。一部の実施形態では、単離された核酸またはタンパク質 (例えば抗体) は、少なくとも85%純粋、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、または少なくとも99%純粋である。

40

【0091】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、本明細書において互換的に使用されて、アミノ酸残基のポリマーを指す。これらの用語は、1つまたは

50

複数のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の人工的な化学模倣体であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然に存在するアミノ酸ポリマー、および非天然に存在するアミノ酸ポリマーに適用される。本明細書において使用される場合、これらの用語は、アミノ酸残基が共有ペプチド結合によって連結する、全長タンパク質を含む任意の長さのアミノ酸鎖を包含する。

【0092】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸および合成アミノ酸、ならびに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を指す。天然に存在するアミノ酸とは、遺伝コードによってコードされるアミノ酸、ならびに後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタミン酸、および O-ホスホセリンである。アミノ酸類似体とは、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、および R 基に結合した α 炭素 (α carbon) を有する化合物、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムを指す。そのような類似体は、修飾された R 基 (例えばノルロイシン) または修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。「アミノ酸模倣体」とは、アミノ酸の一般の化学構造と異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と同様に機能する化学化合物を指す。

10

【0093】

アミノ酸は、本明細書では、一般的に知られている 3 文字の記号、または I U P A C - I U B 生化学命名委員会によって推奨される 1 文字の記号のいずれかによって言及される。同様に、ヌクレオチドは、一般的に認められている 1 文字コードによって言及される。

20

【0094】

本明細書において使用される場合、「核酸」および「ポリヌクレオチド」という用語は互換的に使用される。「ポリヌクレオチド」という用語の使用には、オリゴヌクレオチド (すなわち短いポリヌクレオチド) が含まれる。この用語はまた、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、および天然に存在する変異体も指し、例えば、限定されないが、ホスホロチオエート、ホスホロアミデート、メチルホスホネート、キラルメチルホスホネート、2-O-メチルリボヌクレオチド、ペプチド核酸 (P N A) 等のような合成および/または非天然に存在する核酸 (すなわち、核酸類似体または修飾された骨格残基もしくは連結を含む) も指すことができる。別段の指示がない限り、特定の核酸配列は、明示的に示された配列だけでなく、特定の核酸配列の保存的に改変された変異体 (例えば縮重コドン置換) および相補配列も暗示的に包含する。具体的には、縮重コドン置換は、1 つもしくは複数の選択された (または全ての) コドンの第 3 の位置が混合塩基および/またはデオキシイノシン残基と置換されている配列を生成することによって達成され得る [例えば、Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)、Ohtsuka et al, J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)、Rossolini et al, Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994) を参照のこと]。

30

【0095】

「試料」という用語は、本明細書において使用される場合、ヒトまたは非ヒト哺乳動物対象から取得した生体試料を指す。一部の実施形態では、試料は、血液、血液画分、または血液製剤 (例えば、血清、血漿、血小板、赤血球、末梢血単核細胞等) ; 喀痰または唾液 ; 便、尿、他の生体液 (例えば、リンパ液、唾液、前立腺液、胃液、腸液、腎液、肺液、脳脊髄液等)、組織 (例えば、腎臓、肺、肝臓、心臓、脳、神経組織、甲状腺、眼、骨格筋、軟骨、もしくは骨組織)、培養細胞 (例えば、初代培養、外植片、形質転換細胞、もしくは幹細胞)、または生検試料を含む。

40

【0096】

「対象」および「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用される場合、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類 (例えば、ラット、マウス、およびモルモット)、ウサギ、ウシ、ブタ、ウマ、ならびに他の哺乳動物種を含むがこれらに限定されない哺乳動物を指

50

す。一実施形態では、対象または患者はヒトである。

【0097】

「処置する」、「処置すること」、および「処置」という用語は、任意の客観的または主観的パラメータを含む損傷、疾患、または状態の処置または改善における任意の成功の兆候、例えば、寛解；軽快；症状の減少、または損傷、疾患、もしくは状態を対象に対してより忍容可能にすること；悪化または増悪の速度の緩徐化；悪化の最終点をより衰弱していないものにすること；および/あるいは対象の身体的または精神的健康を向上することを指す。症状の処置または改善は、客観的または主観的パラメータに基づくことができる。処置の効果は、処置を受けていない個体もしくは個体のプール、または処置前もしくは処置中の異なる時点における同じ患者と比較することができる。

10

【0098】

「医薬組成物」という用語は、対象への投与に好適な組成物を指す。概して、医薬組成物は無菌であり、好ましくは、対象との望ましくない応答を誘発するおそれがある汚染物質を含まない。医薬組成物は、経口、静脈内、口腔、直腸、非経口、腹腔内、皮内、気管内、筋肉内、皮下、吸入等を含むいくつかの異なる投与経路を介したそれを必要とする対象への投与のために設計することができる。

【0099】

「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、ヒトまたは動物における使用に関して生物学的または薬理的に適合性の医薬品非有効成分、例えば、これらに限定されないが、緩衝液、担体、または保存剤を指す。

20

【0100】

本明細書において使用される場合、薬剤（例えば本明細書に開示されるモノクローナル抗体）の「治療量」または「治療有効量」は、患者生存を処置、改善、寛解、軽快、向上するか、生存時間もしくは生存率を増加するか、症状を減少するか、損傷、疾患、もしくは状態（例えばアレルギー）をより忍容可能にするか、悪化もしくは増悪の速度を緩徐化するか、または患者の身体的もしくは精神的健康を向上する薬剤の量である。例えば、所与のパラメータに関して、治療有効量は、治療効果の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%、または100%の増大または低下を示し得る。また、治療有効性は、「倍数」による増大または低下として表現することができる。例えば、治療有効量は、対照の少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、または5倍以上の効果をもつことができる。

30

【0101】

「投与する」、「投与される」、または「投与すること」という用語は、薬剤、化合物、または組成物を所望の生物作用部位にデリバリーする方法を指す。これらの方法としては、これらに限定されないが、局所デリバリー、非経口デリバリー、静脈内デリバリー、皮内デリバリー、筋肉内デリバリー、直腸デリバリー、または腹腔内デリバリーが挙げられる。本明細書に記載される薬剤および方法と共に用いられてもよい投与技法としては、例えば、Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon、およびRemington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, PAにおいて論じられているようなものが挙げられる。

40

【0102】

III. アレルゲン特異的抗体を生成する方法

一態様では、ヒト試料からアレルゲン特異的モノクローナル抗体を生成する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、

(a) ヒト対象由来の試料から単一B細胞を単離する工程であり、対象がアレルゲンに対してアレルギーである、工程、

(b) 工程(a)の単一B細胞からcDNAを生成する工程であり、cDNA配列が、免疫グロブリン重鎖の全部または一部をコードする第1の配列、および免疫グロブリン軽鎖の全部または一部をコードする第2の配列を含む、工程、

(c) 工程(b)からのcDNAの配列を決定する工程、

50

(d) 工程(c)において決定した配列を分析して、I g E 定常領域または I g G 4 定常領域を含む第1の配列を含む単一B細胞を同定する工程、

(e) 工程(d)の単一B細胞から、(i) I g E 定常領域または I g G 4 定常領域を含む免疫グロブリン重鎖における重鎖可変領域配列、および(ii) 同じ単一B細胞における免疫グロブリン重鎖と共発現する免疫グロブリン軽鎖における軽鎖可変領域配列を同定する工程、

(f) 工程(e)からの重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含む抗体を発現させる工程、ならびに

(g) アレルゲンに特異的に結合する、工程(f)からの1種または複数種の抗体を同定する工程

を含む。

【0103】

対象集団および試料

一部の実施形態では、アレルゲン特異的モノクローナル抗体を生成する方法は、ヒト対象由来の生体試料からB細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、試料は、全血、末梢血、または白血球除去製剤を含む。一部の実施形態では、試料は末梢血単核細胞(PBMC)を含む。一部の実施形態では、試料は、ヒト対象由来の組織、例えば、扁桃組織、脾臓、または骨髄を含む。血液および組織試料からB細胞を単離する方法は、当技術分野に記載されている。例えば、Heine et al., Curr Protoc. Immunol., 2011, 94:7.5.1-7.5.14、およびZuccolo et al., BMC Immunol, 2009, 10:30, doi:10.1186/1471-2172-10-30を参照のこと。

【0104】

一部の実施形態では、アレルゲン特異的抗体は、アレルゲンに対するアレルギーを有するヒト対象から生成される。一部の実施形態では、アレルギーを有するヒト対象は成人である。一部の実施形態では、アレルギーを有するヒト対象は未成年者である。一部の実施形態では、ヒト対象は、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、2種以上のアレルゲン、例えば、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンのうちの2種以上に対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種以上のアレルゲンに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、あるクラスのアレルゲンにおける2つ以上の異なる種類の抗原(アレルゲン)に対するアレルギー、例えば、2種以上の異なる食物アレルゲンに対するアレルギー(例えば、2種以上の異なる落花生抗原に対するアレルギー、または落花生アレルゲンと非落花生アレルゲン、例えば木の実、卵、もしくは乳アレルゲンとに対するアレルギー)、あるいは2種以上の異なる真菌アレルゲンに対するアレルギー(例えば、アスペルギルスの2つ以上の異なる種に対するアレルギー)を有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、2つ以上の異なるクラスのアレルゲンに対するアレルギー(例えば、1種または複数種の食物アレルゲンと1種または複数種の植物アレルゲンとに対するアレルギー)を有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、1つのクラスのアレルゲンのみに対するアレルギーを有する(例えば、対象は、1種もしくは複数種の食物アレルゲンに対するアレルギーを有するが、非食物アレルゲンに対するアレルギーを有しない、または対象は、1種もしくは複数種の真菌アレルゲンに対するアレルギーを有するが、非真菌アレルゲンに対するアレルギーを有しない)。

【0105】

一部の実施形態では、ヒト対象は食物アレルゲンに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、食物アレルゲンは、乳アレルゲン、卵アレルゲン、ナッツアレルゲン、木の実アレルゲン、魚アレルゲン、甲殻類アレルゲン、ダイズアレルゲン、豆類アレルゲン、種子アレルゲン、またはコムギアレルゲンである。一部の実施形態では、食物アレルゲ

10

20

30

40

50

ンは落花生アレルギーである。

【0106】

一部の実施形態では、ヒト対象は植物アレルギーまたは真菌アレルギーに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、アレルギーは真菌アレルギー（例えばアスペルギルス、例えば *Asp.* フミガーツス、*Asp.* ニガー、または *Asp.* ニデュランス）である。一部の実施形態では、アレルギーは花粉アレルギー（例えば、樹木花粉、芝花粉、もしくは草花粉）またはカビアレルギーである。一部の実施形態では、ヒト対象は動物アレルギーに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、アレルギーは鱗屑アレルギーまたは昆虫刺傷である。

【0107】

一部の実施形態では、アレルギー特異的モノクローナル抗体を生成する方法は、対象から試料を取得する前に、アレルギーを用いてヒト対象を免疫することもヒト対象をアレルギーに曝露することも含まない。

【0108】

B細胞単離およびスクリーニング

一部の実施形態では、単一B細胞は、アレルギーに対するアレルギーを有する対象由来の試料から単離される。一部の実施形態では、単一B細胞は、別個の区分、例えばマルチウェルプレートの別個のウェルに分離されるか、液滴に封入されるか、またはマイクロウェルに分散される。一部の実施形態では、少なくとも10、50、100、500、1,000、5,000、または10,000個以上のB細胞が、試料から単離され、別個の区分に分離される。

【0109】

一部の実施形態では、単離する工程は、試料中の細胞を蛍光活性化細胞選別（FACS）によって選別することを含む。FACS選別は、細胞を細胞表面マーカー発現、細胞サイズ、および/または粒度に基づいて選別し、細胞をウェル、例えば96ウェルまたは384ウェル組織培養またはPCRプレートに個々にデリバリーするために使用することができる。細胞集団をFACSによって単離および精製する方法は、当技術分野に記載されている。例えば、Basu et al., *J Vis Exp*, 2010, 41:1546, doi:10.3791/1546を参照のこと。

【0110】

一部の実施形態では、液滴マイクロ流体プラットフォームは、単一B細胞を別個の液滴に分注するために使用することができる。一部の実施形態では、液滴中の単一細胞の核酸（例えばmRNA）は、液滴に特異的なヌクレオチド配列、例えば固有分子識別子バーコードヌクレオチド配列を用いて標識され、それによって複数のB細胞からの配列に関する下流の処理工程が単一反応容器において実施されることを可能にする。単一細胞を液滴に封入する方法は、当技術分野に記載されている。例えば、Macosko et al., *Cell*, 2015, 161: 1202-1214, Zhang et al., *Scientific Reports*, 2017, 7:41192, doi:10.1038/srep41192を参照のこと。

【0111】

一部の実施形態では、細胞は、単一細胞を捉えるように設計されたマイクロウェルに分散される。単一細胞マイクロウェル捕獲の方法は、当技術分野に記載されている。例えば Han et al., *Cell*, 2018, 172:5, doi:10.1016/j.cell.2018.02.001を参照のこと。

【0112】

一部の実施形態では、試料由来の細胞は、1種または複数種のマーカーの存在、非存在、または発現のレベルに関してスクリーニングされ、単一B細胞は、1種または複数種のB細胞マーカー（例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8種以上のマーカー）の存在または発現のレベルに基づいて単離される。一部の実施形態では、細胞は、1種または複数種の細胞表面B細胞マーカー、例えば、これらに限定されないが、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、またはCD79の存在、非存在、または発現のレベルに関してスクリーニングされる。一部の実施形態で

10

20

30

40

50

は、細胞は、B細胞マーカーのうちの1種または複数種に関して陽性である、例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、またはCD79のうちの1種または複数種に関して陽性である場合、B細胞であると決定される。一部の実施形態では、単一CD19+B細胞が単離される。

【0113】

一部の実施形態では、試料由来の細胞は、1種もしくは複数種の免疫グロブリンアイソタイプ、例えば、これらに限定されないが、IgE、IgG、IgM、IgA、もしくはIgD、またはそれらのサブクラスが存在、非存在、または発現のレベルに関してスクリーニングされる。一部の実施形態では、単離される単一B細胞は、細胞表面IgEの発現および/または細胞表面IgG4の発現のために選択される。一部の実施形態では、単一B細胞は、1種または複数種の免疫グロブリンアイソタイプの発現のために選択することなく(例えば、細胞表面IgEの発現および/または細胞表面IgG4の発現のために選択することなく)単離される。

10

【0114】

IgE選択

一部の実施形態では、方法は、細胞表面IgEの発現のために選択される単一B細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞を抗ヒトIgE抗体と接触させること、およびIgEを細胞表面に発現する細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞をB細胞マーカーに対する抗体(例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、またはCD79に対する抗体)および抗ヒトIgE抗体と接触させること、ならびにB細胞マーカーを発現し、IgEを細胞表面に発現する細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞を抗ヒトCD19抗体および抗ヒトIgE抗体と接触させること、ならびにCD19+IgE発現B細胞を選択することを含む。

20

【0115】

一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞をB細胞マーカーに対する抗体(例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、またはCD79に対する抗体)、抗ヒトIgE抗体、および1種もしくは複数種の免疫グロブリンアイソタイプに対する抗体(例えば、抗ヒトIgG抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgA抗体、および/もしくは抗ヒトIgD抗体)またはそれらのサブクラスに対する抗体と接触させること、ならびにB細胞マーカーを発現し、IgEを細胞表面に発現し、検出可能なレベルの、スクリーニングされている1種または複数種の他の免疫グロブリンアイソタイプを発現しない細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgE抗体、および抗ヒトIgG抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgA抗体、または抗ヒトIgD抗体のうちの1種または複数種と接触させること、ならびにIgG、IgM、IgA、またはIgD細胞表面発現に関して陰性であるCD19+IgE発現B細胞を選択することを含む。

30

【0116】

一部の実施形態では、単離する工程は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgE抗体、抗ヒトIgM抗体、および抗ヒトIgG抗体と接触させること、ならびにCD19+IgM-IgG-IgE発現B細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgE抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgG抗体、抗ヒトIgA抗体、および抗ヒトIgD抗体と接触させること、ならびにCD19+IgM-IgG-IgA-IgD-IgE発現B細胞を選択することを含む。

40

【0117】

一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞をB細胞マーカーに対する抗体(例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、またはCD79に対する抗体)、および非IgEアイソタイプに対する抗体(例えば、抗ヒトIgG抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgA抗体、および抗ヒトIgD抗体

50

）またはそのサブクラスに対する抗体と接触させること、ならびにB細胞マーカーを発現し、検出可能なレベルの非IgEアイソタイプを発現しない細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgG抗体、抗ヒトIgA抗体、および抗ヒトIgD抗体と接触させること、ならびにCD19⁺IgM⁻IgG⁻IgA⁻IgD⁻B細胞を選択することを含む。

【0118】

一部の実施形態では、方法は、抗体分泌B細胞（例えば形質芽球または形質細胞）であるIgE発現B細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、方法は、記憶B細胞であるIgE発現B細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、方法は、IgE発現抗体分泌B細胞およびIgE発現記憶B細胞を単離することを含む。

10

【0119】

IgG4選択

一部の実施形態では、方法は、細胞表面IgG4の発現のために選択される単一B細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞を抗ヒトIgG4抗体と接触させること、およびIgG4を細胞表面に発現する細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞をB細胞マーカーに対する抗体（例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、またはCD79に対する抗体）および抗ヒトIgG4抗体と接触させること、ならびにB細胞マーカーを発現し、IgG4を細胞表面に発現する細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞を抗ヒトCD19抗体および抗ヒトIgG4抗体と接触させること、ならびにCD19⁺IgG4発現B細胞を選択することを含む。

20

【0120】

一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞をB細胞マーカーに対する抗体（例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、またはCD79に対する抗体）、抗ヒトIgG4抗体、および1種または複数種のIgGサブクラスに対する抗体（例えば、抗ヒトIgG1抗体、抗ヒトIgG2抗体、抗ヒトIgG3抗体）と接触させること、ならびにB細胞マーカーを発現し、IgG4を細胞表面に発現し、検出可能なレベルの、スクリーニングされている1種または複数種の他のIgGサブクラスを発現しない細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgG1抗体、抗ヒトIgG2抗体、抗ヒトIgG3抗体、および抗ヒトIgG4抗体と接触させること、ならびにCD19⁺IgG1⁻IgG2⁻IgG3⁻IgG4発現B細胞を選択することを含む。

30

【0121】

一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞をB細胞マーカーに対する抗体（例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、またはCD79に対する抗体）、抗ヒトIgG4抗体、および1種もしくは複数種の免疫グロブリンアイソタイプに対する抗体（例えば、抗ヒトIgE抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgA抗体、および/もしくは抗ヒトIgD抗体）またはそれらのサブクラスに対する抗体と接触させること、ならびにB細胞マーカーを発現し、IgG4を細胞表面に発現し、検出可能なレベルの、スクリーニングされている1種または複数種の他の免疫グロブリンアイソタイプを発現しない細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgG4抗体、および抗ヒトIgE抗体、抗ヒトIgM抗体、抗ヒトIgA抗体、または抗ヒトIgD抗体のうちの1種または複数種と接触させること、ならびにIgE、IgM、IgA、またはIgD細胞表面発現に関して陰性であるCD19⁺IgG4発現B細胞を選択することを含む。

40

【0122】

一部の実施形態では、単離する工程は、試料由来の細胞を抗ヒトCD19抗体、抗ヒトIgG4抗体、抗ヒトIgM抗体、および抗ヒトIgG抗体と接触させること、ならびに

50

CD19⁺IgM⁻IgE⁻IgG4 発現 B 細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料由来の細胞を抗ヒト CD19 抗体、抗ヒト IgG4 抗体、抗ヒト IgM 抗体、抗ヒト IgE 抗体、抗ヒト IgA 抗体、および抗ヒト IgD 抗体と接触させること、ならびに CD19⁺IgM⁻IgE⁻IgA⁻IgD⁻IgG4 発現 B 細胞を選択することを含む。

【0123】

一部の実施形態では、単離する工程は、試料の細胞を B 細胞マーカーに対する抗体（例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD40、CD72、または CD79 に対する抗体）および非 IgG アイソタイプに対する抗体（例えば、抗ヒト IgE 抗体、抗ヒト IgM 抗体、抗ヒト IgA 抗体、および抗ヒト IgD 抗体）またはその非 IgG4 アイソタイプに対する抗体と接触させること、ならびに B 細胞マーカーを発現し、検出可能なレベルの非 IgG アイソタイプも非 IgG4 アイソタイプも発現しない細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料由来の細胞を抗ヒト CD19 抗体、抗ヒト IgM 抗体、抗ヒト IgE 抗体、抗ヒト IgA 抗体、および抗ヒト IgD 抗体と接触させること、ならびに CD19⁺IgM⁻IgE⁻IgA⁻IgD⁻B 細胞を選択することを含む。一部の実施形態では、単離する工程は、試料由来の細胞を抗ヒト CD19 抗体、抗ヒト IgM 抗体、抗ヒト IgE 抗体、抗ヒト IgA 抗体、抗ヒト IgD 抗体、抗ヒト IgG1 抗体、抗ヒト IgG2 抗体、および抗ヒト IgG3 抗体と接触させること、ならびに CD19⁺IgM⁻IgE⁻IgA⁻IgD⁻IgG1⁻IgG2⁻IgG3⁻B 細胞を選択することを含む。

10

20

【0124】

一部の実施形態では、方法は、抗体分泌 B 細胞である IgG4 発現 B 細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、方法は、記憶 B 細胞である IgG4 発現 B 細胞を単離することを含む。一部の実施形態では、方法は、IgG4 発現抗体分泌 B 細胞および IgG4 発現記憶 B 細胞を単離することを含む。

【0125】

cDNA の生成および配列決定

一部の実施形態では、cDNA は、試料から単離された単一 B 細胞から（例えば、IgE もしくは IgG4 等の免疫グロブリンアイソタイプの発現に関してスクリーニングされた単一 B 細胞から、または免疫グロブリンアイソタイプの発現に関してスクリーニングされていない単一 B 細胞から）生成される。一部の実施形態では、cDNA ライブラリーは単一 B 細胞から調製される。一部の実施形態では、各単一 B 細胞に関して生成される cDNA において、cDNA 配列は、免疫グロブリン重鎖をコードする配列と免疫グロブリン軽鎖をコードする配列とを含む。

30

【0126】

一部の実施形態では、cDNA は、単一 B 細胞由来の RNA（例えば総 RNA または mRNA）から cDNA 配列を逆転写し、cDNA 配列を増幅することによって生成される。cDNA を生成することに関して、一部の実施形態では、単一 B 細胞は溶解され、cDNA 配列は細胞溶解物に存在する mRNA から逆転写される。一部の実施形態では、RNA は単一 B 細胞から単離され、cDNA は単離された RNA から逆転写される。

40

【0127】

一部の実施形態では、方法は、単一 B 細胞のトランスクリプトームを増幅することを含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、RNA（例えばポリアデニル化 mRNA）を逆転写して cDNA を合成し、次いで cDNA を、例えば PCR によって増幅することを含む。ポリアデニル化 mRNA を逆転写し、単一細胞のトランスクリプトームを増幅するための例示的な方法は、Darmanis et al., Cell Reports, 2017, 21:1399-1410、および Picelli et al., Nature Protocols, 9, 2014, 171-181 に記載されている。

【0128】

一部の実施形態では、方法は、単一 B 細胞からの免疫グロブリン重鎖および軽鎖配列を増幅することを含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、RNA（例えば総 RNA）

50

を逆転写してcDNAを合成し、次いでcDNAを、例えば免疫グロブリン重鎖可変領域および定常領域に関するプライマーを使用するPCRによって増幅することを含む。一部の実施形態では、方法は、免疫グロブリン特異的プライマー（例えば定常領域特異的プライマー）を使用してRNAを逆転写して、免疫グロブリン配列を含むcDNAを合成し、次いでcDNAを、免疫グロブリン重鎖可変領域および定常領域に関するプライマーを使用して増幅することを含む。単一細胞からの免疫グロブリン重鎖および軽鎖配列を増幅するための例示的な方法は、Tiller et al., J. Immunol. Methods, 2008, 329:112-124に記載されている。

【0129】

cDNAが生成された後、一部の実施形態では、方法は、cDNAの配列を決定することを含む。一部の実施形態では、cDNAは配列決定に供される。一部の実施形態では、方法は、単一B細胞のトランスクリプトームを配列決定することを含む。一部の実施形態では、方法は、標的遺伝子（例えば免疫グロブリン遺伝子、例えば免疫グロブリン重鎖可変領域および定常領域、ならびに免疫グロブリン軽鎖可変領域および定常領域）を配列決定することを含む。

10

【0130】

ハイスループット配列決定のための方法を含む配列決定方法は、当技術分野において公知である。例えば、そのような配列決定技術としては、これらに限定されないが、パイロシーケンシング、ライゲーションによる配列決定、単一分子配列決定、合成によるシーケンス(SBS: sequence-by-synthesis)、超並列クローン、超並列単一分子SBS、超並列単一分子リアルタイム、超並列単一分子リアルタイムナノポア技術等が挙げられる。MorozovaおよびMarraraは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるGenomics, 92: 255 (2008)において一部のそのような技術の概説を提供している。

20

【0131】

一部の実施形態では、配列決定はハイスループット配列決定を含む。ハイスループット配列決定では、複数の鋳型および複数のプライマーを使用する並列配列決定反応は、ゲノムまたは大部分のゲノムの急速な配列決定を可能にする。ハイスループット配列決定方法としては、鋳型増幅を典型的に使用する方法および使用しない方法が挙げられる。増幅を利用する配列決定方法としては、Rocheによって454技術プラットフォーム（例えばGS20およびGS FLX）として商品化されているパイロシーケンシング、IlluminaによってNextSeq等のシステムと共に商品化されているクローンアレイ形成および合成による配列決定(SBS: sequencing by synthesis)化学、ならびにApplied Biosystemsによって商品化されている支持オリゴヌクレオチドライゲーションおよび検出(SOLID: Supported Oligonucleotide Ligation and Detection)プラットフォームが挙げられる。単一分子配列決定としても公知である非増幅手法は、Helicos Biosciencesによって商品化されているHeliscopeプラットフォーム、ならびにVisiGen、Oxford Nanopore Technologies Ltd.、Life Technologies/Ion Torrent、およびPacific Biosciencesによってそれぞれ商品化されているプラットフォームによって例示される。

30

40

【0132】

一部の実施形態では、NextSeq等のIllumina配列決定プラットフォームが使用される。この配列決定技術は、クローンアレイ形成および合成による配列決定を利用して、配列を大規模に作成する。この方法では、配列決定鋳型はフローセル表面に固定化され、次いで固相増幅が各鋳型分子のコピー（最大1,000個の同一のコピー）を非常に近接して作成し、ポリヌクレオチド配列の高密度の「クラスター」を形成する。クラスターを配列決定することに関して、蛍光標識ヌクレオチドが、フローセル表面のクラスターを並行して配列決定するために使用される。各配列決定サイクルに関して、単一標識

50

化可逆的ターミネーター結合 d N T P が核酸鎖に付加される。取り込まれたヌクレオチドの配列は取込み後の蛍光の検出によって決定され、次いで蛍光色素は次のサイクルの d N T P 付加前に除去され、結果的に 1 塩基ごとの配列決定となる。典型的には、配列リード長は約 30 ヌクレオチドから 150 ヌクレオチド超の範囲である。目的の標的 c D N A がより長い長さを有する場合、配列は、全長標的 c D N A の配列を決定するために、バイオインフォマティクスにより短い配列決定リード間の重複に基づいて再びアセンブルされる。

【 0 1 3 3 】

I g E または I g G 4 アイソタイプを有する B 細胞の同定

一部の実施形態では、c D N A の配列が単一 B 細胞に関して決定された後、方法は、c D N A の配列を分析して、I g E アイソタイプおよび / または I g G 4 アイソタイプの定常領域を有する免疫グロブリン重鎖を発現する単一 B 細胞を同定することを含む。本明細書に記載されるように、F A C S 免疫グロブリン表面染色ではなく重鎖転写物の配列に基づいて B 細胞のアイソタイプを決定することは、B 細胞集団における偽陽性 I g E 細胞の数を実質的に減少させ、したがって結果的に、B 細胞の起源であるヒト対象がアレルギーであるアレルゲンに特異的に結合する抗体を生じる可能性はるかに高い B 細胞の集団をもたらすことが見出された。

10

【 0 1 3 4 】

一部の実施形態では、方法は、I g E 定常領域を含む免疫グロブリン重鎖をコードする配列を同定することを含む。一部の実施形態では、方法は、I g G 4 定常領域を含む免疫グロブリン重鎖をコードする配列を同定することを含む。一部の実施形態では、c D N A 配列は、配列を既知の I g E 定常領域配列または既知の I g G 4 定常領域配列と比較することによって分析される。例えば、目的の c D N A 配列（例えば B 細胞からの「試験」配列）の比較は、既知の I g E または I g G 4 定常領域配列（例えば「参照」配列）と、配列をアラインメントすることによって比較することができる。比較のための配列のアラインメントの方法は、当技術分野において公知である。比較のための配列の最適なアラインメントは、例えば、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981) の局所相同性アルゴリズム、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970) の相同性アラインメントアルゴリズム、Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988) の類似性検索法、これらのアルゴリズムのコンピュータ化された実装 (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI) における G A P、B E S T F I T、F A S T A、および T F A S T A)、または手動アラインメントおよび目視検査によって実行することができる。配列同一性パーセントおよび配列類似性を決定するのに好適なアルゴリズムは、それぞれ Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 および Altschul et al. (1977) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402 に記載されている B L A S T および B L A S T 2 . 0 アルゴリズムである。B L A S T 分析を実施するためのソフトウェアは、米国立生物工学情報センター (N C B I) のウェブサイトを通じて公的に入手可能である。

20

30

【 0 1 3 5 】

試験配列を I g E または I g G 4 定常領域参照配列と比較することに関して、一部の実施形態では、参照配列は、I m M u n o G e n e T i c s (I M G T) データベースにおいて公的に入手可能な I g E または I g G 4 定常領域配列等の公開されている配列である。例えば、Camacho et al., BMC Bioinformatics, 2009, 10:421、Lefranc et al., Nucl. Acids Res, 2009, 37:D1006-1012 を参照のこと。試験配列を分析して I g E アイソタイプおよび / または I g G 4 アイソタイプの免疫グロブリン重鎖定常領域を含む配列を同定する方法は、以下の表 1 にも記載されている。

40

【 0 1 3 6 】

一部の実施形態では、配列を分析して I g E 定常領域または I g G 4 定常領域を含む免疫グロブリン重鎖配列を含む単一 B 細胞を同定および選択することに加えて、方法は、単

50

ー B 細胞における 1 つまたは複数の他の遺伝子の配列および / または発現のレベルを決定することをさらに含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、B 細胞の特定の型に関する「シグネチャー」である 1 組の遺伝子の配列および / または発現のレベルを決定することを含む。

【 0 1 3 7 】

一部の実施形態では、I g E 定常領域または I g G 4 定常領域を含む免疫グロブリン重鎖を有すると同定される B 細胞に関して、方法は、同じ B 細胞から、細胞によって発現される重鎖可変領域配列および細胞によって発現される軽鎖可変領域配列を同定することをさらに含む。

【 0 1 3 8 】

抗体発現

典型的には、I g E または I g G 4 定常領域配列を含む c D N A を有すると同定される単一 B 細胞に関して、単一 B 細胞からの重鎖可変領域および軽鎖可変領域配列は、目的のアレルゲンに対する特異性を有する候補となる抗体配列である。したがって、一部の実施形態では、方法は、単一 B 細胞からの重鎖可変領域および軽鎖可変領域配列を含む抗体を発現させること、ならびに発現した抗体が目的のアレルゲンに特異的に結合するか否かを同定することを含む。組換え抗体の発現および精製のための方法は、当技術分野に記載されている。例えば、Frenzel et al., *Front Immunol.*, 2013, 4:217, doi:10.3389/fimmu.2013.00217、Siegemund et al., *Methods Mol Biol.*, 2014, 1131:273-295 を参照のこと。

10

20

【 0 1 3 9 】

一部の実施形態では、単一 B 細胞からの重鎖可変領域および軽鎖可変領域配列は、単一 B 細胞から増幅され、発現ベクターにクローニングされる。一部の実施形態では、単一 B 細胞からの重鎖可変領域および軽鎖可変領域配列は合成される。一部の実施形態では、重鎖可変領域配列および / または軽鎖可変領域配列は、例えば発現系による抗体発現を増加させるためにコドン最適化される。例えば、Ayyar et al., *Methods*, 2017, 116:51-62 を参照のこと。

【 0 1 4 0 】

単一 B 細胞からの重鎖可変領域および軽鎖可変領域配列は、原核および真核発現系を含む任意の数の発現系を使用して発現させることができる。一部の実施形態では、発現系は、哺乳動物細胞発現、例えばハイブリドーマ、または C H O もしくは H E K 2 9 3 細胞発現系である。多くのそのような系は、商業的供給業者から広く入手可能である。細胞発現系もまた当技術分野に記載されている。例えば、Kunert and Reinhart, 2016, “*Advances in recombinant antibody manufacturing*” *Appl Microbiol Biotechnol.* 100:3451-61、Jager et al., *BMC Proc.*, 2015, 9:P40, doi:10.1186/1753-6561-9-S9-P40、およびそれらに引用されている参考文献を参照のこと。一部の実施形態では、重鎖および軽鎖は、例えばジシストロニック発現ユニットにおいて、または異なるプロモーターの制御下において単一ベクターを使用して発現させる。他の実施形態では、重鎖および軽鎖は、別個のベクターを使用して発現させる。一部の実施形態では、本明細書に開示される重鎖可変領域配列および / または軽鎖可変領域配列を発現させるための発現ベクターは、所望の重鎖アイソタイプまたは軽鎖サブクラスの定常領域を含むベクターである。例えば、本明細書に開示される重鎖可変領域配列は、ヒト I g G (例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4) 重鎖定常領域を含むベクターにクローニングすることができ、本明細書に開示される軽鎖可変領域配列は、ヒトラムダまたはカッパ軽鎖定常領域を含むベクターにクローニングすることができる。

30

40

【 0 1 4 1 】

本明細書に開示される単一 B 細胞からの重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含む抗体が発現し精製された後、一部の実施形態では、方法は、抗体がアレルゲンに特異的に結合するか否かを決定することを含む。結合親和性および結合動態を分析するための方法は、当技術分野において公知である。例えば、Ernst et al., *Determination of Equil*

50

ilibrium Dissociation Constants, Therapeutic Monoclonal Antibodies (Wiley & Sons ed. 2009)を参照のこと。これらの方法としては、これらに限定されないが、固相結合アッセイ（例えばELISAアッセイ）、免疫沈降法、表面プラズモン共鳴[SPR、例えばBiacore（商標）（GE Healthcare、Piscataway、NJ）]、結合平衡除外法[例えばKinExA（登録商標）]、フローサイトメトリー、蛍光活性化細胞選別（FACS: fluorescence-activated cell sorting）、バイオレイヤー干渉法[例えばOctet（商標）（FortéBio, Inc., Menlo Park, CA）]、およびウェスタンブロット分析が挙げられる。SPR技法は、例えばHahnfeld et al. Determination of Kinetic Data Using SPR Biosensors, Molecular Diagnosis of Infectious Diseases (2004)に概説されている。典型的なSPR実験では、一方の相互作用物質（標的または標的剤）はフローセルにおけるSPR活性の金被覆ガラススライドに固定化され、他方の相互作用物質を含有する試料は表面を流れるように導入される。所与の波長の光が表面に向けられると、金の光学反射率の変化が結合および結合の動態を示す。一部の実施形態では、結合平衡除外法が親和性を決定するために使用される。この技法は、例えばDarling et al., Assay and Drug Development Technologies Vol. 2, number 6 647-657 (2004)に記載されている。一部の実施形態では、バイオレイヤー干渉法アッセイが親和性を決定するために使用される。この技法は、例えばWilson et al., Biochemistry and Molecular Biology Education, 38:400-407 (2010)、Dysinger et al., J. Immunol. Methods, 379:30-41 (2012)に記載されている。

10

20

【0142】

一部の実施形態では、発現した抗体は、高い親和性によりアレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、アレルゲンに関して250 nM未満、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、1 nM未満、500 pM未満、250 pM未満、150 pM未満、100 pM未満、50 pM未満、40 pM未満、30 pM未満、20 pM未満、約10 pM未満、または1 pM未満の結合親和性(KD)を有する。一部の実施形態では、抗体は、1 nM ~ 250 nMの結合親和性(KD)によりアレルゲンに結合する。

【0143】

核酸、ベクター、および宿主細胞

一部の実施形態では、本明細書に記載されるアレルゲン特異的モノクローナル抗体は、組換え法を使用して調製される。したがって、一部の態様では、本発明は、本明細書に記載されるアレルゲン特異的モノクローナル抗体のいずれか（例えば本明細書に記載されるCDRのいずれか1つまたは複数）をコードする核酸配列を含む単離された核酸；そのような核酸を含むベクター；ならびに核酸が導入される宿主細胞であって、抗体をコードする核酸を複製するため、および/または抗体を発現させるために使用される宿主細胞を提供する。一部の実施形態では、宿主細胞は真核、例えばヒト細胞、例えばHEK-293である。

30

【0144】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド（例えば単離されたポリヌクレオチド）は、本明細書に記載される（例えば以下の第IV節に記載される）抗体またはその抗原結合部分をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の表1に開示される1つまたは複数のアミノ酸配列（例えばCDR、重鎖可変領域、または軽鎖可変領域）をコードするヌクレオチド配列を含む。

40

【0145】

さらなる態様では、本明細書に記載されるアレルゲン特異的モノクローナル抗体を作製する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載される宿主細胞（例えば本明細書に記載されるポリヌクレオチドまたはベクターを発現する宿主細胞）を抗体の発現に好適な条件下で培養することを含む。一部の実施形態では、抗体はその後、宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から除去される。

50

【0146】

本開示の抗体またはその断片をコードするポリヌクレオチドを含有する好適なベクターとしては、クローニングベクターおよび発現ベクターが挙げられる。選択されるクローニングベクターは、使用することが意図される宿主細胞に応じて変更してもよいが、有用なクローニングベクターは、全般に自己複製する能力を有し、特定の制限エンドヌクレアーゼのために単一の標的を持ち得る、および/またはベクターを含有するクローンを選択する際に使用することができるマーカーとしての遺伝子を保有し得る。例としては、プラスミドおよび細菌ウイルス、例えば、pUC18、pUC19、Bluescript (例えばpBS SK+) およびその誘導体、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、ファージDNA、ならびにpSA3およびpAT28等のシャトルベクターが挙げられる。クローニングベクターは、BioRad、Stratagene、およびInvitrogen等の商業的販売業者から入手可能である。

10

【0147】

発現ベクターは全般に、本開示の核酸を含有する複製可能なポリヌクレオチドコンストラクトである。発現ベクターは、宿主細胞においてエピソームまたは染色体DNAの不可欠な部分のいずれかとして複製し得る。好適な発現ベクターとしては、これらに限定されないが、プラスミド、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルスを含むウイルスベクター、および任意の他のベクターが挙げられる。

【0148】

IV. アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体

20

別の態様では、本明細書に開示される方法に従ってヒト試料から生成されるアレルゲン特異的モノクローナル抗体およびその抗原結合部分が提供される。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、上の第III節に開示された方法に従って生成される抗体である。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンに対するアレルギーを有するヒト対象由来の試料から生成される抗体であり、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンに特異的に結合する。

【0149】

30

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、全長抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab'-SH、Fv、一本鎖抗体、または一本鎖Fv(scFv)抗体である。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体はIgG4定常領域を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は単一特異性抗体である。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は多重特異性抗体である。特に、本明細書に記載される抗体は、2種の異なるアレルゲンに結合する二重特異性抗体であり得る。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、落花生アレルゲンおよび木の実アレルゲンに結合することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、落花生アレルゲンおよび乳アレルゲンに結合することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、落花生アレルゲンおよび真菌アレルゲンに結合することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、木の実アレルゲンおよび乳アレルゲンに結合することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、木の実アレルゲンおよび真菌アレルゲンに結合することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、乳アレルゲンおよび真菌アレルゲンに結合することができる。

40

【0150】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、

(a) ヒト対象由来の試料から単一B細胞を単離する工程であり、対象がアレルゲンに対してアレルギーである、工程、

(b) 工程(a)の単一B細胞からcDNAを生成する工程であり、cDNA配列が、免疫グロブリン重鎖の全部または一部をコードする第1の配列、および免疫グロブリン軽鎖

50

の全部または一部をコードする第2の配列を含む、工程、
 (c) 工程(b)からのcDNAの配列を決定する工程、
 (d) 工程(c)において決定した配列を分析して、IgE定常領域またはIgG4定常領域を含む第1の配列を含む単一B細胞を同定する工程、
 (e) 工程(d)の単一B細胞から、(i) IgE定常領域またはIgG4定常領域を含む免疫グロブリン重鎖における重鎖可変領域配列、および(ii) 同じ単一B細胞における免疫グロブリン重鎖と共発現する免疫グロブリン軽鎖における軽鎖可変領域配列を同定する工程
 を含む方法に従って同定される重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含むアレルギー特異的抗体である。

10

【0151】

一部の実施形態では、重鎖可変領域および軽鎖可変領域は、IgE定常領域を含む免疫グロブリンを含むB細胞からのものである。一部の実施形態では、重鎖可変領域および軽鎖可変領域は、IgG4定常領域を含む免疫グロブリンを含むB細胞からのものである。

【0152】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、
 (a) アレルゲンに対してアレルギーであるヒト対象由来のIgEまたはIgG4産生単一B細胞からの免疫グロブリン重鎖に由来する重鎖可変領域配列、
 (b) 重鎖IgG定常領域配列、
 (c) ヒト対象由来のIgEまたはIgG4産生単一B細胞からの免疫グロブリン軽鎖に由来する軽鎖可変領域配列、
 (d) (c)の免疫グロブリン軽鎖と同じクラスの軽鎖定常領域配列
 を含むアレルギー特異的抗体である。

20

【0153】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、IgE産生ヒトB細胞に由来する重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、IgG4産生ヒトB細胞に由来する重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含む。

【0154】

アレルギー特異的モノクローナル抗体の特徴

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンに特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、食物アレルゲン、例えば、乳アレルゲン、卵アレルゲン、ナッツアレルゲン、魚アレルゲン、甲殻類アレルゲン、ダイズアレルゲン、豆類アレルゲン、種子アレルゲン、またはコムギアレルゲンに特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、落花生アレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、乳アレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、卵アレルゲンに特異的に結合する。

30

【0155】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、100nM未満、50nM未満、10nM未満、5nM未満、1nM未満、500pM未満、250pM未満、150pM未満、100pM未満、50pM未満、40pM未満、30pM未満、20pM未満、約10pM未満、または1pM未満の結合親和性(KD)によりアレルゲン(例えば、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲン)に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、1nM~250nMの結合親和性(KD)によりアレルゲンに結合する。

40

【0156】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、少なくとも2種の異なる抗原(例えばアレルゲン)、例えば、少なくとも2種の食物アレルゲン、少なくとも2種の植物アレルゲ

50

ン、少なくとも2種の真菌アレルゲン、少なくとも2種の動物アレルゲン、少なくとも2種のチリダニアレルゲン、少なくとも2種の薬物アレルゲン、少なくとも2種の化粧品アレルゲン、または少なくとも2種のラテックスアレルゲンと交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、少なくとも2種の乳アレルゲン、少なくとも2種の卵アレルゲン、少なくとも2種のナッツアレルゲン、少なくとも2種の魚アレルゲン、少なくとも2種の甲殻類アレルゲン、少なくとも2種のダイズアレルゲン、少なくとも2種の豆類アレルゲン、少なくとも2種の種子アレルゲン、または少なくとも2種のコムギアレルゲンと交差反応性を呈する。多くの異なるアレルゲン、例えば多くの植物性食物アレルゲンが少数のタンパク質ファミリーに大別され得ることは当業者によって理解されるだろう。例えば、全ての植物性食物アレルゲンの半分超は、以下の4つの構造タンパク質ファミリー：プロラミンスーパーファミリー、クピン(cupin)スーパーファミリー、プロフィリン、およびBet v-1関連タンパク質のうちの1つに類別することができる。特定の種類のアレルゲン(例えば「落花生」アレルゲン)に関して、アレルゲンとなるペプチドまたはタンパク質が2種以上存在し得ることもまた当業者によって理解されるだろう。非限定的な例として、12種の既知の落花生アレルゲンが存在する。Mueller et al., Curr Allergy Asthma Rep, 2014, 14:429を参照のこと。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、異なる種類またはクラスの抗原である2種以上の異なる抗原と交差反応性を呈する。非限定的な例として、一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、落花生アレルゲンである抗原およびナッツ(例えば木の実)アレルゲンである抗原と交差反応性を呈する。

10

20

【0157】

モノクローナル抗体が少なくとも2種の異なる抗原(例えばアレルゲン)と交差反応性を呈する実施形態において、一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、1 nM未満、500 pM未満、250 pM未満、150 pM未満、100 pM未満、50 pM未満、40 pM未満、30 pM未満、20 pM未満、約10 pM未満、または1 pM未満のKDにより少なくとも1種のアレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、1 nM未満、500 pM未満、250 pM未満、150 pM未満、100 pM未満、50 pM未満、40 pM未満、30 pM未満、20 pM未満、約10 pM未満、または1 pM未満のKDにより第1の抗原(例えば第1のアレルゲン)に特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、1 μM未満、500 nM未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満のKDにより第2の抗原(例えば第2のアレルゲン)に特異的に結合する。

30

【0158】

可変領域における操作された変異

一部の実施形態では、モノクローナル抗体の重鎖可変領域および/または軽鎖可変領域は、アレルゲンに対するアレルギーを有するヒト対象由来のIgE産生またはIgG4産生単一B細胞によってコードされる重鎖可変領域および/または軽鎖可変領域に対して同一な配列を有する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体の重鎖可変領域および/または軽鎖可変領域は、1つまたは複数の改変、例えばアミノ酸置換、欠失、または挿入を含む。

40

【0159】

以下の実施例の節に記載されるように、本明細書に記載される抗体(例えば落花生アレルゲン特異的モノクローナル抗体、例えばクローンPA13P1H08、クローンPA13P1E10、クローンPA12P3F10、クローンPA13P3G09、クローンPA12P3D08、クローンPA12P1C07、クローンPA15P1D12、クローンPA15P1D05、またはクローンPA13P1H08変異体)の重鎖可変領域配列および/または軽鎖可変領域配列は、重鎖可変領域配列および/または軽鎖可変領域配列に1つまたは複数の変異を含めるように操作することができる。一部の実施形態では、操作された変異は、アレルゲンに関する抗体の結合親和性を向上させる。一部の実施形態で

50

は、操作された変異は、第2のアレルゲンに関する抗体の交差反応性を向上させる。

【0160】

一部の実施形態では、操作された変異は、1つまたは複数のCDRにおける変異、例えば本明細書に記載される重鎖CDRおよび/または軽鎖CDRにおけるアミノ酸置換である。一部の実施形態では、操作された変異は、1つまたは複数のフレームワーク領域における変異、例えば重鎖フレームワーク領域および/または軽鎖フレームワーク領域におけるアミノ酸置換である。一部の実施形態では、操作された変異は、重鎖および/または軽鎖配列の領域の、推測ナープ配列への復帰である。推測ナープ免疫グロブリン配列を決定するための方法は、当技術分野に記載されている。例えば、Magnani et al., PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11:e0005655, doi:10.1371/journal.pntd.0005655を参照のこと。

10

【0161】

一部の実施形態では、親和性成熟は、アレルゲンに関する抗体の結合親和性を増強させるか、または第2のアレルゲンに関する抗体の交差反応性を増強させるさらなる突然変異を操作するために使用される。親和性成熟を実施するための方法は、当技術分野において公知である。例えば、Renaut et al., Methods Mol Biol, 2012, 907:451-461を参照のこと。

【0162】

定常領域およびアイソタイプスイッチ

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、IgE産生ヒトB細胞またはIgG4産生ヒトB細胞に由来する重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含み、カッパまたはラムダ軽鎖定常領域をさらに含む。一部の実施形態では、軽鎖定常領域（カッパまたはラムダ）は、IgE産生ヒトB細胞またはIgG4産生ヒトB細胞に由来した軽鎖可変領域と同じ種類の軽鎖（すなわちカッパまたはラムダ）からのものであり、非限定的な例として、IgE産生ヒトB細胞がカッパ軽鎖を含む場合、産生されるモノクローナル抗体は、IgE産生B細胞からの軽鎖可変領域を含み、カッパ軽鎖定常領域をさらに含む。

20

【0163】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、IgE産生ヒトB細胞またはIgG4産生ヒトB細胞に由来する重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含み、IgGアイソタイプ（例えばIgG4）、IgAアイソタイプ（例えばIgA1）、IgMアイソタイプ、IgDアイソタイプを有するか、またはIgG、IgA、IgM、もしくはIgDアイソタイプに由来する（例えば改変IgG4定常領域である）重鎖定常領域をさらに含む。異なる重鎖アイソタイプ（IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgM）が、重鎖定常領域によって媒介される異なるエフェクター機能を有すること、ならびにある特定の使用に関して、特定のアイソタイプ（例えばIgG）のエフェクター機能を有する抗体を有することが望ましい場合があることは、当業者によって理解されるだろう。

30

【0164】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、未改変（すなわち野生型）ヒトIgG、IgA、IgM、またはIgD定常領域を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、未改変ヒトIgG1定常領域、未改変ヒトIgG2定常領域、未改変ヒトIgG3定常領域、未改変ヒトIgG4定常領域、未改変ヒトIgA1定常領域、未改変ヒトIgA2定常領域、未改変ヒトIgM定常領域、または未改変ヒトIgD定常領域を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、1つまたは複数の改変を含む重鎖定常領域を含む。アミノ酸置換等の改変がエフェクター機能を調節する重鎖定常領域内の1つまたは複数の残基において行われ得ることは当業者によって理解されるだろう。一部の実施形態では、改変はエフェクター機能を低下させる、例えば、エフェクター機能を媒介するエフェクター細胞に発現したFc受容体に結合する際にある特定の生物学的機能を誘導する能力の低下を結果的にもたらず。一部の実施形態では、改変（例えばアミノ酸置換）は、望ましくない効果を導入して抗体の治療有効性を低下させるおそれがあるインビボにおけるFabアーム交換を防止する。例えば、Silva et al., J Biol Chem, 2015, 280:5462-5469を参照のこと。

40

50

【0165】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、未改変（すなわち野生型）ヒトIgM定常領域、ヒトIgD定常領域、IgG1、IgG2、IgG3、もしくはIgG4に由来するヒトIgG定常領域、またはIgA1もしくはIgA2に由来するヒトIgA定常領域を含み、エフェクター機能を調節する1つまたは複数の改変を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ヒトIgM定常領域、ヒトIgD定常領域、IgG1、IgG2、IgG3、もしくはIgG4に由来するヒトIgG定常領域、またはIgA1もしくはIgA2に由来するヒトIgA定常領域を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、未改変（すなわち野生型）ヒトIgM定常領域、ヒトIgD定常領域、IgG1、IgG2、IgG3、もしくはIgG4に由来するヒトIgG定常領域、またはIgA1もしくはIgA2に由来するヒトIgA定常領域を含み、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10以上の改変（例えばアミノ酸置換）を含む。一部の実施形態では、定常領域は、エフェクター機能を低下させる変異（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10以上のアミノ酸置換）を含む。

10

【0166】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、本明細書に記載される（例えば以下の表1に開示される）、IgEまたはIgG4 B細胞由来の抗体からのCDR配列、重鎖可変領域、および/または軽鎖可変領域を含み、CDR配列および/または可変領域配列が由来するIgEまたはIgG4 B細胞からの抗体に対して異種である重鎖定常領域および/または軽鎖定常領域をさらに含む。例えば、一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、IgE B細胞からの抗体のCDR配列および/または可変領域配列を含み、IgE B細胞からの抗体に対して異種である重鎖定常領域および軽鎖定常領域をさらに含む [例えば、重鎖定常領域および/もしくは軽鎖定常領域は、野生型もしくは改変IgG1、IgG2、IgG3、もしくはIgG4定常領域であるか、または重鎖定常領域および/もしくは軽鎖定常領域は、IgE B細胞からの抗体の未改変定常領域と比べて1つもしくは複数の改変（例えばアミノ酸置換）を含む]。

20

【0167】

落花生および/または木の実アレルゲンに特異的に結合する抗体

一部の実施形態では、本明細書に開示されるモノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、落花生アレルゲンおよび/または木の実アレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、落花生アレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、Ara h1、Ara h2、Ara h3、またはAra h6である落花生アレルゲンに特異的に結合する。

30

【0168】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、少なくとも2種の落花生アレルゲンと交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、落花生アレルゲンAra h1、Ara h2、Ara h3、およびAra h6のうちの2種以上と交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、1 nM未満、500 pM未満、250 pM未満、150 pM未満、100 pM未満、50 pM未満、40 pM未満、30 pM未満、20 pM未満、約10 pM未満、または1 pM未満のKDにより上記落花生アレルゲンのうちの少なくとも1種に特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、100 nM未満（例えば、50 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、または1 nM未満）のKDにより第1の落花生アレルゲンに特異的に結合し、1 μM未満（例えば、500 nM未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満）のKDにより第2の落花生アレルゲンに特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、100 nM未満（例えば、50 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、または1 nM未満）のKDによりAra h2に特異的に結合し、1 μM未満（例えば、500 nM未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満）のKDによりAra h1、Ara h3、またはAra h6に特異的に結合する。

40

50

【0169】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、アミノ酸モチーフDPYSPS（配列番号704）を含むかまたはからなるエピトープを認識する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、アミノ酸配列DSYGRDPYSPS（配列番号705）、YSPSQDPYSPS（配列番号706）、またはPDRRDPYSPS（配列番号707）含むかまたはからなるエピトープを認識する。

【0170】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、木の実アレルギーに特異的に結合する。一部の実施形態では、木の実アレルギーは、カシュー、ピスタチオ、アーモンド、松の実、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、またはマカダミアナッツアレルギーである。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、少なくとも2種の木の実アレルギーと交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、カシューアレルギーおよびピスタチオアレルギーの両方と交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカンアレルギーおよびクルミアレルギーの両方と交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、およびマカダミアナッツアレルギーのうち2種以上と交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、100 nM未満、50 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、1 nM未満、500 pM未満、250 pM未満、150 pM未満、100 pM未満、50 pM未満、40 pM未満、30 pM未満、20 pM未満、約10 pM未満、または1 pM未満のKDにより上記木の実アレルギーのうち少なくとも1種に特異的に結合する。

10

20

【0171】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、落花生アレルギーおよび木の実アレルギーに特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、落花生アレルギー、およびカシュー、ピスタチオ、アーモンド、松の実、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、またはマカダミアナッツアレルギーのうち1種または複数種（例えば、1、2、3、または4種以上）に特異的に結合する。

【0172】

落花生特異的抗体配列

一部の実施形態では、落花生アレルギーに特異的に結合する（例えば、Ara h1、Ara h2、Ara h3、またはAra h6に特異的に結合する）モノクローナル抗体は、以下の表1に開示される重鎖CDRおよび/または軽鎖CDRを含む。一部の実施形態では、落花生アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、以下の表1に開示される軽鎖可変領域配列および/または重鎖可変領域配列を含む。一部の実施形態では、落花生アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、表1に開示される重鎖可変領域配列に対して少なくとも75%の配列同一性（例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有し、その重鎖可変領域配列のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに表1に開示される軽鎖可変領域配列に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有し、その軽鎖可変領域配列のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

40

【0173】

一部の実施形態では、落花生アレルギーに特異的に結合する（例えば、Ara h1、Ara h2、Ara h3、またはAra h6に特異的に結合する）モノクローナル抗体は、本明細書に記載される以下の抗体：クローンPA13P1H08、クローンPA13P1E10、クローンPA12P3F10、クローンPA13P3G09、クローンPA12P3D08、クローンPA12P1C07、クローンPA15P1D12、クロ

50

ーンPA15P1D05、クローンPA13P1H08の変異体（例えば、クローンPA13P1H08のR-R変異体、R-N変異体、N-R変異体、rCDR1-N変異体、rCDR2-N変異体、rCDR3-N変異体、もしくはrFWR-N変異体）、クローンPA12P4D02、クローンPA12P3E09、クローンPA12P3E11、クローンPA12P1D02、クローンPA12P1G11、クローンPA13P1H03、クローンPA12P3C01、またはクローンPA12P3E04のいずれかに由来する、軽鎖配列もしくはその部分および/または重鎖配列もしくはその部分を含む。クローンPA13P1H08、クローンPA13P1E10、クローンPA12P3F10、クローンPA13P3G09、クローンPA12P3D08、クローンPA12P1C07、クローンPA15P1D12、クローンPA15P1D05、クローンPA13P1H08変異体、クローンPA12P4D02、クローンPA12P3E09、クローンPA12P3E11、クローンPA12P1D02、クローンPA12P1G11、クローンPA13P1H03、クローンPA12P3C01、およびクローンPA12P3E04のCDR、軽鎖可変ドメイン（VL）、および重鎖可変ドメイン（VH）のアミノ酸配列は、以下の表1に記載されている。

10

【0174】

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、
 (a) 配列番号2、10、17、25、33、41、47、58、113、129、199、341、348、409、459、または593のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、
 (b) 配列番号3、11、18、26、34、48、59、130、200、342、349、410、460、539、または594のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、
 (c) 配列番号4、12、19、27、35、42、49、55、60、131、201、350、411、461、540、または595のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、
 (d) 配列番号6、14、21、29、37、44、51、62、133、203、343、352、413、463、542、または597のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、
 (e) 配列番号7、15、22、30、38、52、78、86、126、149、196、345、353、または598のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、
 および
 (f) 配列番号8、23、31、39、45、53、63、134、204、346、354、414、464、543、または599のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3
 のうちの1つまたは複数（例えば、1、2、3、4、5、または6つ全て）を含む。

20

30

【0175】

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、
 (a) それぞれ配列番号2、3、4、6、7、および8、または
 (b) それぞれ配列番号10、11、12、14、15、および8、または
 (c) それぞれ配列番号17、18、19、21、22、および23、または
 (d) それぞれ配列番号25、26、27、29、30、および31、または
 (e) それぞれ配列番号33、34、35、37、38、および39、または
 (f) それぞれ配列番号41、34、35、37、38、および39、または
 (g) それぞれ配列番号47、48、49、51、52、および53、または
 (h) それぞれ配列番号47、48、55、51、52、および53、または
 (i) それぞれ配列番号58、59、60、62、30、および63、または
 (j) それぞれ配列番号58、59、60、6、7、および8、または
 (k) それぞれ配列番号2、3、4、62、30、および63、または
 (l) それぞれ配列番号58、3、4、6、7、および8、または

40

50

- (m) それぞれ配列番号 2、59、4、6、7、および 8、または
 (n) それぞれ配列番号 2、3、60、6、7、および 8、または
 (o) それぞれ配列番号 129、130、131、133、126、および 134、または
 (p) それぞれ配列番号 341、342、343、345、78、および 346、または
 (q) それぞれ配列番号 348、349、350、352、353、および 354、または
 (r) それぞれ配列番号 199、200、201、203、149、および 204、または
 (s) それぞれ配列番号 409、410、411、413、86、および 414、または
 (t) それぞれ配列番号 459、460、461、463、196、および 464、または
 (u) それぞれ配列番号 113、539、540、542、196、および 543、または
 (v) それぞれ配列番号 593、594、595、597、598、および 599
 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1～3 および軽鎖 CDR 1～3 を含む。

10

【0176】

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 1、9、16、24、32、40、46、54、57、64、65、66、67、128、340、347、406、408、458、538、または 592 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 5、13、20、28、36、43、50、56、61、132、344、351、407、412、462、541、または 596 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 1、9、16、24、32、40、46、54、57、64、65、66、67、128、340、347、406、408、458、538、または 592 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 5、13、20、28、36、43、50、56、61、132、344、351、407、412、462、541、または 596 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

20

30

【0177】

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 1、9、16、24、32、40、46、54、57、64、65、66、67、128、340、347、406、408、458、538、または 592 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有し、その配列番号の CDR に対して同一である CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 5、13、20、28、36、43、50、56、61、132、344、351、407、412、462、541、または 596 のいずれか 1 つに対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、

40

50

少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有し、その配列番号のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、

(a) 配列番号1、9、16、24、32、40、46、54、57、64、65、66、67、128、340、347、406、408、458、538、または592のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、その配列番号のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号5、13、20、28、36、43、50、56、61、132、344、351、407、412、462、541、または596のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、その配列番号のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0178】

クローンPA13P1H08

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号6のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号7のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

【0179】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号1に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号2、3、および4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号5に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号6、7、および8のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0180】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号1に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号5に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号5のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0181】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体(例えば、それぞれ配列番号2、3、4、6、7、および8のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1~3およ

び軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む抗体、または配列番号 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【 0 1 8 2 】

クローン P A 1 3 P 1 E 1 0

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含む。

10

【 0 1 8 3 】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 9 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 1 0、1 1、および 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 1 3 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 1 4、1 5、および 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【 0 1 8 4 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 9 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【 0 1 8 5 】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 1 0、1 1、1 2、1 4、1 5、および 8 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む抗体、または配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【 0 1 8 6 】

クローン P A 1 2 P 3 F 1 0

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、および配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含む。

40

【 0 1 8 7 】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 1 6 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 1 7、1 8、

50

および 19 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 20 に対して少なくとも 70 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 21、22、および 23 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【 0 1 8 8 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 16 に対して少なくとも 90 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 20 に対して少なくとも 90 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 16 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【 0 1 8 9 】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 17、18、19、21、22、および 23 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む抗体、または配列番号 16 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体) と競合する抗体である。

20

【 0 1 9 0 】

クローン P A 1 3 P 3 G 0 9

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 25 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 26 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、および配列番号 31 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含む。

30

【 0 1 9 1 】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 24 に対して少なくとも 70 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 25、26、および 27 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 28 に対して少なくとも 70 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 29、30、および 31 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【 0 1 9 2 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 24 に対して少なくとも 90 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 28 に対して少なくとも 90 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 24 の

50

アミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0193】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号 25、26、27、29、30、および 31 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1～3 および軽鎖 CDR 1～3 を含む抗体、または配列番号 24 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0194】

クローン PA12P3D08

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 33 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1、配列番号 34 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 2、配列番号 35 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 3、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 1、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 2、および配列番号 39 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 3 を含む。

【0195】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 32 に対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号 33、34、および 35 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 36 に対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号 37、38、および 39 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0196】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 32 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 36 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 36 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0197】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号 33、34、35、37、38、および 39 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1～3 および軽鎖 CDR 1～3 を含む抗体、または配列番号 32 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 36 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0198】

クローン PA12P1C07

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 41 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1、配列番号 34 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 2、配列番号 42 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 3、配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 1、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 2、および配列番号 45 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 3 を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 9 】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 4 0 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 4 1 、 3 4 、 および 4 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、 および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 4 3 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 4 4 、 3 0 、 および 4 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、 および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【 0 2 0 0 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 4 0 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 4 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【 0 2 0 1 】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 4 1 、 3 4 、 4 2 、 4 4 、 3 0 、 および 4 5 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む抗体、または配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体) と競合する抗体である。

【 0 2 0 2 】

クローン P A 1 5 P 1 D 1 2

一部の実施形態では、落花生アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 、 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2 、 配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3 、 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 、 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2 、 および配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含む。

30

【 0 2 0 3 】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 4 6 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 4 7 、 4 8 、 および 4 9 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、 および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 5 0 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 5 1 、 5 2 、 および 5 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、 および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【 0 2 0 4 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 4 6 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (

50

例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 50 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0205】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号 41、34、42、44、30、および 45 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1～3 および軽鎖 CDR1～3 を含む抗体、または配列番号 46 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 50 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

10

【0206】

クローン PA15P1D05

一部の実施形態では、落花生アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 47 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、配列番号 55 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、配列番号 51 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および配列番号 53 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を含む。

20

【0207】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 54 に対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号 47、48、および 55 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 56 に対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号 51、52、および 53 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

30

を含む。

【0208】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 54 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 56 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0209】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号 47、48、55、51、52、および 53 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1～3 および軽鎖 CDR1～3 を含む抗体、または配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0210】

変異体配列

50

一部の実施形態では、アレルゲン特異的モノクローナル抗体は、本明細書に開示される1つまたは複数のCDR、重鎖、および/または軽鎖配列において1つまたは複数の変異(例えばアミノ酸置換)(例えば、クローンPA13P1H08、クローンPA13PE10、クローンPA12P3F10、クローンPA13P3G09、クローンPA12P3D08、クローンPA12P1C07、クローンPA15P1D12、クローンPA15P1D05の1つまたは複数のCDR、重鎖、および/または軽鎖配列において1つまたは複数の突然変異)を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数の置換は、クローンPA13P1H08のCDR、重鎖、または軽鎖配列において行われる。以下の実施例の節に記載されるように、変異体はクローンPA13P1H08から作製され、ここで重鎖および/または軽鎖における1つまたは複数の領域は推測ナープ再構成に復帰させた。ナープ軽鎖または重鎖配列を含む抗体配列が落花生アレルゲンAra h2に結合することができることを見出された。また、驚くべきことに、復帰CDR-H2配列を含むクローンPA13P1H08の変異体が、Ara h2落花生アレルゲンに関するナノモル以下の親和性を有することに加えて、第2の落花生アレルゲン(Ara h3)に対して有意に向上した交差反応性を呈することも見出された。したがって、一部の実施形態では、突然変異は、クローンの「未改変」形態からの配列の少なくとも一部分(すなわち、表1に開示されるクローンのCDR、重鎖可変領域、または軽鎖可変領域配列)を推測ナープ免疫グロブリン配列に復帰させるアミノ酸置換である。

10

【0211】

一部の実施形態では、アレルゲン特異的モノクローナル抗体は、本明細書に開示されるクローンPA13P1H08変異体の1つまたは複数の変異体配列を含む。一部の実施形態では、抗体は、クローンPA13P1H08の重鎖可変領域および軽鎖可変領域の両方が推測ナープ再構成に戻されている、クローンPA13P1H08変異体「R-R」の配列のうちの一つを含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号57を含む復帰重鎖可変領域配列を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号61を含む復帰軽鎖可変領域配列を含む。

20

【0212】

一部の実施形態では、抗体は、クローンPA13P1H08の重鎖可変領域が推測ナープ再構成に戻されており、軽鎖可変領域がクローンPA13P1H08の未改変配列(すなわち配列番号5)を保持している、クローンPA13P1H08変異体「R-N」の配列のうちの一つを含む。一部の実施形態では、抗体は、重鎖可変領域がクローンPA13P1H08の未改変配列(すなわち配列番号1)を保持しており、軽鎖可変領域がクローンPA13P1H08の推測ナープ再構成に戻されている、クローンPA13P1H08変異体「N-R」の配列のうちの一つを含む。

30

【0213】

一部の実施形態では、抗体は、1つまたは複数の復帰CDR配列、例えば1つもしくは複数の復帰重鎖CDR配列、および/または1つもしくは複数の復帰軽鎖CDR配列を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号58を含む復帰CDR-H1、配列番号59を含む復帰CDR-H2、または配列番号60を含む復帰CDR-H3のうちの一つまたは複数を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号62を含む復帰CDR-L1、配列番号30を含む復帰CDR-L2、または配列番号63を含む復帰CDR-L3のうちの一つまたは複数を含む。一部の実施形態では、抗体は、1つまたは複数の復帰フレームワーク領域、例えば配列番号67の、復帰フレームワーク領域を含む重鎖可変領域を含む。

40

【0214】

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号2または配列番号58のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号3または配列番号59のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号4または配列番号60のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号6または配列番号62のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号7または配列番号30のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番

50

号 8 または配列番号 63 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を含む。

【0215】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 1、配列番号 57、配列番号 64、配列番号 65、配列番号 66、または配列番号 67 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 5 または配列番号 61 に対して少なくとも 90% の配列同一性（例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 65 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 66 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

20

【0216】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 65 に対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号 2、59、および 4 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 5 に対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号 6、7、および 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

40

【0217】

木の実特異的抗体配列

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合する（例えば、カシュー、ピスタチオ、アーモンド、松の実、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、またはマカダミアナッツアレルゲンに特異的に結合する）モノクローナル抗体は、以下の表 1 に開示される重鎖 CDR および / または軽鎖 CDR を含む。一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、以下の表 1 に開示される軽鎖可変領域配列および / または重鎖可変領域配列を含む。一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、表 1 に開示される重鎖可変領域配列に対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有し、その重鎖可変領域配列の CDR に対して同一である CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに表 1 に開示される軽鎖可変領域配列に対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、少なくとも 75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有し、その軽鎖可変領域配列の CDR に対して同一である CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

50

【0218】

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、本明細書に記載される以下の抗体：クローンPA14P3H08、クローンPA11P1D11、クローンPA11P1G10、クローンPA12P4D02、クローンPA11P1D12、クローンPA11P1F03、クローンPA11P1C04、クローンPA11P1G04、クローンPA11P1E01、クローンPA11P1C11、またはクローンPA11P1C03のいずれかに由来する、軽鎖配列もしくはその部分および/または重鎖配列もしくはその部分を含む。クローンPA14P3H08、クローンPA11P1D11、クローンPA11P1G10、クローンPA12P4D02、クローンPA11P1D12、クローンPA11P1F03、クローンPA11P1C04、クローンPA11P1G04、クローンPA11P1E01、クローンPA11P1C11、およびクローンPA11P1C03のCDR、軽鎖可変ドメイン(VL)、および重鎖可変ドメイン(VH)のアミノ酸配列は、以下の表1に記載されている。

10

【0219】

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、
 (a) 配列番号113、167、175、227、311、318、438、466、621、665、または692のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、
 (b) 配列番号168、176、200、312、319、439、539、666、または693のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、
 (c) 配列番号169、177、228、313、320、440、467、540、667、または694のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、
 (d) 配列番号171、179、230、315、322、442、469、542、623、669、または696のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、
 (e) 配列番号30、94、149、172、180、196、323、または670のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および
 (f) 配列番号173、181、231、316、324、443、470、543、624、671、または697のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3
 のうちの1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、または6つ全て)を含む。

20

【0220】

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号166、174、226、310、317、437、465、538、620、664、もしくは691のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号170、178、229、314、321、441、468、541、622、668、もしくは695のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号166、174、226、310、317、437、465、538、620、664、もしくは691のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号170、178、229、314、321、441、468、541、622、668、もしくは695のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

40

50

【0221】

一部の実施形態では、木の实アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、
 (a) 配列番号166、174、226、310、317、437、465、538、620、664、または691のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、その配列番号のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号170、178、229、314、321、441、468、541、622、668、または695のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、その配列番号のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0222】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツアレルゲンに特異的に結合し、

(a) 配列番号113、227、311、318、665、または692のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、

20

(b) 配列番号200、312、319、539、666、または693のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、

(c) 配列番号228、313、320、540、667、または694のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、

(d) 配列番号230、315、322、542、669、または696のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、

(e) 配列番号94、149、196、323、または670のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および

(f) 配列番号231、316、324、543、671、または697のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3

30

のうちの1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、または6つ全て)を含む。

【0223】

一部の実施形態では、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツアレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号226、310、317、538、664、もしくは691のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツアレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号229、314、321、541、668、もしくは695のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツアレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号226、310、317、437、538、664、もしくは691のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号229、314、321、541、668、もしくは695のい

40

50

れか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0224】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに特異的に結合し、

(a) 配列番号167、175、227、438、466、または621のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、

(b) 配列番号168、176、200、または439のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、

(c) 配列番号169、177、440、または467のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、

(d) 配列番号171、179、442、469、または623のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、

(e) 配列番号30、149、172、または180のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および

(f) 配列番号173、181、443、470、または624のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3

のうちの1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、または6つ全て)を含む。

【0225】

一部の実施形態では、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号166、174、437、465、もしくは620のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

一部の実施形態では、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号170、178、441、468、もしくは622のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

一部の実施形態では、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号166、174、437、465、もしくは620のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号170、178、441、468、もしくは622のいずれか1つの配列を含むか、またはそれに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0226】

一部の実施形態では、木の实アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、

(a) それぞれ配列番号692、693、694、696、94、および697、または

(b) それぞれ配列番号318、319、320、322、323、および324、または

(c) それぞれ配列番号227、200、228、230、149、および231、または

(d) それぞれ配列番号113、539、540、542、196、および543、または

10

20

30

40

50

- (e) それぞれ配列番号 3 1 1、3 1 2、3 1 3、3 1 5、9 4、および 3 1 6、または
 (f) それぞれ配列番号 6 6 5、6 6 6、6 6 7、6 6 9、6 7 0、および 6 7 1、または
 は
 (g) それぞれ配列番号 4 6 6、2 0 0、4 6 7、4 6 9、1 4 9、および 4 7 0、または
 は
 (h) それぞれ配列番号 1 6 7、1 6 8、1 6 9、1 7 1、1 7 2、および 1 7 3、または
 は
 (i) それぞれ配列番号 6 2 1、1 7 6、1 7 7、6 2 3、1 8 0、および 6 2 4、または
 は
 (j) それぞれ配列番号 1 7 5、1 7 6、1 7 7、1 7 9、1 8 0、および 1 8 1、または
 は
 (k) それぞれ配列番号 4 3 8、4 3 9、4 4 0、4 4 2、3 0、および 4 4 3
 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む。

10

【 0 2 2 7 】

クローン P A 1 4 P 3 H 0 8

一部の実施形態では、木の实アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 6 9 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 6 9 3 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、配列番号 6 9 4 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3、配列番号 6 9 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、および配列番号 6 9 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は 2 種以上の木の实アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および / または マカダミアナッツアレルゲンに結合する。

20

【 0 2 2 8 】

一部の実施形態では、抗体は、

- (a) 配列番号 6 9 1 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 6 9 2、6 9 3、および 6 9 4 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに
 (b) 配列番号 6 9 5 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 6 9 6、9 4、および 6 9 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【 0 2 2 9 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 6 9 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 6 9 5 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 6 9 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 6 9 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【 0 2 3 0 】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 6 9 2、6 9 3、6 9 4、6 9 6、9 5、および 6 9 7 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む抗体、または配列番号 6 9 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 6 9 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を

50

さらに含む抗体)と競合する抗体である。

【0231】

クローンPA11P1D11

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号318のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号319のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号320のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号322のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号323のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号324のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は2種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツアレルゲンに結合する。

10

【0232】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号317に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号318、319、および320のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号321に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号322、323、および324のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【0233】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号317に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号321に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号317のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号321のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【0234】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体(例えば、それぞれ配列番号318、319、320、322、323、および324のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1~3および軽鎖CDR1~3を含む抗体、または配列番号317のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号321のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【0235】

クローンPA11P1G10

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号227のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号200のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号228のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号230のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号149のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号231のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は2種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツアレルゲンに結合する。

40

【0236】

50

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 226 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 227、200、および 228 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 229 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 230、149、および 231 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0237】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 226 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 229 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 226 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 229 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【0238】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 227、200、228、230、149、および 231 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1~3 および軽鎖 CDR1~3 を含む抗体、または配列番号 226 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 229 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体) と競合する抗体である。

【0239】

クローン PA12P4D02

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 113 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、配列番号 539 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、配列番号 540 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、配列番号 542 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、配列番号 196 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および配列番号 543 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は 2 種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および / または マカダミアナッツアレルゲンに結合する。

30

【0240】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 538 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 113、539、および 540 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 541 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 542、196、および 543 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

50

【0241】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号538に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号541に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号538のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号541のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0242】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号113、539、540、542、196、および543のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号538のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号541のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0243】

クローンPA11P1D12

一部の実施形態では、木の実アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号692のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号693のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号694のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号696のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号94のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号697のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は2種以上の木の実アレルギーに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツアレルギーに結合する。

【0244】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号310に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号311、312、および313のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号314に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号315、94、および316のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0245】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号310に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号314に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号310のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号314のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0246】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号311、312、313、315、94、および316のアミノ酸配列を含

10

20

30

40

50

む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む抗体、または配列番号 3 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 3 1 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【 0 2 4 7 】

クローン P A 1 1 P 1 F 0 3

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 6 6 5 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 6 6 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、配列番号 6 6 7 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3、配列番号 6 6 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 6 7 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、および配列番号 6 7 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は 2 種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、および/またはマカダミアナッツアレルゲンに結合する。

10

【 0 2 4 8 】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 6 6 4 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 6 6 5、6 6 6、および 6 6 7 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

20

(b) 配列番号 6 6 8 に対して少なくとも 7 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 6 6 9、6 7 0、および 6 7 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、C D R 2、および C D R 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【 0 2 4 9 】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 6 6 4 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 6 6 8 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性 (例えば、少なくとも 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 6 6 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 6 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【 0 2 5 0 】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 6 6 5、6 6 6、6 6 7、6 6 9、6 7 0、および 6 7 1 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1 ~ 3 および軽鎖 C D R 1 ~ 3 を含む抗体、または配列番号 6 6 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 6 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

40

【 0 2 5 1 】

クローン P A 1 1 P 1 C 0 4

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 4 6 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 1、配列番号 2 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 2、配列番号 4 6 7 のアミノ酸配列を含む重鎖 C D R 3、配列番号 4 6 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 1、配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 2、および配列番号 4 7 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖 C D R 3 を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は 2 種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに結合する。

50

【0252】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号465に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号466、200、および467のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号468に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号469、149、および470のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0253】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号465に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号468に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号465のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号468のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【0254】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体(例えば、それぞれ配列番号466、200、467、469、149、および470のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1~3および軽鎖CDR1~3を含む抗体、または配列番号465のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号468のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【0255】

クローンPA11P1G04

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号167のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号168のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号169のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号171のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号172のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号173のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は2種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに結合する。

30

【0256】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号166に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号167、168、および169のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号170に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号171、172、および173のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

50

【0257】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号166に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号170に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号166のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号170のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0258】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号167、168、169、171、172、および173のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号166のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号170のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0259】

クローンPA11P1E01

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号621のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号176のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号177のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号623のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号180のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号624のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は2種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに結合する。

【0260】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号620に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号621、176、および177のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号622に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号623、180、および624のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0261】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号620に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号622に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号620のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号622のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0262】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号621、176、177、623、180、および624のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号620のアミ

10

20

30

40

50

ノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 622 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【0263】

クローン PA11P1C11

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 175 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、配列番号 176 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、配列番号 177 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、配列番号 179 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、配列番号 180 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および配列番号 181 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は 2 種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに結合する。

10

【0264】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 174 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 175、176、および 177 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 178 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 179、180、および 181 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【0265】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 174 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 178 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 174 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 178 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【0266】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 175、176、177、179、180、および 181 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1~3 および軽鎖 CDR1~3 を含む抗体、または配列番号 174 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 178 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【0267】

クローン PA11P1C03

一部の実施形態では、木の実アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 438 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、配列番号 439 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR2、配列番号 440 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3、配列番号 442 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR2、および配列番号 443 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 を含む。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は 2 種以上の木の実アレルゲンに結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、カシューおよび/またはピスタチオアレルゲンに結合する。

40

【0268】

一部の実施形態では、抗体は、

50

(a) 配列番号 437 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 438、439、および 440 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 441 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 442、30、および 443 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む。

【0269】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 437 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 441 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 437 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 441 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0270】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 438、439、440、442、30、および 443 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR1~3 および軽鎖 CDR1~3 を含む抗体、または配列番号 437 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 441 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体) と競合する抗体である。

【0271】

乳アレルギーに特異的に結合する抗体

一部の実施形態では、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、乳アレルギー (例えば牛乳アレルギー) に特異的に結合する。一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、以下の表 1 に開示される重鎖 CDR および / または軽鎖 CDR を含む。一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、以下の表 1 に開示される軽鎖可変領域配列および / または重鎖可変領域配列を含む。一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、表 1 に開示される重鎖可変領域配列に対して少なくとも 75% の配列同一性 (例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有し、その重鎖可変領域配列の CDR に対して同一である CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに表 1 に開示される軽鎖可変領域配列に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有し、その軽鎖可変領域配列の CDR に対して同一である CDR1、CDR2、および CDR3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0272】

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、本明細書に記載される以下の抗体：クローン PA01P2C05、クローン PA01P2B03、クローン PA01P2A12、クローン PA01P2C12、クローン PA01P2E10、クローン PA01P2C09、クローン PA01P2D06、クローン PA01P2E08、クローン PA01P2A05、クローン PA01P2B04、クローン PA01P2E05、クローン PA01P2D04、クローン PA01P2B12、クローン P

10

20

30

40

50

A01P2D11、クローンPA01P2B10、クローンPA01P2D10、クローンPA01P2D09、クローンPA01P2B05、クローンPA01P4C11、クローンPA01P3E08、クローンPA01P2E06、クローンPA01P2E07、クローンPA01P2G07、クローンPA01P2B09、クローンPA01P2C04、またはクローンPA01P2H08のいずれかに由来する、軽鎖配列もしくはその部分および/または重鎖配列もしくはその部分を含む。クローンPA01P2C05、クローンPA01P2B03、クローンPA01P2A12、クローンPA01P2C12、クローンPA01P2E10、クローンPA01P2C09、クローンPA01P2D06、クローンPA01P2E08、クローンPA01P2A05、クローンPA01P2B04、クローンPA01P2E05、クローンPA01P2D04、クローンPA01P2B12、クローンPA01P2D11、クローンPA01P2B10、クローンPA01P2D10、クローンPA01P2D09、クローンPA01P2B05、クローンPA01P4C11、クローンPA01P3E08、クローンPA01P2E06、クローンPA01P2E07、クローンPA01P2G07、クローンPA01P2B09、クローンPA01P2C04、およびクローンPA01P2H08のCDR、軽鎖可変ドメイン(VL)、および重鎖可変ドメイン(VH)のアミノ酸配列は、以下の表1に記載されている。

【0273】

一部の実施形態では、落花生アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、

(a) 配列番号121、750、757、765、772、779、785、793、800、807、814、821、833、838、846、853、860、868、874、881、889、895、903、911、918、または926のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、

(b) 配列番号378、532、751、758、766、773、786、794、801、808、815、822、826、839、847、854、861、875、882、890、896、904、912、919、または927のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、

(c) 配列番号752、759、767、774、780、787、795、802、809、816、827、840、848、855、862、869、876、883、891、897、905、913、920、または928のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、

(d) 配列番号523、754、761、769、776、782、789、797、804、811、818、829、835、842、850、857、864、871、878、885、899、907、915、922、または930のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、

(e) 配列番号22、30、94、110、149、186、196、389、404、509、662、682、762、790、830、843、865、886、900、908、923、または931のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および

(f) 配列番号755、763、770、777、783、791、798、805、812、819、824、831、836、844、851、858、866、872、879、887、893、901、909、916、924、または932のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3

のうちの1つまたは複数(例えば、1、2、3、4、5、または6つ全て)を含む。

【0274】

一部の実施形態では、乳アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、

(a) それぞれ配列番号750、751、752、754、196、および755、または

(b) それぞれ配列番号757、758、759、761、762、および763、または

- (c) それぞれ配列番号 765、766、767、769、30、および 770、または
 (d) それぞれ配列番号 772、773、774、776、389、および 777、または
 は
 (e) それぞれ配列番号 779、532、780、782、404、および 783、または
 は
 (f) それぞれ配列番号 785、786、787、789、790、および 791、または
 は
 (g) それぞれ配列番号 793、794、795、797、30、および 798、または
 (h) それぞれ配列番号 800、801、802、804、110、および 805、または
 は
 (i) それぞれ配列番号 807、808、809、811、509、および 812、または
 は
 (j) それぞれ配列番号 814、815、816、818、94、および 819、または
 (k) それぞれ配列番号 821、822、787、776、790、および 824、または
 は
 (l) それぞれ配列番号 121、826、827、829、830、および 831、または
 は
 (m) それぞれ配列番号 833、826、827、835、149、および 836、または
 は
 (n) それぞれ配列番号 838、839、840、842、843、および 844、または
 は
 (o) それぞれ配列番号 846、847、848、850、196、および 851、または
 は
 (p) それぞれ配列番号 853、854、855、857、662、および 858、または
 は
 (q) それぞれ配列番号 860、861、862、864、865、および 866、または
 は
 (r) それぞれ配列番号 868、378、869、871、682、および 872、または
 は
 (s) それぞれ配列番号 874、875、876、878、22、および 879、または
 (t) それぞれ配列番号 881、882、883、885、886、および 887、または
 は
 (u) それぞれ配列番号 889、890、891、523、762、および 893、または
 は
 (v) それぞれ配列番号 895、896、897、899、900、および 901、または
 は
 (w) それぞれ配列番号 903、904、905、907、908、および 909、または
 は
 (x) それぞれ配列番号 911、912、913、915、149、および 916、または
 は
 (y) それぞれ配列番号 918、919、920、922、923、および 924、または
 は
 (z) それぞれ配列番号 926、927、928、930、931、および 932

のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1～3 および軽鎖 CDR 1～3 を含む。

【0275】

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 749、756、764、771、778、784、792、799、806、813、820、825、832、837、845、852、859、867、873、880、888、894、902、910、917、または 925 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92

10

20

30

40

50

%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号753、760、768、775、781、788、796、803、810、817、823、828、834、841、849、856、863、870、877、884、892、898、906、914、921、または929のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号749、756、764、771、778、784、792、799、806、813、820、825、832、837、845、852、859、867、873、880、888、894、902、910、917、または925のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号753、760、768、775、781、788、796、803、810、817、823、828、834、841、849、856、863、870、877、884、892、898、906、914、921、または929のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10
20

【0276】

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号749、756、764、771、778、784、792、799、806、813、820、825、832、837、845、852、859、867、873、880、888、894、902、910、917、または925のいずれか1つに対して少なくとも75%の配列同一性(例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、その配列番号のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号753、760、768、775、781、788、796、803、810、817、823、828、834、841、849、856、863、870、877、884、892、898、906、914、921、または929のいずれか1つに対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、その配列番号のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【0277】

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、
 (a) 配列番号749に対して少なくとも90%(例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号749の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号753に対して少なくとも90%(例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号753の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、あるいは
 (b) 配列番号756に対して少なくとも90%(例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号756の配列を有するアミノ

40
50

906の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、あるいは
 (x)配列番号910に対して少なくとも90%(例えば、少なくとも75%、80%、
 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、
 もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号910の配列を有するアミノ
 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号914に対して少なくとも90%(例えば、
 少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%
 、96%、97%、98%、もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号
 914の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、あるいは
 (y)配列番号917に対して少なくとも90%(例えば、少なくとも75%、80%、
 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、
 もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号917の配列を有するアミノ
 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号921に対して少なくとも90%(例えば、
 少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%
 、96%、97%、98%、もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号
 921の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、あるいは
 (z)配列番号925に対して少なくとも90%(例えば、少なくとも75%、80%、
 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、
 もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号925の配列を有するアミノ
 酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号929に対して少なくとも90%(例えば、
 少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%
 、96%、97%、98%、もしくは99%)の配列同一性を有するか、または配列番号
 929の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
 を含む。

10

20

【0278】

クローンPA01P2D09

一部の実施形態では、乳アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番
 号860のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号861のアミノ酸配列を含む重鎖
 CDR2、配列番号862のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号864のアミノ
 酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号865のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および
 配列番号866のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

30

【0279】

一部の実施形態では、抗体は、

(a)配列番号859に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70
 %、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96
 %、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号860、8
 61、および862のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含
 むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b)配列番号863に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70
 %、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96
 %、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号864、8
 65、および866のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含
 むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
 を含む。

40

【0280】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号859に対して少なくとも90%の配列同一性
 (例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98
 %、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列
 番号863に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%
 、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有
 するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号8

50

59のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号863のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0281】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号860、861、862、864、865、および866のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号859のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号863のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0282】

クローンPA01P2D04

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号121のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号826のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号827のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号829のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号830のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号831のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

【0283】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号825に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号121、826、および827のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号828に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号829、830、および831のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0284】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号825に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号828に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号825のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号828のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0285】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号121、826、827、829、830、および831のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号825のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号828のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0286】

クローンPA01P2B12

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号833のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号826のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号827のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号835のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号149のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号836のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

10

20

30

40

50

【0287】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号832に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号833、826、および827のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号834に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号835、149、および836のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0288】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号832に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号834に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号832のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号834のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

20

【0289】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体(例えば、それぞれ配列番号833、826、827、835、149、および836のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1~3および軽鎖CDR1~3を含む抗体、または配列番号832のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号834のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【0290】

クローンPA01P2B05

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号868のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号378のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号869のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号871のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号682のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号872のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

30

【0291】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号867に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号868、378、および869のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号870に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号871、682、および872のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0292】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号867に対して少なくとも90%の配列同一性

50

(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号870に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号867のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号870のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0293】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体(例えば、それぞれ配列番号868、378、869、871、682、および872のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1~3および軽鎖CDR1~3を含む抗体、または配列番号867のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号870のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

10

【0294】

クローンPA01P2D10

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号853のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号854のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号855のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号857のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号662のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号858のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。

20

【0295】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号852に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号853、854、および855のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号856に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号857、662、および858のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【0296】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号852に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号856に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号852のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号856のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0297】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体(例えば、それぞれ配列番号853、854、855、857、662、および858のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1~3および軽鎖CDR1~3を含む抗体、または配列番号852のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号856のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

【0298】

クローンPA01P2E08

50

一部の実施形態では、乳アレルギーに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 800 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1、配列番号 801 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 2、配列番号 802 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 3、配列番号 804 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 1、配列番号 110 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 2、および配列番号 805 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 3 を含む。

【0299】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号 799 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 800、801、および 802 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 803 に対して少なくとも 70% の配列同一性 (例えば、少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有し、それぞれ配列番号 804、110、および 805 のアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0300】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号 799 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 803 に対して少なくとも 90% の配列同一性 (例えば、少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性) を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号 799 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 803 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0301】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体 (例えば、それぞれ配列番号 800、801、802、804、110、および 805 のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1~3 および軽鎖 CDR 1~3 を含む抗体、または配列番号 799 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 803 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体) と競合する抗体である。

【0302】

真菌アレルギーに特異的に結合する抗体

一部の実施形態では、モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、真菌アレルギーに特異的に結合する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・ニガー、またはアスペルギルス・ニデュランスアレルギー (例えば、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・ニガー、またはアスペルギルス・ニデュランスの抽出物) である真菌アレルギーに特異的に結合する。一部の実施形態では、真菌アレルギーはアスペルギルス・フミガーツス 1 (Asp f 1)、例えば精製組換えアレルギーであるアスペルギルス・フミガーツス 1 (rAsp f 1) である。

【0303】

一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、少なくとも 2 種の真菌アレルギーと交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、2 種以上のアスペルギルスアレルギー (例えばアスペルギルスの 2 つ以上の種) と交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、真菌アレルギーであるアスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・ニガー、およびアスペルギルス・ニデュランスのうち 2 種以上と交差反応性を呈する。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、100 nM 未満、50 nM 未満、10 nM 未満、5 nM 未満、1 nM 未満、500 pM 未満、250 pM 未満

10

20

30

40

50

、150 pM未満、100 pM未満、50 pM未満、40 pM未満、30 pM未満、20 pM未満、約10 pM未満、または1 pM未満のKDにより上記真菌アレルゲンのうちの少なくとも1種に特異的に結合する。

【0304】

抗体配列

一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合する（例えばアスペルギルスアレルゲンに特異的に結合する）モノクローナル抗体は、以下の表1に開示される重鎖CDRおよび/または軽鎖CDRを含む。一部の実施形態では、真菌アレルゲン（*allergen*）（例えばアスペルギルスアレルゲン）に特異的に結合するモノクローナル抗体は、以下の表1に開示される軽鎖可変領域配列および/または重鎖可変領域配列を含む。一部の実施形態では、真菌アレルゲン（例えばアスペルギルスアレルゲン）に特異的に結合するモノクローナル抗体は、表1に開示される重鎖可変領域配列に対して少なくとも75%の配列同一性（例えば、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有し、その重鎖可変領域配列のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに表1に開示される軽鎖可変領域配列に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有し、その軽鎖可変領域配列のCDRに対して同一であるCDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

20

【0305】

一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合する（例えばアスペルギルスアレルゲンに特異的に結合する）モノクローナル抗体は、本明細書に記載される以下の抗体：クローン1003320101__D6、クローン1003320105__D6、クローン1003320107__C5、クローン1003320107__F3、またはクローン1003320107__F8のいずれかに由来する、軽鎖配列もしくはその部分および/または重鎖配列もしくはその部分を含む。クローン1003320101__D6、クローン1003320105__D6、クローン1003320107__C5、クローン1003320107__F3、およびクローン1003320107__F8のCDR、軽鎖可変ドメイン（VL）、および重鎖可変ドメイン（VH）のアミノ酸配列は、以下の表1に記載されている。

30

【0306】

一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、
 (a) 配列番号710、718、726、734、または742のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、
 配列番号711、719、727、735、または743のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、
 配列番号712、720、728、736、または744のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、
 配列番号714、722、730、738、または746のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、
 配列番号715、723、731、739、または747のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および
 配列番号716、724、732、740、または748のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3
 のうちの1つまたは複数（例えば、1、2、3、4、5、または6つ全て）を含む。

40

【0307】

一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、
 (a) それぞれ配列番号710、711、712、714、715、および716、または

50

(b) それぞれ配列番号 718、719、720、722、723、および 724、または

(c) それぞれ配列番号 726、7272、728、730、731、および 732、または

(d) それぞれ配列番号 734、735、736、738、739、および 740、または

(e) それぞれ配列番号 742、743、744、746、747、および 748
のアミノ酸配列を含む重鎖 CDR 1～3 および軽鎖 CDR 1～3 を含む。

【0308】

一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 709、717、725、733、または 741 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 713、721、729、737、または 745 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 709、717、725、733、または 741 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75%

10

20

【0309】

一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 709、717、725、733、または 741 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有し、その配列番号の CDR に対して同一である CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号 713、721、729、737、または 745 のいずれか 1 つに対して少なくとも 70% の配列同一性（例えば、少なくとも 75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有し、その配列番号の CDR に対して同一である CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の

30

40

実施形態では、真菌アレルゲンに特異的に結合するモノクローナル抗体は、
(a) 配列番号 709、717、725、733、または 741 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有し、その配列番号の CDR に対して同一である CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号 713、721、729、737、または 745 のいずれか 1 つに対して少なくとも 75% の配列同一性（例えば、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有し、その配列番号の CDR に対して同一である CDR 1、CDR 2、および CDR 3 を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

50

【0310】

クローン1003320101_D6

一部の実施形態では、真菌アレルゲン（例えばアスペルギルスアレルゲン）に特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号710のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号711のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号712のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号714のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号715のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号716のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、抗体は真菌アレルゲンであるアスペルギルス・フミガーツスに特異的に結合する。

【0311】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号709に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号710、711、および712のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号713に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号714、715、および716のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0312】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号709に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号713に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号709のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号713のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0313】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号710、711、712、714、715、および716のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号709のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号713のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0314】

クローン1003320105_D6

一部の実施形態では、真菌アレルゲン（例えばアスペルギルスアレルゲン）に特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号718のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号719のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号720のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号722のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号723のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号724のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、抗体は真菌アレルゲンであるアスペルギルス・フミガーツスに特異的に結合する。

【0315】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号717に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96

10

20

30

40

50

%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号718、719、および720

のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号721に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号722、723、および724のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0316】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号717に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号721に対して少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号717のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号721のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0317】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体(例えば、それぞれ配列番号718、719、720、722、723、および724のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1~3および軽鎖CDR1~3を含む抗体、または配列番号717のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号721のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体)と競合する抗体である。

20

【0318】

クローン1003320107__C5

一部の実施形態では、真菌アレルゲン(例えばアスペルギルスアレルゲン)に特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号726のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号727のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号728のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号730のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号731のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号732のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、抗体は真菌アレルゲンであるアスペルギルス・フミガーツスに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は真菌アレルゲンであるアスペルギルス・ニガーに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は真菌アレルゲンであるアスペルギルス・ニデュランスに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は組換えアスペルギルス抗原(例えばrAsp f1)に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体は、交差反応性によりアスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・ニデュランス、または組換えアスペルギルス抗原(例えばrAsp f1)のうちの2種以上に特異的に(specifically)結合する。

30

40

【0319】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号725に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号726、727、および728のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

(b) 配列番号729に対して少なくとも70%の配列同一性(例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有し、それぞれ配列番号730、7

50

31、および732のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0320】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号725に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号729に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号725のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号729のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0321】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号726、727、728、730、731、および732のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号725のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号729のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0322】

クローン1003320107_F3

20

一部の実施形態では、真菌アレルゲン（例えばアスペルギルスアレルゲン）に特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号734のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号735のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号736のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号738のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号739のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号740のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、抗体は組換えアスペルギルス抗原（例えばrAsp f1）に特異的に結合する。

【0323】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号733に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号734、735、および736のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

30

(b) 配列番号737に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号738、739、および740のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0324】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号733に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号737に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号733のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号737のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0325】

50

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号734、735、736、738、739、および740のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号733のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号737のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

【0326】

クローン1003320107__F8

一部の実施形態では、真菌アレルゲン（例えばアスペルギルスアレルゲン）に特異的に結合するモノクローナル抗体は、配列番号742のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、配列番号743のアミノ酸配列を含む重鎖CDR2、配列番号744のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3、配列番号746のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、配列番号747のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2、および配列番号748のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3を含む。一部の実施形態では、抗体は真菌アレルゲンであるアスペルギルス・フミガーツスに特異的に結合する。

10

【0327】

一部の実施形態では、抗体は、

(a) 配列番号741に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号742、743、および744のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに

20

(b) 配列番号745に対して少なくとも70%の配列同一性（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有し、それぞれ配列番号746、747、および748のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含むアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0328】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号741に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号745に対して少なくとも90%の配列同一性（例えば、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗体は、配列番号741のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号745のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

【0329】

一部の実施形態では、抗体は、結合に関して本明細書に記載される抗体（例えば、それぞれ配列番号742、743、744、746、747、および748のアミノ酸配列を含む重鎖CDR1～3および軽鎖CDR1～3を含む抗体、または配列番号741のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号745のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む抗体）と競合する抗体である。

40

【0330】

抗原結合断片

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体（例えば、第IV節に開示される、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンに結合する抗体）は、抗原結合部分（本明細書において抗原結合断片とも称される）である。抗原結合断片の例としては、これらに限定されないが、Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、二価scFv、単ドメイン抗体、またはダイアボディが挙げられる。様々な技法が抗原結合

50

断片の製造のために開発されている。従来、これらの断片は、完全抗体のタンパク質消化を介して誘導されていた [例えば、Morimoto et al., J. Biochem. Biophys. Meth., 24: 107-117 (1992)、およびBrennan et al., Science, 229:81 (1985)を参照のこと]。しかしながら、現在これらの断片は、組換え宿主細胞を使用して直接製造することができる。例えば、抗原結合断片は、抗体ファージライブラリーから単離することができる。あるいは、F a b ' - S H断片は大腸菌細胞から直接回収し、化学的にカップリングしてF (a b ') 2断片を形成することができる [例えば、Carter et al., BioTechnology, 10:163-167 (1992)を参照のこと]。別の手法に従えば、F (a b ') 2断片は組換え宿主細胞培養から直接単離することができる。抗原結合断片の製造のための他の技法は、当技術分野において公知である。

10

【0331】

抗体コンジュゲート

一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、別の分子、例えばポリエチレングリコール (PEG化) または血清アルブミンにコンジュゲートして、インビボにおける延長した半減期を実現することができる。抗原結合断片のPEG化の例は、Knight et al. Platelets 15:409, 2004 (アブキシマブの場合)、Pedley et al., Br. J. Cancer 70:1126, 1994 (抗CEA抗体の場合)、Chapman et al., Nature Biotech. 17:780, 1999、およびHumphreys, et al., Protein Eng. Des. 20: 227, 2007)において提供されている。

【0332】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるモノクローナル抗体または抗原結合断片を含む抗体 - 薬物コンジュゲートが提供される。一部の実施形態では、モノクローナル抗体または抗原結合断片 (例えば食物アレルギーまたは真菌アレルギーに特異的に結合する抗体または抗原結合断片) は、細胞毒性薬に共有結合的に連結する。一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は真菌アレルギーに特異的に結合する抗体であり、薬物は抗真菌薬である。好適な抗真菌薬としては、これらに限定されないが、アムホテリシンB、アゾール系抗真菌物質 (例えば、ケトコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、またはポリコナゾール)、エキノカンジン系 (例えば、アニデュラファンギン、カスポファンギン、またはミカファンギン)、およびフルシトシンが挙げられる。抗体 - 薬物コンジュゲートを作製するための方法は、例えば、Chudasama et al., Nature Chemistry, 2016, 8:114-119、WO 2013 / 068874、およびUS 8, 535, 678に記載されている。

20

30

【0333】

合成抗体、抗体組成物、および抗体産生細胞

本明細書に記載されるある特定の抗体は、アレルギーに曝露されたヒト対象から単離されたB細胞に由来する。ある特定の実施形態では、本発明の抗体、抗体組成物、および細胞は、天然に存在する抗体、組成物、および細胞と、1つまたは複数の点で区別可能である。区別可能な抗体、組成物、および細胞は、「合成」と称されてもよく、その抗体もしくは組成物は「天然に存在しない」という条件によって、または肯定的に「非天然に存在する」と同定されてもよい。本明細書において使用される場合、「対応する抗体」および「に対応する」という用語は、(1) 6つの明記されるCDR配列を特徴とし、以下の実施例に記載される研究対象の免疫細胞によって産生される抗体と(2) 同じ6つのCDR配列を含む合成抗体との関係を説明する。

40

【0334】

合成抗体

本発明の合成抗体は、同じCDRを有する天然に存在する抗体と構造の点で異なってもよい。すなわち、明記されたCDRによって同定された合成抗体は、以下の実施例に記載される研究対象の細胞によって産生される明記されたCDRを含む抗体と構造的に異なってもよい。可能性のある差異としては以下のものが挙げられる。

【0335】

対応する天然に存在する抗体と異なる可変領域配列

50

ある手法では、抗体重鎖は、本明細書に記載されるクローン（例えば P A 1 3 P 1 E 1 0）の C D R を含むが、但し、本明細書に記載される該クローンと関連する重鎖可変領域配列を含まない。例えば、一実施形態では、クローン P A 1 3 P 1 E 1 0 の C D R を含む抗体は、配列番号 9 を含む重鎖可変領域を有しない。別の手法では、抗体軽鎖は、本明細書に記載されるクローン（例えば P A 1 3 P 1 E 1 0）の C D R を含むが、但し、本明細書に記載される該クローンと関連する軽鎖可変領域配列を含まない。例えば、一実施形態では、クローン P A 1 3 P 1 E 1 0 の C D R を含む抗体は、配列番号 1 3 を含む軽鎖可変領域を有しない）。ある手法では、本発明の抗体の重鎖および軽鎖可変領域の両方は、本明細書に開示される配列以外のアミノ酸配列を有する。

【 0 3 3 6 】

ラムダおよびカッパ軽鎖

一部の実施形態では、合成抗体はラムダ型軽鎖を含む。一部の実施形態では、合成抗体はカッパ型軽鎖を含む。

【 0 3 3 7 】

アイソタイプ

【 0 3 3 8 】

一部の実施形態では、明記された C D R を有する合成抗体は、明記された C D R を有する B 細胞が由来した研究対象と関連することが見出されたアイソタイプ以外のアイソタイプである。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体は、I g G 1 以外のアイソタイプである。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体は、I g G 2 以外のアイソタイプである。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体は、I g G 3 以外のアイソタイプである。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体は、I g G 4 以外のアイソタイプである。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体は、I g M 以外のアイソタイプである。一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体は、I g A 以外のアイソタイプである。

【 0 3 3 9 】

アロタイプ

一部の実施形態では、明記された C D R を有する合成抗体は、明記された C D R を有する B 細胞が由来した研究対象と関連することが見出されたアロタイプ以外のアロタイプである。一部の実施形態では、本発明の合成抗体は、対応する研究対象由来の抗体のアロタイプと異なる、以下の表 2 に列挙されるものから選択されるアロタイプを含む。一部の実施形態では、本発明の合成抗体は、表 2 に列挙されるものから選択される任意の個々のアロタイプを含むが、但し、該アロタイプは研究対象由来の抗体の対応するアロタイプと異なる。

10

20

30

【表 2】

表 2: ヒト免疫グロブリンアロタイプ

アイソタイプ ブ/種類	重鎖				軽鎖
	IgG1	IgG2	IgG3	IgA	
アロタイプ	G1m	G2m	G3m	A2m	Km
	1(a)	23(n)	21(g1)	1	1
	2(x)		28(g5)	2	2
	3(f)		11(b0)		3
	17(z)		5(b1)		
			13 (b3)		
			14 (b4)		
			10 (b5)		
			15(s)		
			16(t)		
			6(c3)		
			24(c5)		
			26(u)		
			27 (v)		

10

20

注: アルファベット表記を括弧内に記載。出典: Jefferis and Marie-Paule Lefranc, 2009, "Human immunoglobulin allotypes: Possible implications for immunogenicity" mAbs 1(4): 332-338、これは参照によって本明細書に組み込まれる。

【 0 3 4 0 】

定常ドメイン変異体

本発明の合成抗体は、合成抗体の特性を対応する天然に存在する抗体と比べて変化させるために、重鎖定常領域に変異を含んでもよい。例示的な変化としては、抗体エフェクター機能（例えば、補体に基づくエフェクター機能または Fc R に基づくエフェクター機能）を調節するか、半減期（half-life）を変えるか、抗原と Fc R との相互結合を調節するか、グリコシル化モチーフを導入または除去する（糖操作する）突然変異が挙げられる。それぞれがあらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる、Fonseca et al., 2018, "Boosting half-life and effector functions of therapeutic antibodies by Fc-engineering: An interaction-function review" Int J Biol Macro mol. 19:306-311、Wang et al., 2018, "IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions" Protein Cell 2018, 9(1):63-73、Schlothauer, 2016, "Novel human IgG1 and IgG4 Fc-engineered antibodies with completely abolished immune effector functions," Protein Engineering, Design and Selection 29(10):457-466、Tam et al., 2017, "Functional, Biophysical, and Structural Characterization of Human IgG1 and IgG4 Fc Variants with Ablated Immune Functionality" Antibodies 6, 12 を参照のこと。

30

40

【 0 3 4 1 】

合成抗体組成物

本発明の合成抗体組成物は、天然に存在する組成物と、以下の点：(i) 組成物が、精製されている、すなわち、ヒトの体において、適宜、製造された賦形剤もしくは媒介物質（medium）において会合している組織もしくは細胞材料から分離している抗体を含

50

む、ならびに / または (i i) 本発明の抗体組成物が、組成物における全ての抗体が同じ構造および特異性を有するように単一の抗体種を含有する (モノクローナルである)、のうちの少なくとも1つまたは複数において異なってもよい。

【0342】

合成抗体産生細胞

本明細書に記載される抗体は、ヒトまたは非ヒト細胞における組換え発現によって産生されてもよい。合成抗体産生細胞としては、重鎖、軽鎖、または重鎖および軽鎖の両方を発現する非ヒト細胞；重鎖、軽鎖、または重鎖および軽鎖の両方を産生する免疫細胞ではないヒト細胞；ならびに重鎖または軽鎖を産生するが、重鎖および軽鎖の両方は産生しないヒトB細胞が挙げられる。本発明の合成抗体は、ヒトB細胞以外の細胞、例えば、非ヒト細胞、およびB細胞以外、適宜免疫細胞以外のヒト細胞、ならびに適宜B細胞系列における細胞以外の細胞においてインビトロまたはインビボにより異種発現させてもよい。

10

【0343】

V. 使用の方法

別の態様では、本開示は、本明細書に開示される1種または複数種のアレルゲン特異的モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を用いてヒト対象を処置するための治療方法を提供する。一部の実施形態では、アレルギーを処置する方法が提供される。一部の実施形態では、対象における1つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法が提供される。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアレルゲン特異的モノクローナル抗体は遮断抗体として治療的に使用され、これは多くの場合、受動免疫療法と称される。特定の理論に拘束されるものではないが、本明細書に開示されるアレルゲン特異的モノクローナル抗体は、IgEに対するアレルゲン結合を遮断するか、またはアレルゲン結合に関して内在性IgEを凌ぎ、このことがアレルギーカスケードの開始を予防または減少させると仮定される。特定の機構に拘束されることを意図するものではないが、一部の実施形態では、本発明の抗体は、肥満細胞および / または好塩基球の阻害受容体と結合することによって治療利益を提供する。

20

【0344】

一部の実施形態では、方法は、治療有効量の本明細書に開示される1種または複数種のアレルゲン特異的モノクローナル抗体 (例えば上の第IV節に開示された1種または複数種のアレルゲン特異的モノクローナル抗体) を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、1種または複数種のアレルゲン特異的モノクローナル抗体を含む、治療有効量の本明細書に開示される医薬組成物 (例えば以下の第VI節に開示される医薬組成物) を対象に投与することを含む。

30

【0345】

一部の実施形態では、方法は、ヒトIgG4アイソタイプ等のヒトIgGアイソタイプである治療有効量のアレルゲン特異的モノクローナル抗体、またはヒトIgGもしくはIgG4アイソタイプ定常領域配列の少なくとも一部分を含むその抗原結合部分を対象に投与することを含む。

【0346】

一部の実施形態では、方法は、治療有効量のアレルゲン特異的モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、2種以上のアレルゲン特異的モノクローナル抗体 (例えば2種以上のアレルゲン特異的モノクローナル抗体を含む医薬組成物における) を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、同じアレルゲンに特異的に結合する2種以上の抗体を投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、同じアレルゲンの異なるエピトープに特異的に結合する2種以上の抗体を投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、2種以上の異なるアレルゲンに特異的に結合する2種以上の抗体を投与することを含む。

40

【0347】

一部の実施形態では、治療抗体は、本明細書に記載される (例えば以下の表1に開示される) CDR配列、重鎖可変領域、および / または軽鎖可変領域を含み、未改変または改

50

変 I g M、I g D、I g G 3、I g G 1、I g A 1、I g G 2、I g G 4、または I g A 2 重鎖定常領域をさらに含む抗体である。

【0348】

一部の実施形態では、治療抗体は、例えば上の第 I V 節に記載された薬物にコンジュゲートする。

【0349】

一部の実施形態では、処置されるヒト対象は成人である。一部の実施形態では、ヒト対象は未成年者である。

【0350】

一部の実施形態では、処置されるヒト対象は、食物アレルギー、植物アレルギー、真菌アレルギー、動物アレルギー、チリダニアレルギー、薬物アレルギー、化粧品アレルギー、またはラテックスアレルギーに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、ヒト対象は食物アレルギーに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、食物アレルギーは、乳アレルギー、卵アレルギー、ナッツアレルギー、魚アレルギー、甲殻類アレルギー、ダイズアレルギー、豆類アレルギー、種子アレルギー、またはコムギアレルギーである。一部の実施形態では、食物アレルギーは落花生アレルギーである。一部の実施形態では、食物アレルギーは乳アレルギーである。一部の実施形態では、食物アレルギーは卵アレルギーである。一部の実施形態では、ヒト対象は植物アレルギーまたは真菌アレルギー（例えばアスペルギルスアレルギー）に対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、アレルギーは花粉アレルギー（例えば、樹木花粉、芝花粉、もしくは草花粉）またはカビアレルギーである。一部の実施形態では、ヒト対象は動物アレルギーに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、アレルギーは鱗屑アレルギーまたは昆虫刺傷である。

10

20

【0351】

一部の実施形態では、処置されるヒト対象は、2種以上のアレルギー、例えば、食物アレルギー、植物アレルギー、真菌アレルギー、動物アレルギー、チリダニアレルギー、薬物アレルギー、化粧品アレルギー、またはラテックスアレルギーのうち2種以上に対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種以上のアレルギーに対するアレルギーを有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、あるクラスのアレルギーにおける2つ以上の異なる種類の抗原（アレルギー）に対するアレルギー、例えば、2種以上の異なる食物アレルギーに対するアレルギー（例えば、2種以上の異なる落花生抗原に対するアレルギー、または落花生アレルギーと非落花生アレルギー、例えば卵もしくは乳アレルギーとに対するアレルギー）を有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、2つ以上の異なるクラスのアレルギーに対するアレルギー（例えば、1種または複数種の食物アレルギーと1種または複数種の植物アレルギーとに対するアレルギー）を有する。一部の実施形態では、ヒト対象は、同じアレルギーのクラスにおける1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種以上のアレルギーに対するアレルギーを有するが、他のアレルギーのクラスにおけるアレルギーに対するいかなる既知のアレルギーも有しない。例えば、一部の実施形態では、ヒト対象は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種以上の食物アレルギーに対するアレルギーを有するが、非食物アレルギーに対するいかなる既知のアレルギーも有しない。一部の実施形態では、ヒト対象は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種以上の真菌アレルギーに対するアレルギーを有するが、非真菌アレルギーに対するいかなる既知のアレルギーも有しない。

30

40

【0352】

一部の実施形態では、本明細書に開示される治療方法は、対象におけるアレルギーの1つまたは複数の症状を軽減する。アレルギー反応と関連する症状が、アレルギー反応を誘導するアレルギーの種類に応じて変動し得ることは当業者によって理解されるだろう。アレルギー反応症状の例としては、これらに限定されないが、発疹（hives）、皮疹、湿疹紅斑、皮膚の発赤、口の痒み、眼の痒み、悪心、嘔吐、下痢、胃痛、鼻閉（nasal congestion）、鼻汁、鼻詰まり（stuffy nose）、くしゃみ、

50

咳、疲労、咽喉痛、口唇、舌、もしくは咽喉の腫脹、頭痛、嚥下障害 (trouble swallowing)、息切れ、喘鳴、血圧低下、または弱脈が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に開示される治療方法は、アレルギーの1つまたは複数の症状の重症度を軽減する。本明細書に記載される治療方法の一部の実施形態では、対象におけるアレルギー症状は、鼻汁、皮膚発疹、皮膚発赤、皮膚腫脹、口および/または咽喉の中または周りの搔痒感または刺痛、嚥下困難 (difficulty swallowing)、流涙、下痢、胃痙攣、悪心、嘔吐、咽喉の絞扼感、息切れまたは短い喘鳴 (shortness of breath or wheezing)、息切れ、ならびにアナフィラキシーのうちの一つまたは複数を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される治療方法は、アレルギーの1つまたは複数の症状の持続時間の長さを減少させる。

10

【0353】

一部の実施形態では、本明細書に開示される治療方法は、食物アレルゲン (例えば落花生アレルゲン) 等のアレルゲンに対するアレルギー反応の1つまたは複数の症状、例えば、これらに限定されないが、発疹、皮疹、湿疹紅斑、皮膚の発赤、口の痒み、悪心、嘔吐、下痢、胃痛、鼻閉、鼻汁、くしゃみ、乾性咳、口唇、舌、もしくは咽喉の腫脹、嚥下障害、息切れ、喘鳴、血圧低下、または弱脈を軽減する。一部の実施形態では、本明細書に開示される1種または複数種のアレルゲン特異的モノクローナル抗体の投与は、上記の症状のうちの一つもしくは複数の重症度を軽減する、および/または上記の症状のうちの一つもしくは複数の持続時間の長さを減少させる。

20

【0354】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるアレルゲン特異的モノクローナル抗体は、治療有効量または用量においてヒト対象に投与される。一部の実施形態では、約0.01 mg/kg ~ 約500 mg/kg、または約0.1 mg/kg ~ 約200 mg/kg、または約1 mg/kg ~ 約100 mg/kg、または約10 mg/kg ~ 約50 mg/kgの1日用量範囲が使用され得る。しかしながら、投薬量は、選択された投与経路、組成物の配合、患者応答、状態の重症度、対象の体重、および処方医の判断を含むいくつかの因子に応じて変更してもよい。投薬量は、個々の患者によって必要とされる場合、経時的に増加または減少させることができる。ある特定の場合、患者は最初に低用量を投与され、次いで患者に忍容可能な有効な投薬量に増加する。有効量の決定は十分に当業者の能力の範囲内である。

30

【0355】

本明細書に記載される抗体または抗体を含む組成物の投与経路は、皮膚もしくは経皮、吸入、腸内、静脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、病巣内、気管支内、経鼻、眼もしくは耳デリバリー、経口、直腸、皮下、局所、経粘膜、または当技術分野において公知である任意の他の方法であり得る。一部の実施形態では、抗体または組成物は、注入 (例えば静脈内) または注射 (例えば皮下) によって投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかにおける、抗体または抗体を含む組成物の投与経路は、皮下、静脈内、または鼻腔内である。

【0356】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体または抗体を含む組成物の単回用量の投与は、アレルギーを処置することまたはアレルギーの1つもしくは複数の症状を軽減することに対して効果的である。一部の実施形態では、抗体または組成物の複数回用量が投与される。一部の実施形態では、第2の用量は、第1の用量の投与の、少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日以上、例えば、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、もしくは8週間以上後に投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体または抗体を含む組成物は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10週間ごとに対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体または抗体を含む組成物は、長期間にわたって、例えば、少なくとも30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、または350日間以上対象に投与される。

40

50

【0357】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかにおいて、対象は、追加の薬剤、例えば、抗ヒスタミン薬、エピネフリン、うっ血除去薬、気管支拡張薬、またはコルチコステロイドをさらに投与される。一部の実施形態では、モノクローナル抗体および追加の薬剤は、実質的に同時に、すなわち、同じ医薬組成物においてかまたは実質的に同時に投与される（例えば互いに数秒以内に投与される）別個の医薬組成物において投与される。一部の実施形態では、モノクローナル抗体および追加の薬剤は別個に投与される。一部の実施形態では、モノクローナル抗体が初めに投与され、続いて追加の薬剤の投与が行われる。一部の実施形態では、追加の薬剤が初めに投与され、続いてモノクローナル抗体の投与が行われる。

10

【0358】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかにおいて、方法は、対象におけるアレルギー症状（例えば、落花生アレルギー、木の実アレルギー、乳アレルギー、または真菌アレルギーに関連するアレルギー症状）の軽減を評価する工程をさらに含むことができる。一部の実施形態では、アレルギー症状の軽減は、鼻閉感、掻痒感、および鼻漏に関しては0（無し）～3（重度）の尺度、くしゃみに関しては0（無し）～3（5回以上のくしゃみ）により段階分けされた、4つの症状の患者評価から作成される総合鼻症状スコア（TNSS）によって測定することができる。4つの症状のそれぞれは、以下の尺度、0 = 無し、1 = 軽度、2 = 中等度、または3 = 重度を使用して評価する。TNSSは可能性のあるスコアとして0～12を有する。他の実施形態では、アレルギー症状の軽減は、多くの場合アレルギー負荷を軽度、中等度、および重度に分類するために使用される視覚的アナログ尺度（VAS）鼻症状スコアによって測定することができる。0（鼻症状無し）～100（最大の鼻症状）の範囲のVAS鼻症状スコアは、組み合わせられた鼻症状の重症度を評価するために使用することができる。他の実施形態では、アレルギー症状の軽減は、鼻スパイロメータを使用して患者における鼻空気流量（1/分として測定される）を測定する最大鼻吸気流量（PNIF）によって測定することができる。さらに他の実施形態では、アレルギー症状の軽減は、皮膚の反応性の存在および程度を眼、鼻、肺、腸、および皮膚等の標的器官内の感作に関するマーカーとして使用するアレルギー皮膚試験、例えば皮膚プリック試験（SPT）によって測定することができる。関連性のあるアレルギー（例えば、落花生アレルギー、木の実アレルギー、乳アレルギー、または真菌アレルギー）が皮膚に導入される場合、皮膚におけるアレルギー反応は膨疹および紅斑応答を引き起こし、膨疹および紅斑応答は、例えば膨疹の直径を使用して定量化することができる。さらに他の実施形態では、アレルギー症状の軽減は、フローサイトメトリーを利用してアレルギー刺激後の好塩基球の表面における活性化のマーカーの発現を定量化する好塩基球活性化試験によって測定することができる。さらに他の実施形態では、アレルギー症状の軽減は、熟練したアレルギー専門医または免疫学者の監督下において漸増用量のアレルギーをアレルギーの個体に投与することを含む食物経口負荷によって測定することができる。食物経口負荷は、非盲検、単盲検、または二重盲検形式に従って実行することができるが、ゴールドスタンダードは二重盲検およびプラセボ対照の両方である。

20

30

【0359】

さらに別の態様では、本開示は、本明細書に開示される1種または複数種のアレルギー特異的モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を使用する診断および検出方法を提供する。一部の実施形態では、アレルギー特異的モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、対象由来の試料がアレルギー（例えば、落花生アレルギー、木の実アレルギー、もしくは乳アレルギー等の食物アレルギー）、植物アレルギー、真菌アレルギー、動物アレルギー、チリダニアレルギー、薬物アレルギー、化粧品アレルギー、またはラテックスアレルギーに対するアレルギー反応性を有するか否かを検出するために使用される。一部の実施形態では、アレルギー特異的モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、対象由来の試料がアレルギーの特異的エピトープに対するアレルギー反応性を有するか否かを検出する（例えばアレルギーの特異的エピトープに結合することが公知である抗体を使用し

40

50

の実施形態では、医薬組成物は、静脈内または皮下投与のために製剤化される。注射または注入（例えば皮下もしくは筋肉内注射または静脈内注入）のための抗体を製剤化する方法はまた、当技術分野に記載されている。例えばUS 2013/0209465を参照のこと。

【0365】

薬学的に許容される担体は、当技術分野において周知である。例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th ed., Ed. Rowe et al., Pharmaceutical Press, Washington, D.C.)を参照のこと。薬学的に許容される担体の例としては、これらに限定されないが、水性溶液、例えば水または生理学的に適合性の緩衝液、例えば、ハंकス液、リンガー液、もしくは生理食塩水緩衝液が挙げられる。

10

【0366】

典型的には、インピボ投与における使用のための医薬組成物は無菌である。無菌化は、当技術分野において公知である方法、例えば、加熱滅菌、蒸気滅菌、滅菌ろ過、または照射に従って遂行することができる。

【0367】

本開示の医薬組成物の投薬量および所望の薬物濃度は、想定される特定の使用に応じて変動してもよい。適切な投薬量または投与経路の決定は十分に当業者の技術の範囲内である。好適な投薬量は上の第V節にも記載されている。

【0368】

一部の実施形態では、本明細書に開示される1種または複数種のアレルゲン特異的モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を含む抗体製剤が提供される。一部の実施形態では、抗体製剤は、抗体またはその抗原結合部分、および緩衝液を含む。

20

【0369】

一部の実施形態では、緩衝液は、酢酸、クエン酸、ヒスチジン、コハク酸、リン酸、またはヒドロキシメチルアミノメタン緩衝液である。一部の実施形態では、抗体製剤は、塩、界面活性剤、ポリオール/二糖/多糖、アミノ酸、および/または抗酸化剤等の1種または複数種の追加の賦形剤をさらに含む。一部の実施形態では、抗体製剤は、ポリソルベート80 (Tween 80)、ポリソルベート20 (Tween 20)、またはポロキサマー188等の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、抗体製剤は、マンニトール、ソルビトール、スクロース、トレハロース、またはデキストラン40等のポリオール/二糖/多糖を含む。一部の実施形態では、抗体製剤は、塩化ナトリウム等の塩を含む。一部の実施形態では、抗体製剤は、グリシンまたはアルギニン等のアミノ酸を含む。一部の実施形態では、抗体製剤は、アスコルビン酸、メチオニン、またはエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 等の抗酸化剤を含む。一部の実施形態では、抗体製剤は凍結乾燥製剤である。一部の実施形態では、抗体製剤は液体製剤である。

30

【0370】

キット

一部の実施形態では、本明細書に開示される1種もしくは複数種のアレルゲン特異的モノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分、または本明細書に開示される1種もしくは複数種のアレルゲン特異的モノクローナル抗体もしくはその抗原結合部分を含む医薬組成物を含むキットが提供される。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載される、例えば上の第IV節に開示されたモノクローナル抗体を含む。一部の実施形態では、キットは、本明細書に記載される2種以上のモノクローナル抗体またはその抗原結合部分（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、または10種以上の抗体またはその抗原結合部分）を含む。一部の実施形態では、キットは、対象における1つまたは複数のアレルギー症状（例えば、食物アレルゲン、植物アレルゲン、真菌アレルゲン、動物アレルゲン、チリダニアレルゲン、薬物アレルゲン、化粧品アレルゲン、またはラテックスアレルゲンに対するアレルギーに起因するアレルギー症状）を軽減する方法における使用のためのものである。一部の実施形態では、キットは、食物アレルギー、例えば落花生アレルギーを有する対象における1つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法における使用のための

40

50

ものである。一部の実施形態では、キットは、真菌アレルギーを有する対象における1つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法における使用のためのものである。一部の実施形態では、キットは、2種以上のアレルゲン（例えば2種以上の食物アレルゲン、例えば落花生アレルゲンおよび木の実アレルゲン）に対するアレルギーを有する対象における1つまたは複数のアレルギー症状を軽減する方法における使用のためのものである。

【0371】

一部の実施形態では、キットは、本発明の方法の実施のための指示書（すなわちプロトコル）を含有する説明資料（例えばアレルギーを処置するためのキットを使用することに関する説明書）をさらに含むことができる。説明資料は典型的には、記憶装置に書き込まれた（written）または印刷された資料を含むが、そのようなものに限定されない。そのような説明書を記憶し最終使用者に伝達することができる任意の媒体は本発明によって企図される。そのような媒体としては、これらに限定されないが、電子記憶媒体（例えば、磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ）、光媒体（例えばCD ROM）等が挙げられる。そのような媒体としては、そのような説明資料を提供するインターネットサイトのアドレスを挙げるができる。

10

【実施例】

【0372】

VII. 実施例

以下の実施例は、特許請求される発明を限定するためではなく、例証するために提供される。

20

【0373】

実施例1 - アレルギーの個体由来のヒトIgE産生細胞およびその抗体の単一細胞トランスクリプトーム分析
要約

IgE抗体は、蠕虫感染症に対する免疫を提供するが、生命を脅かすアレルギー反応を引き起こすおそれもある。ヒトの健康に対する重要性にもかかわらず、これらの抗体および抗体を産生する細胞は、ヒトにおける少なさのために依然として不可解であり、それらの特性に関する本発明者らの知識の多くもモデル生物に由来している。本実施例では、食物アレルギーを有する個体の血液からのIgE産生B細胞の単離が記載され、続いて単一細胞RNA配列決定（scRNAseq）によるそれらの特性の詳細な研究が記載される。IgE B細胞は膜免疫グロブリン発現が欠損していること、およびIgE形質芽球状態は他の抗体産生細胞の状態よりも未熟であることが発見されている。単一細胞に由来するモノクローナル抗体の組換え発現を介して、主な落花生アレルゲンであるAra h2およびAra h3の両方に関して特異的な交差反応性IgE抗体が発見および特性解析され、これらは今日までに発見された最も高い親和性の自然ヒト抗体のうちの1種である。驚くべきことに、落花生アレルゲンに対するほぼ同一の抗体を独立して進化させた関連のない個体における収斂進化の一例が見出された。最終的に、全てのアイソタイプのB細胞内におけるスプライシングは、IgG4ではなくIgEアイソタイプの極性化生殖細胞系列転写、および生殖細胞系列転写物の二対立遺伝子発現のいくつかの例を明らかにすることが発見された。これらの結果は、IgE B細胞トランスクリプトーム、クローン性、および制御に対する洞察を提供し、獲得免疫収斂の際立った例を提供し、IgE介在性疾患の根底にあるまれなB細胞集団を単一細胞解析において特性解析することによって機構的な疾患理解を加速するための手法を提供する。

30

40

【0374】

序論

IgE抗体クラスは、ヒトにおける全てのアイソタイプのうち最も存在量が少なく、寄生虫感染に対する宿主防御において重要な役割を果たすが（1）、その他の点では無害な抗原に誤って方向付けられるようになるおそれもある。食物アレルギーはこの誤った方向付けの一例であり、蕁麻疹から潜在的に致死的なアナフィラキシーの範囲にわたる症状は、表面結合IgE抗体によるアレルギー性の食物タンパク質の認識によって誘導される、

50

肥満細胞および好塩基球の脱顆粒に起因する。免疫およびアレルギー疾患におけるこの中心的な役割にもかかわらず、ヒトIgE抗体は、その少なさのために依然として十分に特性解析されていない(2)。大量エピトープマッピング実験は、IgE抗体がポリクローナルでありエピトープが異種であることを明らかにしているが(3)、同じアレルギーを有する個体は、中核となる1組の1種または数種のアレルゲンタンパク質を認識する傾向がある(4)。大量蛍光活性化細胞選別(FACS)免疫表現型決定(5、6)および免疫レパートリーディープ配列決定(7)を適用した近年の研究はIgE B細胞起源を推測し、落花生アレルゲン特異的単一細胞選別(8、9)を実施した研究はIgE抗体が属するクローンファミリーを記載している。しかしながら、いずれも、単一IgE産生細胞も個々のIgE抗体を含む対になった重鎖および軽鎖配列も成功裏に単離しておらず、そのような抗体の機能特性、これらの細胞の転写プログラム、およびこれらの特色のいずれかが個体全体で共有される程度に関する問題に依然として答えていない。同様に、IgG4アイソタイプを取り巻く知識は不足しているが、抗原遮断を介した免疫療法および早期アレルゲン曝露に付随する低下した臨床的アレルゲン反応性を媒介することにおける潜在的な役割のために、関心は高まっている(10)。ここでは、ヒト由来の単一IgEおよびIgG4産生B細胞の初めての成功した単離およびトランスクリプトーム特性解析を報告する。本発明者らは、単一細胞RNA配列決定(scRNA-seq)を機能的抗体アッセイと組み合わせ、IgEの制御の根底にある機構を解明し、関連のない個体において高親和性かつ交差反応性の落花生特異的抗体を発見した。

10

20

30

40

50

【0375】

末梢血からの単一B細胞の特性解析

食物アレルギーの個体の末梢血から単離したB細胞に対してscRNA-seqを実施して、各細胞の遺伝子発現、スプライス変異体、ならびに重鎖および軽鎖抗体配列を特性解析することを可能にした(図6)。初めに6名の落花生アレルギーの個体由来の新鮮末梢血を血漿および細胞画分に分離し、血漿は保管して後にアレルゲン特異的IgE濃度測定のために使用し(図7A~7C)、細胞画分はB細胞に関して濃縮した後にFACSを行った(材料および方法を参照のこと)。全てのアイソタイプのCD19+B細胞を、免疫グロブリン表面発現に基づき、IgE B細胞捕捉を最大化することを重視して排他的に選別した(図8A~8C)。細胞同一性を複雑な多色ゲーティングスキームではなくscRNA-seqから決定したため、細胞を高感度において選別および捕捉することができた。この手法は、FACSゲート純度に関する厳密な要件を伴わずにIgE B細胞捕捉の見通しを多くの実験室に利用可能にする。

【0376】

単一細胞を96ウェルプレートに選別し、SmartSeq2プロトコルの改変版(11)を使用して処理し、Illumina NextSeqにおいて2x150bpリードにより細胞1個当たり1~2百万リードの平均深度まで配列決定した(図9A~9G)。配列決定リードを独立してアラインメントし、アセンブルして、遺伝子発現集計表を作成し、抗体重鎖および軽鎖をそれぞれ再構築した(図6、材料および方法)。アラインメントのためにSTAR(12)を使用することもまた、単一細胞内におけるスプライシングの評価を容易にした。細胞を厳密にふるって、低品質の細胞、推定好塩基球、および生産的な単一重鎖および軽鎖を欠く細胞を除去し、さらなる分析のために総計973個の細胞を得た(材料および方法)。各細胞のアイソタイプ同一性をその生産的な重鎖アセンブリによって決定して、FACS免疫グロブリン表面染色に基づくアイソタイプの誤分類、すなわち非IgE B細胞の表面のIgEを捕捉する「低親和性」IgE受容体であるCD23のためにIgE B細胞にとりわけ広く見られる問題(6)を回避する(図8B)。

【0377】

バッチ効果補正後の正規化遺伝子発現の主要成分分析(図9A~9G、ならびに材料および方法)は、細胞を形質芽球(PB)およびナイーブ/記憶B細胞として同定可能な2つの別々のクラスターに分離した(図2A)。PBは、形質細胞分化を駆動する三つ組の

転写因子の B L I M P 1 (P R D M 1)、 X B P 1、および I R F 4 (1 3)、ならびに J 鎖等の抗体分泌と関連する遺伝子を発現し、ナイーブおよび記憶細胞は、標準的な成熟 B 細胞表面マーカーの C D 2 0 (M S 4 A 1)、および P B の運命に拮抗し、代わりに胚中心応答を促進する転写因子である I R F 8 (1 4) を発現した。追加のデータはこの細胞亜型帰属を裏付け、P B はより大きなサイズおよび増加した粒度に一致したより大きな F A C S 前方および側方散乱を有し、P B c D N A 濃度は前増幅後により高く、P B はより多くの抗体重鎖および軽鎖転写物を発現した (図 1 0 A ~ 1 0 D)。

【 0 3 7 8 】

各 B 細胞亜型内のアイソタイプ分布を評価し、他のアイソタイプと著しく対照的に、I g E B 細胞が圧倒的に P B 亜型に属することを見出した (図 2 B ~ 2 C)。この発見は、I g E B 細胞の P B への優先的な分化というマウスにおける観察と一致する (1 5)。他のアイソタイプの亜型比率は予期通りであり、主にナイーブである I g M B 細胞は最も低い P B 百分率を有し、I g A B 細胞は粘膜恒常性を維持することにおける分泌の役割に従って最も高い P B 百分率を有した。興味深いことに、本発明者らは、各個体の循環 I g E B 細胞の数が総血漿 I g E レベルと相関することを見出し (図 7 C)、類似した現象は高 I g E 症候群の症例において指摘されている (1 6)。

【 0 3 7 9 】

抗体をクローンファミリー (C F) にクラスタリングすることによって、体細胞超突然変異、クラススイッチ、および運命決定等の古典的な胚中心現象の要素を本発明者らのデータにおいて観察することができた。初めに抗体重鎖配列を V および J 遺伝子によって分割し、それらのアミノ酸 C D R 3 配列が少なくとも 7 5 % の類似性を共有する場合にクラスタリングした。49本の重鎖のみが複数のメンバーを有する C F を形成したが、潜在的な免疫グロブリン遺伝子再構成の広大な多様性を考慮すればこれは驚くべきことではなかった (図 2 D)。本発明者らは、他のアイソタイプと対照的に、I g E および I g G 4 は、I g E および I g G 4 抗体の 2 0 % 超がそのような複数メンバー C F に属するため、驚くほどクローン性であることを見出した (図 2 E)。複数メンバー C F は多様であり、2 ~ 6 つの配列を含有し、可変アイソタイプメンバーシップ (ノード模様) を有し、突然変異の頻度 (ノードサイズ) の包括的な分布を有した。C F は、6 つの大きく突然変異した I g E P B 配列であって、3 つそれぞれが後に徹底的に論じられる個体 P A 1 2 および P A 1 3 由来である、I g E P B 配列を含有する 1 つの C F (C F 1) を除いて、個体に特異的であった (ノードの形)。4 つの C F は、P B および記憶 B 細胞の両方を含有するという点で、胚中心の 2 つの可能性のある最終分化経路を例証した。他の C F は、後に論じられる、I g E P B および I g G 4 P B を含有する特定の目的の C F (C F 3) を含め、複数のアイソタイプに属する細胞を含有した。本発明者らは、類似した起源を有する細胞の集合としての C F の前提を検証して、軽鎖 C D R 3 配列が、多くの場合、ファミリー内で同等であることを見出した (図 2 G)。

【 0 3 8 0 】

I g E 抗体は、遺伝子使用、C D R 3 長、および突然変異頻度の点で幅広く変動した (図 3 A ~ 3 C)。単一細胞内の重鎖の突然変異頻度と軽鎖の突然変異頻度との間に中等度の相関が存在し (図 3 C)、これは、フレームワーク (F W R) 領域に存在しない、重鎖 C D R 1 および C D R 2 におけるサイレント突然変異と比べた置換突然変異の濃縮を介した選択の証拠を伴った。軽鎖は、C D R 1、およびそれよりも小さい程度ではあるが F W R 1 において、置換突然変異のために同様に濃縮された (図 3 D)。他のアイソタイプと比較して、I g E B 細胞は、重鎖突然変異頻度、カッパ軽鎖に対するラムダ軽鎖の相対的利用、ならびに重鎖 V および J 遺伝子使用の類似した分布を有した (図 1 1 A ~ 1 1 K)。

【 0 3 8 1 】

B 細胞固有因子は I g E 細胞状態を定義する

P B 活性化、生存、および分化に影響を及ぼす B 細胞固有因子を解明するために、I g E P B と他のアイソタイプの P B との間で差示的に発現した遺伝子を評価した (図 3 E

)。MHC遺伝子の宿主はIgE PBにおいて堅牢に上方制御し、これは、PBの形質細胞への成熟中におけるMHC-I Iの確立された喪失を考慮すると、より未熟な転写プログラムを示唆した(17)(18)(19)。「低親和性」IgE受容体であるFCER2(CD23)もまた高度に上方制御したが、IgE PB内におけるその正確な役割は不明確であり、IgE産生の自己阻害は、膜IgE(mIgE)およびCD21の膜CD23介在性同時ライゲーションに起因する可能性があった(20)。IgE産生はまた、可溶性CD23の拮抗効果を介して上方制御する可能性があり(21)、可溶性CD23は、IgE PBのサブセットにおいて共発現することを本発明者らが見出しているディスプレイグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質であるADAM10による切断後に産生される(22)。B細胞活性化、BCR発現、および抗体産生の負の制御因子であるLAPTM5(23)は上方制御し、これは、IgE PBの損なわれた活性化能および増殖能を示唆する。下方制御した遺伝子には、LILRB4(24)、形質細胞の生存を支持するガレクチン1(LGALS1)(25)、ならびに低下した増殖および生存シグナル伝達を示し得るS100タンパク質のS100A4、S100A6、およびS100A10(26、27)が含まれた。IgE PBにおいて最も有意に下方制御した遺伝子のうちの1つは、脾臓関連チロシンキナーゼ(SYK)であり、これは、BCRシグナル伝達において必須の役割を果たし(28)、ナイーブの形質細胞への分化および記憶B細胞の生存に必要である(29)。総合すると、この遺伝子発現プログラムは、IgE PB細胞状態が減弱化した活性化能、増殖能、および生存能のために他のPBと比べて未熟であることを示す。これはまた、アレルギーのマウスモデルにおいて説明され仮定された短命なIgE PB表現型(15)に関する潜在的なトランスクリプトーム機構も提供する。

10

20

【0382】

B細胞固有因子はまた、マウスモデルにおいて、弱められた記憶形成を介してIgE産生を制御する(30、31)。実際、本発明者らは、ナイーブ/記憶サブセットに属するヒトIgE B細胞は他の一般的なアイソタイプと比較して重鎖膜免疫グロブリンエクソンスプライシングが欠損していることを見出した。さらに、膜エクソンスプライシングは、非IgE PBでは低いレベルにおいて検出されたが、IgE PBでは検出されなかった(図3Fおよび3G)。実際、mIgEスプライシングの非存在は、別々のシグナル伝達特徴を有することが公知である(32、33)mIgEの2種のスプライス変異体の相対的利用を評価することを不可能にした。成熟mIgE転写物の不足は、mRNA前駆体の不十分なプロセッシングによって説明することができ(34)、本発明者らがFACSによって測定した低IgE表面タンパク質と一致し、実際、真正IgE B細胞におけるmIgE表面タンパク質レベルは、おそらくはCD23媒介捕捉の結果として表面IgEを表す一部の非IgE B細胞のレベルを超えなかった(図8B)。まとめると、これらの結果は、インビボにおける循環記憶IgE B細胞の少なさはIgE B細胞の記憶区画への侵入および/または記憶B細胞の生存を損なう弱められた膜IgE発現に起因する可能性があったことを示唆する。マウス研究は、そのような仮説を支持し、IgE応答はmIgEドメインの除去または改変によって低下するが、これらのドメインのIgG1のドメインへの交換によって増強することを示した(35)。

30

40

【0383】

落花生特異的IgEおよびIgG4抗体の特性解析

驚くべきことに、本発明者らのクローン分析は、複数の個体に属する細胞の1つのCFを生じ(CF1、図2Fおよび2G)、これは個体PA12由来の3個のIgE PBおよび個体PA13由来の3個のIgE PBを含有した。これらの6個の細胞によって産生された抗体は、全てがIGHV3-30*18およびIGHJ6*02重鎖遺伝子ならびにIGKV3-20*01およびIGKJ2*01軽鎖遺伝子を利用したため、きわめて類似しており、ペアワイズCDR3アミノ酸配列同一性は、重鎖に関して65%~94%、軽鎖に関して70%~100%の範囲であった。これらの抗体はまた、両鎖の相補性決定領域内の置き換え突然変異において高度に突然変異し、濃縮した(図4A)。実際、

50

他の全てのクラススイッチ抗体と比較して、これらは最も突然変異した抗体のうちの1種であり、突然変異頻度に関して重鎖は76パーセント以上であり、軽鎖の全ては96パーセント以上であった(図4B)。

【0384】

この収斂クローンファミリーに属する6種のIgE抗体を組換え発現させて、主なアレルゲン落花生[アラキス・ヒポゲア(*Arachis hypogaea*)]タンパク質Ara h1、Ara h2、またはAra h3の天然形態と結合するか否かを評価した。全ての特性解析した落花生アレルゲンのうち、Ara h2は、アレルギーの個体によって最も一般的に認識され、免疫学的応答(36)およびアレルギー状況を識別すること(37、38)の両方の点で最も臨床的に関連性がある。間接ELISAを結合に関する半定量的スクリーンとして使用して、これらの6種の抗体が、Ara h2には強力に、Ara h3には中程度に、Ara h1には非常に弱く結合することを見出した(図12A~12H)。次いで、パイオレイヤー干渉法を使用して、Ara h2およびAra h3に関する各抗体の解離定数を決定し、結果としてAra h2に関して17ピコモル(pM)からpM以下、Ara h3に関してマイクロモルからナノモル以下の親和性を得た(図4Cおよび図12A~12G)。これらの親和性は、HIV、インフルエンザ、およびマラリア等の病原体に関して発見された最も高い親和性の自然ヒト抗体の一部に匹敵する(39~43)。加えて、複数の落花生アレルゲンに対する高い親和性は、そのような抗体またはその変異体が、ネコアレルギーの処置に有効であることが近年示された手法である(44)、アレルゲンタンパク質に関して内在性IgEを凌ぐことが意図された遮断抗体として治療的に使用される場合、好都合であるだろう。

10

20

【0385】

各鎖およびそこにおける突然変異が結合特性に影響を及ぼす程度を調査するために、推測ナイーブ再構成に復帰した重および/または軽鎖における1つまたは複数の領域をそれぞれが有する、抗体PA13P1H08の8種の変異体を組換え発現させた。重鎖CDR3の復帰は、前述の重鎖VおよびJ遺伝子セグメント(segment)、ならびにIGHD4-11*01 D遺伝子、およびV遺伝子とD遺伝子との間の推測非鋳型ヌクレオチドTYCTに基づいて実施した。軽鎖CDR3の復帰は、前述の軽鎖VおよびJ遺伝子に基づいて実施した。軽鎖を別のカップ軽鎖に取り換える一方で未改変重鎖を保持することは、両方のアレルゲンタンパク質に結合することを妨げたが、両鎖を復帰させることは、Ara h3特異性を消失させ、Ara h2親和性を劇的に低下させた(図4C)。重鎖または軽鎖のみを復帰させることは、Ara h2およびAra h3に対する親和性を低下させたが、不均衡に低下させ、軽鎖突然変異は重鎖突然変異よりもAra h3親和性に寄与した。本発明者らはまた、CDR1、CDR2、CDR3、またはフレームワーク領域の独立した復帰がそれぞれ親和性のわずかな減少を引き起こした一方で、親和性に対する重鎖突然変異の相乗的な寄与も見出した。興味深いことに、重鎖CDR2の復帰はAra h3親和性を高めたが、Ara h2親和性を少し減少させるのみであった。これらの結果は、ナイーブに組換えた抗体配列は最も臨床的に関連性のある落花生アレルゲンであるAra h2と結合することができるが、Ara h3に対して交差反応性である高親和性抗体を生成するためには、とりわけ軽鎖における突然変異が必要であることを示す。より広義には、これは、2名の関連のない個体が、Ara h2と結合し、クラススイッチ、親和性成熟、分化、およびクローン増大を受け、最終的にAra h3に対する交差反応性を有する高親和性抗体を分泌する複数の循環IgE PBの存在をもたらす、同一に再構成されたナイーブB細胞を産生したことを示す。

30

40

【0386】

本発明者らはまた、他の2つのCFからの抗体を発現させた。CF2は、個体PA16由来の3個のIgE PB(そのうちの2個は同一であった)を含有したが、それらの組換え発現した抗体は、Ara h1とも2とも3とも結合せず、これは、この個体が低い血漿落花生特異的IgEレベルおよび他のアレルゲンに特異的なIgEを有していたことを考慮すれば、驚くべきことではなかった(図7A~7C)。他方、CF3は、IgE

50

P B (P A 1 5 P 1 D 0 5) および I g G 4 P B (P A 1 5 P 1 D 1 2) を含有し、それらからの組換え発現した抗体は、A r a h 1 とは結合しなかったが、ナノモルの親和性により A r a h 3 と結合し、ナノモル以下の親和性により A r a h 2 と結合した (図 1 2 A ~ 1 2 H) 。興味深いことに、これらの 2 種の抗体は、C F 1 の 6 種の収斂抗体と同じ軽鎖 V 遺伝子、および高度に類似した重鎖 V 遺伝子 (I G H V 3 - 3 0 - 3 * 0 1) を利用し、このことは、A r a h 2 結合におけるこれらの V 遺伝子の重要性に対する追加の支持を提供する。さらに、アレルギーの個体内の同じ C F における落花生特異的 I g E および I g G 4 の存在は、アレルギー反応性および潜在的に減少する感作のそれぞれにおける I g E および I g G 4 の役割を考慮すると、拮抗する細胞の運命の特有の例を提供する。

10

【 0 3 8 7 】

極性化生殖細胞系列転写およびクラススイッチ初回刺激

獲得免疫系の調整された応答は、部分的には、特異的なエフェクター機能を有する抗体の産生をもたらす、B 細胞におけるクラススイッチ組換え (C S R) を開始する活性化誘導シチジンデアミナーゼ (A I D) の能力のために可能である。C S R は、I エクソン、スイッチ (S) 領域、および重鎖定常領域エクソンを含有する非生産的生殖細胞系列転写物 (G L T) が A I D を S 領域に導くサイトカイン誘導生殖細胞系列転写によって先行される (4 5) 。重要なことに、G L T プロセッシングは、C S R に必要であり (4 6 、 4 7) 、2 つの種、すなわちイントロン S 領域ラリアットと、定常領域エクソンにスプライシングされる I エクソンからなる成熟ポリアデニル化転写物とを標準的に生じる (4 8) 。本発明者らの s c R N A - s e q データにおいて、後者の複数のスプライスアイソフォームを観察し、ここで近位の定常領域エクソンは、複数のスプライスドナーに関する排他的なスプライスアクセプターとして役立つ。I g E は、本発明者らがサンガー配列決定によって確認した、5 つと最も多い別々の G L T を有し (図 5 A および図 1 4) 、これらは、種々のアイソタイプの数多くの細胞において、および全ての個体にわたって、しかし不均一な頻度において発現した (図 5 A) 。I エクソンは、最も一般的なスプライスドナー部位であり (図 5 A 、 G L T # 1) 、複数のスプライスドナーを提供することができることが公知であるが (4 9 ~ 5 1) 、スイッチ領域内の G L T スプライスドナーもまた観察された。

20

【 0 3 8 8 】

本発明者らは、クラススイッチするための刺激の 2 4 時間後に採取したマウス B 細胞からの以前に公開された s c R N A - s e q データセット (5 2) における複数の I g E G L T スプライスドナーに関する独立した証拠を見出した (図 1 5) 。また、G L T を発現するアイソタイプにおける変異を評価した。I g G 4 アイソタイプは、G L T を発現する細胞の最も高い比率を有し (図 5 B) 、I g E B 細胞自体もまた一般的に G L T を発現した。残りのアイソタイプは G L T のかなり低い発現を有した。

30

【 0 3 8 9 】

G L T 産生は I g E 遺伝子座に限定されない。本発明者らは、分析を全てのアイソタイプに拡大し、自分自身 (自己) または別のアイソタイプの G L T を産生する各アイソタイプの細胞の割合を例証する網羅的クラススイッチ初回刺激状態図 (図 5 D) の構築を可能にした。本発明者らは、I g E と対照的に、これらのアレルギーの個体では I g G 4 G L T 発現をほとんど見出さないことを観察する。また、上昇した I g G 2 G L T 産生も観察し、これは C H 1 I g G 2 エクソンの上流 l i n c R N A へのスプライシングによって説明することができる。興味深いことに、本発明者らは、I g M G L T 、およびクラススイッチアイソタイプの上流の他のアイソタイプの G L T の一般的な発現によって証明されるように、代替対立遺伝子から生じる G L T 発現が一般的であることを観察する (図 5 D における対角線より下のシグナル) 。ヒトクラススイッチの様相 (5 3) を反映して、G L T 産生が遠位の下流アイソタイプよりもむしろ近位の下流アイソタイプに関してより高いという傾向を観察する。以前の報告 (5 4) と異なり、G L T 発現を有する細胞が単一 G L T アイソタイプの発現に極性化する傾向があることを見出したが、大半の細胞

40

50

においていかなる非自己GLT産生も検出しなかった(図5E)。

【0390】

単一細胞解析におけるBリンパ球トランスクリプトームの研究は他の利点を提供し、例えば本発明者らは、単一B細胞の遺伝子座内にヘテロ接合型一塩基変異体を有する個体由来の単一B細胞における重鎖定常領域ハプロタイプフェージングを介した(though)二対立遺伝子GLT発現の複数の事例を発見した。二対立遺伝子GLT発現を実証するこの過程の一例を図5Cに示す。

【0391】

木の実特異的IgEおよびIgG4抗体の特性解析

一部の対象が落花生に加えて他のアレルゲンに対する血漿IgEも有したことを考慮して(図7A)、本発明者らは、対象PA11、PA12、PA13、PA14、PA15、およびPA16由来の組換えモノクローナル抗体が落花生に由来するアレルゲン抽出物だけでなく、カシュー、ピスタチオ、ラテックス、BSA、ダイズ、ゴマ、乳、卵、アーモンド、松の実、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、およびマカダミアを含む他のアレルゲンに由来するアレルゲン抽出物にも結合するか否かを評価した。間接ELISAの結果を図12Hに示す。総計89種の抗体を試験したが、0.25超の任意のOD値を有する抗体のみを図12Hに示す。示していない抗体としては、PA12P1D04、PA12P1G02、PA16P1B09、PA16P1E11、PA16P1E12、PA11P1C01、PA11P1C12、PA11P1C06、PA11P1C08、PA11P1D07、PA11P1E08、PA11P1F10、PA11P1F02、PA11P1G06、PA11P1G07、PA13P2H10、PA15P1C03、PA15P1E01、PA15P1E02、PA13P1C01、PA13P1C09、PA13P1D02、PA13P1E06、PA14P1C10、PA14P1C12、PA14P1C02、PA14P1C04、PA14P1C06、PA14P1C07、PA14P1C08、PA14P1D10、PA14P1D02、PA14P1D07、PA14P1D09、PA14P1E10、PA14P1E11、PA14P1E12、PA14P1E04、PA14P1E06、PA14P1E08、PA14P1E09、PA14P1F10、PA14P1F11、PA14P1F05、PA14P1F07、PA14P1G01、PA14P1G11、PA14P1G12、PA14P1G03、PA14P1H01、PA14P1H11、PA14P1H12、PA14P1H02、PA14P1H05、PA14P1H09、PA12P3C05、PA12P3C09、PA12P3D11、PA12P3D09、PA12P3E06、PA12P3E07、PA12P3F02、PA12P3F07、PA13P3G04、PA14P3F10、PA14P3F02、PA14P3H10、PA14P3H12、PA12P4G03、およびPA12P4G06が挙げられる。

【0392】

図12Hに示すように、いくつかの抗体は、複数の木の実アレルゲンに関する特異性を呈した。抗体PA14P3H08は、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、およびマカダミアアレルゲンに強力に結合し、抗体PA11P1D11は、ペカン、クルミ、およびマカダミアアレルゲンに結合し、抗体PA11P1E01、PA11P1C11、およびPA11P1C03は、それぞれカシューおよびピスタチオアレルゲンに強力に結合し、抗体PA11P1C04は、カシューおよびピスタチオアレルゲンにより弱く結合した。一部の抗体は、落花生アレルゲンおよび木の実アレルゲンの両方に関する特異性を呈した。例えば、抗体PA11P1G10は、ペカンアレルゲンおよびクルミアレルゲンの両方に強力に結合し、落花生アレルゲンにも結合(より弱くではあるが)し、抗体PA12P4D02は、落花生アレルゲンに強力に、クルミアレルゲンにより弱く結合したが、天然落花生アレルゲンArh2とは結合しなかった。他の抗体は、単一の木の実アレルゲンに関する特異性を呈した。例えば、抗体PA11P1G04はピスタチオアレルゲンに結合し、PA11P1F03はペカンアレルゲンに結合し、PA11P1D12はマカダミアアレルゲンに結合した。その上、さらなる落花生特異的抗体がこれらの実験中に発見され

10

20

30

40

50

た。抗体 P A 1 2 P 3 E 0 9 および P A 1 2 P 3 E 1 1 は、落花生抽出物と結合し、天然落花生アレルゲン A r a h 2 にはほとんどまたは全く結合しなかったが、抗体 P A 1 2 P 1 D 0 2、P A 1 2 P 1 G 1 1、P A 1 3 P 1 H 0 3、P A 1 2 P 3 C 0 1、および P A 1 2 P 3 E 0 4 は、落花生抽出物および天然落花生アレルゲン A r a h 2 の両方に強力に結合した。

【0393】

結論

s c R N A - s e q を使用して、本発明者らは、循環ヒト I g E B 細胞およびそれらが産生する抗体の初めてのトランスクリプトーム特性解析を提供する。本発明者らのデータは、ヒトにおける I g E 制御の根底にある 2 つの機構、すなわち、膜免疫グロブリン発現欠損、ならびに減弱化した活性化能、増殖能、および生存能を示唆する I g E P B 遺伝子発現プログラムを示唆する。これらの結果は、アレルギーのマウスモデルにおける m I g E シグナル伝達および I g E 記憶の広範な研究と大部分一致し、この疾患のための動物モデルの使用を支持する証拠を提供する。(55~59)。さらに、単一 B 細胞内の G L T スプライス変異体、極性化、および二対立遺伝子発現情報を獲得できることは、G L T および C S R の今後の機構的研究のための s c R N A - s e q の刺激的な適用を提示する。

10

【0394】

関連のない個体における高親和性抗体の収斂進化に対する洞察は、ワクチン設計を導き、集団レベルの受動免疫のための戦略をもたらすことができるが、収斂進化は、インフルエンザ(60)、H I V (43)、および肺炎連鎖球菌(*S t r e p t o c o c c u s p n e u m o n i a e*)(61)等のいくつかの病原体に対する応答において生じることが議論されている過程でもある。ここでは、2名の関連のない個体がそれぞれの重鎖および軽鎖内の同一の遺伝子再構成から構成された高親和性かつ交差反応性の落花生特異的抗体を産生したという収斂の際立った症例を見出した。第3の個体は、類似した重 V 遺伝子および同じ軽鎖 V 遺伝子を利用する A r a h 2 特異的抗体を有する。これは小さな試料サイズであるが、落花生アレルギー集団内におけるこれらの遺伝子の重要性をより広く支持する証拠が存在し、落花生アレルギーの個体由来の I g E 重鎖配列の 1 つの独立したデータセット(62)は、本発明者らのデータセットにおける 6 種の収斂抗体のうちの 1 種または複数種と同一の V および J 遺伝子を利用し、少なくとも 70% の C D R 3 同一性を共有する I g E 重鎖を含有し(図 16)、別のデータセット(9)は、類似した I G H V 3 - 30 遺伝子を利用する I g G および I g M B 細胞に属する A r a h 2 特異的抗体を含有する。

20

30

【0395】

精製アレルゲンおよび血漿 I g E を用いる交差阻害実験は、I g E 抗体の交差反応性が落花生アレルギーの個体内においても一般的であり得(63)、本発明者らがここで単離した抗体がこれらの所見の明確な一例を提供することを示した。さらに、これらの高親和性抗体が循環において見出される分泌型 I g E P B によって産生されていたという事実は、微量のアレルゲンがいかにして重度のアレルギー反応を誘発することができるかというこの理解に寄与する。本発明者らはまた、これらの抗体自体またはそれらの操作された変異体のいずれかが治療薬としての適用を見出し得ると予期し、近年の臨床結果は、操作されたアレルゲン特異的 I g G 抗体はヒトに投与することができ、おそらく抗原に関して未改変 I g E を凌ぐことによって、ネコひげアレルギーに効果的な処置を提供することを示している(44)。

40

【0396】

方法

研究対象

全ての研究対象に同意を得て、S t a n f o r d I R B 承認プロトコルによってスクリーニングした。参加者は、落花生アレルギーが食物経口負荷および委員会認定のアレルギー専門医によって確認された場合、適格であった。落花生に対する報告された反応性を

50

有する落花生アレルギーの個体は8～17歳の範囲であり、場合によっては他の食物アレルギーに対する感受性を呈した(図7A～7C)。

【0397】

血漿IgE測定およびB細胞単離

血漿画分および細胞画分の両方を、K2 EDTAチューブに収集した最大45mLの新鮮末梢血から抽出した。血漿抽出に関しては、血液を15mLファルコンチューブに移し、1600gにおいて10分間遠心した。上部血漿層を抽出し、2mL Eppendorfタンパク質LoBindチューブに移し、1600gにおいて再び遠心して、血漿画分をさらに精製した。結果として得た上清を、新しいチューブに移動させた後、ドライアイス上に置き、後に-80℃に移した。アレルギー特異的血漿IgE測定は、CLIA認可されたJohns Hopkins University Dermatology, Allergy, and Clinical Immunology (DACI) Reference Laboratoryによって、ImmunoCAPシステムを使用して実施された。血漿抽出後に残っているB細胞を精製するために、ネガティブセレクション抗体カクテルであるRosetteSepヒトB細胞濃縮カクテル(Stemcell Technologies)を、血漿画分をPBS+2%ウシ胎児血清(FBS)に置き換えた後で添加した。20分のインキュベーション後、血液を次いでPBS+2%FBSを用いて2倍に希釈した後、15mL Ficoll-Plaque PLUS (GE Healthcare Life Sciences)を含有するSepmate 50mLチューブ(Stemcell Technologies)に移した。濃縮B細胞集団を10分間の1200gにおける遠心後に達成し、ブレーキをかけ、新しいチューブに移した。次いで、残留赤血球を、ACK溶解緩衝液(ThermoFisher)を使用して除去し、細胞を、染色緩衝液(BD Biosciences)を用いて洗浄した。細胞を、以下のBioLegend抗体を製造業者の説明書に従って用いて、氷上で染色した: PE抗ヒトIgEクローンMHE-18、Brilliant Violet 421抗ヒトCD19クローンHIB19、APC抗ヒトIgMクローンMHM-88、およびAlexa Fluor 488抗ヒトIgGクローンM1310G05。細胞をさらに2回洗浄した後に選別を行った。

【0398】

フローサイトメトリーおよび単一細胞選別

単一細胞選別を、5つのレーザー配置(355、405、488、561、および640nm励起)を備えるFACS Aria II特注研究品(Special Order Research Product)(BD Biosciences)において実施した。蛍光体補正を、OneComp Beads(ThermoFisher)を使用する各選別の前に実施したが、蛍光体パネルおよびレーザー配置のために最小の補正が必要とされた。等しいレーザー出力設定を各選別に関して使用した。細胞を、「単一細胞」純度モードを使用して、溶解緩衝液(11)およびERCC合成RNAスパイクインミックス(ThermoFisher)を含有する冷却した96ウェルプレート(Biorad HSP9641)に選別した。プレートを遠心し、ドライアイス上に置いた後直ちに-80℃にて保管した。

【0399】

cDNA生成、ライブラリー調製、および配列決定

SmartSeq2プロトコルの改変版(64)を以前に記載した通りに(11)を使用した。総計で1165個の細胞を、Illumina NextSeqにおける2×150bp Illumina高出力キットを使用した5回のランにわたって配列決定した。

【0400】

配列決定リードアラインメント、遺伝子発現、およびスプライシング

配列決定リードをゲノムに対してアラインメントして、遺伝子発現を決定し、スプライス変異体を同定し、リード包括度を評価した。遺伝子発現集計表を作成するために、初めにリードを、2-passモードにおいて実行したSTAR v2.5.3a(12)を

10

20

30

40

50

使用して、GRCh38ヒトゲノムに対してアラインメントした。次いで、遺伝子数を、`intersection-nonempty`モードにおいて実行した`htseq-count`(65)を使用して決定した。STARおよび`htseq-count`の両方に供給したGTFアノテーションファイルは、誤ったIg転写物、例えばV遺伝子または定常領域のいずれかとしてアノテーションされているが、V遺伝子および定常領域エクソンの両方を含有している転写物が手動で取り除かれたEnsembl90公開データ(`release`)であった。STARゲノム生成中、重鎖CH1エクソンおよびIGHJ遺伝子の全ての組合せ間のスプライシングを含めた追加のスプライス接合部ファイルを提供して、これらの接合部にわたるリードマッピングを向上させた。遺伝子発現を、ERCに属する数を除去した後、百万あたりの`log2`数を使用して正規化した。950未満の発現した遺伝子を有する細胞は、推定好塩基球と同様に、高FACS IgE、存在しないかまたは低品質の抗体アセンブリー、ならびにヒスチジンデカルボキシラーゼ(HDC)およびシャルコー・ライデン結晶タンパク質/ガレクチン10(CLC)の発現によって同定して、分析前に除外した。ナイーブ/記憶B細胞サブセットに大半の場合に影響を及ぼすバッチ効果は、500の最も可変的な遺伝子に関するPCAを使用してクラスタリングすることによって、選別間で指摘され、この遺伝子セットは、FOS、FOSB、JUN、JUNB、JUND、HSPA8等の、試料処理によって影響を受けることが公知である遺伝子(66)において富化された。選別バッチ間で差示的に発現した遺伝子の除外後のPCA(マン・ホイットニー検定、ボンフェローニ補正後の p 値 < 0.01)は、選別バッチによっても、個体によっても、配列決定ライブラリーによっても偏っていない、ナイーブ/記憶細胞クラスターおよびPB細胞クラスターの両方において十分に混合された集団を生じた(図9G)。IgE PBと非IgE PBとの間の差示的発現分析に関して、少なくとも10個のPBにおいて発現した遺伝子を、技術的共変量として供給された選別バッチおよび配列決定ライブラリーを用いる`voom-limma`(67)によって分析した。IGH EおよびIGH A1等の定常領域遺伝子は、比較の設計を行うことによって差示的に発現することを考慮して、除外した。

【0401】

GLT発現を含むスプライシングの分析は、STARによって呼び出されるスプライス接合部に依存した。接合部は3つ未満の特有リードを含有する場合に廃棄され、GLTスプライスドナーは少なくとも3個の細胞において観察された場合にのみ考慮した。GLTの二対立遺伝子発現は、`bctools`を使用して重鎖定常領域内に発見された変異体のヘテロ接合型発現に基づいて決定した(68)。

【0402】

抗体重鎖および軽鎖アセンブリー

アラインメントに加えて、配列決定リードをさらに独立してアセンブリーして、全長重鎖および軽鎖転写物を再構築した。BASIC(69)を、抗体再構築のための所期の使用を考慮して、主なアセンブラーとして使用し、全トランスクリプトームアセンブラーである`Bridger`(70)を、BASICが機能的重および/または軽鎖をアセンブルしなかった場合の代替として使用した。重鎖アイソタイプまたは軽鎖の種類(ラムダもしくはカッパ)を、IMGT配列(72)から構築した重鎖および軽鎖定常領域のBLAST(71)データベースを使用して決定した。ここで、FACS免疫グロブリン表面染色ではなく重鎖転写物の存在を使用したアイソタイプ決定の必要性を指摘することは重要であり、実際、IgE B細胞選別ゲートにおける30%のB細胞のみがIgE転写物を産生していた(図8B)。これは、非IgE B細胞のCD23によって捕捉された表面結合IgEの存在に起因する可能性が高く、酸洗浄はCD23によって結合したIgEを除去することができるが(73)、本発明者らは細胞に対するトランスクリプトーム摂動を最小限にするためにこの粗野な処理法を回避した。免疫グロブリン可変ドメイン遺伝子セグメント帰属を、IMGTからのヒト生殖細胞系列遺伝子セグメントのデータベースを使用するIgBLAST(74)v1.8.0を使用して実施した。IgBLAST出力を、`Change-O`を用いて解析し、突然変異頻度を、`SHazaM`(75)を用いて呼

び出した。全てナイーブ/記憶細胞クラスターのメンバーであった、生産的な単一重鎖および生産的な単一軽鎖を有しない細胞を除外し、最終的に総計973個の細胞を残した。ワークフローエンジンSnakemake(76)を使用して、これらの分析パイプラインを実行した。

【0403】

組換え抗体発現

選択抗体を特異性および親和性アッセイのために組み換えて発現させた。全ての重鎖はヒトIgG1として発現させ、軽鎖は適宜ラムダまたはカッパのいずれかとして発現させた。重鎖および軽鎖配列を、コドン最適化後にGenscriptによって合成し、HEK293-6E細胞に一過性にトランスフェクトした。抗体を、RoboColumn Eshmuno(登録商標)Aカラム(EMD Millipore)を用いて精製し、ヤギ抗ヒトIgG-HRP、および適宜ヤギ抗ヒトカッパ-HRPまたはヤギ抗ヒトラムダ-HRPを用いてSDS-PAGEおよびウェスタンブロットによって還元および非還元条件下で確認した。

【0404】

機能的抗体特性解析

ELISAを2つの手段のうちの一つとして実施した。CF1、CF2、またはCF3に由来する抗体に関して、精製落花生アレルゲンを使用して、落花生アレルゲン結合を半定量的に評価した。Indoor Biotechnologiesから購入した精製天然Arah1(NA-AH1-1)、Arah2(NA-AH2-1)、およびArah3(NA-AH3-1)を、2ng/ μ Lの濃度において50 μ L使用して、4において一晩固定した。3回の洗浄後、ウェルを、100 μ LのPBST(ThermoFisher)+2%BSAを用いて2時間ブロッキングした。2回の洗浄後、100 μ Lの一次抗体を、ブロッキング緩衝液中2ng/ μ Lの濃度において2時間インキュベートした。4回の洗浄後、100 μ Lのウサギ抗ヒトHRP(abcam #ab6759)またはウサギ抗マウスHRP(abcam #ab6728)二次抗体を、ブロッキング緩衝液中1/1000の希釈度において2時間インキュベートした。5回の洗浄後、150 μ Lの1-Step ABTS基質溶液(ThermoFisher)をウェルに添加した。発色を8~20分後にプレートリーダー上で405nmにおいて測定し、報告されたOD値は無抗体ウェルからのシグナルの減算後のものである。陰性対照には、抗原としての固定化BSA、およびヒトアイソタイプ対照一次抗体(abcam #ab206195)が含まれた。組換え発現させた1種の無作為なIgM/IgK抗体(PA12P4H3)もまた、いかなる結合も呈しなかった。陽性対照は、それぞれArah1、Arah2、およびArah3に関して特異的なモノクローナルマウス抗体2C12、1C4、および1E8(Indoor Biotechnologies)からなった。

【0405】

組換え抗体をアレルゲン抽出物の広いパネルに対して試験するELISAに関して、以下を実施した。初めに、アレルゲンを取得した。生ナッツアレルゲン、ゴマ種子、落花生、乾燥脱脂乳、およびダイズ粉を地域の食料品市場にて購入し、噴霧乾燥全卵を米国立標準技術研究所から購入し(RM 8445)、天然ゴム遠心分離ラテックスおよび水を含む液体ラテックスをAmazonから取得した。必要な場合、乳鉢および乳棒を使用して、固体アレルゲンを粉碎し、その後100mgを、5mmのステンレス鋼ビーズおよび1.7mLのPBSと一緒に2mL Eppendorfタンパク質LoBindチューブに添加した。TissueLyserシステム(Qiagen)を使用して、試料を30Hzにおいて10分間均質化した。その後、試料を20分間、20000gおよび4において遠心した。次いで、水性層を新しいチューブに移した。次いで、これらのアレルゲン抽出物のタンパク質濃度を、Pierce 660nmタンパク質アッセイキット(ThermoFisher)をマイクロプレートフォーマットにおいて製造業者の説明書に従って使用して、決定した。ELISAを、以下の工程に従って、384ウェルフォーマットにおいて実施した。初めに、20 μ Lの15種のアレルゲンおよびBSAを、そ

10

20

30

40

50

れぞれ $2 \text{ ng} / \mu\text{L}$ の濃度にて、4 において一晩インキュベートした。次いで、プレートを、Integravia VIALO を使用して、1 回の洗浄につきウェル 1 つ当たり $2.5 \mu\text{L}$ の $1 \times \text{PBST}$ を用いて 3 回洗浄した。次いで、ウェルを、 $1 \times \text{PBST}$ および $2\% \text{BSA}$ からなる $50 \mu\text{L}$ のブロッキング緩衝液を使用して 2 時間ブロッキングした。次に、 $20 \mu\text{L}$ の組換え抗体を、ブロッキング緩衝液中 $2 \text{ ng} / \mu\text{L}$ の濃度においてインキュベートした。4 回の洗浄後、ブロッキング緩衝液中に $1 / 1000$ に希釈した $20 \mu\text{L}$ のウサギ抗ヒト HRP (abcam # ab6759) を 2 時間インキュベートした。5 回の洗浄後、 $40 \mu\text{L}$ の ABTS を添加し、 405 nm プレート吸光度を、BioTek Neo2 を使用して測定した。

【0406】

天然精製アレルゲン落花生タンパク質との抗体相互作用の動態特性解析を、アッセイ緩衝液として $1 \times \text{PBST}$ を有する抗ヒト IgG Fc 捕捉 (AHC) バイオセンサーを使用した ForteBio Octet96 におけるバイオレイヤー干渉法を使用して達成した。アッセイを、以下のプロトコルを用いて実行した：最大 600 秒のベースライン、 $120 \sim 150$ 秒の抗体負荷、 $120 \sim 300$ 秒のベースライン、最大 300 秒の会合、および高親和性抗体 - 抗原相互作用に関して最大 30 分継続した変動する長さの解離時間。バイオセンサーを、各実験後、緩衝液と $\text{pH} 1.5$ グリシンのサイクルによって再生した。抗体を $10 \sim 25 \text{ nM}$ の濃度にて負荷し、最適な落花生タンパク質濃度を実験的に決定した (図 12A ~ 12H)。データを、 $1 : 1$ 結合モデル、および参照センサー (リガンドだが、分析物を含まない) 減算後の全体的適合度を使用する ForteBio ソフトウェアを使用して処理した。

【0407】

実施例 2 - モノクローナル抗体 PA13P1H08 に関するコンセンサス Ara h2 結合モチーフ

方法

組換え IgG1 PA13P1H08 抗体の線形エピトープマッピングを、切断ペプチドを回避するために N および C 末端に中性 GSGSGSG リンカーを連結して伸長した Ara h2 および Ara h3 配列に対して実施した。連結した抗原配列を、 14 個のアミノ酸のペプチド - ペプチド重複を有する直鎖状の 15 アミノ酸ペプチドに翻訳した。結果として得た Ara h2 および Ara h3 ペプチドマイクロアレイは、2 連においてプリントされた 668 種の異なるペプチド ($1, 336$ 個のペプチドスポット)、および内部品質管理として、マイクロアレイを構成するインフルエンザウイルスヘマグルチニン (HA) ペプチド YPYDVPDYAG の 90 個のスポットを含有した。

【0408】

初めに、マイクロアレイを、洗浄緩衝液 ($0.05\% \text{Tween} 20$ を含む PBS 、 $\text{pH} 7.4$) における 15 分間の予備膨潤、続いてブロッキング緩衝液 (Rockland ブロッキング緩衝液 MB-070) における 30 分間の予備膨潤に供した。マイクロアレイを、インキュベーション緩衝液 (10% ブロッキング緩衝液を含む洗浄緩衝液) 中 $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ の濃度の PA13P1H08 IgG1 抗体と共に、 140 rpm により振盪しながら 4 において 16 時間インキュベートした。次いで、マイクロアレイを、インキュベーション緩衝液中で室温において 45 分間、二次ヤギ抗ヒト IgG (H+L) DyLight 680 抗体 ($1 : 5000$) および対照マウスモノクローナル抗 HA (12CA5) DyLight 800 抗体 ($1 : 2000$) を用いて染色した。読み出しを、LI-COR Odyssey イメージングシステムを以下のパラメータにより用いて実施した：走査オフセット 0.65 mm 、分解能 $21 \mu\text{m}$ 、 $7 / 7$ (赤 = 700 nm / 緑 = 800 nm) の走査強度。スポット強度の定量化およびペプチドアナリシスを、Peptide (登録商標) Analyzer を用いて行った。

【0409】

ペプチドマイクロアレイの同一のコピーを、PA13P1H08 抗体のインキュベーションを含まない上記の手順に供した。これは、二次および対照抗体と両方の抗原の 668

10

20

30

40

50

種の異なるペプチドとのバックグラウンド相互作用を分析するための対照として役立った。

【0410】

結果

PA13P1H08抗体および伸長によりPA13P1H08と類似した抗体が直鎖落花生アレルゲンエピトープと結合することができるか否かを評価するために、落花生アレルゲンAra h2およびAra h3からの15アミノ酸ペプチドを含有するマイクロアレイを合成した。本発明者らは、Ara h2およびAra h3ペプチドマイクロアレイの二次および対照抗体染色が、主要なアッセイを妨害し得るいかなるバックグラウンド相互作用も強調しなかったことを見出した(図17A)。対照的に、Ara h2の非常に類似したコンセンサスモチーフDSYGRDPYSPS、YSPSQDPYSPS、およびPDRRDYSPSに対して、高いシグナル対ノイズ比を有する強力なPA13P1H08抗体応答を観察した。類似した応答は、一般的なDPYSPSモチーフを有する複数の反復単位を含む領域において見出された(図17Bおよび17C)。このモチーフは、Ara h2アイソフォームAra h2.0201(配列番号708、WHO/IUISアレルゲン命名法、UniProt ID:Q6PSU2-1)では3回現れる。

10

【0411】

実施例3 - ヒトIgE B細胞に由来するアスペルギルス特異的抗体

本実施例は、ヒトIgE B細胞に由来するアスペルギルス特異的抗体の生成および特性解析を記載する。実施例1の方法を使用してアスペルギルス特異的抗体を取得したが、以下の相違を有した: B細胞が単離された血液は、食物アレルギーではなくアスペルギルスに対するアレルギー反応性を有する対象(対象番号10033201)を起源とした。したがって、対象の血漿を一般的な食物アレルゲンに関してだけでなくアスペルギルス特異的IgEに関して試験し、図18に示すように、血漿IgEレベルはアスペルギルス感作を示すが、交絡する食物感作を示さない。

20

【0412】

機能的アッセイ(ELISA)を実施例1に記載した通りに実施して、Staller genes Greerから購入した、静的に成長させ、脱脂し、粉末化し、乾燥させたアスペルギルス種、およびIndoor Biotechnologiesから購入した組換えアスペルギルス・フミガーツス抗原Asp f1に関する取得した抗体の特異性を半定量的に評価した。図19に示すように、モノクローナル抗体クローン1003320101__D6、1003320105__D6、および1003320107__F8はそれぞれ、アスペルギルス・フミガーツスへの特異的結合を呈した。クローン1003320107__F3は、精製組換えアレルゲンであるアスペルギルス・フミガーツス1(rAsp f1)への特異的結合を呈した。さらに、クローン1003320107__C5は、アレルゲンであるアスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・ニガー、およびアスペルギルス・ニデュランスのそれぞれ、ならびにrAsp f1に特異的に結合した。これらの結果は、単一IgEまたはIgG4発現ヒトB細胞からの抗体を生成するための、本明細書に開示される方法がアレルギー疾患の種類とは無関係にアレルゲン特異的抗体を堅牢に単離することができることを実証する。

30

40

【0413】

実施例4 - ヒトIgE B細胞に由来する乳アレルゲン特異的抗体

本実施例は、ヒトIgE B細胞に由来する乳特異的抗体の生成および特性解析を記載する。実施例1の方法を使用して乳特異的抗体を取得したが、以下の相違を有した: B細胞が単離された血液は、牛乳に対するアレルギー反応性を有するが、他の食物アレルゲンに対するアレルギー反応性を有しない対象(PA01)を起源とした。対象の血漿を、乳を含む一般的な食物アレルゲンに関して試験した。図18に示すように、対象由来の血漿IgEレベルは乳感作を示すが、交絡する食物感作を示さない。

【0414】

50

機能的アッセイ (E L I S A) を実施例 1 に記載した通りに実施して、取得した I g E および I g G 4 抗体の特異性を半定量的に評価した。図 2 0 に示すように、モノクローナル抗体 (a n t i b o d) クローン P A 0 1 P 2 D 0 9 、 P A 0 1 P 2 D 0 4 、 P A 0 1 P 2 B 1 2 、 P A 0 1 P 2 B 0 5 、 および P A 0 1 P 2 D 1 0 はそれぞれ、乳抽出物に強力に結合し、抗体 P A 0 1 P 2 E 0 8 は中程度に結合した。これらの結果は、単一 I g E または I g G 4 発現ヒト B 細胞からの抗体を生成するための、本明細書に開示される方法がアレルギー疾患の種類とは無関係にアレルゲン特異的抗体を堅牢に単離することができることを実証する。

【 0 4 1 5 】

(参考文献)

1. Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth Allergens, Parasite-Specific I gE, and Its Protective Role in Human Immunity. *Front Immunol.* 2014 Feb 14;5:61.
2. Eckl-Dorna J, Niederberger V. What is the source of serum allergen-specific I gE? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Jun;13(3):281-287.
3. Shreffler WG, Beyer K, Chu T-HT, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay : association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of a llergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Apr;113(4):776-782.
4. Croote D, Quake SR. Food allergen detection by mass spectrometry: the role of systems biology. *npj Syst Biol Appl.* 2016 Sep 29;2:16022.
5. Heeringa JJ, Rijvers L, Arends NJ, Driessen GJ, Pasmans SG, van Dongen JJM, e t al. IgE-expressing memory B cells and plasmablasts are increased in blood of c hildren with asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy.* 2018 Jan 30;
6. Berkowska MA, Heeringa JJ, Hajdarbegovic E, van der Burg M, Thio HB, van Hage n PM, et al. Human IgE(+) B cells are derived from T cell-dependent and T cell-i ndependent pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep;134(3):688-697.e6.
7. Looney TJ, Lee J-Y, Roskin KM, Hoh RA, King J, Glanville J, et al. Human B-ce ll isotype switching origins of IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):579 -586.e7.
8. Patil SU, Ogunniyi AO, Calatroni A, Tadigotla VR, Ruiter B, Ma A, et al. Pean ut oral immunotherapy transiently expands circulating Ara h 2-specific B cells w ith a homologous repertoire in unrelated subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):125-134.e12.
9. Hoh RA, Joshi SA, Liu Y, Wang C, Roskin KM, Lee J-Y, et al. Single B-cell dec onvolution of peanut-specific antibody responses in allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;137(1):157-167.
10. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of food allergy. *Immunity.* 2 017 Jul 18;47(1):32-50.
11. Darmanis S, Sloan SA, Croote D, Mignardi M, Chernikova S, Samghababi P, et a l. Single-Cell RNA-Seq Analysis of Infiltrating Neoplastic Cells at the Migratin g Front of Human Glioblastoma. *Cell Rep.* 2017 Oct 31;21(5):1399-1410.
12. Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, Drenkow J, Zaleski C, Jha S, et al. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics.* 2013 Jan 1;29(1):15-21.
13. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-s ecreting plasma cells. *Nat Rev Immunol.* 2015 Mar;15(3):160-171.
14. Xu H, Chaudhri VK, Wu Z, Biliouris K, Dienger-Stambaugh K, Rochman Y, et al. Regulation of bifurcating B cell trajectories by mutual antagonism between tran scription factors IRF4 and IRF8. *Nat Immunol.* 2015 Dec;16(12):1274-1281.
15. Erazo A, Kutchukhidze N, Leung M, Christ APG, Urban JF, Curotto de Lafaille MA, et al. Unique maturation program of the IgE response in vivo. *Immunity.* 2007 Feb 8;26(2):191-203.

16. Horst A, Hunzelmann N, Arce S, Herber M, Manz RA, Radbruch A, et al. Detection and characterization of plasma cells in peripheral blood: correlation of IgE+ plasma cell frequency with IgE serum titre. *Clin Exp Immunol*. 2002 Dec;130(3):370-378.
17. Manz R, Lohning M, Cassese G, Thiel A, Radbruch A. Survival of long-lived plasma cells is independent of antigen. *Int Immunol*. 1998 Nov 1;10(11):1703-1711.
18. Medina F, Segundo C, Campos-Caro A, Gonzalez-Garcia I, Brieva JA. The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression. *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):2154-2161. 10
19. Calame KL, Lin K-I, Tunyaplin C. Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:205-230.
20. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar;8(3):205-217.
21. Cooper AM, Hobson PS, Jutton MR, Kao MW, Drung B, Schmidt B, et al. Soluble CD23 controls IgE synthesis and homeostasis in human B cells. *J Immunol*. 2012 Apr 1;188(7):3199-3207.
22. Weskamp G, Ford JW, Sturgill J, Martin S, Docherty AJP, Swendeman S, et al. ADAM10 is a principal "shedase" of the low-affinity immunoglobulin E receptor CD23. *Nat Immunol*. 2006 Dec;7(12):1293-1298. 20
23. Ouchida R, Kurosaki T, Wang J-Y. A role for lysosomal-associated protein transmembrane 5 in the negative regulation of surface B cell receptor levels and B cell activation. *J Immunol*. 2010 Jul 1;185(1):294-301.
24. Cella M, Dohring C, Samaridis J, Dessing M, Brockhaus M, Lanzavecchia A, et al. A novel inhibitory receptor (ILT3) expressed on monocytes, macrophages, and dendritic cells involved in antigen processing. *J Exp Med*. 1997 May 19;185(10):1743-1751.
25. Anginot A, Espeli M, Chasson L, Mancini SJC, Schiff C. Galectin 1 modulates plasma cell homeostasis and regulates the humoral immune response. *J Immunol*. 2013 Jun 1;190(11):5526-5533. 30
26. Lesniak W, Slomnicki LP, Filipek A. S100A6 - new facts and features. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Dec 25;390(4):1087-1092.
27. Boye K, Maelandsmo GM. S100A4 and metastasis: a small actor playing many roles. *Am J Pathol*. 2010 Feb;176(2):528-535.
28. Geahlen RL. Syk and pTyr 'd: Signaling through the B cell antigen receptor. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1793(7):1115-1127.
29. Ackermann JA, Nys J, Schweighoffer E, McCleary S, Smithers N, Tybulewicz VLJ. Syk tyrosine kinase is critical for B cell antibody responses and memory B cell survival. *J Immunol*. 2015 May 15;194(10):4650-4656.
30. Yang Z, Sullivan BM, Allen CDC. Fluorescent in vivo detection reveals that IgE(+) B cells are restrained by an intrinsic cell fate predisposition. *Immunity*. 2012 May 25;36(5):857-872. 40
31. He J-S, Subramaniam S, Narang V, Srinivasan K, Saunders SP, Carbajo D, et al. IgG1 memory B cells keep the memory of IgE responses. *Nat Commun*. 2017 Sep 21;8(1):641.
32. Poggianella M, Bestagno M, Burrone OR. The extracellular membrane-proximal domain of human membrane IgE controls apoptotic signaling of the B cell receptor in the mature B cell line A20. *J Immunol*. 2006 Sep 15;177(6):3597-3605.
33. Batista FD, Anand S, Presani G, Efremov DG, Burrone OR. The two membrane isoforms of human IgE assemble into functionally distinct B cell antigen receptors. 50

- J Exp Med. 1996 Dec 1;184(6):2197-2205.
34. Karnowski A, Achatz-Straussberger G, Klockenbusch C, Achatz G, Lamers MC. In efficient processing of mRNA for the membrane form of IgE is a genetic mechanism to limit recruitment of IgE-secreting cells. *Eur J Immunol*. 2006 Jul;36(7):1917-1925.
35. Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014 Apr;14(4):247-259.
36. Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, Knulst AC, Knol EF. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h 2 is the most important peanut allergen. *Clin Exp Allergy*. 2004 Apr;34(4):583-590. 10
37. Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Mar;127(3):684-685.
38. Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):1056-1063.
39. Wrammert J, Smith K, Miller J, Langley WA, Kokko K, Larsen C, et al. Rapid cloning of high-affinity human monoclonal antibodies against influenza virus. *Nature*. 2008 May 29;453(7195):667-671. 20
40. Murugan R, Buchauer L, Triller G, Kreschel C, Costa G, Pidelaserra Marti G, et al. Clonal selection drives protective memory B cell responses in controlled human malaria infection. *Sci Immunol*. 2018 Feb 16;3(20).
41. Kaur K, Zheng N-Y, Smith K, Huang M, Li L, Pauli NT, et al. High Affinity Antibodies against Influenza Characterize the Plasmablast Response in SLE Patients After Vaccination. *PLoS ONE*. 2015 May 7;10(5):e0125618.
42. Mouquet H, Klein F, Scheid JF, Warncke M, Pietzsch J, Oliveira TYK, et al. Memory B cell antibodies to HIV-1 gp140 cloned from individuals infected with clade A and B viruses. *PLoS ONE*. 2011 Sep 8;6(9):e24078. 30
43. Scheid JF, Mouquet H, Ueberheide B, Diskin R, Klein F, Oliveira TYK, et al. Sequence and structural convergence of broad and potent HIV antibodies that mimic CD4 binding. *Science*. 2011 Sep 16;333(6049):1633-1637.
44. Orengo JM, Radin AR, Kamat V, Badithe A, Ben LH, Bennett BL, et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat Commun*. 2018 Apr 12;9(1):1421.
45. Yewdell WT, Chaudhuri J. A transcriptional serenAID: the role of noncoding RNAs in class switch recombination. *Int Immunol*. 2017 Apr 1;29(4):183-196.
46. Hein K, Lorenz MG, Siebenkotten G, Petry K, Christine R, Radbruch A. Processing of switch transcripts is required for targeting of antibody class switch recombination. *J Exp Med*. 1998 Dec 21;188(12):2369-2374. 40
47. Lorenz M, Jung S, Radbruch A. Switch transcripts in immunoglobulin class switching. *Science*. 1995 Mar 24;267(5205):1825-1828.
48. Zheng S, Vuong BQ, Vaidyanathan B, Lin J-Y, Huang F-T, Chaudhuri J. Non-coding RNA Generated following Lariat Debranching Mediates Targeting of AID to DNA. *Cell*. 2015 May 7;161(4):762-773.
49. Collins JT, Dunnick WA. Germline transcripts of the murine immunoglobulin 2a gene: structure and induction by IFN-. *Int Immunol*. 1993;5(8):885-891.
50. Gaff C, Gerondakis S. RNA splicing generates alternate forms of germline imm 50

- unoglobulin alpha heavy chain transcripts. *Int Immunol*. 1990;2(12):1143-1148.
51. Gauchat JF, Lebman DA, Coffman RL, Gascan H, de Vries JE. Structure and expression of germline epsilon transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. *J Exp Med*. 1990 Aug 1;172(2):463-473.
52. Wu YL, Stubbington MJT, Daly M, Teichmann SA, Rada C. Intrinsic transcriptional heterogeneity in B cells controls early class switching to IgE. *J Exp Med*. 2017 Jan;214(1):183-196.
53. Horns F, Vollmers C, Croote D, Mackey SF, Swan GE, Dekker CL, et al. Lineage tracing of human B cells reveals the in vivo landscape of human antibody class switching. *elife*. 2016 Aug 2;5. 10
54. Fear DJ, McCloskey N, O'Connor B, Felsenfeld G, Gould HJ. Transcription of Ig germline genes in single human B cells and the role of cytokines in isotype determination. *J Immunol*. 2004 Oct 1;173(7):4529-4538.
55. Laffleur B, Duchez S, Tarte K, Denis-Lagache N, Peron S, Carrion C, et al. Self-Restrained B Cells Arise following Membrane IgE Expression. *Cell Rep*. 2015 Feb 12;
56. Haniuda K, Fukao S, Kodama T, Hasegawa H, Kitamura D. Autonomous membrane IgE signaling prevents IgE-memory formation. *Nat Immunol*. 2016 Jul 18;17(9):1109-1117.
57. Tong P, Granato A, Zuo T, Chaudhary N, Zuiani A, Han SS, et al. IgH isotype-specific B cell receptor expression influences B cell fate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 3;114(40):E8411-E8420. 20
58. Yang Z, Robinson MJ, Chen X, Smith GA, Taunton J, Liu W, et al. Regulation of B cell fate by chronic activity of the IgE B cell receptor. *elife*. 2016 Dec 9;5.
59. Laffleur B, Debeaupuis O, Dalloul Z, Cogne M. B cell intrinsic mechanisms constraining ige memory. *Front Immunol*. 2017 Nov 13;8:1277.
60. Jackson KJL, Liu Y, Roskin KM, Glanville J, Hoh RA, Seo K, et al. Human responses to influenza vaccination show seroconversion signatures and convergent antibody rearrangements. *Cell Host Microbe*. 2014 Jul 9;16(1):105-114. 30
61. Zhou J, Lottenbach KR, Barenkamp SJ, Lucas AH, Reason DC. Recurrent variable region gene usage and somatic mutation in the human antibody response to the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type 23F. *Infect Immun*. 2002 Aug;70(8):4083-4091.
62. Kiyotani K, Mai TH, Yamaguchi R, Yew PY, Kulis M, Orgel K, et al. Characterization of the B-cell receptor repertoires in peanut allergic subjects undergoing oral immunotherapy. *J Hum Genet*. 2018 Feb;63(2):239-248.
63. Bublin M, Kostadinova M, Radauer C, Hafner C, Szepfalusi Z, Varga E-M, et al. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and the nonhomologous allergens Ara h 1 and Ara h 3. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):118-124. 40
64. Picelli S, Faridani OR, Bjorklund AK, Winberg G, Sagasser S, Sandberg R. Full-length RNA-seq from single cells using Smart-seq2. *Nat Protoc*. 2014 Jan 2;9(1):171-181.
65. Anders S, Pyl PT, Huber W. HTSeq - a Python framework to work with high-throughput sequencing data. *Bioinformatics*. 2015 Jan 15;31(2):166-169.
66. Van den Brink SC, Sage F, Vertesy A, Spanjaard B, Peterson-Maduro J, Baron C S, et al. Single-cell sequencing reveals dissociation-induced gene expression in tissue subpopulations. *Nat Methods*. 2017 Sep 29;14(10):935-936.
67. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, et al. limma powers differ 50

ential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res.* 2015 Apr 20;43(7):e47.

68. Li H. A statistical framework for SNP calling, mutation discovery, association mapping and population genetic parameter estimation from sequencing data. *Bioinformatics.* 2011 Nov 1;27(21):2987-2993.

69. Canzar S, Neu KE, Tang Q, Wilson PC, Khan AA. BASIC: BCR assembly from single cells. *Bioinformatics.* 2017 Feb 1;33(3):425-427.

70. Chang Z, Li G, Liu J, Zhang Y, Ashby C, Liu D, et al. Bridger: a new framework for de novo transcriptome assembly using RNA-seq data. *Genome Biol.* 2015 Feb 11;16:30.

71. Camacho C, Coulouris G, Avagyan V, Ma N, Papadopoulos J, Bealer K, et al. BLAST+: architecture and applications. *BMC Bioinformatics.* 2009 Dec 15;10:421.

72. Lefranc M-P, Giudicelli V, Ginestoux C, Jabado-Michaloud J, Folch G, Bellahcene F, et al. IMGT, the international ImmunoGeneTics information system. *Nucleic Acids Res.* 2009 Jan;37(Database issue):D1006-12.

73. Katona IM, Urban JF, Scher I, Kanellopoulos-Langevin C, Finkelman FD. Induction of an IgE response in mice by *Nippostrongylus brasiliensis*: characterization of lymphoid cells with intracytoplasmic or surface IgE. *J Immunol.* 1983 Jan;130(1):350-356.

74. Ye J, Ma N, Madden TL, Ostell JM. IgBLAST: an immunoglobulin variable domain sequence analysis tool. *Nucleic Acids Res.* 2013 Jul;41(Web Server issue):W34-40.

75. Gupta NT, Vander Heiden JA, Uduman M, Gadala-Maria D, Yaari G, Kleinstein SH. Change-O: a toolkit for analyzing large-scale B cell immunoglobulin repertoire sequencing data. *Bioinformatics.* 2015 Oct 15;31(20):3356-3358.

76. Koster J, Rahmann S. Snakemake--a scalable bioinformatics workflow engine. *Bioinformatics.* 2012 Oct 1;28(19):2520-2522.

【 0 4 1 6 】

10

20

【表 3 - 1】

表 1. 配列表

配列番号	配列	説明
1	QVQLVNSGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFS TFGIHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGEKSE SADSVKGRFTPSRDNSKNTVYLQMNLRV EDTAVYYCAKVLDSRYSYYYGMDVWGQG TTVIVSS	クローン PA13P1H08 および PA13P1H08 の N-R 変異体の重鎖可変 領域
2	GFTFSTFG	クローン PA13P1H08 および PA13P1H08 変異体 N-R、rCDR2-N、 rCDR3-N、rFWR-N の CDR-H1
3	ISNDGEKS	クローン PA13P1H08 および PA13P1H08 変異体 N-R、rCDR1-N、 rCDR3-N の CDR-H2
4	AKVLDSRYSYYYGMDV	クローン PA13P1H08 および PA13P1H08 変異体 N-R、rCDR1-N、 rCDR2-N の CDR-H3
5	EIVLTQSPGTLSSLSPGGRGTLSCRTSQTINNA HLAWYQHKPGQAPRLLIYGSSERATGVPDR FSGSGSGSDFTLTISLEAEDFAVYYCQHYG RSPPYTFGPGTKLDIK	クローン PA13P1H08 および PA13P1H08 変異体 R-N、rCDR1-N、 rCDR2-N、rCDR3-N、rFWR-N の軽鎖可 変領域
6	QTINNAH	クローン PA13P1H08 および PA13P1H08 変異体 R-N、rCDR1-N、 rCDR2-N、rCDR3-N、rFWR-N の CDR-L1
7	GSS	クローン PA13P1H08 および PA13P1H08 変異体 R-N、rCDR1-N、 rCDR2-N、rCDR3-N、rFWR-N の CDR-L2
8	QHYGRSPPYT	クローン PA13P1H08 および PA13P1H08 変異体 R-N、rCDR1-N、 rCDR2-N、rCDR3-N、rFWR-N の CDR-L3
9	QVQLVDSGGGVVQPGKSLRLSCVSGGFTFR TFGIHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGGNSA SADSVKGRFTTSDNSKNTVYLQINSLRPED TAIYYCAKVLDSAFSYYGMDVWGQGTIV IVSS	クローン PA13P1E10 - 重鎖可変領域
10	GFTFRTEG	クローン PA13P1E10 -CDR-H1
11	ISNDGGNS	クローン PA13P1E10 -CDR-H2
12	AKVLDSAFSYYGMDV	クローン PA13P1E10 -CDR-H3
13	EIVLTQSPGTLSSLSPGERGTLSCRTSQPISRA HLAWYQHKAGQAPRLLIYGSTERAAGIPER FSGGGSGSDFTLTISLEAEDFAVYYCQHYG RSPPYTFGQGTKVEIK	クローン PA13P1E10 - 軽鎖可変領域
14	QPISRAH	クローン PA13P1E10 -CDR-L1
15	GST	クローン PA13P1E10 -CDR-L2
8	QHYGRSPPYT	クローン PA13P1E10 -CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 2】

配列番号	配列	説明
16	QVQLVESGGGVVQPGGSLTSLCVSGGFTFS HYAIHWVRQAPGKGLEWVAVISNVGTTRD YADSLKGRLLTISRENSQSTVFLQMNSLRAD DTAIYYCAKVLDYSEFHYYGLDVWGGQTA VAVSS	クローン PA12P3F10 - 重鎖可変領域
17	GFTFSHYA	クローン PA12P3F10 - CDR-H1
18	ISNVGTTR	クローン PA12P3F10 - CDR-H2
19	AKVLDYSEFHYYGLDV	クローン PA12P3F10 - CDR-H3
20	EIVLTQSPGTLSPGQRVTLSCRVSQAIP MYVAWYQQRPGQAPRLLIYGTSSRATGIPD RFSGGSGTDFTLINRLEPEDIAVYYCQHY SNSPPYTFGPGTKLEIK	クローン PA12P3F10 - 軽鎖可変領域
21	QAIPMY	クローン PA12P3F10 - CDR-L1
22	GTS	クローン PA12P3F10 - CDR-L2
23	QHYSNSPPYT	クローン PA12P3F10 - CDR-L3
24	QEQLVESGGGVVHPGGSLRLSCVASAFTFN RFGMHVVRQAPGKGLEWVAVISNDGRSQ DYADSVKGRFIIISRDNSKNTLYLQNSLRFD TAVYYCAKVLDSIFYYFGLDVWGGQTTV TVSS	クローン PA13P3G09 - 重鎖可変領域
25	AFTFNRF	クローン PA13P3G09 - CDR-H1
26	ISNDGRSQ	クローン PA13P3G09 - CDR-H2
27	AKVLDSIFYYFGLDV	クローン PA13P3G09 - CDR-H3
28	EVVLTQSPGSLSPGERATLSCRAGQSLSSK FLAWYQHKPGQAPRLLIYGASTRATGVPDR FSGSGSGTDFSLIISRVEPEDFAVYYCQHYG DSPPYTFGQGTKVEMK	クローン PA13P3G09 - 軽鎖可変領域
29	QSLSSKF	クローン PA13P3G09 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA13P3G09 および PA13P1H08 変異体 R-R、N-R の CDR-L2
31	QHYGDSPPYT	クローン PA13P3G09 - CDR-L3
32	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASAFTR RFAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDNGLRE DYEDSVKGRFTISRDNSTLYLQMNGLRA EDTAVYYCAKVLDYNEYSLYFGMDVWGGQ TTVTVSS	クローン PA12P3D08 - 重鎖可変領域
33	AFTFRFA	クローン PA12P3D08 - CDR-H1
34	ISDNGLRE	クローン PA12P3D08 - CDR-H2
35	AKVLDYNEYSLYFGMDV	クローン PA12P3D08 - CDR-H3
36	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRVSQAISNN FLAWYQQRPGQAPRLLIYASSRATDTPDR FTGSGSGTDFTLITRLEPEDFAVYFCQYSD SPPYTFGPGTKLEIK	クローン PA12P3D08 - 軽鎖可変領域
37	QAISNNF	クローン PA12P3D08 - CDR-L1
38	ASS	クローン PA12P3D08 - CDR-L2
39	QYYSDSPPYT	クローン PA12P3D08 - CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 3】

配列番号	配列	説明
40	QVQLEESGGGVVQPGKSLRLSCVASAFTFK RFAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDNGLRE DYEDSVKGRFTISRDNKDTLYLQMNSLRPE DTAIYYCAKVL DYSESLYFGMDVWVGQGT VLVSS	クローン PA12P1C07 - 重鎖可変領域
41	AFTFKRFA	クローン PA12P1C07 - CDR-H1
34	ISDNGLRE	クローン PA12P1C07 - CDR-H2
42	AKVL DYSESLYFGMDV	クローン PA12P1C07 - CDR-H3
43	EIVLTQSPAILS LSPGDRATLSCRTSQT VNSN FLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR AIDIPDRF TGSGSGTEFTLT IARLEPEDFAVYSCQHYS DS PPYTFGQGTKLEIK	クローン PA12P1C07 - 軽鎖可変領域
44	QTVNSNF	クローン PA12P1C07 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA12P1C07 - CDR-L2
45	QHYS DSPPYT	クローン PA12P1C07 - CDR-L3
46	QVHLVESGGGVVQGRSLGLSCAASGFTFN YYAIHWVRQAPGKGLEWVAVV SFDGNI IYY ADSVKGRFNISRDN SKNTVNLQMNSLRAD DTAVYYCVRDGEYCSGGNCYWGDFDYWG QGTLVTVSP	クローン PA15P1D12 - 重鎖可変領域
47	GFTFNYYA	クローン PA15P1D12 - CDR-H1
48	VSFDGNII	クローン PA15P1D12 - CDR-H2
49	VRDGEYCSGGNCYWGDFDY	クローン PA15P1D12 - CDR-H3
50	EIVLTQSPGTL S LSPGERATLSCRASQ SISSEY LTWFQQKPGQAPRLLIYGAFNRATGIPDRF SGSGSGTDFTLT ISSLPEPDAVYYCQ QYAN WWTFGQGTKVEIK	クローン PA15P1D12 - 軽鎖可変領域
51	Q SISSEY	クローン PA15P1D12 - CDR-L1
52	GAF	クローン PA15P1D12 - CDR-L2
53	Q QYANWWT	クローン PA15P1D12 - CDR-L3
54	QVHLVESGGGVVQGRSLGLSCVASGFTFN YYAIHWVRQAPGKGLEWVAVV SFDGNI IYY ADSVKGRFNISRDN SKNTVNLQMNSLRPD DTAVYYCVRDGEYCSGGNCYWGDFDHWG QGSLVTVSP	クローン PA15P1D05 - 重鎖可変領域
47	GFTFNYYA	クローン PA15P1D05 - CDR-H1
48	VSFDGNII	クローン PA15P1D05 - CDR-H2
55	VRDGEYCSGGNCYWGDFDH	クローン PA15P1D05 - CDR-H3
56	EIVLTQSPATLS LSPGERATLSCRASQ SISSEY LTWFQQKPGQAPRLLIYGAFNRATGIPDRF SGSGSGTDFTLT ISSLPEPDAVYYCQ QYAN WWTFGQGTKVEIK	クローン PA15P1D05 - 軽鎖可変領域
51	Q SISSEY	クローン PA15P1D05 - CDR-L1
52	GAF	クローン PA15P1D05 - CDR-L2
53	Q QYANWWT	クローン PA15P1D05 - CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4】

配列番号	配列	説明
57	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVLDSYNYYYYGMDVWGQGT TVTSS	PA13P1H08 の R-R および R-N 変異体の重鎖可変領域
58	GFTFSSYG	PA13P1H08 変異体 R-R、R-N、rCDR1-N の CDR-H1
59	ISYDGSNK	PA13P1H08 変異体 R-R、R-N、rCDR2-N の CDR-H2
60	AKVLDSYNYYYYGMDV	PA13P1H08 変異体 R-R、R-N、rCDR3-N の CDR-H3
61	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPPYTFGQGTKEIK	PA13P1H08 の領域 R-R および N-R 変異体の軽鎖可変領域
62	QSVSSSY	PA13P1H08 変異体 R-R、N-R の CDR-L1
63	QQYGSSPPYT	PA13P1H08 変異体 R-R、N-R の CDR-L3
64	QVQLVNSGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFS SYGIHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGEKSE SADSVKGRFTPSRDNSKNTVYLQMNNLRV EDTAVYYCAKVLDSYRYSYYYGMDVWGQG TTVIVSS	PA13P1H08 変異体 rCDR1-N の重鎖可変領域
65	QVQLVNSGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFS TFGIHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKE SADSVKGRFTPSRDNSKNTVYLQMNNLRV EDTAVYYCAKVLDSYRYSYYYGMDVWGQG TTVIVSS	PA13P1H08 変異体 rCDR2-N の重鎖可変領域
66	QVQLVNSGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFS TFGIHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGEKSE SADSVKGRFTPSRDNSKNTVYLQMNNLRV EDTAVYYCAKVLDSYNYYYYGMDVWGQG TTVIVSS	PA13P1H08 変異体 rCDR3-N の重鎖可変領域
67	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS TFGMHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGEKS YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVLDSYRYSYYYGMDVWGQGT TVTSS	PA13P1H08 変異体 rFWR-N の重鎖可変領域

10

20

30

40

【表 3 - 5】

配列番号	配列	説明
68	GCCTCCACACAGAGCCCATCCGTCTTCCCC TTGACCCGCTGCTGCAAAAACATTCCCTCC AATGCCACCTCCGTGACTCTGGGCTGCCT GGCCACGGGCTACTTCCCGGAGCCGGTG ATGGTGACCTGGGACACAGGCTCCCTCAA CGGGACAACATGACCTTACCAGCCACCA CCCTCACGCTCTCTGGTCACTATGCCACCA TCAGCTTGCTGACCGTCTCGGGTGCCTGG GCCAAGCAGATGTTACCTGCCGTGTGGC ACACACTCCATCGTCCACAGACTGGGTCTG ACAACAAAACCTTACGCGTCTGCTCCAGG GACTTCACCCCGCCACCGTGAAGATCTT ACAGTCGTCCTGCGACGGCGGGGGCAC TTCCCCCGACCATCCAGCTCCTGTGCCTC GTCTCTGGGTACACCCAGGGACTATCAA CATCACCTGGCTGGAGGACGGGCAGGTC ATGGACGTGGACTTGCCACCGCCTCTAC CACGCAGGAGGGTGAGCTGGCCTCCACA CAAAGCGAGCTCACCTCAGCCAGAAGCA CTGGCTGTCAGACCGCACCTACACCTGCC AGGTCACCTATCAAGGTACACCTTTGAG GACAGCACCAAGAAGTGTGCAGATTCCAA CCCGAGAGGGGTGAGCGCCTACCTAAGC CGGCCAGCCCGTTCGACCTGTTTCATCCG CAAGTCGCCCACGATCACCTGTCTGGTGG TGGACCTGGCACCCAGCAAGGGGACCGT GAACCTGACCTGGTCCCGGGCCAGTGGG AAGCCTGTGAACCACTCCACCAGAAAGGA GGAGAAGCAGCGCAATGGCACGTTAACCC GTCACGTCCACCCTGCCGGTGGGCACCCG AGACTGGATCGAGGGGGAGACCTACCAG TGCAGGGTGACCCACCCACCTGCCAG GGCCCTCATGCGGTCCACGACCAAGACCA GCGGCCCGCGTGTGCCCCGGAAGTCTAT GCGTTTGCAGACCGGAGTGGCCGGGGA GCCGGGACAAGCGCACCTCGCCTGCCTG ATCCAGAATTTCATGCCTGAGGACATCTC GGTGCAAGTGGCTGCACAACGAGGTGCAG CTCCCGACGCCCAGCACAGCACGACGCA GCCCGCAAGACCAAGGGCTCCGGCTTCT TCGTCTTCAGCCGCTGGAGGTGACCAGG GCCGAATGGGAGCAGAAAGATGAGTTCA TCTGCCGTGCAAGTCCATGAGGCAGCGAGC CCCTCACAGACCGTCCAGCGAGCGGTGTC TGTAATCCCGGTAAA	IgE 重鎖定常領域のヌクレオチド配列

10

20

30

40

【表 3 - 6】

配列番号	配列	説明
69	ASTQSPSVFPLTRCCKNIPSNATSVTLGCLAT GYFPEPVMVTWDTGSLNGTTMTLPATTLT LSGHYATISLLTVSGAWAKQMFTCRVAHTP SSTDWVDNKTFSVCSRDFTPPTVKILQSSCD GGGHFPPTIQLLCLVSGYTPGTINITWLEDG QVMDVDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQK HWLSDRTYTCQVTYQGHTFEDSTKKCADS NPRGV SAYLSRSPFDL FIRKSP TITCLVVDL APSKGTVNLTWSRASGKPVNHSTRKEEKQR NGTLTVTSTLPVGT RDWIEGETYQCRVTHP HLPRALMRSTTKTSGPRAAPEVYAFATPEW PGSRDKRTLACLIQNFMPEDISVQWLHNEV QLPDARHSTTQPRKTKGSGFFVFSRLEVTRA EWEQKDEFICRAVHEAASPSQTVQRAVSV NPGK	IgE 重鎖定常領域のアミノ酸配列
70	GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCC CTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCC ATCATGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA GCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGG CTGAACGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG TCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCG AGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGG AGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA	IgG4 重鎖定常領域のヌクレオチド配列

10

20

30

40

【表 3 - 7】

配列番号	配列	説明
71	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSLVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTK VDKRVESKYGPPCSPCAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	IgG4 重鎖定常領域のアミノ酸配列
72	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFD TYGMHWVRQAPGKGP EWVAVIWDGTR EDYADSVKGRFTVSRDNSKSTLFLQMNSLR ADDAVYYCAKEHNTYFSDHIGRVGGMDV WGQGTIVVSS	クローン PA14P1E12 - 重鎖可変領域
73	GFTFDYTG	クローン PA14P1E12 - CDR-H1
74	IWYDGTRE	クローン PA14P1E12 - CDR-H2
75	AKEHNTYFSDHIGRVGGMDV	クローン PA14P1E12 - CDR-H3
76	DIVMTQSPSLPVPTEGEPASISCRSSQSLLS NGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQVLQTPPWFQGGTQVEIK	クローン PA14P1E12 - 軽鎖可変領域
77	QSLLSNGYNY	クローン PA14P1E12 - CDR-L1
78	LGS	クローン PA14P1E12 - CDR-L2
79	MQVLQTPPWT	クローン PA14P1E12 - CDR-L3
80	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAGSGFTFN AYGLHWVRQAPGKGLEWVAGIYYDGSNKY YADSVKGRFAISRDNSTLYLEMNSLRVE DTAVYYCAKAGPIASIGTRHFTDHWGQGT LVTSS	クローン PA14P1E10 - 重鎖可変領域
81	GFTFNAYG	クローン PA14P1E10 - CDR-H1
82	IYYDGSNK	クローン PA14P1E10 - CDR-H2
83	AKAGPIASIGTRHFTDH	クローン PA14P1E10 - CDR-H3
84	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLS NSNNKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTR ESGVPGRFSGNGSVTDFLTISGLQAEDVA VYYCHQYYTTSYTFGQGTGLEIK	クローン PA14P1E10 - 軽鎖可変領域
85	QSLLSNSNNKNY	クローン PA14P1E10 - CDR-L1
86	WAS	クローン PA14P1E10 - CDR-L2
87	HQYYTTSYT	クローン PA14P1E10 - CDR-L3
88	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAVGYTFT SYLLHWVRQAPGQGLEWVGIIDPSRGHRN YAQGFQGRVTMTSDTSTVYMDLGLRSE DTAVYYCARAPARDHFDNWGQGTPTVSP	クローン PA14P1E11 - 重鎖可変領域
89	GYTFTSY	クローン PA14P1E11 - CDR-H1
90	IDPSRGHR	クローン PA14P1E11 - CDR-H2

10

20

30

40

【表 3 - 8】

配列番号	配列	説明
91	ARAPARDHFDN	クローン PA14P1E11 - CDR-H3
92	DIQMTQSPSSLAASVGRVTINCAASQDIR NCLNWFYQQPGKAPKLLIYDASILETGVPS RFSGSGSGTDFTFSISLQPEDIAITYCQQCE DLPLTFGPGSKVDIK	クローン PA14P1E11 - 軽鎖可変領域
93	QDIRNC	クローン PA14P1E11 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA14P1E11 - CDR-L2
95	QQCEDLPLT	クローン PA14P1E11 - CDR-L3
96	QVQLVQSGAEVKQPGSSVKVSKASGGTF RNSALSWVRQAPGGGLEWMGGIIPFDTT NYAQEFQGRVTITADKSTTTAYMELSSLKSE DTAVYYCARGEGLPWLTYYHYGMDVWGQ GTTVTVSS	クローン PA13P1C01 - 重鎖可変領域
97	GGTFRNSA	クローン PA13P1C01 - CDR-H1
98	IIPFDTT	クローン PA13P1C01 - CDR-H2
99	ARGEGLPWLTYYHYGMDV	クローン PA13P1C01 - CDR-H3
100	QAVLTQPSLSASPGASALTCTLRSGINIGT DRIYWFQKPGSPPQYLLTYKSDSDEQRGS GVPSRFSGSKDVSANAGILLISGLQSEDEAD YYCMIWHSSAWVFGGGTKLTVL	クローン PA13P1C01 - 軽鎖可変領域
101	SGINIGTDR	クローン PA13P1C01 - CDR-L1
102	YKSDSDE	クローン PA13P1C01 - CDR-L2
103	MIWHSSAWV	クローン PA13P1C01 - CDR-L3
104	QVQLQQWAGLLKPESTLSLTCVYGGSL GYHWSWIRQPPGKGLQWIGEISHSGNAKY NPSLKSRSVSVHMSKNEFYLNLSVTAADT AVYYCARGYCSGGSCYYKFWGQGLTVTVSS	クローン PA14P1F11 - 重鎖可変領域
105	GGSLSGYH	クローン PA14P1F11 - CDR-H1
106	ISHSGNA	クローン PA14P1F11 - CDR-H2
107	ARGYCSGGSCYYKF	クローン PA14P1F11 - CDR-H3
108	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNSSNIGN NYVSWFQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYFCGT WDSSLRTGVFGGGTKLTVL	クローン PA14P1F11 - 軽鎖可変領域
109	SSNIGNNY	クローン PA14P1F11 - CDR-L1
110	DNN	クローン PA14P1F11 - CDR-L2
111	GTWDSSLRTGV	クローン PA14P1F11 - CDR-L3
112	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSLIYSGGSRTSY PDSVKGRFTISRDNSTLFLQMNLSLRVEDT AVYYCAKGGSSWLKMDYWGQGLTVIVSS	クローン PA14P1F10 - 重鎖可変領域
113	GFTFSSYA	クローン PA14P1F10 - CDR-H1
114	IYSGGSRT	クローン PA14P1F10 - CDR-H2
115	AKGGSSWLKMDY	クローン PA14P1F10 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 9】

配列番号	配列	説明
116	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA GYDVQWYQHLPGTAPKLLIFANTNRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDSSLSGVSFVGGGTKLTVL	クローン PA14P1F10 - 軽鎖可変領域
117	SSNIGAGYD	クローン PA14P1F10 - CDR-L1
118	ANT	クローン PA14P1F10 - CDR-L2
119	QSYDSSLGVS	クローン PA14P1F10 - CDR-L3
120	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCSSGYTFT GYYIHVVRQAPGQGLEVMGRINPHSGGTN YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRS DTAVYYCAKEGTTAHIFNWFDPWGQGLV TVSS	クローン PA13P1C09 - 重鎖可変領域
121	GYTFTGYY	クローン PA13P1C09 - CDR-H1
122	INPHSGGT	クローン PA13P1C09 - CDR-H2
123	AKEGTTAHIFNWFDP	クローン PA13P1C09 - CDR-H3
124	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQINS YLNWYQQKPGKAPNLLIYTASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYT SLFTFGQGTKLEIK	クローン PA13P1C09 - 軽鎖可変領域
125	QSINSY	クローン PA13P1C09 - CDR-L1
126	TAS	クローン PA13P1C09 - CDR-L2
127	QQSYTSLFT	クローン PA13P1C09 - CDR-L3
128	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSINST SYYWGWMRQPPGKLEWIGNIYYTGTTY NPSLNRRVVISGDTSKNQFSLTSVTAADT AVYYCAGPRRVTVFGILLMESFDVWSQGT MVTVSS	クローン PA13P1D02 - 重鎖可変領域
129	GVSINSTSY	クローン PA13P1D02 - CDR-H1
130	IYYTGTT	クローン PA13P1D02 - CDR-H2
131	AGPRRVTVFGILLMESFDV	クローン PA13P1D02 - CDR-H3
132	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQAIRD DLGWFQQKPGKAPNLLIYTAASLQSGVPSR FSGGGSGTEFILTISLQPEDIGTYICLQDYG YPWTFGQGTKVEIK	クローン PA13P1D02 - 軽鎖可変領域
133	QAIRDD	クローン PA13P1D02 - CDR-L1
126	TAS	クローン PA13P1D02 - CDR-L2
134	LQDYGYPWT	クローン PA13P1D02 - CDR-L3
135	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN YALSWVRQAPGKLEWVSAISGRDASTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTLFYDSSGYFDYWGQGLTVTS S	クローン PA14P1E04 - 重鎖可変領域
136	GFTFSNYA	クローン PA14P1E04 - CDR-H1
137	ISGRDAST	クローン PA14P1E04 - CDR-H2
138	TLFDYDSSGYFDY	クローン PA14P1E04 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

配列番号	配列	説明
139	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTGSDVG GYNVYSWYQHHPGKAPKLIIFDVTKRPSGV PDRFSGSKSGYTASLTISGLQAEDEAVYYCC SYANSYTGVTGTVL	クローン PA14P1E04 - 軽鎖可変領域
140	GSDVGGYNY	クローン PA14P1E04 - CDR-L1
141	DVT	クローン PA14P1E04 - CDR-L2
142	CSYANSYTG	クローン PA14P1E04 - CDR-L3
143	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS SHVMHWVRQAPGKGLEWVALISLDGDDK YYADSVNGRVAISRDNKNTLYLQVNSLRS DDTCVYYCARGGRWDYALDVWGQTTVT VSS	クローン PA14P1E06 - 重鎖可変領域
144	GFTFSSHV	クローン PA14P1E06 - CDR-H1
145	ISLDGDDK	クローン PA14P1E06 - CDR-H2
146	ARGGRWDYALDV	クローン PA14P1E06 - CDR-H3
147	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRVSQISNS LAWYQQKPGQVPRLLIYAASRATGIPARFS GSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQYNN WPRALTFGGGKVEIK	クローン PA14P1E06 - 軽鎖可変領域
148	QSISNS	クローン PA14P1E06 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA14P1E06 - CDR-L2
150	QYNNWPRALT	クローン PA14P1E06 - CDR-L3
151	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFN DYAMHWVRQAPGKGPWVAVISYDGTNE YYMGSVKGRFTISRDNKSNMNLQMNSLR PEDTAVYYCARDLAAWSRELLVFDQWGQG TLVTVSS	クローン PA11P1G06 - 重鎖可変領域
152	GFTFNDYA	クローン PA11P1G06 - CDR-H1
153	ISYDGTNE	クローン PA11P1G06 - CDR-H2
154	ARDLAAWSRELLVFDQ	クローン PA11P1G06 - CDR-H3
155	ENVLTQSPGTLSLSPGEGATLSCRASQVSN TYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAAGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQY GRSPGTFGQGTVEIK	クローン PA11P1G06 - 軽鎖可変領域
156	QSVPTY	クローン PA11P1G06 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA11P1G06 - CDR-L2
157	QYGRSPGT	クローン PA11P1G06 - CDR-L3
158	QAQVVEGSGGVVQPGTSLRLSCEPSGFTLS DYGIHWVRQPPGKGLEWVAVIWHGDRI NYADSVKGRFTISRDESDKVKVHLQMESLRT EDTAVYYCARGTLPRNCRGMRCYGEFDHY YYLDVWGTGTTVTVSS	クローン PA11P1G07 - 重鎖可変領域
159	GFTLSDYG	クローン PA11P1G07 - CDR-H1
160	IWHGDRI	クローン PA11P1G07 - CDR-H2
161	ARGTLPRNCRGMRCYGEFDHYLDV	クローン PA11P1G07 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

配列番号	配列	説明
162	QSVLTQPPSVSGAPGQRTVITISCTGHSSNIGANSDVHWYQQLPLRAPKLLIFGTINRASGVPDRFSGSRSGTSASLVISGLQPDDEADYYCQSYDRGLSAYVFGSGTRVDVL	クローン PA11P1G07 - 軽鎖可変領域
163	SSNIGANS	クローン PA11P1G07 - CDR-L1
164	GTI	クローン PA11P1G07 - CDR-L2
165	QSYDRGLSAYV	クローン PA11P1G07 - CDR-L3
166	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKDYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQLNSLRAEDTAVYYCARERSTQSSSWYVSSYSSYGMDEVWGQGTITVTVSS	クローン PA11P1G04 - 重鎖可変領域
167	GFTFSSYW	クローン PA11P1G04 - CDR-H1
168	IKQDGSEK	クローン PA11P1G04 - CDR-H2
169	ARERSTQSSSWYVSSYSSYGMDEV	クローン PA11P1G04 - CDR-H3
170	SSELTQDPAVSVALGQTVTITCQGDLSRFSYASWYQQKPGQAPVFIYGYKYNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSNDNHLGVFVGGGKLTVL	クローン PA11P1G04 - 軽鎖可変領域
171	SLRSFY	クローン PA11P1G04 - CDR-L1
172	GKY	クローン PA11P1G04 - CDR-L2
173	NSRDSSDNHLGV	クローン PA11P1G04 - CDR-L3
174	QVQLVQSGSELRKPGASVKLSRSTSGYTFIHFAMNWLRLQAPGQGLEWLGWINTHSGNPYAQGFTRGFVFLDVSAGTAYLEISGLKAEEDTAVYYCARERYFDVFWGQALVAVSS	クローン PA11P1C11 - 重鎖可変領域
175	GYTFIHFA	クローン PA11P1C11 - CDR-H1
176	INTHSGNP	クローン PA11P1C11 - CDR-H2
177	ARERYFDF	クローン PA11P1C11 - CDR-H3
178	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITISCTSSNIGKNFLYWYQQVPGTAPKLLIYSSNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGKVTVL	クローン PA11P1C11 - 軽鎖可変領域
179	SSNIGKNF	クローン PA11P1C11 - CDR-L1
180	SSN	クローン PA11P1C11 - CDR-L2
181	AAWDDSLSGWV	クローン PA11P1C11 - CDR-L3
182	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSNYWMNWVRQPPGKGLVWVSRISGDGTGTSYADSVRGRFTISRDNKSTLYLQVNSLSAEDTAVYYCTRGGGRDHPTDAFDIWGQGTMTVTVSS	クローン PA11P1C12 - 重鎖可変領域
183	GFTFSSNYW	クローン PA11P1C12 - CDR-H1
184	ISGDGTGT	クローン PA11P1C12 - CDR-H2
185	TRDGGGRDHPTDAFDI	クローン PA11P1C12 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

配列番号	配列	説明
186	DVVMASPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVH SDGNTYLNWFQQRPQGSPRRLIYKISNRDS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CMQGTHTWPRTFGQGTKEIK	クローン PA11P1C12 - 軽鎖可変領域
187	QSLVHSDGNTY	クローン PA11P1C12 - CDR-L1
188	KIS	クローン PA11P1C12 - CDR-L2
189	MQGTHTWPRT	クローン PA11P1C12 - CDR-L3
190	QVQLQQWAGLLKPSSETLSLTCVVS GGSFSTHY THYWNWIRQSPGKGLEWIGIINHS GNTNY NPSTLGRATISVATSKTQFSLRLNSV TAADT AVYFCARGPRLRYTAGRPLFDTWGQ GTLVT VSS	クローン PA15P1G05 - 重鎖可変領域
191	GGSFSTHY	クローン PA15P1G05 - CDR-H1
192	INHSNT	クローン PA15P1G05 - CDR-H2
193	ARGPRLRYTAGRPLFDT	クローン PA15P1G05 - CDR-H3
194	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQ SISA FLAWYQKPKGKAPNLVIYKASLDSG VPSTF SGSGSGTEYTLTISSLPDFAFYQC QYFSS PPTFGQGTKEIK	クローン PA15P1G05 - 軽鎖可変領域
195	QSISAF	クローン PA15P1G05 - CDR-L1
196	KAS	クローン PA15P1G05 - CDR-L2
197	QQYFSSPPT	クローン PA15P1G05 - CDR-L3
198	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAVSGG SISS GGYYWSWIRQLPGKLEWIGIYYSG STSY NPSTLGRATISVATSKTQFSLRLNS VTAADT AVYFCARGPRLRYTAGRPLFDTWGQ GTLV TVSS	クローン PA14P1F05 - 重鎖可変領域
199	GGSISSGGYY	クローン PA14P1F05 - CDR-H1
200	IYYSGST	クローン PA14P1F05 - CDR-H2
201	ARGRRISIGVVTPFDY	クローン PA14P1F05 - CDR-H3
202	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQ GISS WLAWYQLKPKGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLPEDFAFYC QQAN SVPLTFGGGTKEIK	クローン PA14P1F05 - 軽鎖可変領域
203	QGISSW	クローン PA14P1F05 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA14P1F05 - CDR-L2
204	QQANSVPLT	クローン PA14P1F05 - CDR-L3
205	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAAS GFTFSH YYLNWVRQAPGKLEWVACISDRSENV YYY ADSVKGRFTISRDAKNSLFLQMNNL RAED TAIYYCARDMRELKPSADYWGQGT LTVSS	クローン PA14P1F07 - 重鎖可変領域
206	GFTFSHY	クローン PA14P1F07 - CDR-H1
207	ISDRSENV	クローン PA14P1F07 - CDR-H2
208	ARDMRELKPSADY	クローン PA14P1F07 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

配列番号	配列	説明
209	EIVLTQSPGTLSPGDRATLSCRASQSV NSLAWYQQKPGQAPRLLISGA STRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFVLYHCQLYT VSPRYTFGQGTKLEIK	クローン PA14P1F07 - 軽鎖可変領域
210	QSVDGNS	クローン PA14P1F07 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA14P1F07 - CDR-L2
211	QLYTVSPRYT	クローン PA14P1F07 - CDR-L3
212	QLQLQESGPGVLKPKSETLSLTCTV SGGSISSDNYWGWIRQPPGKGPL WIGTIFYNGDTYYNPSLKSQ LNISVDPSKNQFSLKLT SVTAADTAIYYCTRHDSYS RQWYVTHWVGQGLVTVS S	クローン PA14P3H12 - 重鎖可変領域
213	GGSISSDNY	クローン PA14P3H12 - CDR-H1
214	IFYNGDT	クローン PA14P3H12 - CDR-H2
215	TRHDSYSRQWYVTH	クローン PA14P3H12 - CDR-H3
216	EIVLTQSPATLSLFPGERATLSCRASQ SVTSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSELEPEDFATYYCQQR SARQLFGGGTKVEIK	クローン PA14P3H12 - 軽鎖可変領域
217	QSVTSY	クローン PA14P3H12 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA14P3H12 - CDR-L2
218	QQRSARQL	クローン PA14P3H12 - CDR-L3
219	EVQLVESGGGLVHPGGSRLSCVAS GLTFRNAWMTWVRQAPGKGL EWWGRIKSNVNGGTTDYA APVRRFTISRDDSRDTL YLMNSLETTEDTAMYYCTK DPPYTGQYGCQHWGLGTL VTVSS	クローン PA14P3H10 - 重鎖可変領域
220	GLTFRNAW	クローン PA14P3H10 - CDR-H1
221	IKSNVNGGTT	クローン PA14P3H10 - CDR-H2
222	TKDPPYTGQYGCQH	クローン PA14P3H10 - CDR-H3
223	EIVLTQSPATLSLSPGESATLSCRASQ SVSSCLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASTRAPGIPGRFSGSGSGTDFTL LAISSLEPEDFAVYYCQCSN WPLTFGRGTRLEIK	クローン PA14P3H10 - 軽鎖可変領域
224	QSVSSC	クローン PA14P3H10 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA14P3H10 - CDR-L2
225	QQCSNWPLT	クローン PA14P3H10 - CDR-L3
226	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTV SGGSINTGAYYWSWIRQHPGK GLEWIGIYYSGSTYYNPSL KSRVTISKDTSKNQFSLR LTSVTAADTAVYYCVREKLT GAPDNWVGQGLVAVSS	クローン PA11P1G10 - 重鎖可変領域
227	GGSINTGAYY	クローン PA11P1G10 - CDR-H1
200	IYYSGST	クローン PA11P1G10 - CDR-H2
228	VREKLTGAPDN	クローン PA11P1G10 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 4】

配列番号	配列	説明
229	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVSNYLAWFHQKPGKAPKSLIYAASLHDGVPS SFGSGSGTEFTLTISDLQPEHFGTYCEQYN SYPFTFGPGTTVDFK	クローン PA11P1G10 - 軽鎖可変領域
230	QGVSNY	クローン PA11P1G10 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA11P1G10 - CDR-L2
231	EQYNSYPFT	クローン PA11P1G10 - CDR-L3
232	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGPLSYNFIWVRQAPGQGLEWMGGILPVFDTTN YAQKFQGRVTITADKATSTSYMELSSLTSED TAVYYCARAVGGTHYYYYGLDVWVGQTTV AVSS	クローン PA13P2H10 - 重鎖可変領域
233	GGPLSSYN	クローン PA13P2H10 - CDR-H1
234	ILPVFDTT	クローン PA13P2H10 - CDR-H2
235	ARAVGGTHYYYYGLDV	クローン PA13P2H10 - CDR-H3
236	EIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLHNGYNYVDWYLQRPGQPPQLLIYLGSRRASG VPDRFSGSGSDFTLKISRVEADDLGVVYCMQALQTRVTFGPGTKVDIK	クローン PA13P2H10 - 軽鎖可変領域
237	QSLHNGYNY	クローン PA13P2H10 - CDR-L1
78	LGS	クローン PA13P2H10 - CDR-L2
238	MQALQTRVT	クローン PA13P2H10 - CDR-L3
239	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFMSYWIGWVRQKPGKGLEWMGIIFPGSDTRY SPSFQGHVTISADKSITAYLQWNSLEASDT AIYYCATLDGDYWGRGTLTVSS	クローン PA14P1H02 - 重鎖可変領域
240	GYSFMSYW	クローン PA14P1H02 - CDR-H1
241	IFPGSDT	クローン PA14P1H02 - CDR-H2
242	ATLDGDY	クローン PA14P1H02 - CDR-H3
243	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLSSSNKNYLGWYQKPGQPPKLLIHWASTR AAGVPDRFSGSGTGTDFLNISSLQAEDVA VYYCQQYHTTLPTFGQGTKLEIK	クローン PA14P1H02 - 軽鎖可変領域
244	QSVLSSSNKNY	クローン PA14P1H02 - CDR-L1
86	WAS	クローン PA14P1H02 - CDR-L2
245	QQYHTTLPT	クローン PA14P1H02 - CDR-L3
246	EVQLLESGGGVLPQGGSLRLSCAASGFTFRDSAMTWVRQAPGKGLEWVSTISGNGDTT YYADSVKGRFSIFRDNRSNTLYVQMNSLRA EDTAVYYCARYGDHKGWFDSWGQGTLVTVSS	クローン PA14P1H01 - 重鎖可変領域
247	GFTFRDSA	クローン PA14P1H01 - CDR-H1
248	ISGNGDTT	クローン PA14P1H01 - CDR-H2
249	ARYGDHKGWFDSD	クローン PA14P1H01 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 5】

配列番号	配列	説明
250	ELVMTQSPASLSVSPGEGATVSCRASQSVG SNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGVP ARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQY NNWPRTFGQGTKVEIK	クローン PA14P1H01 - 軽鎖可変領域
251	QSVGSN	クローン PA14P1H01 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA14P1H01 - CDR-L2
252	QQYNNWPRT	クローン PA14P1H01 - CDR-L3
253	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT SYMMHWVRQAPGQGLEWVMGIINPSDGSK TYAQKFQGRVTLTRDTSTSTVYMESSLRSE DTAVYYCARGNGYSSSWYVNDYWGGQTL VTVSS	クローン PA14P1H09 - 重鎖可変領域
89	GYTFTSY	クローン PA14P1H09 - CDR-H1
254	INPSDGSK	クローン PA14P1H09 - CDR-H2
255	ARGNGYSSSWYVNDY	クローン PA14P1H09 - CDR-H3
256	DIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSLTNS NFAWYQQIPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLISRLEPEDFVYYCQQYGR SPITFGQGTRLEIK	クローン PA14P1H09 - 軽鎖可変領域
257	QSLTNSN	クローン PA14P1H09 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA14P1H09 - CDR-L2
258	QQYGRSPIT	クローン PA14P1H09 - CDR-L3
259	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSLSAASGFTFT KYGMHWVRQAPGKGLEWVALISYDGNK YYADSVRGRVTISRDNKNTLYLQMDSLRA EDTAVYYCARGQDYPFWSGSTFEYWGGQT LVTVSS	クローン PA12P3D11 - 重鎖可変領域
260	GFTFTKYG	クローン PA12P3D11 - CDR-H1
261	ISYDGNK	クローン PA12P3D11 - CDR-H2
262	ARGQDYPFWSGSTFEY	クローン PA12P3D11 - CDR-H3
263	QAVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSTTGAVT GGHFPYWIQQKPGQAPRTLIYDATNRHSW TPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYYC LLSYSSATFLIFGGGKTLTVL	クローン PA12P3D11 - 軽鎖可変領域
264	TGAVTGGHF	クローン PA12P3D11 - CDR-L1
265	DAT	クローン PA12P3D11 - CDR-L2
266	LLSYSSATFLI	クローン PA12P3D11 - CDR-L3
267	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSLSS GSYFWSWIRQPPGKGLEWIGYISFRGDTNY NPSLKSRIISLDKSKNQFSLRLLSMTPADTA VYYCARSPWISWSYFDYWGGQGLVTVS S	クローン PA12P3F02 - 重鎖可変領域
268	GDSLSSGSYF	クローン PA12P3F02 - CDR-H1
269	ISFRGDT	クローン PA12P3F02 - CDR-H2
270	ARSPWISWSYFDY	クローン PA12P3F02 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 6】

配列番号	配列	説明
271	DIQMTQSPSTVSASVGDRTITCRASQRISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLEGGVPSR FSGSGSGTEFTLTISLQPDDFAIYYCQQYN GYPWTFGQGTKEIK	クローン PA12P3F02 - 軽鎖可変領域
272	QRISSW	クローン PA12P3F02 - CDR-L1
196	KAS	クローン PA12P3F02 - CDR-L2
273	QQYNGYPWT	クローン PA12P3F02 - CDR-L3
274	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSIST DNWWSWVRQPNNKLEWIGAIQSGSTIY NPSLMSRVITSLDRSNNRFSLQLISVTAADT ALYYCARASFHYGSGNYFEYLGQGTLVTVSS	クローン PA12P3F07 - 重鎖可変領域
275	GGSISTDNW	クローン PA12P3F07 - CDR-H1
276	IFQSGST	クローン PA12P3F07 - CDR-H2
277	ARASFHYGSGNYFEY	クローン PA12P3F07 - CDR-H3
278	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNVGT HHVSWYQQLPGTAPKLLIYENDKRPSGIPN RFSGSKSGTSATLAIIGLQGTDEADYYCGSW DSSLSAFWVFGGGTKLTVL	クローン PA12P3F07 - 軽鎖可変領域
279	SSNVGTHH	クローン PA12P3F07 - CDR-L1
280	END	クローン PA12P3F07 - CDR-L2
281	GSWDSSLSAFWV	クローン PA12P3F07 - CDR-L3
282	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVACKASGYFTT RYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNG NTKDSQKFKGRVTITRDTASTVYMESSLR SEDTAVYYCARGVPWGLGSYNFDYWGQG TLVSISS	クローン PA14P1G03 - 重鎖可変領域
283	GYTFTRYA	クローン PA14P1G03 - CDR-H1
284	INAGNGNT	クローン PA14P1G03 - CDR-H2
285	ARGVPWGLGSYNFDY	クローン PA14P1G03 - CDR-H3
286	QTVVTEPSLTVSPGGTVTLSCASNTGAVT SGYYPYWFQQKPGQAPRTLIYETSNKHPW TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCC LLYYGGTWWVFGGGTKLTVL	クローン PA14P1G03 - 軽鎖可変領域
287	TGAVTSGYY	クローン PA14P1G03 - CDR-L1
288	ETS	クローン PA14P1G03 - CDR-L2
289	LLYYGGTWW	クローン PA14P1G03 - CDR-L3
290	EVQLLESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSS YALSWVRQAPGKLEWVSAISGRDGNTYY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTLYDYDSSGYFDYWGQGTLVTV SS	クローン PA14P1G01 - 重鎖可変領域
113	GFTFSSYA	クローン PA14P1G01 - CDR-H1
291	ISGRDGNT	クローン PA14P1G01 - CDR-H2
292	TLYDYDSSGYFDY	クローン PA14P1G01 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 17】

配列番号	配列	説明
293	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVG GFNYVSWYQQHPGKAPKLMIFDVTQRPSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYHC CSYANYTGVFGTGRVTVL	クローン PA14P1G01 - 軽鎖可変領域
294	SSDVGGFNY	クローン PA14P1G01 - CDR-L1
141	DVT	クローン PA14P1G01 - CDR-L2
295	CSYANYTGV	クローン PA14P1G01 - CDR-L3
296	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYWMHWVRQAPGKGLVWVSRINSDGSNI RFADSVKGRFTFSRDNANNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARASRTVYGDSPLSYGIDVWGQ GTTVTVSS	クローン PA16P1F09 - 重鎖可変領域
183	GFTFSNYW	クローン PA16P1F09 - CDR-H1
297	INSDGSNI	クローン PA16P1F09 - CDR-H2
298	ARASRTVYGDSPLSYGIDV	クローン PA16P1F09 - CDR-H3
299	SYALTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGNKF ACWYQQKPGRSPVLVIYQDSQRPTGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW DSNTHVLFGGGTKLTVL	クローン PA16P1F09 - 軽鎖可変領域
300	KLGNKF	クローン PA16P1F09 - CDR-L1
301	QDS	クローン PA16P1F09 - CDR-L2
302	QAWDSNTHVL	クローン PA16P1F09 - CDR-L3
303	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFS GYGMHWVRQAPGKGLEWVAFFSFDGSNT DYVDSVKGRFTISGDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRDILVLPAAVSVFSGYYYGMD VWGQGTITVTVSS	クローン PA14P1G12 - 重鎖可変領域
304	GFTFSGYG	クローン PA14P1G12 - CDR-H1
305	FSFDGSNT	クローン PA14P1G12 - CDR-H2
306	VRDILVLPAAVSVFSGYYYGMDV	クローン PA14P1G12 - CDR-H3
307	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFLTISSEPEDFAVYYCQHRSN WPITFGQGTRLEIK	クローン PA14P1G12 - 軽鎖可変領域
308	QSVRSY	クローン PA14P1G12 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA14P1G12 - CDR-L2
309	QHRSNWPIT	クローン PA14P1G12 - CDR-L3
310	QVQLRVSGPGLVNPSETLSLTCIVSGDSLRLD YYWSWIRQSPGKLEWIGYVTESSGGAHYN PSLESRTISVDASKTQFSLNLKSVTAADTAV YYCARDAYSSTWYTVGWFDPWGPGSLVTV SS	クローン PA11P1D12 - 重鎖可変領域
311	GDSLRLDYY	クローン PA11P1D12 - CDR-H1
312	VTESSGA	クローン PA11P1D12 - CDR-H2
313	ARDAYSSTWYTVGWFDP	クローン PA11P1D12 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 8】

配列番号	配列	説明
314	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDVGV YLAWYQQKPGQAPRLIYDASDRVSGV FTGSGSGTDFTLTITSLPEDFAVYFCQQRTS GLTFGGGTLEIK	クローン PA11P1D12 - 軽鎖可変領域
315	QDVGVVY	クローン PA11P1D12 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA11P1D12 - CDR-L2
316	QQRTSGLT	クローン PA11P1D12 - CDR-L3
317	QVELVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFS DYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWFDDGSS KYYADSVKGRFTISRDDSKNTVFMQMNNV RVEDTAVYYCAREQWLGTTEYFQNWGQGT LTVSS	クローン PA11P1D11 - 重鎖可変領域
318	GFTFSDYG	クローン PA11P1D11 - CDR-H1
319	IWFDDGSSK	クローン PA11P1D11 - CDR-H2
320	AREQWLGTTEYFQNW	クローン PA11P1D11 - CDR-H3
321	EIVMTQSPATLSLFPGERATLSCRASQSVAG NLAWYQQKPGQAPRLLIYEASTRATDIPAR FSGSGSETEFTLTITSLQSEDFAVYYCQQYKK WLITFGGQTRLEIK	クローン PA11P1D11 - 軽鎖可変領域
322	QSVAGN	クローン PA11P1D11 - CDR-L1
323	EAS	クローン PA11P1D11 - CDR-L2
324	QQYKKWLIT	クローン PA11P1D11 - CDR-L3
325	QLQLQQWAGLVKPSSETLSLTCTVSGGSL GHFWSWIRQSPEKLEWIGEINHSGRKNY NPQLMIRVDISIDTSKNQFSMRMTSLTAAD SAVYYCARVGRNIVDTDDAFDVWGRGTLV TVSS	クローン PA12P1D02 - 重鎖可変領域
326	GGSLSGHF	クローン PA12P1D02 - CDR-H1
327	INHSGRK	クローン PA12P1D02 - CDR-H2
328	ARVGRNIVDTDDAFDV	クローン PA12P1D02 - CDR-H3
329	EIVLTQSPGTLSLSPGDTVTLSCRASQTIDSIY LAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRATGTPDRF SGGGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYFCQQYGT SPPIFGGRGTRLEIK	クローン PA12P1D02 - 軽鎖可変領域
330	QTIDSIY	クローン PA12P1D02 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA12P1D02 - CDR-L2
331	QQYGTSPPI	クローン PA12P1D02 - CDR-L3
332	QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT SYNIHWVRQAPGQSFQWVGMVHVGNGE TKYQNFQDRVAITRDTANTVYMELSPLR SEDTALYYCVRDHTAIVVGLFDPWGQGT LTVSS	クローン PA12P1D04 - 重鎖可変領域
333	GYTFTSYN	クローン PA12P1D04 - CDR-H1
334	IHVGNGET	クローン PA12P1D04 - CDR-H2
335	VRDHTAIVVGLFDP	クローン PA12P1D04 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 1 9】

配列番号	配列	説明
336	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTSTDVGA YKYVSWYQHHPGRSPKVILYEVDNRPSGVS IRFSGSKSGNTASLTISGLRAEDEADYYCSSF TSSSTWVFGGGTKVTVL	クローン PA12P1D04 - 軽鎖可変領域
337	STDVGAYKY	クローン PA12P1D04 - CDR-L1
338	EVD	クローン PA12P1D04 - CDR-L2
339	SSFTSSSTWV	クローン PA12P1D04 - CDR-L3
340	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYSISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGSGSY AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLSSDDT AVYYCARGESPSNFVYYGMDVWGQGTTVT VSS	クローン PA12P3E09 - 重鎖可変領域
341	GGTFSSYS	クローン PA12P3E09 - CDR-H1
342	IIPFGSG	クローン PA12P3E09 - CDR-H2
343	ARGESPSNFVYYGMDV	クローン PA12P3E09 - CDR-H3
344	DIVLTQSPSLPVTPGEPASISCRSSHLLHSN GYNHLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALLVTFGPGTKVDIK	クローン PA12P3E09 - 軽鎖可変領域
345	HLLHSNGYNH	クローン PA12P3E09 - CDR-L1
78	LGS	クローン PA12P3E09 - CDR-L2
346	MQALLVT	クローン PA12P3E09 - CDR-L3
347	EVKVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEFTFTY YWMSWIRQAPGKGLEWVANVNGDATEK YYVDSVKGRFTISRDNPKKTVYLMNSLRV EDTAVYYCARVGTTVVNDGFDLWGLGTM VTVSS	クローン PA12P3E04 - 重鎖可変領域
348	EFTFTYYW	クローン PA12P3E04 - CDR-H1
349	VNGDATEK	クローン PA12P3E04 - CDR-H2
350	ARVGTTVVNDGFDL	クローン PA12P3E04 - CDR-H3
351	SYVLTQSHSVSVAPGQTARITCGGENIGGK GVHWYQQKPGQAPLLVSSDTGRRSVTPD RFSGSNSGDTATLIISRVEAGDEADYYCQV WDPTSEYVFGSGTKVTVL	クローン PA12P3E04 - 軽鎖可変領域
352	NIGGKG	クローン PA12P3E04 - CDR-L1
353	SDT	クローン PA12P3E04 - CDR-L2
354	QVWDPTSEYV	クローン PA12P3E04 - CDR-L3
355	QLQLQESGSLVKPSQTLTLTCAVSGGSISS GDYSWSWIRQPPGKLEWIGFRYYSGTTFY NPSLESRLTISIDRSTNQFSLQLTSVTAADTA VYFCASFRPLLRFDPGLFEYWGQGLVTV SS	クローン PA12P3E07 - 重鎖可変領域
356	GGSISSGDYS	クローン PA12P3E07 - CDR-H1
357	RYYSGTT	クローン PA12P3E07 - CDR-H2
358	ASFRPLLRFDPGLFEY	クローン PA12P3E07 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 0】

配列番号	配列	説明
359	ELVMTQSPATLSVSPGARATLSCRASPGAN SHLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQY NDWPYTFGGQGTKLEIK	クローン PA12P3E07 - 軽鎖可変領域
360	PGANSH	クローン PA12P3E07 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA12P3E07 - CDR-L2
361	QQYNDWPYT	クローン PA12P3E07 - CDR-L3
362	QVQLVQSGAAVKKPGASVRISCEASGYTFT GYNIHWVRQAPGQGLEWMGWVNPNG GTKFAQKFEGWVTMTVATSINTVYMELTG LKSGDTAVYFCARDHGDSFDQWGQGLVT VSS	クローン PA12P3E06 - 重鎖可変領域
363	GYTFTGYN	クローン PA12P3E06 - CDR-H1
364	VNPNGGT	クローン PA12P3E06 - CDR-H2
365	ARDHGDSFDQ	クローン PA12P3E06 - CDR-H3
366	EIVLTQSPDTLSLSPGDRATLSCRASHLNN DYLAWYQHRPGQAPRLLIYGTSHGATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLETEDFAVYYCHHY GKSLFPFGPGTKVDIK	クローン PA12P3E06 - 軽鎖可変領域
367	HSLNNDY	クローン PA12P3E06 - CDR-L1
22	GTS	クローン PA12P3E06 - CDR-L2
368	HHYGKSLFP	クローン PA12P3E06 - CDR-L3
369	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFS GSAMHWVRQASGKGLEWVGRIRSKANTY ATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSL KTEDTAVYYCTRKHTSGWYDRGGDVWGQ GTTVTVSS	クローン PA14P1E08 - 重鎖可変領域
370	GFTFSGSA	クローン PA14P1E08 - CDR-H1
371	IRSKANTYAT	クローン PA14P1E08 - CDR-H2
372	TRKHTSGWYDRGGDV	クローン PA14P1E08 - CDR-H3
373	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSR FSGSGSGTDFTTISLQPEDIATYYCQQYD NLPLTFGGGKVEIK	クローン PA14P1E08 - 軽鎖可変領域
374	QDISNY	クローン PA14P1E08 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA14P1E08 - CDR-L2
375	QQYDNLPLT	クローン PA14P1E08 - CDR-L3
376	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS NYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY YADSVKGRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAIDCTVDAPLSYWGQGLTVTVSS	クローン PA14P1E09 - 重鎖可変領域
377	GFTVSNYA	クローン PA14P1E09 - CDR-H1
378	ISGSGGST	クローン PA14P1E09 - CDR-H2
379	AIDCTVTDAPLSY	クローン PA14P1E09 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 1】

配列番号	配列	説明
380	AIQMTQSPSSLSPSVGDRVITICRASQGIRN DLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGGGSGTDFLTITISSLQPEDFATYYCLQDY NYPRTFGQGTKVEIK	クローン PA14P1E09 - 軽鎖可変領域
381	QGIRND	クローン PA14P1E09 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA14P1E09 - CDR-L2
382	LQDYNYPRT	クローン PA14P1E09 - CDR-L3
383	QVQLEQSGAEVRKPGSSVKVSCASGTTFS NHAMSWVRQAPGGGLEWMGGIIPLVDKS MYALKFQGRVTITADESRNTVYMELSSLGS EDTAVYYCARSFADITTFGFVVNFHYYTLD VWGQGTPTVSS	クローン PA14P1H05 - 重鎖可変領域
384	GTTFSNHA	クローン PA14P1H05 - CDR-H1
385	IIPLVDKS	クローン PA14P1H05 - CDR-H2
386	ARSFADITTFGFVVNFHYYTLDV	クローン PA14P1H05 - CDR-H3
387	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIAD NYVQWFQQRPGSAPTTLIYEDNRRRPSGVP DRFSGSVDSSNSASLTISGLKPEDEADYYC QSYDTTQRVFGGGTKLTVL	クローン PA14P1H05 - 軽鎖可変領域
388	SGSIADNY	クローン PA14P1H05 - CDR-L1
389	EDN	クローン PA14P1H05 - CDR-L2
390	QSYDTTQRV	クローン PA14P1H05 - CDR-L3
391	QLQLQESGSRVLPKPSQTLTLCAVSGGSINS GGYSWSWIRQPPGKLEWIGNIYHGETTH YNPSLKSRTISIDKSKNQFSLKLTSVTAADT AVYYCARAPLGNYYDTSGYLQPFDYWGPG ALVTVSS	クローン PA12P3C09 - 重鎖可変領域
392	GGSINSGGYS	クローン PA12P3C09 - CDR-H1
393	IYHGETT	クローン PA12P3C09 - CDR-H2
394	ARAPLGNYYDTSGYLQPFDY	クローン PA12P3C09 - CDR-H3
395	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITICRASQGIIN DLGWYQQRPGRAPTRLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTINSLQPADFATYFCLQYNS YPPTFGQGTKVEIK	クローン PA12P3C09 - 軽鎖可変領域
396	QGIIND	クローン PA12P3C09 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA12P3C09 - CDR-L2
397	LQYNSYPPT	クローン PA12P3C09 - CDR-L3
398	EVQLVESGGGVVPRGGSLRLSCAASGFIFRD HGMSWVRQAPGKLEWVSGINWNGANT GYADSVKGRSTISRDNKNSLYLQMSSLRA DDTALYHCVSHDYGGYGLDVWVWGPVTVSS	クローン PA12P3C05 - 重鎖可変領域
399	GFIFRDHG	クローン PA12P3C05 - CDR-H1
400	INWNGANT	クローン PA12P3C05 - CDR-H2
401	VSHDYGGYGLDV	クローン PA12P3C05 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 2】

配列番号	配列	説明
402	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVG GDNYVSWYQQHPGKVPKLIHDSERPSGV PDRFSGSKSANTASLTISGLQADDEADYYCC SYAGTYTFGGGTRLTVL	クローン PA12P3C05 - 軽鎖可変領域
403	SSDVGGDNY	クローン PA12P3C05 - CDR-L1
404	DVS	クローン PA12P3C05 - CDR-L2
405	CSYAGTYT	クローン PA12P3C05 - CDR-L3
406	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISS GGYYWSWIRQLPGKGLEWIGYIYSGSTSY NP SLKSRVTISVDTSKNQLSLNLSSVTAADT AVYYCARRRISISGVVTP LFDYWGQGLVT VSS	クローン PA14P1G11 - 重鎖可変領域
199	GGSISSGGYY	クローン PA14P1G11 - CDR-H1
200	IYYSGST	クローン PA14P1G11 - CDR-H2
201	ARRRISISGVVTP LFDY	クローン PA14P1G11 - CDR-H3
407	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISS WLA WYQQKPKGAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAN SVPLTFGGGTKVEIK	クローン PA14P1G11 - 軽鎖可変領域
203	QGISSW	クローン PA14P1G11 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA14P1G11 - CDR-L2
204	QQANSVPLT	クローン PA14P1G11 - CDR-L3
408	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYFTT RYDINWVRQATGQGLEWMGWLNP KSGD TGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELTSLT SDDTAVYYCARGVDANHWGQGLVTVSS	クローン PA12P3C01 - 重鎖可変領域
409	GYTFTRYD	クローン PA12P3C01 - CDR-H1
410	LNPKSGDT	クローン PA12P3C01 - CDR-H2
411	ARGVDANH	クローン PA12P3C01 - CDR-H3
412	DIVVTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQIFDT SSNKNYLAWFRQRPQPPQLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYY CHQYYSPLPHAFGQGTKLEIK	クローン PA12P3C01 - 軽鎖可変領域
413	QSIFDTSSNKNY	クローン PA12P3C01 - CDR-L1
86	WAS	クローン PA12P3C01 - CDR-L2
414	HQYYSPLPH	クローン PA12P3C01 - CDR-L3
415	EAQLVESGGGLVQP GGSRLSCAASGFTFSS YYIHWVRQAPGKGLVWVSRINSDGSSTRYA DSVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDT AVYFCARASRTVYGDSP LSN GMDVWGQG TKVTVSS	クローン PA16P1H09 - 重鎖可変領域
416	GFTFSSYY	クローン PA16P1H09 - CDR-H1
417	INSDGSST	クローン PA16P1H09 - CDR-H2
418	ARASRTVYGDSP LSN GMDV	クローン PA16P1H09 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 3】

配列番号	配列	説明
419	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKF ACWYQQKPGHSPVLVIYQDDKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW DSSTHVVFVGGGKLTVL	クローン PA16P1H09 - 軽鎖可変領域
420	KLGDKF	クローン PA16P1H09 - CDR-L1
421	QDD	クローン PA16P1H09 - CDR-L2
422	QAWDSSTHV	クローン PA16P1H09 - CDR-L3
423	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFN TYNMNWRQAPGKGLEWISDITSSGSMRS YADAVKGRFTISRDNAKNSLHLQMNSLRVE DTAVYYCTRGWHDDLWSGYSYGLDVWGQ GTTVTVSS	クローン PA12P3D09 - 重鎖可変領域
424	GFSFNTYN	クローン PA12P3D09 - CDR-H1
425	ITSSGSMR	クローン PA12P3D09 - CDR-H2
426	TRGWHDDLWSGYSYGLDV	クローン PA12P3D09 - CDR-H3
427	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRN DLGWYQQRPKGKAPRCLLYGASSLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISNLAEDFATYYCLQHK YPLTFGPGTKVDIK	クローン PA12P3D09 - 軽鎖可変領域
381	QGIRND	クローン PA12P3D09 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA12P3D09 - CDR-L2
428	LQHKSYP	クローン PA12P3D09 - CDR-L3
429	QLLLGPGPGVVRPSETLSLTCNVSGHSITDS PYYWGWIRQAPGKLEWIGHFYSDYTY NPSLSRVNVSVDTSKNHLFLALTSVTAADT AVYYCARGFGGYDSPIWAIWGQGLVTVSS	クローン PA13P3G04 - 重鎖可変領域
430	GHSITDSPYY	クローン PA13P3G04 - CDR-H1
431	FYSDYT	クローン PA13P3G04 - CDR-H2
432	ARGFGGYDSPIWAI	クローン PA13P3G04 - CDR-H3
433	SHAVTQPPSVSVAPGQTASLTCAGDDIEN TVHWYQQKPGQAPVLIYYTDRPSAIPER FFGSKSGNTATLSIARVEAGDEADYYCQVSD RVFGGKLTVL	クローン PA13P3G04 - 軽鎖可変領域
434	DIEENT	クローン PA13P3G04 - CDR-L1
435	YTT	クローン PA13P3G04 - CDR-L2
436	QVSDRV	クローン PA13P3G04 - CDR-L3
437	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGSTLT NYNINWRQAPGKGLQWVSSISGTRDITY YADSVVGRFTISRDNKNSVYLQMNSLRAE DTAVYYCARGREVGGDYSDYDWGQGLVTV VSS	クローン PA11P1C03 - 重鎖可変領域
438	GSTLTNYN	クローン PA11P1C03 - CDR-H1
439	ISGTRDITY	クローン PA11P1C03 - CDR-H2
440	ARGREVGGDYSDY	クローン PA11P1C03 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 4】

配列番号	配列	説明
441	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDIST FLHWYQQKPGKAPSVLIYGASDLKTVPSR FSGSGSGTHFTLTISSLQPEDIATYYCQQYD HLPLTFGGGKTKVEIK	クローン PA11P1C03 - 軽鎖可変領域
442	QDISTF	クローン PA11P1C03 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA11P1C03 - CDR-L2
443	QQYDHLPLT	クローン PA11P1C03 - CDR-L3
444	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSS NYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARD SRLGWAYDAFDI WGQGMVT VSS	クローン PA11P1C01 - 重鎖可変領域
445	GFTVSSNY	クローン PA11P1C01 - CDR-H1
446	IYSGGST	クローン PA11P1C01 - CDR-H2
447	ARDSRLGWAYDAFDI	クローン PA11P1C01 - CDR-H3
448	DIVMTQSP LSLPVT PGPASISCRSSQ LLS NGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASG VPDRFSGSGSDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQDGTFGGKTKVEIK	クローン PA11P1C01 - 軽鎖可変領域
77	QSLLSNGYNY	クローン PA11P1C01 - CDR-L1
78	LGS	クローン PA11P1C01 - CDR-L2
449	MQDGT	クローン PA11P1C01 - CDR-L3
450	QVQLVQSGSELKPGASVKASCKASGYTFS NYAVNWVRQAPGQGLEWMGWINTKTGN PTYGQGTGRFVFLDTSVSTAYLQISLKA EDTAVYYCARAADYGEPYGGMDVWGQGT TVTSS	クローン PA11P1C06 - 重鎖可変領域
451	GYTFSNYA	クローン PA11P1C06 - CDR-H1
452	INTKTGNP	クローン PA11P1C06 - CDR-H2
453	ARAADYGEPYGGMDV	クローン PA11P1C06 - CDR-H3
454	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTNSDVGS YNLVSWYQQHPGKAPKFMIEGTRKPSGV SNRFRSGSKSGHTASLTISGLQAEDADYYCC SYAGTSTLVFGGGTKLTVL	クローン PA11P1C06 - 軽鎖可変領域
455	NSDVGSYNL	クローン PA11P1C06 - CDR-L1
456	EGT	クローン PA11P1C06 - CDR-L2
457	CSYAGTSTLV	クローン PA11P1C06 - CDR-L3
458	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR NYWMNWVRQAPGKGLVWVSRINSEGSST SYADPVKGRFTISRDNKDTLYLQMDSLRA EDSAVYYCARIFNGYIHVGRDYWGQGRVT VSS	クローン PA13P1H03 - 重鎖可変領域
459	GFTFRNYW	クローン PA13P1H03 - CDR-H1
460	INSEGSST	クローン PA13P1H03 - CDR-H2
461	ARIFNGYIHVGRDY	クローン PA13P1H03 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 5】

配列番号	配列	説明
462	DIQMTQSPSTLSASIGDRVITICRASESISN WLAWFQQKPGKAPKLLIYKASNLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYN SNSQTFGQGTKLDLK	クローン PA13P1H03 - 軽鎖可変領域
463	ESISNW	クローン PA13P1H03 - CDR-L1
196	KAS	クローン PA13P1H03 - CDR-L2
464	QQYNSNSQT	クローン PA13P1H03 - CDR-L3
465	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSY YWNWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSTNYPNS LKSRATISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARANLFGVALRRVLGPFDYWGQGLVTV SS	クローン PA11P1C04 - 重鎖可変領域
466	GGSISSYY	クローン PA11P1C04 - CDR-H1
200	IYSGST	クローン PA11P1C04 - CDR-H2
467	ARANLFGVALRRVLGPFDY	クローン PA11P1C04 - CDR-H3
468	DIQMTQSPSSLSASVGDRTIACRASQSIAN YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLSQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYS TPYTFGQGTKLEIK	クローン PA11P1C04 - 軽鎖可変領域
469	QSIANY	クローン PA11P1C04 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA11P1C04 - CDR-L2
470	QQSYSTPYT	クローン PA11P1C04 - CDR-L3
471	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCLAASGFSFR SYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNK YYVDSVKGRFTISRDNKNTLYVQMNSLTD EDTAVYYCARDRGVTRQFSYYYYGMDVW GQGTIVTVSS	クローン PA14P1D10 - 重鎖可変領域
472	GFSFRSYG	クローン PA14P1D10 - CDR-H1
59	ISYDGSNK	クローン PA14P1D10 - CDR-H2
473	ARDRGVTRQFSYYYYGMDV	クローン PA14P1D10 - CDR-H3
474	AIRMTQSPSSFSASTGDRVITICRASQSITSY LAWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISGLQSEDFATYYCQQYYNY PQTFGQGTVEIK	クローン PA14P1D10 - 軽鎖可変領域
475	QSITSY	クローン PA14P1D10 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA14P1D10 - CDR-L2
476	QQYYNYPQT	クローン PA14P1D10 - CDR-L3
477	EVQLLESGGQLVQPGGSLRLSCGAFGFTFG DAAMTWVRQAPGKLEWVSTISGRGDET FSADSVKGRFTISRDNFKNMLYVQMNSLRA EDTATYYCARLGHRLRGWFDWSGQGLVTV SS	クローン PA14P1C10 - 重鎖可変領域
478	GFTFGDAA	クローン PA14P1C10 - CDR-H1
479	ISGRGDET	クローン PA14P1C10 - CDR-H2
480	ARLGHRLRGWFDS	クローン PA14P1C10 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 6】

配列番号	配列	説明
481	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAG FSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYN NWPRTFGQGTKVEIK	クローン PA14P1C10 - 軽鎖可変領域
482	QSVSSN	クローン PA14P1C10 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA14P1C10 - CDR-L2
252	QQYNNWPRT	クローン PA14P1C10 - CDR-L3
483	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSD AWMTWVRQAPGKGLEWVVGRIKSKTDGGT TDYGAPVKGRFSISRDDSKNTLYLHMNSLKT EDTAVYYCTTKSPNSNWFPFYYYYYMDVW GKGTTVTVSS	クローン PA11P1C08 - 重鎖可変領域
484	GFTFSDAW	クローン PA11P1C08 - CDR-H1
485	IKSKTDGGTT	クローン PA11P1C08 - CDR-H2
486	TTKSPNSNWFPFYYYYYMDV	クローン PA11P1C08 - CDR-H3
487	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNFVSWYQQHPGKAPQLMIYDVKRPSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYC YSYAASSLYVFGTGKVTVL	クローン PA11P1C08 - 軽鎖可変領域
488	SSDVGGINF	クローン PA11P1C08 - CDR-L1
141	DVT	クローン PA11P1C08 - CDR-L2
489	YSYAASSLYV	クローン PA11P1C08 - CDR-L3
490	QLQLQESGPGGLVVKPSETLSLICTVSGGAISS TFYWAWIRQPPGRGLEWIGSMYYSGSTYY NLSLKSRIISVNTSKNQFSLTTSATATDMA VYYCVRHTLHDYSGSFPDYSYGMDVWG QGTTTVTVSS	クローン PA14P3F10 - 重鎖可変領域
491	GGAITSSIFY	クローン PA14P3F10 - CDR-H1
492	MYYSGST	クローン PA14P3F10 - CDR-H2
493	VRHTLHDYSGSFPDYSYGMDV	クローン PA14P3F10 - CDR-H3
494	EIVLTQSPATLSLFPGERGTLSCRASQSVSSH LIWYQQKPGQAPRVLFIDATNRATGIPARFS GSGSGTDFLTISNLEPEDYGVYYCQQRSN WPLTFGGGGTKVEIK	クローン PA14P3F10 - 軽鎖可変領域
495	QSVSSH	クローン PA14P3F10 - CDR-L1
265	DAT	クローン PA14P3F10 - CDR-L2
496	QQRSNWPLT	クローン PA14P3F10 - CDR-L3
497	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSVASGFTFSS YAMMWVRQAPGKGLEWISSISSSGSTYY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRVED TAVYYCAKSHCSTTSCPRAFYYYGMDVWG QGTTTVTVSS	クローン PA14P1D11 - 重鎖可変領域
113	GFTFSSYA	クローン PA14P1D11 - CDR-H1
498	ISSSGGST	クローン PA14P1D11 - CDR-H2
499	AKSHCSTTSCPRAFYYYGMDV	クローン PA14P1D11 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 27】

配列番号	配列	説明
500	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQTITT YLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLSSLQPEDSATYYCQQSYS TLGAFGGGTKVEIK	クローン PA14P1D11 - 軽鎖可変領域
501	QTITTY	クローン PA14P1D11 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA14P1D11 - CDR-L2
502	QQSYSTLGA	クローン PA14P1D11 - CDR-L3
503	QVHLQESGPGLVKPSGTLSTCTVSGGSIST YYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYGGTTNYP SLKSRVTISVDTSKNQFSLRLRSVTAADTAVY YCAREIDSRMDRWGQGLVTVSS	クローン PA14P3F02 - 重鎖可変領域
504	GGSIITY	クローン PA14P3F02 - CDR-H1
505	IYYGGTT	クローン PA14P3F02 - CDR-H2
506	AREIDSRMDR	クローン PA14P3F02 - CDR-H3
507	SYALTQPPSVSVAPGKTARITCGGDNIGSKT VHWYHQKPGQAPVLVIYDNRPSGISERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SNSDHRIFGGGTKLTVL	クローン PA14P3F02 - 軽鎖可変領域
508	NIGSKT	クローン PA14P3F02 - CDR-L1
509	YDS	クローン PA14P3F02 - CDR-L2
510	QVWDSNSDHRI	クローン PA14P3F02 - CDR-L3
511	QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCASGGTFS NNPITWVRQAPGQGLEWMGWIIPIFNNTN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLKSED TALFYCARDRAHAYCNGVCYTDDAFDVW GQGLVTVSS	クローン PA12P1G11 - 重鎖可変領域
512	GGTFSNNP	クローン PA12P1G11 - CDR-H1
513	IPIFNNT	クローン PA12P1G11 - CDR-H2
514	ARDRAHAYCNGVCYTDDAFDV	クローン PA12P1G11 - CDR-H3
515	ETVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGR YLAWYQHKGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTSSLEPEDSAVYYCQQGT DWLTFGGGTKVEIK	クローン PA12P1G11 - 軽鎖可変領域
516	QSVGRY	クローン PA12P1G11 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA12P1G11 - CDR-L2
517	QQGTDWLT	クローン PA12P1G11 - CDR-L3
518	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGITFSD NYMTWIRQAPGKLEWVSYISSGTNIFYA DSLKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARTLMTGSSLYFDYWGQGTQVTVS S	クローン PA13P1E06 - 重鎖可変領域
519	GITFSDNY	クローン PA13P1E06 - CDR-H1
520	ISSSGTNI	クローン PA13P1E06 - CDR-H2
521	ARTLMTGSSLYFDY	クローン PA13P1E06 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 8】

配列番号	配列	説明
522	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQY AYWYQQKPGQAPVLIYKDSERPSGIPERFS GSSSGTTVTLAISGVQAEDEADYYCQSADIR VTESVLFGGGTKLTVL	クローン PA13P1E06 - 軽鎖可変領域
523	ALPKQY	クローン PA13P1E06 - CDR-L1
524	KDS	クローン PA13P1E06 - CDR-L2
525	QSADIRVTESVL	クローン PA13P1E06 - CDR-L3
526	EVHLLSEGGHLVQPGGSLRLCAVSGFTFSD SAMTWVRQAPGKGLEWVSTISGRGDETFE ADSVKGRFSIFRDNNSVLYVQMNSLRAED TATYYCARYGHHKGFDSWGGTLVTVSS	クローン PA14P1C12 - 重鎖可変領域
527	GFTFSDSA	クローン PA14P1C12 - CDR-H1
479	ISGRGDET	クローン PA14P1C12 - CDR-H2
528	ARYGHHKGFDS	クローン PA14P1C12 - CDR-H3
529	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAIGIPAG FSGSGSGTEFTLTISLQSEDSAVYYCQQYN NWPRTFGQGTKVEIK	クローン PA14P1C12 - 軽鎖可変領域
482	QSVSSN	クローン PA14P1C12 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA14P1C12 - CDR-L2
252	QQYNNWPRT	クローン PA14P1C12 - CDR-L3
530	QVQLVQSGTEVKKPGASVKVSCASGYTFS SFGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNT KYAQAVQGRVTLTDTSTTTAYMELRSLRS NDTAVYFCAREGIEHLVVEGRGPGGDCWG QGTLVIVSS	クローン PA11P1D07 - 重鎖可変領域
531	GYTFSSFG	クローン PA11P1D07 - CDR-H1
532	ISAYNGNT	クローン PA11P1D07 - CDR-H2
533	AREGIEHLVVEGRGPGGDC	クローン PA11P1D07 - CDR-H3
534	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKEY TSWYQQKSGQAPVLIYEDIKRPSPGIPERFS GSSSGTMASTISGAQVDDEADYYCYSTDT SGDHKVFGGGTKLTVL	クローン PA11P1D07 - 軽鎖可変領域
535	ALPKEY	クローン PA11P1D07 - CDR-L1
536	EDI	クローン PA11P1D07 - CDR-L2
537	YSTDTSGDHKV	クローン PA11P1D07 - CDR-L3
538	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGREWVAALSVDGSST YYADSVKGRITSRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYFCTRVYPYEGRAANDYWGQGLVT VSS	クローン PA12P4D02 - 重鎖可変領域
113	GFTFSSYA	クローン PA12P4D02 - CDR-H1
539	LSYDGSST	クローン PA12P4D02 - CDR-H2
540	TRVPYEGGRAANDY	クローン PA12P4D02 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 2 9】

配列番号	配列	説明
541	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASNIESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQHYN	クローン PA12P4D02 - 軽鎖可変領域
542	TYSRSFSGGTEVAIK	クローン PA12P4D02 - CDR-L1
196	QSIGSW	クローン PA12P4D02 - CDR-L2
543	KAS	クローン PA12P4D02 - CDR-L3
544	QVQLVQSGAEVKTTPGSSVKVSTASGDSFRYAINWVRQAPGQGLEWVGKIVPVFGAASYAQKFQGRVTITADESTSTVYMELSSLRSEDTAVVYVCARGIVKLTSTMPVYWGQGLTVVS	クローン PA15P1C03 - 重鎖可変領域
545	S	クローン PA15P1C03 - CDR-H1
546	GDSFSRYA	クローン PA15P1C03 - CDR-H2
547	IVPVFGAA	クローン PA15P1C03 - CDR-H3
548	ARGIVKLTSTMPVY	クローン PA15P1C03 - 軽鎖可変領域
549	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLSHDGKTYLYWYLQKPGQSPQLLISEVSSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGIHHLTFGPGTKVDIK	クローン PA15P1C03 - CDR-L1
549	QSLHSDGKTY	クローン PA15P1C03 - CDR-L2
550	EVS	クローン PA15P1C03 - CDR-L3
551	MQGIHHLT	クローン PA15P1C03 - 重鎖可変領域
552	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCSVSGGSVSDSAYYWSWIRQPPGGGLEFIGYVYNSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLSSLTAADTAVVYVCARYCSSTSCYVRSSDVNWFDPWGQGLTVIVSS	クローン PA12P4G06 - 重鎖可変領域
553	GGSVSDSAYY	クローン PA12P4G06 - CDR-H1
554	VYNSGST	クローン PA12P4G06 - CDR-H2
555	ARYCSSTSCYVRSSDVNWFDPWGQGLTVIVSS	クローン PA12P4G06 - CDR-H3
556	EIVLTQSPGTLSSSPGESATLSCRASQSLGTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQRSHWLTFGGGTKVEIK	クローン PA12P4G06 - 軽鎖可変領域
557	QSLGTY	クローン PA12P4G06 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA12P4G06 - CDR-L2
558	HQRSHWLT	クローン PA12P4G06 - CDR-L3
559	EAQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFSNYAMTWVRQAPGKLEWVSAISSGGGTTYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKDADSALYYCAKPGRAVVVRLSYFDSWGQGLTVTVSS	クローン PA16P1B09 - 重鎖可変領域
560	GFNFSNYA	クローン PA16P1B09 - CDR-H1
561	ISSGGGTT	クローン PA16P1B09 - CDR-H2
562	AKPGRAVVVRLSYFDS	クローン PA16P1B09 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 3 0】

配列番号	配列	説明
563	QSVLTQPPSVSAAPGQKVSISCSGSGSNIAN HYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLTVVVFGGGTKLTVL	クローン PA16P1B09 - 軽鎖可変領域
564	GSNIANH	クローン PA16P1B09 - CDR-L1
110	DNN	クローン PA16P1B09 - CDR-L2
565	GTWSSLTVVV	クローン PA16P1B09 - CDR-L3
566	QITLKESGPTLVKPTETLLTCTFSGFSLTTS VAVGWVRQPPGKALEWLALIYWDDDERYT PSLKSRLLITKDTSKSQVVLMTNMDPVD ATYFCVHCEGPDILLVPAAYFFDFWGGTL VTVSS	クローン PA12P4G03 - 重鎖可変領域
567	GFSLTTSOVA	クローン PA12P4G03 - CDR-H1
568	IYWDDDE	クローン PA12P4G03 - CDR-H2
569	VHCEGPDILLVPAAYFFDF	クローン PA12P4G03 - CDR-H3
570	EIVLTQSPGTLISLSPGDRATLSCRASQSVSRR YLAWYQQSPGQAPRLLISGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAMYYCQQYGS STGTFGQGTKVEMK	クローン PA12P4G03 - 軽鎖可変領域
571	QSVSRRY	クローン PA12P4G03 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA12P4G03 - CDR-L2
572	QQYGSSTGT	クローン PA12P4G03 - CDR-L3
573	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISS SGYYWSWIRQHPGKLEWIGYINYIGGTY NPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLRLSSVSAADT AVYYCASTHSYGDYSRDYYYGVDVWGGQT TVTIS	クローン PA11P1F10 - 重鎖可変領域
574	GGSISSGYY	クローン PA11P1F10 - CDR-H1
575	INYIGGT	クローン PA11P1F10 - CDR-H2
576	ASTHSYGDYSRDYYYGVDV	クローン PA11P1F10 - CDR-H3
577	EIVLTQSPATLSLSPGDRATLSCRTSQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQCAG SPFTFGPGTKVDLK	クローン PA11P1F10 - 軽鎖可変領域
62	QSVSSSY	クローン PA11P1F10 - CDR-L1
149	AAS	クローン PA11P1F10 - CDR-L2
578	QQCAGSPFT	クローン PA11P1F10 - CDR-L3
579	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSLSAASGFTFS DYAMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGNHR YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHPGLSIAVAGPFDYWGQGT LTVSS	クローン PA12P1G02 - 重鎖可変領域
580	GFTFSDYA	クローン PA12P1G02 - CDR-H1
581	ISYDGNHR	クローン PA12P1G02 - CDR-H2
582	ARHPGLSIAVAGPFDY	クローン PA12P1G02 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 3 1】

配列番号	配列	説明
583	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCGASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLFYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISLQSEDFALYYCQQYN NWPWTFGQGTKVDIK	クローン PA12P1G02 - 軽鎖可変領域
482	QSVSSN	クローン PA12P1G02 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA12P1G02 - CDR-L2
584	QQYNNWPWT	クローン PA12P1G02 - CDR-L3
585	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFN RDGITWVRQAPGQGLEWMGWISANNDNF TDYAQKFQGRLLMTTDTSTNTAYMELRSLR SDDTAVYYCARQVITVLQYSYGMVWGQ GTTVTVSS	クローン PA16P1E12 - 重鎖可変領域
586	GYTFNRDG	クローン PA16P1E12 - CDR-H1
587	ISANNDFT	クローン PA16P1E12 - CDR-H2
588	ARQVITVLQYSYGMV	クローン PA16P1E12 - CDR-H3
589	DIQMTQFPSSLSASVGDRTVITCRASQISR YLNWYQQTPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSD TAPLTFGGGTRVEIK	クローン PA16P1E12 - 軽鎖可変領域
590	QSIERY	クローン PA16P1E12 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA16P1E12 - CDR-L2
591	QQSDTAPLT	クローン PA16P1E12 - CDR-L3
415	EAQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YYIHVVWRQAPGKGLVWVSRINSDGSSTRYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYFCARASRTVYGDSPLSNGMDVWGQG TKVTVSS	クローン PA16P1E11 - 重鎖可変領域
416	GFTFSSYY	クローン PA16P1E11 - CDR-H1
417	INSDGSST	クローン PA16P1E11 - CDR-H2
418	ARASRTVYGDSPLSNGMDV	クローン PA16P1E11 - CDR-H3
419	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKF ACWYQQKPGHSPVLVIYQDDKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW DSSTHVVFGGGTKLTVL	クローン PA16P1E11 - 軽鎖可変領域
420	KLGDKF	クローン PA16P1E11 - CDR-L1
421	QDD	クローン PA16P1E11 - CDR-L2
422	QAWDSSTHVV	クローン PA16P1E11 - CDR-L3
592	QVQLVESGGGLVTPGGSLRLSCTVSGFTLSD YYMSWIRQAPGKGLDWLSYISGSGDNKNY ADSVRGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAREFPSSGGYSPGVVWLGQGLTVV SS	クローン PA12P3E11 - 重鎖可変領域
593	GFTLSDYY	クローン PA12P3E11 - CDR-H1
594	ISGSGDNK	クローン PA12P3E11 - CDR-H2
595	AREFPSSGGYSPGVV	クローン PA12P3E11 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 3 2】

配列番号	配列	説明
596	NFVLTQPHSVSESPGKTVTISCARSSGSIAGS FVQWYQQRPGSSPTTVIYEDTRRPSGVPDR FSGSIDSSNSASLTISGLKTEADYYCQSY DSTNPWVFGGGTKLTVL	クローン PA12P3E11 - 軽鎖可変領域
597	SGSIAGSF	クローン PA12P3E11 - CDR-L1
598	EDT	クローン PA12P3E11 - CDR-L2
599	QSYDSTNPWV	クローン PA12P3E11 - CDR-L3
600	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSRTYY ADSAKGRFTISRDN SKNMLYLQMNSLRAED TAVYYCTKNDYDSSGYDFDNWGGQTLVT VSS	クローン PA14P1C06 - 重鎖可変領域
113	GFTFSSYA	クローン PA14P1C06 - CDR-H1
114	IYSGGSRT	クローン PA14P1C06 - CDR-H2
601	TKNDYDSSGYDFDN	クローン PA14P1C06 - CDR-H3
602	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYHCS SYTSSSTWVFGGGTKLTVL	クローン PA14P1C06 - 軽鎖可変領域
603	SSDVGGYNY	クローン PA14P1C06 - CDR-L1
404	DVS	クローン PA14P1C06 - CDR-L2
604	SSYTSSSTWV	クローン PA14P1C06 - CDR-L3
605	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVVYSGGSGTY YADSVKGRFTISRDDSTNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKDRDSFGELDLDSWGGQTLVS VSS	クローン PA14P1C07 - 重鎖可変領域
113	GFTFSSYA	クローン PA14P1C07 - CDR-H1
606	VYSGGSGT	クローン PA14P1C07 - CDR-H2
607	AKDRDSFGELDLDS	クローン PA14P1C07 - CDR-H3
608	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLY SSKNKNYLAWYQQRPGQPPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVY YCLQYYNIPRTFGQGKLEIK	クローン PA14P1C07 - 軽鎖可変領域
609	QSVLYSSKNKNY	クローン PA14P1C07 - CDR-L1
86	WAS	クローン PA14P1C07 - CDR-L2
610	LQYYNIPRT	クローン PA14P1C07 - CDR-L3
611	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YALSWVRQPPGKGLEWVSVIYSGGSRTYYA DAAKGRFTISRDN SKNMLYLQMNSLRAED TAVYYCTKH DYDSSGYDFDNWGGQTLVT VSS	クローン PA14P1C04 - 重鎖可変領域
113	GFTFSSYA	クローン PA14P1C04 - CDR-H1
114	IYSGGSRT	クローン PA14P1C04 - CDR-H2
612	TKHDYDSSGYDFDN	クローン PA14P1C04 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 3 3】

配列番号	配列	説明
602	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYHCS SYTSSSTWVFGGGTKLTVL	クローン PA14P1C04 - 軽鎖可変領域
603	SSDVGGYNY	クローン PA14P1C04 - CDR-L1
404	DVS	クローン PA14P1C04 - CDR-L2
604	SSYTSSTWV	クローン PA14P1C04 - CDR-L3
613	EVQLVESGGGVARPGGSLRLSCAASGFTFD DYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGS TNYADSVKGRFIIIRDNGKNSLYLQMNSLR AEDTAFYHCARRGNFYFYGMVWVGQGT VTVSS	クローン PA14P1C02 - 重鎖可変領域
614	GFTFDDYG	クローン PA14P1C02 - CDR-H1
615	INWNGGST	クローン PA14P1C02 - CDR-H2
616	ARRGNFYFYGMV	クローン PA14P1C02 - CDR-H3
617	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGN TWLAWYQQKPKGKAPPELLIFDASNLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQA QRFPLTFGGGKVEIK	クローン PA14P1C02 - 軽鎖可変領域
618	QGNSTW	クローン PA14P1C02 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA14P1C02 - CDR-L2
619	QQAQRFPLT	クローン PA14P1C02 - CDR-L3
620	QVQLVQSGSELRRPGASVKVCKTSGYAFT HFAMNWLRLQAPGQGLEWLGWINTHSGN PTYAQGFTGRIVSLDTSAGTAYLEISSLKAE DTAVYYCARERYDFDFWVGQGLVAVSS	クローン PA11P1E01 - 重鎖可変領域
621	GYAFTHFA	クローン PA11P1E01 - CDR-H1
176	INTHSGNP	クローン PA11P1E01 - CDR-H2
177	ARERYDFD	クローン PA11P1E01 - CDR-H3
622	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTNSNIGK NFLYWYQQLPGTAPKLLIFSSNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAW DDNLSGWVFGGGTKVTVL	クローン PA11P1E01 - 軽鎖可変領域
623	NSNIGKNF	クローン PA11P1E01 - CDR-L1
180	SSN	クローン PA11P1E01 - CDR-L2
624	AAWDDNLGWW	クローン PA11P1E01 - CDR-L3
625	QVQLQESGPGLVKPSSEALSLTCSVSDGSVSS GSYYWTWIRQPPGKLEWIGCIHYSGRNTY NPVSLKSRVTISIDTSKNQFSLQLSSVTAVDTA VYYCARDRGEYDFWVRVRYGMDVWVGQ TTVTVSS	クローン PA11P1E08 - 重鎖可変領域
626	DGSVSSGSYY	クローン PA11P1E08 - CDR-H1
627	IHYSGRNT	クローン PA11P1E08 - CDR-H2
628	ARDRGEYDFWVRVRYGMDV	クローン PA11P1E08 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 3 4】

配列番号	配列	説明
629	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGD YNYVSWYQQHPGKAPKLLIYDFSNRPSGVS DRFSGSKSGNTASLTISGLRAEDES DYCTSY TNTNTRLFGGGTKLTVL	クローン PA11P1E08 - 軽鎖可変領域
630	SSDVGDYNY	クローン PA11P1E08 - CDR-L1
631	DFS	クローン PA11P1E08 - CDR-L2
632	TSYNTNTRL	クローン PA11P1E08 - CDR-L3
633	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFI SYGLHWVRQAPGQRPEWMGWINAGNG NRKYSERFQARVTFTRDTSATTAYMELSSLR SEDTAVVYCARDRLTAAAHFDYWGQGTQV TVSS	クローン PA14P1C08 - 重鎖可変領域
634	GYTFISYG	クローン PA14P1C08 - CDR-H1
635	INAGNGNR	クローン PA14P1C08 - CDR-H2
636	ARDLTAAAHFDY	クローン PA14P1C08 - CDR-H3
637	EIVMTQSPATLSVSLGERATLSCRASQSVSS DLAWYQQKPGQAPRLLMYGASTRATGFPA RFTGSGSGPEFTLTISLQSEDFAVVYCCQQY NNWPFTFGGGTKVEIK	クローン PA14P1C08 - 軽鎖可変領域
638	QSVSSD	クローン PA14P1C08 - CDR-L1
30	GAS	クローン PA14P1C08 - CDR-L2
639	QQYNNWPFT	クローン PA14P1C08 - CDR-L3
640	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLTSSA VGVGWIRQPPGKALEWLALIYGGDDKRYSP SLKRRLTITKDTSKNQVLTMTDVPVDTA TYECAHRLTIPLLMVAADAFDIWGPMTMV IVSS	クローン PA14P1H12 - 重鎖可変領域
641	GFSLTSSAVG	クローン PA14P1H12 - CDR-H1
642	IYGGDDK	クローン PA14P1H12 - CDR-H2
643	AHRLTIPLLMVAADAFDI	クローン PA14P1H12 - CDR-H3
644	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSVSR WLAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCCQQYSS FHTFGQGTKLEIK	クローン PA14P1H12 - 軽鎖可変領域
645	QSVSRW	クローン PA14P1H12 - CDR-L1
646	RAS	クローン PA14P1H12 - CDR-L2
647	QQYSSFHT	クローン PA14P1H12 - CDR-L3
648	EVQLVESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFIFST YSMNWVRQAPGKGLEWVSYSSSNTIYYA DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDADT AVVYCARDGGRSGYFDDYWGQGLVTVSS	クローン PA14P1H11 - 重鎖可変領域
649	GFIFSTYS	クローン PA14P1H11 - CDR-H1
650	ISSSNTI	クローン PA14P1H11 - CDR-H2
651	ARDGGRSGYFDDY	クローン PA14P1H11 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 3 5】

配列番号	配列	説明
652	QLVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSNGHINY AIAWHQQQPDKGPYLLNLKSDGSHSKGD GIPDRFSGSSGAERYLTISGLQSEADYYC QTWGTGIQVFGGGTKLTVL	クローン PA14P1H11 - 軽鎖可変領域
653	NGHINYA	クローン PA14P1H11 - CDR-L1
654	LKSDGSH	クローン PA14P1H11 - CDR-L2
655	QTWGTGIQV	クローン PA14P1H11 - CDR-L3
656	QVQLQQWAGLLKPSETLSLTCVYGGFSF GYYWSWIRQPPGKLEWIGEINHSGSTNY NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKSSVTAADTA VYYCARGRGVWFGELFPFDYWGQGLTV SS	クローン PA14P1D02 - 重鎖可変領域
657	GGFSFGYY	クローン PA14P1D02 - CDR-H1
658	INHSGST	クローン PA14P1D02 - CDR-H2
659	ARGRGVWFGELFPFDY	クローン PA14P1D02 - CDR-H3
660	QGGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNV GNQGAAWLQQHQGHPPKLLSYRNNRPS GISERFSASRSGNTASLTITGLQPEADYYC SAWDSLSAVVFGGGTKLTVL	クローン PA14P1D02 - 軽鎖可変領域
661	SNNVGNQG	クローン PA14P1D02 - CDR-L1
662	RNN	クローン PA14P1D02 - CDR-L2
663	SAWDSLSAVV	クローン PA14P1D02 - CDR-L3
664	QVQLQQWAGLLKPSETLSLNCTVYHGSL TSYWSWIRQPPGRGLEWIGEINDSGATNY NPSLKSRIISVDTSKDQFSLKLSVTAADTA MYYCARAPLLWVGESFFYYFDSWGQGLVT VSS	クローン PA11P1F03 - 重鎖可変領域
665	HGSLSTSY	クローン PA11P1F03 - CDR-H1
666	INDSGAT	クローン PA11P1F03 - CDR-H2
667	ARAPLLWVGESFFYYFDS	クローン PA11P1F03 - CDR-H3
668	DIQMTQSPSSLSASVGDVRSITCRAGQSIDT YLNWYQHKPGKAPDLLIYTTSTLHSGVPSRF SGSGSGTDFTLTITSLQPEDFAIYQCQSYKS PYTFGQGTKEIK	クローン PA11P1F03 - 軽鎖可変領域
669	QSIDTY	クローン PA11P1F03 - CDR-L1
670	TTS	クローン PA11P1F03 - CDR-L2
671	QQSYKSPYT	クローン PA11P1F03 - CDR-L3
672	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT SYMHVWRQAPGGGLEWWMGIINPSGGTT SSAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTALYYCARDREQKVGGAPLHWGQGLTV TVSS	クローン PA11P1F02 - 重鎖可変領域
89	GYTFTSYY	クローン PA11P1F02 - CDR-H1
673	INPSGGTT	クローン PA11P1F02 - CDR-H2
674	ARDREQKVGGAPLH	クローン PA11P1F02 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 3 6】

配列番号	配列	説明
675	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSR FSGSGSGTDFSFITISLQPEDIAITYCQQYD NFALTFFGGGTTKVEIK	クローン PA11P1F02 - 軽鎖可変領域
374	QDISNY	クローン PA11P1F02 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA11P1F02 - CDR-L2
676	QQYDNFALT	クローン PA11P1F02 - CDR-L3
677	EVQLLESGGGLVQPGLVLRSLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGNIYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQIDNLRADTA LYYCAKHDYDSSGYDFDYWGHGTLVTVSS	クローン PA14P1D07 - 重鎖可変領域
113	GFTFSSYA	クローン PA14P1D07 - CDR-H1
678	IYSGGNI	クローン PA14P1D07 - CDR-H2
679	AKHDYDSSGYDFDY	クローン PA14P1D07 - CDR-H3
680	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSRDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVNNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCC SYTSSSTWVFGGGTKLTVL	クローン PA14P1D07 - 軽鎖可変領域
681	SRDVGGYNY	クローン PA14P1D07 - CDR-L1
682	DVN	クローン PA14P1D07 - CDR-L2
683	CSYTSSSTWV	クローン PA14P1D07 - CDR-L3
684	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGASISN SAWWNWVRQPPRGGLEWVGEIYPSGSTN YTPSLKSRATILLDESRNEFSKLNSTAAADT AVYYCARGRLEDCNGGVVCFYFDNWDGQIL VSVSS	クローン PA14P1D09 - 重鎖可変領域
685	GASISNSAW	クローン PA14P1D09 - CDR-H1
686	IYPSGST	クローン PA14P1D09 - CDR-H2
687	ARGRLEDCNGGVVCFYFDN	クローン PA14P1D09 - CDR-H3
688	DIEMTQSPSTLSASVGDRTITCRANYGIGA WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESQVPLR FSGSGSGTEFTLSISGLQPDFFATYYCHQYS TYPITFGQGTRLEIK	クローン PA14P1D09 - 軽鎖可変領域
689	YGIGAW	クローン PA14P1D09 - CDR-L1
196	KAS	クローン PA14P1D09 - CDR-L2
690	HQYSTYPIT	クローン PA14P1D09 - CDR-L3
691	QVQLVESGGGVVQPGRSLTSCAASGFNFK TYGMHWVRQAPGKLEWVAVIYHDGND KFYADSVKGRFTISRDNKNTLYVQMSSLRA DDTAIYYCAKGFSSGYHYGMDVWGQGTAVIVSS	クローン PA14P3H08 - 重鎖可変領域
692	GFNFKTYG	クローン PA14P3H08 - CDR-H1
693	IYHDGNDK	クローン PA14P3H08 - CDR-H2
694	AKGIFSSGYHYGMDV	クローン PA14P3H08 - CDR-H3

10

20

30

40

【表 3 - 37】

配列番号	配列	説明
695	DIQMTQSPSSLSASLGDSVTITCLASQGIKEF LSWFQQKPGQAPKLLIYDASSSHSGVPSRFS GSGSATHFTLTISSLQPDIIATYYCQYHQV PLTFGQGTRLEIK	クローン PA14P3H08 - 軽鎖可変領域
696	QGIKEF	クローン PA14P3H08 - CDR-L1
94	DAS	クローン PA14P3H08 - CDR-L2
697	QQYHQVPLT	クローン PA14P3H08 - CDR-L3
190	QVQLQQWAGLLKPSSETLSLTCVVS GG SFS THYWNWIRQSPGKGLEWIGEIN HS GNTNY NPSLTGRATISVATSKTQFSLRLNSVTAADT AVYFCARGPRLRYTAGRPLFDTWGQGLT LV T VSS	クローン PA15P1E01 - 重鎖可変領域
191	GGSFSTHY	クローン PA15P1E01 - CDR-H1
192	INHSGNT	クローン PA15P1E01 - CDR-H2
193	ARGPRLRYTAGRPLFDT	クローン PA15P1E01 - CDR-H3
194	DIQMTQSPSTLSASVGD RV TITCRASQSISA FLAWYQQKPGKAPN LVI YKASSLDSGVPSTF SGSGSGTEYTLTISSLQPD FAT YYCQYFSS PPTFGQGTKVEMK	クローン PA15P1E01 - 軽鎖可変領域
195	QSISAF	クローン PA15P1E01 - CDR-L1
196	KAS	クローン PA15P1E01 - CDR-L2
197	QQYFSSPPT	クローン PA15P1E01 - CDR-L3
698	EVRLVESGGGLIQPGGSLRLS CA SGFNVSS DYMNWVRQAPGKLEWVSVLYSSGFTYY ADSVRGRFTISRDN SKNT LYLQMN SL RAED TAVYYCARVALFGEPLVDSWGQGLT LV T V SS	クローン PA15P1E02 - 重鎖可変領域
699	GFNVSSDY	クローン PA15P1E02 - CDR-H1
700	LYSSGFT	クローン PA15P1E02 - CDR-H2
701	ARVALFGEPLVDS	クローン PA15P1E02 - CDR-H3
702	EIVMTQSPATLSVSPGERATL SC RASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGAISRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISLQSE DF AIYYCQYNN WPWTFGQGTKVEIK	クローン PA15P1E02 - 軽鎖可変領域
482	QSVSSN	クローン PA15P1E02 - CDR-L1
703	GAI	クローン PA15P1E02 - CDR-L2
584	QQYNNWPWT	クローン PA15P1E02 - CDR-L3
704	DPYSPS	PA13P1H08 の結合モチーフ配列
705	DSYGRDPYSPS	PA13P1H08 の結合モチーフ配列
706	YSPSQDPYSPS	PA13P1H08 の結合モチーフ配列
707	PDRRDPYSPS	PA13P1H08 の結合モチーフ配列
708	RQQWELQDRRCQSQLERANLRPCEQHL MQKIQRDEDSYGRDPYSPSQDPYSPSQDP DRRDPYSPSPYDRRGAGSSQH Q ERCCNELN EFENNQRMC EAL QQIMENQSDRLQGRQ QEQQFKRELRLNPQQCGLRAPQRCDLEVES GGDRDY	Ara h2 アイソフォーム Ara h2.0201(DPYSPS モチーフに下線)

10

20

30

40

【表 3 - 3 8】

配列番号	配列	説明
709	EVQLVASGGGLIHPGGSLRLSCEASGF5SR FWMYWVRQSPGEGLVWVARLSGDGTVT NYADSMEGRVTISRDNVKNLFLFLEMNSLRE GDTGIYYCARKDCPSLSCQLDYWGQGVQV TVSS	クローン 1003320101_D6 重鎖可変 領域配列
710	GFSFSRFW	クローン 1003320101_D6 CDR-H1
711	LSGDGTVT	クローン 1003320101_D6 CDR-H2
712	ARKDCPSLSCQLDY	クローン 1003320101_D6 CDR-H3
713	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIK NYVSWYQHFPGAAPKLLIFDNDKRPSGIPD RFSGSRSGTSATLDITGLQTGDEADYFCAT WDSRLSADVFGSGTTVSVL	クローン 1003320101_D6 軽鎖可変 領域配列
714	TSNIGKNY	クローン 1003320101_D6 CDR-L1
715	DND	クローン 1003320101_D6 CDR-L2
716	ATWDSRLSADV	クローン 1003320101_D6 CDR-L3
717	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFS NFAVSWVRQTPGKGLEWVSAILGSR5VYY ADSVKGRFTISRDKSKNALYLQMDSLRAED TAIYYCAKLFMPYSHDDSGDYWGQGTLV AVSS	クローン 1003320105_D6 重鎖可変領 域配列
718	GFNF5NFA	クローン 1003320105_D6 CDR-H1
719	ILGSR5VT	クローン 1003320105_D6 CDR-H2
720	AKLFFMPYSHDDSGDY	クローン 1003320105_D6 CDR-H3
721	QLVLTQSP5ASASLGASVKLTCTLSSDHR5Y AIAWHQQPGKGP5RYLMK5NRD5GSHIKG DGIPHRF5GSS5VTERYLII5SLQ5EDEADY5C Q5WDTGIQV5FGG5GTR5LTV	クローン 1003320105_D6 軽鎖可変領 域配列
722	SDHR5YA	クローン 1003320105_D6 CDR-L1
723	VNRD5GSH	クローン 1003320105_D6 CDR-L2
724	Q5WDTGIQV	クローン 1003320105_D6 CDR-L3
725	QVQLQESGLGLVKPSGTL5LTC5AV5SG5GPMN SSY5W5W5VRQ5SPGG5LEWIGQISHY5TNT KYNP5FKNRV5SISIDK5KNEF5SLRLTYVTGAD TGVY5YCVGERD5WKDPN5WFDP5WGQ5GRLV TVSS	クローン 1003320107_C5 重鎖可変領 域配列
726	GGPMN55SYW	クローン 1003320107_C5 CDR-H1
727	ISHY5TNT	クローン 1003320107_C5 CDR-H2
728	VGERD5WKDPN5WFDP	クローン 1003320107_C5 CDR-H3
729	QSVLTQPPSV5SGAPGQRVTISCTG5NSNIGA GQDVH5WYQH5FGTAPKLV5IYGNSNRPSGV PDRF5G5K5G5TSASLAI5GLQADDEADY5CQ SYDK5L5SS5L5FGG5G5TK5LTVL	クローン 1003320107_C5 軽鎖可変領 域
730	NSNIGAGQD	クローン 1003320107_C5 CDR-L1
731	GNS	クローン 1003320107_C5 CDR-L2
732	Q5YDK5L5SS5L	クローン 1003320107_C5 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 3 9】

配列番号	配列	説明
733	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLSCNVSGGSIRG HYWSWIRQSPGKRLEWLGYYQSGYTKYNP SLKSRVSI SLDTSKNKFSNLKSVTTADTAVY YCAGRVAERGGDQDFWGGQGLVTVSS	クローン 1003320107_F3 重鎖可変領域配列
734	GG SIRGHY	クローン 1003320107_F3 CDR-H1
735	IYQSGYT	クローン 1003320107_F3 CDR-H2
736	AGRVAERGGDQDF	クローン 1003320107_F3 CDR-H3
737	SYELTQSPSLVSPGQTASITCSGENLGEKH ASWYQQKSGQSPVLVIYQDTKRPAGIPERF SGSNSGSTATLTISGTQPMDEADYFCQAW DANTANVIFGGGTM LTVL	クローン 1003320107_F3 軽鎖可変領域配列
738	NLGEKH	クローン 1003320107_F3 CDR-L1
739	QDT	クローン 1003320107_F3 CDR-L2
740	QAWDANTANVI	クローン 1003320107_F3 CDR-L3
741	EVQLVESGGGLVQP GGS LKLS CAASGFTFS GSTIHVVWRQTSGKGLEWVGRIGSKATSYAT AYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKT EDTAVYFCTRRYYDTTKSVLVVSDSWGQGT LTVSS	クローン 1003320107_F8 重鎖可変領域配列
742	GFTFSGST	クローン 1003320107_F8 CDR-H1
743	IGSKATSYAT	クローン 1003320107_F8 CDR-H2
744	TRRYDDTTKSVLVVSDS	クローン 1003320107_F8 CDR-H3
745	SYELTQPPSMSVSPGQTARITCSGDVLAKQ FAYWYQQKPGQAPVLVIYKDSERPSGIPERF SGSSSGTIITLTISGVQAEDEADYQCQADSS GTSWVFGGGTKLTVL	クローン 1003320107_F8 軽鎖可変領域配列
746	VLAKQF	クローン 1003320107_F8 CDR-L1
747	KDS	クローン 1003320107_F8 CDR-L2
748	QSADSSGTSWV	クローン 1003320107_F8 CDR-L3
749	QLLLQESGPGLVKPSSETLSLSCTVSAGSITSIN YSWGWIRQPPGKGLEWIASVYFSGSIYYNP SLKSRVAISVDTSKNTFSLNLT SVTAADTAVY YCARLR LDTGRDSSGLSYREHFDYWAQGLT VTVSS	クローン PA01P2C05 重鎖可変領域配列
750	AGSITSINYS	クローン PA01P2C05 CDR-H1
751	VYFSGSI	クローン PA01P2C05 CDR-H2
752	ARLR LDTGRDSSGLSYREHFDY	クローン PA01P2C05 CDR-H3
753	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSIG MWLAWFQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPS RFGSGSGTEFTLTINSLQPDFFATYYCQQY NSYLFTFGPGTKVDIK	クローン PA01P2C05 軽鎖可変領域配列
754	QSIGMW	クローン PA01P2C05 CDR-L1
196	KAS	クローン PA01P2C05 CDR-L2
755	QQYNSYLFT	クローン PA01P2C05 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 0】

配列番号	配列	説明
756	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTS SWIGWVRQMPGKGLEWMGIHPGDSDR YSPSFQGGVTISADKSLTFLQWSSLKTS TAIYYCARHGSTMLWGDAFDI TVSS	クローン PA01P2B03 重鎖可変領域配列
757	GYNFTSSW	クローン PA01P2B03 CDR-H1
758	IHPGDSDT	クローン PA01P2B03 CDR-H2
759	ARHGSTMLWGDAFDI	クローン PA01P2B03 CDR-H3
760	SYELTQPPSVSLSPGQTARITCSGDALPKHY AYWYQKPGQAPVLYIKDTERPSGIPERF SGSSSGTTVLTISGVQAEDADYQCSSDS TGEVFGGGTKLTVL	クローン PA01P2B03 軽鎖可変領域配列
761	ALPKHY	クローン PA01P2B03 CDR-L1
762	KDT	クローン PA01P2B03 CDR-L2
763	QSSDSTGEV	クローン PA01P2B03 CDR-L3
764	QVQLVQSGAEVKKPGASVMSLCKASGYIFT NSDINWVRQAPGQGPWGMNPKSG NTGYEQKFQGRVTMTNTSISTAYMELSRL RSEDTAVYYCARSTGAVAGNFDYWGQGP TVSS	クローン PA01P2A12 重鎖可変領域配列
765	GYIFTNSD	クローン PA01P2A12 CDR-H1
766	MNPKSGNT	クローン PA01P2A12 CDR-H2
767	ARSTGAVAGNFDY	クローン PA01P2A12 CDR-H3
768	EIVMTQSPATLSVSLGDRATLSCRASQSISR NLAWYQKPGQAPRLLIYGASIRITDIPARF SGSGSGTEFTLTISLQSEDFAIYFCQQYNN WRTFGQGRVELK	クローン PA01P2A12 軽鎖可変領域配列
769	QSISRN	クローン PA01P2A12 CDR-L1
30	GAS	クローン PA01P2A12 CDR-L2
770	QQYNNWRT	クローン PA01P2A12 CDR-L3
771	HVQLQESGPGLVKSSSETLSLTCNVSSDSFSD HYWSWVRQPAGKGLQWLGRINYNTGTTY NPSLNRRTMSVDTSKNQFSLRLTSVTAADT AVYYCAARHYHYDKTIWGQGLTVTVSS	クローン PA01P2C12 重鎖可変領域配列
772	SDSFSDHY	クローン PA01P2C12 CDR-H1
773	IYNTGTT	クローン PA01P2C12 CDR-H2
774	AARHYHYDKTI	クローン PA01P2C12 CDR-H3
775	NFMLTQPHSVSESPGKVTISCTRSSGSIAS NYVQWYQRPSPPTTVIYEDNQRPSGVP DRFSGSIDSSNSASLTISGLKPEDEADFYCQ SYDSDDREVFSGGTRTLTVL	クローン PA01P2C12 軽鎖可変領域配列
776	SGSIASNY	クローン PA01P2C12 CDR-L1
389	EDN	クローン PA01P2C12 CDR-L2
777	QSYDSDDREV	クローン PA01P2C12 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 1】

配列番号	配列	説明
778	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNT TYAQNHFARVTMTTDTSTSTAYMELRSLRS DDTAVYFCARTSARTITIFGVLPAGLNLDY WGQGLVTVSS	クローン PA01P2E10 重鎖可変領域配列
779	GYFTTYG	クローン PA01P2E10 CDR-H1
532	ISAYNGNT	クローン PA01P2E10 CDR-H2
780	ARTSARTITIFGVLPAGLNLDY	クローン PA01P2E10 CDR-H3
781	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGR YNYVSWYQQHPGKAPKFMIVDSNRPSGV SNRFSASKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTSTSTLVFGGGTKLTVL	クローン PA01P2E10 軽鎖可変領域配列
782	GSDVGRYNY	クローン PA01P2E10 CDR-L1
404	DVS	クローン PA01P2E10 CDR-L2
783	SSYTSTSTLV	クローン PA01P2E10 CDR-L3
784	QVDLVESGGGYVKSGGSLRLSCAASGFRFS DYMSWVRQAPGKLEWLSHISDSSDTN YADSVKGRFSISRDNAKNSVFLQMNTLRAE DTAVYYCARNALTNAYDMSGFRNWGQGIL VTVSS	クローン PA01P2C09 重鎖可変領域配列
785	GFRFSDYY	クローン PA01P2C09 CDR-H1
786	ISSDSSDT	クローン PA01P2C09 CDR-H2
787	ARNALTNAYDMSGFRN	クローン PA01P2C09 CDR-H3
788	NFMLTQPHSVSESPGKTIVLSCTRSSGSIAT NYVRWYQQRPGSAPTTVIYEDSRPSSVDP RFSGSDSSNSASLTISGLRTEDEADYYCQS FDTSSRKVVFGGGTKLTVL	クローン PA01P2C09 軽鎖可変領域配列
789	SGSIATNY	クローン PA01P2C09 CDR-L1
790	EDS	クローン PA01P2C09 CDR-L2
791	QSFDTSSRKVV	クローン PA01P2C09 CDR-L3
792	QVTLRESGPALVEVTQVTTLTCNFSGFLHT RGMVYNWIRQPPGKALEWLAVINWDDDK YYTPSLKNRLTISKDTSKNQVLTMTNMDP VDTATYYCARTDYGGYGPEGFYWGQGL VTVSS	クローン PA01P1D06 重鎖可変領域配列
793	GFLHTRGMY	クローン PA01P1D06 CDR-H1
794	INWDDDK	クローン PA01P1D06 CDR-H2
795	ARTDYGGYGPEGFY	クローン PA01P1D06 CDR-H3
796	EIVMTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVRS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAPGVPA RFTGSESGREFTLTISSLQSEDFAVYYCQQY NNWPPYTFGQGTKLEIK	クローン PA01P1D06 軽鎖可変領域配列
797	QSVRSN	クローン PA01P1D06 CDR-L1
30	GAS	クローン PA01P1D06 CDR-L2
798	QQYNNWPPYT	クローン PA01P1D06 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 2】

配列番号	配列	説明
799	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFDLN AYGMHWVRQAPGKGLDWVAATSRGGTK KYYADSVKGRFTISRDVSKNTLYLQMGLRT GDTAIYYCGVMEDVFDIWGQGTMTVTS P	クローン PA01P2E08 重鎖可変領域配 列
800	GFDLNAYG	クローン PA01P2E08 CDR-H1
801	TSRGGTKK	クローン PA01P2E08 CDR-H2
802	GVMEDVFDI	クローン PA01P2E08 CDR-H3
803	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCENNSNIGN RNVSWYQQLPGKAPKLFYDNNERPSPGIPA RFSGSKSGTSATLVITGLQTGDEADYYCGT WDRSLSVWVFGGGTKLTVL	クローン PA01P2E08 軽鎖可変領域配 列
804	NSNIGNRN	クローン PA01P2E08 CDR-L1
110	DNN	クローン PA01P2E08 CDR-L2
805	GTWDRSLSVWV	クローン PA01P2E08 CDR-L3
806	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSMR SGDYYSWIRQPPGKLEWIGYIYFTGSSY YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAAD TAVYFCARGVDVDTFFDCWGHGTLTVSS	クローン PA01P2A05 重鎖可変領域配 列
807	GGSMRSGDY	クローン PA01P2A05 CDR-H1
808	IYFTGSS	クローン PA01P2A05 CDR-H2
809	ARGVDVDTFFDC	クローン PA01P2A05 CDR-H3
810	SYVLTQPPSVSLAPGKTARITCGGNNIGNKS VHWYQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYHCQVW DSSTDHRVFGEGTKLTVL	クローン PA01P2A05 軽鎖可変領域配 列
811	NIGNKS	クローン PA01P2A05 CDR-L1
509	YDS	クローン PA01P2A05 CDR-L2
812	QVWDSSTDHRV	クローン PA01P2A05 CDR-L3
813	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTVIGTSFS NYYWSWIRQPPGKGLQWIGEITHSDSANY NPSLKSRIIISIDSSKNQLSLNLSVTAADTA VYYCARGSKDYDRSTFSWFDPWGGQTLV TVSS	クローン PA01P2B04 重鎖可変領域配 列
814	GTSFSNYY	クローン PA01P2B04 CDR-H1
815	ITHSDSA	クローン PA01P2B04 CDR-H2
816	ARGSKDYDRSTFSWFDP	クローン PA01P2B04 CDR-H3
817	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQNISN KLAWYQQKPGQAPRLIYDASTRATGVPAR FSCSVSGTAFTLTINRLQSEDFAVYYCQQYY YWPPPYTFGHGKLEIK	クローン PA01P2B04 軽鎖可変領域配 列
818	QNISNK	クローン PA01P2B04 CDR-L1
94	DAS	クローン PA01P2B04 CDR-L2
819	QYYYYWPPPYT	クローン PA01P2B04 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 3】

配列番号	配列	説明
820	QVQLVESGGGFVKPGGSLRLSCAVSGFTFS DYMSWVRQAPGKLEWLSHISDGSNTN YADSVKGRFSISRDNKNSVFLQMNTLRVE DTAVYYCARNALTNAYDMSGFRNWGQGT LVTVSS	クローン PA01P2E05 重鎖可変領域配 列
821	GFTFSDYY	クローン PA01P2E05 CDR-H1
822	ISSDGSNT	クローン PA01P2E05 CDR-H2
787	ARNALTNAYDMSGFRN	クローン PA01P2E05 CDR-H3
823	NFMLTQPHSVSESPGKTVLSCTRSSGSIAS NYVRWYQQRPGSAPTTVIYEDSRRPSSVDP RFSGSDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQS FDSSSRKVVFGGGTKLTVL	クローン PA01P2E05 軽鎖可変領域配 列
776	SGSIASNY	クローン PA01P2E05 CDR-L1
790	EDS	クローン PA01P2E05 CDR-L2
824	QSFDSRRKVV	クローン PA01P2E05 CDR-L3
825	QVQLLQSGPEVKQPGASVQVSCQTSQYFTF GYIHWVRQAPGQGLEWVGVINPNRGHT NYGPAFQGRLLTADTSSSTAYLELRLRSD DTAVYYCARDRLTGGRDAFEIWGQGTMLI VSS	クローン PA01P2D04 重鎖可変領域配 列
121	GYFTGY	クローン PA01P2D04 CDR-H1
826	INPNRGHT	クローン PA01P2D04 CDR-H2
827	ARDRLTGGRDAFEI	クローン PA01P2D04 CDR-H3
828	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYL NWKYQKPKGKAPKLLISVASSLQDGVPPRF GSRSGTEFTLTISLQPEDFAIYYCQSYSL WTFGQGTKVEIK	クローン PA01P2D04 軽鎖可変領域配 列
829	QSISSY	クローン PA01P2D04 CDR-L1
830	VAS	クローン PA01P2D04 CDR-L2
831	QSYSLSWT	クローン PA01P2D04 CDR-L3
832	QVQLVQSGAEVKQPGASVQVACQTSQYIF TAYYIHWLRQAPGQGLEWVGVINPNRGH TNYAPGFQGRLLTADTSSSTAYLALRLAS DDTAVYYCARDRLTGGRDAFEIWGQGTML IVSS	クローン PA01P2B12 重鎖可変領域配 列
833	GYIFTAYY	クローン PA01P2B12 CDR-H1
826	INPNRGHT	クローン PA01P2B12 CDR-H2
827	ARDRLTGGRDAFEI	クローン PA01P2B12 CDR-H3
834	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSVSSY LNWKYQKPGKAPKLLISAASSLQDGVPPRF SGSRSGTEFTLTISLQPEDFAIYYCQSYSL WWTFGQGTKVEIK	クローン PA01P2B12 軽鎖可変領域配 列
835	QSVSSY	クローン PA01P2B12 CDR-L1
149	AAS	クローン PA01P2B12 CDR-L2
836	QSYSLWWT	クローン PA01P2B12 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 4】

配列番号	配列	説明
837	QLLQESGSGLVKPSQTLTLTCDVSGDSMN DDVYTWVWIRQPPGRGLEWIGYISHTGNT FYNSLQSRVTMSVDTSKNQFSLKLSVTIA DTAVYYCARLTLFSAFSSFNWFDPWGQG ILVTVSS	クローン PA01P2D11 重鎖可変領域配 列
838	GDSMNDDVYT	クローン PA01P2D11 CDR-H1
839	ISHTGNT	クローン PA01P2D11 CDR-H2
840	ARLTLFSAFSSFNWFD	クローン PA01P2D11 CDR-H3
841	QSVLTQPPSVSGAPGQTITISCTGTPSNFGA DYDVHWYQQRPGTAPKLLIFADKHRPSGV PDRFSGSRGTSASLAISGLQAEDADYYCQ SYDSGVVGLWVFGGGTKVTVL	クローン PA01P2D11 軽鎖可変領域配 列
842	PSNFGADYD	クローン PA01P2D11 CDR-L1
843	ADK	クローン PA01P2D11 CDR-L2
844	QSYDSGVVGLWV	クローン PA01P2D11 CDR-L3
845	QVQLQQWAGAGLLKPSSETLSLTCGVHGGSL NNYYWSWIRQPPGKGLEWIGEVYHSGSIN YNPSLKSRTMSVDTSKNQFSFNLSSVTAA DTAVYYCARGAYDSRGFWTLDAFNTWGQ GTMVIVSS	クローン PA01P2B10 重鎖可変領域配 列
846	GGSLNNYY	クローン PA01P2B10 CDR-H1
847	VYHSGSI	クローン PA01P2B10 CDR-H2
848	ARGAYDSRGFWTLDAFNT	クローン PA01P2B10 CDR-H3
849	DIQMTQSPSALSASLGDRVTITCRASESINS WLAWYQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYCHQYN RYSYTFGQGTKLDIK	クローン PA01P2B10 軽鎖可変領域配 列
850	ESINSW	クローン PA01P2B10 CDR-L1
196	KAS	クローン PA01P2B10 CDR-L2
851	HQYNRYST	クローン PA01P2B10 CDR-L3
852	EVLLLESGGGLVHPGGTLRLSCAASGFTFRN SAMTWVRQAPGKGLEWVSSIGGSGAKSY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLEMNTLRVDD TAIYYCAKDQLNCYDLWSGDYCWFDTWG QGTLVTVSS	クローン PA01P2D10 重鎖可変領域配 列
853	GFTFRNSA	クローン PA01P2D10 CDR-H1
854	IGGSGAKS	クローン PA01P2D10 CDR-H2
855	AKDQLNCYDLWSGDYCWFD	クローン PA01P2D10 CDR-H3
856	QSVLIQPPSASGTPGQRVTISCSGNSNIGS NYVCWYQHLPGGAPKLLIYRNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEADYYCAA WDDSLSGSWVFGGGTKLTVL	クローン PA01P2D10 軽鎖可変領域配 列
857	NSNIGSNY	クローン PA01P2D10 CDR-L1
662	RNN	クローン PA01P2D10 CDR-L2
858	AAWDDSLSGSWV	クローン PA01P2D10 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 5】

配列番号	配列	説明
859	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLKFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVSGSSGSTFY AVSVEGRFISRDNSNNMLYMDMHSLRVE DTAKYYCAKVVGWYYDRNGNRRPKGFRAF DVWGGQTMVIVSS	クローン PA01P2D09 重鎖可変領域配列
860	GLKFSSYA	クローン PA01P2D09 CDR-H1
861	VSGSSGST	クローン PA01P2D09 CDR-H2
862	AKVVGWYYDRNGNRRPKGFRAFDV	クローン PA01P2D09 CDR-H3
863	QSVLTQPPSASGTPGQRITACSGTTSNIGG NSVNWYQQFPGAAPRLLIFDYDQRPSGVP ARFSGSSSSGSSGLAISGLQSEDEADYYCSS WDDNLNGWVFGGGTKLTVL	クローン PA01P2D09 軽鎖可変領域配列
864	TSNIGGNS	クローン PA01P2D09 CDR-L1
865	DYD	クローン PA01P2D09 CDR-L2
866	SSWDDNLNGWV	クローン PA01P2D09 CDR-L3
867	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSG HAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGGSTY YADSVKGRFTISRDNSSKKTVDLQMNNLRAE DTAIYYCAKDLHFDTSGYYYSMIFDYWGQG TLVPVSS	クローン PA01P2B05 重鎖可変領域配列
868	GFTFSGHA	クローン PA01P2B05 CDR-H1
378	ISGSGGST	クローン PA01P2B05 CDR-H2
869	AKDLHFDTSGYYYSMIFDY	クローン PA01P2B05 CDR-H3
870	QSALAQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDISDY NYVSWYQQHPGKAPKLILYDVNNRPSGVSS RFSGSKSGDTASLTISGLQPEDEADYYCSSYT STKIFGGGTKVTVL	クローン PA01P2B05 軽鎖可変領域配列
871	SSDISDYN	クローン PA01P2B05 CDR-L1
682	DVN	クローン PA01P2B05 CDR-L2
872	SSYTSTKI	クローン PA01P2B05 CDR-L3
873	EVQLLESGGGLLQLGGSLRLSCAASGFTFSS YVMSWVRQAPGKGLEWVSLITGSGGNTYY ADSVKGRFTISRDNSSKNTLFLQMNSLRVED TAIYYCVKTFDYDSSGYFHDFAHIWGQGT MVTVSS	クローン PA01P4C11 重鎖可変領域配列
874	GFTFSSYV	クローン PA01P4C11 CDR-H1
875	ITGSGGNT	クローン PA01P4C11 CDR-H2
876	VKTDFYDSSGYFHDFAHI	クローン PA01P4C11 CDR-H3
877	QTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCASSTGVS GYYPNWFQKPGQAPRTLIYGTSNKHSWT PARFSGSLLGGKAALTLSDVQPEDEAEYYCL L YYGGAYVFGTGTKTVL	クローン PA01P4C11 軽鎖可変領域配列
878	TGSVTSGY	クローン PA01P4C11 CDR-L1
22	GTS	クローン PA01P4C11 CDR-L2
879	LLYYGGAYV	クローン PA01P4C11 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 6】

配列番号	配列	説明
880	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFI RYDIHWVRQATGQGLEWMGWMNPNG KSGFAQKFEGRVTLTRNTSVTSTYMQLSLG LEDTAVYYCVRAGYSYGWGFDYWGGSLV TVSS	クローン PA01P3E08 重鎖可変領域配列
881	GYTFIRYD	クローン PA01P3E08 CDR-H1
882	MNPNGKS	クローン PA01P3E08 CDR-H2
883	VRAGYSYGWGFDY	クローン PA01P3E08 CDR-H3
884	NFTLTQPHSVSGSPGKVTISCTRSSGGIASS HVQWYQQRPAAPTLLIFEDDQRSSGVPD RFSGSIDTSSNSAYLTISGLEAEDEADYYCQS YDNSMWWVFGGGSKVTVL	クローン PA01P3E08 軽鎖可変領域配列
885	SGGIASSH	クローン PA01P3E08 CDR-L1
886	EDD	クローン PA01P3E08 CDR-L2
887	QSYDNSMWW	クローン PA01P3E08 CDR-L3
888	HVQLVQSGADVKKPGSSVKVSKFSGGTFN NDSINWVRQAPGQGLEWMGVIMPFEGAT RFAPKFQGRVTLTADKFTSTGYMELGSLKS DDTAVYYCARDKPPDDKWADYGMDVWG QGTTVTVSS	クローン PA01P2E06 重鎖可変領域配列
889	GGTFNDS	クローン PA01P2E06 CDR-H1
890	IMPFEGAT	クローン PA01P2E06 CDR-H2
891	ARDKPPDDKWADYGMDV	クローン PA01P2E06 CDR-H3
892	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQY VYWYQKTKGQAPVLVIYKDTERP SGIPERFS GSTSGTTVTLTISGVQADDEADYFCQSADR NANYRVFGGGTKLTVL	クローン PA01P2E06 軽鎖可変領域配列
523	ALPKQY	クローン PA01P2E06 CDR-L1
762	KDT	クローン PA01P2E06 CDR-L2
893	QSADRNANYRV	クローン PA01P2E06 CDR-L3
894	QLLQESGSLVKPSQTLSTCAVSGGSITS GTYSWTWIRQSPEKLEWIGIYYTGSTYY NPSLGRRTVISGDTSNNEFSLNLSVTAADT AVYYCARGIHRGGVLDVFWGQGILVTSS	クローン PA01P2E07 重鎖可変領域配列
895	GGSITSGTYS	クローン PA01P2E07 CDR-H1
896	IYYTGST	クローン PA01P2E07 CDR-H2
897	ARGIHRGGVLDV	クローン PA01P2E07 CDR-H3
898	EIVLTQSPATLPLSPGERATLSCRASQSLDKY LAWYQKPKGQAPRLLIYDTSKRATGIPARFS GSGSGTDFLTISLEPEDFAVYFCQQRNN WPPYTFGQGTKVEMK	クローン PA01P2E07 軽鎖可変領域配列
899	QSLDKY	クローン PA01P2E07 CDR-L1
900	DTS	クローン PA01P2E07 CDR-L2
901	QQRNNWPPYT	クローン PA01P2E07 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 7】

配列番号	配列	説明
902	QVLLVQSGSEVKNPASIRVSCKTSGYMFT NNGIAWVREVPTQGLEWMGWISTYSGAT HYAPNLHGRITMTADTSASTAYMELRSLQS GDTGVYYCARLWFGKLGDFWGGTQVT VSS	クローン PA01P2G07 重鎖可変領域配列
903	GYMFTNNG	クローン PA01P2G07 CDR-H1
904	ISTYSGAT	クローン PA01P2G07 CDR-H2
905	ARLWFGKLGDF	クローン PA01P2G07 CDR-H3
906	QSVLTQPPSASGTPGQRVIISCSGSTSNIGTK TVNWWYQHLPGTAPKLLIYNNNRPSGVDP RFSGSKSGTSASLTISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNLRGLFGPGTKVTVL	クローン PA01P2G07 軽鎖可変領域配列
907	TSNIGTKT	クローン PA01P2G07 CDR-L1
908	NNN	クローン PA01P2G07 CDR-L2
909	AAWDDSLNLRGL	クローン PA01P2G07 CDR-L3
910	QVEVVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGKFN VYGIHWVRQAPGKLEWVAVVWYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNKNNTTYLQMDSLRV DDTAVYYCARELQYSNYDYFYAMDVWGQ GTTVTVSS	クローン PA01P2B09 重鎖可変領域配列
911	GFKFNVYG	クローン PA01P2B09 CDR-H1
912	VWYDGSNK	クローン PA01P2B09 CDR-H2
913	ARELQYSNYDYFYAMDV	クローン PA01P2B09 CDR-H3
914	DIQMTQSPSLSASVGDRTITCRASQDID NYLVWFQKQKGRAPKSLIYAASSLQSGVPS KFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQY NSFPYTFGQGTKLEIK	クローン PA01P2B09 軽鎖可変領域配列
915	QDIDNY	クローン PA01P2B09 CDR-L1
149	AAS	クローン PA01P2B09 CDR-L2
916	QQYNSFPYT	クローン PA01P2B09 CDR-L3
917	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVSGGSISS HYWSWIRQPPGRGLEWIAIYISYSGRTKYNP SLKSRVTISEDTSKNQFSLKLSVTPADTAVY YCARIYGDYGPFFIDYWGQGLVTVSS	クローン PA01P2C04 重鎖可変領域配列
918	GGSISSHY	クローン PA01P2C04 CDR-H1
919	ISYSGRT	クローン PA01P2C04 CDR-H2
920	ARIYGDYGPFFIDY	クローン PA01P2C04 CDR-H3
921	DIQMTQSPSLSASVGDRTITCRASQTIST YLNWYQKQKPGTAPMLLIYGAYSLHSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSSS LPLTFGGGKVEIK	クローン PA01P2C04 軽鎖可変領域配列
922	QTISTY	クローン PA01P2C04 CDR-L1
923	GAY	クローン PA01P2C04 CDR-L2
924	QQSSSLPLT	クローン PA01P2C04 CDR-L3

10

20

30

40

【表 3 - 4 8】

配列番号	配列	説明
925	QEQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISS GDHYWSWLRQTPGKGLEWIGYIYYRGNTN YNPSLESRITMSVDTSKNQFSLKLSVTAAD TGVYYCARDRRLLFWFGQGPETFDIWGPG TMVTVSS	クローン PA01P2H08 重鎖可変領域配列
926	GGSISSGDHY	クローン PA01P2H08 CDR-H1
927	IYYRGNT	クローン PA01P2H08 CDR-H2
928	ARDRRLLFWFGQGPETFDI	クローン PA01P2H08 CDR-H3
929	DIQMTQSPSILSASVGDRTITCRASQINIH WLAWYQKPKGKAPKLLIYMASSLENGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQY NSYSGTFGHGKVDIK	クローン PA01P2H08 軽鎖可変領域配列
930	QNINHW	クローン PA01P2H08 CDR-L1
931	MAS	クローン PA01P2H08 CDR-L2
932	QQYNSYSGT	クローン PA01P2H08 CDR-L3
933	TACTGTGCGAAAAGTTCTTGACTACAGTGA ATTTCACTACTATTACGGTTTGACGTCTG GGGCCAAGGGACCGGTCGCCGTCTCCT CAG	☒ 13A の PA12P3F10
934	TACTGTGCGAAAAGTTCTTGACTACAAATGA GTACTCTCTACTTCGGTATGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CAG	☒ 13A の PA12P3D08
935	TACTGTGCGAAAAGTTCTTGACTACAGTGA ATACTCTCTACTTCGGTATGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCCTTGCTCCT CAG	☒ 13A の PA12P1C07
936	TACTGTGCGAAGGTCCTTGACTACAGTAG GTACTCCTATTATTACGGGATGGACGTCT GGGGCCAGGGGACCACGGTCATCGTCTC CTCAG	☒ 13A の PA13P1H08
937	TACTGTGCTAAGGTCCTTGACTACAGTGC ATTCTCCTATTATTATGGGATGGACGTCTG GGGCCAGGGGACCACGGTCATCGTCTCCT CAG	☒ 13A の PA13P1E10
938	TATTGTGCGAAAGTCCTTGACTACAGTATT TTCTATTACTATTTGGCCTGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AG	☒ 13A の PA13P3G09
939	TACTGTGCGAAAAGA	☒ 13A の IGHV30-30*18
940	TYCT	☒ 13A の非鋳型(推測)
941	TGACTACAGTAACTAC	☒ 13A の IGHV4-11*01
942	ATTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCT GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCAG	☒ 13A の IGHJ6*02
943	YCAK	☒ 13A の翻訳: V
944	VLDYSNY	☒ 13A の翻訳: 非鋳型 + D
945	NYYYYYGMVDVWGQGTTVTVSS	☒ 13A の翻訳: J

10

20

30

40

【表 3 - 4 9】

配列番号	配列	説明
946	YCAKVLVDYSNYYYYYGMVDVWGQGTTVVS S	☒ 13A の推測ナイーブ再構成
947	YCAKVLVDYSEFHYYGLDVWGQGTAVAVSS	☒ 13A の翻訳: PA12P3F10
948	YCAKVLVDYNEYSLYFGMDVWGQGTTVVS S	☒ 13A の翻訳: PA12P3D08
949	YCAKVLVDYSEYSLYFGMDVWGQGTTVLVSS	☒ 13A の翻訳: PA12P1C07
950	YCAKVLVDYSRYSYYGMDVWGQGTTVIVSS	☒ 13A の翻訳: PA13P1H08
951	YCAKVLVDYSAFSYYGMDVWGQGTTVIVSS	☒ 13A の翻訳: PA13P1E10
952	YCAKVLVDYSIFYYFGLDVWGQGTTVTVSS	☒ 13A の翻訳: PA13P3G09
953	GCAGTGTATTACTGTCAGCATTACAGTAA TTCACCCCGTACACTTTTGGCCCGGGGA CCAAGTTGGAGATCAAAC	☒ 13C の PA12P3F10
954	GCAGTGTATTCTGTGCACTACTATAGTGA CTCACCTCCGTACACTTTTGGCCCGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAAC	☒ 13C の PA12P3D08
955	GCAGTGTATTCCTGTCAACTATAGTGA CTCACCTCCTTACACTTTTGGCCAGGGGAC CAAAGTGGAGATCAAAC	☒ 13C の PA12P1C07
956	GCAGTTTATTACTGTCAGCACTATGGTAG GTCACCTCCGTACACTTTTGGCCCGGGGA CCAAGCTGGACATCAAAC	☒ 13C の PA13P1H08
957	GCAGTATATTACTGTCAACTATGGTAG GTCACCTCCATACACTTTTGGCCAGGGGA CCAAGTGGAGATCAAAC	☒ 13C の PA13P1E10
958	GCAGTGTACTACTGTCAGCACTATGGAGA CTCACCTCCGTACACCTTTGGCCAGGGGA CGAAAGTGGAGATGAAAC	☒ 13C の PA13P3G09
959	GCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAG CTCACCTCC	☒ 13C の IGKV3-20*01
960	TGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG GAGATCAAAC	☒ 13C の IGKJ2*01
961	AVYYCQYQGSSP	☒ 13C の翻訳: V
962	PYTFGQGTKLEIK	☒ 13C の翻訳: J
963	AVYYCQYQGSSPPYTFGQGTKLEIK	☒ 13C の推測ナイーブ再構成
964	AVYYCQHYSNSPPYTFGPGTKLEIK	☒ 13C の翻訳: PA12P3F10
965	AVYFCQYYSDSPPYTFGPGTKLEIK	☒ 13C の翻訳: PA12P3D08
966	AVYSCQHYSDSPPYTFGQGTKLEIK	☒ 13C の翻訳: PA12P1C07
967	AVYYCQHYGRSPPYTFGPGTKLDIK	☒ 13C の翻訳: PA13P1H08
968	AVYYCQHYGRSPPYTFGQGTKVEIK	☒ 13C の翻訳: PA13P1E10
969	AVYYCQHYGDSPPYTFGQGTKVEMK	☒ 13C の翻訳: PA13P3G09
970	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF SGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPGFTFGPGTKVDIK	☒ 13E の取換え
971	AKVMDYDIFKNYFGLDV	☒ 16
972	AKVMDYDVFKNYYGLDV	☒ 16
973	AKTLDYSQMYYYGLDV	☒ 16

10

20

30

40

【表 3 - 5 0】

配列番号	配列	説明
974	QHYGRSPPYT	☒ 12G
975	QHYGSSPPFT	☒ 12G
976	QHYGSLPPFT	☒ 12G
977	AAWDDTLVGV	☒ 12G
978	AAWDDLTVGV	☒ 12G
979	QSTDSSGDYVV	☒ 12G
980	QSTDSSLRDVV	☒ 12G
981	TSYAGRNIQV	☒ 12G
982	SSYAGSNIIV	☒ 12G
983	QSYDGSSPVI	☒ 12G
984	QSYDTNIVV	☒ 12G
985	QSYDSANVV	☒ 12G
986	QSYDADNAV	☒ 12G
987	SSYTRETALGGV	☒ 12G
988	QQYYTTPRT	☒ 12G
989	QQYYTTPYT	☒ 12G
990	QQYLTPYT	☒ 12G
991	QQYDEWPPFT	☒ 12G
992	QQYNHWPPYT	☒ 12G
993	GSYKSGSTWV	☒ 12G
994	SSYRSGSTWV	☒ 12G
995	SSYTSGRWV	☒ 12G
996	SSYTTGRWV	☒ 12G
997	ASRYCTDSGCYLGSDY	☒ 12G
998	ASRYCTDDGCYLGSDY	☒ 12G
999	TRDHGYY	☒ 12G
1000	ARDHGYY	☒ 12G
1001	ARDPAAGTWWFDP	☒ 12G
1002	ARPSAHYYDRGGYNDAFDM	☒ 12G
1003	TTGYRTTTYHGDDAFDI	☒ 12G
1004	TTGYRTSTSYHGDDAFDI	☒ 12G
1005	ARGPPAVQGYFYMYV	☒ 12G
1006	ARGPPGVHGYFYTDV	☒ 12G
1007	ARDVVRPGSGPRLGFDP	☒ 12G
1008	ARDVVRPGRGPRLGFDY	☒ 12G
1009	AKEGGSSTSWYSYHEYEMDV	☒ 12G
1010	AHKAAPGSRDRWFDS	☒ 12G
1011	AGGYNNSSFYFDS	☒ 12G
1012	AVGYNNSWFYFDY	☒ 12G
1013	ARLGHRLGWFDY	☒ 12G
1014	VLSQYEFGSSWFYFYRMDV	☒ 12G
1015	VLSKYEFGSSWFYFYRMDV	☒ 12G
1016	VLSKYEFHSSWFYFYRMDV	☒ 12G

10

20

30

40

【 0 4 1 7 】

上述の発明は、理解を明確にするために例証および例としてある程度詳細に記載されたが、当業者は、ある特定の変更および修正が添付の特許請求の範囲内において実施され得るということを理解するだろう。加えて、本明細書において提供された各参考文献は、それぞれが個々に参照によって組み込まれる場合と同じ程度に、その全体が参照によって組

50

み込まれる。

【 図 1 】

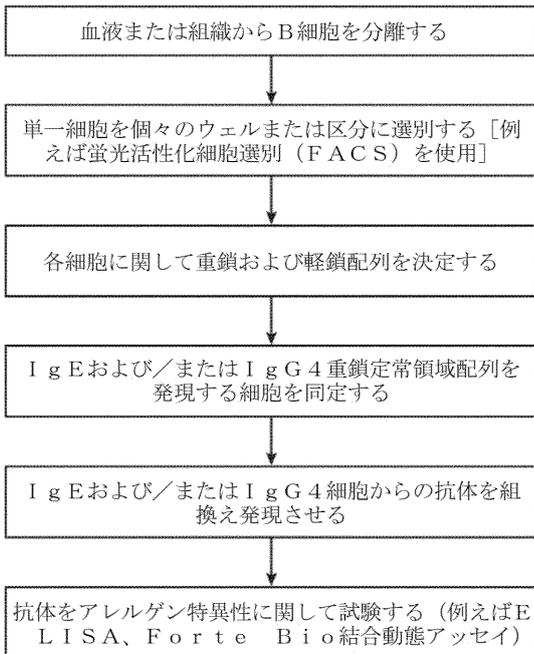


FIG. 1

【 図 2 - 1 】

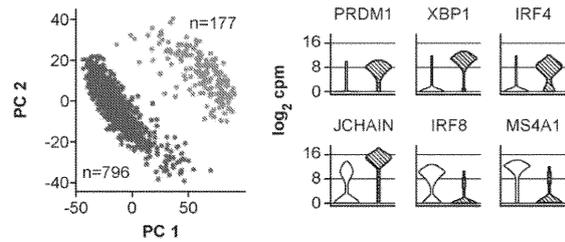


FIG. 2A

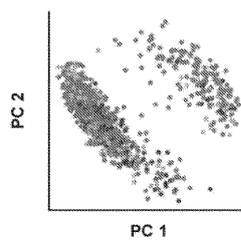


FIG. 2B

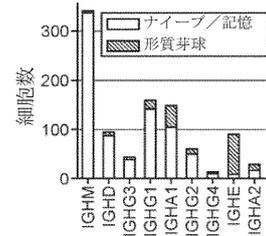


FIG. 2C

【図 2 - 2】

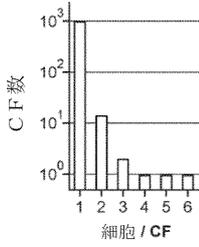


FIG. 2D

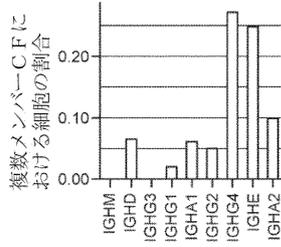


FIG. 2E

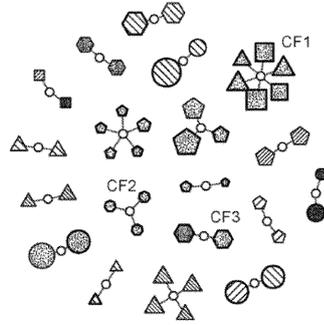
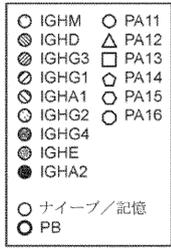


FIG. 2F

突然変異荷重
○ ○ ○

【図 2 - 3】

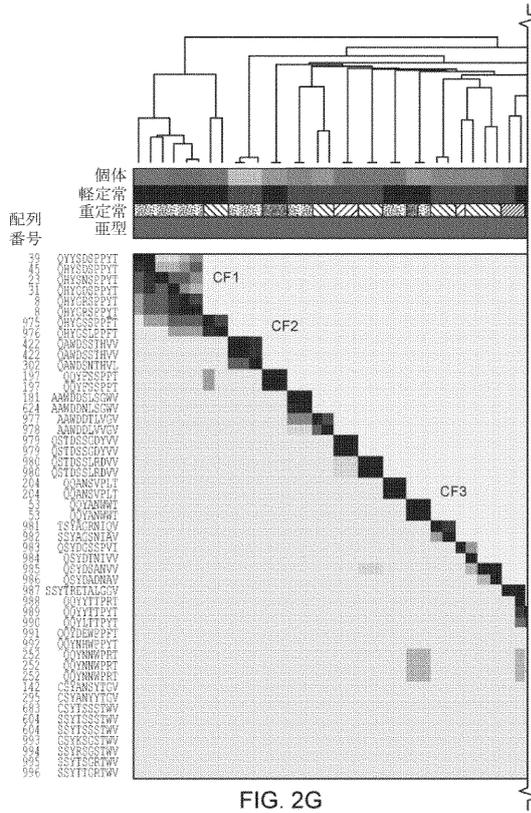


FIG. 2G

【図 2 - 4】

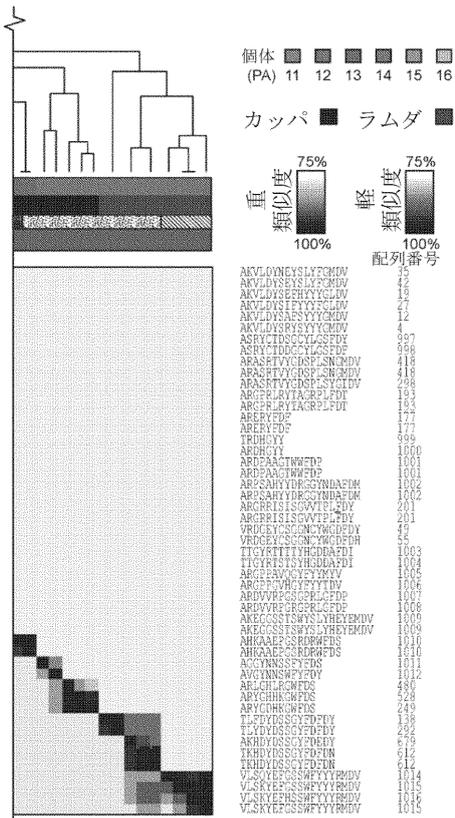


FIG. 2G (Cont.)

【図 3 - 1】

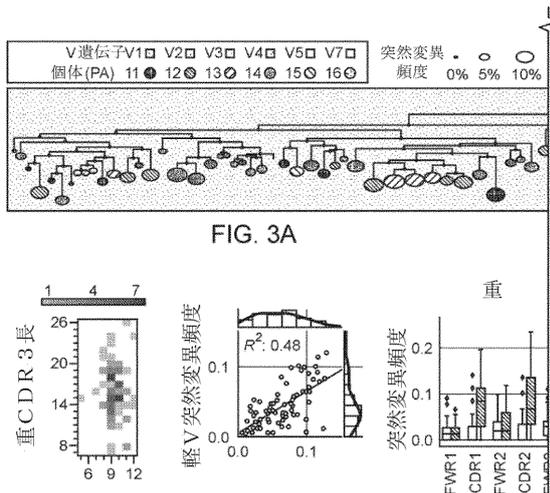


FIG. 3A

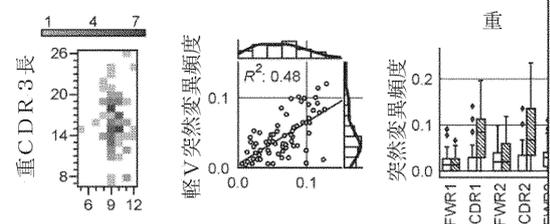


FIG. 3B, FIG. 3C, FIG. 3D

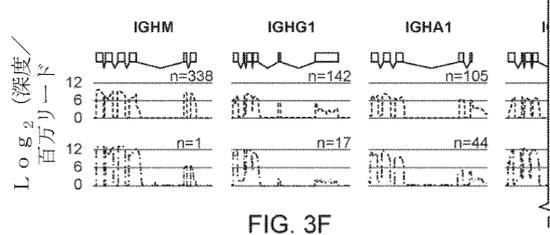
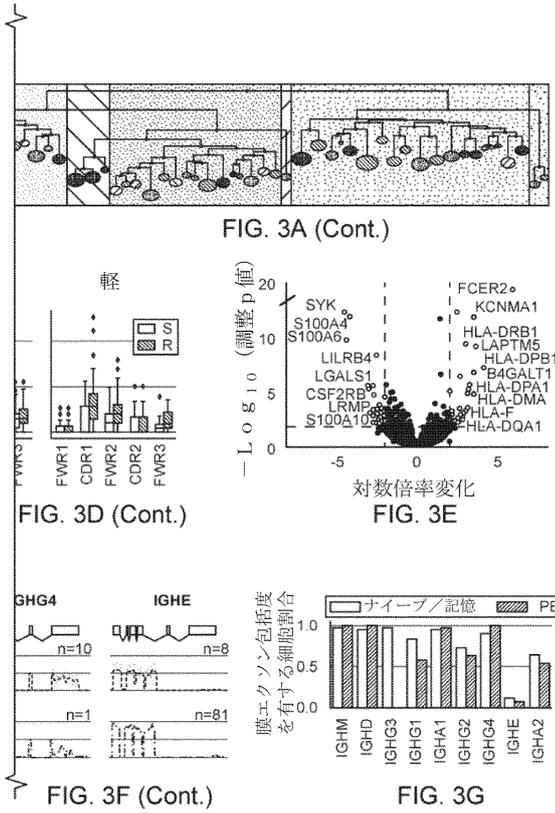
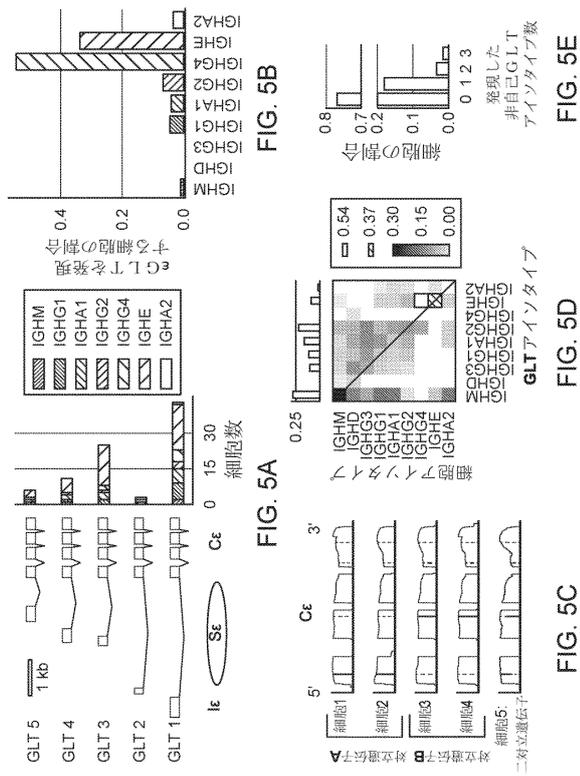


FIG. 3F

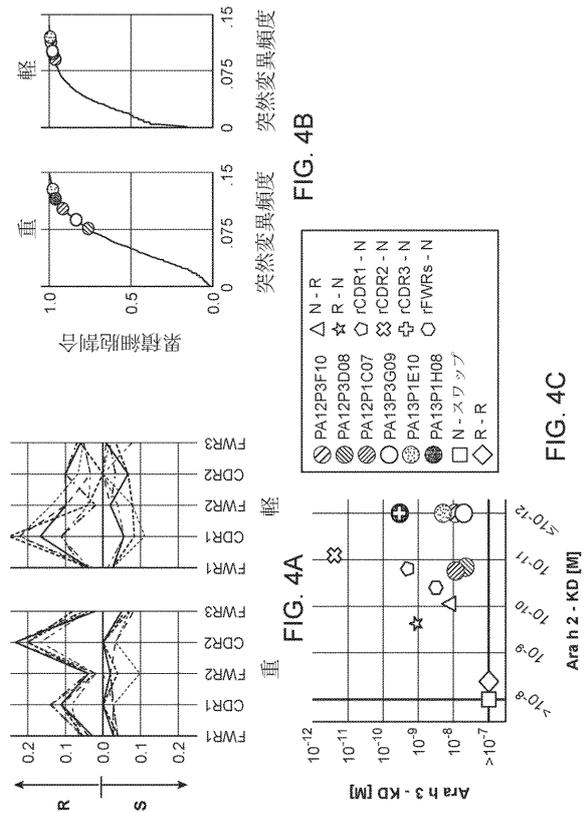
【 図 3 - 2 】



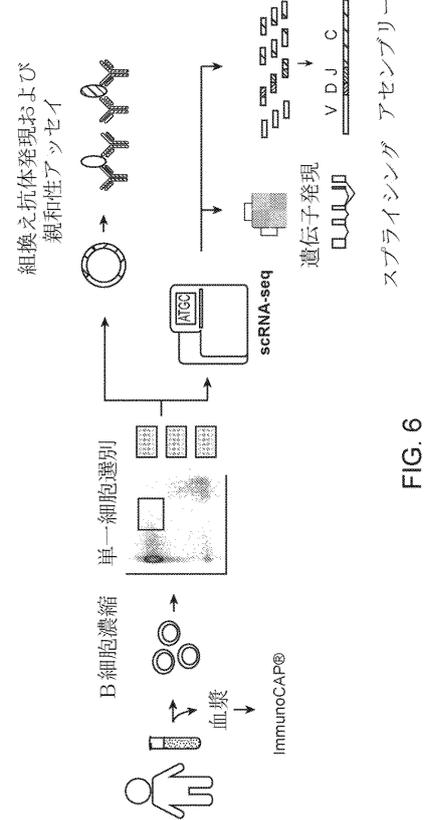
【 図 5 】



【 図 4 】



【 図 6 】



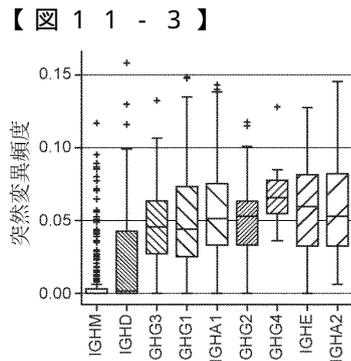
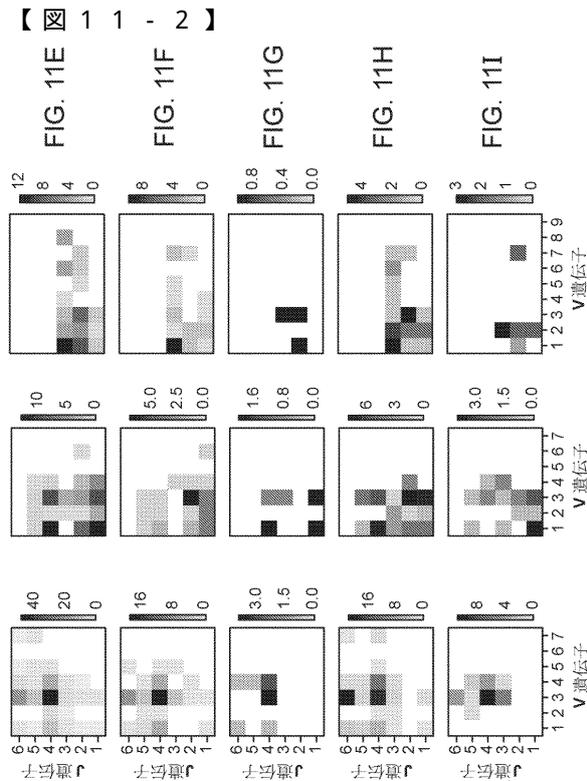
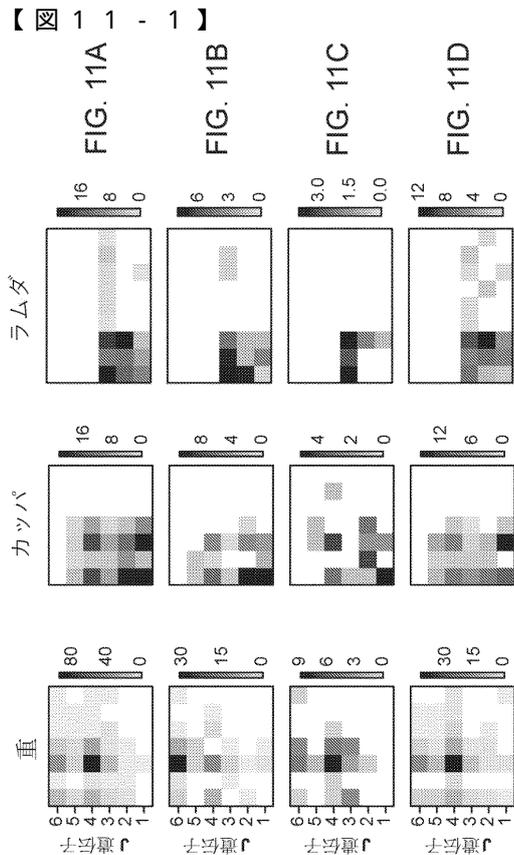


FIG. 11J

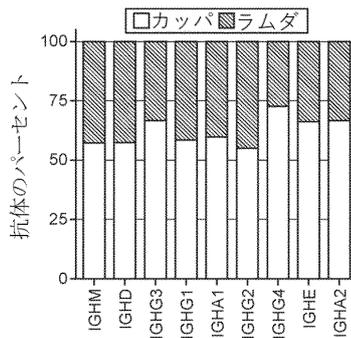


FIG. 11K

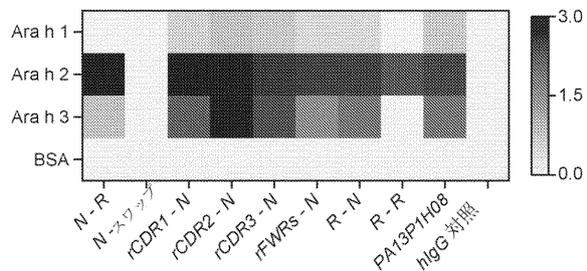
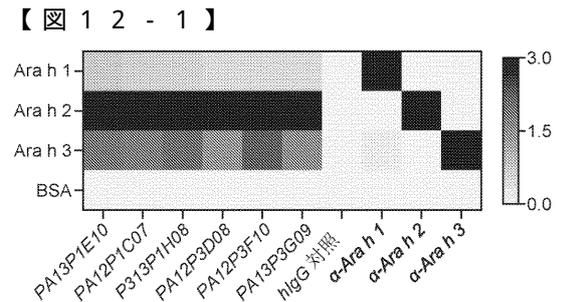


FIG. 12A

【 図 1 2 - 2 】

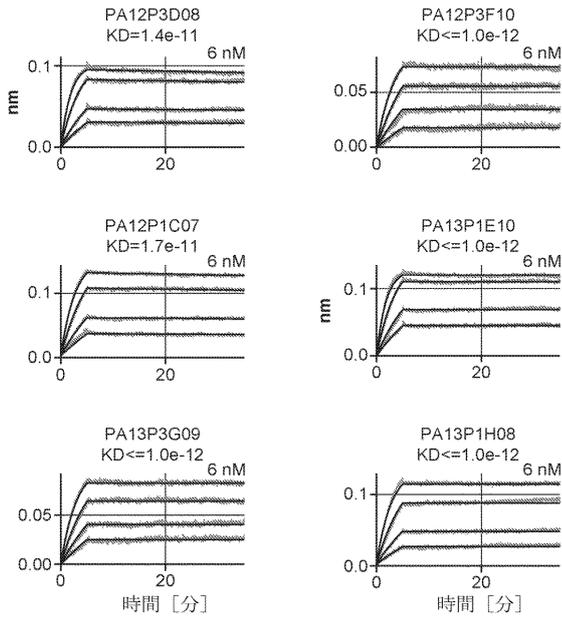


FIG. 12B

【 図 1 2 - 3 】

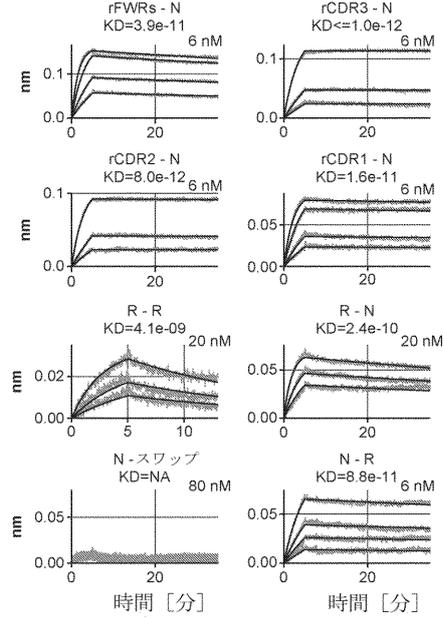


FIG. 12C

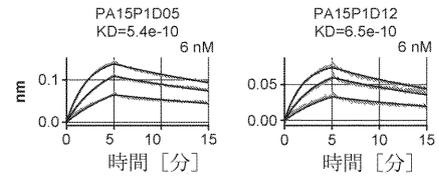


FIG. 12D

【 図 1 2 - 4 】

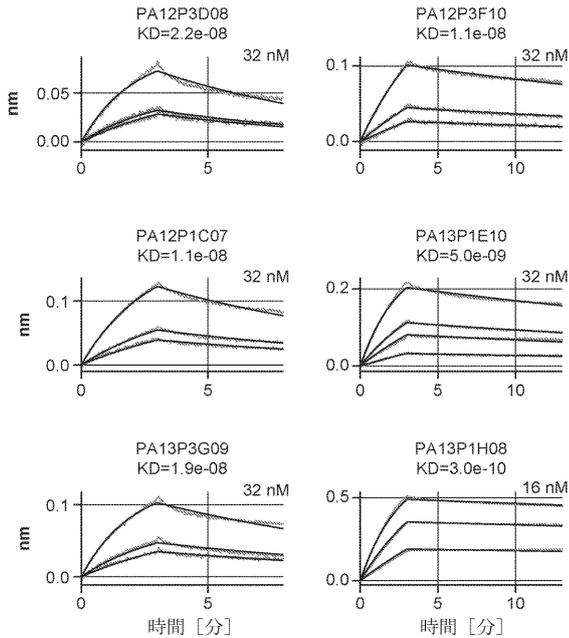


FIG. 12E

【 図 1 2 - 5 】

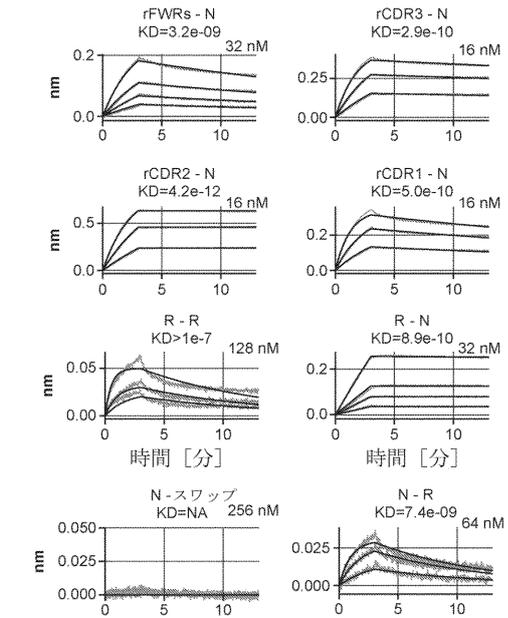


FIG. 12F

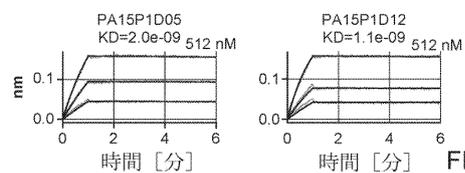


FIG. 12G

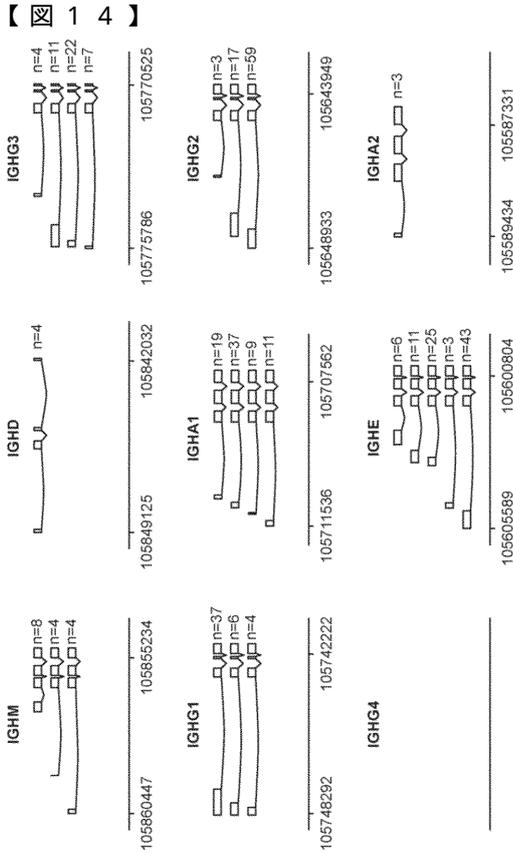


FIG. 14

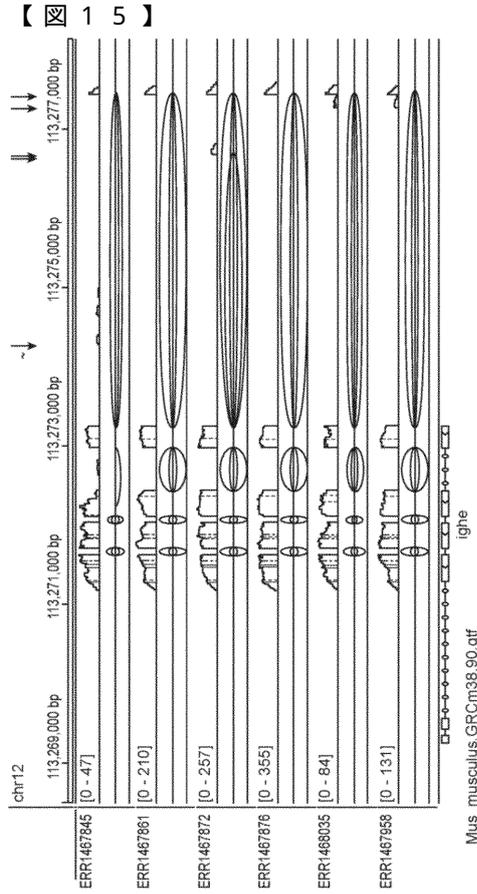


FIG. 15

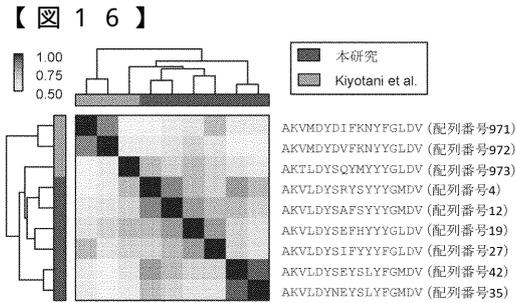


FIG. 16

【 1 7 - 1 】
ヤギ抗ヒトIgG (H+L) DyLight680 (1:5000),
マウスモノクローナル抗:HA (12CA5) DyLight800 (1:2000)

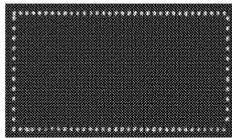


FIG. 17A

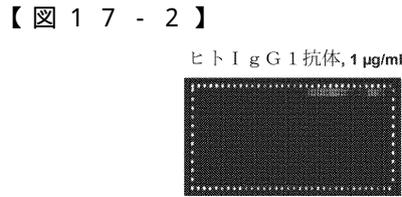


FIG. 17B

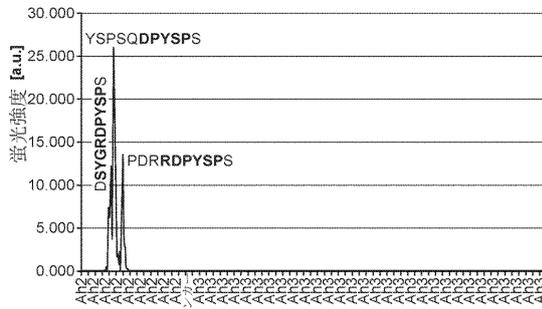


FIG. 17C

【 図 1 8 】

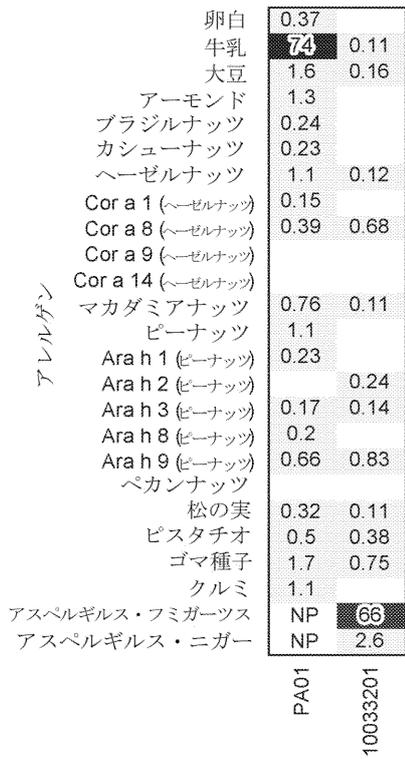


FIG. 18

【 図 1 9 】

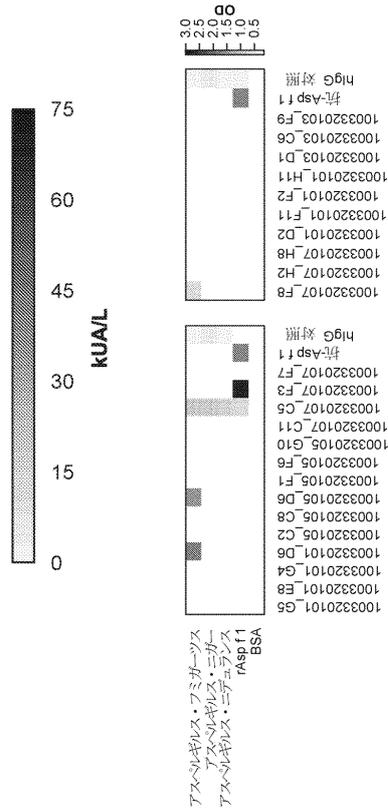


FIG. 19

【 図 2 0 】

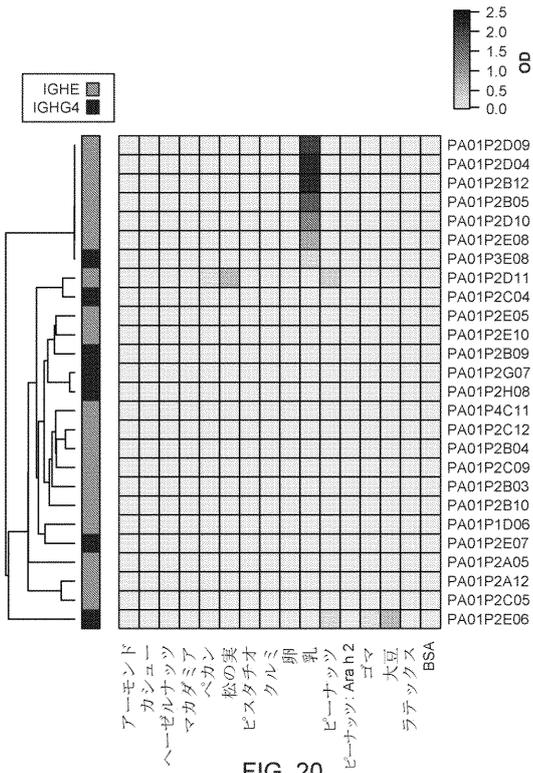


FIG. 20

【配列表】

2021525070000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/32951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K 16/00; C07K 14/705; C12N 5/0781; G01N 33/533; G01N 33/577 (2019.01) CPC - C07K 2317/52; C07K 16/06; C07K 16/4291; C12N 5/0635; G01N 2333/705		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HOH et al. Single B-cell deconvolution of peanut-specific antibody responses in allergic patients. J Allergy Clin Immunol, January 2016, Vol 137, No 1, Pages 157-167. Especially abstract; pg 157 col 2 para 3, pg 158 col 1 para 1, pg 158 col 2 para 3, pg 163 fig 4, pg 166 col 1 para 2	1, 2, 13-24
Y		3-12, 25-28
Y	ZHANG et al. Blocking Allergic Reaction through Targeting Surface-Bound IgE with Low-Affinity Anti-IgE Antibodies. J Immunol, 15 May 2017, Vol 198, No 10, Pages 3823-3834. Especially pg 3824 col 1 para 1.	3-8
Y	MATTOO et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol, September 2014, Vol 134, No 3, Pages 679-687. Especially abstract.	9, 10
Y	ABCAM. Human Ig Isotyping Antibody Array (8 Targets) - Quantitative (ab197452) 17 April 2015 [online]. [Retrieved 15 October 2019]. Available on the internet: (URL: https://www.google.com/search?q=antibody+isotyping+kit+human+including+IgD&sxsrf=ACYBGnQjMwVILMPnAh51UHpkJBLfmgI95g%3A1571169654664&source=Int&bs=odr%3A1%2Ccd_min%3A%2Ccd_max%3A5%2F17%2F2018&ibm=) and (https://www.abcam.com/human-ig-isotyping-antibody-array-8-targets-quantitative-ab197452.html). Especially PDF pg 2 product description.	11, 12
Y	US 2016/0058377 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 3 March 2016 (03.03.2016). Especially para [0052].	25, 26
Y	KURUP et al. Fungal allergens and peptide epitopes. Peptides, April 2000, Vol 21, No 4, Pages 589-599. Especially pg 592 col 1 para 3-4.	27, 28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 October 2019		Date of mailing of the international search report 12 NOV 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/32951

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 36, 37, 45, 53, 54, 61-83 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: -----Go to Extra Sheet for continuation-----</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-28</p> <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/32951

Continuation of Box III: Observations where Unity of Invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-28, drawn to a method of generating a human monoclonal antibody that specifically binds to an allergen.

Group II+: Claims 29-35, 38-44 drawn to a monoclonal antibody that specifically binds to a peanut and/or nut tree allergen.

Group II+ will be searched upon payment of additional fee(s). The monoclonal antibody composition may be searched, for example, to the extent that the monoclonal antibody comprising a heavy chain CDR1-3 and a light chain CDR1-3 comprising the amino acid sequences of: SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 6, 7, and 8 respectively, for an additional fee and election as such. It is believed that claims 29-35 read on this exemplary invention. Additional heavy chain and light chain CDR-1-3 will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must indicate, if applicable, which claims read on this named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first named invention to be searched/examined. An exemplary election would be monoclonal antibody comprising a heavy chain CDR1-3 and a light chain CDR1-3 comprising the amino acid sequences SEQ ID NOs: 10, 11, 12, 14, 15, and 8, respectively (claims 29-35).

Group III+: Claims 46-52, drawn to a drawn to a monoclonal antibody that specifically binds to an Aspergillus allergen.

Group III+ will be searched upon payment of additional fee(s). The monoclonal antibody composition may be searched, for example, to the extent that the monoclonal antibody comprising a heavy chain CDR1-3 and a light chain CDR1-3 comprising the amino acid sequences of: SEQ ID NOs: 710, 711, 712, 714, 715, and 716 respectively, for an additional fee and election as such. It is believed that claims 46-52 read on this exemplary invention. Additional heavy chain and light chain CDR-1-3 will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must indicate, if applicable, which claims read on this named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first named invention to be searched/examined. An exemplary election would be monoclonal antibody comprising a heavy chain CDR1-3 and a light chain CDR1-3 comprising the amino acid sequences SEQ ID NOs: 718, 719, 720, 722, 723, 724 respectively (claims 46-52).

Group IV+: Claims 55-60, drawn to a drawn to a monoclonal antibody that specifically binds to a milk allergen.

Group IV+ will be searched upon payment of additional fee(s). The monoclonal antibody composition may be searched, for example, to the extent that the monoclonal antibody comprising a heavy chain CDR1-3 and a light chain CDR1-3 comprising the amino acid sequences of: SEQ ID NOs: 800, 801, 802, 804, 110 and 805 respectively, for an additional fee and election as such. It is believed that claims 55-60 read on this exemplary invention. Additional heavy chain and light chain CDR-1-3 will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must indicate, if applicable, which claims read on this named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first named invention to be searched/examined. An exemplary election would be monoclonal antibody comprising a heavy chain CDR1-3 and a light chain CDR1-3 comprising the amino acid sequences SEQ ID NOs: 121, 826, 827, 829, 830 and 831 respectively (claims 55-60).

The inventions listed as Groups I, II+, III+, IV+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Technical Features:

Group I has the special technical feature of a method of making a monoclonal antibody, not required by Groups II+, III+, IV+.

Group II+ has the special technical feature of a monoclonal antibody that specifically binds to a peanut allergen and/or tree nut allergen, not required by Groups I, III+, IV+.

Group III+ has the special technical feature of a monoclonal antibody that specifically binds to an Aspergillus antigen, not required by Groups I, II+, IV+.

Group IV+ has the special technical feature of a monoclonal antibody that specifically binds to a milk allergen, not required by Groups I, II+, III+.

No technical features are shared between the HCDR1-3, LCDR1-3, heavy and light chain amino acid sequences of Group II+, III+, IV+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I, II+, III+, IV+ inventions were considered to share the technical features of:

1. Groups I, II+, III+, IV+: a monoclonal antibody that binds to a food allergen.
2. Groups II+, III+, IV+: a monoclonal antibody comprising complementary determining regions specific sequences.
3. Groups II+, III+, IV+: a monoclonal antibody with a binding affinity (Kd) of less than 100 nM.

----continued on next sheet----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/32951

continued from previous sheet

However, said shared technical features do not represent a contribution over the prior art, and are previously disclosed by WO 2016/209773 A1 to Dots Technology Corporation (hereinafter "Dots Technology"), in view of US 8,604,174 B2 to Babcock et al. (hereinafter "Babcock").

As to shared technical feature #1, Dots Technology discloses a monoclonal antibody that binds to a food allergen (Para [0002]; "The present invention relates to methods and assays optimized for detecting the presence, absence and/or amount of an allergen (e.g., a food allergen)"; Para [0011]; "In some embodiments, detection agents may comprise one or more antibody which specifically binds to a target allergen. Such antibodies may be selected from monoclonal antibodies").

As to shared technical feature #2, Babcock discloses a monoclonal antibody comprising complementary determining regions specific sequences (claim 1; "1. An isolated monoclonal antibody, or antigen-binding portion thereof, that specifically binds to interleukin-8 (IL-8) comprising: a heavy chain polypeptide comprising the CDR1, CDR2, and CDR3 sequences of SEQ ID NO: 23, and a light chain polypeptide comprising the CDR1, CDR2, and CDR3 sequences of SEQ ID NO: 21").

As to shared technical feature #3, Babcock discloses a monoclonal antibody with a binding affinity (Kd) of less than 100 nM (col 2 in 41-43; "In one aspect the present invention relates to high-affinity antibodies to IL-8. The antibodies preferably have a Kd for IL-8 of less than 10 pM").

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered shared special technical features that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Groups I, II+, III+, IV+ lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note concerning item 4: Claims 36, 37, 45, 53, 54, 61-63 are held unsearchable because they are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 C 0 8 6
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N 1/19	4 H 0 4 5
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N 5/10	
C 0 7 K	16/14	(2006.01)	C 0 7 K 16/14	
C 0 7 K	16/04	(2006.01)	C 0 7 K 16/04	
C 0 7 K	16/02	(2006.01)	C 0 7 K 16/02	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K	47/68	(2017.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

- (71)出願人 503115205
 ザ ボード オブ トラスティーズ オブ ザ レランド スタンフォード ジュニア ユニバー
 シティー
 アメリカ合衆国 9 4 3 0 5 - 2 0 3 8 カリフォルニア州 スタンフォード メイン クワッド
 ビルディング 1 7 0 サード フロア ピー . オー . ボックス 2 0 3 8 6 オフィス オブ
 ザ ジェネラル カウンセル
- (74)代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
- (74)代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史
- (74)代理人 100157956
 弁理士 稲井 史生
- (74)代理人 100170520
 弁理士 笹倉 真奈美
- (72)発明者 デレク・クルート

アメリカ合衆国 9 4 3 0 5 カリフォルニア州スタンフォード、メイン・クワッド、ビルディング 1
7 0、オフィス・オブ・ザ・ジェネラル・カウンセル、ザ・ボード・オブ・トラスティーズ・オブ
・ザ・リーランド・スタンフォード・ジュニア・ユニバーシティ内

(72)発明者 スティーブン・アール・クエイク

アメリカ合衆国 9 4 1 5 8 カリフォルニア州サンフランシスコ、イリノイ・ストリート 4 9 9 番、
チャン・ザッカーバーグ・バイオハブ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 カリ・ナドー

アメリカ合衆国 9 4 3 0 5 カリフォルニア州スタンフォード、メイン・クワッド、ビルディング 1
7 0、オフィス・オブ・ザ・ジェネラル・カウンセル、ザ・ボード・オブ・トラスティーズ・オブ
・ザ・リーランド・スタンフォード・ジュニア・ユニバーシティ内

(72)発明者 スパイロス・ダルマニス

アメリカ合衆国 9 4 1 5 8 カリフォルニア州サンフランシスコ、イリノイ・ストリート 4 9 9 番、
チャン・ザッカーバーグ・バイオハブ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 デイビッド・エヌ・コーンフィールド

アメリカ合衆国 9 4 3 0 5 カリフォルニア州スタンフォード、メイン・クワッド、ビルディング 1
7 0、オフィス・オブ・ザ・ジェネラル・カウンセル、ザ・ボード・オブ・トラスティーズ・オブ
・ザ・リーランド・スタンフォード・ジュニア・ユニバーシティ内

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA19 DA01

4B065 AA94X AA94Y AB01 CA25 CA44

4C076 AA95 BB13 BB16 BB25 CC03 CC10 CC15 CC16 CC18 CC41

DD59 EE41 EE59

4C084 AA19 MA02 MA59 MA66 NA05 NA13 NA14 ZA331 ZA341 ZA372

ZA591 ZA612 ZA661 ZA711 ZA731 ZA891 ZB131 ZB352 ZC082 ZC132

ZC751 ZC752

4C085 AA14 BA49 BB03 BB33 BB34 BB36 BB37 BB41 BB43 CC23

DD62 GG02 GG04 GG10

4C086 AA01 AA02 EA15 MA04 MA59 MA66 NA05 NA13 NA14 ZA33

ZA34 ZA59 ZA66 ZA71 ZA73 ZA89 ZB13 ZC75

4H045 AA11 AA20 BA10 BA50 CA40 DA76 EA20 FA74