

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6324355号  
(P6324355)

(45) 発行日 平成30年5月16日(2018.5.16)

(24) 登録日 平成30年4月20日(2018.4.20)

(51) Int.Cl.		F I			
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	Z N A A
A O 1 K	67/027	(2006.01)	A O 1 K	67/027	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C O 7 K	16/00	(2006.01)	C O 7 K	16/00	

請求項の数 218 外国語出願 (全 483 頁)

(21) 出願番号	特願2015-182782 (P2015-182782)	(73) 特許権者	512006066
(22) 出願日	平成27年9月16日 (2015.9.16)		カイマブ・リミテッド
(62) 分割の表示	特願2014-531302 (P2014-531302) の分割		イギリス・CB22・3AT・ケンブリッ ジ・バブラハム・リサーチ・キャンパス・ ザ・ベネット・ビルディング・(B930 )
原出願日	平成24年9月18日 (2012.9.18)	(74) 代理人	100108453
(65) 公開番号	特開2016-2084 (P2016-2084A)		弁理士 村山 靖彦
(43) 公開日	平成28年1月12日 (2016.1.12)	(74) 代理人	100110364
審査請求日	平成27年10月2日 (2015.10.2)		弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	1116122.1	(74) 代理人	100133400
(32) 優先日	平成23年9月19日 (2011.9.19)		弁理士 阿部 達彦
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	1116120.5		
(32) 優先日	平成23年9月19日 (2011.9.19)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトへの使用に合わせて作製された抗体、可変ドメインおよび鎖

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプ  
またはIGJ タイプの少なくとも3つのヒト可変領域遺伝子セグメントを含むゲノムを有す  
る非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞であって、ヒト遺伝子セグメントの少なく  
とも2つが、互いに同一でないバリエーションであり、かつ、同じIg遺伝子座でシス位に位置  
する非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項2】

同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプ  
またはIGJ タイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメントを同じIg  
遺伝子座にてシスに含むゲノムを有し、前記少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺  
伝子セグメントが、互いに同一ではないバリエーションである非ヒト脊椎動物または非ヒト脊  
椎動物細胞。

【請求項3】

同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプ  
またはIGJ タイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメントを同じIg遺伝  
子座にてトランスに含み、同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ  
タイプ、IGV タイプまたはIGJ タイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含むゲノムを  
有する非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞であって、第3の遺伝子セグメントが、  
前記2つの異なる遺伝子セグメントの一方とシスにあり、前記少なくとも2つの異なるヒト

可変領域遺伝子および前記第3のヒト遺伝子セグメントが、互いに同一ではないバリエーションである非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項4】

同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプまたはIGJ タイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメントを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞であって、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、かつ、同じIg遺伝子座でシス位に位置する非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項5】

非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプまたはIGJ タイプの少なくとも3つのヒト可変領域遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒト遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションであり、かつ、同じIg遺伝子座でシス位に位置する方法。

【請求項6】

非ヒト脊椎動物の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプまたはIGJ タイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、前記少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメントが、互いに同一でないバリエーションである方法。

【請求項7】

非ヒト脊椎動物の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプまたはIGJ タイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてトランスに含み、同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプまたはIGJ タイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第3の遺伝子セグメントが、前記2つの異なる遺伝子セグメントの一方とシスにあり、前記少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子および前記第3のヒト遺伝子セグメントが、互いに同一ではないバリエーションである方法。

【請求項8】

非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じIGVHタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプまたはIGJ タイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、かつ、同じIg遺伝子座でシス位に位置する方法。

【請求項9】

遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項1から4のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項10】

遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団に由来する、請求項1から4および9のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項11】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項10に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項12】

遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項5から8のいずれか一項に記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 1 3】

遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団に由来する、請求項5から8および12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項13に記載の方法。

【請求項 1 5】

非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じIGHVタイプ、IGDHタイプ、IGJHタイプ、IGV タイプ、IGJ タイプ、IGV タイプまたはIGJ 10  
タイプの少なくとも2つのヒト可変領域遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシス位で提供される方法。

【請求項 1 6】

異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項15に記載の方法。

【請求項 1 7】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項15に記載の方法。

【請求項 1 8】

異なるセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項1から4および9から11のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。 20

【請求項 1 9】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、10以上の異なるヒト集団において生じる、請求項1から4、9から11および18のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 2 0】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、5%以上のヒト頻度を有する、請求項1から4、9から11、18および19のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 2 1】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、10以上の異なるヒト集団において生じる、請求項 30  
20に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 2 2】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、1000 Genomesデータベースにおいて、50より多い個体において生じる、請求項1から4、9から11および18から21のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 2 3】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、(i)5%以上のヒト頻度を有し、(ii)10以上の異なるヒト集団において生じる、請求項1から4、9から11および18から22のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 2 4】

異なるセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項5から8および12から17のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 2 5】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、10以上の異なるヒト集団において生じる、請求項5から8、12から17および24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、5%以上のヒト頻度を有する、請求項5から8、12から17、24および25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、10以上の異なるヒト集団において生じる、請求項 50

26に記載の方法。

【請求項28】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、1000 Genomesデータベースにおいて、50より多い個体において生じる、請求項5から8、12から17および24から27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

前記遺伝子セグメントのそれぞれが、(i)5%以上のヒト頻度を有し、(ii)10以上の異なるヒト集団において生じる、請求項5から8、12から17および24から28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

同じタイプの少なくとも3つのヒトD遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、ヒトD遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである、請求項1に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項31】

同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性D遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてシスを含むゲノムを有する、請求項2に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項32】

同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトD遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてトランスに含み、同じタイプの第3のヒトD遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、第3のDが、前記2つの異なるD遺伝子セグメントの一方とシスにある、請求項3に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項33】

同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性D遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項4に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項34】

請求項5に記載の非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも3つのヒトD遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒトD遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである方法。

【請求項35】

請求項6に記載の非ヒト脊椎動物の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性D遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてシスを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含む方法。

【請求項36】

請求項7に記載の非ヒト脊椎動物の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトD遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてトランスに含み、同じタイプの第3のヒトD遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第3のDが、前記2つの異なるD遺伝子セグメントの一方とシスにある方法。

【請求項37】

請求項10に記載の非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性D遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである方法。

【請求項38】

D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト

10

20

30

40

50

個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項30、31または33に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項39】

D遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項30から32のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項40】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項39に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項41】

異なるDセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項30から33および38から40のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

10

【請求項42】

D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項34から37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項43】

D遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項34から37および42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項43に記載の方法。

20

【請求項45】

異なるDセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項34から37および42から44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

請求項15に記載の非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、少なくとも2つのヒトD遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIGH遺伝子座にてシス位で提供される方法。

30

【請求項47】

ゲノムが、ヒトD遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いバリエーションヒトD遺伝子セグメントとを含み、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なD遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない、請求項30から33および38から41のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項48】

ヒトD遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いバリエーションヒトD遺伝子セグメントとを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なD遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されず、かつ、同じIGH遺伝子座でシス位に位置する非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞。

40

【請求項49】

D2-2refとD2-2a;または  
D2-21refとD2-21a;または  
D3-10refとD3-10a;または  
D3-16refとD3-16a;または  
D2-8refとD2-8a;または  
D3-3refとD3-3a;または

50

D4-23refとD4-23a;または  
 D6-13refとD6-13a;または  
 D3-9refとD3-9a;または  
 D4-4refとD4-4a;または  
 D7-27refとD7-27a

から選択される第1および第2のD遺伝子セグメントを含み、  
 場合により、第1および/または第2のD遺伝子セグメントが、2以上のコピーで存在する、  
 請求項48に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項50】

ヒト遺伝子セグメントD2-2refおよびD2-2aと、D3-3refおよびD3-3aと、場合によりD2-1  
 5も含む、請求項49に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項51】

ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパトリーを含むゲノムを含み、D  
 遺伝子レパトリーが、

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD2-2遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD2-2遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD2-21遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD2-21遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD3-10遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD3-10遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD3-16遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD3-16遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD2-8遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD2-8遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD3-3遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD3-3遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD4-23遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD4-23遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD6-13遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD6-13遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD3-9遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD3-9遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD4-4遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD4-4遺伝子セグメント;および

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD7-27遺伝子セ  
 グメントにより提供される複数のD7-27遺伝子セグメント

の1または複数を含み、

D遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項31に記載  
 の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【請求項52】

ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパトリーを含むゲノムを含み、D  
 遺伝子レパトリーが、

前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD2-2遺伝子セグメントにより  
 提供される複数のD2-2遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD2-21遺伝子セグメントにより  
 提供される複数のD2-21遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD3-10遺伝子セグメントにより  
 提供される複数のD3-10遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD3-16遺伝子セグメントにより  
 提供される複数のD3-16遺伝子セグメント;

10

20

30

40

50

前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD2-8遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-8遺伝子セグメント；  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD3-3遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-3遺伝子セグメント；  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD4-23遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-23遺伝子セグメント；  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD6-13遺伝子セグメントにより提供される複数のD6-13遺伝子セグメント；  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD3-9遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-9遺伝子セグメント；  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD4-4遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-4遺伝子セグメント；および  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD7-27遺伝子セグメントにより提供される複数のD7-27遺伝子セグメント  
 の1または複数を含み、  
 D遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項31に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

10

【請求項53】

ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、D遺伝子レパートリーが、  
 少なくとも3つの異なるD2-2遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-2遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD2-21遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-21遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD3-10遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-10遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD3-16遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-16遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD2-8遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-8遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD3-3遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-3遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD4-23遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-23遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD6-13遺伝子セグメントにより提供される複数のD6-13遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD3-9遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-9遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD4-4遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-4遺伝子セグメント；および  
 少なくとも3つの異なるD7-27遺伝子セグメントにより提供される複数のD7-27遺伝子セグメント  
 の1または複数を含み、  
 D遺伝子セグメントが、2または3の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項30に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

20

30

40

【請求項54】

異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項51、52または53に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項55】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項51から54のいずれか一項に記載の脊椎動物ま

50

たは細胞。

【請求項56】

異なるDセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項51から55のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項57】

ヒトVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、D遺伝子レパートリーが、少なくとも2つの異なるD2-2遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD2-2遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD2-21遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD2-21遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD3-10遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD3-10遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD3-16遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD3-16遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD2-8遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD2-8遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD3-3遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD3-3遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD4-23遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD4-23遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD6-13遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD6-13遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD3-9遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD3-9遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるD4-4遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD4-4遺伝子セグメント；および

少なくとも2つの異なるD7-27遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD7-27遺伝子セグメント；

の1または複数を含み、

D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項33に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【請求項58】

ヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項57に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項59】

D遺伝子セグメントの1または複数が、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントのバリエーションであり、バリエーション遺伝子セグメントが、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントによりコードされる対応するアミノ酸配列から1、2または3アミノ酸異なるアミノ酸配列をコードするが、ただし、前記対応するアミノ酸配列が停止コドンを含まない場合に、バリエーションによりコードされる前記アミノ酸配列が、停止コドンを含まない、請求項30から33、38から41および47から58のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項60】

ヒト生殖系列D遺伝子セグメントによりコードされる対応する前記アミノ酸配列が、親水性または疎水性配列である、請求項59に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項61】

前記バリエーションと前記生殖系列ヒトD遺伝子セグメントとを含む、請求項59または60に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項62】

生殖系列ヒトD遺伝子セグメントが、D2、D3、D5またはD6ファミリー遺伝子セグメント、場合によりD2-2、D2-15、D3-3、D3-9、D3-10、D3-22、D5-5、D5-18、D6-6、D6-13、D6-19遺伝子セグメントである、請求項59から61のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞

10

20

30

40

50

。

## 【請求項 6 3】

複数のD2-2遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,687位および106,382,711位

に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD2-2遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から62のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項 6 4】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,687位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D2-2refの配列からさらなる変異がないヒトD2-2遺伝子セグメントを含む、請求項63に記載の脊椎動物または細胞。

10

## 【請求項 6 5】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,687位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D2-2aの配列からさらなる変異がないヒトD2-2遺伝子セグメントを含む、請求項63または64に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項 6 6】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,711位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D2-2bの配列からさらなる変異がないヒトD2-2遺伝子セグメントを含む、請求項63から65のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

20

## 【請求項 6 7】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,711位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D2-2refの配列からさらなる変異がないヒトD2-2遺伝子セグメントを含む、請求項63から66のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項 6 8】

複数のD7-27遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,331,767位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD7-27遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から67のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項 6 9】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,331,767位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D7-27refの配列からさらなる変異がないヒトD7-27遺伝子セグメントを含む、請求項68に記載の脊椎動物または細胞。

30

## 【請求項 7 0】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,331,767位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、D7-27aの配列からさらなる変異がないヒトD7-27遺伝子セグメントを含む、請求項68または69に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項 7 1】

複数のD4-23遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,350,740位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD4-23遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から70のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

40

## 【請求項 7 2】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,350,740位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D4-23refの配列からさらなる変異がないヒトD4-23遺伝子セグメントを含む、請求項71に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項 7 3】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,350,740位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、D4-23aの配列からさらなる変異がないヒトD4-23遺伝子セグメントを含む、請求項71または72に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項 7 4】

複数のD2-21遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,354,418

50

位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD2-21遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から72のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項75】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,354,418位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D2-21refの配列からさらなる変異がないヒトD2-21遺伝子セグメントを含む、請求項74に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項76】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,354,418位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、D2-21aの配列からさらなる変異がないヒトD2-21遺伝子セグメントを含む、請求項74または75に記載の脊椎動物または細胞。

10

【請求項77】

複数のD3-16遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,354,418位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD3-16遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から76のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項78】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,361,515位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-16refの配列からさらなる変異がないヒトD3-16遺伝子セグメントを含む、請求項77に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項79】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,361,515位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D3-16aの配列からさらなる変異がないヒトD3-16遺伝子セグメントを含む、請求項77または78に記載の脊椎動物または細胞。

20

【請求項80】

複数のD6-13遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,367,013位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD6-13遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から79のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項81】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,367,013位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D6-13refの配列からさらなる変異がないヒトD6-13遺伝子セグメントを含む、請求項80に記載の脊椎動物または細胞。

30

【請求項82】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,367,013位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D6-13aの配列からさらなる変異がないヒトD6-13遺伝子セグメントを含む、請求項80または81に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項83】

複数のD3-10遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,370位および106,370,371位

に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD3-10遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から82のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

40

【請求項84】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,370位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-10refの配列からさらなる変異がないヒトD3-10遺伝子セグメントを含む、請求項83に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項85】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,370位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D3-10aの配列からさらなる変異がないヒトD3-10遺伝子セグメントを含む、請求項83または84に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項86】

50

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,371位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D3-10refの配列からさらなる変異がないヒトD3-10遺伝子セグメントを含む、請求項83から85のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 8 7】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,371位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、D3-10bの配列からさらなる変異がないヒトD3-10遺伝子セグメントを含む、請求項83から86のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 8 8】

複数のD3-9遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,567位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD3-9遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から87のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。 10

【請求項 8 9】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,567位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D3-9refの配列からさらなる変異がないヒトD3-9遺伝子セグメントを含む、請求項88に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 9 0】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,567位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-9aの配列からさらなる変異がないヒトD3-9遺伝子セグメントを含む、請求項88または89に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 9 1】 20

複数のD2-8遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,085位  
106,373,086位および  
106,373,089位  
に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD2-8遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から90のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 9 2】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,085位に相当する位置にてシトシンを含むヒトD2-8遺伝子セグメントを含む、請求項91に記載の脊椎動物または細胞。 30

【請求項 9 3】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,085位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D2-8bの配列からさらなる変異がないヒトD2-8遺伝子セグメントを含む、請求項90または91に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 9 4】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,086位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D2-8refの配列からさらなる変異がないヒトD2-8遺伝子セグメントを含む、請求項91から93のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 9 5】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,086位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D2-8refの配列からさらなる変異がないヒトD2-8遺伝子セグメントを含む、請求項91から94のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。 40

【請求項 9 6】

複数のD4-4遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,379,086位および  
106,379,089位  
に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD4-4遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から95のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 9 7】 50

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,379,086位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D4-4refの配列からさらなる変異がないヒトD4-4遺伝子セグメントを含む、請求項96に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項98】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,379,086位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D4-4aの配列からさらなる変異がないヒトD4-4遺伝子セグメントを含む、請求項96または97に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項99】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,379,089位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D4-4refの配列からさらなる変異がないか、またはヒト第14染色体上の106,379,086位に相当する位置にてシトシンを含むヒトD4-4遺伝子セグメントを含む、請求項96から98のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

10

【請求項100】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,089位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D4-4aの配列からさらなる変異がないヒトD4-4遺伝子セグメントを含む、請求項96から99のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項101】

複数のD3-3遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,241位および106,380,246位

20

に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD3-3遺伝子セグメントを含む、請求項30から33、38から41および47から100のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項102】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,241位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-3refの配列からさらなる変異がないヒトD3-3遺伝子セグメントを含む、請求項101に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項103】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,241位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D3-3aの配列からさらなる変異がないヒトD3-3遺伝子セグメントを含む、請求項101または102に記載の脊椎動物または細胞。

30

【請求項104】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,246位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D3-3refの配列からさらなる変異がないヒトD3-3遺伝子セグメントを含む、請求項101から103のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項105】

複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,246位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-3aの配列からさらなる変異がないヒトD3-3遺伝子セグメントを含む、請求項101から104のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項106】

40

JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも3つのヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、ヒトJH遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである、請求項1に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項107】

JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JH遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する、請求項2に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項108】

JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも2つの異

50

なるヒトJH遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてトランスに含み、同じタイプの第3のヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、第3のJHが、前記2つの異なるJH遺伝子セグメントの一方とシスにある、請求項3に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項109】

JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JH遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項4に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項110】

請求項5に記載の非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも3つのヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒトJH遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである方法。

【請求項111】

請求項6に記載の非ヒト脊椎動物の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JH遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含む方法。

【請求項112】

請求項7に記載の非ヒト脊椎動物の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトJH遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてトランスに含み、同じタイプの第3のヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第3のJHが、前記2つの異なるJH遺伝子セグメントの一方とシスにある方法。

【請求項113】

請求項8に記載の非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである方法。

【請求項114】

JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項106から108のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項115】

JH遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項106から108のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項116】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項115に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項117】

異なるJHセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列JH遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項106から109および114から116のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項118】

JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項110から112のいずれか一項に記載の方法。

【請求項119】

10

20

30

40

50

JH遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項110から112のいずれか一項に記載の方法。

【請求項120】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項119に記載の方法。

【請求項121】

異なるJHセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列JH遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項110から113および118から120のいずれか一項に記載の方法。

【請求項122】

非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6から選択される、同じタイプの少なくとも2つのヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIgH遺伝子座にてシス位で提供される方法。

10

【請求項123】

ゲノムが、ヒトJH遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いヒトJH遺伝子セグメントとを含み、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なJH遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない、請求項106から109のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

20

【請求項124】

ヒトJH遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いバリエーションヒトJH遺伝子セグメントとを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なJH遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されず、かつ、同じIg遺伝子座でシス位に位置する非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞。

【請求項125】

前記JH遺伝子セグメントの少なくとも1つが、配列番号1、2、3または4である、請求項24に記載の脊椎動物。

30

【請求項126】

前記JH遺伝子セグメントの少なくとも1つが、配列番号1であり、前記補足的なJH遺伝子セグメントの1、2またはそれより多くが、請求項136から154のいずれか一項に記載のバリエーションである、請求項125に記載の脊椎動物。

【請求項127】

前記JH遺伝子セグメントの少なくとも1つが、配列番号2であり、前記補足的なJH遺伝子セグメントの1、2またはそれより多くが、請求項156から167のいずれか一項に記載のバリエーションである、請求項125または126に記載の脊椎動物。

【請求項128】

前記JH遺伝子セグメントの少なくとも1つが、配列番号2であり、前記補足的なJH遺伝子セグメントの1、2またはそれより多くが、請求項170から176のいずれか一項に記載のバリエーションである、請求項125から127のいずれか一項に記載の脊椎動物。

40

【請求項129】

ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JH遺伝子レパートリーが、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH1遺伝子セグメントにより提供される複数のJH1遺伝子セグメント；前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH2遺伝子セグメントにより提供される複数のJH2遺伝子セグメント；前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH3遺伝子セグ

50

メントにより提供される複数のJH3遺伝子セグメント；  
 前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH4遺伝子セグメントにより提供される複数のJH4遺伝子セグメント；  
 前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH5遺伝子セグメントにより提供される複数のJH5遺伝子セグメント；または  
 前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH6遺伝子セグメントにより提供される複数のJH6遺伝子セグメント  
 を含み、  
 JH遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項107に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

10

## 【請求項130】

ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JH遺伝子レパートリーが、  
 少なくとも3つの異なるJH1遺伝子セグメントにより提供される複数のJH1遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるJH2遺伝子セグメントにより提供される複数のJH2遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるJH3遺伝子セグメントにより提供される複数のJH3遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるJH4遺伝子セグメントにより提供される複数のJH4遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるJH5遺伝子セグメントにより提供される複数のJH5遺伝子セグメント；または  
 少なくとも3つの異なるJH6遺伝子セグメントにより提供される複数のJH6遺伝子セグメント  
 を含み、  
 JH遺伝子セグメントが、2または3つの異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項106に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

20

## 【請求項131】

異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項129または130に記載の脊椎動物または細胞。

30

## 【請求項132】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項129から131のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項133】

異なるJHセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列JH遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項130から132のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

## 【請求項134】

ヒトVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JH遺伝子レパートリーが、  
 少なくとも2つの異なるヒトJH1遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH1遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるヒトJH2遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH2遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるヒトJH3遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH3遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるヒトJH4遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH4遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるヒトJH5遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH5遺伝子セグメント；または

40

50

少なくとも2つの異なるヒトJH6遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH6遺伝子セグメントを含み、

JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項109に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【請求項135】

ヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項134に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項136】

複数のJH5遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の

106,330,024位

106,330,027位

106,330,032位

106,330,041位

106,330,044位

106,330,045位

106,330,062位

106,330,063位

106,330,065位

106,330,066位

106,330,067位

106,330,068位および

106,330,071位

に相当する1または複数の位置にてヌクレオチド変異を含む、請求項106から109、114から117および123から135のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項137】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,330,067位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項138】

バリエーションが、(i)ヒト第14染色体上の106,330,071位;(ii)ヒト第14染色体上の106,330,066位;および/または(iii)ヒト第14染色体上の106,330,068位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項137に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項139】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,330,071位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から138のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項140】

バリエーションが、(i)ヒト第14染色体上の106,330,063位;および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,330,067位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項139に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項141】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,330,045位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から140のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項142】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,330,044位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、配列番号1の

10

20

30

40

50

配列からさらなる変異がない、請求項136から141のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項143】

バリエントが、(i)ヒト第14染色体上の106,330,066位;および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,330,068位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項142に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項144】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,066位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から143のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

10

【請求項145】

バリエントが、(i)ヒト第14染色体上の106,330,067位;および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,330,068位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項144に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項146】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,068位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から143のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

20

【請求項147】

バリエントが、(i)ヒト第14染色体上の106,330,067位;および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,330,066位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項146に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項148】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,027位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から147のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項149】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,024位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から148のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

30

【請求項150】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,032位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から149のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項151】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,041位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から150のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

40

【請求項152】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,063位に相当する位置にてアデニンまたはチミンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から151のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項153】

50

バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,071位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項152に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項154】

複数のものが、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,330,062位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異がない、請求項136から153のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項155】

ゲノムが、配列番号1を、場合により、バリエントの1、2またはそれより多くと同じIg遺伝子座にてシスを含む、請求項136から154のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞

10

【請求項156】

複数のJH6遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の

106,329,411位

106,329,413位

106,329,414位

106,329,417位

106,329,419位

106,329,426位

106,329,434位

106,329,435位および

106,329,468位

20

に相当する1または複数の位置にてヌクレオチド変異を含む、請求項106から109、114から117および55から89のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項157】

複数のJH6遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異がない、請求項156に記載の脊椎動物または細胞。

30

【請求項158】

バリエントが、(i)ヒト第14染色体上の106,329,468位;(ii)ヒト第14染色体上の106,329,419位;(iii)ヒト第14染色体上の106,329,434位および/またはヒト第14染色体上の106,329,414位;(iv)ヒト第14染色体上の106,329,426位;(v)ヒト第14染色体上の106,329,413位;(vi)ヒト第14染色体上の106,329,417位;(vii)ヒト第14染色体上の106,329,411位;(viii)ヒト第14染色体上の106,329,451位;(ix)ヒト第14染色体上の106,329,452位;および/または(x)ヒト第14染色体上の106,329,453位;相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項157に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項159】

バリエントが、ヒト第14染色体上の106,329,451位に相当する位置にてアデニンであるさらなる変異;ヒト第14染色体上の106,329,452位に相当する位置にてシトシンであるさらなる変異;およびヒト第14染色体上の106,329,453位に相当する位置にてシトシンであるさらなる変異を含む、請求項158に記載の脊椎動物または細胞。

40

【請求項160】

複数のJH6遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエントを含み、バリエントが、ヒト第14染色体上の106,329,468位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異がない、請求項106から109、114から117および123から159のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項161】

バリエントが、ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてさらなる変異を

50

含む、請求項160に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項162】

複数のJH6遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,329,417位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異がない、請求項106から109、114から117および123から161のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項163】

バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項162に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項164】

複数のJH6遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,329,434位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異がない、請求項106から109、114から117および123から163のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項165】

バリエーションが、(i)ヒト第14染色体上の106,329,414位;(ii)ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項164に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項166】

複数のJH6遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,329,411位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異がない、請求項106から109、114から117および123から165のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項167】

バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項166に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項168】

複数のJH6遺伝子セグメントを含み、複数のものが、請求項53から64のいずれか一項に記載のバリエーションのアンチセンス配列であるヒトJH6遺伝子バリエーションを含む、請求項106から109、114から117および123から167のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項169】

ゲノムが、配列番号2を、場合により、JH6バリエーションの1、2またはそれより多くと同じIg遺伝子座にてシスに含む、請求項156から168のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項170】

複数のJH2遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号3のヒトJH2遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の

106,331,455位、

106,331,453位および

106,331,409位

に相当する1または複数の位置にてヌクレオチド変異を含む、請求項106から109、114から117および123から169のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項171】

前記複数のJH2遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号3のヒトJH2遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,331,455位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号3の配列からさらなる変異がない、請求項170に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項172】

バリエーションが、(i)ヒト第14染色体上の106,331,453位;および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,331,409位;(iii)ヒト第14染色体上の106,329,434位に相当する位置にてさらな

10

20

30

40

50

る変異を含む、請求項171に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項173】

複数のJH2遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号3のヒトJH2遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,331,453位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、配列番号3の配列からさらなる変異がない、請求項106から109、114から117および123から172のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項174】

バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,331,409位に相当する位置にてさらなる変異を含む、請求項173に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項175】

複数のJH2遺伝子セグメントを含み、複数のものが、配列番号3のヒトJH2遺伝子バリエーションを含み、バリエーションが、ヒト第14染色体上の106,331,409位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、配列番号3の配列からさらなる変異がない、請求項106から109、114から117および123から174のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項176】

複数のJH2遺伝子セグメントを含み、複数のものが、請求項141から146のいずれか一項に記載のバリエーションのアンチセンス配列であるヒトJH2遺伝子バリエーションを含む、請求項106から109、114から117および123から175のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項177】

ゲノムが、配列番号3を、JH2バリエーションの1、2またはそれより多くと同じIg遺伝子座にてシスを含む、請求項170から176のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項178】

ゲノムが、配列番号1~3および請求項142から177のいずれか一項に記載のバリエーションから選択される2つ以上の異なるJH遺伝子セグメントを含む、請求項106から109、114から117および123から177のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項179】

同じタイプの少なくとも3つのヒトJL遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、ヒトJL遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである、請求項1に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項180】

同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JL遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてシスを含むゲノムを有する、請求項2に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項181】

同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトJL遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてトランスに含み、同じタイプの第3のヒトJL遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、第3のJLが、前記2つの異なるJL遺伝子セグメントの一方とシスにある、請求項3に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項182】

同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JL遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項4に記載の非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項183】

請求項5に記載の非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも3つのヒトJL遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒトJL遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである方法。

【請求項184】

請求項6に記載の非ヒト脊椎動物の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であっ

10

20

30

40

50

て、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JL遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含む方法。

【請求項185】

請求項7に記載の非ヒト脊椎動物の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトJL遺伝子セグメントを同じIg遺伝子座にてトランスに含み、同じタイプの第3のヒトJL遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第3のJLが、前記2つの異なるJL遺伝子セグメントの一方とシスにある方法。

【請求項186】

請求項8に記載の非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JL遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである方法。

10

【請求項187】

JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項179から181のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項188】

JL遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項179から181のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

20

【請求項189】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項188に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項190】

異なるJLセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列JL遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項179から189のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項191】

JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションである、請求項183から185のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項192】

JL遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項183から185のいずれか一項に記載の方法。

【請求項193】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項192に記載の方法。

【請求項194】

異なるJLセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列JL遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項183から186および191から193のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または方法。

40

【請求項195】

非ヒト脊椎動物のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つのヒトJL遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーションであり、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIgL遺伝子座にてシス位で提供される方法。

【請求項196】

ゲノムが、ヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的

50

レパートリーと、それに補足されるそれぞれ1、2またはそれより多いヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントとを含み、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的な遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない、請求項179から182のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項197】

ヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足されるそれぞれ1、2またはそれより多いバリエーションヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントとを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なバリエーション遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されず、かつ、同じIg遺伝子座でシス位に位置する非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞。

10

【請求項198】

ヒト遺伝子セグメントを含むVLおよびJL遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JL遺伝子レパートリーが、

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

20

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 2遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 3遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

30

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 4遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 5遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 6遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 6遺伝子セグメント;または

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 7遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 7遺伝子セグメント

を含み、  
JL遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項180に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

40

【請求項199】

ヒト遺伝子セグメントを含むVLおよびJL遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JL遺伝子レパートリーが、

少なくとも3つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

50

少なくとも3つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるヒトJ 2遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるヒトJ 3遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

10

少なくとも3つの異なるヒトJ 4遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるヒトJ 5遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるヒトJ 6遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 6遺伝子セグメント;または

少なくとも3つの異なるヒトJ 7遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 7遺伝子セグメント

を含み、

JL遺伝子セグメントが、2または3の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項179に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

20

【請求項200】

異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項198または199に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項201】

個体が、遺伝的に関連していない、請求項198から200のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項202】

異なるJLセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列JL遺伝子セグメントの合成変異体である、請求項198から201のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

30

【請求項203】

ヒトVLおよびJL遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JL遺伝子レパートリーが、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント;

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

40

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント;

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント;

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 2遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 3遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 4遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

50

場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 5遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント；  
 場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 6遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 6遺伝子セグメント；または  
 場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある、少なくとも2つの異なるヒトJ 7遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 7遺伝子セグメント  
 を含み、

JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、請求項181に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【請求項204】

10

ヒト個体が、異なるヒト集団からである、請求項203に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項205】

トランスジェニック重鎖免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを含む非ヒト脊椎動物または細胞であって、遺伝子座が、同じヒト個体のゲノム配列に由来する機能的VH、DおよびJHセグメントの完全ヒトレパートリーと、それに補足される前記ヒト個体のゲノム配列において見出されない1または複数のさらなる機能的ヒトVH、Dおよび/またはJH遺伝子セグメントとを含み、前記完全ヒトレパートリーおよび補足される機能的ヒトVH、Dおよび/またはJH遺伝子セグメントが同じ遺伝子座でシス位に位置する非ヒト脊椎動物または細胞。

【請求項206】

20

さらなるVH、DおよびJHセグメントのそれぞれが、(i)第2の異なる個体に由来する遺伝子セグメントであって、場合により、第1および第2の個体が、異なる人種集団のメンバーである遺伝子セグメント；(ii)ヒト遺伝子セグメントの変異体；ならびに(iii)異なるヒト個体のゲノム配列またはヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントの異なる多型バリエーションに由来する第1および第2のヌクレオチド配列を含むハイブリッドヒト遺伝子セグメントからなる群から選択される、請求項205に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項207】

ゲノムが、前記重鎖導入遺伝子についてホモ接合性であり、場合により、内因性免疫グロブリン重鎖発現が、不活性化されている、請求項205または206に記載の脊椎動物または細胞。

30

【請求項208】

トランスジェニックカッパ軽鎖免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを含む非ヒト脊椎動物または細胞であって、遺伝子座が、同じヒト個体のゲノム配列に由来する機能的VおよびJセグメントの完全ヒトレパートリーと、それに補足される前記ヒト個体のゲノム配列において見出されない1または複数のさらなる機能的ヒトVおよび/またはJ遺伝子セグメントとを含み、前記完全ヒトレパートリーおよび補足される機能的ヒトVおよび/またはJ遺伝子セグメントが同じ遺伝子座でシス位に位置する非ヒト脊椎動物または細胞。

【請求項209】

40

さらなるVおよびJセグメントのそれぞれが、(i)第2の異なる個体に由来する遺伝子セグメントであって、場合により、第1および第2の個体が、異なる人種集団のメンバーである遺伝子セグメント；(ii)ヒト遺伝子セグメントの変異体；ならびに(iii)異なるヒト個体のゲノム配列またはヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントの異なる多型バリエーションに由来する第1および第2のヌクレオチド配列を含むハイブリッドヒト遺伝子セグメントからなる群から選択される、請求項208に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項210】

ゲノムが、前記カッパ軽鎖導入遺伝子についてホモ接合性であり、場合により、内因性免疫グロブリンカッパ軽鎖発現が、不活性化されている、請求項208または209に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項211】

50

トランスジェニックラムダ軽鎖免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを含む非ヒト脊椎動物または細胞であって、遺伝子座が、同じヒト個体のゲノム配列に由来する機能的VラムダおよびJラムダセグメントの完全ヒトレパートリーと、それに補足される前記ヒト個体のゲノム配列において見出されない1または複数のさらなる機能的ヒトVラムダおよび/またはJラムダ遺伝子セグメントとを含み、前記完全ヒトレパートリーおよび補足される機能的ヒトVラムダおよび/またはJラムダ遺伝子セグメントが同じ遺伝子座でシス位に位置する非ヒト脊椎動物または細胞。

【請求項 2 1 2】

さらなるVラムダおよびJラムダセグメントのそれぞれが、(i)第2の異なる個体に由来する遺伝子セグメントであって、場合により、第1および第2の個体が、異なる人種集団のメン  
10  
バーである遺伝子セグメント;(ii)ヒト遺伝子セグメントの変異体;ならびに(iii)異なるヒト個体のゲノム配列またはヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントの異なる多型バリエーションに由来する第1および第2のヌクレオチド配列を含むハイブリッドヒト遺伝子セグメントからなる群から選択される、請求項211に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 2 1 3】

ゲノムが、前記ラムダ軽鎖導入遺伝子についてホモ接合性であり、場合により、内因性免疫グロブリンラムダ軽鎖発現が、不活性化されている、請求項211または212に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 2 1 4】

合成免疫グロブリン遺伝子ハプロタイプを含むトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座であって、ハプロタイプが、第1および第2のヒト遺伝子セグメントと、スイッチ領域と、定常領域とを含み、  
20

a)第2の遺伝子セグメントが、第1の遺伝子セグメントの多型バリエーションであるか、またはb)第1および第2の遺伝子セグメントが、異なる第1および第2の人種集団からの個体のゲノム配列にそれぞれ由来し、第2の遺伝子セグメントが、第1の集団において見出されず、場合により、第2の遺伝子セグメントが、第2の集団において低頻度で生じ、定常領域および場合によりスイッチ領域が、非ヒト脊椎動物定常およびスイッチ領域であり、前記第1および第2の遺伝子セグメントが同じ遺伝子座のシス位に位置するトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座。

【請求項 2 1 5】

(a)第1および第2の遺伝子セグメントの多型バリエーションであるかまたは(b)第2の集団のゲノム配列に由来するかもしくは第3のヒト人種集団からである第3のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントを含む、請求項214に記載のトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座であって、第3の遺伝子セグメントが、第1の集団において見出されない、請求項214に記載のトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座。  
30

【請求項 2 1 6】

請求項214または215に記載のトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を含む非ヒト脊椎動物または細胞であって、場合により、前記トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座についてホモ接合性である非ヒト脊椎動物または細胞。  
40

【請求項 2 1 7】

少なくとも2つまたは少なくとも3つの遺伝子セグメントが、ヒトVH1-69遺伝子セグメントである、請求項1から4、9から11および18~23のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【請求項 2 1 8】

少なくとも2つまたは少なくとも3つの遺伝子セグメントが、ヒトVH1-69遺伝子セグメントである、請求項5から8および12から17のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特に、ヒトへの使用に合わせて作製された抗体治療薬および予防薬の提供に  
50

関する。

【 0 0 0 2 】

本発明は、トランスジェニックマウスもしくはラットまたはトランスジェニックマウスもしくはラットの細胞のようなライブラリー、脊椎動物および細胞を提供する。さらに、本発明は、抗体または抗体をコードするヌクレオチド配列を単離するために脊椎動物を用いる方法に関する。本発明は、抗体、重鎖、ポリペプチド、ヌクレオチド配列、医薬組成物および使用も提供する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

最先端の技術は、トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を含む、非ヒト脊椎動物 (例えば、マウスおよびラット) および細胞を提供し、このような遺伝子座は、ヒト可変性 (V)、多様性 (D) および/または連結 (J) セグメント、場合によりヒト定常領域を含む。あるいは、トランスジェニック遺伝子座において、宿主脊椎動物の内因性定常領域 (例えば、マウスまたはラット定常領域) が提供される。このようなトランスジェニック脊椎動物を構築する方法ならびに抗原免疫処置後に抗体およびその核酸を作製するためのこれらの使用は、当技術分野で公知である、例えば、その開示内容が本明細書に明確に組み込まれる、US7501552 (Medarex)、US5939598 (Abgenix)、US6130364 (Abgenix)、W002/066630 (Regeneron)、W02011004192 (Genome Research Limited)、W02009076464、W02009143472 および W02010039900 (Ablexis) を参照のこと。当技術分野におけるこのようなトランスジェニック遺伝子座は、種々の量のヒト V(D)J レパートリーを含む。既存のトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座は、単一ヒト DNA 供給源に基づいている。したがって、このようなトランスジェニック遺伝子座を有する非ヒト脊椎動物中のヒト抗体可変領域の多様性の可能性は、制限されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 4 】

【 特許文献 1 】 US7501552

【 特許文献 2 】 US5939598

【 特許文献 3 】 US6130364

【 特許文献 4 】 W002/066630

【 特許文献 5 】 W02011004192

【 特許文献 6 】 W02009076464

【 特許文献 7 】 W02009143472

【 特許文献 8 】 W02010039900

【 特許文献 9 】 EP0937140

【 特許文献 10 】 W02011066501

【 特許文献 11 】 EP1034260

【 特許文献 12 】 EP1204740

【 特許文献 13 】 PCT/GB2010/051122

【 特許文献 14 】 US6673986

【 特許文献 15 】 EP1399559

【 特許文献 16 】 US6586251

【 特許文献 17 】 US5859301

【 非特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 非特許文献 1 】 Osoegawa K、Mammoser AG、Wu C、Frengen E、Zeng C、Catanese JJ、de Jong PJ; Genome Res. 2001年3月;11(3):483~96頁;「A bacterial artificial chromosome library for sequencing the complete human genome」

【 非特許文献 2 】 Osoegawa, K., Woon, P.Y., Zhao, B., Frengen, E., Tateno, M., Catanese, J.J および de Jong, P.J. (1998); 「An Improved Approach for Construction of

10

20

30

40

50

- Bacterial Artificial Chromosome Libraries」; Genomics 52、1~8頁
- 【非特許文献3】N A Rosenbergら (Science、2002年12月20日:第298巻、第5602号、2342~2343頁)
- 【非特許文献4】国際HapMapプロジェクト、Nature、2003年12月18日;426(6968):789~96頁
- 【非特許文献5】Harlow, E.およびLane, D. 1998、第5版、Antibodies: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Lab. Press、Plainview、NY
- 【非特許文献6】PasqualiniおよびArap、Proceedings of the National Academy of Sciences (2004) 101:257~259頁
- 【非特許文献7】Sambrook, JおよびRussell, D. (2001、第3版) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Lab. Press、Plainview、NY) 10
- 【非特許文献8】Liu, Lら;Journal of Virology. 2011. 85:8467~8476頁
- 【非特許文献9】PLoS One. 2012;7(5):e36750、Epub 2012年5月9日;「Human peripheral blood antibodies with long HCDR3s are established primarily at original recombination using a limited subset of germline genes」;Briney BSら
- 【非特許文献10】PLoS One. 2011年3月30日;6(3):e16857;「Comparison of antibody repertoires produced by HIV-1 infection, other chronic and acute infections, and systemic autoimmune disease」;Breden Fら
- 【非特許文献11】RogozinおよびDiaz;「Cutting Edge: DGYW/WRCH Is a Better Predictor of Mutability at G:C Bases in Ig Hypermutation Than the Widely Accepted RGYW/WRCY Motif and Probably Reflects a Two-Step Activation-Induced Cytidine Deaminase-Triggered Process」;Journal of Immunology;2004年3月15日、第172巻、第6号、3382~3384頁 20
- 【非特許文献12】Annu. Rev. Biochem. 2007. 76:1~22頁;Javier M. Di NoiaおよびMichael S. Neuberger、「Molecular Mechanisms of Antibody Somatic Hypermutation」
- 【非特許文献13】Curr Opin Immunol. 1995年4月;7(2):248~54頁、「Somatic hypermutation」、Neuberger MSおよびMilstein C
- 【非特許文献14】Auerbach W、Dunmore JH、Fairchild-Huntress Vら;Establishment and chimera analysis of 129/SvEv- and C57BL/6-derived mouse embryonic stem cell lines. Biotechniques 2000; 29:1024~8、30、32頁 30
- 【非特許文献15】Mol Immunol. 2003年12月;40(9):585~93頁;「Differential binding to human FcγRIIIa and FcγRIIIb receptors by human IgG wild type and mutant antibodies」; Armour KLら
- 【非特許文献16】Nat Rev Genet. 2001年10月;2(10):769~79頁; Recombineering: a powerful new tool for mouse functional genomics; Copeland NG、Jenkins NA、Court DL
- 【非特許文献17】Camacho C.、Coulouris G.、Avagyan V.、Ma N.、Papadopoulos J.、Bealer K.およびMadden T.L.(2008)「BLAST+: architecture and applications.」BMC Bioinformatics 10:421頁
- 【非特許文献18】J Mol Biol. 1997年7月25日;270(4):587~97頁; Corbett SJら;表2 40
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0006】
- 本発明者らは、ヒトの本来の抗体遺伝子の使用における多様性(および共通性)に対処するために、これらのトランスジェニック非ヒト脊椎動物のゲノム(および、よって、これらの抗体および抗体鎖生成物)を作製することが望ましいと考えた。本発明者らは、抗体に基づく治療薬物および予防薬物のヒトへの使用によりよく対処するためにこのことを行うことを望んだ。
- 【0007】
- トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座およびこれらを有する非ヒト脊椎動物にお 50

いて、ならびにこのような動物の免疫処置後に生じた抗体において、新規の、潜在的に拡大されたレパトリーおよびヒト可変領域の多様性を提供することも、望ましいものであろう。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、無数の異なるヒト集団およびヒト個体からの2000を超える試料にわたる自然抗体遺伝子セグメント分布の広範なバイオインフォマティクス分析から発展した。本発明者らは、非ヒト脊椎動物系およびそれにより得られる抗体をより完全に理解して設計して、ヒトの医療的治療薬全体によりよく対処するため、および合理的設計を可能にして、ヒトの特定の人種集団に対処するためにこの莫大な課題に着手した。このような合理的設計を用いて、本発明者らは、ヒトバイオインフォマティクス分析に基づいて、トランスジェニック非ヒト脊椎動物、ならびに、単離抗体、抗体鎖、および、意図的に含められた遺伝子セグメントを利用する生成物を産生するような様式でこれらを発現する細胞を構築した。実施例は、この趣旨で本発明者らが多くの細胞および抗体を単離した、実行された実験を示す。

10

【0009】

本発明は、広く合成され、人種多様性がある超ヒト免疫グロブリン遺伝子レパトリーにも関する。本発明は、よって、新規でかつ潜在的に拡張された合成免疫グロブリン多様性を提供し、よって、多様性のプールを提供し、このプールから、ヒト抗体治療薬のリードを選択できる。この拡張されたプールは、さらなる親和性の成熟(例えばファージまたはリボソームディスプレイのような骨の折れる *in vitro* 技術を用いる)を必要とせずに抗原を標的にするための比較的高い親和性もしくは改善された生物物理的特徴のような所望の特徴を有する抗体を見出そうとする場合、または従来の抗体結合部位が到達できない、抗体を用いて対処することが以前は困難であった標的および新しいエピトープに対処しようとする場合に有用である

20

【0010】

本発明は、特定のヒト集団のメンバーに共通する可変遺伝子使用に偏る可能性がある多様性も提供し、該多様性は、このような集団内の疾患または状態を処置および/または防止するための抗体を作製するために有用である。抗体レパトリーを偏らせることができることにより、特定のヒト集団における疾患または医学的状态をより効率的に処置および/または予防する目的をもった抗体治療薬を作製することが可能になる。

30

【0011】

本発明者らは、抗体治療薬(および抗体ツール試薬)をそこから作製できる新規で潜在的に拡張された抗体多様性を提供するために、共通性のない供給源からの免疫グロブリン遺伝子セグメントをトランスジェニック遺伝子座において提供することの可能性に気付いた。このことは、トランスジェニックヒト-マウス/ラット技術の潜在能力を、今まで可能であったものとは異なる、そしておそらくより大きい抗体配列空間を照合する可能性に広げる。

【0012】

トランスジェニック抗体遺伝子座ならびに抗体および抗体鎖の合理的設計において、本発明者らは、比較的長いHCDR3長さ(少なくとも20アミノ酸)が、エピトープに対処するために頻繁に所望されることにも気付いた。例えば、自然に存在する抗体は、感染性疾患病原体に感染したヒトから単離されているが、このような抗体はHCDR3の長さが長い。これに関して、中和抗体が見出されている。HCDR3の長さが長いことは、感染性疾患病原体のみに限定されるのではなく、他の抗原(例えば受容体裂溝(receptor cleft)または酵素活性部位)に対処するために望ましいと考えられ、よって、本発明者らは、長いHCDR3抗体および重鎖を生成できるトランスジェニック遺伝子座を工学的に操作する可能性が全般的に望ましいことに気付いた。本発明者らは、1000 Genomesプロジェクトからの2000を超えるヒトDNA試料についてのバイオインフォマティクスという重労働と、合理的配列選択とを行って、特定のヒト遺伝子セグメントバリエーションJH6\*02を含めることが、長いHCDR3抗体お

40

50

よび鎖を生成するために望ましいことを同定した。

【0013】

さらなる合理的設計およびバイオインフォマティクスにより導かれて、本発明者らは、特定のヒト定常領域バリエーションが、多くの多様なヒト集団にわたって保存されていることに気付いた。本発明者らは、このことにより、ヒト定常領域(または合成バージョンのヒト定常領域)を任意に選択するのではなく、このような特定の定常領域を生成物において用いることにより、抗体、鎖および可変ドメインをヒト化するという選択を行うことができることに気付いた。本発明のこの態様は、特定のヒト人種集団に対して抗体に基づく薬物を作製することを可能にし、そのことにより、従来行われていたよりも密接に薬物を患者(およびよって疾患背景)にマッチさせることができる。最先端の技術では、異なるヒト人種集団の患者では機能しない任意に選択された(1つ(しばしば未知である))の人種集団からおそらく導かれたか、または自然に存在しない)ヒト定常領域を用いて抗体がヒト化されることが問題になり得る。このことは重要である。なぜなら、定常領域は、例えば抗体再利用、細胞および補体の動員ならびに細胞殺傷のための抗体エフェクター機能を提供することにおいて主要な役割を有するからである。

10

【0014】

このために、本発明の第1の構成において、以下が提供される。

【0015】

第1の構成

超ヒト免疫グロブリン重鎖ヒトVHおよび/またはDおよび/またはJ遺伝子レパートリーを有するゲノムを含む非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)。

20

【0016】

超ヒト免疫グロブリン軽鎖ヒトVL遺伝子レパートリーを有するゲノムを含み、場合により、第1の構成による、非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)。

【0017】

トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座(例えば重鎖遺伝子座または軽鎖遺伝子座)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)であって、前記遺伝子座が、免疫グロブリン定常領域の上流に作動可能に接続した下で言及する第1および第2のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントに従う免疫グロブリン遺伝子セグメント(場合によりVセグメント)を含み、場合により、ゲノムが、前記トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座についてホモ接合性であり、場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的V遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的D遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的J遺伝子セグメントを含む非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

30

【0018】

非ヒト脊椎動物定常領域とヒト可変領域とを有するキメラ抗体のレパートリーまたはキメラ軽鎖もしくは重鎖を生成するために、非ヒト脊椎動物定常領域の上流に作動可能に接続した複数のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントを含むトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)であって、トランスジェニック遺伝子座が、1または複数のヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントと、1または複数のヒトJ遺伝子セグメントと、場合により1または複数のヒトD遺伝子セグメントとを含み、前記遺伝子セグメントの第1の遺伝子セグメント(場合によりVセグメント)および前記遺伝子セグメントの第2の遺伝子セグメント(場合によりVセグメント)が、異なり、それぞれ第1および第2のヒト個体のゲノムに由来し、個体が、異なり、場合により、

40

50

関連せず、

場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的V遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは

場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的D遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは

場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的J遺伝子セグメントを含むトランスジェニック非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【0019】

第1および第2のトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)であって、それぞれの遺伝子座が、非ヒト脊椎動物定常領域とヒト可変領域とを有するキメラ抗体のレパトリーまたはキメラ軽鎖もしくは重鎖を生成するために、非ヒト脊椎動物定常領域の上流に作動可能に接続した複数のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントを含み、

(i)第1のトランスジェニック遺伝子座が、1または複数のヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントと、1または複数のヒトJ遺伝子セグメントと、場合により1または複数のヒトD遺伝子セグメントとを含み、(ii)第2のトランスジェニック遺伝子座が、1または複数のヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントと、1または複数のヒトJ遺伝子セグメントと、場合により1または複数のヒトD遺伝子セグメントとを含み、(iii)前記第1の遺伝子座の第1の(場合によりV)遺伝子セグメントおよび前記第2の遺伝子座の第2の(場合によりV)遺伝子セグメントが、異なり、それぞれ第1および第2のヒト個体のゲノムに由来し、個体が、異なり、場合により、関連せず、

場合により、第1および第2の遺伝子座が、前記ゲノムにおける異なる染色体(場合により同じ染色体番号を有する染色体)上にあり、

場合により、それぞれの免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的V遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは

場合により、それぞれの免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的D遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは

場合により、それぞれの免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的J遺伝子セグメントを含むトランスジェニック非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【0020】

本発明による細胞(例えばES細胞)を構築するための方法であって、

(a)ある(または前記)第1のヒト個体のゲノム配列の機能的VおよびJ(および場合によりD)遺伝子セグメントを同定する工程と、

(b)ある(または前記)第2のヒト個体のゲノム配列の1または複数の機能的Vおよび/またはDおよび/またはJ遺伝子セグメントを同定する工程であって、これらのさらなる遺伝子セグメントが、第1の個体のゲノム配列において見出されない工程と、

(c)トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を細胞において構築する工程であって、(a)および(b)の遺伝子セグメントが、定常領域の上流に作動可能に接続した遺伝子座において提供される工程と

を含む方法。

【0021】

一実施形態では、工程(b)における遺伝子セグメントは、1000 Genomes、Ensembl、GenbankおよびIMGTデータベースから選択される免疫グロブリン遺伝子データベースから同定される。

【0022】

本文を通して、Genbankとは、Genbankリリース番号185.0または191.0のことをいい、1000 Genomesデータベースは、フェーズ1、リリースv3、2012年3月16日であり、Ensemblデータベースは、アセンブリGRCh37.p8(10/04/2012)であり、IMGTデータベースは、www.imgt.orgで利用可能である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 3 】

一実施形態では、第1および第2のヒト個体は、それぞれ第1および第2の人種集団のメンバーであり、ここで、該集団は、異なり、場合により、第2の個体のゲノム配列に由来するヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントは、第2の人種集団内で低頻度である(場合により希である)。

## 【 0 0 2 4 】

本発明のこの構成は、トランスジェニック非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)を作製する方法であって、

(a)上記の方法を行うことによりES細胞(例えばマウスC57BL/6N、C57BL/6J、129S5または129Sv株ES細胞)を構築する工程と、

(b)ES細胞をドナー非ヒト脊椎動物胚盤胞(例えばマウスC57BL/6N、C57BL/6J、129S5または129Sv株胚盤胞)に注入する工程と、

(c)胚盤胞を、里親非ヒト脊椎動物母(例えばC57BL/6N、C57BL/6J、129S5または129Sv株マウス)に移植する工程と、

(d)前記母から子を得る工程であって、子のゲノムが、トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を含む工程と

を含む方法も提供する。

## 【 0 0 2 5 】

一実施形態では、本発明は、本発明による非ヒト脊椎動物を免疫化する工程を含む、所定の抗原(例えば細菌またはウイルス病原体抗原)と結合する抗体を単離する方法を提供する。

## 【 0 0 2 6 】

## 第2の構成

抗体のレパートリーを集合的にコードするゲノムを有する抗体生成トランスジェニック細胞のライブラリーであって、

(a)第1のトランスジェニック細胞が、第1の免疫グロブリン遺伝子によりコードされる鎖を有する第1の抗体を発現し、遺伝子が、第1のヒト未再構成免疫グロブリン遺伝子セグメントの組換えの後に生成される第1の可変ドメインヌクレオチド配列を含み、

(b)第2のトランスジェニック細胞が、第2の免疫グロブリン遺伝子によりコードされる鎖を有する第2の抗体を発現し、第2の遺伝子が、第2のヒト未再構成免疫グロブリン遺伝子セグメントの組換えの後に生成される第2の可変ドメインヌクレオチド配列を含み、第1抗体および第2の抗体が、同一でなく、

(c)第1および第2の遺伝子セグメントが、異なり、それぞれ第1および第2のヒト個体のゲノム配列に由来し、個体が、異なり、場合により、関連せず、

(d)細胞が、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)細胞であるライブラリー。

## 【 0 0 2 7 】

一実施形態では、第1および第2のヒト個体は、それぞれ第1および第2の人種集団のメンバーであり、集団が、異なり、場合により、人種集団が、1000 Genomesデータベースにおいて同定されるものから選択される。

## 【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、第2のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントは、第1のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントの多型バリエーションであり、場合により、第2の遺伝子セグメントは、以下のTable 1(表6-1~表6-30)~7(表12-1~表12-3)および9(表14-1~14-3)~14(表24-1~表32)のいずれかにおける遺伝子セグメントからなる群から選択され(例えばTable 13(表23-1~23-226)またはTable 14(表24-1~表32)から選択される)、例えば第2の遺伝子セグメントは、VH1-69の多型バリエーションである。

## 【 0 0 2 9 】

## 第3の構成

(a)トランスジェニック非ヒト脊椎動物細胞における未再構成ヒト免疫グロブリンV遺伝

10

20

30

40

50

子セグメントとヒトDおよびヒトJセグメントとの組換えと、場合により前記細胞における親和性成熟との後に生成されるヌクレオチド配列によりコードされる重鎖であって、遺伝子セグメントの1つが、第1のヒト人種集団の個体のゲノムに由来し、他の2つの遺伝子セグメントが、第2の異なるヒト人種集団の個体のゲノムに由来し、抗体が、前記非ヒト脊椎動物の重鎖定常領域(例えばげっ歯類、マウスまたはラット重鎖定常領域)を含む重鎖; および/あるいは

(b)トランスジェニック非ヒト脊椎動物細胞における未再構成ヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントとヒトJセグメントとの間の組換えと、場合により前記細胞における親和性成熟との後に生成されるヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖であって、遺伝子セグメントの1つが、第1のヒト人種集団(場合により、(a)における第1の集団と同じ)の個体のゲノムに由来し、他の遺伝子セグメントが、第2の異なるヒト人種集団(場合により、(a)における第2の集団と同じ)の個体のゲノムに由来し、抗体が、前記非ヒト脊椎動物の軽鎖定常領域(例えばげっ歯類、マウスまたはラット軽鎖定常領域)を含む軽鎖を有し、

(c)場合により、抗体のそれぞれの可変ドメインが、ヒト可変ドメインであり、

(d)場合により、重鎖定常領域が、ガンマタイプ定常領域である、単離抗体。

#### 【0030】

本発明は、抗体をコードする単離ヌクレオチド配列であって、場合により、抗体発現ベクター中、場合により宿主細胞中で提供される配列も提供する。

#### 【0031】

本発明は、第3の構成の抗体の非ヒト脊椎動物定常領域をヒト抗体定常領域で置き換える工程を含む、ヒト抗体を生成する方法も提供する。

#### 【0032】

本発明は、第3の構成による抗体、または上記の方法に従って生成される抗体と、希釈剤、賦形剤または担体とを含む医薬組成物であって、IV針もしくはシリンジに接続された容器またはIVバッグにおいて提供される組成物も提供する。

#### 【0033】

本発明は、上記構成のいずれか一つに記載の第2の抗体を発現する抗体生成細胞も提供する。

#### 【0034】

代替の構成では、本発明は、合成遺伝子セグメントを提供するための第1および第2の免疫グロブリン遺伝子セグメントのヌクレオチド配列の組み合わせ(例えば特定のヒト生殖系列VHまたはVL遺伝子セグメントの2以上の多型バリエーション)を企図する。このような合成遺伝子セグメントを一実施形態で用いてトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を構築し、ここで、該合成遺伝子セグメントは、定常領域の上流に作動可能に接続した1または複数のヒト可変およびJ領域(および場合により1または複数のヒトD領域)との組み合わせで提供される。非ヒト脊椎動物のゲノムまたは細胞(例えばマウスまたはラット細胞、例えばES細胞)において提供される場合、本発明は、超ヒト遺伝子セグメント多様性を提供する。組み合わせられる配列は、特定の抗原(例えば赤血球凝集素のようなインフルエンザ抗原)に対して産生されたヒト抗体において一般的に用いられることが観察されている遺伝子セグメントから選択できる。配列を組み合わせることにより、合成遺伝子セグメントはin vivoで組み換えられて、前記抗原が媒介する疾患または状態(例えばインフルエンザ)の処置および/または防止に適切な抗体を生成できる。

#### 【0035】

##### 第4の構成

ヒト遺伝子セグメントJH6\*02と、1または複数のVH遺伝子セグメントと、1または複数のD遺伝子セグメントとを定常領域の上流に含む免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(場合によりマウスまたはラット)または脊椎動物細胞であって、重鎖遺伝子座中の遺伝子セグメントが、ヒトJH6\*02とDセグメントおよびVHセグメントと

10

20

30

40

50

の組換えにより生成される抗体重鎖をマウスが生成できるように定常領域に作動可能に連結している非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【0036】

ヒト遺伝子セグメントJH6\*02と、1または複数のVH遺伝子セグメントと、1または複数のD遺伝子セグメントとを定常領域の上流に含む免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物細胞(場合によりマウス細胞またはラット細胞)であって、重鎖遺伝子座中の遺伝子セグメントが、ヒトJH6\*02とDセグメントおよびVHセグメントとの組換えにより生成される抗体重鎖を(例えば後続の子孫細胞において)生成するために定常領域に作動可能に連結している非ヒト脊椎動物細胞。

【0037】

少なくとも20アミノ酸のHCDR3を含む、本発明の脊椎動物から単離された重鎖(例えば抗体に含まれる)。

【0038】

標的抗原に特異的な重鎖、VHドメインまたは抗体を生成するための方法であって、本発明による非ヒト脊椎動物を抗原で免疫化する工程と、標的抗原に特異的な重鎖、VHドメインもしくは抗体または重鎖、VHドメインもしくは抗体を生成する細胞を単離する工程とを含み、重鎖、VHドメインまたは抗体が、ヒトJH6\*02とVH遺伝子セグメントおよびD遺伝子セグメントとの組換えに由来するHCDR3を含む方法。

【0039】

前記方法により生成される重鎖、VHドメインまたは抗体。

【0040】

前記重鎖のVHドメインと同一の重鎖VHドメインを発現するB細胞またはハイブリドーマ

【0041】

請求項22、23もしくは28に記載の重鎖のVHドメインをコードするかまたは前記重鎖をコードする核酸。

【0042】

前記核酸を含み、場合により宿主細胞(例えばCHO細胞またはHEK293細胞)中にあるベクター(例えばCHO細胞またはHEK293細胞ベクター)。

【0043】

前記抗体、重鎖またはVHドメイン(例えば抗体に含まれる)を、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または医薬品(例えばさらなる抗原特異的可変ドメイン、重鎖または抗体)と一緒に含む医薬組成物。

【0044】

医学において使用するための、上記の抗体、重鎖またはVHドメイン(例えば抗体に含まれる)。

【0045】

ヒトにおける医学的状態を処置および/または防止するための医薬品の製造における、上記の抗体、重鎖またはVHドメイン(例えば抗体に含まれる)の使用。

【0046】

第5の構成

(a)抗原特異的重鎖可変ドメインを提供する工程と、  
(b)可変ドメインをヒト重鎖定常領域と組み合わせて、可変ドメインおよび定常領域を(N末端からC末端方向に)含む抗体重鎖を生成する工程とを含み、  
ヒト重鎖定常領域が、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4refまたはIGHG4a定常領域である、抗体重鎖を生成する方法。

【0047】

ヒト重鎖を含む抗体であって、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4refまたはIGHG4a定常領域である定常

10

20

30

40

50

領域とを含む抗体。場合により、可変ドメインはマウスAID-パターン体細胞変異を含む。

【0048】

リーダー配列と、抗原に特異的なヒト可変ドメインと、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4refまたはIGHG4a定常領域であるヒト定常領域とを(N末端からC末端方向に)含むポリペプチドであって、(i)リーダー配列が、天然ヒト可変ドメインリーダー配列でなく、かつ/または(ii)可変ドメインが、マウスAID-パターン体細胞変異および/もしくはマウス末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン接合部変異を含むポリペプチド。

【0049】

リーダー配列とヒト抗体重鎖とを(5'から3'の方向に)コードするヌクレオチド配列であって、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4refまたはIGHG4a定常領域である定常領域とを含み、リーダー配列が、重鎖の発現を作動可能であり、リーダー配列が、天然ヒト可変ドメインリーダー配列でないヌクレオチド配列。

10

【0050】

プロモーターとヒト抗体重鎖とを(5'から3'の方向に)コードするヌクレオチド配列であって、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4refまたはIGHG4a定常領域である定常領域とを含み、プロモーターが、重鎖の発現を作動可能であり、プロモーターが、天然ヒトプロモーターでないヌクレオチド配列。

20

【0051】

ヒト抗体重鎖可変ドメインヌクレオチド配列の挿入のためのクローニング部位の3'にIGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4refまたはIGHG4a定常領域ヌクレオチド配列を含み、そのことにより、このような可変ドメイン配列を挿入すると、ベクターが宿主細胞中に存在する場合にヒト抗体重鎖を発現できるように、ベクターがプロモーターとリーダー配列と可変ドメイン配列と定常領域配列とを(5'から3'の方向に)含むようになるベクター(例えばCHO細胞またはHEK293細胞ベクター)。

【0052】

第6の構成

同じタイプの少なくとも3つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも3つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも3つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、ヒト遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないパリアントである非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

30

【0053】

同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

40

【0054】

同じタイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)で

50

あって、第3の遺伝子セグメントが、前記2つの異なる遺伝子セグメントの一方とシスにある非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【0055】

ヒト可変領域遺伝子セグメントのレパートリーを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)であって、複数のものが、同じタイプの少なくとも2つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含み、前記異なる遺伝子セグメントの第1の遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なる遺伝子セグメントの第2の遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2の遺伝子セグメントを含まない集団。

10

【0056】

同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

20

【0057】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも3つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも3つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも3つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒト遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである方法。

【0058】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含む方法。

30

【0059】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第3の遺伝子セグメントが、前記2つの異なる遺伝子セグメントの一方とシスにある方法。

40

【0060】

増進されたヒト免疫グロブリン可変領域遺伝子セグメントレパートリーを提供する方法であって、ヒト可変領域遺伝子セグメントのレパートリーを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)を提供する工程を含み、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント

50

、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を提供する工程を含み、前記異なる遺伝子セグメントの第1の遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なる遺伝子セグメントの第2の遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2の遺伝子セグメントを含まない方法。

【 0 0 6 1 】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する方法。

10

【 0 0 6 2 】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にて提供される方法。

20

【 0 0 6 3 】

同じタイプの第1および第2のヒトIg遺伝子座遺伝子セグメント(例えば第1および第2のヒトJH6遺伝子セグメント;または第1および第2のIgG2遺伝子セグメント;または第1および第2のヒトJ 7遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、第1の遺伝子セグメントが、Table 1(表6-1~表6-30)および9(表14-1~表14-3)~14(表24-1~表32)(例えばTable 13(表23-1~表23-226)またはTable 14(表24-1~表32)から選択される)(例えばIGHJ6-a)のいずれか1つから選択される遺伝子セグメントであり、第2の遺伝子セグメントが、対応する参照配列である、非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

30

【 0 0 6 4 】

同じタイプの第1および第2のヒトIg遺伝子座遺伝子セグメント(例えば第1および第2のヒトJH6遺伝子セグメント;または第1および第2のIgG2遺伝子セグメント;または第1および第2のヒトJ 7遺伝子セグメント)を含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)であって、第1の遺伝子セグメントが、Table 1(表6-1~表6-30)および9(表14-1~表14-3)~14(表24-1~表32)(例えばTable 13(表23-1~表23-226)またはTable 14(表24-1~表32)から選択される)(例えばIGHJ6-a)のいずれか1つから選択される遺伝子セグメントであり、第2の遺伝子セグメントが、対応する参照配列であり、第1の遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第2の遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供される集団。

40

【 0 0 6 5 】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの第1および第2のヒトIg遺伝子座遺伝子セグメント(例えば第1および第2のヒトJH6遺伝子セグメント;または第1および第2のIgG2遺伝子セグメント;または第1および第2のヒトJ 7遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第1の遺伝子セグメントが、Table 1(表6-1~表6-30)および9(表14-1~表14-3)~14(表24-1~表32)(例えばTable 13(表23-1~表23-226)またはTable 14(表24-1~表32)から選択される)(例えばIGHJ6-a)のいずれか1つから選択される遺伝子セグメント

50

であり、第2の遺伝子セグメントが、対応する参照配列である方法。

【0066】

本構成の一態様では、本発明は、以下にさらに記載するヒトD遺伝子セグメントバリエーションに関する。

【0067】

本構成の一態様では、本発明は、以下にさらに記載するヒトV遺伝子セグメントバリエーションに関する。

【0068】

本構成の一態様では、本発明は、以下にさらに記載するヒトJ遺伝子セグメントバリエーションに関する。

10

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】マウスゲノムにV遺伝子セグメントを付加するためのリコンビニアリングされた(recombineered)BACベクターを生成するためのプロトコルを模式的に示す。

【図2】マウスゲノムにV遺伝子セグメントを付加するためのリコンビニアリングされたBACベクターを生成するためのプロトコルを模式的に示す。

【図3】マウスゲノムにV遺伝子セグメントを付加するためのリコンビニアリングされたBACベクターを生成するためのプロトコルを模式的に示す。

【図4】逐次的リコンビナーゼ媒介カセット交換(sRMCE)を用いてマウスゲノムにV遺伝子セグメントを付加するためのプロトコルを模式的に示す。

20

【図5A】(4部にわたる):可変(V)コード領域だけを示す13のIGHV1-69バリエーションのアラインメント。VH1-69バリエーション\*01とは異なるヌクレオチドを適当な位置に示し、同一のヌクレオチドはダッシュで印を付す。ヌクレオチド変化がアミノ酸の差をもたらす場合、対応するトリプレットの上にコードされるアミノ酸を示す。箱で囲んだ領域は、示すとおり、CDR1、CDR2およびCDR3に相当する。

【図5B】図5A参照。

【図5C】図5A参照。

【図5D】図5A参照。

【図6】遺伝子セグメント多様性および本発明に従ってバリエーションをシスに含むことの効果を模式的に示す。(a)正常な人における状況:同じ染色体上の組換えは、バリエーションの組み合わせを制限し、例えば抗体遺伝子V4-4は、バリエーション1内でのみ組み換えることができ、例えばV4-4-D-J6またはV4-4-D-J2<sup>A</sup>を形成する。同様に、バリエーションV4-4<sup>A</sup>は、バリエーション1からのJ6またはJ2<sup>A</sup>と組み換えることができず、バリエーション2からのJ遺伝子とのみ連結できて、V4-4<sup>A</sup>-D-J6<sup>A</sup>およびV4-4<sup>A</sup>-D-J2を形成する。V4-4-J2/J6複雑度=4。(b)トランスジェニックマウスにおける状況:1つのバリエーションのみが提供されるので、ゲノムは制限される。V4-4-J6/J2複雑度=2。(c)本発明の超マウス(Supra mouse):バリエーションがシスに付加され、よって、全ての組み合わせにおいて組み換えることができ、レパートリーを拡張できる。例えば、V4-4は、J6A、J6、J2AまたはJ2と組み合わせることができ、同様に、V4-4Aは、これらの同じJ遺伝子と組み換えることができる。V4-4-J6/J2複雑度=8(これは、この単純な例において、人の2倍および単一バリエーションを有するマウスの4倍である)。

30

40

【図7】ヒトJH6\*02バリエーションのアラインメント。JH6\*01とは異なるヌクレオチドを適当な位置に示し、同一のヌクレオチドはダッシュで印を付す。ヌクレオチド変化がアミノ酸の差をもたらす場合、コードされるアミノ酸を上に表示す。受託番号(例えばJ00256)を、IMGTバリエーション名の左に示す。

【図8】多様な種からのJH配列のアラインメント。

【図9】コドン表。

【図10】BACデータベース抜粋。

【発明を実施するための形態】

【0070】

表の簡単な説明

50

Table 1(表6-1～表6-30):ヒトIgH V多型バリエーション	
Table 2(表7-1～表7-5):ヒトIgH D多型バリエーション	
Table 3(表8-1～表8-3):ヒトIgH J多型バリエーション	
Table 4(表9-1～表9-13):ヒトIg V 多型バリエーション	
Table 5(表10-1～表10-12):ヒトIg V 多型バリエーション	
Table 6(表11-1～表11-2):ヒトIgH J 多型バリエーション	
Table 7(表12-1～表12-3):ヒトIgH J 多型バリエーション	
Table 8(表13-1～表13-2):1000 Genomesプロジェクトヒト集団	
Table 9(表14-1～表14-3):感染性疾患病原体に対するヒト抗体応答における免疫グロブリン遺伝子使用	10
Table 10A(表15-1～表15-3):ヒトIgH JH5バリエーション出現率	
Table 10B(表16-1～表16-3):非同義ヒトIgH JH5バリエーション	
Table 11A(表17-1～表17-2):ヒトIgH JH6バリエーション出現率	
Table 11B(表18-1～表19-2):非同義ヒトIgH JH6バリエーション	
Table 12A(表21):ヒトIgH JH2バリエーション出現率	
Table 12B(表22-1～表22-2):非同義ヒトIgH JH2バリエーション	
Table 13(表23-1～表23-226):バリエーション頻度分析およびヒト集団分布	
Table 14(表24-1～表32):高頻度ヒトバリエーション分布	
Table 15(表33-1～表35-2):ヒト遺伝子セグメント使用:ナイーブ非ヒト脊椎動物からの重鎖レパートリー	20
Table 16(表36-1～表38-2):ヒト遺伝子セグメント使用:免疫化非ヒト脊椎動物からの重鎖レパートリー	
Table 17(表39-1～表40-2):ヒト遺伝子セグメント使用:抗原特異的ハイブリドーマからの重鎖レパートリー	
Table 18(表41-1～表41-18):配列相関関係表	
Table 19(表42):ヒトガンマ定常領域サブタイプと相関する機能のまとめ	
Table 20(表43-1～表46):ヒト集団にほとんど普及していない遺伝子セグメント	
Table 21(表47-1～表47-8):ゲノムおよび配列情報	

## 【 0 0 7 1 】

本発明で用いるためのJH6\*02およびその他のヒトDNA配列の適切な供給源は、当業者にとって直ちに明確である。例えば、同意したヒトドナー(例えば本明細書中の実施例のおりの類スワブ試料)からDNA試料を回収することが可能であり、該試料から、本発明の遺伝子座の構築に用いるための適切なDNA配列を得ることができる。ヒトDNAのその他の供給源は、当業者に知られるように、商業的に入手可能である。代わりに、当業者は、本明細書に開示するヒトIg遺伝子セグメント配列の1または複数のデータベースを参照することにより、遺伝子セグメント配列を構築できる。

## 【 0 0 7 2 】

本発明によるヒトV、DおよびJ遺伝子セグメントの供給源の例は、Roswell Park Cancer Institute(RPCI)/Invitrogenから得られる細菌人工染色体(RPCI-11 BAC)である。以下のBACについて記載している<http://bacpac.chori.org/hmale11.htm>を参照されたい。

## 【 0 0 7 3 】

「RPCI-11ヒト男性BACライブラリー」

RPCI-11ヒト男性BACライブラリー(Osoegawaら、2001)は、Kazutoyo Osoegawaにより開発された改良クローニング技術(Osoegawaら、1998)を用いて構築された。該ライブラリーは、Kazutoyo Osoegawaにより作製された。構築は、National Human Genome Research Institute(NHGRI、NIH)からの助成金から資金を受けた(#1R01RG01165-03)。このライブラリーは、新しいNHGRI/DOE「大規模DNA配列決定におけるヒト対象についてのガイドライン」に従って作製された。

「男性の血液を二重盲検選択プロトコールにより得た。男性血液DNAを、ランダムに選択した1名のドナー(10名の男性ドナーのうち)から単離した。」

10

20

30

40

50

・Osoegawa K、Mammoser AG、Wu C、Frengen E、Zeng C、Catanese JJ、de Jong PJ;Genome Res. 2001年3月;11(3):483～96頁;「A bacterial artificial chromosome library for sequencing the complete human genome」;

・Osoegawa, K.、Woon, P.Y.、Zhao, B.、Frengen, E.、Tateno, M.、Catanese, J.Jおよびde Jong, P.J. (1998);「An Improved Approach for Construction of Bacterial Artificial Chromosome Libraries」; Genomics 52、1～8頁。

#### 【 0 0 7 4 】

##### 超ヒト免疫グロブリン遺伝子レパートリー

本発明は、広く合成され、人種多様性がある超ヒト免疫グロブリン遺伝子レパートリーに関する。ヒト免疫グロブリンレパートリーは、自然に見出されるものを超えており(すなわち「超ヒト」)、例えば、自然のヒトレパートリーよりも多様性が高いか、または自然でない様式で、共通性のない供給源からのヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントの組み合わせを含む。つまり、本発明のレパートリーは、「超ヒト」免疫グロブリンレパートリーであり、本発明は、キメラ抗体(これらを、組換えDNA技術を用いて完全ヒト単離抗体に変換する可能性がある)を生成するためにトランスジェニック細胞および非ヒト脊椎動物においてこれらを用いることに関する。本発明は、よって、新規で潜在的に拡張された合成免疫グロブリン多様性を提供し、該多様性は、多様性のプールを提供し、このプールから、抗体治療薬のリード(抗体治療薬および抗体ツール試薬)を選択できる。このことは、トランスジェニックヒト-マウス/ラット技術の潜在能力を、今まで可能であったものとは異なる、そしておそらくより大きい抗体配列空間を照合する可能性に広げる。このために、一実施形態では、本発明は、SUPERHUMAN MOUSE(商標)(すなわちSUPRA-MOUSE(商標))およびSUPERHUMAN RAT(商標)(すなわちSUPRA-RAT(商標))を提供する。

#### 【 0 0 7 5 】

この考えを発展させることにおいて、本発明者らは、HapMapプロジェクト、1000 Genomesプロジェクトおよび様々なその他の免疫グロブリン遺伝子データベース(詳細について以下を参照されたい)のような努力によって当業者が現在利用可能である莫大な遺伝子資源を調べる可能性に気付いた。よって、いくつかの実施形態では、本発明者らは、本発明においてこれらのゲノム配列決定における発展を用いて、合成により生成され、人種多様性がある人工免疫グロブリン遺伝子レパートリーを作製することに気付いた。一態様では、本発明者らは、このようなレパートリーが、親和性および/もしくは生物物理学的特徴が改良された抗体の生成のために有用であり、かつ/またはこのようなレパートリーにより生成されるエピトープ特異性の範囲が新規であり、従来は従来のトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座により相互作用可能であったかもしくは対処することが困難であったエピトープに対する抗体を提供することに気付いた。

#### 【 0 0 7 6 】

本発明は、トランスジェニックマウスもしくはラットまたはトランスジェニックマウスもしくはラット細胞のようなライブラリー、脊椎動物および細胞を提供する。さらに、本発明は、抗体または抗体をコードするヌクレオチド配列を単離するために脊椎動物を用いる方法に関する。本発明は、抗体、ヌクレオチド配列、医薬組成物および使用も提供する。

#### 【 0 0 7 7 】

##### 変動分析

本発明者らは、遺伝子変動分析の能力を活用する方法および抗体遺伝子座設計に気付いた。参照ヒトゲノムは、ヒト試料の実験作業および遺伝子分析のための基礎を提供する。参照ヒトゲノムは、少数の個体からのゲノムを編纂したものであり、ゲノムのいずれの1つのセグメントについても、2つの染色体の一方についての高い質の単一参照ゲノムが利用可能である。参照ゲノムは、一連の非常に大きい挿入クローンから組み立てられたので、これらのクローンのアイデンティティはわかっている。したがって、ヒトゲノムDNAを用いる実験作業は、参照配列が由来したクローンについて通常行われる。

#### 【 0 0 7 8 】

個別のヒトは配列が異なり、最近では、いくつかの個体、例えばJames WatsonおよびCraig Venterのゲノムが配列決定されている。これらの個体のゲノム配列の比較は、ゲノムのコード部分および非コード部分の両方におけるこれらの配列と参照ゲノムとの間の差を明らかにし、およそ1000塩基のうち1つが異なる。いくつかのバリエーションは重要であり、個体間の差に貢献する。極端な場合では、これらは遺伝性疾患をもたらす。変動は、例えば処置に対する患者の応答の望ましくない低下をもたらす、ヒト患者に投与された薬物に対する応答の違いに関与することができる。

【0079】

1000-Genomesプロジェクトは、ヒトゲノムにおける最も高頻度な変動を同定することを目的とする。この公共ドメインプロジェクトは、多様な人種群からの1000を超える個体のゲノムを配列決定し、これらの配列を参照と比較し、バリエーションのカタログを組み立てることを含んだ。このことにより、バリエーションをコード領域にアノテートできたが、この配列はDNAの大きいクローンに由来しなかったため、二倍体個体からの配列の分析は、母系遺伝染色体と父系遺伝染色体との間の変動の分布を区別できない。1より多いバリエーションがタンパク質コード遺伝子において同定される場合、各バージョンのタンパク質においてバリエーションのパターンの分布を明らかにすることができない。例えば、2つのバリエーションがある個体における同じタンパク質の異なる位置で検出されるならば、これは、2つのバリエーションを有する1コピーに起因して他のものには起因しないか、または各コピーが1つだけのバリエーションを有し得る。実際のタンパク質の配列を明らかにするために、1000-Genomeプロジェクトは、母-父-子のトリオを配列決定した。このことにより、配列バリエーションを「位相決定する」ことが可能になり、言い換えると、一方または他方の親から受け継いだ配列のブロックを同定し、バリエーションの絡まりを解くことができる。

【0080】

1000-genomeセット内の変動をさらに理解するために、1000-genomeデータセット内の位相決定されたデータからのDNAの領域から著しいバリエーション(非同義アミノ酸変化と定義される)を同定できるツールが開発された。このツールは、オンライン<http://www.1000genomes.org/variation-pattern-finder>で利用可能になった。このツールにより、研究者は、特定の座標間で範囲が定められた非同義変動をダウンロードできる。ダウンロードしたファイルは、個別の遺伝子型として構成されるが、データは位相決定されるので、ハプロタイプ情報および異なる集団における特定のハプロタイプの頻度は抽出できる。

【0081】

重鎖および軽鎖からのC、V、DおよびJ遺伝子の個別のヒトコードセグメントについて1000-genomeデータを本発明者らが分析した結果、これらのセグメントにおいて著しい変動があることが明らかになる。個体は、2つの異なる重鎖対立遺伝子と、カップおよびラムダ遺伝子座の両方にて異なる軽鎖対立遺伝子とを有する。それぞれの対立遺伝子から作製できる抗体のレパートリーは異なる。この変動が、あるいくつかの抗原に対するよりよいまたは異なる免疫応答に貢献する。

【0082】

免疫グロブリン重鎖および軽鎖遺伝子座を用いて従来作製されたヒト化マウスは、1つのタイプのみの免疫グロブリン遺伝子座を含有する。これらのマウスが完全ヒト重鎖遺伝子座を含有していたとしても、変動は、典型的なヒトに含まれるものよりも小さい。なぜなら、1セットだけのC、V、DおよびJ遺伝子が利用可能であるが、典型的なヒトは2セットを有するからである。

【0083】

本発明者らは、*in vivo*ヒト抗体および可変領域生成のためにトランスジェニック非ヒト脊椎動物および細胞を構築する場合にこの制限について改良を加える方法を考案した。

【0084】

マウスは、V、DおよびJセグメントの異なるレパートリーをそれぞれが有するように工学的に操作された2つの異なる遺伝子座を有するように作製できる。これは、単一マウスまたは2以上の別々のマウス株において可能であり、通常のヒトにおいて見出されるレバ

10

20

30

40

50

ートリーと類似するか、または該レパートリーを超えることがある。このようなマウスを工学的に操作することは、1セットの対立遺伝子だけを有する今までのヒト化マウスについて記載されたレパートリーを超えることになる。

【0085】

しかし、本発明者らは、このことも制限を有することに気付いた。なぜなら、異なる遺伝子座は、遺伝子座間でV、DおよびJバリエントをシャッフルするように通常は相互作用しないからである。この同じ制限は、ヒトにおいても固有であり、よって、この系は、全ての組み合わせにおいてバリエントを組み換える利点を利用していない。

【0086】

ヒトにおける通常のレパートリーを超え、C、V、DおよびJバリエントの組み合わせの利点を生かすために、本発明者らは、一実施形態では、これらを同じ染色体上でシスに提供することを決定した。図6を参照されたい。これらの遺伝子座は、通常の数より多いJ、DまたはV遺伝子を有することを特徴とすることがある。例えば、J遺伝子についてn=6であるが、1つのJ6バリエントと1つのJ2バリエントを含めることにより、これがn=8に増加する。このことは、例えばDおよびV遺伝子についてのさらなるバリエントと組み合わせることができる。1000-Genomesデータベースの詳細な分析により、本発明者らは、ヒト可変領域のますます多様性が高い新しい合成レパートリーを発現するためのマウスにおけるトランスジェニック重鎖および軽鎖遺伝子座の設計に構築できる候補多型ヒトバリエント遺伝子セグメント、例えばJH遺伝子セグメント(例えば実施例を参照されたい)のコレクションを考案した。さらに、本発明の実施形態のように自然に存在するヒトバリエント遺伝子セグメントを利用することにより、このことは、ヒト患者との適合性に対処する。なぜなら、本発明者らの分析は、ヒト人種集団の間で自然に保存され、時折非常に普及している候補バリエントを引き出したからである。さらに、このことにより、特定のヒト人種集団によりよく対処する抗体に基づく薬物を提供するために本発明の構成を作ることができる。

【0087】

本発明の任意の構成に従う例では、異なるヒト集団からの遺伝子セグメントが用いられる遺伝子座(ならびに細胞およびこれらを含む脊椎動物)が提供される。このことは、より多様なヒト患者によりよく対処するために抗体遺伝子多様性を増加するために望ましい。ある例では、遺伝子セグメントは、それぞれ第1および第2の異なるヒト集団からであり、よって、第2の遺伝子セグメントは、第2のヒト集団で見出されるが、第1のヒト集団においては見出されない(または希である)。「希な」とは、例えば、遺伝子セグメントが、1000 Genomesデータベースにおける第1の集団において5、4、3、2もしくは1またはゼロの個体で見出されることを意味する。例えば、第1の遺伝子セグメントは、本明細書中のTable 13(表23-1~表23-226)または14(表24-1~表32)を参照することにより第1の集団に存在すると示されることがあり、第2の遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~表23-226)を参照することにより第2の集団に存在するが、第1の集団に存在しないと示されることがある。場合により、第1の遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~表23-226)または14(表24-1~表32)を参照することにより第2の集団に存在すると示されることもある。

【0088】

V遺伝子セグメントを用いる本発明のいずれの構成または態様でも、これは、場合により天然リーダー配列とともに用いてよい。例えば、ゲノムDNA(例えば実施例におけるようにBACから)の使用は、本発明の遺伝子座およびゲノムに組み込まれたそれぞれのV遺伝子セグメントについて天然リーダーを用いることを意味する。代替では、当業者は、V遺伝子セグメントの1または複数と一緒に非天然リーダー配列を挿入することを望むことがある。同様に、V遺伝子セグメントを用いる本発明のいずれの構成または態様でも、これは、場合により天然5'UTR配列とともに用いてよい。例えば、ゲノムDNA(例えば実施例におけるようにBACから)の使用は、本発明の遺伝子座およびゲノムに組み込まれたそれぞれのV遺伝子セグメントについて天然5'UTR配列を用いることを意味する。代替では、当業者は、天然5'UTR配列を排除することを望むことがある。

【0089】

本発明は、第1の構成において、以下のものを提供する。

(a)超ヒト重鎖遺伝子レパートリー

超ヒト免疫グロブリン重鎖ヒトVHおよび/またはDおよび/またはJ遺伝子レパートリーを有するゲノムを含む非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)。

【0090】

一態様では、本発明の細胞は、胚性幹細胞である。例えば、ES細胞は、マウスC57BL/6N、C57BL/6J、129S5または129Sv株に由来する。一態様では、非ヒト脊椎動物は、げっ歯類、適切にはマウスであり、本発明の細胞は、げっ歯類細胞またはES細胞、適切にはマウスES細胞である。本発明のES細胞は、当該技術において公知の技術を用いて動物を作製するために用いることができ、該技術は、ES細胞を胚盤胞に注入し、その後、キメラ胚盤胞を雌に移植して、育種してかつ要求される挿入を有するホモ接合性組換え体について選択できる子孫を生成することを含む。一態様では、本発明は、ES細胞由来組織および宿主胚由来組織を含むトランスジェニック動物に関する。一態様では、本発明は、遺伝子改変された後続世代動物に関し、該動物は、VDJおよび/またはVJ領域についてのホモ接合性組換え体を有する動物を含む。

10

【0091】

自然のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントレパートリーは、以下のものからなる(例えばwww.imgt.orgを参照されたい):

VH: 合計-125;機能的-41

20

DH: 合計-27;機能的-23

JH: 合計-8;機能的-6

V : 合計-77;機能的-38

J : 合計-5;機能的-5

Vラムダ: 合計-75;機能的-31

Jラムダ: 合計-7;機能的-5。

【0092】

一実施形態では、脊椎動物または細胞ゲノムは、複数のヒト免疫グロブリンVH遺伝子セグメントと、1または複数のヒトD遺伝子セグメントと、1または複数のヒトJ遺伝子セグメントとを含むトランスジェニック免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、ここで、複数のVH遺伝子セグメントは、自然のヒトレパートリーより多くの機能的VH遺伝子セグメントからなり、場合により、ゲノムは、前記トランスジェニック重鎖遺伝子座についてホモ接合性である。

30

【0093】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、VH遺伝子レパートリーは、第1のヒト個体のゲノム配列に由来する複数のVH遺伝子セグメントと、それに補足される第2の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数の異なるVH遺伝子セグメントとからなる。場合により、DおよびJセグメントは、第1のヒト個体のゲノム配列に由来する。場合により、第2の個体のゲノム配列からのVH遺伝子セグメントは、Table 1(表6-1~表6-30)、13(表23-1~表23-226)または14(表24-1~表32)に列挙するVH遺伝子セグメントから選択される。このようにして、遺伝子座は、D遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

40

【0094】

場合により、個体は関連しない。例えば、個体のうちの1つが同じ世代または1、2、3もしくは4世代前の世代において他の個体の家系図に出現しないならば、本発明の任意の構成または態様の関係において個体は「関連しない」。代わりに、例えば、現在の世代または1、2、3もしくは4世代前の世代においてこれらが共通の祖先を有さないならば、これらは関連しない。

【0095】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、トランスジェニック遺伝子座は、41より多い、よって、自然のヒト機能的レパートリーより多くの機能的ヒトVH遺伝子セグメント種を含

50

む。場合により、遺伝子座は、少なくとも42、43、44、45、46、47、48、49または50の機能的ヒトVH遺伝子セグメント種を含む(例えば、遺伝子座は、前記第1の個体の完全機能的VHレパートリーと、それに補足される第2のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のVH遺伝子セグメントと、場合により、第3のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のVH遺伝子セグメントとを含む)。このようにして、遺伝子座は、治療用およびツール抗体選択に用いるための新規な遺伝子および抗体多様性を作製するために有用なVH遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0096】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、トランスジェニック遺伝子座は、第1の個体のゲノム配列に由来する第1のVH遺伝子セグメントと、第2の個体のゲノム配列に由来する第2のVH遺伝子セグメントとを含み、ここで、該第2のVH遺伝子セグメントは、第1のVH遺伝子セグメントの多型バリエーションである。例えば、VH遺伝子セグメントは、以下の実施例に示すように、VH1-69の多型バリエーションである。場合により、遺伝子座は、第1のVH遺伝子セグメントのさらなる多型バリエーション(例えば、第3のヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーション)を含む。このようにして、遺伝子座は、VH遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

10

【0097】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、ゲノム(超ヒトVH多様性の代わりにまたは超ヒトVH多様性に加えて)は、複数のヒト免疫グロブリンVH遺伝子セグメントと、複数のヒトD遺伝子セグメントと、1または複数のヒトJ遺伝子セグメントとを含むトランスジェニック免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、ここで、複数の該D遺伝子セグメントは、自然のヒトレパートリーより多くの機能的D遺伝子セグメントからなる。場合により、ゲノムは、前記トランスジェニック重鎖遺伝子座についてホモ接合性である。

20

【0098】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、D遺伝子レパートリーは、ある(または前記)第1のヒト個体のゲノム配列に由来する複数のD遺伝子セグメントと、それに補足されるある(または前記)第2の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数の異なるD遺伝子セグメントとからなる。場合により、個体は、関連しない。場合により、Jセグメントは、第1のヒト個体のゲノム配列に由来する。場合により、第2の個体のゲノム配列からのD遺伝子セグメントは、Table 2(表7-1~表7-5)、13(表23-1~表23-226)または14(表24-1~表32)に列挙するD遺伝子セグメントから選択される。このようにして、遺伝子座は、D遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

30

【0099】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、トランスジェニック遺伝子座は、23より多い機能的ヒトD遺伝子セグメント種を含み、場合により、該遺伝子座は、少なくとも24、25、26、27、28、29、30または31の機能的ヒトD遺伝子セグメント種を含む(例えば、遺伝子座は、前記第1の個体の完全機能的Dレパートリーと、それに補足される第2のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のD遺伝子セグメントと、場合により、第3のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のD遺伝子セグメントとを含む)。このようにして、遺伝子座は、D遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

40

【0100】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、トランスジェニック遺伝子座は、第1の個体のゲノム配列に由来する第1のD遺伝子セグメントと、第2の個体のゲノム配列に由来する第2のD遺伝子セグメントとを含み、ここで、該第2のD遺伝子セグメントは、第1のD遺伝子セグメントの多型バリエーションである。場合により、遺伝子座は、第1のD遺伝子セグメントのさらなる多型バリエーション(例えば、第3のヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーション)を含む。このようにして、遺伝子座は、D遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0101】

脊椎動物または細胞の一実施形態では(超ヒトVHおよび/もしくはJH多様性の代わりにま

50

たは超ヒトVHおよび/もしくはJH多様性に加えて)、ゲノムは、複数のヒト免疫グロブリンVH遺伝子セグメントと、1または複数のヒトD遺伝子セグメントと、複数のヒトJH遺伝子セグメントとを含むある(または前記)トランスジェニック免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含み、ここで、複数の該J遺伝子セグメントは、自然のヒトレパートリーより多くの機能的J遺伝子セグメントからなり、場合により、該ゲノムは、前記トランスジェニック重鎖遺伝子座についてホモ接合性である。

【0102】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、JH遺伝子レパートリーは、ある(または前記)第1のヒト個体のゲノム配列に由来する複数のJ遺伝子セグメントと、それに補足されるある(または前記)第2の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数の異なるJ遺伝子セグメントとからなる。場合により、個体は、関連しない。場合により、Dセグメントは、第1のヒト個体のゲノム配列に由来する。場合により、第2の個体のゲノム配列からのJ遺伝子セグメントは、Table 3(表8-1~表8-3)、13(表23-1~表23-226)または14(表24-1~表32)に列挙するJ遺伝子セグメントから選択される。このようにして、遺伝子座は、JH遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

10

【0103】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、トランスジェニック遺伝子座は、6より多い機能的ヒトJH遺伝子セグメントを含む。場合により、遺伝子座は、少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14、15または16の機能的ヒトJH遺伝子セグメントを含む(例えば、遺伝子座は、前記第1の個体の完全機能的JHレパートリーと、それに補足される第2のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のJH遺伝子セグメントと、場合により、第3のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のJH遺伝子セグメントとを含む)。このようにして、遺伝子座は、JH遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

20

【0104】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、トランスジェニック遺伝子座は、第1の個体のゲノム配列に由来する第1のJH遺伝子セグメントと、第2の個体のゲノム配列に由来する第2のJH遺伝子セグメントとを含み、ここで、該第2のJH遺伝子セグメントは、第1のJH遺伝子セグメントの多型バリエーションである。場合により、遺伝子座は、第1のJH遺伝子セグメントのさらなる多型バリエーション(例えば、第3のヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーション)を含む。このようにして、遺伝子座は、JH遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

30

【0105】

(b)超ヒト軽鎖遺伝子レパートリー

本発明の第1の構成は、以下も提供する:

超ヒト免疫グロブリン軽鎖ヒトVL遺伝子レパートリーを有するゲノムを含む非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)。場合により、脊椎動物または細胞は、第1の構成の態様(a)に従う重鎖導入遺伝子を含む。よって、超ヒト多様性は、細胞および脊椎動物における重鎖および軽鎖の両方の免疫グロブリン遺伝子セグメントにおいて提供される。例えば、細胞または脊椎動物のゲノムは重鎖および軽鎖導入遺伝子についてホモ接合性であり、内因性抗体発現は、不活性化される。このような脊椎動物は、所定の抗原で免疫化して、抗原と結合し、超ヒト遺伝子セグメントレパートリー内の組換えに起因するヒト可変領域を有する1または複数の選択された抗体を生成するために有用である。このことは、新規な抗体および遺伝子配列空間を潜在的に提供し、ここから治療的、予防的およびツールの抗体が選択される。

40

【0106】

第1の構成の態様(b)の一実施形態では、脊椎動物または細胞ゲノムは、以下を含む:

(i)複数のヒト免疫グロブリンV 遺伝子セグメントと1または複数のヒトJ遺伝子セグメントとを含むトランスジェニック免疫グロブリンカップ軽鎖遺伝子座であって、複数のV 遺伝子セグメントが、自然のヒトレパートリーより多くの機能的V 遺伝子セグメントからなり、場合により、ゲノムが、前記トランスジェニックカップ軽鎖遺伝子座についてホ

50

ホモ接合性であるトランスジェニック免疫グロブリンカッパ軽鎖遺伝子座、および/あるいは

(ii)複数のヒト免疫グロブリンV 遺伝子セグメントと1または複数のヒトJ遺伝子セグメントとを含むトランスジェニック免疫グロブリンラムダ軽鎖遺伝子座であって、複数のV 遺伝子セグメントが、自然のヒトレパートリーより多くの機能的V 遺伝子セグメントからなり、場合により、ゲノムが、前記トランスジェニックラムダ軽鎖遺伝子座についてホモ接合性であるトランスジェニック免疫グロブリンラムダ軽鎖遺伝子座。

【0107】

このようにして、遺伝子座は、VL遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0108】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、以下のとおりである。

(i)V 遺伝子レパートリーは、ある第1のヒト個体のゲノム配列に由来する複数のV 遺伝子セグメントと、それに補足されるある第2の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のV 遺伝子セグメントとからなり、場合により、個体は、関連せず、場合により、Jセグメントは、第1のヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、第2の個体のゲノム配列に由来するV 遺伝子セグメントは、Table 4(表9-1～表9-13)、13(表23-1～表23-226)または14(表24-1～表32)に列挙するV 遺伝子セグメントから選択され、

(ii)V 遺伝子レパートリーは、ある第1のヒト個体のゲノム配列に由来する複数のV 遺伝子セグメントと、それに補足されるある第2の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のV 遺伝子セグメントとからなり、場合により、個体は、関連せず、場合により、Jセグメントは、第1のヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、第2の個体のゲノム配列に由来するV 遺伝子セグメントは、Table 5(表10-1～表10-12)に列挙するV 遺伝子セグメントから選択される。

【0109】

このようにして、遺伝子座は、VL遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0110】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、以下のとおりである。

-カッパ軽鎖トランスジェニック遺伝子座は、38より多い機能的ヒトV 遺伝子セグメント種を含み、場合により、遺伝子座は、少なくとも39、40、41、42、43、44、45、46、47または48の機能的ヒトV 遺伝子セグメント種を含み(例えば、遺伝子座は、前記第1の個体の完全機能的V レパートリーと、それに補足される第2のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のV 遺伝子セグメントと、場合により、第3のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のV 遺伝子セグメントとを含む)；

-ラムダ軽鎖トランスジェニック遺伝子座は、31より多い機能的ヒトV 遺伝子セグメント種を含み、場合により、遺伝子座は、少なくとも32、33、34、35、36、37、38、39、40または41の機能的ヒトV 遺伝子セグメント種を含む(例えば、遺伝子座は、前記第1の個体の完全機能的V レパートリーと、それに補足される第2のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のV 遺伝子セグメントと、場合により、第3のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のV 遺伝子セグメントとを含む)。

【0111】

このようにして、遺伝子座は、VL遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0112】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、以下のとおりである。

-カッパ軽鎖トランスジェニック遺伝子座は、第1の個体のゲノム配列に由来する第1のV 遺伝子セグメントと、第2の個体のゲノム配列に由来する第2のV 遺伝子セグメントとを含み、第2のV 遺伝子セグメントは、第1のV 遺伝子セグメントの多型バリエーションであり、場合により、遺伝子座は、第1のV 遺伝子セグメントのさらなる多型バリエーション(例えば第3のヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーション)を含み、

-ラムダ軽鎖トランスジェニック遺伝子座は、第1の個体のゲノム配列に由来する第1のV 遺伝子セグメントと、第2の個体のゲノム配列に由来する第2のV 遺伝子セグメントと

10

20

30

40

50

を含み、第2のV 遺伝子セグメントは、第1のV 遺伝子セグメントの多型バリエーションであり、場合により、遺伝子座は、第1のV 遺伝子セグメントのさらなる多型バリエーション(例えば第3のヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーション)を含む。

【0113】

このようにして、遺伝子座は、VL遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0114】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、ゲノムは、複数のヒト免疫グロブリンVL遺伝子セグメントと、複数のヒトJL遺伝子セグメントとを含む、ある(または前記)トランスジェニック免疫グロブリン軽鎖遺伝子座を含み、複数のJ遺伝子セグメントは、自然のヒトレパートリーより多くの機能的J遺伝子セグメントを含み、場合により、ゲノムは、前記トランスジェニック重鎖遺伝子座についてホモ接合性である。

10

【0115】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、以下のとおりである。

(i)J 遺伝子レパートリーは、ある(または前記)第1のヒト個体のゲノム配列に由来する複数のJ 遺伝子セグメントと、それに補足されるある(または前記)第2の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のJ 遺伝子セグメントとからなり、場合により、個体は、関連せず、場合により、V セグメントは、第1のヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、第2の個体のゲノム配列に由来するJ 遺伝子セグメントは、Table 6(表11-1~表11-2)、13(表23-1~表23-226)または14(表24-1~表32)に列挙するJ 遺伝子セグメントから選択され、

20

(ii)J 遺伝子レパートリーは、ある(または前記)第1のヒト個体のゲノム配列に由来する複数のJ 遺伝子セグメントと、それに補足されるある(または前記)第2の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のJ 遺伝子セグメントとからなり、場合により、個体は、関連せず、場合により、V セグメントは、第1のヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、第2の個体のゲノム配列に由来するJ 遺伝子セグメントは、Table 7(表12-1~表12-3)、13(表23-1~表23-226)または14(表24-1~表32)に列挙するJ 遺伝子セグメントから選択される。

【0116】

このようにして、遺伝子座は、JL遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0117】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、以下のとおりである。

(i)トランスジェニック軽鎖遺伝子座は、5より多い機能的ヒトJ 遺伝子セグメント種を含み、場合により、遺伝子座は、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14または15の機能的ヒトJ 遺伝子セグメントを含み(例えば、遺伝子座は、前記第1の個体の完全機能的J レパートリーと、それに補足される第2のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のJ 遺伝子セグメントと、場合により、第3のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のJ 遺伝子セグメントとを含む);かつ/あるいは

(ii)トランスジェニック軽鎖遺伝子座は、5より多い機能的ヒトJ 遺伝子セグメントを含み、場合により、遺伝子座は、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14または15の機能的ヒトJ 遺伝子セグメントを含む(例えば、遺伝子座は、前記第1の個体の完全機能的J レパートリーと、それに補足される第2のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のJ 遺伝子セグメントと、場合により、第3のヒト個体のゲノム配列に由来する1または複数のJ 遺伝子セグメントとを含む)。

40

【0118】

このようにして、遺伝子座は、JL遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0119】

脊椎動物または細胞の一実施形態では、以下のとおりである。

(i)カッパ軽鎖トランスジェニック遺伝子座は、第1の個体のゲノム配列に由来する第1のJ 遺伝子セグメントと、第2の個体のゲノム配列に由来する第2のJ 遺伝子セグメントとを含み、第2のJ 遺伝子セグメントは、第1のJ 遺伝子セグメントの多型バリエーションで

50

あり、場合により、遺伝子座は、第1のJ 遺伝子セグメントのさらなる多型バリエーション(例えば第3のヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーション)を含み、

(ii)ラムダ鎖トランスジェニック遺伝子座は、第1の個体のゲノム配列に由来する第1のJ 遺伝子セグメントと、第2の個体のゲノム配列に由来する第2のJ 遺伝子セグメントとを含み、第2のJ 遺伝子セグメントは、第1のJ 遺伝子セグメントの多型バリエーションであり、場合により、遺伝子座は、第1のJ 遺伝子セグメントのさらなる多型バリエーション(例えば第3のヒト個体のゲノム配列に由来するバリエーション)を含む。

【0120】

このようにして、遺伝子座は、JL遺伝子セグメントの超ヒトレパートリーを提供する。

【0121】

第1の構成のさらなる態様を、以下に記載する。

【0122】

本発明は、第2の構成において、以下のものを提供する。

抗体のレパートリーを集合的にコードするゲノムを有する抗体生成トランスジェニック細胞のライブラリーであって、

(a)第1のトランスジェニック細胞が、第1の免疫グロブリン遺伝子によりコードされる鎖(例えば重鎖)を有する第1の抗体を発現し、遺伝子が、第1のヒト未再構成免疫グロブリン遺伝子セグメント(例えばVH)の組換えの後に生成される第1の可変ドメインヌクレオチド配列を含み、

(b)第2のトランスジェニック細胞が、第2の免疫グロブリン遺伝子によりコードされる鎖(例えば重鎖)を有する第2の抗体を発現し、第2の遺伝子が、第2のヒト未再構成免疫グロブリン遺伝子セグメント(例えばVH)の組換えの後に生成される第2の可変ドメインヌクレオチド配列を含み、第1抗体および第2の抗体が、同一でなく、

(c)第1および第2の遺伝子セグメントが、異なり、それぞれ第1および第2のヒト個体のゲノム配列に由来し、個体が、異なり、場合により、関連せず、

(d)細胞が、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)細胞(例えばB細胞またはハイブリドーマ)である

ライブラリー。

【0123】

一実施形態では、ライブラリーは、*in vitro*で提供される。別の実施形態では、ライブラリーは、1または複数のトランスジェニック非ヒト脊椎動物により*in vivo*で提供される。例えば、前記またはそれぞれの脊椎動物は、本発明の第1の構成の任意の態様に従う。

【0124】

一実施形態では、ライブラリーは、 $10 \sim 10^9$ の抗体、例えば10、20、30、40、50、100もしくは $1000 \sim 10^8$ ;または10、20、30、40、50、100もしくは $1000 \sim 10^7$ ;または10、20、30、40、50、100もしくは $1000 \sim 10^6$ ;または10、20、30、40、50、100もしくは $1000 \sim 10^5$ ;または10、20、30、40、50、100もしくは $1000 \sim 10^4$ の抗体からの抗体レパートリーをコードする。ある例では、ライブラリーは、少なくとも $10^3$ 、 $10^4$ 、 $10^5$ 、 $10^6$ 、 $10^7$ 、 $10^8$ 、 $10^9$ または $10^{10}$ の抗体の抗体レパートリーをコードする。

【0125】

第1の可変ドメインヌクレオチド配列は、第1のヒト未再構成免疫グロブリン遺伝子セグメントと1または複数の他の免疫グロブリン遺伝子セグメント(例えばヒト免疫グロブリン遺伝子セグメント)との組換えの後に生成される。例えば、第1の遺伝子セグメントがVHである場合、第1の可変ドメインヌクレオチド配列(VHドメイン)は、VHとヒトDおよびJHセグメントとの*in vivo*での組換えと、場合により体細胞超変異との後に、第1のトランスジェニック細胞またはその祖先において生成される。例えば、第1の遺伝子セグメントがVLである場合、第1の可変ドメインヌクレオチド配列(VLドメイン)は、VLとヒトJLセグメントとの*in vivo*での組換えと、場合により体細胞超変異との後に、第1のトランスジェニック細胞またはその祖先において生成される。

【0126】

10

20

30

40

50

第2の可変ドメインヌクレオチド配列は、第2のヒト未再構成免疫グロブリン遺伝子セグメントと1または複数の他の免疫グロブリン遺伝子セグメント(例えばヒト免疫グロブリン遺伝子セグメント)との組換えの後に生成される。例えば、第2の遺伝子セグメントがVHである場合、第2の可変ドメインヌクレオチド配列(VHドメイン)は、VHとヒトDおよびJHセグメントとのin vivoでの組換えと、場合により体細胞超変異との後に、第2のトランスジェニック細胞またはその祖先において生成される。例えば、第2の遺伝子セグメントがVLである場合、第2の可変ドメインヌクレオチド配列(VLドメイン)は、VLとヒトJLセグメントとのin vivoでの組換えと、場合により体細胞超変異との後に、第2のトランスジェニック細胞またはその祖先において生成される。

#### 【0127】

第1および第2の遺伝子セグメントは、それぞれ第1および第2のヒト個体のゲノム配列に由来する。一例では、このような遺伝子セグメントは、前記個体から採取した試料細胞から、当業者に知られる標準的な分子生物学的技術を用いて単離またはクローニングされる。遺伝子セグメントの配列は、(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15までのヌクレオチド変化を導入することにより)本発明において用いる前に変異されることがある。別の例では、遺伝子セグメントは、データベース(以下の手引きを参照されたい)において候補ヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントを同定することにより導き、本発明において用いるための遺伝子セグメントをコードするヌクレオチド配列を、データベース配列を参照することにより(例えば、参照配列と同一または参照配列に対して5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15までのヌクレオチド変化を有する変異体であるように)作製する。当業者は、データベースを参照することによりまたは細胞試料から得ることによりヌクレオチド配列を得る方法を認識している。

#### 【0128】

本発明の任意の構成の脊椎動物、細胞またはライブラリーの一実施形態では、第1および第2のヒト個体は、それぞれ第1および第2の人種集団のメンバーであり、ここで、該集団は、異なる。よって、このことは、本発明のとおり、トランスジェニック遺伝子座、細胞および脊椎動物において超ヒト遺伝子多様性を提供する。

#### 【0129】

##### ヒト集団

場合により、人種集団は、データベースの1000 Genomesプロジェクトにおいて同定されるものから選択される。この点について、1000 Genomesデータベースに基づく人種集団の詳細を提供するTable 8(表13-1~表13-2)を参照されたい。

#### 【0130】

N A Rosenbergら(Science、2002年12月20日:第298巻、第5602号、2342~2343頁)は、異なる地理的祖先のヒト集団の遺伝子構造を研究した。合計で52の集団から試料を採取し、これらは、以下の集団であった:

##### アフリカ系祖先

(ムブティピグミー(Mbuti Pygmies)、ピアカピグミー(Biaka Pygmies)、サン民族およびニジェール-コードファン語族(パントゥー、ヨルバまたはマンデカ集団)、

##### ユーラシア系祖先

(ヨーロッパ系祖先(オークニー諸島民、アディゲイ族、バスク人、フランス人、ロシア人、イタリア人、サルデーニャ人、トスカナ人)、中東系祖先(モザバイト(Mozabite)、ベドウィン、ドルーズ人、パレスチナ人)、

中央/南アジア系祖先(バロシル(Balochi)、ブラフル(Brahui)、マクラニ(Makrani)、シンド族、パタン人、ブルショー(Burusho)、ハザラ、ウイグル、カラシュ人)。

##### 東アジア系祖先

(漢民族、ダル(Dai)、ダウル族、フーゼン(Hezhen)、ラフ族、ミャオ族、オロケン(Oroqen)、シェ(She)、ツージア(Tujia)、ツー(Tu)、シボ(Xibo)、イ族、モンゴル人(Mongol)、ナーシー族、カンボジア人、日本人、ヤクート族)、オセアニア系祖先(メラネシア人、パプア人);または

10

20

30

40

50

## アメリカ系祖先

(カリティアナ(Karitiana)、スルイ(Surui)、コロンビア人、マヤ族、ピマ族)。

## 【0131】

国際HapMapプロジェクト、Nature、2003年12月18日;426(6968):789~96頁は、HapMapプロジェクトの目的が、アフリカ、アジアおよびヨーロッパの地域からの祖先を有する集団からのDNA試料中の百万以上の配列バリエーションの遺伝子型、それらの頻度およびそれらの間の結びつきの程度を決定することによりヒトゲノムにおけるDNA配列変動の一般的なパターンを決定することであることを開示している。異なる地理的祖先の関係するヒト集団は、ヨルバ族、日本人、中国人、北ヨーロッパおよび西ヨーロッパ人集団を含む。より具体的には、以下のとおりである:

北または西ヨーロッパ系祖先のユタ集団(Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH)により1980年に採取された試料);

ナイジェリア、イバダンからのヨルバ系祖先の集団;

日本系祖先の集団;および

中国からの漢民族中国系祖先の集団。

## 【0132】

以前の文献を引用して、著者らは、ヒト集団の標本を作製するために、祖先地理学は妥当な基礎であることを示唆する。

## 【0133】

ヒト集団(ここから本発明において用いた集団を選択した)の適切な試料は、以下のとおりである:

(a)ヨーロッパ系祖先

(b)北ヨーロッパ系祖先;西ヨーロッパ系祖先;トスカナ系祖先;英国系祖先、フィンランド系祖先またはイベリア系祖先。

(c)より具体的に、北および/または西ヨーロッパ系祖先のユタ住民の集団;イタリアのトスカナ人集団;イングランドおよび/またはスコットランドの英国人集団;フィンランドのフィンランド人集団;またはスペインのイベリア人集団。

## 【0134】

(a)東アジア系祖先

(b)日本系祖先;中国系祖先またはベトナム系祖先。

(c)より具体的に、日本、東京の日本人集団;中国、北京の漢民族中国人集団;シーサンパナの中国系ダイ(Dai)集団;ベトナム、ホーチミンシティのキン(Kinh)集団;またはUSA、コロラド、デンバーの中国人集団。

## 【0135】

(a)西アフリカ系祖先

(b)ヨルバ族系祖先;ルイヤ(Luhya)系祖先;ガンビア系祖先;またはマラウィ系祖先。

(c)より具体的に、ナイジェリア、イバダンのヨルバ族集団;ケニヤ、ウェブエのルイヤ集団;ガンビア、西州のガンビア人集団;またはマラウィ、ブランディアのマラウィ人集団。

## 【0136】

(a)アメリカの集団

(b)土着アメリカ人系祖先;アフリカ系カリブ人系祖先;メキシコ系祖先;プエルトリコ系祖先;コロンビア系祖先;またはペルー系祖先。

(c)より具体的に、南西USのアフリカ系祖先の集団;MS、ジャクソンのアフリカ系アメリカ人集団;バルバドスのアフリカ系カリブ人集団;CA、ロサンジェルスの子メキシコ系祖先の集団;プエルトリコのプエルトリコ人集団;コロンビア、メデリンのコロンビア人集団;またはペルー、リマのペルー人集団。

## 【0137】

(a)南アジア系祖先

(b)アーホム族系祖先;カーヤドゥサ(Kayadtha)系祖先;レディ(Reddy)系祖先;マラータ族;またはパンジャブ族系祖先。

10

20

30

40

50

(c)より具体的に、インド、アッサム州のアーホム族集団;インド、カルカッタのカーヤドゥサ集団;インド、ハイデラバードのレディ集団;インド、ボンベイのマラータ族集団;またはパキスタン、ラホールのパンジャブ族集団。

【0138】

本発明のいずれの構成においても、一実施形態では、各ヒト集団は、上の「(a)」を付した集団から選択される。

【0139】

本発明のいずれの構成においても、別の実施形態では、各ヒト集団は、上の「(b)」を付した集団から選択される。

【0140】

本発明のいずれの構成においても、別の実施形態では、各ヒト集団は、上の「(c)」を付した集団から選択される。

【0141】

本発明の脊椎動物のライブラリー、細胞またはライブラリーの一実施形態では、第1および第2の人種集団は、ヨーロッパ系祖先の人種集団、東アジア系の人種集団、西アフリカ系祖先の人種集団、アメリカ系祖先の人種集団および南アジア系祖先の人種集団からなる群より選択される。

【0142】

本発明の脊椎動物のライブラリー、細胞またはライブラリーの一実施形態では、第1および第2の人種集団は、北ヨーロッパ系祖先の人種集団;または西ヨーロッパ系祖先の人種集団;またはトスカナ系祖先の人種集団;または英国系祖先の人種集団;またはアイスランド系祖先の人種集団;またはフィンランド系祖先の人種集団;またはイベリア系祖先の人種集団;または日本系祖先の人種集団;または中国系祖先の人種集団;またはベトナム系祖先の人種集団;またはヨルバ族系祖先の人種集団;またはルイヤ系祖先の人種集団;またはガンビア系祖先の人種集団;またはマラウィ系祖先の人種集団;または土着アメリカ人系祖先の人種集団;またはアフリカ系カリブ人系祖先の人種集団;またはメキシコ系祖先の人種集団;またはプエルトリコ系祖先の人種集団;またはコロンビア系祖先の人種集団;またはペルー系祖先の人種集団;またはアーホム族系祖先の人種集団;またはカーヤドゥサ系祖先の人種集団;またはレディ系祖先の人種集団;またはマラータ族系祖先の人種集団;またはパンジャブ族系祖先の人種集団からなる群から選択される。

【0143】

本発明の脊椎動物、細胞またはライブラリーの任意の構成の一実施形態では、第2の個体のゲノム配列に由来するヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントは、第2の人種集団内で低頻度である(場合により希である)。場合により、ヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントは、例えば1000 Genomesデータベースにおけるように第2のヒト集団において0.5%~5%、場合により0.5%未満のマイナー対立遺伝子頻度(MAF)(累積頻度)を有する。

【0144】

本発明の脊椎動物、細胞またはライブラリーの任意の構成の一実施形態では、第1の可変領域ヌクレオチド配列は、第1のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントと、第1のJ遺伝子セグメントと、場合により第1のD遺伝子セグメントとの組換えにより生成され、ここで、該第1のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントは、V遺伝子セグメントであり、V、DおよびJセグメントは、第1のヒト集団、場合により第1のヒト集団の1個体のゲノムに由来する。

【0145】

本発明の脊椎動物のライブラリー、細胞またはライブラリーの一実施形態では、第2の可変領域ヌクレオチド配列は、第2のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントと、第2のJ遺伝子セグメントと、場合により第2のD遺伝子セグメントとの組換えにより生成され、ここで、該第2のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントは、第2の集団に由来するV遺伝子セグメントであり、Dおよび/またはJセグメントは、第1のヒト集団に由来し、場合により、DおよびJ遺伝子セグメントは、第1のヒト集団の1個体のゲノムに由来する。

10

20

30

40

50

## 【0146】

本発明の脊椎動物のライブラリー、細胞またはライブラリーの一実施形態では、第1および第2のV遺伝子セグメントと組み換えられたDおよびJセグメントの全ては、第1のヒト集団に由来するDおよびJセグメントであり、場合により、DおよびJ遺伝子セグメントは、第1のヒト集団の1個体のゲノムに由来する。

## 【0147】

ライブラリーの一実施形態では、第2のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントは、第1のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントの多型バリエーションであり、場合により、第2の遺伝子セグメントは、Table 1(表6-1～表6-30)～7(表12-1～表12-3)および9(表14-1～表14-3)～14(表24-1～表32)のいずれかにおける遺伝子セグメントからなる群より選択される(例えばTable 13(表23-1～表23-226)または14(表24-1～表32)から選択される)。

10

## 【0148】

ライブラリーの一実施形態では、第1および第2のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントは、ともに(i)  $V_H$  遺伝子セグメント; (ii) Dセグメント; (iii) Jセグメント(場合によりともに  $J_H$  セグメント、ともにJセグメントまたはともにJセグメント); (iv) 定常領域(場合によりともにガンマ定常領域、場合によりともにCガンマ-1定常領域); (v) CH1領域; (vi) CH2領域; または(vii) CH3領域である。

## 【0149】

ライブラリーは、例えばナイーブであり、場合により、10または $10^2$ から $10^9$ 細胞までのライブラリーサイズを有する。例えば、10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^8$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^7$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^6$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^5$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^4$ 細胞まで。

20

## 【0150】

ライブラリーは、例えば、所定の抗原に対して選択されており、場合により、10または $10^2$ から $10^9$ 細胞までのライブラリーサイズを有する。例えば、10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^8$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^7$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^6$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^5$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^4$ 細胞まで。

30

## 【0151】

本発明のライブラリーの一実施形態では、前記第1および第2の細胞は、それぞれ第1および第2の祖先非ヒト脊椎動物細胞の子孫であり、ここで、該第1の祖先細胞は、前記第1のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントを含むゲノムを含み、該第2の祖先細胞は、前記第2のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントを含むゲノムを含む。

## 【0152】

本発明は、抗体のレパートリーを集合的にコードするゲノムを有する抗体生成トランスジェニック細胞のライブラリーをさらに提供し、ここで、該ライブラリーは、上記の第1および第2の祖先細胞を含む。

## 【0153】

本発明は、本発明のライブラリー(例えばB細胞ライブラリー)と融合パートナー細胞との融合により生成されるハイブリドーマ細胞のライブラリーをさらに提供し、場合により、10または $10^2$ から $10^9$ 細胞までのライブラリーサイズを有する。例えば、10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^8$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^7$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^6$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^5$ まで; または10、20、30、40、50、100もしくは1000から $10^4$ 細胞まで。ハイブリドーマの生成は、当業者に公知である。融合パートナーの例は、SP2/0-g14(ECACCから入手可能)、P3X63-Ag8.653(LGC Standardsから入手可能; CRL-1580)、NS1およびNS0細胞である。PEG融合またはエレクトロフュージョンは、簡便であるので、実行できる。

40

50

## 【0154】

本発明は、第3の構成において、以下のものを提供する。

(a)トランスジェニック非ヒト脊椎動物細胞における未再構成ヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントとヒトDおよびヒトJセグメントとの組換えと、場合により前記細胞における親和性成熟との後に生成されるヌクレオチド配列によりコードされる重鎖であって、遺伝子セグメント(例えばVH)の1つが、第1のヒト人種集団の個体のゲノムに由来し、他の2つの遺伝子セグメント(例えばDおよびJH)が、第2の(例えば、それぞれ第2の、第3の)異なるヒト人種集団の個体のゲノムに由来し、抗体が、前記非ヒト脊椎動物の重鎖定常領域(例えばCガンマ)(例えばげっ歯類、マウスまたはラット重鎖定常領域)を含む重鎖;および/あるいは

10

(b)トランスジェニック非ヒト脊椎動物細胞における未再構成ヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントとヒトJセグメントとの間の組換えと、場合により前記細胞における親和性成熟との後に生成されるヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖であって、遺伝子セグメント(例えばVL)の1つが、第1のヒト人種集団(場合により、(a)における第1の集団と同じ)の個体のゲノムに由来し、他の遺伝子セグメント(例えばJL)が、第2の異なるヒト人種集団(場合により、(a)における第2の集団と同じ)の個体のゲノムに由来し、抗体が、前記非ヒト脊椎動物の軽鎖定常領域(例えばげっ歯類、マウスまたはラット軽鎖定常領域)を含む軽鎖

を有し、

(c)場合により、抗体のそれぞれの可変ドメインが、ヒト可変ドメインであり、

20

(d)場合により、重鎖定常領域が、ミューまたはガンマタイプ定常領域である、単離抗体。

## 【0155】

本発明は、第3の構成の抗体をコードする単離ヌクレオチド配列も提供し、ここで、場合により、該配列は、抗体発現ベクターにおいて、場合により宿主細胞において提供される。適切なベクターは、哺乳動物発現ベクター(例えばCHO細胞ベクターまたはHEK293細胞ベクター)、酵母ベクター(ピキア・パストリス(*Picchia pastoris*)における発現のためのベクター)、または細菌発現ベクター、例えば大腸菌(*E. coli*)発現のためのベクターである。

## 【0156】

本発明は、第3の構成の抗体の非ヒト脊椎動物定常領域を、ヒト抗体定常領域(例えばtable 13(表23-1~表23-226)または18(表41-1~表41-18)に開示するCバリエーション)で置き換える工程を含む、ヒト抗体を生成するための方法も提供する。当業者は、このことを行うための標準的な分子生物学的技術を認識している。例えば、標準的な免疫化について、Harlow, E.およびLane, D. 1998、第5版、Antibodies: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Lab. Press、Plainview、NY;ならびにPasqualiniおよびArap、Proceedings of the National Academy of Sciences (2004) 101:257~259頁を参照されたい。抗体の可変領域をヒト定常領域に連結することは、当業者に明らかのように、従来組換えDNAおよびRNA技術を用いることのような当該技術において容易に利用可能である技術により行うことができる。例えばSambrook, JおよびRussell, D. (2001、第3版) Molecular Cloning : A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Lab. Press、Plainview、NY)を参照されたい。

30

40

## 【0157】

一実施形態では、方法は、抗体の変異体または誘導体をさらに作製する工程を含む。

## 【0158】

本発明は、第3の構成に従う抗体または本発明のヒト抗体と、希釈剤、賦形剤または担体とを含む医薬組成物も提供し、場合により、組成物は、IV針もしくはシリンジに接続された容器またはIVバッグにおいて提供される。

## 【0159】

本発明は、第3の構成の第2の抗体または本発明の単離抗体を発現する抗体生成細胞(例

50

例えば哺乳動物細胞、例えばCHOもしくはHEK293;酵母細胞、例えばピー・パストリス;細菌細胞、例えば大腸菌;B細胞;またはハイブリドーマ)も提供する。

【0160】

本発明の第1の構成は、以下も提供する:

トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座(例えば重鎖遺伝子座または軽鎖遺伝子座)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)であって、前記遺伝子座が、第3の構成に関連して上に記載した第1および第2のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメント(場合によりVセグメント)に従う免疫グロブリン遺伝子セグメントを含む非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。遺伝子セグメントは、免疫グロブリン定常領域の上流に作動可能に接続し、場合により、ゲノムは、前記トランスジェ

10

【0161】

場合により、免疫グロブリン遺伝子座は、自然のヒト補体より多くの機能的V遺伝子セグメントを含み、かつ/または

場合により、免疫グロブリン遺伝子座は、自然のヒト補体より多くの機能的D遺伝子セグメントを含み、かつ/または

場合により、免疫グロブリン遺伝子座は、自然のヒト補体より多くの機能的J遺伝子セグメントを含む。

【0162】

このようにして、超ヒト免疫グロブリン遺伝子レパトリーは、本発明に従うトランス

20

【0163】

本発明の第1の構成は、以下も提供する:

非ヒト脊椎動物定常領域とヒト可変領域とを有するキメラ抗体のレパトリーまたはキメラ軽鎖もしくは重鎖を生成するために、非ヒト脊椎動物定常領域の上流に作動可能に接続した複数のヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントを含むトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)であって、

トランスジェニック遺伝子座が、1または複数のヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントと、1または複数のヒトJ遺伝子セグメントと、場合により1または複数のヒトD遺伝子セグメントとを含み、前記遺伝子セグメントの第1の遺伝子セグメント(場合によりVセグメント)および前記遺伝子セグメントの第2の遺伝子セグメント(場合によりVセグメント)が、異なり、それぞれ第1および第2のヒト個体のゲノムに由来し、個体が、異なり、場合により、

30

関連せず、  
場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的V遺伝子セグメントを含み、

場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的D遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは

場合により、免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的J遺伝子セグメントを含むトランスジェニック非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

40

【0164】

このようにして、超ヒト免疫グロブリン遺伝子レパトリーは、本発明に従うトランス

【0165】

本発明の第1の構成は、以下も提供する:

第1および第2のトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または脊椎動物細胞(場合によりES細胞または抗体生成細胞)であって、それぞれの遺伝子座が、非ヒト脊椎動物定常領域とヒト可変領域とを有するキメラ抗体のレパトリーまたはキメラ軽鎖もしくは重鎖を生成するために、非ヒト脊椎動物定常領域の上流に作動可能に接続した複数のヒト免疫

50

グロブリン遺伝子セグメントを含み、

(i)第1のトランスジェニック遺伝子座が、1または複数のヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントと、1または複数のヒトJ遺伝子セグメントと、場合により1または複数のヒトD遺伝子セグメントとを含み、(ii)第2のトランスジェニック遺伝子座が、1または複数のヒト免疫グロブリンV遺伝子セグメントと、1または複数のヒトJ遺伝子セグメントと、場合により1または複数のヒトD遺伝子セグメントとを含み、(iii)前記第1の遺伝子座の第1の(場合によりV)遺伝子セグメントおよび前記第2の遺伝子座の第2の(場合によりV)遺伝子セグメントが、異なり、それぞれ第1および第2のヒト個体のゲノムに由来し、個体が、異なり、場合により、関連せず、

場合により、第1および第2の遺伝子座が、前記ゲノムにおける異なる染色体(場合により同じ染色体番号を有する染色体)上にあり、

場合により、それぞれの免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的V遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは

場合により、それぞれの免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的D遺伝子セグメントを含み、かつ/あるいは

場合により、それぞれの免疫グロブリン遺伝子座が、自然のヒト補体より多くの機能的J遺伝子セグメントを含むトランスジェニック非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【0166】

このようにして、超ヒト免疫グロブリン遺伝子レパートリーは、本発明に従うトランスジェニック非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞において提供される。

【0167】

第1の構成のこれらの実施形態では、免疫グロブリン遺伝子セグメントは、場合により、第3の構成について記載したとおりである。

【0168】

第1の構成のこれらの実施形態では、ゲノムは、場合により、第3の免疫グロブリン遺伝子セグメント(場合によりVセグメント)を含み、該第3の遺伝子セグメントは、第1(および場合により第2)の遺伝子セグメントが由来する個体とは異なるヒト個体に由来し、場合により、第1、第2および第3の遺伝子セグメントは、ヒト免疫グロブリン遺伝子セグメント(例えばVH1-69、さらなる説明について実施例を参照されたい)の多型バリエーションである。

【0169】

第1の構成のこれらの実施形態では、脊椎動物または細胞のゲノムは、場合により、第1、第2および場合により第3の遺伝子セグメントについてホモ接合性であり、ここで、第1、第2および場合により第3の遺伝子セグメントのコピーは、共通の非ヒト脊椎動物定常領域の上流に作動可能に接続した同じ染色体上で一緒に提供される。

【0170】

例えば、第1、第2および場合により第3の遺伝子セグメントのそれぞれは、V遺伝子セグメントである。

【0171】

一例では、本発明のライブラリーは、非ヒト脊椎動物のコレクション(場合によりげっ歯類、マウスまたはラットのコレクション)により提供され、場合により、前記コレクションの第1のメンバーは、前記第1の抗体を生成するが、前記第2の抗体を生成せず、コレクションの第2のメンバーは、前記第2の抗体を生成する(が、場合により前記第1抗体を生成しない)。よって、脊椎動物においてトランスジェニック遺伝子座を構築するための供給源として異なるヒトゲノムを用いて非ヒト脊椎動物を作製することが企図される。例えば、第1の脊椎動物は、第1(および場合により第2)のヒト集団または個体からだけの遺伝子セグメントを有するトランスジェニック重鎖遺伝子座を含み、第2の脊椎動物は、第3(および場合により第4)のヒト集団または個体からだけの遺伝子セグメントを有するトランスジェニック重鎖遺伝子座を含み、場合により、第3およびさらなる脊椎動物は、ユニークまたはオーバーラップするヒト集団ゲノムに基づいて同様に構築できる。しかし、トランスジェニック脊椎動物の混合集団として提供される場合、混合集団は、自然のヒトレバ

10

20

30

40

50

ートリーにおいて見出されるよりも大きいヒト免疫グロブリン遺伝子の集合的プールを提供する。これは、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を有する従来のトランスジェニックマウスおよびラットを用いて可能であるものを超えて抗体および遺伝子配列空間を拡大するために有用である。上で説明したように、これらは、単一ヒトゲノムに基づいていた。

【0172】

一実施形態では、非ヒト脊椎動物のコレクションは、上で言及した同じ集団属「(a)」の下と一緒にグループ分けされるヒト集団に限定されるヒト免疫グロブリン遺伝子を有する。これは、集団属(a)に普及したヒト抗体可変領域を生成するように偏っており、よって前記集団のメンバーのための抗体治療薬/予防薬を作製するために有用な遺伝子レパートリーを提供する。代わりに、異なるヒト集団からの遺伝子セグメントが本発明に従う単一導入遺伝子において(必ずしも脊椎動物のコレクションにおいてではない)提供される場合、異なるヒト集団は、例えば、上で言及した同じ集団属「(a)」の下と一緒にグループ分けされる。

10

【0173】

本発明は、本発明に従う細胞のライブラリーから発現される抗体のレパートリーも提供する。

【0174】

本発明の任意の構成の非ヒト脊椎動物または細胞では、トランスジェニック遺伝子座の定常領域は、一例では、前記脊椎動物の内因性定常領域(例えば非ヒト脊椎動物自体と同じ株のマウスまたはラットからの例えば内因性マウスまたはラット定常領域)である。

20

【0175】

本発明は、細胞(例えばES細胞)を構築するための方法であって、(a)ある(または前記)第1のヒト個体のゲノム配列の機能的VおよびJ(および場合によりD)遺伝子セグメントを同定する工程と、(b)ある(または前記)第2のヒト個体のゲノム配列の1または複数の機能的Vおよび/またはDおよび/またはJ遺伝子セグメントを同定する工程であって、これらのさらなる遺伝子セグメントが、第1の個体のゲノム配列において見出されない工程と、(c)トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を細胞において構築する工程であって、(a)および(b)の遺伝子セグメントが、定常領域の上流に作動可能に接続した遺伝子座において提供される工程とを含む方法も提供する。

30

【0176】

場合により、細胞は、工程(a)~(c)に従って構築される重鎖遺伝子座および/または工程(a)~(c)に従って構築される軽鎖遺伝子座(カッパおよび/またはラムダ遺伝子座)を含む。

【0177】

場合により、細胞は、前記またはそれぞれのトランスジェニック遺伝子座についてホモ接合性であり、場合により、前記細胞に対して内因性の遺伝子座からの抗体発現は、不活性化されている。このことは、機能的抗体遺伝子レパートリー、よって抗体生成を、ヒト可変領域を有する抗体に制限するために有用である。

40

【0178】

場合により、工程(b)における遺伝子セグメントは、1000 Genomes、Ensembl、Genbank およびIMGTデータベースから選択される免疫グロブリン遺伝子データベースから同定される。

【0179】

場合により、第1および第2のヒト個体は、それぞれ第1および第2の人種集団のメンバーであり、集団が、異なり、場合により、第2の個体のゲノム配列に由来するヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントが、第2の人種集団内で低頻度である(場合により希である)。

【0180】

本発明は、トランスジェニック非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)を作製する

50

方法であって、

(a)上記の方法を行うことによりES細胞(例えばマウスC57BL/6N、C57BL/6J、129S5または129Sv株ES細胞)を構築する工程と、

(b)ES細胞をドナー非ヒト脊椎動物胚盤胞(例えばマウスC57BL/6N、C57BL/6J、129S5または129Sv株胚盤胞)に注入する工程と、

(c)胚盤胞を、里親非ヒト脊椎動物母(例えばC57BL/6N、C57BL/6J、129S5または129Sv株マウス)に移植する工程と、

(d)前記母から子を得る工程であって、子のゲノムが、トランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を含む工程と

を含む方法も提供する。

10

【0181】

本発明は、前記方法により作製されたトランスジェニック非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)またはその子孫を提供する。本発明は、そのような非ヒト脊椎動物の集団も提供する。

【0182】

ES細胞を胚盤胞にマイクロインジェクションすることおよびその後トランスジェニックマウスを作製することは、最先端の技術における通常のプラクティスであり、当業者は、このことを行うために有用な技術を認識している。C57BL/6N、C57BL/6J、129S5または129Svマウス株およびES細胞は、容易にかつ公共で入手可能である。

【0183】

本発明は、所定の抗原(例えば細菌またはウイルス病原体抗原)と結合する抗体を単離する方法であって、

(a)本発明による脊椎動物(場合によりマウスまたはラット)を提供する工程と、

(b)前記脊椎動物を前記抗原(場合により、抗原は、感染性疾患病原体の抗原である)で(例えば標準的なプライム・ブースト法を用いて)免疫化する工程と、

(c)脊椎動物からBリンパ球を回収し、抗原と結合する抗体を発現する1または複数のBリンパ球を選択する工程と、

(d)場合により、前記選択したBリンパ球またはその子孫を、場合によりそこからハイブリドーマを生成することにより不死化させる工程と、

(e)Bリンパ球により発現される抗体(例えばおよびIgGタイプ抗体)を単離する工程と、

(f)場合により、抗体の誘導体またはバリエーションを生成する工程と

を含む方法も提供する。

20

30

【0184】

本発明は、場合により、工程(e)の後に、前記Bリンパ球から前記抗体をコードする核酸を単離する工程と、場合により、抗体の重鎖定常領域ヌクレオチド配列を、ヒトまたはヒト化重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列に交換して、場合により、前記抗体の可変領域の親和性成熟を行う工程と、場合により、前記核酸を発現ベクターおよび場合により宿主に挿入する工程とをさらに含む。

【0185】

バイオインフォマティクス分析および免疫グロブリン遺伝子セグメントの選択

上記の変動分析についての議論も参照されたい。

40

【0186】

当業者は、IMGT([www.imgt.org](http://www.imgt.org))、GenBank([www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank))のようなヒト抗体遺伝子配列の供給源を熟知している。データベース操作のためのバイオインフォマティクスツールも、例えば1000 Genomesプロジェクト/EBI([www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org))から公共で利用可能なように、当業者が容易に利用可能であり、熟知している。

【0187】

抗体遺伝子セグメント配列の供給源として、当業者ならば、以下の利用可能なデータベースおよび資源(その更新情報を含めて)を承知するであろう:-

【0188】

50

1.1. Kabatデータベース(G. Johnson and T. T. Wu, 2002; <http://www.kabatdatabase.com>)。1966年にE. A. KabatおよびT. T. Wuによって作製された、Kabatデータベースは、抗体、T細胞受容体、主要組織適合複合体(MHC)クラスIおよびII分子および免疫学上注目されるその他のタンパク質のアラインされた配列を公表している。検索可能なインターフェイスが、SeqhuntIIツールによって提供され、配列アラインメント、配列サブグループ分類および可変性プロットの作製のために、ユーティリティーの範囲が入手可能である。特に、本発明において使用するためのヒト遺伝子セグメントに関して、参照により本明細書に組み込まれる、Kabat, E. A., Wu, T. T., Perry, H., Gottesman, K., and Foeller, C. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., NIH Publication No. 91- 3242, Bethesda, MDも参照のこと。

10

【 0 1 8 9 】

1.2. KabatMan(A. C. R. Martin, 2002; <http://www.bioinf.org.uk/abs/simkab.html>)。これは、Kabat配列データベースに単純なクエリを行うウェブインターフェイスである。

【 0 1 9 0 】

1.3. IMGT、International ImMunoGeneTics Information System(登録商標);M.-P. Lefranc, 2002; <http://imgt.cines.fr>)。IMGTは、全ての脊椎動物種の抗体、T細胞受容体およびMHC分子を専門にする統合情報システムである。ヌクレオチドおよびタンパク質配列、オリゴヌクレオチドプライマー、遺伝子マップ、遺伝子多型、特異性および二次元(2D)および三次元(3D)構造を含む標準化されたデータの共通のポータルを提供する。IMGTは、3種の配列データベース(IMGT/LIGM-DB、IMGT/MHC-DB、IMGT/PRIMERDB)、1種のゲノムデータベース(IMGT/遺伝子-DB)、1種の3D構造データベース(IMGT/3D構造-DB)および様々なウェブ資源(「IMGT Marie-Paule page」)および対話型ツールを含む。

20

【 0 1 9 1 】

1.4 V-BASE(I. M. Tomlinson, 2002;<http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase>)。V-BASEは、1000を超える公開配列からまとめられた全てのヒト抗体生殖系列可変領域配列の包括的ディレクトリである。再配列された抗体V遺伝子のその最も近い生殖系列遺伝子セグメントへの割り当てを可能にするアラインメントソフトウェアDNAPLOT(Hans-Helmar AlthausおよびWerner Mullerによって開発された)の一バージョンを含む。

【 0 1 9 2 】

30

1.5. Antibodies-Structure and Sequence(A. C. R. Martin, 2002; <http://www.bioinf.org.uk/abs>)。このページには、抗体構造および配列に関する有用な情報が要約されている。Kabat抗体配列データ、抗体、結晶構造およびその他の抗体関連情報との関連性に関する一般的な情報とのクエリインターフェイスを提供する。タンパク質データバンク(Protein Databank)(PDB)に寄託された全ての抗体構造の自動サマリーも分配する。抗体可変領域の種々の番号付けスキームの徹底的な説明および比較が特に注目される。

【 0 1 9 3 】

1.6. AAAAA-AHo's Amazing Atlas of Antibody Anatomy(A. Honegger, 2001; <http://www.unizh.ch/~antibody>)。この資源は、構造分析、モデリングおよび操作のためのツールを含む。抗体およびT細胞-受容体配列の包括的構造アラインメントの統一スキームを採用し、抗体分析およびグラフ表示のためのExcelマクロを含む。

40

【 0 1 9 4 】

1.7. WAM-Web Antibody Modeling(N. Whitelegg and A. R. Rees, 2001; <http://antibody.bath.ac.uk>)。イギリス、バース大学のCenter for Protein Analysis and Designによって主催されている。確立された理論的方法の組合せを使用して抗体Fv配列の3Dモデルを構築するためのAbMパッケージ(Oxford Molecularによって以前は市販されていた)に基づいて、このサイトはまた、最新の抗体構造情報も含む。

【 0 1 9 5 】

1.8. Mike's Immunoglobulin Structure/Function Page (M. R. Clark, 2001; <http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html>)。これらのページは、免疫グロブリン構造

50

および機能に関する教材を提供し、多数のカラー画像、モデルおよび動画によって示されている。抗体ヒト化およびMike Clark's Therapeutic Antibody Human Homology Projectに関するさらなる情報が、利用可能であり、これは、臨床有効性および抗免疫グロブリン反応を、治療抗体の可変領域配列と関連付けることを目的とする。

【0196】

1.9. The Antibody Resource Page(The Antibody Resource Page、2000; <http://www.antibodyresource.com>)。このサイトは、自身を「抗体研究および供給者の完全なガイド」と説明している。アミノ酸配列決定ツール、ヌクレオチド抗体配列決定ツールおよびハイブリドーマ/細胞培養データベースへのリンクが提供されている。

【0197】

1.9. Humnization bY Design (J. Saldanha、2000; <http://people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s>)。この資源は、抗体ヒト化技術に関する概要を提供する。最も有用な特徴は、ヒト化構築物の設計結果、フレームワーク選択、フレームワーク復帰突然変異および結合親和性に関する情報を含めた、40種を超える公開ヒト化抗体の検索可能なデータベース(配列およびテキストによって)である。

【0198】

Antibody Engineering Methods and Protocols、Ed. Benny K C Lo、Methods in Molecular Biology(商標)、Human Pressも参照のこと。<http://www.blogsua.com/pdf/antibody-engineering-methods-and-protocolsantibody-engineering-methods-and-protocols.pdf>も同様。

【0199】

ゲノム配列変動データの供給源として、当業者ならば、以下の利用可能なデータベースおよび資源(その更新情報を含めて)を承知するであろう:

1.HapMap(The International HapMap Consortium、2003;<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>)。HapMapプロジェクトは、異なる個体の遺伝子配列を比較して、共通遺伝子バリエーションを含有する染色体領域を同定することを目的とする国際プロジェクトである。HapMap wwwサイトは、集団レベルの頻度データまで掘り下げるオプションを含む、染色体領域およびその中のバリエーションを同定するためのツールを提供する。

【0200】

2.1000 Genomes(The 1000 Genomes Project Consortium 2010;<http://www.1000genomes.org/>)。この情報源は、>1%のゲノムバリエーションを同定する目的を持って、25の異なる集団の群のうちの1つからの2500の身元不詳個体についての完全ゲノム配列を提供する。このサイトにより、オンラインツールを利用してデータを調べ(例えば「変動パターンファインダ」)および個別の集団の群についてのバリエーションデータをダウンロードすることができる。

【0201】

3.日本SNPデータベース(H.Hagaら、2002;<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index.html>)。190,562のヒト遺伝子バリエーションを同定する研究に基づいて、このサイトは、データを検索してまとめるために有用な特徴を有するゲノムバリエーションの命名法をつくる。

【0202】

免疫グロブリン遺伝子中で、特定のヒト人種集団とともに分離される低頻度または希なバリエーションとして分類されるバリエーションを同定することが可能である。この分析のために、低頻度免疫グロブリン遺伝子セグメントは、「マイナー対立遺伝子頻度」(MAF)(累積頻度)が0.5%~5%の間のもので分類され、希なバリエーションは、特定のヒト集団においてMAFが0.5%未満と分類されるものである。

【0203】

以下のバイオインフォマティクスプロトコールは、本発明で用いるためのヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントを同定するために構想される:

(a)対象の遺伝子セグメントを含有する1または複数のゲノム領域(「標的ゲノム領域」)を同定し、1000 Genomesプロジェクトまたは国際HapMapプロジェクト(または別の選択され

10

20

30

40

50

た好みのヒト遺伝子データベース)のいずれかにより用いられる、構築された配列アセンブリとマッチする座標を用いて、ゲノム座標を算出する。

【0204】

(b)(a)において予め同定されたゲノム領域にマッピングされるゲノムバリエーションを同定する。それぞれの超集団および好ましくは部分集団(そのようなデータが入手可能である場合)について、バリエーションについてのバリエーション頻度を引き出す。HapMap WWWサイトで容易に入手可能なツールおよび1000GenomesプロジェクトについてのVWCツールがこの工程のために有用である。

【0205】

(c)標的ゲノム領域からのゲノムバリエーションのリストをフィルタにかけて、「非同義」一塩基多型(SNP)またはゲノム「挿入もしくは欠失」(indel)のいずれかとして分類されるバリエーションだけを含有するようにする。さらにフィルタにかけて、エクソン配列だけに存在するものを含むようにする。

10

【0206】

(d)超集団のそれぞれ(例えば「ヨーロッパ系祖先」「東アジア系祖先」、「西アフリカ系祖先」、「アメリカ系」および「南アジア系祖先」)について同定されたバリエーションのそれぞれについての集団頻度データを相関させて、2未満の超集団とともに分離されるバリエーションを同定する。さらに、全ての同定されたバリエーションを、部分集団のそれぞれ(例えば「ヨーロッパ系祖先」超集団は、「CEU-北または西ヨーロッパ系祖先のユタ住民」、「TSIイタリアのトスカナ人」および「イングランドおよびスコットランドからの英国人」のような群に細分化できる)と相関させ、超集団内のバリエーションの希少さについての第2のスコアを生成する。

20

【0207】

(e)特定の部分集団への分離を示す1または複数の遺伝子セグメントを、本発明による合成遺伝子座の構築のために収集する。

【0208】

本文を通しての一実施形態では、「生殖系列」は、規範的な生殖系列遺伝子セグメント配列のことをいう。

【0209】

1000 Genomesデータベースの詳細な分析により、本発明者らは、候補多型抗体遺伝子セグメントバリエーション、例えばヒトバリエーションJH遺伝子セグメント(例えば実施例4を参照されたい)のコレクションを考案し、これは、ヒト可変領域の多様性が増加した新しい合成レパートリーを発現するためのマウスにおけるトランスジェニック重鎖遺伝子座の設計に構築できる。このために、本発明は、以下の実施形態を提供する。

30

【0210】

本発明は、以下の第4の構成を提供する。

【0211】

ヒトJH6\*02バリエーションの選択

ヒトJH6\*02に基づくトランスジェニックIgH遺伝子座、非ヒト脊椎動物、細胞および抗体上で説明したように、トランスジェニックIg重鎖遺伝子座の設計において、本発明者らは、多くのヒト集団のうちの遺伝子分布について分析する1000 Genomesプロジェクト(www.1000genomes.orgを参照されたい)から入手可能な莫大な量のデータ、特にIg遺伝子セグメントについてのデータを考慮した。本発明者らは、IMGTデータベース(www.imgt.orgを参照されたい)およびEnsembl(www.ensembl.orgを参照されたい)において開示されるヒト遺伝子セグメントも認識していた。本発明者らは、これらのデータベースおよび本明細書に開示する他のデータベースを含む当該技術において知られるヒトIg遺伝子セグメント情報のその他の供給源において示される多数のヒト遺伝子セグメントのうちどのヒト遺伝子セグメントを含めるかについて選択する必要があった。ヒトJH遺伝子セグメントを選択する場合、本発明者らは、ヒトJH6が比較的長いアミノ酸配列をコードすることを認識していたので、本発明者らは、これを含めて、比較的長いHCDR3領域を有するIgH鎖を生成する

40

50

機会を増加させることが望ましいと考えた。長いHCDR3(IMGT命名法によると少なくとも20アミノ酸)を有する抗体は、HIV、インフルエンザウイルス、マラリアおよびアフリカトリパノソーマを含む様々な病原体を効率的に中和することが示されている。比較的アクセスしにくいエピトープに到達するための長いHCDR3を有する、自然に存在するラクダ科(例えばラマまたはラクダ)の重鎖のみの抗体も参照される(例えばEP0937140を参照されたい)。長いHCDR3は、微細な特異性を与える、抗体表面のはるか上方にある伸長ループ構造を有するユニークな安定サブドメインを形成できる。いくつかの場合では、長いHCDR3自体は、エピトープ結合および中和のために十分である(Liu, Lら;Journal of Virology. 2011. 85:8467~8476頁(本明細書に参照により組み込まれている))。長いHCDR3のユニークな構造により、HCDR3は、病原体表面上のアクセスしにくい構造内の同族エピトープまたは広範なグリコシル化と結合できる。ヒト末梢血では、約3.5%のナイーブB抗体または1.9%のメモリーB IgG抗体が、24より多いアミノ酸の長さのHCDR3を含有する(PLoS One. 2012;7(5):e36750、Epub 2012年5月9日;「Human peripheral blood antibodies with long HCDR3s are established primarily at original recombination using a limited subset of germline genes」;Briney BSら(本明細書に参照により組み込まれている))(図1)。使用分析は、これらの抗体が、ヒトD2-2、D3-3またはD2-15を有するヒトJH6を用いる嗜好性があることを示す(Brinley, BSら、図2~5)。PLoS One. 2011年3月30日;6(3):e16857;「Comparison of antibody repertoires produced by HIV-1 infection, other chronic and acute infections, and systemic autoimmune disease」;Breden Fら(本明細書に参照により組み込まれている)も参照されたい。抗体の全てのHCDR3のうち約20%がJH6を用いる。しかし、24より多いアミノ酸のHCDR3を有する抗体において、70%がJH6を用いる(Brinley, BSら、図2)。

#### 【0212】

長いヒトHCDR3を有する抗体および重鎖を作製できる遺伝子改変非ヒト脊椎動物および細胞、ならびに長いHCDR3がよりよくアクセスできる標的エピトープに対処できる、そのような脊椎動物および細胞から選択できる抗体、鎖およびVHドメインに対する必要性が、当該技術において存在している。

#### 【0213】

本発明者らは、よって、本発明のこの構成において、IgH遺伝子座設計における必須のヒト遺伝子セグメントとしてヒトJH6遺伝子セグメントを含めることを選択した。いくつかの異なる自然に存在するヒトJH6バリエーションが知られている(例えばJH6\*01~\*04など;IMGT命名法)。本発明者らは、どのヒトJH6バリエーションをトランスジェニックIgH遺伝子座設計に含めるべきかを決定する際に、このことを考慮した。いくつかのヒトJH6バリエーションのアラインメントを図7に示す(www.imgt.orgから;ダッシュは同一ヌクレオチドを示す;\*01バリエーションに対するヌクレオチド変化は、下線を付したヌクレオチドにより示し、対応するアミノ酸変化は、下線を付したアミノ酸により示す;Genbank受託番号(リリース185.0)は、J、X、MまたはAの接頭辞を付して示す)。本発明者らは、ヒトゲノムDNA試料の配列決定、公共IgH DNAデータベースの検閲およびバリエーション配列に基づく通知された選択を、どのJH6バリエーションを用いるかについての合理的な選択に到達するための手段として用いた。

#### 【0214】

1000 Genomesデータベースは、ヒトJH6\*03を参照配列として用いるが、これは、トランスジェニックIgH遺伝子座を構築することを望む当業者にとって可能な選択である。本発明者らは、JH6\*03中の6位がTACコドンによりコードされるチロシン(Y)であるが、いくつかのその他の自然に存在するヒトバリエーションは、GGTコドンによりコードされるグリシン(G)を有することに気付いた(例えば本明細書の図7)(グリシンは、より大きいYYGXDXモチーフの一部を形成するYYGモチーフとして存在する)。このことの潜在的な重要性を理解するために、本発明者らは、他の脊椎動物種からのJH配列の分析を行った。本発明者らは、驚くべきことに、YYGおよびYYGXDXモチーフが多くの脊椎動物種にわたって保存されていることに気付いた(図7および図8を参照されたい)。よって、このことは、本発明者らに、こ

10

20

30

40

50

のモチーフを保存することが望ましいことを示唆し、このことに手引きされて、本発明において用いるためにJH6バリエーションを選択した。

【0215】

本発明者らがそれぞれYまたはGをコードするTACコドンとGGTコドンとについて考慮したときに、別のヒントが得られた。本発明者らは、活性化誘導性シチジンデアミナーゼ(AID)の作用に与えるこれらのヌクレオチド配列の影響について考慮した。本発明者らは、活性化誘導性シチジンデアミナーゼ(AID)が多段階機構でIg体細胞超変異(SHM)を開始すると考えられることを熟知しており、遺伝子座を道理的に設計する際にこの活性に対処した。AIDはDNA中のCからUへの脱アミノ化を触媒して、C塩基における変異を作製する。ホットスポットモチーフ内にあるシチジンは、優先的に脱アミノ化される。あるいくつかのモチーフは、AID活性についてのホットスポットである(DGYW、WRC、WRCY、WRCH、RGYW、AGY、TAC、WGCW(ここで、W=AまたはT、Y=CまたはT、D=A、GまたはT、H=AまたはCまたはTおよびR=AまたはG)。JH6\*03中の6位にてYをコードするTACコドンの存在は、AID変異ホットスポットを創出し(シチジンはAIDの基質である)、これらのホットスポットは、前の文章で下線を付したモチーフである。本発明者らは、このことの影響について考慮し、そのように考慮する際に、シチジンにてAID活性が創出する可能性がある変異体を考慮した。図9を参照する。本発明者らは、TACコドンの3番目の塩基での変異が3つの可能性のある結果、すなわちY、停止または停止を生じること注目した。よって、遺伝子コード中で可能な3つの停止コドンのうち(他のものはTGAによりコードされる、図9を参照されたい)、2つはJH6\*03中で6位をコードするTACコドン中のシチジンの変異によりもたらされる。本発明者らは、よって、このことが、JH6\*03に基づくトランスジェニック遺伝子座における非生産的IgH可変領域の生成の機会を増加させ得ると考えた。さらに、本発明者らは、代わりにGGTコドンを提供すること(他のヒトJH6バリエーションのように)が、3番目の塩基の変異が停止コドンを決して生じず(図9を参照されたい)、さらに、6位にてグリシンがコードされたままであり、よって保存される(本発明者らは、該グリシンが、種にわたって保存されているYYGおよびYYGXDXモチーフ中にあることにも注目した)ので好ましいと考えられることに注目した。

【0216】

JH6\*03を用いることに反対することを決定して、本発明者らは、他の可能なヒトバリエーションから選択する必要がある。MDVモチーフは、ヒトJH6に基づいてHCDR3のC末端にあり、隣接するフレームワーク4(FW4)は、WGQモチーフで開始する(JH6\*01によりコードされる示した配列を参照する;図7)。遺伝子座設計について選択する際に、本発明者らは、生成されるIgH鎖およびそれを含む抗体においてこのHCDR3/FW4接合部を最大限に保存することを望んだ。本発明者らは、重鎖可変ドメインの機能性および立体構造のためにこのことが望ましいと信じた。本発明者らは、いくつかの場合では、免疫原性を最小限にするためにこのことが望ましいと考えた(ヒトへの薬学的使用のために適切である)。これらの考慮と一貫して、本発明者らは、接合部構成を保存するためにin vivoでのSHMの結果としてのHCDR3/FW4接合部周囲の変異を最小限にする選択を行うことを望んだ。RogozinおよびDiaz; 「Cutting Edge: DGYW/WRCH Is a Better Predictor of Mutability at G:C Bases in Ig Hypermutation Than the Widely Accepted RGYW/WRCY Motif and Probably Reflects a Two-Step Activation-Induced Cytidine Deaminase-Triggered Process」;Journal of Immunology;2004年3月15日、第172巻、第6号、3382~3384頁を参照されたい。DGYWモチーフの例は、GGCAである。本発明者らは、バリエーション配列を分析する際に、このことが頭にあった。

【0217】

これらの考慮を頭に入れて、本発明者らは、ヒトJH6\*02をIgH遺伝子座設計のための必須のヒトJH6として用いることを具体的に決定した。JH6\*01は必須のJH6遺伝子セグメントとして却下した。なぜならヌクレオチド配列GGGCAA(GおよびQをコードする)は、AID認識ホットスポットであるGGCAモチーフを含有するからである。本発明者らは、JH6\*04も、GおよびK(それぞれ11位および12位)をコードする配列GGCAAの存在のためにこのようなモ

10

20

30

40

50

モチーフを含有することに気付いた。本発明者らは、\*02バリエーションが\*01バリエーション中にあるGの代わりにCを有し(Cは、望みどおりに同義の変化である(すなわちCDR3/FW4接合部の周囲のコードされるアミノ酸配列を変更しない))、これがGGCA AIDホットスポットモチーフも提供しないことにも気付いた。本発明者らは、よって、必須のJH6はこのC塩基を有するべきであると決定し、このことによっても、本発明者らがヒトJH6\*02バリエーションを用いることになった。

【0218】

本明細書における発明の任意の構成の一例では、遺伝子座またはゲノムに含まれる唯一のJH6種は、ヒトJH6\*02である。

【0219】

本発明者らは、9名の同意した成人の頬スワブから9つの匿名のDNA試料を得た。IgH遺伝子座DNAについての配列決定を行って、自然のJH6バリエーション使用について確認した。9名全てのヒトのゲノムがJH6\*02バリエーション遺伝子セグメントを含有したことが見出された。9名のヒトのうち7名において、ゲノムはJH6\*02についてホモ接合性であった(すなわち、それぞれの第14染色体は、IgH遺伝子座におけるそのJH6遺伝子セグメントとしてJH6\*02を有した)。本発明者らは、有名な科学者であるCraig VenterおよびJim Watsonのゲノムからの公共で利用可能な配列情報も調べた。これらのゲノムもともにJH6\*02を含有した。このバリエーションがヒトにおいて共通することが示された。

【0220】

そこで、本発明者らは、  
 (i)いくつかの脊椎動物種にわたって保存されているYYGおよびYYGXDXモチーフを含有し;  
 (ii)もたらされるTACコドン(停止コドンの危険性があるAIDホットスポット)が1つ少なく、YYGおよびYYGXDXモチーフを保存するコドンの代替の選択がもたらされ;  
 (iii)HCDR3/FW4接合部の領域においてGGCA AIDホットスポットが回避され;かつ  
 (iv) JH6\*02バリエーションがヒトにおいて共通して出現する(よって保存され受け入れられる)  
 )  
 ことに基づいてヒトJH6\*02を選択した。

【0221】

本発明者らは、実験室実施例においてこの根拠について試験して、外来(非ヒト脊椎動物)の背景においてヒトJH6\*02が抗体遺伝子セグメント組換えおよび重鎖生成に望ましく参加できるかを調べ、さらに、ヒトJH6\*02に基づく長いHCDR3をこのような非ヒト系においてin vivo(ナイーブおよび免疫化された背景において)で生成できるかを評価した。マウスのようないくつかの非ヒト背景において、YYGおよびYYGXDXモチーフが保存されていないことがわかり、よって、本発明者らは、このような外来の背景においてJH6\*02(YYGおよびYYGXDXモチーフを有する)が正しく機能してVDJ組換えおよび抗原に対する選択に参加できるかを試験することが重要であると結論付けた。

【0222】

よって、実施例においてさらに説明するように、本発明者らは、ES細胞においてトランスジェニックJH6\*02含有IgH遺伝子座を構築し、該ES細胞(ナイーブおよび一連の異なるタイプの標的抗原で免疫化した)からトランスジェニック非ヒト脊椎動物を作製し、JH6\*02に基づく抗体および重鎖配列ならびにこれらを発現するB細胞を単離し、選択したJH6\*02バリエーションに基づく抗原特異的抗体を発現するハイブリドーマを作製した。本発明者らは、JH6\*02バリエーションが広範に用いられ、多くの異なる重鎖(抗原特異的重鎖を含む)において少なくとも20アミノ酸のHCDR3の生成に貢献し得ることを見出した。選択したバリエーションは、全ての背景(ナイーブ、免疫化および抗原特異的)において、少なくとも20アミノ酸のHCDR3の生成のために他のJH遺伝子セグメントを超えて好ましく用いられた。

【0223】

よって、本発明は、ヒトJH6\*02(IMGT命名法)を必須のJH遺伝子セグメントとして含むIgH遺伝子座を提供する。一実施形態では、遺伝子座は、ヒトJH6\*02の下流(すなわち3')にある非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)定常領域遺伝子セグメントと、ヒトJH6\*

10

20

30

40

50

02の上流(すなわち5')にある1または複数のVH遺伝子セグメント(例えば複数のヒトVH遺伝子セグメント)および1または複数のD遺伝子セグメント(例えば複数のヒトD遺伝子セグメント)とを含む。例えば、遺伝子座は、ベクター(例えばDNAベクター、例えば酵母人工染色体(YAC)、BACまたはPAC)に含まれる。このようなベクター(例えばYAC)は、ヒトJH6\*02とVHおよびD遺伝子セグメントとの組換えの生成物である可変ドメインを有する少なくとも1つの鎖を含むIgH鎖の発現のために遺伝子座が細胞ゲノムに組み込まれるように、標準的な技術(例えば前核注入)を用いて非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)細胞に導入できる。

【0224】

別の例では、遺伝子座(例えば完全ヒト、ラットもしくはマウスの定常領域またはヒト/マウスキメラ定常領域を有する)を、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)細胞のゲノム中にもたすことができる。例えば、細胞は、ES細胞または抗体生成細胞(例えば単離B細胞、iPS細胞またはハイブリドーマ)である。

【0225】

別の例では、本発明は、ヒトJH6\*02遺伝子セグメントを含む本発明のIgH遺伝子座を含む非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)を提供し、ここで、該遺伝子座は、ヒトJH6\*02とVHおよびD遺伝子セグメントとの組換えの生成物である可変ドメインを有するIgH鎖を発現できる。実施例に示すように、本発明者らは、ヒトJH6\*02に基づくVHドメインを有するこのようなIgH鎖を生成するこのようなマウスを生成することに成功した。本発明者らは、一連の標的抗原に曝露する前(ナイーブ)および後(免疫化)にマウスからのIgH鎖を単離して配列決定し、IMGT IgH遺伝子セグメント配列との比較により、単離された鎖(およびこれらを含む抗体)がJH6\*02に基づいて生成されていることを確認した。このような鎖は、ナイーブマウスにおいておよび免疫化マウスからの抗原特異的抗体において見出された。JH6\*02に基づく抗体を発現するB細胞を免疫化マウスから単離し、JH6\*02に基づく抗原特異的抗体を発現するハイブリドーマをB細胞から作製した。本発明者らは、よって、ヒトJH6\*02の使用に基づいて本発明の遺伝子座、脊椎動物、細胞およびハイブリドーマを提供し、JH6\*02に基づく抗体およびこれらが発現するB細胞が、脊椎動物の免疫化の後うまく生成および単離できることを示したが、このことは、ハイブリドーマが、例えば患者への投与のため、例えばヒト医薬のためのJH6\*02に基づくVHドメインを有する抗体の良好な供給源であることに相当する。さらに、JH6\*02に基づくVHドメインを有し、比較的長いHCDR3(例えば20アミノ酸)を有する抗原特異的抗体を生成および単離できることが見出された。

【0226】

よって、本発明は、以下の項目のとおりの実施形態を提供する。

1. ヒト遺伝子セグメントJH6\*02と、1または複数のVH遺伝子セグメントと、1または複数のD遺伝子セグメントとを定常領域の上流に含む免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(場合によりマウスまたはラット)または脊椎動物細胞であって、重鎖遺伝子座中の遺伝子セグメントが、ヒトJH6\*02とDセグメントおよびVHセグメントとの組換えにより生成される抗体重鎖をマウスが生成できるように定常領域に作動可能に連結している非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【0227】

別の例では、本発明は、以下を提供する。

V3-21、V3-13、V3-7、V6-1、V1-8、V1-2、V7-4-1、V1-3、V1-18、V4-4、V3-9、V3-23、V3-11およびV3-20から選択されるヒトIGHV遺伝子セグメントの1、複数または全て(例えばV3-21\*03、V3-13\*01、V3-7\*01、V6-1\*01、V1-8\*01、V1-2\*02、V7-4-1\*01、V1-3\*01、V1-18\*01、V4-4\*01、V3-9\*01およびV3-23\*04の1、複数または全て)を含む免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(場合によりマウスまたはラット)または脊椎動物細胞。これらのセグメントは、ナイーブレパートリーにおいて、少なくとも20アミノ酸の長さを有するHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。ある実施形態では、遺伝子座は、ヒトJH6、例えばJH6\*02を含む。

## 【0228】

本発明は、少なくとも20アミノ酸のHCDR3サイズを有するHCDR3、VHドメイン、抗体重鎖または抗体も提供する。場合により、HCDR3またはVHドメイン(または重鎖もしくは抗体のVHドメイン)は、マウスAID-パターン体細胞超変異および/またはマウスdTd-パターン変異を含む。このことは、例えば、マウスAIDおよび/またはマウスTdT(例えば内因性AIDまたはTdT)を含むマウスにおいてVHドメインが生成される場合にもたすことができる。Annu. Rev. Biochem. 2007. 76:1~22頁; Javier M. Di NoiaおよびMichael S. Neuberger、「Molecular Mechanisms of Antibody Somatic Hypermutation」(特に図1およびマウスにおけるAIDホットスポットについての関連する議論); ならびにCurr Opin Immunol. 1995年4月; 7(2):248~54頁、「Somatic hypermutation」、Neuberger MSおよびMilstein C(特にマウスにおけるホットスポットについての議論)(これらの開示は本明細書に参照により組み込まれている)も参照されたい。

10

## 【0229】

これらのセグメントは、ナイーブレパートリーにおいて、ヒトJH6\*02との組換えにおいて少なくとも20アミノ酸の長さを有するHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。

## 【0230】

ある例では、脊椎動物は、ナイーブである。別の実施形態では、脊椎動物は、代わりに、標的抗原で免疫化されている。

## 【0231】

ある例では、以下に言及する脊椎動物または細胞は、標的抗原での免疫化により抗体重鎖を生成できる。ある例では、脊椎動物は、標的抗原に特異的な抗体重鎖を生成する免疫化脊椎動物であり、ここで、重鎖の可変ドメインは、VHとDとJH6\*02との間の組換えの生成物である。例えば、Dは、ヒトD3-3、D2-15、D3-9;D4-17;D3-10;D2-2;D5-24;D6-19;D3-22;D6-13;D5-12;D1-26;D1-20;D5-18;D3-16;D2-21;D1-14;D7-27;D1-1;D6-25;D2-14およびD4-23から選択される(例えばD3-9\*01;D4-17\*01;D3-10\*01;D2-2\*02;D5-24\*01;D6-19\*01;D3-22\*01;D6-13\*01;D5-12\*01;D1-26\*01;D1-20\*01;D5-18\*01;D3-16\*02;D2-21\*02;D1-14\*01;D7-27\*02;D1-1\*01;D6-25\*01;D2-15\*01;およびD4-23\*01から選択される)。例えば、Dは、ヒトD3-9またはD3-10である。ある例では、HCDR3の長さは、少なくとも20アミノ酸(例えば20、21、23または24)である。

20

30

## 【0232】

脊椎動物または細胞のある例では、ゲノムは、さらなるヒトJH遺伝子セグメント(例えばJH2、3、4および5遺伝子セグメント)を含む。

## 【0233】

脊椎動物または細胞のある例では、ゲノムは、定常領域(例えばヒトまたはマウスのラムダまたはカッパ定常領域)の上流の1または複数のヒトV遺伝子セグメントと1または複数のヒトJ遺伝子セグメントとを含む免疫グロブリン軽鎖遺伝子座を含む。

## 【0234】

重鎖の再構成および発現のために、遺伝子座は、当業者に知られるように、J遺伝子セグメントと定常領域との間にE $\mu$ およびS $\mu$ のような制御エレメントを含む。一例では、マウスE $\mu$ およびS $\mu$ は、重鎖遺伝子座中で、JH6\*02と定常領域との間に含まれる(すなわち遺伝子座は、5'から3'の順序でJH6\*02とE $\mu$ とS $\mu$ と定常領域とを含む)。ある例では、E $\mu$ およびS $\mu$ は、マウス129由来ゲノムのE $\mu$ およびS $\mu$ である(例えば129Sv由来ゲノム、例えば129Sv/EV(例えば129S7Sv/Ev(例えばBaylor College of Medicine, Texas, USAから得ることができるAB2.1またはAB2.2細胞から)または129S6Sv/Ev))。別の例では、E $\mu$ およびS $\mu$ は、マウスC57BL/6由来ゲノムのE $\mu$ およびS $\mu$ である。この点で、遺伝子座は、AB2.1、AB2.2、VGF1、CJ7およびFH14から選択される細胞のゲノムのIgH遺伝子座中で構築できる。VGF1細胞は、Auerbach W、Dunmore JH、Fairchild-Huntress Vら; Establishment and chimera analysis of 129/SvEv- and C57BL/6-derived mouse embryonic stem cell lines. Biotechniques 2000; 29:1024~8、30、32頁(本明細書に参照により組み込まれている)

40

50

において樹立され記載されている。

【0235】

さらにまたは代わりに、定常領域(または少なくともC $\mu$ またはC $\mu$ とそのガンマ定常領域)は、直前の段落に記載するゲノムの定常領域である(またはC $\mu$ またはC $\mu$ とそのガンマ定常領域)。

【0236】

JH6\*02および他のヒトDNA配列の適切な供給源は、当業者に容易に明らかである。例えば、同意したヒトドナー(例えば本明細書の実施例に記載するとおりに類スワブ試料)からDNA試料を回収し、該試料から、本発明の遺伝子座の構築に用いるための適切なDNA配列を得ることができる。ヒトDNAの他の供給源は、当業者に知られるように商業的に入手可能である。代わりに、当業者は、本明細書に開示するヒトIg遺伝子セグメント配列の1または複数のデータベースを参照することにより遺伝子セグメント配列を構築できる。

10

【0237】

2.脊椎動物が、標的抗原で免疫化されており、重鎖の可変ドメインが、VHとDとJH6\*02との間の組換えの生成物であり、HCDR3の長さが、少なくとも20アミノ酸(例えば20、21、23または24)である、項目1に記載の脊椎動物。

【0238】

場合により、免疫化脊椎動物は、標的抗原に特異的な抗体重鎖を生成し、ここで、該重鎖の可変ドメインは、VHとDとJH6\*02との間の組換えの生成物であり、HCDR3の長さは、少なくとも20アミノ酸(例えば20、21、23または24)である。

20

【0239】

3.ヒト遺伝子セグメントJH6\*02と、1または複数のVH遺伝子セグメントと、1または複数のD遺伝子セグメントとを定常領域の上流に含む免疫グロブリン重鎖遺伝子座を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物細胞(場合によりマウス細胞またはラット細胞)であって、重鎖遺伝子座中の遺伝子セグメントが、ヒトJH6\*02とDセグメントおよびVHセグメントとの組換えにより生成される抗体重鎖を(例えば後続の子孫細胞において)生成するために定常領域に作動可能に連結している非ヒト脊椎動物細胞。

【0240】

4.前記重鎖を発現する子孫抗体生成細胞に分化できるES細胞である、項目3に記載の細胞。

30

【0241】

5.重鎖遺伝子座が、JH6\*02遺伝子セグメントの5'に作動可能に接続したヒトJH6\*02組換えシグナル配列(RSS)を含む、項目1から4のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【0242】

例えば、天然RSS-JH6\*02配列を用いて、RSSとそれらのJH遺伝子セグメントとの間の自然の対形成を有利に維持できる。この点で、以下の配列を用いる:

gggtttttgtgggggtgaggatggacattctgcccattgtgattactactactactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccg tctcctcag(配列番号238)

【0243】

RSSは、一般的な構造、すなわち9マー(例えば上記で最初の下線を付した配列)と、その後の22bpのスペーサーと、次いで7マー(例えば上記で2番目に下線を付した配列)を有する。スペーサーは、通常、23bp+/-1であるが、9マーおよび7マーはより保存されている。

40

【0244】

6.RSSが、配列番号238、または配列番号238の22マー配列と少なくとも70%同一である配列を挟む同一の9マーおよび7マーの配列を有する配列である、項目5に記載の脊椎動物または細胞。

【0245】

7. RSSおよびJH6\*02が、配列番号237のとおり提供される、項目6に記載の脊椎動物または細胞。

【0246】

50

8. JH6\*02が、ゲノム中の唯一のJH6タイプ遺伝子セグメントである、項目1から7のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【0247】

9. JH6\*02が、遺伝子座中で定常領域に最も近いJH遺伝子セグメントである、項目1から8のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【0248】

10. 遺伝子座が、ヒトD遺伝子セグメントD3-9;D4-17;D3-10;D2-2;D5-24;D6-19;D3-22;D6-13;D5-12;D1-26;D1-20;D5-18;D3-16;D2-21;D1-14;D7-27;D1-1;D6-25;D2-14;およびD4-23の1、複数または全てを含む、項目1から9のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【0249】

例えば、遺伝子座は、ヒトD遺伝子セグメントD3-9\*01;D4-17\*01;D3-10\*01;D2-2\*02;D5-24\*01;D6-19\*01;D3-22\*01;D6-13\*01;D5-12\*01;D1-26\*01;D1-20\*01;D5-18\*01;D3-16\*02;D2-21\*02;D1-14\*01;D7-27\*02;D1-1\*01;D6-25\*01;D2-15\*01;およびD4-23\*01の1、複数または全てを含む。

【0250】

11. 遺伝子座が、ヒトD遺伝子セグメントD3-9、D3-10、D6-19、D4-17、D6-13、D3-22、D2-2およびD2-25の1、複数または全てを含む、項目10に記載の脊椎動物または細胞。

【0251】

これらのDセグメントは、ヒトJH6\*02との組換えにおいて少なくとも20アミノ酸の長さのHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。

【0252】

ある例では、遺伝子座は、ヒトD遺伝子セグメントD3-9、D3-10、D6-19、D4-17、D6-13およびD3-22の1、複数または全て(例えばD3-9\*01、D3-10\*01、D6-19\*01、D4-17\*01、D6-13\*01およびD3-22\*01の1、複数または全て)を含む。これらのDセグメントは、ナイーブレパートリーにおいて、ヒトJH6\*02との組換えにおいて少なくとも20アミノ酸の長さのHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。

【0253】

ある例では、遺伝子座は、ヒトD遺伝子セグメントD3-10、D6-19およびD1-26の1、複数または全て(例えばD3-10\*01、D6-19\*01およびD1-26\*01の1、複数または全て)を含む。これらのDセグメントは、免疫化レパートリーにおいて、ヒトJH6\*02との組換えにおいて少なくとも20アミノ酸の長さのHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。

【0254】

ある例では、遺伝子座は、ヒトD遺伝子セグメントD3-9およびD3-10の1、複数または全て(例えばD3-9\*01およびD3-10\*01の1、複数または全て)を含む。これらのDセグメントは、抗原特異的レパートリーにおいて、ヒトJH6\*02との組換えにおいて少なくとも20アミノ酸の長さのHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。

【0255】

12. 遺伝子座が、複数のヒトD遺伝子セグメントを含み、JH6\*02が、最も3'側のヒトD遺伝子セグメント(または遺伝子座に含まれるヒトDセグメントの全て)に関してヒト生殖系列配置にある、項目1から11のいずれかに記載の脊椎動物または細胞。

【0256】

ある例では、最も3'側のD遺伝子セグメントは、D7-27である。ある例では、遺伝子座は、生殖系列ヒトIgH遺伝子座に存在する(例えばIMGTデータベースに示されるとおり)D1-1からD7-27までのヒトD遺伝子セグメントの全てを含む。

【0257】

代わりにまたはさらに、JH6\*02は、E $\mu$ 、S $\mu$ および定常領域(例えばC $\mu$ )の1、複数または全てに関してヒト生殖系列配置にある。

【0258】

13. 遺伝子座が、V3-21、V3-13、V3-7、V6-1、V1-8、V1-2、V7-4-1、V1-3、V1-18、V4-4、V3-9、V3-23、V3-11およびV3-20から選択されるIGHV遺伝子セグメントの1、複数または全

10

20

30

40

50

てを含む、項目1から12のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【0259】

ある例では、遺伝子座は、ヒトIGHV遺伝子セグメントV3-21、V3-13、V3-7、V6-1、V1-8、V1-2、V7-4-1、V1-3、V1-18、V4-4、V3-9、V3-23の1、複数または全て(例えばV3-21\*03、V3-13\*01、V3-7\*01、V6-1\*01、V1-8\*01、V1-2\*02、V7-4-1\*01、V1-3\*01、V1-18\*01、V4-4\*01、V3-9\*01およびV3-23\*04の1、複数または全て)を含む。これらのセグメントは、ナイーブレパートリーにおいて、ヒトJH6\*02との組換えにおいて少なくとも20アミノ酸の長さのHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。

【0260】

ある例では、遺伝子座は、ヒトIGHV遺伝子セグメントV3-7、V3-11、およびV4-4の1、複数または全て(例えばV3-7\*01、V3-11\*01およびV4-4\*02の1、複数または全て)を含む。これらのセグメントは、免疫化パートリーにおいて、ヒトJH6\*02との組換えにおいて少なくとも20アミノ酸の長さのHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。

【0261】

ある例では、遺伝子座は、ヒトIGHV遺伝子セグメントV4-4、V1-8、V3-9、V3-11およびV3-20の1、複数または全て(例えばV4-4\*02、V1-8\*01、V3-9\*01、V3-11\*01およびV3-20(例えば\*d01)の1、複数または全て)を含む。これらのセグメントは、抗原特異的レパートリーにおいて、ヒトJH6\*02との組換えにおいて少なくとも20アミノ酸の長さのHCDR3を生成するように生産的であることが見出された。

【0262】

14. 遺伝子座が、ヒトD3-9\*01、D3-10\*01、D6-19\*01、D6-13\*01、D1-26\*01、IGHV1-8\*01、IGHV4-61\*01、IGHV6-1\*01、IGHV4-4\*02、IGHV1-3\*01、IGHV3-66\*03、IGHV3-7\*01およびIGHV3-9\*01の1、複数または全てを含む、項目1から13のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【0263】

これらは、JH6\*02と非常に高頻度に組み合わせさせて、生産的重鎖および抗体を生成する遺伝子セグメントである。

【0264】

例えば、遺伝子座は、ヒトIGHV1-8\*01、D3-9\*01およびD3-10\*01の1、複数または全てを含む。これらの遺伝子セグメントは、JH6\*02とともに、10より多い抗体において少なくとも20アミノ酸のHCDR3を生成するように生産的である。

【0265】

15. 項目3から14のいずれか1つに記載の細胞の子孫である抗体生成細胞(例えばB細胞)であって、ヒトJH6\*02とDセグメントおよびVHセグメント(例えばJH6\*02とヒトVH3-11(例えばVH3-11\*01)およびD3-9;VH3-20(例えばVH3-20\*01)およびD3-10;VH4-4(例えばVH4-4\*02)およびD3-10;VH3-9(例えばVH3-9\*01)およびD3-10;またはVH1-8(例えばVH1-8\*01)およびD310)との組換えにより生成される再構成可変領域を含む重鎖遺伝子座を含む抗体生成細胞。

【0266】

このような可変領域は、本発明の非ヒト脊椎動物または細胞におけるin vivo体細胞超変異の生成物であり得る。

【0267】

16. ヒトJH6\*02とDセグメントおよびVHセグメント(例えばJH6\*02とヒトVH3-11(例えばVH3-11\*01)およびD3-9;VH3-20(例えばVH3-20\*01)およびD3-10;VH4-4(例えばVH4-4\*02)およびD3-10;VH3-9(例えばVH3-9\*01)およびD3-10;またはVH1-8(例えばVH1-8\*01)およびD310)との組換えにより生成される再構成可変領域を含む重鎖を含む標的抗原特異的抗体を発現するB細胞またはハイブリドーマである、項目15に記載の細胞。

【0268】

このような可変領域は、本発明の非ヒト脊椎動物または細胞におけるin vivo体細胞超変異の生成物であり得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 6 9 】

17. 抗体重鎖が、標的抗原と特異的に結合する、項目1から16のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

## 【 0 2 7 0 】

18. 抗体重鎖が、少なくとも20アミノ酸のHCDR3長さを有する、項目1から17のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

## 【 0 2 7 1 】

場合により、HCDR3の長さは、少なくとも21、22、23、24、25、26、27、28、29または30アミノ酸である。さらに、一例では、長さは、35、34、33、32または31アミノ酸以下である。例えば、HCDR3の長さは、20、21、22、23または24アミノ酸である。

10

## 【 0 2 7 2 】

19. 抗体重鎖が、JH6\*02と、項目13もしくは14に記載のヒトVH遺伝子セグメントおよび/または項目10、11もしくは14に記載のD遺伝子セグメントとの組換えの生成物である、項目1から18のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

## 【 0 2 7 3 】

20. 全ての内因性非ヒト脊椎動物重鎖可変領域遺伝子セグメントが、ゲノムにおいて不活性化されている(例えば遺伝子セグメント欠失または逆位により)、項目1から19のいずれかに記載の脊椎動物または細胞。

## 【 0 2 7 4 】

21. ゲノムが、前記重鎖遺伝子座についてホモ接合性である、項目1から20のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

20

## 【 0 2 7 5 】

22. 少なくとも20アミノ酸のHCDR3を含む、請求項1、2、5から14および17から21のいずれか一項に記載の脊椎動物から単離された重鎖(例えば抗体に含まれる)。

## 【 0 2 7 6 】

23. HCDR3が、ヒトJH6\*02と、項目13もしくは14に記載のヒトVH遺伝子セグメントおよび/または項目10、11もしくは14に記載のD遺伝子セグメントとの組換えの生成物である、項目22に記載の重鎖。

## 【 0 2 7 7 】

ある例では、重鎖はキメラであり、C領域は非ヒトである。ある例では、重鎖はヒトであり、C領域はヒトである。

30

## 【 0 2 7 8 】

24. 項目22または23に記載の重鎖のVH可変ドメインと同一のVH可変ドメインを有し、ヒト定常領域またはヒト-マウスキメラ定常領域(例えばCH1がヒトであり、他の定常ドメインが、マウスである)を含む重鎖(例えば抗体に含まれる)。

## 【 0 2 7 9 】

25. 標的抗原に特異的なVH可変ドメインを有する、項目22、23または24に記載の重鎖。

## 【 0 2 8 0 】

26. 標的抗原に特異的な重鎖、VHドメインまたは抗体を生成するための方法であって、項目1、2、5から14および17から21のいずれか一項に記載の非ヒト脊椎動物を抗原で免疫化する工程と、標的抗原に特異的な重鎖、VHドメインもしくは抗体または重鎖、VHドメインもしくは抗体を生成する細胞を単離する工程とを含み、重鎖、VHドメインまたは抗体が、ヒトJH6\*02とVH遺伝子セグメントおよびD遺伝子セグメントとの組換えに由来するHCDR3を含む方法。

40

## 【 0 2 8 1 】

27. 項目26に記載の方法を行う工程であって、遺伝子座の定常領域が、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)定常領域である工程と、次いで、単離重鎖または抗体の非ヒト定常領域をヒト定常領域で置き換える工程(例えば抗体をコードする核酸を工学的に操作することにより)とを含む、ヒト重鎖または抗体を生成するための方法。

## 【 0 2 8 2 】

50

28. 項目26または27に記載の方法により生成される重鎖、VHドメインまたは抗体。

【0283】

場合により、HCDR3の長さは、本明細書に記載するように、少なくとも20アミノ酸である。

【0284】

29. 項目22、23または28に記載の重鎖のVHドメインと同一の重鎖VHドメインを発現するB細胞またはハイブリドーマ。

【0285】

30. 項目22、23もしくは28に記載の重鎖のVHドメインをコードするかまたは項目22、23、24、25もしくは28に記載の重鎖をコードする核酸。

10

【0286】

31. 項目30に記載の核酸を含み、場合により宿主細胞(例えばCHO細胞またはHEK293細胞)中にあるベクター(例えばCHO細胞またはHEK293細胞ベクター)。

【0287】

32. 項目22から25および28のいずれか一項に記載の抗体、重鎖またはVHドメイン(例えば抗体に含まれる)を、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または医薬品(例えばさらなる抗原特異的可変ドメイン、重鎖または抗体)と一緒に含む医薬組成物。

【0288】

33. 医学において使用するための(例えばヒト医薬)、項目22から25および28のいずれか一項に記載の抗体、重鎖またはVHドメイン(例えば抗体に含まれる)。

20

【0289】

例えば、遺伝子座は、以下のヒトVH遺伝子セグメントを含む。

IGHV6-1

IGHV3-7

IGHV1-8

IGHV3-9

IGHV3-11

IGHV3-13

IGHV1-18

IGHV3-30

30

IGHV4-31

IGHV4-39

IGHV4-59

【0290】

場合により、(i)および/または(ii)も含む。

(i)

IGHV1-2

IGHV2-5および

IGHV3-21

(ii)

40

IGHV1-2

IGHV2-5

IGHV3-21

IGHV1-24

【0291】

例えば、遺伝子座は、以下のヒトVH遺伝子セグメントバリエーションを含む。

IGHV6-1\*01

IGHV3-7\*01

IGHV1-8\*01

IGHV3-9\*01

50

IGHV3-11*01	
IGHV3-13*01	
IGHV1-18*01	
IGHV3-30*18	
IGHV4-31*03	
IGHV4-39*01および	
IGHV4-59*01;	
【 0 2 9 2 】	
場合により、(iii)または(iv)も含む。	
(ii)	10
IGHV1-2*04	
IGHV2-5*10および	
IGHV3-21*03	
(iv)	
IGHV1-2*02	
IGHV2-5*01	
IGHV3-21*01および	
IGHV1-24*01	
【 0 2 9 3 】	
例えば、遺伝子座は、以下のヒトJH遺伝子セグメントバリエントを含む。	20
IGHJ2*01	
IGHJ3*02	
IGHJ4*02	
IGHJ5*02および	
IGHJ6*02	
【 0 2 9 4 】	
例えば、遺伝子座は、以下のヒトD遺伝子セグメント	
IGHD1-1	
IGHD2-2	
IGHD3-9	30
IGHD3-10	
IGHD5-12	
IGHD6-13	
IGHD1-14	
IGHD2-15	
IGHD3-16	
IGHD4-17	
IGHD6-19	
IGHD2-21	
IGHD5-24	40
IGHD1-26および	
IGHD7-27	
および場合により(v)または(vi)も含む。	
(v)	
IGHD3-3	
(vi)	
IGHD3-3	
IGHD4-4	
IGHD5-5	
IGHD6-6	50

IGHD1-7

IGHD2-8および

IGHD2-8

## 【0295】

本発明は、第5の構成において以下を提供する。

ヒトへの使用および抗体ヒト化に合わせて作製された定常領域

さらなる合理的設計およびバイオインフォマティクスにより導かれて、本発明者らは、特定のヒト定常領域バリエーションが多く多様なヒト集団にわたって保存されていることに気付いた。本発明者らは、このことが、ヒト定常領域(または合成バージョンのヒト定常領域)を任意に選択するのではなく、このような特定の定常領域を生成物において用いることにより、抗体、鎖および可変ドメインをヒト化するという選択の可能性を広げることができることに気付いた。本発明のこの態様は、特定のヒト人種集団に対して抗体に基づく薬物を作製することを可能にし、そのことにより、従来行われていたよりも密接に薬物を患者(およびよって疾患背景)にマッチさせることができる。最先端の技術では、異なるヒト人種集団の患者では機能しない任意に選択された(1つ(しばしば未知である))の人種集団からおそらく導かれたか、または自然に存在しない)ヒト定常領域を用いて抗体がヒト化されることが問題になり得る。このことは重要である。なぜなら、定常領域は、例えば抗体再利用、細胞および補体の動員ならびに細胞殺傷のための抗体エフェクター機能を提供することにおいて主要な役割を有するからである。

## 【0296】

WO2011066501においてさらに論じられるように、ヒトIgサブタイプIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4は、抗体依存性細胞傷害性(ADCC、例えばIgG1およびIgG3)、抗体依存性細胞食作用(ADCP、例えばIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4)、および補体依存性細胞傷害性(CDC、例えばIgG1、IgG3)のような、免疫機能を動員するための異なる能力を示す。このような免疫機能のサブタイプ特異的な連関は、異なる免疫細胞上のFc受容体についての選択性、およびC1qと結合し、膜侵襲複合体(MAC)のアセンブリを活性化する能力に基づく。様々なタイプのうち、Fc受容体(例えばFcRI、FcRIIa/b/c、FcRIIIa/b)についての相対的親和性はIgG1およびIgG3について高いが、IgG2(FcRIIIa 131H多型に制限される)について最小限の親和性があり、IgG4は、FcRIについて測定可能な親和性だけを有する。比較配列分析および共結晶構造を用いて、受容体結合についての鍵となる接触残基を、下部ヒンジおよびCH2領域にわたるアミノ酸残基に対してマッピングした。標準的なタンパク質工学技術を用いて、Fc受容体および補体のC1q成分についての抗体調製物の親和性をいくらか増進または低減させることに成功した。

## 【0297】

アイソタイプのうち、IgG2は、Fc受容体のファミリーとの結合能力が最も低い。IgG2を開始点として用いて、エフェクター機能が減衰しているがFcRn結合、長期安定性および低免疫原性を保持する変異体を見出すことを試みた。この性質の改良された変異体は、安全性が保持された改良された抗体治療薬を提供できる。細胞表面標的と結合するヒトIgG1治療用抗体は、抗体依存性細胞傷害性(ADCC)または補体依存性細胞傷害性(CDC)により標的細胞の細胞溶解を媒介できるエフェクター細胞に従事させることができる。これらの機構は、抗体FcドメインのCH2領域と免疫エフェクター細胞上のFcR受容体または補体カスケードの第1の成分であるC1qとの相互作用により生じる。Table 19(表42)は、異なるヒトガンマサブタイプの活性を示す。当業者は、したがって、対象のヒトにおける疾患背景に依存して活性を促進または弱めることを選択できる。例えば、古典的経路による比較的高い補体活性化活性およびヒト患者におけるFcRI認識を有する完全ヒト重鎖および抗体を単離することを望む場合に、ヒトガンマ-1定常領域の使用が望ましい。Mol Immunol. 2003年12月;40(9):585~93頁;「Differential binding to human FcγRIIIa and FcγRIIIb receptors by human IgG wild type and mutant antibodies」; Armour KLら(これは、本明細書に参照により組み込まれている)も参照されたい。

## 【0298】

IgG2定常領域は、ヒトにおけるサイトカインまたは可溶性標的と結合するための本発明に従う抗体および重鎖を生成するために適切である。なぜなら、IgG2は、本質的にFc RI、III-サイレント、Fc RIIa-活性であり、ほとんど補体活性を有さないからである。

【0299】

IgG1定常領域は、ヒト治療薬のために広い利用性を有する。なぜなら、IgG1抗体および重鎖は、Fc RI、II、III-活性であり、補体活性を有するからである。このことは、当該技術において知られるようにして工学的に操作することにより活性化されたヒトガンマ-1定常領域を用いることにより増進できる。

【0300】

本発明者らの研究は、よって、異なるアイソタイプのヒト定常領域のコレクションを同定し、キメラ抗体鎖をヒト化する(またはdAbもしくはラクダVHHのようなVドメインを定常領域にコンジュゲートする)場合に、該コレクションから情報に基づいた選択を行うことができる。コレクションは、1000 Genomesデータベースのバイオインフォマティクス分析に基づいて同定され、本発明者らは、いくつかのヒト人種集団にわたって頻繁に生じる提供領域バリエーション、および個別の集団において比較的高い頻度で出現する(バリエーションを含むゲノムを有する個体の数により評価される)定常領域バリエーションを選択した。このことに基づいて無数の可能性がある配列を整理することにより、本発明者らは、自然に存在し、ヒト定常領域を有する抗体、重鎖および他の抗体に基づくフォーマットを合理的に設計する場合に用いることができるヒト定常領域バリエーションのコレクションを提供する。特に、このことは、キメラ重鎖をヒト化して可変および定常領域がともにヒトである完全ヒト鎖を生成する場合に有用である。このことは、抗体に基づく薬物を受けるヒト患者との適合性のために有用である。

【0301】

このために、本発明は、以下の態様を提供する。

【0302】

1. (a) 抗原特異的重鎖可変ドメイン(例えばVH(例えばヒトVHまたはdAb)またはVHHまたはヒト化重鎖可変ドメイン)を提供する工程と、

(b) 可変ドメインをヒト重鎖定常領域と組み合わせて、可変ドメインおよび定常領域を(N末端からC末端方向に)含む抗体重鎖を生成する工程とを含み、

ヒト重鎖定常領域が、IGHAref、IGHA1a、IGHA2a、IGHA2b、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4ref、IGHG4a、IGHDref、IGHeref、IGHMref、IGHMaまたはIGHMb定常領域である抗体重鎖を生成する方法。

【0303】

工程(b)は、例えば対応するヌクレオチド配列を用いる組換えDNA技術を用いて行うことができる。

【0304】

本構成の任意の態様に従う定常領域について、ゲノムDNAまたは等価物(すなわちイントロンとエキソンと場合により例えば天然または非天然リーダー配列を有する5'UTR配列とを有する)を定常領域のために用いることができる。例えば、本明細書の配列番号365以降に開示する「ゲノム」配列のいずれか。代わりに、(例えば天然または非天然リーダー配列を有する)イントロンレス配列、例えば本明細書で配列番号365以降に開示する「CDS」配列のいずれかを用いることができる。

【0305】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHAref定常領域である。

【0306】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHA1a定常領域である。

10

20

30

40

50

## 【0307】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHA2a定常領域である。

## 【0308】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHA2b定常領域である。

## 【0309】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHG1ref定常領域である。

## 【0310】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHG2ref定常領域である。

## 【0311】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHG2a定常領域である。

## 【0312】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHG3ref定常領域である。

## 【0313】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHG3a定常領域である。

## 【0314】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHG3b定常領域である。

## 【0315】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHG4ref定常領域である。

## 【0316】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHG4a定常領域である。

## 【0317】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHDref定常領域である。

## 【0318】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHeref定常領域である。

## 【0319】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHMref定常領域である。

## 【0320】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHMa定常領域である。

## 【0321】

場合により、本発明の本構成の任意の態様について、ヒト重鎖定常領域は、IGHMb定常領域である。

## 【0322】

場合により、重鎖または重鎖を含有する抗体の誘導体(例えば変異体またはコンジュゲート)が生成される。例えば、毒性搭載物をコンジュゲートできる(例えば腫瘍学用途のため)。例えば、1または複数の変異を当業者に知られるようにして導入して、Fcエフェクター機能を不活性化または増進できる。

10

20

30

40

50

## 【0323】

2. 可変ドメインが、ヒト可変ドメインである、態様1に記載の方法。

## 【0324】

ヒト可変ドメインは、例えば、トランスジェニック非ヒト脊椎動物におけるヒトVH、DおよびJH遺伝子セグメントの組換えの生成物である。代わりに、可変ドメインは、当該技術において知られるようにして、ヒトVHライブラリーから *in vitro* ディスプレイ技術を用いて、例えばファージディスプレイ、リボソームディスプレイまたは酵母ディスプレイを用いて同定される。

## 【0325】

別の実施形態では、可変ドメインは、例えば非ヒト(例えばマウスまたはラット)CDRとともにヒトフレームワークを含む、ヒト化可変ドメインである。ヒト化技術は当該技術において標準的であり、当業者が容易に熟知している。

10

## 【0326】

3. 可変ドメインが、抗原で免疫化された非ヒト脊椎動物から予め選択されている、態様1または2に記載の方法。

## 【0327】

例えば、脊椎動物(例えばマウスまたはラット)ゲノムは、ヒト可変ドメインおよび非ヒト脊椎動物定常領域を含む重鎖の発現のために遺伝子座が再構成されるように、非ヒト脊椎動物定常領域の上流に作動可能に接続したヒト可変領域(ヒトV、DおよびJH遺伝子セグメント)を含むキメラ重鎖遺伝子座を含む。

20

## 【0328】

代替の実施形態では、可変ドメインは、ファージディスプレイ、リボソームディスプレイまたは酵母ディスプレイのような *in vitro* 技術を用いて選択される。この場合、可変ドメインは、定常領域とともにまたはなしで提示され得るが、ただし、これは、本発明のとおりヒト定常領域と後で組み合わされる。

## 【0329】

4. 定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクター(例えばCHOまたはHEK293ベクターのような哺乳動物発現ベクター)を提供する工程と、可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を定常領域配列の5'にてベクターに挿入する工程と、ベクターを宿主細胞に挿入して、宿主細胞により重鎖を発現する工程とを含み、可変ドメインおよびヒト定常領域を含む重鎖(例えば抗体の一部として)を単離する工程をさらに含む、態様1から3のいずれかに記載の方法。

30

## 【0330】

ベクターは、ベクターが宿主細胞、例えばCHOまたはHEK293細胞に保有された場合に重鎖の発現を実現するために十分な調節エレメントを含む。

## 【0331】

5. 重鎖をコードするヌクレオチド配列を得る工程をさらに含む、態様1から4のいずれかに記載の方法。

## 【0332】

6. ヒト重鎖を含む抗体であって、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと、IGHAref、IGHA1a、IGHA2a、IGHA2b、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4ref、IGHG4a、IGHDref、IGHeref、IGHMref、IGHMaまたはIGHMb定常領域である定常領域とを含む抗体。

40

## 【0333】

7. リーダー配列と、抗原に特異的なヒト可変ドメインと、IGHAref、IGHA1a、IGHA2a、IGHA2b、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4ref、IGHG4a、IGHDref、IGHeref、IGHMref、IGHMaまたはIGHMb定常領域であるヒト定常領域とを(N末端からC末端方向に)含むポリペプチドであって、(i)リーダー配列が、天然ヒト可変ドメインリーダ配列でなく(例えば、リーダ配列は、別のヒトリーダ配列または非ヒトリーダ配列である)、かつ/または(ii)可変ドメインが、マウスAID-パターン体細胞変異もしくは

50

はマウス末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン接合部変異を含むポリペプチド。

【0334】

8. リーダー配列とヒト抗体重鎖とを(5'から3'の方向に)コードするヌクレオチド配列であって、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと、IGHAref、IGHA1a、IGHA2a、IGHA2b、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4ref、IGHG4a、IGHDref、IGHERef、IGHMref、IGHMaまたはIGHMb定常領域である定常領域とを含み、リーダー配列が、(例えば哺乳動物CHOまたはHEK293細胞における)重鎖の発現を作用可能であり、リーダー配列が、天然ヒト可変ドメインリーダー配列でない(例えば、リーダー配列は、別のヒトリーダー配列または非ヒトリーダー配列である)ヌクレオチド配列。

10

【0335】

ある例では、リーダー配列は、  
ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGCACAGC  
(これは、  
MGWSCIIILFLVATATGVHS  
と翻訳される)である。

【0336】

9. プロモーターとヒト抗体重鎖とを(5'から3'の方向に)コードするヌクレオチド配列であって、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと、IGHAref、IGHA1a、IGHA2a、IGHA2b、IGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4ref、IGHG4a、IGHDref、IGHERef、IGHMref、IGHMaまたはIGHMb定常領域である定常領域とを含み、プロモーターが、重鎖の発現(例えば哺乳動物CHOまたはHEK293細胞における)を作用可能であり、プロモーターが、天然ヒトプロモーターでないヌクレオチド配列。

20

【0337】

一実施形態では、プロモーター配列は、ヒトIGK 3-15プロモーターである。

【0338】

10. 可変ドメインが、マウスAID-パターン体細胞変異またはマウス末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン接合部変異を含む、態様6から9のいずれかに記載の抗体、ポリペプチドまたはヌクレオチド配列。

【0339】

例えば、本発明の本構成の任意の態様では、マウスAID-パターン体細胞変異および/またはマウス末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン接合部変異をもたらすある方法は、非ヒト脊椎動物または細胞から可変ドメインを選択することである。例えば、本明細書に開示する脊椎動物または細胞。

30

【0340】

11. 態様8、9または10に記載の核酸を含み、場合により宿主細胞(例えばCHO細胞またはHEK293細胞)中にあるベクター(例えばCHO細胞またはHEK293細胞ベクター)。

【0341】

12. 態様6、7および10のいずれかに記載の抗体またはポリペプチドを、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または医薬品(例えばさらなる抗原特異的可変ドメイン、抗体鎖または抗体)と一緒に含む医薬組成物。

40

【0342】

13. ヒト患者における医学的状態の処置および/または防止において使用するための、態様6、7および10のいずれかに記載の抗体またはポリペプチド。

【0343】

14. ヒト患者における医学的状態の処置および/または防止用の医薬品の製造のための、態様6、7および10のいずれかに記載の抗体またはポリペプチドの使用。

【0344】

15. ヒトが、集団番号1~14から選択されるヒト集団のメンバーであり、集団には、以下のように番号を付す(集団ラベルは、1000 Genomesプロジェクト命名法に従う):

50

1=ASW;  
 2=CEU;  
 3=CHB;  
 4=CHS;  
 5=CLM;  
 6=FIN;  
 7=GBR;  
 8=IBS;  
 9=JPT;  
 10=LWK;  
 11=MXL;  
 12=PUR;  
 13=TSI;  
 14=YRI

10

、態様13または14に記載の抗体、ポリペプチドまたは使用。

【 0 3 4 5 】

16. 定常領域が、

- (i) IGHA1a定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～14のいずれかから選択される；
  - (ii) IGHA2a定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～14のいずれかから選択される；
  - (iii) IGHA2b定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～14のいずれかから選択される；
  - (iv) IGHG2a定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～9および11～13のいずれかから選択される；
  - (v) IGHG3a定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～14のいずれかから選択される；
  - (vi) IGHG3b定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～8および11～13のいずれかから選択される；
  - (vii) IGHG4a定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～9および1～13のいずれかから選択される；
  - (viii) IGHMa定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～14のいずれかから選択される；
  - (ix) IGHMb定常領域であり、ヒト集団が、集団番号1～14のいずれかから選択される；
- (ここで集団には、以下のように番号を付す(集団ラベルは、1000 Genomesプロジェクト命名法に従う)：

20

30

1=ASW;  
 2=CEU;  
 3=CHB;  
 4=CHS;  
 5=CLM;  
 6=FIN;  
 7=GBR;  
 8=IBS;  
 9=JPT;  
 10=LWK;  
 11=MXL;  
 12=PUR;  
 13=TSI;  
 14=YRI。

40

)、態様15に記載の抗体、ポリペプチドまたは使用。

【 0 3 4 6 】

17. ヒト抗体重鎖可変ドメインヌクレオチド配列の挿入のためのクローニング部位の3'にIGHG1ref、IGHG2ref、IGHG2a、IGHG3ref、IGHG3a、IGHG3b、IGHG4refまたはIGHG4a定常領域ヌクレオチド配列を含み、そのことにより、このような可変ドメイン配列を挿入すると

50

、ベクターが宿主細胞中に存在する場合にヒト抗体重鎖を発現できるように、ベクターがプロモーターとリーダー配列と可変ドメイン配列と定常領域配列とを(5'から3'の方向に)含むようになるベクター(例えばCHO細胞またはHEK293細胞ベクター)。

【0347】

本発明は、第6の構成において以下を提供する。

同じゲノム中のシスまたはトランスの複数のバリエーション

本発明者らの分析により、Table 13(表23-1～表23-226)およびTable 14(表14-1～表32)に示す自然に存在するヒト抗体遺伝子セグメントバリエーションの群が明らかになった。このことは、非ヒト脊椎動物および細胞において、自然のヒト補体より多くの特定のヒト遺伝子セグメントを含有するトランスジェニックゲノムを生成する可能性を明らかにした。一例では、このことは、一方または両方の各Ig遺伝子座(例えばマウスゲノムまたはマウス細胞ゲノムにおいてIgHを有する一方または両方の染色体)上に自然のヒト補体より多くの特定の遺伝子セグメントタイプを提供することにより達成できる。

【0348】

このために、本発明の本構成は、以下(番号を付した段落に示すとおり)を提供する。

1. 同じタイプの少なくとも3つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも3つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも3つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、ヒト遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【0349】

例えば、ゲノムは、重鎖または軽鎖をそれぞれ発現するために、定常領域の上流にV、DおよびJ遺伝子セグメント(重鎖遺伝子座の可変領域のため)またはVおよびJ遺伝子セグメント(軽鎖遺伝子座の可変領域のため)を含む可変領域を含む。

【0350】

代替では、当業者は、ヒト遺伝子セグメントの1つのバリエーションタイプの数コピーを提供することにより、野生型ヒト補体より多くの特定の遺伝子セグメントタイプを提供することを選択できる。よって、

同じタイプの少なくとも3つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも3つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも3つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、該ヒト遺伝子セグメントが、同一バリエーションである非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞が提供される。

【0351】

例えば、ゲノムは、重鎖または軽鎖をそれぞれ発現するために、定常領域の上流にV、DおよびJ遺伝子セグメント(重鎖遺伝子座の可変領域のため)またはVおよびJ遺伝子セグメント(軽鎖遺伝子座の可変領域のため)を含む可変領域を含む。

【0352】

2. 同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてシスを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

【0353】

代替では、当業者は、ヒト遺伝子セグメントの1つのバリエーションタイプの数コピーを提

供することにより、野生型ヒト補体より多くの特定の遺伝子セグメントタイプを提供することを選択できる。よって、

同じバリエーションタイプの少なくとも2つの非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトJH6\*02遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)

が提供される。

【0354】

3. 同じタイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、第3の遺伝子セグメントが、前記2つの異なる遺伝子セグメントの一方とシスにある非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

10

【0355】

代替では、当業者は、ヒト遺伝子セグメントの1つのバリエーションタイプの数コピーを提供することにより、野生型ヒト補体より多くの特定の遺伝子セグメントタイプを提供することを選択できる。よって、

20

同じバリエーションタイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトJH6\*02遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じバリエーションタイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、該第3の遺伝子セグメントが、前記2つの異なる遺伝子セグメントの一方とシスにある非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞が提供される。

【0356】

4. ヒト可変領域遺伝子セグメントのレパートリーを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)であって、複数のものが、同じタイプの少なくとも2つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含み、前記異なる遺伝子セグメントの第1の遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なる遺伝子セグメントの第2の遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2の遺伝子セグメントを含まない集団。

30

【0357】

5. 同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

40

【0358】

6. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも3つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも3つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも3つのヒトD2-2遺伝子セグ

50

メントまたは少なくとも3つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒト遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである方法。

【0359】

7. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含む方法。

10

【0360】

8. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第3の遺伝子セグメントが、前記2つの異なる遺伝子セグメントの一方とシスにある方法。

【0361】

20

9. 増進されたヒト免疫グロブリン可変領域遺伝子セグメントレパートリーを提供する方法であって、ヒト可変領域遺伝子セグメントのレパートリーを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)を提供する工程を含み、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を提供する工程を含み、前記異なる遺伝子セグメントの第1の遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なる遺伝子セグメントの第2の遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2の遺伝子セグメントを含まない方法。

30

【0362】

10. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する方法。

【0363】

11. 前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される、段落1から10のいずれかに記載の脊椎動物、細胞または方法。

40

【0364】

12. 遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、段落1から11のいずれかに記載の脊椎動物、細胞または方法。

【0365】

13. 遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、段落1から12のいずれかに記載の脊椎動物、細胞または方法。

50

## 【0366】

14. 個体が、遺伝的に関連していない、段落13に記載の脊椎動物、細胞または方法。

## 【0367】

15. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つのヒト可変領域遺伝子セグメント(例えば少なくとも2つのヒトVH6-1遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトJH6遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトV 1-39遺伝子セグメント、少なくとも2つのヒトD2-2遺伝子セグメントまたは少なくとも2つのヒトJ 1遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にて提供される方法。

10

## 【0368】

16. 異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、段落15に記載の方法。

## 【0369】

17. 個体が、遺伝的に関連していない、段落15に記載の方法。

## 【0370】

18. 異なるセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列遺伝子セグメントの合成変異体である、段落1から17のいずれかに記載の脊椎動物、細胞または方法。

## 【0371】

19. 前記遺伝子セグメントのそれぞれが、10以上の異なるヒト集団において生じる、段落1から18のいずれかに記載の脊椎動物、細胞または方法。

20

## 【0372】

20. 前記遺伝子セグメントのそれぞれが、5%以上の(例えば10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95%以上の)ヒト頻度を有する、段落1から19のいずれかに記載の脊椎動物、細胞または方法。

## 【0373】

この点で、当業者は、Table 14(表24-1~表32)に示す情報を手引きとすることができる。

## 【0374】

頻度は、例えば、1000 Genomesデータベースにおける累積頻度であり得る。

30

## 【0375】

21. 前記遺伝子セグメントのそれぞれが、10以上の異なるヒト集団において生じる、段落20に記載の脊椎動物、細胞または方法。

## 【0376】

22. 前記遺伝子セグメントのそれぞれが、1000 Genomesデータベースにおいて、50より多い個体において生じる、段落1から21のいずれかに記載の脊椎動物、細胞または方法。

## 【0377】

23. 前記遺伝子セグメントのそれぞれが、(i)5%以上の(例えば10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95%以上の)ヒト頻度を有し、(ii)10以上の異なるヒト集団において生じる、段落1から10のいずれかに記載の脊椎動物、細胞または方法。

40

## 【0378】

この点で、当業者は、Table 14(表24-1~表32)に示す情報を手引きとすることができる。

## 【0379】

頻度は、例えば、1000 Genomesデータベースにおける累積頻度であり得る。

## 【0380】

24. 同じタイプの第1および第2のヒトIg遺伝子座遺伝子セグメント(例えば第1および第2のヒトJH6遺伝子セグメント;または第1および第2のIgG2遺伝子セグメント;または第1および

50

第2のヒトJ 7遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、第1の遺伝子セグメントが、Table 14(表24-1～表24-6)(例えばIGHJ6-a)のいずれか1つから選択される遺伝子セグメントであり、第2の遺伝子セグメントが、対応する参照配列(例えばIGHJ6 ref;配列番号244)である、非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【0381】

Table 14(表24-1～表32)は、一般的に生じる自然のヒトバリエーションを列挙する。これらが多く、ヒト集団にわたって生じ、よってヒトの抗体に基づく薬物のために広い利用性を有用に有することがわかる。

【0382】

例えば、遺伝子セグメントを、標的化挿入として内因性非ヒト脊椎動物Ig遺伝子座に提供する。代わりに、当該技術において知られるようにしてランダム組み込み(例えばYACを用いて)を行うことができる。

【0383】

例えば、ゲノムは、重鎖または軽鎖をそれぞれ発現するために、定常領域の上流にV、DおよびJ遺伝子セグメント(重鎖遺伝子座の可変領域のため)またはVおよびJ遺伝子セグメント(軽鎖遺伝子座の可変領域のため)を含む可変領域を含む。

【0384】

別の実施形態では、本発明により、当業者は、非ヒト脊椎動物または細胞のゲノムに組み合わせるための、2以上の異なる、自然に存在するヒト遺伝子セグメントバリエーションを選択することができる。1または複数の希な遺伝子セグメントを用いて、レパートリーの多様性を増加させることが望ましいことがある。さらにまたは代わりに、同じタイプの高頻度および希なバリエーションの混合物を含めて、レパートリー多様性を提供することが望ましいことがある。該バリエーションをさらにまたは代わりに選択して、Table 13(表23-1～表23-226)またはTable 14(表24-1～表32)に示す情報により示されるように、1または複数の特定のヒト集団に遺伝子セグメントを含めるように作製することができる。

【0385】

よって、本発明は、同じタイプの第1および第2のヒトIg遺伝子座遺伝子セグメント(例えば第1および第2のヒトJH6遺伝子セグメント;または第1および第2のIgG2遺伝子セグメント;または第1および第2のヒトJ 7遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、該遺伝子セグメントが、Table 13(表23-1～表23-226)またはTable 14(表24-1～表32)から選択される遺伝子セグメントであり、場合により、該遺伝子セグメントの1または複数が、Table 14(表24-1～表32)に出現する(例えばIGHJ6-a)か、または参照配列(例えばIGHJ6 ref;配列番号244)である非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞を提供する。

【0386】

25.ゲノムが、前記タイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含み、第3の遺伝子セグメントが、第1および第2の遺伝子セグメントとは異なる、段落24に記載の脊椎動物または細胞。

【0387】

26.第1および第2の遺伝子セグメントが、同じ染色体上でシスにあり、場合により、第3の遺伝子セグメントも、前記染色体上でシスにある、段落24または25に記載の脊椎動物または細胞。

【0388】

27.遺伝子セグメントが、内因性非ヒトIg遺伝子座への標的化挿入である、段落26に記載の脊椎動物または細胞。

【0389】

例えば、遺伝子セグメントは、重鎖遺伝子セグメントであり、非ヒト遺伝子座は、IgH遺伝子座である。例えば、遺伝子セグメントは、軽鎖(カッパまたはラムダ)遺伝子セグメント

10

20

30

40

50

ントであり、非ヒト遺伝子座は、IgL遺伝子座である。

【0390】

28. 第1および第2の遺伝子セグメントが、異なる染色体上でトランスにある、段落24または25に記載の脊椎動物または細胞。

【0391】

よって、染色体は、同じタイプである(例えばともにマウス第6染色体またはラット第4染色体)。

【0392】

29. 第1の遺伝子セグメントが、Table 1(表6-1～表6-30)～7(表12-1～表12-3)および9(表14-1～14-3)～14(表24-1～表24-6)のいずれか1つから選択される(例えばTable 13(表23-1～表23-226)またはTable 14(表24-1～表32)から選択される)遺伝子セグメントであり、第2の遺伝子セグメントが、対応する参照配列である、段落24から28のいずれかに記載の脊椎動物または細胞。

10

【0393】

30. 同じタイプの第1および第2のヒトIg遺伝子座遺伝子セグメント(例えば第1および第2のヒトJH6遺伝子セグメント;または第1および第2のIgG2遺伝子セグメント;または第1および第2のヒトJ<sub>7</sub>遺伝子セグメント)を含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)であって、第1の遺伝子セグメントが、Table 1(表6-1～表6-30)～7(表12-1～表12-3)および9(表14-1～14-3)～14(表24-1～表24-6)(例えばTable 13(表23-1～表23-226)またはTable 14(表24-1～表32))(例えばIGHJ6-a)のいずれか1つから選択される遺伝子セグメントであり、第2の遺伝子セグメントが、対応する参照配列(例えば配列番号7)であり、第1の遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第2の遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供される集団。

20

【0394】

31. 第1の脊椎動物のゲノムが、第2の遺伝子セグメントを含まない、段落30に記載の集団。

【0395】

32. 集団が、前記タイプの第3のヒト遺伝子セグメントを含み、第3の遺伝子セグメントが、第1および第2の遺伝子セグメントとは異なり、場合により、第1および第3の遺伝子セグメントが、第1の脊椎動物のゲノムに存在する、段落30または31に記載の集団。

30

【0396】

33. 遺伝子セグメントが、それぞれのゲノム中の内因性非ヒトIg遺伝子座への標的化挿入である、段落30、31または32に記載の集団。

【0397】

例えば、遺伝子セグメントは、重鎖遺伝子セグメントであり、非ヒト遺伝子座は、IgH遺伝子座である。例えば、遺伝子セグメントは、軽鎖(カッパまたはラムダ)遺伝子セグメントであり、非ヒト遺伝子座は、IgL遺伝子座である。

【0398】

34. 第1の遺伝子セグメントが、Table 1(表6-1～表6-30)～7(表12-1～表12-3)および9(表14-1～14-3)～14(表24-1～表24-6)(例えばTable 13(表23-1～表23-226)またはTable 14(表24-1～表32))のいずれか1つから選択される遺伝子セグメントであり、第2の遺伝子セグメントが、対応する参照配列である、段落30から33のいずれか一項に記載の集団。

40

【0399】

35. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの第1および第2のヒトIg遺伝子座遺伝子セグメント(例えば第1および第2のヒトJH6遺伝子セグメント;または第1および第2のIgG2遺伝子セグメント;または第1および第2のヒトJ<sub>7</sub>遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第1の遺伝子セグメントが、Table 1(表6-1～表6-30)～7(表12-1～表12-3)および9(表14-1～14-3)～14(表24-1～表24-6)(例えばTable 13(表23-1～表23-226)またはTable 14(表24-1～表32))(例えばIGHJ6-a)のいずれか1つから選択される遺伝子セグ

50

メントであり、第2の遺伝子セグメントが、対応する参照配列(例えば配列番号7)である方法。

【0400】

36. 段落30から33のいずれか一項に記載の集団を提供する工程を含む、増進されたヒト免疫グロブリン遺伝子セグメントレパートリーを提供する方法。

【0401】

ほとんどの集団に普及していないバリエーション

別の態様では、あるいくつかのヒト遺伝子セグメントバリエーションが、1または少数の集団に比較的頻繁に出現し得るが、多くの異なるヒト集団にわたって普及して見出されないことが注目される。特定の生殖系列遺伝子セグメントレパートリーが、集団がしばしば曝露される抗原(例えば疾患病原体抗原)への曝露の繰り返しにより、個別のヒト人種集団において進化したという考え方がある。曝露の反復および変異は、集団において抗原(病原体)に対して効果的な応答をもたらすことができる遺伝子セグメントバリエーションの進化を導いたと考えられ、このことが、(抗原に頻繁に遭遇していないと考えられる他のヒト人種集団とは逆に)これらの集団における遺伝子セグメントの保存を説明できる。このことを頭に入れて、本発明者らは、分析から、少数のヒト集団において比較的普及しているが、多くの集団にわたって普及していない遺伝子セグメントバリエーションを同定した。本発明者らは、このような遺伝子セグメントの1または複数を本発明の構成(例えばトランスジェニックIg遺伝子座、脊椎動物および細胞中に)に含めることが、少数のヒト集団が曝露されるようになると考えられる抗原(例えば疾患原因抗原または病原体)に対処できる抗体、Ig鎖および可変ドメインを生成するために有用であることに気付いた。このような生成物は、このような集団のメンバーにおいて疾患または医学的状態を処置および/または防止するために有用である。この態様は、少数の集団において共通するが、他のヒト集団において将来または比較的近い将来進化により、より普及した疾患原因病原体になる感染性疾患病原体(すなわち、問題の遺伝子セグメントバリエーションに対してTable 13(表23-1~表23-226)に列挙していないもの)に対処するためにも有用であり得る。このために、1000 Genomesデータベースから、本発明者らは、Table 20(表43-1~表46)に列挙する遺伝子セグメントバリエーションを同定した。

【0402】

よって、本明細書に記載する任意の構成または態様に従って、本発明で用いる遺伝子セグメントの1、複数または全ては、Table 20A(表43-1~表43-9)、20B(表44)、20C(表45)または20D(表46)に列挙する遺伝子セグメントであり得る。

【0403】

複数のJH遺伝子セグメントバリエーション

本構成の具体的な用途は、以下のとおりの複数のヒトJH遺伝子セグメントを提供することである。

【0404】

同じタイプの少なくとも3つのヒトJH遺伝子セグメント(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)を含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、ヒトJH遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

【0405】

ある例では、本発明の任意の細胞は、単離細胞である。「単離」細胞は、その生成環境(例えば自然または組換え)の成分から同定、単離および/または回収されたものである。好ましくは、単離細胞は、その生成環境からの全ての他の成分と会合しておらず、例えば、そのことにより、細胞は、FDAにより承認され得るまたは承認された標準で抗体を生成できる。組換えトランスフェクション細胞に起因するようなその生成環境の混入成分は、得られた抗体の研究、診断または治療上の使用に典型的に干渉し、酵素、ホルモンおよびその他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。好ましい実施形態では、ポリペプチドを、(1)例えばLowry法により決定されるように抗体が95重量%を超えるまで、

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、99重量%を超えるまで；(2)スピнкаップシーケンサーの使用によりN末端もしくは内部アミノ酸配列を少なくとも15残基まで得るために十分な程度まで、または(3)クーマシーブルーもしくは好ましくは銀染色を用いて、非還元もしくは還元条件下でのSDS-PAGEにより均一になるまで精製する。通常は、しかし、単離細胞は、少なくとも1つの精製工程により調製される。

【0406】

同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つの異なる非内因性JH遺伝子セグメント(例えばヒト遺伝子セグメント)を同じIg(例えばIgH、例えば内因性IgH、例えばマウスまたはラットIgH)遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。ある例では、ゲノムは、前記異なるJH遺伝子セグメントを含むヒトVH、DおよびJHレパートリーを含む。場合により、非内因性JH遺伝子セグメントは、非マウスまたは非ラット、例えばヒトJH遺伝子セグメントである。ある例では、非内因性遺伝子セグメントの1または複数または全ては、合成である。

10

【0407】

同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つの異なるヒトJH遺伝子セグメントを同じIg(例えばIgH、例えば内因性IgH、例えばマウスまたはラットIgH)遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、該第3のJHが、前記2つの異なるJH遺伝子セグメントの一方とシスにある非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。

20

【0408】

ヒトJH遺伝子セグメントのレパートリーを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)であって、該複数のものが、同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つの異なるヒトJH遺伝子セグメントを含み、前記異なるJH遺伝子セグメントの第1のJH遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なるJH遺伝子セグメントの第2のJH遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2のJH遺伝子セグメントを含まない集団。

【0409】

同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つの異なる非内因性(例えばヒト)JH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、該JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代(例えば3、4、5または6世代)にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する非ヒト脊椎動物または非ヒト脊椎動物細胞。場合により、非内因性JH遺伝子セグメントは、ヒトJH遺伝子セグメントである。ある例では、非内因性遺伝子セグメントの1または複数または全ては、合成である。

30

【0410】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも3つのヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒトJH遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである方法。

40

【0411】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つの異なる非内因性(例えばヒト)JH遺伝子セグメントを、同じIg(例えばIgH、例えば内因性IgH、例えばマウスまたはラットIgH)遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含む方法。場合により、非内因性JH遺伝子セグメントは、非マウスまたは非ラット、例えばヒトJH遺伝子セグメントである。ある例では、非内因性遺伝子セグメントの1または複数または全ては、合成である。

50

## 【0412】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つの異なるヒトJH遺伝子セグメントを同じIg(例えばIgH、例えば内因性IgH、例えばマウスまたはラットIgH)遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、該第3のJHが、前記2つの異なるJH遺伝子セグメントの一方とシスにある方法。

## 【0413】

増進されたヒト免疫グロブリンJH遺伝子セグメントレパートリーを提供する方法であって、ヒトJH遺伝子セグメントのレパートリーを含む非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の集団を提供する工程を含み、同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つの異なるヒトJH遺伝子セグメントを提供する工程を含み、前記異なるJH遺伝子セグメントの第1のJH遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なるJH遺伝子セグメントの第2のJH遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2のJH遺伝子セグメントを含まない方法。

10

## 【0414】

非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つの異なる非内因性(例えばヒト)JH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、該JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代(例えば3、4、5または6世代)にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する方法。場合により、非内因性JH遺伝子セグメントは、ヒトJH遺伝子セグメントである。ある例では、非内因性遺伝子セグメントの1または複数または全ては、合成である。

20

## 【0415】

本発明の脊椎動物もしくは細胞または方法のある例では、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つは、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される。

## 【0416】

本発明の脊椎動物もしくは細胞または方法のある例では、JH遺伝子セグメントは、少なくとも3世代(例えば3、4、5または6世代)にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する。

30

## 【0417】

本発明の脊椎動物もしくは細胞または方法のある例では、JH遺伝子セグメントは、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、異なるヒト個体は、異なるヒト集団からである。

## 【0418】

本発明の脊椎動物もしくは細胞または方法のある例では、個体は、遺伝的に関連しない(例えば3、4、5または6世代戻る)。

## 【0419】

本発明の脊椎動物もしくは細胞または方法のある例では、異なるJHセグメントの少なくとも1つは、ヒト生殖系列JH遺伝子セグメントの合成変異体である。

40

## 【0420】

本発明は、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプ(JH1、JH2、JH3、JH4、JH5またはJH6)の少なくとも2つのヒトJH遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、該JH遺伝子セグメントが、少なくとも3世代(例えば3、4、5または6世代)にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノム中の同じIgH遺伝子座にて提供される方法も提供する。

## 【0421】

50

本発明の本実施形態の脊椎動物もしくは細胞または方法のある例では、ゲノムは、ヒトJH遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いヒトJH遺伝子セグメントとを含み、ここで、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なJH遺伝子セグメントは、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない。

【0422】

本発明の集団のある例では、集団は、ヒトJH遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いヒトJH遺伝子セグメントとを含み、ここで、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なJH遺伝子セグメントは、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない。

10

【0423】

ヒトJH遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いヒトJH遺伝子セグメントとを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なJH遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞。

【0424】

ヒトJH遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いヒトJH遺伝子セグメントとを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なJH遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない集団。

20

【0425】

脊椎動物または集団のある例では、前記JH遺伝子セグメントの少なくとも1つは、配列番号1、2、3または4である。例えば、前記JH遺伝子セグメントの少なくとも1つは、配列番号1であり、前記補足的なJH遺伝子セグメントの少なくとも1、2またはそれ以上は、上記の例のいずれかに従うバリエーションである。例えば、前記JH遺伝子セグメントの少なくとも1つは、配列番号2であり、前記補足的なJH遺伝子セグメントの少なくとも1、2またはそれ以上は、上記の例のいずれか1つに従うバリエーションである。例えば、前記JH遺伝子セグメントの少なくとも1つは、配列番号2であり、前記補足的なJH遺伝子セグメントの少なくとも1、2またはそれ以上は、上記の例のいずれか1つに従うバリエーションである。

30

【0426】

ある実施形態では、本発明の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞は、ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、該JH遺伝子レパートリー(例えばヒトJH遺伝子セグメントレパートリー)は、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH1遺伝子セグメントにより提供される複数のJH1遺伝子セグメント；前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH2遺伝子セグメントにより提供される複数のJH2遺伝子セグメント；前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH3遺伝子セグメントにより提供される複数のJH3遺伝子セグメント；前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH4遺伝子セグメントにより提供される複数のJH4遺伝子セグメント；前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH5遺伝子セグメントにより提供される複数のJH5遺伝子セグメント；および/または前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるJH6遺伝子セグメントにより提供される複数のJH6遺伝子セグメントを含み、場合により、該JH遺伝子セグメントは、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する。

40

【0427】

50

場合により、前記少なくとも2つの異なるJH遺伝子セグメントは、ヒト遺伝子セグメントまたはヒト遺伝子セグメントに由来する合成遺伝子セグメントである。

【0428】

場合により、Ig遺伝子座は、IgH遺伝子座、例えば内因性遺伝子座、例えばマウスまたはラットIgH遺伝子座である。

【0429】

ある実施形態では、本発明の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞は、ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、該JH遺伝子レパートリー(例えばヒトJH遺伝子セグメントレパートリー)は、

少なくとも3つの異なるJH1遺伝子セグメントにより提供される複数のJH1遺伝子セグメント;

10

少なくとも3つの異なるJH2遺伝子セグメントにより提供される複数のJH2遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるJH3遺伝子セグメントにより提供される複数のJH3遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるJH4遺伝子セグメントにより提供される複数のJH4遺伝子セグメント;

少なくとも3つの異なるJH5遺伝子セグメントにより提供される複数のJH5遺伝子セグメント;および/または

少なくとも3つの異なるJH6遺伝子セグメントにより提供される複数のJH6遺伝子セグメント

20

を含み、場合により、該JH遺伝子セグメントは、2または3の異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、

場合により、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つは、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される。

【0430】

場合により、前記少なくとも3つの異なるJH遺伝子セグメントは、ヒト遺伝子セグメントまたはヒト遺伝子セグメントに由来する合成遺伝子セグメントである。

【0431】

場合により、Ig遺伝子座は、IgH遺伝子座、例えば内因性遺伝子座、例えばマウスまたはラットIgH遺伝子座である。

30

【0432】

場合により、脊椎動物または細胞において、異なるヒト個体は、異なるヒト集団からである。

【0433】

場合により、脊椎動物または細胞において、個体は、遺伝的に関連しない(例えば3、4、5または6世代戻る)。

【0434】

場合により、脊椎動物または細胞において、異なるJHセグメントの少なくとも1つは、ヒト生殖系列JH遺伝子セグメントの合成変異体である。

40

【0435】

本発明による非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞またはB細胞)のある実施形態では、脊椎動物または細胞ゲノムは、ヒトVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含み、該JH遺伝子レパートリー(例えばヒトJH遺伝子レパートリー)は、

少なくとも2つの異なるヒトJH1遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH1遺伝子セグメント;

少なくとも2つの異なるヒトJH2遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH2遺伝子セグメント;

少なくとも2つの異なるヒトJH3遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH3遺伝子セグメント;

50

少なくとも2つの異なるヒトJH4遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH4遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるヒトJH5遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH5遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるヒトJH6遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のJH6遺伝子セグメント  
 を含み、ここで、該JH遺伝子セグメントは、少なくとも3世代(例えば3、4、5または6世代)にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する。

## 【0436】

場合により、前記少なくとも2つの異なるJH遺伝子セグメントは、ヒト遺伝子セグメントまたはヒト遺伝子セグメントに由来する合成遺伝子セグメントである。

10

## 【0437】

場合により、Ig遺伝子座は、IgH遺伝子座、例えば内因性遺伝子座、例えばマウスまたはラットIgH遺伝子座である。

## 【0438】

場合により、脊椎動物または細胞において、ヒト個体は、異なるヒト集団からである。

## 【0439】

## JH5

ある実施形態は、複数のJH5遺伝子セグメントを含むゲノムを有する本発明の脊椎動物、細胞または集団を提供し、ここで、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の

20

106,330,024位

106,330,027位

106,330,032位

106,330,041位

106,330,044位

106,330,045位

106,330,062位

106,330,063位

106,330,065位

106,330,066位

106,330,067位

106,330,068位および

106,330,071位

30

に相当する1または複数の位置にてヌクレオチド変異を含む。

## 【0440】

脊椎動物、細胞または集団において、場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,067位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

## 【0441】

場合により、バリエーションは、(i)ヒト第14染色体上の106,330,071位(場合により、さらなる変異はグアニンである)；(ii)ヒト第14染色体上の106,330,066位(場合により、さらなる変異はグアニンである)；および/または(iii)ヒト第14染色体上の106,330,068位(場合により、さらなる変異はチミンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

40

## 【0442】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,071位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

## 【0443】

場合により、バリエーションは、(i)ヒト第14染色体上の106,330,063位(場合により、さら

50

なる変異はアデニンである);および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,330,067位(場合により、さらなる変異はグアニンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

【0444】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,045位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

【0445】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,044位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

10

【0446】

場合により、バリエーションは、(i)ヒト第14染色体上の106,330,066位(場合により、さらなる変異はグアニンである);および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,330,068位(場合により、さらなる変異はチミンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

【0447】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,066位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

【0448】

場合により、バリエーションは、(i)ヒト第14染色体上の106,330,067位(場合により、さらなる変異はグアニンである);および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,330,068位(場合により、さらなる変異はチミンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

20

【0449】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,068位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

【0450】

場合により、バリエーションは、(i)ヒト第14染色体上の106,330,067位(場合により、さらなる変異はグアニンである);および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,330,066位(場合により、さらなる変異はグアニンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

30

【0451】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,027位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

【0452】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,024位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

【0453】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,032位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

40

【0454】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,041位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

【0455】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,063位に相当する位置にてアデニンまたはチミンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

50

## 【0456】

場合により、バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,071位(場合により、さらなる変異はグアニンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

## 【0457】

場合により、該複数のものは、配列番号1のヒトJH5遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,330,062位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、配列番号1の配列からさらなる変異はない。

## 【0458】

場合により、ゲノムは、配列番号1を、場合により、バリエーションの1、2またはそれより多くと同じIg遺伝子座にてシスを含む。

10

## 【0459】

JH6

ある実施形態は、複数のJH6遺伝子セグメントを含むゲノムを有する本発明の脊椎動物、細胞または集団を提供し、ここで、該複数のものは、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の

106,329,411位

106,329,413位

106,329,414位

106,329,417位

106,329,419位

106,329,426位

106,329,434位

106,329,435位および

106,329,468位

20

に相当する1または複数の位置にてヌクレオチド変異を含む。

## 【0460】

場合により、脊椎動物、細胞または集団のゲノムは、複数のJH6遺伝子セグメントを含み、ここで、該複数のものは、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異はない。

30

## 【0461】

場合により、バリエーションは、(i)ヒト第14染色体上の106,329,468位(場合により、さらなる変異はグアニンである);(ii)ヒト第14染色体上の106,329,419位(場合により、さらなる変異はアデニンである);(iii)ヒト第14染色体上の106,329,434位(場合により、さらなる変異はシトシンである)および/またはヒト第14染色体上の106,329,414位(場合により、さらなる変異はグアニンである);(iv)ヒト第14染色体上の106,329,426位(場合により、さらなる変異はアデニンである);(v)ヒト第14染色体上の106,329,413位(場合により、さらなる変異はアデニンである);(vi)ヒト第14染色体上の106,329,417位(場合により、さらなる変異はチミンである);(vii)ヒト第14染色体上の106,329,411位(場合により、さらなる変異はチミンである);(viii)ヒト第14染色体上の106,329,451位(場合により、さらなる変異はアデニンである);(ix)ヒト第14染色体上の106,329,452位(場合により、さらなる変異はシトシンである);および/または(x)ヒト第14染色体上の106,329,453位(場合により、さらなる変異はシトシンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

40

## 【0462】

場合により、バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,451位に相当する位置にてアデニンであるさらなる変異;ヒト第14染色体上の106,329,452位に相当する位置にてシトシンであるさらなる変異;およびヒト第14染色体上の106,329,453位に相当する位置にてシトシンであるさらなる変異を含む。

## 【0463】

脊椎動物、細胞または集団は、場合により、複数のJH6遺伝子セグメントを含み、ここ

50

で、該複数のものは、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,468位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異はない。

【0464】

場合により、バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてさらなる変異を含む(場合により、さらなる変異はグアニンである)。

【0465】

脊椎動物、細胞または集団は、場合により、複数のJH6遺伝子セグメントを含み、ここで、該複数のものは、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,417位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異はない。

10

【0466】

場合により、バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてさらなる変異を含む(場合により、さらなる変異はグアニンである)。

【0467】

脊椎動物、細胞または集団は、場合により、複数のJH6遺伝子セグメントを含み、ここで、該複数のものは、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,434位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異はない。

【0468】

20

場合により、バリエーションは、(i)ヒト第14染色体上の106,329,414位(場合により、さらなる変異はグアニンである);および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,329,435位(場合により、さらなる変異はグアニンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

【0469】

脊椎動物、細胞または集団は、場合により、複数のJH6遺伝子セグメントを含み、ここで、該複数のものは、配列番号2のヒトJH6遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,411位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、配列番号2の配列からさらなる変異はない。

【0470】

場合により、バリエーションは、ヒト第14染色体上の106,329,435位に相当する位置にてさらなる変異を含む(場合により、さらなる変異はグアニンである)。

30

【0471】

場合により、脊椎動物、細胞または集団は、複数のJH6遺伝子セグメントを含み、該複数のものは、上記のバリエーションのアンチセンス配列であるヒトJH6遺伝子バリエーションを含む。

【0472】

場合により、ゲノムは、配列番号2を、場合により、JH6バリエーションの1、2またはそれより多くと同じIg遺伝子座にてシスを含む。

【0473】

JH2

40

ある実施形態は、複数のJH2遺伝子セグメントを含むゲノムを有する本発明の脊椎動物、細胞または集団を提供し、ここで、該複数のものは、配列番号3のヒトJH2遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒト第14染色体上の

106,331,455位

106,331,453位および

106,331,409位

に相当する1または複数の位置にてヌクレオチド変異を含む。

【0474】

脊椎動物、細胞または集団は、場合により、複数のJH2遺伝子セグメントを含み、ここで、該複数のものは、配列番号3のヒトJH2遺伝子バリエーションを含み、該バリエーションは、ヒ

50

ト第14染色体上の106,331,455位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、配列番号3の配列からさらなる変異はない。

【0475】

場合により、バリエントは、(i)ヒト第14染色体上の106,331,453位(場合により、さらなる変異はアデニンである);および/または(ii)ヒト第14染色体上の106,331,409位(場合により、さらなる変異はアデニンである);(iii)ヒト第14染色体上の106,329,434位(場合により、さらなる変異はアデニンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

【0476】

脊椎動物、細胞または集団は、場合により、複数のJH2遺伝子セグメントを含み、ここで、該複数のものは、配列番号3のヒトJH2遺伝子バリエントを含み、該バリエントは、ヒト第14染色体上の106,331,453位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、配列番号3の配列からさらなる変異はない。

10

【0477】

場合により、バリエントは、ヒト第14染色体上の106,331,409位(場合により、さらなる変異はアデニンである)に相当する位置にてさらなる変異を含む。

【0478】

脊椎動物、細胞または集団は、場合により、複数のJH2遺伝子セグメントを含み、ここで、該複数のものは、配列番号3のヒトJH2遺伝子バリエントを含み、該バリエントは、ヒト第14染色体上の106,331,409位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、配列番号3の配列からさらなる変異はない。

20

【0479】

場合により、脊椎動物、細胞または集団は、複数のJH2遺伝子セグメントを含み、該複数のものは、上記のバリエントのアンチセンス配列であるヒトJH2遺伝子バリエントを含む。

【0480】

場合により、ゲノムは、配列番号3を、場合により、JH2バリエントの1、2またはそれより多くと同じIg遺伝子座にてシスを含む。

【0481】

場合により、脊椎動物、細胞または集団ゲノムは、配列番号1~3および上記のバリエントから選択される2以上の異なるJH遺伝子セグメントを含み、場合により、前記JH遺伝子セグメントは、同じ免疫グロブリンIg遺伝子座にてシスにある。

30

【0482】

複数のヒトD遺伝子セグメントバリエント

本構成の具体的な用途は、以下のとおりの複数のヒトD遺伝子セグメントを提供することである(項目番号154から開始する番号を付した項目に示すとおり)。

【0483】

154. 同じタイプの少なくとも3つのヒトD遺伝子セグメント(例えばD2-2遺伝子セグメント)を含むゲノムを有し、ヒトD遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエント(例えばD2-2refおよびD2-2a)である、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

40

【0484】

本発明の第6の構成の任意の態様のある例では(V、D、JまたはC)、バリエントの1または複数または全ては、自然に存在するヒト遺伝子セグメントである。

【0485】

本発明の第6の構成の任意の態様のある例では(V、D、JまたはC)、バリエントの1または複数は、ヒト遺伝子セグメントの合成バリエントである。

【0486】

155. 同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性D遺伝子セグメント(例えばD2-2refおよびD2-2a)を同じIg遺伝子座にてシスを含むゲノムを有する、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

50

## 【0487】

156. 同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトD遺伝子セグメント(例えばD2-2refおよびD2-2a)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒトD遺伝子セグメント(例えばD2-2ref、D2-2aまたはD2-2b)を含むゲノムを有し、第3のDが、前記2つの異なるD遺伝子セグメントの一方とシスにある、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

## 【0488】

157. ヒトD遺伝子セグメントのレパートリーを含み、複数のものが、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトD遺伝子セグメント(例えばD2-2遺伝子セグメント)を含み、前記異なるD遺伝子セグメントの第1のD遺伝子セグメント(例えばD2-2ref)が、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なるD遺伝子セグメントの第2のD遺伝子セグメント(例えばD2-2a)が、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2のD遺伝子セグメントを含まない、非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)。

10

## 【0489】

158. 同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性D遺伝子セグメント(例えばヒトD2-2遺伝子セグメント)を含むゲノムを有し、D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

## 【0490】

159. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも3つのヒトD遺伝子セグメント(例えばD2-2遺伝子セグメント)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒトD遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーション(例えばD2-2refおよびD2-2a)である方法。

20

## 【0491】

160. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性D遺伝子セグメント(例えばヒトD2-2遺伝子セグメント)を同じIg遺伝子座にてシスに含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含む方法。

30

## 【0492】

161. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトD遺伝子セグメント(例えばD2-2refおよびD2-2a)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒトD遺伝子セグメント(例えばD2-2ref、D2-2aまたはD2-2b)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第3のDが、前記2つの異なるD遺伝子セグメントの一方とシスにある方法。

## 【0493】

162. 増進されたヒト免疫グロブリンD遺伝子セグメントレパートリーを提供する方法であって、ヒトD遺伝子セグメントのレパートリーを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)を提供する工程を含み、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトD遺伝子セグメント(例えばD2-2refおよびD2-2a)を提供する工程を含み、前記異なるD遺伝子セグメントの第1のD遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なるD遺伝子セグメントの第2のD遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2のD遺伝子セグメントを含まない方法。

40

## 【0494】

163. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性D遺伝子セグメント(例えばD2-2refおよびD2-2a)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、D遺

50

伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する方法。

【0495】

164. 前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される、項目154、156もしくは158に記載の脊椎動物もしくは細胞、または項目159、161もしくは163に記載の方法。

【0496】

165. D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、項目154、155もしくは156に記載の脊椎動物もしくは細胞、または項目159から162および164のいずれか一項に記載の方法。

10

【0497】

166. D遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、項目154から157のいずれか一項に記載の脊椎動物もしくは細胞、または項目159から162および165のいずれか一項に記載の方法。

【0498】

167. 個体が、遺伝的に関連していない、項目166に記載の脊椎動物、細胞または方法。

【0499】

168. 異なるDセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントの合成変異体である、項目154から167のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または方法。

20

【0500】

169. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つのヒトD遺伝子セグメント(D2-2refおよびD2-2a)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIgH遺伝子座にて提供される方法。

【0501】

170. ゲノムが、ヒトD遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いバリエーションヒトD遺伝子セグメントとを含み、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なD遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない、項目154から158および164から168のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

30

【0502】

171. 集団が、ヒトD遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いバリエーションヒトD遺伝子セグメントとを含み、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なD遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない、項目157に記載の集団。

【0503】

172. ヒトD遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いバリエーションヒトD遺伝子セグメントとを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なD遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞。

40

【0504】

173. ヒトJH遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足される1、2またはそれより多いバリエーションヒトD遺伝子セグメントとを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的なD遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出

50

されない集団。

【 0 5 0 5 】

174. D2-2refとD2-2a;または  
D2-21refとD2-21a;または  
D3-10refとD3-10a;または  
D3-16refとD3-16a;または  
D2-8refとD2-8a;または  
D3-3refとD3-3a;または  
D4-23refとD4-23a;または  
D6-13refとD6-13a;または  
D3-9refとD3-9a;または  
D4-4refとD4-4a;または  
D7-27refとD7-27a

から選択される第1および第2のD遺伝子セグメントを含み、  
場合により、第1および/または第2のD遺伝子セグメントが、2以上のコピーで存在する、  
項目172に記載の脊椎動物もしくは細胞または項目173に記載の集団。

【 0 5 0 6 】

例えば、第1の遺伝子セグメントの2または3コピーと、場合により、第2の遺伝子セグメントの1、2または3コピーとが提供される。コピーは、シスまたはトランスに配置できる。

【 0 5 0 7 】

175. ヒト遺伝子セグメントD2-2refおよびD2-2aと、D3-3refおよびD3-3aと、場合によりD2-15も含む、項目174に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【 0 5 0 8 】

ある例では、脊椎動物、細胞または集団は、ヒトD3-3、D2-15、D3-9;D4-17;D3-10;D2-2;D5-24;D6-19;D3-22;D6-13;D5-12;D1-26;D1-20;D5-18;D3-16;D2-21;D1-14;D7-27;D1-1;D6-25;D2-14およびD4-23から選択される(例えばD3-9\*01;D4-17\*01;D3-10\*01;D2-2\*02;D5-24\*01;D6-19\*01;D3-22\*01;D6-13\*01;D5-12\*01;D1-26\*01;D1-20\*01;D5-18\*01;D3-16\*02;D2-21\*02;D1-14\*01;D7-27\*02;D1-1\*01;D6-25\*01;D2-15\*01;およびD4-23\*01から選択される)1または複数のDセグメントを、前記選択されたセグメントの参照配列とともに含む。これらは、HCDR3の長さが少なくとも20アミノ酸である可変ドメインにおいて見出された(本明細書の実施例を参照されたい)。

【 0 5 0 9 】

176. ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、D遺伝子レパートリーが、  
前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD2-2遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-2遺伝子セグメント;  
前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD2-21遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-21遺伝子セグメント;  
前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD3-10遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-10遺伝子セグメント;  
前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD3-16遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-16遺伝子セグメント;  
前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD2-8遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-8遺伝子セグメント;  
前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD3-3遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-3遺伝子セグメント;  
前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD4-23遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-23遺伝子セグメント;  
前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD6-13遺伝子セ

10

20

30

40

50

グメントにより提供される複数のD6-13遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD3-9遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-9遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD4-4遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-4遺伝子セグメント;および  
 前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるD7-27遺伝子セグメントにより提供される複数のD7-27遺伝子セグメント  
 の1または複数を含み、  
 場合により、D遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、項目155に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

10

## 【0510】

177. ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパトリーを含むゲノムを含み、D遺伝子レパトリーが、  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD2-2遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-2遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD2-21遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-21遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD3-10遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-10遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD3-16遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-16遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD2-8遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-8遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD3-3遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-3遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD4-23遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-23遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD6-13遺伝子セグメントにより提供される複数のD6-13遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD3-9遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-9遺伝子セグメント;  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD4-4遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-4遺伝子セグメント;および  
 前記ゲノムにおいてトランスにある少なくとも2つの異なるD7-27遺伝子セグメントにより提供される複数のD7-27遺伝子セグメント  
 の1または複数を含み、  
 場合により、D遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、項目155に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

20

30

## 【0511】

178. ヒト遺伝子セグメントを含むVH、DおよびJH遺伝子レパトリーを含むゲノムを含み、D遺伝子レパトリーが、  
 少なくとも3つの異なるD2-2遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-2遺伝子セグメント;  
 少なくとも3つの異なるD2-21遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-21遺伝子セグメント;  
 少なくとも3つの異なるD3-10遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-10遺伝子セグメント;  
 少なくとも3つの異なるD3-16遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-16遺伝子セグメント;  
 少なくとも3つの異なるD2-8遺伝子セグメントにより提供される複数のD2-8遺伝子セグメント

40

50

- ント；  
 少なくとも3つの異なるD3-3遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-3遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD4-23遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-23遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD6-13遺伝子セグメントにより提供される複数のD6-13遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD3-9遺伝子セグメントにより提供される複数のD3-9遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つの異なるD4-4遺伝子セグメントにより提供される複数のD4-4遺伝子セグメント；および  
 少なくとも3つの異なるD7-27遺伝子セグメントにより提供される複数のD7-27遺伝子セグメント  
 の1または複数を含み、  
 場合により、D遺伝子セグメントが、2または3の異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、  
 場合により、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2または3の前記異なる遺伝子セグメントが提供される、項目154に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞（場合によりES細胞またはB細胞）。
- 【 0 5 1 2 】
- 179.異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、項目176、177または178に記載の脊椎動物または細胞。 20
- 【 0 5 1 3 】
- 180.個体が、遺伝的に関連していない、項目176から179のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。
- 【 0 5 1 4 】
- 181.異なるDセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントの合成変異体である、項目176から180のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。
- 【 0 5 1 5 】
- 182.ヒトVH、DおよびJH遺伝子レパトリーを含むゲノムを含み、D遺伝子レパトリーが、 30  
 少なくとも2つの異なるD2-2遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD2-2遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるD2-21遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD2-21遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるD3-10遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD3-10遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるD3-16遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD3-16遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるD2-8遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD2-8遺伝子セグメント； 40  
 少なくとも2つの異なるD3-3遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD3-3遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるD4-23遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD4-23遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるD6-13遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD6-13遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるD3-9遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD3-9遺伝子セグメント；  
 少なくとも2つの異なるD4-4遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD4-4遺伝子セグメント；および 50

少なくとも2つの異なるD7-27遺伝子により、場合により前記ゲノムにおいてシスに提供される複数のD7-27遺伝子セグメント

の1または複数を含み、

D遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、項目158に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞またはB細胞)。

【0516】

183. ヒト個体が、異なるヒト集団からである、項目182に記載の脊椎動物または細胞。

【0517】

184. D遺伝子セグメントの1または複数が、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントのバリエーションであり、バリエーション遺伝子セグメントが、ヒト生殖系列D遺伝子セグメントによりコードされる対応するアミノ酸配列から1、2または3アミノ酸異なるアミノ酸配列をコードするが、ただし、前記対応するアミノ酸配列が停止コドンを含まない場合に、バリエーションによりコードされる前記アミノ酸配列が、停止コドンを含まない、項目154から183のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

10

【0518】

場合により、バリエーションおよび生殖系列D遺伝子セグメントは、リーディングフレーム2 (IMGT番号付け)中の各アミノ酸配列をコードする。Brineyら、2012を参照されたい。

【0519】

185. ヒト生殖系列D遺伝子セグメントによりコードされる対応する前記アミノ酸配列が、親水性または疎水性配列(J Mol Biol. 1997年7月25日;270(4):587~97頁; Corbett SJら; Table 2(表7-1~表7-5)に従う)である、項目184に記載の脊椎動物、細胞または集団。

20

【0520】

186. 前記バリエーションと前記生殖系列ヒトD遺伝子セグメントとを含み、場合により、バリエーションおよび生殖系列ヒトD遺伝子セグメントが、同じ染色体上でシスにある、項目184または185に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0521】

187. 生殖系列ヒトD遺伝子セグメントが、D2、D3、D5またはD6ファミリー遺伝子セグメント、場合によりD2-2、D2-15、D3-3、D3-9、D3-10、D3-22、D5-5、D5-18、D6-6、D6-13、D6-19遺伝子セグメントである、項目184から186のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

30

【0522】

これらのDセグメントは、3つ全てのリーディングフレームにおいて使用可能である。

【0523】

場合により、これらのヒト生殖系列D遺伝子セグメントの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10または全てのバリエーションを用いる。

【0524】

188. 複数のD2-2遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,687位および

106,382,711位

40

に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD2-2遺伝子セグメントを含む、項目154から187のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0525】

189. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,687位に相当する位置にてチミンを含むヒトD2-2遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含み、場合により、D2-2refの配列からのさらなる変異がない、項目188に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0526】

190. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,687位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D2-2aの配列からさらなる変異がないヒトD2-2遺伝子セグメントを含

50

む、項目188または189に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0527】

191. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,711位に相当する位置にてアデニンを  
含み、場合により、D2-2bの配列からさらなる変異がないヒトD2-2遺伝子セグメントを含  
む、項目188から190のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0528】

192. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,382,711位に相当する位置にてチミンを含  
み、場合により、D2-2 refの配列からさらなる変異がないヒトD2-2遺伝子セグメントを含  
む、項目188から191のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0529】

193. 複数のD7-27遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,331  
,767位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD7-27遺伝子セグメントを含む、項  
目154から192のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0530】

194. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,331,767位に相当する位置にてシトシンを含  
み、場合により、D7-27refの配列からさらなる変異がないヒトD7-27遺伝子セグメント(  
場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目193に記載の脊椎動  
物、細胞または集団。

【0531】

195. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,331,767位に相当する位置にてグアニンを  
含み、場合により、D7-27aの配列からさらなる変異がないヒトD7-27遺伝子セグメントを  
含む、項目193または194に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0532】

196. 複数のD4-23遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,350  
,740位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD4-23遺伝子セグメントを含む、項  
目154から195のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0533】

197. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,350,740位に相当する位置にてアデニンを  
含み、場合により、D4-23refの配列からさらなる変異がないヒトD4-23遺伝子セグメント(  
場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目196に記載の脊椎動  
物、細胞または集団。

【0534】

198. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,350,740位に相当する位置にてグアニンを  
含み、場合により、D4-23aの配列からさらなる変異がないヒトD4-23遺伝子セグメント(場  
合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目196または197に記載  
の脊椎動物、細胞または集団。

【0535】

199. 複数のD2-21遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,354  
,418位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD2-21遺伝子セグメントを含む、項  
目154から197のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0536】

200. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,354,418位に相当する位置にてアデニンを  
含み、場合により、D2-21refの配列からさらなる変異がないヒトD2-21遺伝子セグメント(  
場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目199に記載の脊椎動  
物、細胞または集団。

【0537】

201. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,354,418位に相当する位置にてグアニンを  
含み、場合により、D2-21aの配列からさらなる変異がないヒトD2-21遺伝子セグメント(場  
合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目199または200に記載  
の脊椎動物、細胞または集団。

10

20

30

40

50

## 【 0 5 3 8 】

202. 複数のD3-16遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,354,418位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD3-16遺伝子セグメントを含む、項目154から201のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 3 9 】

203. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,361,515位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-16refの配列からさらなる変異がないヒトD3-16遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目202に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 0 】

204. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,361,515位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D3-16aの配列からさらなる変異がないヒトD3-16遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目202または203に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 1 】

205. 複数のD6-13遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,367,013位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD6-13遺伝子セグメントを含む、項目154から204のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 2 】

206. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,367,013位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D6-13refの配列からさらなる変異がないヒトD6-13遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目205に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 3 】

207. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,367,013位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D6-13aの配列からさらなる変異がないヒトD6-13遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目205または206に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 4 】

208. 複数のD3-10遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,370位および106,370,371位に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD3-10遺伝子セグメントを含む、項目154から207のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 5 】

209. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,370位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-10refの配列からさらなる変異がないヒトD3-10遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目208に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 6 】

210. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,370位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D3-10aの配列からさらなる変異がないヒトD3-10遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目208または209に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 7 】

211. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,371位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D3-10refの配列からさらなる変異がないヒトD3-10遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目208、209または210に記載の脊椎動物、細胞または集団。

## 【 0 5 4 8 】

10

20

30

40

50

212. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,371位に相当する位置にてグアニンを含み、場合により、D3-10bの配列からさらなる変異がないヒトD3-10遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目208から211のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0549】

213. 複数のD3-9遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,567位に相当するヌクレオチド位置にて互いに異なるD3-9遺伝子セグメントを含む、項目154から212のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0550】

214. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,567位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D3-9refの配列からさらなる変異がないヒトD3-9遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目213に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0551】

215. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,370,567位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-9aの配列からさらなる変異がないヒトD3-9遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目213または214に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0552】

216. 複数のD2-8遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,085位;  
106,373,086位および  
106,373,089位  
に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD2-8遺伝子セグメントを含む、項目154から215のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0553】

217. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,085位に相当する位置にてシトシンを含む、ヒトD2-8遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目216に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0554】

218. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,085位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D2-8bの配列からさらなる変異がないヒトD2-8遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目216または217に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0555】

219. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,086位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D2-8refの配列からさらなる変異がないヒトD2-8遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目216、217または218に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0556】

220. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,086位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D2-8refの配列からさらなる変異がないヒトD2-8遺伝子セグメントを含む、項目216から219のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0557】

221. 複数のD4-4遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,379,086位および  
106,379,089位  
に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD4-4遺伝子セグメントを含む、項目154から220のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0558】

10

20

30

40

50

222. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,379,086位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D4-4refの配列からさらなる変異がないヒトD4-4遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目221に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0559】

223. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,379,086位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D4-4aの配列からさらなる変異がないヒトD4-4遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目221または222に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0560】

224. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,379,089位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D4-4refの配列からさらなる変異がないか、またはヒト第14染色体上の106,379,086位に相当する位置にてシトシンを含むヒトD4-4遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目221、222または223に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0561】

225. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,373,089位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D4-4aの配列からさらなる変異がないヒトD4-4遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目221から224のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0562】

226. 複数のD3-3遺伝子セグメントを含み、複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,241位および106,380,246位

に相当する1または複数のヌクレオチド位置にて互いに異なるD3-3遺伝子セグメントを含む、項目154から225のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0563】

227. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,241位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-3refの配列からさらなる変異がないD3-3遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目226に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0564】

228. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,241位に相当する位置にてシトシンを含み、場合により、D3-3aの配列からさらなる変異がないヒトD3-3遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目226または227に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0565】

229. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,246位に相当する位置にてアデニンを含み、場合により、D3-3refの配列からさらなる変異がないヒトD3-3遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目226、227または228に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0566】

230. 複数のものが、ヒト第14染色体上の106,380,246位に相当する位置にてチミンを含み、場合により、D3-3aの配列からさらなる変異がないヒトD3-3遺伝子セグメント(場合により2コピーおよび/またはホモ接合性状態にある)を含む、項目226から229のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または集団。

【0567】

複数のヒトJL遺伝子セグメントバリエーション

本構成の具体的な用途は、以下のとおりの複数のヒトJL遺伝子セグメント(J および/またはJ )を提供することである(段落番号80から開始する番号を付した段落に示すと

10

20

30

40

50

り)。

【0568】

80. 同じタイプの少なくとも3つのヒトJL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を含むゲノムを有し、ヒトJL遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

【0569】

81. 同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を同じIg遺伝子座にてシスを含むゲノムを有する、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

10

【0570】

82. 同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトJL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒトJL遺伝子セグメントを含むゲノムを有し、第3のJLが、前記2つの異なるJL遺伝子セグメントの一方とシスにある、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

【0571】

83. ヒトJL遺伝子セグメントのレパートリーを含み、複数のものが、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトJL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を含み、前記異なるJL遺伝子セグメントの第1のJL遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なるJL遺伝子セグメントの第2のJL遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2のJL遺伝子セグメントを含まない、非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)。

20

【0572】

84. 同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を含むゲノムを有し、JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト脊椎動物細胞(例えばES細胞またはB細胞)。

【0573】

85. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも3つのヒトJL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、ヒトJL遺伝子セグメントの少なくとも2つが、互いに同一でないバリエーションである方法。

30

【0574】

86. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を同じIg遺伝子座にてシスを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含む方法。

【0575】

87. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトJL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を同じIg遺伝子座にてトランスに含み、場合により、同じタイプの第3のヒトJL遺伝子セグメントを含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、第3のJLが、前記2つの異なるJL遺伝子セグメントの一方とシスにある方法。

40

【0576】

88. 増進されたヒト免疫グロブリンJL遺伝子セグメントレパートリーを提供する方法であって、ヒトJL遺伝子セグメントのレパートリーを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)を提供する工程を含み、同じタイプの少なくとも2つの異なるヒトJL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を提供する工程を含み、前記異なるJL遺伝子セグメントの第1のJL遺伝子セグメントが、集団の第1の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、前記異なる

50

JL遺伝子セグメントの第2のJL遺伝子セグメントが、集団の第2の脊椎動物のゲノムにおいて提供され、第1の脊椎動物のゲノムが、第2のJL遺伝子セグメントを含まない方法。

【0577】

89. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つの異なる非内因性JL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する方法。

【0578】

90. 前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される、段落80、82もしくは84に記載の脊椎動物もしくは細胞、または段落85、82もしくは89に記載の方法。

10

【0579】

91. JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、段落80、81もしくは82に記載の脊椎動物もしくは細胞、または段落85、86もしくは87に記載の方法。

【0580】

92. JL遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、段落80、81もしくは82に記載の脊椎動物もしくは細胞、または段落85、86もしくは87に記載の方法。

20

【0581】

93. 個体が、遺伝的に関連していない、段落92に記載の脊椎動物、細胞または方法。

【0582】

94. 異なるJLセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列JL遺伝子セグメントの合成変異体である、段落80から93のいずれか一項に記載の脊椎動物、細胞または方法。

【0583】

95. 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)のヒト免疫グロブリン遺伝子多様性を増進する方法であって、同じタイプの少なくとも2つのヒトJL遺伝子セグメント(例えばJ 1)を含むゲノムを有する脊椎動物を提供する工程を含み、JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、場合により、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおいて同じIgL遺伝子座にて提供される方法。

30

【0584】

96. ゲノムが、ヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足されるそれぞれ1、2またはそれより多いヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントとを含み、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的な遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない、段落80から82および84のいずれか1つに記載の脊椎動物または細胞。

【0585】

97. 集団が、ヒトJL遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足されるそれぞれ1、2またはそれより多いヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントとを含み、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的な遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない、段落83に記載の集団。

40

【0586】

98. ヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足されるそれぞれ1、2またはそれより多いヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントとを含むゲノムを有する非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)または非ヒト細胞(例えばES細胞またはB細胞)であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的な遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない非ヒト脊椎動物または非ヒト細胞。

50

【0587】

99. ヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントタイプの実質的に完全な機能的レパートリーと、それに補足されるそれぞれ1、2またはそれより多いヒトJ および/またはJ 遺伝子セグメントとを含む非ヒト脊椎動物の集団(例えばマウスまたはラット)であって、前記実質的に完全な機能的レパートリーおよび補足的な遺伝子セグメントが、ヒト個体の生殖系列ゲノムにおいて一緒に見出されない集団。

【0588】

100. ヒト遺伝子セグメントを含むVLおよびJL遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JL遺伝子レパートリーが、

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント; 10

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント; 20

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 2遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 3遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 4遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 5遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント;

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 6遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 6遺伝子セグメント;または 30

前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスにある少なくとも2つの異なるヒトJ 7遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 7遺伝子セグメント

を含み、

場合により、JL遺伝子セグメントが、2以上の異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、段落81に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞。

【0589】

101. ヒト遺伝子セグメントを含むVLおよびJL遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JL遺伝子レパートリーが、

少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント; 40

少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント;

少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント;

少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント;

少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント;

少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより提供 50

される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 2遺伝子セグメントにより提供  
 される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 3遺伝子セグメントにより提供  
 される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 4遺伝子セグメントにより提供  
 される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 5遺伝子セグメントにより提供  
 される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント；  
 少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 6遺伝子セグメントにより提供  
 される複数のヒトJ 6遺伝子セグメント；または  
 少なくとも3つ(例えば3、4、5、6または7)の異なるヒトJ 7遺伝子セグメントにより提供  
 される複数のヒトJ 7遺伝子セグメント

10

を含み、

場合により、JL遺伝子セグメントが、2または3の異なるヒト個体のゲノム配列に由来し、  
 場合により、前記異なる遺伝子セグメントの少なくとも2または3つが、前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される、段落80に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物  
 細胞(場合によりES細胞またはB細胞)。

【0590】

102.異なるヒト個体が、異なるヒト集団からである、段落104または105に記載の脊椎動  
 物または細胞。

20

【0591】

103.個体が、遺伝的に関連していない段落104から106のいずれか一項に記載の脊椎動物  
 または細胞。

【0592】

104.異なるJLセグメントの少なくとも1つが、ヒト生殖系列JL遺伝子セグメントの合成  
 変異体である、段落104から107のいずれか一項に記載の脊椎動物または細胞。

【0593】

105.ヒトVLおよびJL遺伝子レパートリーを含むゲノムを含み、JL遺伝子レパートリーが

30

、  
 少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント；

40

少なくとも2つの異なるヒトJ 1遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 1遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるヒトJ 2遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 2遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるヒトJ 3遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 3遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるヒトJ 4遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 4遺伝子セグメント；

少なくとも2つの異なるヒトJ 5遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおい  
 て同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 5遺伝子セグメント；

50

少なくとも2つの異なるヒトJ 6遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 6遺伝子セグメント;または少なくとも2つの異なるヒトJ 7遺伝子セグメントにより、場合により前記ゲノムにおいて同じIg遺伝子座にてシスに提供される複数のヒトJ 7遺伝子セグメント;を含み、

JL遺伝子セグメントが、少なくとも3世代にわたって遺伝的に関連していない異なるヒト個体のゲノム配列に由来する、段落84に記載の非ヒト脊椎動物または脊椎動物細胞(場合によりES細胞またはB細胞)。

【0594】

106. ヒト個体が、異なるヒト集団からである、段落109に記載の脊椎動物または細胞。

10

【0595】

当業者は、標準的な分子生物学的技術を用いて、本発明で用いるための免疫グロブリン遺伝子セグメントの合成の組み合わせ(例えばV、Dおよび/またはJ)を含むベクターを提供して、ベクターを用いてトランスジェニック免疫グロブリン遺伝子座を構築できることを認識している(例えば当該技術において知られるような相同組換えおよび/またはリコンビナーゼ媒介カセット交換を用いて、例えばUS7501552(Medarex)、US5939598(Abgenix)、US6130364(Abgenix)、W002/066630(Regeneron)、W02011004192(Genome Research Limited)、W02009076464、W02009143472およびW02010039900(Ablexis)(これらの開示は、本明細書に明示的に組み込まれている)を参照されたい)。例えば、遺伝子セグメントのこのような合成の組み合わせは、大腸菌における標準的なリコンビニアリング技術を用いて作製して、合成の組み合わせを有するBACベクターを構築した後に、相同組換えまたはRMCE(例えばcre/lox部位特異的組換えを用いる)を用いて胚性幹細胞に挿入できる。リコンビニアリングの詳細は、www.genebridges.comならびにEP1034260およびEP1204740(これらの開示は、本明細書に明示的に組み込まれている)で見出すことができる。

20

【0596】

一実施形態では、所定の遺伝子セグメント、例えば感染性疾患病原体の抗原のような抗原に対する自然のヒト免疫応答において一般的に用いられることが知られているものに対して脊椎動物(および得られるリード抗体)の免疫応答を偏らせることが有用である。例えば、VH1-69は、インフルエンザウイルスに対してヒトにおいて抗体を生成するために一般的に用いられる。よって、2以上の多型DNAバージョンのVHセグメントVH1-69を本発明の遺伝子座に含めることが可能である。以下の実施例は、自然に存在するVH1-69多型バリエーションに基づいてVH1-69遺伝子セグメントレパートリーを拡大することにより多様性が拡大されたこのようなトランスジェニック遺伝子座をどのようにして構築できるかを示す。

30

【0597】

本発明の任意の構成の一実施形態では、ゲノムは、完全内因性抗体の発現を妨げるかまたは低減するように改変されている。このことを行うために適切な技術の例は、PCT/GB2010/051122、US7501552、US6673986、US6130364、W02009/076464、EP1399559およびUS6586251(これらの開示は、本明細書に参照により組み込まれている)で見出すことができる。

一実施形態では、内因性重鎖免疫グロブリン遺伝子座の非ヒト脊椎動物VDJ領域および場合により内因性軽鎖免疫グロブリン遺伝子座(ラムダおよび/またはカッパ遺伝子座)のVJ領域は、不活性化されている。例えば、非ヒト脊椎動物VDJ領域の全体または一部は、哺乳動物の内因性重鎖免疫グロブリン遺伝子座の逆位により不活性化される(場合により、逆位領域は、内因性Ig遺伝子座の上流または下流に移動される)(例えばW02011004192(この開示は、本明細書に参照により組み込まれている)を参照されたい)。例えば、非ヒト脊椎動物VJ領域の全体または一部は、哺乳動物の内因性カッパ鎖免疫グロブリン遺伝子座の逆位により不活性化される(場合により、逆位領域は、内因性Ig遺伝子座の上流または下流に移動される)。例えば、非ヒト脊椎動物VJ領域の全体または一部は、哺乳動物の内因性ラムダ鎖免疫グロブリン遺伝子座の逆位により不活性化される(場合により、逆位領域は、内因性Ig遺伝子座の上流または下流に移動される)。一実施形態では、内因性重鎖遺伝子座は、内因性カッパおよびラムダ遺伝子座の一方または両方と同様に、このようにし

40

50

て不活性化される。

【0598】

さらにまたは代わりに、脊椎動物は、成熟宿主BおよびTリンパ球の生成を妨げる遺伝的背景、場合によりRAG-1欠損および/またはRAG-2欠損背景において作製される。RAG-1欠損動物の作製の技術について、US5859301を参照されたい。

【0599】

よって、本明細書における発明の任意の構成または態様の一実施形態では、内因性重鎖および軽鎖発現は、不活性化される。

【0600】

一実施形態では、それぞれの前記遺伝子座定常領域は、重鎖内因性非ヒト脊椎動物(場合により宿主マウスまたはラット)定常領域である。

10

【0601】

一実施形態では、それぞれの前記遺伝子座定常領域は、軽鎖内因性非ヒト脊椎動物(場合により宿主マウスまたはラット)定常領域である。

【0602】

本発明は、本発明による少なくとも1の脊椎動物(例えばマウスまたはラット)の免疫化により調製されるモノクローナルまたはポリクローナル抗体組成物を提供し、ここで、場合により、抗原は、感染性疾患病原体(例えば細菌またはウイルス病原体抗原)の抗原であり、場合により、全ての脊椎動物を免疫化するために同じ抗原を用い、場合により、1または複数の抗体は、IgGタイプ(例えばIgG1)である。

20

【0603】

本発明は、例えば1または複数の定常領域が変更された(例えばヒト定常領域のような異なる定常領域で置き換えられたかまたはFcエフェクター機能を増進もしくは除去するように変異された)、本発明の方法により生成されるモノクローナルもしくはポリクローナル抗体混合物、またはその誘導体抗体もしくは混合物も提供する。本発明のある態様では、モノクローナルまたはポリクローナル抗体混合物は、ヒトにおける疾患または状態の治療および/または予防のために、例えば感染性疾患の処置および/または防止のために提供され、ここで、場合により、各抗体は、感染性疾患病原体の抗原、好ましくは同じ抗原と結合する。

【0604】

30

本発明のある態様では、ヒトにおける疾患または状態、例えば感染性疾患の処置および/または防止のための医薬品の製造における、本発明に従う単離モノクローナルもしくはポリクローナル抗体またはその変異体もしくは誘導体抗体の使用が提供され、ここで、該感染性疾患は、細菌またはウイルス病原体により引き起こされる疾患である。

【0605】

変異体抗体の例は、本発明の方法により得ることができるかまたは得られた単離抗体(例えばIgGタイプ、例えばIgG1タイプの抗体)に比べて、15または10までのアミノ酸変異を可変領域に有するものである。誘導体の例は、定常領域をヒト定常領域のような異なる定常領域で置き換えるように改変されたもの、またはFcエフェクター機能を増進もしくは除去するように変異されたものである。

40

【0606】

感染性疾患の例は、細菌またはウイルス病原体により引き起こされるかまたは媒介される疾患である。例えば、感染性疾患は、ヘモフィラス・インフルエンザ(*Haemophilus influenzae*)、大腸菌、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、ヘルペス科のウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、HIVおよびインフルエンザウイルスからなる群から選択される病原体により引き起こされる疾患からなる群から選択される。

【0607】

感染性疾患に対する抗体の作製のための免疫グロブリン遺伝子座への目的に合わされた(Tailoring)V(D)Jの組み込み

本発明者らは、感染性疾患病原体の抗原のような抗原に対する自然のヒト免疫応答に基

50

づく治療および/または予防用抗体の製造のための脊椎動物、細胞、方法などを提供することが望ましいことに気付いた。この点で、文献は、ヒトにおける抗感染応答を産生するために頻繁に用いられる免疫グロブリン遺伝子セグメントについて観察している(Table 9 (表14-1~表14-3))。

【0608】

上記の種々の構成、態様、実施形態および実施例では、本発明は、当業者に、感染性疾患を治療および/または予防するために抗体を作製する適用のためにレパトリーを目的に合わせるか、または偏らせる方法で、免疫グロブリン遺伝子セグメントを選択する可能性を提供する。本発明者らは、得られた抗体の所望の適用に従って、本発明において使用するために以下の遺伝子セグメントの群を分類した。

10

【0609】

リストA:

病原体によって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

(a) V<sub>H</sub> II 遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> VII4A、V<sub>H</sub> II2.1、V<sub>H</sub> VII 4A、V<sub>H</sub> I 遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> 3 遺伝子ファミリーメンバー、IGLV1S2、V<sub>H</sub> 3-cML70、Ia1h2、Ia1v1、Ia3h3、Kv325、V<sub>H</sub> I 遺伝子ファミリーメンバー、kI-15A(KL012)、V<sub>H</sub> II ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> III ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> I 遺伝子ファミリーメンバー、kI-15A(KL012)、V<sub>H</sub> II A2(場合により、A2aバリエーション)、V<sub>H</sub> A27(Humkv325)およびそれらと少なくとも80%同一の遺伝子セグメントからなる群から選択されるV<sub>L</sub> 遺伝子セグメント。

(b) V<sub>H</sub> II 遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> VII 4A、V<sub>H</sub> II 2.1、V<sub>H</sub> VII 4A、V<sub>H</sub> I 遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> 3 遺伝子ファミリーメンバー、IGLV1S2、V<sub>H</sub> 3-cML70、Ia1h2、Ia1v1、Ia3h3およびそれらと少なくとも80%同一の遺伝子セグメントから選択されるV<sub>L</sub> 遺伝子セグメント。

20

(c) Kv325、V<sub>H</sub> I 遺伝子ファミリーメンバー、kI-15A(KL012)、V<sub>H</sub> II ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> III ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> I 遺伝子ファミリーメンバー、kI-15A(KL012)、V<sub>H</sub> II A2(場合により、A2aバリエーション)、V<sub>H</sub> A27(Humkv325)およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるV<sub>L</sub> 遺伝子セグメント。

(d) V<sub>H</sub> III 遺伝子セグメント V<sub>H</sub> III 遺伝子ファミリーメンバー(場合により、VHIIIaまたはVHIIIbファミリーメンバー)、V<sub>H</sub> IV 遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> III 9.1(VH3-15)、V<sub>H</sub> III VH26(VH3-23)、V<sub>H</sub> 3-21、LSG6.1、LSG12.1、DP77(V3-21)、V<sub>H</sub> H11、VH1GRR、ha3h2、V<sub>H</sub> I-h a1c1、V<sub>H</sub> III-VH2-1、VH4.18、ha4h3、Hv1051、71-2、Hv1f10、VH4.11、71-4、VH251、VH1-69およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメント。

30

(e) J<sub>H</sub> 2、J<sub>H</sub> 3およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるJ<sub>L</sub> 遺伝子セグメント。

(f) Dk1、Dxp'1、Dn4r、D2rおよびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるD 遺伝子セグメント。

【0610】

リストA1:

細菌病原体によって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

(a) V<sub>H</sub> II 遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> VII4A、V<sub>H</sub> II2.1、V<sub>H</sub> VII 4Aおよびそれらと少なくとも80%同一の遺伝子セグメントから選択されるV<sub>L</sub> 遺伝子セグメント。

40

(b) V<sub>H</sub> I 遺伝子ファミリーメンバー、kI-15A(KL012)、V<sub>H</sub> II ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> III ファミリーメンバー、V<sub>H</sub> I 遺伝子ファミリーメンバー、kI-15A(KL012)、V<sub>H</sub> II A2(場合により、A2aバリエーション)、V<sub>H</sub> A27(Humkv325)およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるV<sub>L</sub> 遺伝子セグメント。

(c) V<sub>H</sub> III 遺伝子セグメント VH3 遺伝子ファミリーメンバー(場合により、VHIIIaまたはVHIIIbファミリーメンバー)、V<sub>H</sub> III 9.1(VH3-15)、V<sub>H</sub> III VH26(VH3-23)、V<sub>H</sub> 3-21、LSG6.1、LSG12.1、DP77(V3-21)、V<sub>H</sub> H11およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメント。

(d) J<sub>H</sub> 2、J<sub>H</sub> 3およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択され

50

るJ 遺伝子セグメント。

(e)J<sub>H</sub>2、J<sub>H</sub>3、J<sub>H</sub>4およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるJ<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

【0611】

リストA1.1:

Hインフルエンザによって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

(a)V<sub>H</sub>II遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub>VII4A、V<sub>H</sub>II2.1、V<sub>H</sub>VII4Aおよびそれらと少なくとも80%同一の遺伝子セグメントから選択されるV<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

(b)V<sub>H</sub>IIファミリーメンバー、V<sub>H</sub>IIIファミリーメンバー、V<sub>H</sub>I遺伝子ファミリーメンバー、kl-15A(KL012)、V<sub>H</sub>IIA2(場合により、A2aバリエーション)、V<sub>H</sub>A27(Humkv325)およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるV<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

10

(c)V<sub>H</sub>遺伝子セグメントVH3遺伝子ファミリーメンバー(場合により、VHIIIbファミリーメンバー)、V<sub>H</sub>III9.1(VH3-15)、V<sub>H</sub>III VH26(VH3-23)、V<sub>H</sub>3-21、LSG6.1、LSG12.1、DP77(V3-21)およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメント。

(d)J<sub>H</sub>2、J<sub>H</sub>3およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるJ<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

リストA1.2:

大腸菌(E Coli)または髄膜炎菌(Neisseria meningitidis)によって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

20

(a)V<sub>H</sub>遺伝子セグメントVH3遺伝子ファミリーメンバー(場合により、VHIIIaまたはVHIIIbメンバー)、V<sub>H</sub>III9.1(VH3-15)、V<sub>H</sub>H11、V<sub>H</sub>III VH26(VH3-23)それらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメント、例えば、V<sub>H</sub>III9.1+J<sub>H</sub>3;またはV<sub>H</sub>H11+J<sub>H</sub>4;またはV<sub>H</sub>III VH26+J<sub>H</sub>2。

(b)V<sub>H</sub>I遺伝子ファミリーメンバー、kl-15A(KL012)およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるV<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

(c)V<sub>H</sub>II遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub>II2.1およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるV<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

(d)J<sub>H</sub>2、J<sub>H</sub>3、J<sub>H</sub>4およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるJ<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

30

【0612】

A2:

ウイルス性病原体によって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

(a)V<sub>H</sub>III遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub>IV遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub>III VH26(VH3-23)、VH1GRR、ha3h2、V<sub>H</sub>I-ha1c1、V<sub>H</sub>III-VH2-1、VH4.18、ha4h3、Hv1051、71-2、Hv1f10、VH4.11、71-4、VH251、VH1-69およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるV<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

(b)V<sub>H</sub>I遺伝子ファミリーメンバー、V<sub>H</sub>3遺伝子ファミリーメンバー、IGLV1S2、V<sub>H</sub>3-c ML70、Ia1h2、Ia1v1、Ia3h3およびそれらと少なくとも80%同一の遺伝子セグメントから選択されるV<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

40

(c)Kv325およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるV<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

(d)J<sub>H</sub>3、J<sub>H</sub>5、J<sub>H</sub>6およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるJ<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

(e)Dk1、Dxp'1、Dn4r、D2rおよびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるD遺伝子セグメント。

(f)J<sub>H</sub>2、J<sub>H</sub>3およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるJ<sub>H</sub>遺伝子セグメント。

50

## 【0613】

A2.1:

ヘルペスウイルス(Herpes Virus)ファミリー(例えば、VZVまたはHSV)によって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

(a)  $V_H$ III遺伝子ファミリーメンバー、 $V_H$ IV遺伝子ファミリーメンバー、 $V_H$ III-VH26(VH3-23)、VH1GRR、ha3h2、 $V_H$ I-ha1c1、 $V_H$ III-VH2-1、VH4.18、ha4h3およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択される $V_H$ 遺伝子セグメント。

(b)  $V_1$ 遺伝子ファミリーメンバー、 $V_3$ 遺伝子ファミリーメンバー、IGLV1S2、 $V_3$ -cML70、Ia1h2、Ia1v1、Ia3h3およびそれらと少なくとも80%同一の遺伝子セグメントから選択される $V_1$ 遺伝子セグメント。

(c)  $J_H$ 3、 $J_H$ 5、 $J_H$ 6およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択される $J_H$ 遺伝子セグメント。

(d) Dk1、Dxp'1、Dn4r、D2rおよびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択されるD遺伝子セグメント。

(e)  $J_2$ 、 $J_3$ およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択される $J_2$ 遺伝子セグメント。

## 【0614】

A2.2:

CMVによって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

(a) Hv1051およびそれと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択される $V_H$ 遺伝子セグメント。

(b) Kv325およびそれと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択される $V_1$ 遺伝子セグメント。

## 【0615】

A2.3:

HIVによって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

(a) 71-2、Hv1f10、VH4.11、71-4、VH251、VH1-69およびそれらと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択される $V_H$ 遺伝子セグメント。

## 【0616】

A2.4:

インフルエンザウイルスによって発現される抗原と結合する抗体の免疫グロブリン遺伝子セグメント

(a) VH1-69およびそれと少なくとも80%同一である遺伝子セグメントから選択される $V_H$ 遺伝子セグメント。

## 【0617】

したがって、

感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA1から選択され得る。したがって、例えば、本発明の第1の構成の(a)では、列挙される重鎖V遺伝子セグメントは、場合により、そのリスト中のDを含むリストA中のVH遺伝子セグメントから選択される。

## 【0618】

細菌病原体によって引き起こされるか、または媒介される感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA1から選択され得る。

## 【0619】

ウイルス性病原体によって引き起こされるか、または媒介される感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の

10

20

30

40

50

任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA2から選択され得る。

【0620】

Hインフルエンザによって引き起こされるか、または媒介される感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA1.1から選択され得る。

【0621】

大腸菌または髄膜炎菌によって引き起こされるか、または媒介される感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA1.2から選択され得る。

10

【0622】

ヘルペスウイルスファミリー(例えば、VZVまたはHSV)によって引き起こされるか、または媒介される感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA2.1から選択され得る。

【0623】

CMVによって引き起こされるか、または媒介される感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA2.2から選択され得る。

20

【0624】

HIVによって引き起こされるか、または媒介される感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA2.3から選択され得る。

【0625】

インフルエンザウイルスによって引き起こされるか、または媒介される感染性疾患を治療および/または予防するために抗体または抗体混合物を作製するよう望む場合には、本発明の任意の構成、態様、方法、実施例または実施形態において使用されるV、Dおよび/またはJ遺伝子セグメントの1または複数または全ては、リストA2.4から選択され得る。

30

【0626】

場合により、本発明の遺伝子座中の各VHセグメントは、リストA1、A2、A1.1、A1.2、A2.1、A2.2、A2.3またはA2.4から選択される。

【0627】

場合により、本発明の遺伝子座中の各VLセグメントは、リストA1、A2、A1.1、A1.2、A2.1、A2.2、A2.3またはA2.4から選択される。

【0628】

場合により、本発明の遺伝子座中の各Dセグメントは、リストA1、A2、A1.1、A1.2、A2.1、A2.2、A2.3またはA2.4から選択される。

40

【0629】

場合により、本発明の遺伝子座中の各J<sub>L</sub>セグメントは、リストA1、A2、A1.1、A1.2、A2.1、A2.2、A2.3またはA2.4から選択される。

【0630】

特定の祖先の患者の治療および予防のための抗体

本明細書に記載する網羅的なバイオインフォマティクス分析の実行に着手した本発明者らは、この分析の収穫により、患者の祖先(すなわち遺伝子型)に対して特異的に作製された抗体およびVHドメインに基づく薬物を生成するために有用な特定の遺伝子セグメントを

50

同定できることに気付いた。つまり、トランスジェニック非ヒト脊椎動物(例えばトランスジェニックIgH遺伝子座を有するマウスまたはラット)においてin vivoで作製され、特に患者の集団のメンバーにおいて比較的普及した遺伝子セグメント、すなわち同じヒト祖先の個体に由来することに基づいて抗体を選択できる。バリエーション分布は異なる集団にわたって異なるので(Table 13(表23-1~23-226)を参照されたい)、このことはおそらく、これらの集団における有用なバリエーション遺伝子タイプの進化、適応および保存の影響を反映する。よって、本発明に従って抗体に基づく薬物を作製することにより、ヒトの特定の集団のためによりよい薬物を作製する目的を持って、集団の遺伝子の偏りに対して薬物をマッチさせることができる。よりよくとは、例えば、より有効である、よりよく中和する、標的抗原親和性がより高い、免疫原性がより低い、薬物に対する患者の反応がより低いなどを意味し得る。このことは、薬物研究および開発プロセスにおいて標準であるように、経験的に決定できる。

【0631】

よって、本発明は、以下の実施形態を提供する(項目345以降の番号を付す):

345. 中国人患者への投与用の単離抗体であって、抗体が、ヒト重鎖を含み、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと定常領域とを含み、定常領域が、少なくとも1または5%の累積頻度で中国人集団において見出されるTable 13(表23-1~表23-226)中の定常領域(例えばIGHG定常領域)から選択されるヒト定常領域であり、

(i)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)における前記ヒト遺伝子セグメントの組換えに由来するか、および/または(ii)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)AID-パターン変異および非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン変異を含む単離抗体。

【0632】

別の実施形態では、本発明は、

中国人患者への投与用の単離抗体であって、該抗体が、ヒト重鎖を含み、該重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと定常領域とを含み、該定常領域が、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在する定常領域(例えばIGHG定常領域)から選択されるヒト定常領域であり、

(i)該可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)における前記ヒト遺伝子セグメントの組換えに由来し、かつ/または(ii)該可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)AID-パターン変異および非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン変異を含む単離抗体を提供する。

【0633】

ある例では、定常領域は、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、定常領域は、Table 13(表23-1~23-226)において見出される。

【0634】

346. 定常領域が、IGHG1a、IGHG2a、IGHG3a、IGHG3bまたはIGHG4a定常領域である、項目345に記載の抗体。

【0635】

347. 可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、VH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団において見出されるTable 13(表23-1~表23-226)中のVHから選択される、項目345または346に記載の抗体。

【0636】

別の実施形態では、本発明は、

可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該VH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するVHから選択される、項目345または346に記載の抗体

10

20

30

40

50

を提供する。

【0637】

ある例では、遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~23-226)において見出される。

【0638】

348. 可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、D遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団において見出されるTable 13(表23-1~表23-226)中のDから選択される、項目345、346または347に記載の抗体。

【0639】

別の実施形態では、本発明は、可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該D遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するDから選択される、項目345、346または347に記載の抗体を提供する。

【0640】

ある例では、遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~23-226)において見出される。

【0641】

349. 可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、JH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団において見出されるTable 13(表23-1~表23-226)中のJHから選択される、項目345、346、347または348に記載の抗体。

【0642】

別の実施形態では、本発明は、可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該JH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するJHから選択される、項目345、346、347または348に記載の抗体を提供する。

【0643】

ある例では、遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~23-226)において見出される。

【0644】

350. 項目347から349のいずれか一項に記載の可変ドメインと同一の単離VHドメインであって、場合により、そのC末端にてポリペプチド(例えば抗体Fc)と融合している単離VHドメイン。

【0645】

ある実施形態では、標識(例えば患者におけるイメージング用)または毒素(例えば患者におけるがん処置のためのような放射活性毒性搭載物)または半減期延長部分(例えばヒト血清アルブミンのPEG)とコンジュゲートしたコンジュゲートの一部である、項目347から349のいずれか1つに記載の可変ドメインと同一の単離VHドメインが提供される。

【0646】

351. 項目345から350のいずれか一項に記載の抗体または可変ドメインを、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または医薬品(例えばさらなる抗原特異的可変ドメイン、抗体鎖または抗体)と一緒に含む医薬組成物。

【0647】

352. 中国人患者への投与用の単離抗体であって、抗体が、ヒト重鎖を含み、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと定常領域とを含み、可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、VH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団において見出されるTable 13(表2

10

20

30

40

50

3-1～表23-226)中のVHから選択され、

(i)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)における前記ヒト遺伝子セグメントの組換えに由来するか、および/または(ii)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)AID-パターン変異および非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン変異を含む単離抗体。

【0648】

別の実施形態では、本発明は、中国人患者への投与用の単離抗体であって、該抗体が、ヒト重鎖を含み、該重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと定常領域とを含み、該可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該VH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するVHから選択され、(i)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)における前記ヒト遺伝子セグメントの組換えに由来し、かつ/または(ii)該可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)AID-パターン変異および非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン変異を含む単離抗体を提供する。

10

【0649】

353.可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、D遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団において見出されるTable 13(表23-1～表23-226)中のDから選択される、項目352に記載の抗体。

20

【0650】

別の実施形態では、本発明は、可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該D遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するDから選択される、項目352に記載の抗体を提供する。

【0651】

ある例では、遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1～23-226)において見出される。

30

【0652】

354.可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、JH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団において見出されるTable 13(表23-1～表23-226)中のJHから選択される、項目352または353に記載の抗体。

【0653】

別の実施形態では、本発明は、可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該JH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するJHから選択される、項目352または353に記載の抗体を提供する。

40

【0654】

ある例では、遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1～23-226)において見出される。

【0655】

355.項目352から354のいずれか一項に記載の可変ドメインと同一の単離VHドメインであって、場合により、そのC末端にてポリペプチド(例えば抗体Fc)と融合している単離VHドメイン。

【0656】

50

ある実施形態では、標識(例えば患者におけるイメージング用)または毒素(例えば患者におけるがん処置のためのような放射活性毒性搭載物)または半減期延長部分(例えばヒト血清アルブミンのPEG)とコンジュゲートしたコンジュゲートの一部である、項目352から354のいずれか一項に記載の可変ドメインと同一のVHドメインが提供される。

【0657】

356. 項目352から355のいずれか一項に記載の抗体または可変ドメインを、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または医薬品(例えばさらなる抗原特異的可変ドメイン、抗体鎖または抗体)と一緒に含む医薬組成物。

【0658】

357. 中国人患者における疾患または医学的状態の治療および/または予防のための抗体重鎖またはVHドメイン(例えば抗体の一部として提供される)であって、重鎖が、以下の工程:

(a)非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)から抗原特異的抗体重鎖またはVHドメインを選択する工程であって、重鎖またはVHドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、VH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団において見出されるTable 13(表23-1~表23-226)中のVHから選択される工程、ならびに

(b)場合により、重鎖の可変ドメインをヒト定常領域と組み合わせることにより重鎖をヒト化するか、または場合により、ヒト定常領域を組み合わせることにより、選択されたVHドメインをヒト化する工程

により生成される重鎖である(またはそのような重鎖のコピーである)抗体。

【0659】

別の実施形態では、本発明は、中国人患者における疾患または医学的状態の治療および/または予防のための抗体重鎖またはVHドメイン(例えば抗体の一部として提供される)であって、該重鎖が、以下の工程:

(a)非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)から抗原特異的抗体重鎖またはVHドメインを選択する工程であって、該重鎖またはVHドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該VH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するVHから選択される工程、ならびに

(b)場合により、重鎖の可変ドメインをヒト定常領域と組み合わせることにより重鎖をヒト化するか、または場合により、ヒト定常領域を組み合わせることにより、選択されたVHドメインをヒト化する工程

により生成される重鎖である(またはそのような重鎖のコピーである)抗体を提供する。

【0660】

ある例では、VH遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~23-226)において見出される。

【0661】

358. ヒト定常領域が、項目345または346に記載のとおりである、項目357に記載の抗体重鎖またはVHドメイン。

【0662】

359. 中国人患者における疾患または医学的状態の治療および/または予防のための医薬品において使用するための、項目357または358に記載の抗体重鎖またはVHドメイン。

【0663】

360. 中国人患者における疾患または医学的状態を処置および/または防止する方法であって、患者に、治療または予防有効量の項目357または358に記載の抗体重鎖またはVHドメインを投与する工程を含む方法。

【0664】

361. ヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の患者への投与用の単離抗体であって、抗体が、ヒト重鎖を含み、重鎖が、抗原に特異的な可

10

20

30

40

50

変ドメインと定常領域とを含み、定常領域が、少なくとも1または5%の累積頻度でそれぞれヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の集団において見出されるTable 13(表23-1～表23-226)中の定常領域(例えばIGHG定常領域)から選択され、

(i)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)における前記ヒト遺伝子セグメントの組換えに由来するか、または(ii)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)AID-パターン変異および非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン変異を含む単離抗体。

【0665】

別の実施形態では、本発明は、  
ヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の患者への投与用の単離抗体であって、該抗体が、ヒト重鎖を含み、該重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと定常領域とを含み、該定常領域が、少なくとも1または5%の累積頻度でそれぞれヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の集団に存在する定常領域(例えばIGHG定常領域)から選択されるヒト定常領域であり、

(i)該可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)における前記ヒト遺伝子セグメントの組換えに由来し、かつ/または(ii)該可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)AID-パターン変異および非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン変異を含む単離抗体を提供する。

【0666】

ある例では、定常領域は、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、定常領域は、Table 13(表23-1～23-226)において見出される。

【0667】

362.定常領域が、IGHG1a、IGHG2a、IGHG3a、IGHG3bまたはIGHG4a定常領域であり、患者が、ヨーロッパ系祖先の患者である、項目361に記載の抗体。

【0668】

363.可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、VH遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団において見出されるTable 13(表23-1～表23-226)中のVHから選択される、項目361または362に記載の抗体。

【0669】

別の実施形態では、本発明は、  
可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該VH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するVHから選択される、項目361または362に記載の抗体を提供する。

【0670】

ある例では、遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1～23-226)において見出される。

【0671】

364.可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、D遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団において見出されるTable 13(表23-1～表23-226)中のDから選択される、項目361、362または363に記載の抗体。

【0672】

別の実施形態では、本発明は、  
可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該D遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するDから選択される、項目361、362または363に記載の抗体

10

20

30

40

50

を提供する。

【0673】

ある例では、遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~23-226)において見出される。

【0674】

365. 可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、JH遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団において見出されるTable 13(表23-1~表23-226)中のJHから選択される、項目361、362、363または364に記載の抗体。

【0675】

別の実施形態では、本発明は、可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該JH遺伝子セグメントが、少なくとも5%の累積頻度で中国人集団に存在するJHから選択される、項目361、362、363または364に記載の抗体を提供する。

【0676】

ある例では、遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~23-226)において見出される。

【0677】

366. 項目363から365のいずれか一項に記載の可変ドメインと同一の単離VHドメインであって、場合により、そのC末端にてポリペプチド(例えば抗体Fc)と融合している単離VHドメイン。

【0678】

367. 項目361から366のいずれか一項に記載の抗体または可変ドメインを、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または医薬品(例えばさらなる抗原特異的可変ドメイン、抗体鎖または抗体)と一緒に含む医薬組成物。

【0679】

368. ヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系またはアメリカ系祖先の患者への投与用の単離抗体であって、抗体が、ヒト重鎖を含み、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと定常領域とを含み、可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、VH遺伝子セグメントが、それぞれ少なくとも1または5%の累積頻度でヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の集団において見出されるTable 13(表23-1~表23-226)中のVHから選択され、

(i)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)における前記ヒト遺伝子セグメントの組換えに由来するか、または(ii)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)AID-パターン変異および非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン変異を含む単離抗体。

【0680】

別の実施形態では、本発明は、以下を提供する。

ヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系またはアメリカ系祖先の患者への投与用の単離抗体であって、抗体が、ヒト重鎖を含み、重鎖が、抗原に特異的な可変ドメインと定常領域とを含み、可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、VH遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度でそれぞれヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の集団に存在するVHから選択され、

(i)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)における前記ヒト遺伝子セグメントの組換えに由来するか、または(ii)可変ドメインが、非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)AID-パターン変異および非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ(TdT)-パターン変異を含む単離抗体。

10

20

30

40

50

## 【0681】

ある例では、VH遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。  
ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1～23-226)において見出される。

## 【0682】

369. 可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、D遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団において見出されるTable 13(表23-1～表23-226)中のDから選択される、項目368に記載の抗体。

## 【0683】

別の例では、  
可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該D遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団に存在するDから選択される、項目368に記載の抗体を提供する。

10

## 【0684】

ある例では、D遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。  
ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1～23-226)において見出される。

## 【0685】

370. 可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、JH遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団において見出されるTable 13(表23-1～表23-226)中のJHから選択される、項目368または369に記載の抗体。

20

## 【0686】

別の例では、  
可変ドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、該JH遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団に存在するJHから選択される、項目368または369に記載の抗体を提供する。

## 【0687】

ある例では、JH遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。  
ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1～23-226)において見出される。

30

## 【0688】

371. 項目368から370のいずれか一項に記載の可変ドメインと同一の単離VHドメインであって、場合により、そのC末端にてポリペプチド(例えば抗体Fc)と融合している単離VHドメイン。

## 【0689】

372. 項目368から371のいずれか一項に記載の抗体または可変ドメインを、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または医薬品(例えばさらなる抗原特異的可変ドメイン、抗体鎖または抗体)と一緒に含む医薬組成物。

## 【0690】

373. ヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の患者における疾患または医学的状態の治療および/または予防のための抗体重鎖またはVHドメイン(例えば抗体の一部として提供される)であって、重鎖が、以下の工程:

40

(a) 非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)から抗原特異的抗体重鎖またはVHドメインを選択する工程であって、重鎖またはVHドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、VH遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団において見出されるTable 13(表23-1～表23-226)中のVHから選択される工程、ならびに

(b) 場合により、重鎖の可変ドメインをヒト定常領域と組み合わせることにより重鎖をヒト化するか、または場合により、ヒト定常領域を組み合わせることにより、選択されたVH

50

ドメインをヒト化する工程

により生成される重鎖である(またはそのような重鎖のコピーである)抗体。

【0691】

別の実施形態では、以下が提供される。

ヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の患者における疾患または医学的状態の治療および/または予防のための抗体重鎖またはVHドメイン(例えば抗体の一部として提供される)であって、重鎖が、以下の工程:

(a)非ヒト脊椎動物(例えばマウスまたはラット)から抗原特異的抗体重鎖またはVHドメインを選択する工程であって、重鎖またはVHドメインが、ヒトVH遺伝子セグメントとヒトD遺伝子セグメントおよびヒトJH遺伝子セグメントとの組換えに由来し、VH遺伝子セグメントが、少なくとも1または5%の累積頻度で前記集団に存在するVHから選択される工程、ならびに

(b)場合により、重鎖の可変ドメインをヒト定常領域と組み合わせることにより重鎖をヒト化するか、または場合により、ヒト定常領域を組み合わせることにより、選択されたVHドメインをヒト化する工程

により生成される重鎖である(またはそのような重鎖のコピーである)抗体。

【0692】

ある例では、VH遺伝子セグメントは、1000 Genomesデータベースにおいて見出される。

ある例では、遺伝子セグメントは、Table 13(表23-1~23-226)において見出される。

【0693】

374. ヒト定常領域が、項目361または362に記載のとおりである、項目373に記載の抗体重鎖またはVHドメイン。

【0694】

375. 前記祖先の患者における疾患または医学的状態の治療および/または予防のための医薬品において使用するための、項目373または374に記載の抗体重鎖またはVHドメイン。

【0695】

376. ヨーロッパ系、東アジア系、西アフリカ系、南アジア系またはアメリカ系祖先の患者における疾患または医学的状態を処置および/または防止する方法であって、患者に、治療または予防有効量の項目373または374に記載の抗体重鎖またはVHドメインを投与する工程を含む方法。

【0696】

本明細書中の実施形態では、中国人患者は、漢民族中国人患者であり得る。

【0697】

本明細書中の実施形態では、ヨーロッパ系祖先の患者は、北もしくは西ヨーロッパ系祖先、イタリア系祖先、英国系もしくはスコットランド系祖先、フィンランド系祖先またはイベリア系祖先の患者であり得る。

【0698】

本明細書中の実施形態では、東アジア系祖先の患者は、漢民族中国系祖先、日本系祖先、中国系ダイ祖先、ベトナム系祖先またはキン祖先の患者であり得る。

【0699】

本明細書中の実施形態では、西アフリカ系祖先の患者は、ヨルバ族系祖先、ルイヤ系祖先、ガンビア系祖先またはマラウィ系祖先の患者であり得る。

【0700】

本明細書中の実施形態では、アメリカ系祖先の患者は、アフリカ系アメリカ人系祖先、アフリカ系カリブ人系祖先、メキシコ系祖先、プエルトリコ系祖先、コロンビア系祖先またはペルー系祖先の患者であり得る。

【0701】

本明細書中の実施形態では、南アジア系祖先の患者は、アーホム族系祖先、カーヤドゥサ系祖先、レディ系祖先、マラータ族系祖先またはパンジャブ族系祖先の患者であり得る。

。

10

20

30

40

50

## 【0702】

任意の態様のある例では、累積頻度は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90または95%である。

## 【0703】

本明細書に記載する具体的な実施形態は、説明のために示され、本発明を限定するのではないことが理解される。本発明の原則的な特徴は、本発明の範囲を逸脱することなく様々な実施形態において採用できる。当業者は、本明細書に記載する特定の手順の多数の等価物を認識しているか、または単に日常的な研究を用いて確かめることができる。このような等価物は、本発明の範囲内とみなされ、特許請求の範囲によりカバーされる。本明細書で言及する全ての出版物および特許出願は、本発明が関する当業者のレベルを示す。全ての出版物および特許出願は、それぞれ個別の出版物または特許出願が参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されているのと同じ程度で参照により本明細書に組み込まれている。語句「a」または「an」は、特許請求の範囲および/または明細書において「含み(comprising)」とともに用いる場合、「1」を意味し得るが、「1または複数」、「少なくとも1」および「1または1より多く」の意味とも矛盾しない。特許請求の範囲における用語「または」の使用は、代替のものみに言及すると明示的に示さない限り、または選択肢が互いに排他的でない限り、「および/または」を意味するために用いるが、本開示は、代替のみおよび「および/または」についての定義を支持する。本出願をとおして、用語「約」は、値が、値を決定するために用いられる装置、方法についての誤差の固有の変動、または研究対象において存在する変動を含むことを示すために用いられる。

## 【0704】

本明細書および特許請求の範囲において用いる場合、語句「含み」(ならびに「含む(comprise)」および「含む(comprises)」のような含みの任意の形)、「有し(having)」(ならびに「有する(have)」および「有する(has)」のような有しの任意の形)、「含み(including)」(ならびに「含む(contains)」および「含む(include)」のような含みの任意の形)または「含有し(containing)」(ならびに「含有する(contains)」および「含有する(contains)」のような含有しの任意の形)は、包括的または開放的であり得るが、さらなる記載されていない要素または方法工程を排除しない。

## 【0705】

用語「またはそれらの組み合わせ」は、本明細書で用いる場合、該用語に先行する、列挙された項目の全ての順列組み合わせのことをいう。例えば、「A、B、Cまたはそれらの組み合わせ」は、A、B、C、AB、AC、BCまたはABCの少なくとも1つを含むことを意図し、具体的な文脈において順序が重要であるならば、BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BACまたはCABも含む。この例を継続すると、BB、AAA、MB、BBC、AAABCCCC、CBBAAA、CABABBなどのような1または複数の項目または用語の反復を含む組み合わせも明示的に含まれる。当業者は、文脈からそうでないことが明確でない限り、典型的に、任意の組み合わせでの項目または用語の数に制限がないことを理解している。

## 【0706】

本開示の任意の部分は、文脈からそうでないことが明確でない限り、本開示の任意の他の部分と組み合わせて読むことができる。

## 【0707】

本明細書に開示し、請求する組成物および/または方法の全ては、本開示に鑑みて、過度の実験を行うことなく作製および実行できる。本発明の組成物および方法を好ましい実施形態の点で記載したが、本発明の概念、精神および範囲を逸脱することなく、本明細書に記載する組成物および/または方法ならびに方法の工程もしくは工程の順序に変動を加えることができることが、当業者に明らかである。当業者に明らかでないこのような同様の置換および改変は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の精神、範囲および概念の範囲内であるとみなされる。

## 【0708】

本発明を、以下の非限定的な予言的实施例においてより詳細に記載する。

## 【0709】

(実施例)

(実施例1)

「マウスゲノムに多型V領域を付加するためのリコンビニアリングされたBACベクター」

図1～図3は、多型V遺伝子領域をゲノムDNAに導入するために用いることができるリコンビニアリング方法(上記の参考文献を参照されたい)を示す。一実施形態では、ヒト重鎖領域からのゲノム断片を、標準的な技術により細菌人工染色体(BAC)ベクターに挿入する。好ましくは、20kbから200kb以上までのサイズの範囲であり得るこのようなBACは、商業的に入手可能なライブラリーの配列検索を含む標準的な技術により、または対象のBACを有するものを同定するためのBACを含有する細菌コロニーとのハイブリダイゼーションにより、BACのライブラリーから単離できる。

10

## 【0710】

いくつかのVH遺伝子セグメントを有するBACを選択する。図1では、これらは、例えばVH[a]からVH[z]として遺伝子的に同定される。当業者は、適当なゲノム断片を、例えば、5つの内因性活性VH遺伝子セグメントおよび7つのVH偽遺伝子を含むヒトVH5-78～VH1-68からのおよそ120kbの断片を容易に同定できる。リコンビニアリング技術を用いて、内因性VH遺伝子セグメントは、多型VHまたはVL遺伝子セグメントにより置き換えることができる。本実施例では、2つの工程が必要である。第1の工程は、内因性VH遺伝子セグメントのV領域をコードするエキソンを、ポジティブ-ネガティブ選択オペロン、本実施例では、アンピシリン耐性遺伝子(Amp)およびストレプトマイシン感受性リボソームタンパク質(rpsL)をコードするオペロンで置き換える。あるいくつかの株の細菌は、ストレプトマイシンに対する耐性によって、rpsL遺伝子の非存在について選択できる。内因性VH遺伝子エキソンを挟む配列に相同なDNAの短い配列を、rpsL-Ampオペロンの5'および3'に配置する。標準的なリコンビニアリング技術(上記の参考文献を参照されたい)による適当な組換え因子の存在下で、オペロン断片とBACとの間の組換えは、アンピシリンに対する耐性によって選択されるオペロン(図1a)での内因性VH遺伝子エキソンの置き換えをもたらす。第2の工程は、同じ相同配列を用いて、挿入されたオペロンを、所望の多型VH遺伝子セグメントで置き換える。本実施例では、ヒトVH1-69遺伝子を挿入する(図1bおよび1c)。特に、VH1-69の\*02バリエーションを用いる[ref IMGTおよび図5]。多型VH遺伝子セグメントがうまく組み込まれたことは、オペロン、具体的にはrpsL部分の喪失によりストレプトマイシン耐性になった細菌において選択される。

20

30

## 【0711】

本実施例では、記載したような2工程プロセスを、内因性VH遺伝子セグメントのそれぞれについて、または多型V遺伝子セグメントで置き換えることを望むだけ多くの内因性遺伝子セグメントについて反復できる(図1d)。

## 【0712】

明らかのように、任意の多型V遺伝子セグメントをこのようにして挿入でき、任意の内因性V遺伝子セグメントは、偽遺伝子を含む標的として作用できる。重鎖および2つの軽鎖遺伝子座のそれぞれにおけるV遺伝子セグメントは、この技術を用いて、BAC挿入断片として利用可能な適当なゲノム断片で置き換えることができる。

40

## 【0713】

図2は、多型V遺伝子セグメントをコードするゲノム断片を創出するための別の方法を示す。本実施例では、多型V遺伝子セグメントを、他の遺伝子、制御エレメントまたは他の機能を有さないゲノムDNAの領域に挿入する。このような「砂漠」領域は、配列分析およびBACにクローニングされたかまたは既存のBACライブラリーにおいて同定される対応するDNA断片に基づいて選択できる。このようなゲノム断片を用いて開始して、リコンビニアリング技術を用いて、多型V遺伝子セグメントを、例えば10kbの間隔で挿入できる。本実施例では、150kbのゲノム断片が、15までの多型V遺伝子セグメントを収容できる。セグメントの挿入は、2工程プロセスである。第1のリコンビニアリング工程は、rpsL-Ampオペロンを特定の部位に挿入する。特定の部位に相同な配列を用いて、オペロンを挟む。これら

50

をリコンビニアリングシステムにより用いて、エレメントをBACゲノム断片に特異的に挿入し、ポジティブ事象を、アンピシリンに対する耐性によって選択する(図2a)。第2の工程は、同じ配列相同性を用いる同様のリコンビニアリング工程により、ゲノム断片中のオペロンを多型V遺伝子セグメントで置き換える(図2b)。本実施例では、多型VH遺伝子セグメントのエキソンおよびプロモーターエレメントをともに挿入して、rpsL-Ampオペロンの置き換えと、それによるストレプトマイシンに対する耐性とをもたらす(図2c)。

#### 【0714】

多型V遺伝子セグメントをゲノム断片の特定の部位に挿入するための2工程技術は、プロモーターエレメントを含むいくつかの多型遺伝子セグメントを有するBACゲノム断片が得られるまで複数回反復できる。図1および2に示す例を組み合わせることができ、ここで、挿入のための技術を用いて、図1に示すように、さらなる多型V遺伝子セグメントをBACゲノム断片に付加できることが明らかである。これらのさらなるセグメントをIGゲノム断片に付加することを選択する場合がある。なぜなら、このような断片は、非ヒト哺乳動物のゲノムに一旦挿入されると、適当なIG遺伝子発現をしやすいからである。ゲノム断片が、エンハンサーのようなエレメントまたはあるいくつかのクロマチン立体構造に貢献するエレメント(これらはともに野生型遺伝子発現において重要である)を有することができることが知られている。

#### 【0715】

図3は、多型V遺伝子セグメントを有するゲノム断片を創出するためのさらなる方法を示す。この方法は、短い(50~150塩基程度、好ましくは100塩基)1本鎖DNA断片がリコンビニアリングを用いて相同配列と組み換わる効率に依存する(Nat Rev Genet. 2001年10月;2(10):769~79頁; Recombineering: a powerful new tool for mouse functional genomics; Copeland NG, Jenkins NA, Court DL)。リコンビニアリングにおいて用いるリコンビナーゼは、相同組換えを開始するために基質としてDNAのこのような短い1本鎖断片と優先的に結合し、これを用いる。効率は $10^{-2}$ ほど高いことがあり、つまり、1つのポジティブ事象は、リコンビニアリングにより得られるおよそ100のランダムに取り上げた(選択していない)クローンのうちで見出すことができる。1本鎖断片に導入された1または複数のヌクレオチド変化がV遺伝子セグメントおよび周辺のゲノムDNAを含有するBAC挿入断片に移動した場合に生じる本実施例におけるポジティブ事象(1または複数の前記ヌクレオチド変化は、BAC上の相同配列にて生じる)。

#### 【0716】

多型V遺伝子セグメントは、例えば1もしくは2だけ、または10もしくは15ヌクレオチド変化までで内因性V遺伝子セグメントから異なることができる。このようなヌクレオチド多型の例を図5に示す。多型ヌクレオチド変化を包含する短い1本鎖領域は、標準的な技術を用いて化学的に合成できる。得られた1本鎖DNA断片を細菌に導入し、リコンビニアリング技術により、100のBAC断片のうちおよそ1つが、1本鎖断片の相同組み込みにより多型ヌクレオチドを組み込む(図3a)。所望のヌクレオチド変化を有するBACを、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅および配列決定(ともに標準的な技術による)により例えば数百の個別のクローンをスクリーニングすることにより同定できる。本実施例では、2つのヌクレオチド変化が、VH1-69\*01遺伝子セグメントをVH1-69\*02遺伝子セグメントに変換する(図3b)。

#### 【0717】

本プロセスを、単独BACゲノム断片上に含まれる複数の内因性V遺伝子セグメントについて反復できることが明らかである。さらに、図2に示す技術を用いて、現存するV遺伝子セグメントの間の領域への挿入によりさらなる多型V遺伝子セグメントを付加できる。当業者に明らかなように、これらの技術の組み合わせを用いて、多型および内因性の両方のヒトV遺伝子セグメントの多数の変動を創出できる。工学的に操作された多型V遺伝子セグメントおよび内因性ヒトV遺伝子セグメントを有するいくつかの異なるゲノム断片を組み合わせ、さらなる変動を創出することも明らかである。

#### 【0718】

(実施例2)

10

20

30

40

50

「改変BACのSRMCEを用いるゲノムへの多型V領域の付加」

実施例1に記載する方法を用いて創出した多型V遺伝子セグメントを有する改変BACを用いて、非ヒト哺乳動物のゲノムを変更できる。これらの変更は、通常の免疫グロブリン領域組換えがヒトV遺伝子セグメントを含むVDJまたはVJ組み合わせをもたらすインタクトなIG遺伝子座をもたらすことができる。このような動物をどのようにして創出できるかの例は、例えばマウス胚性幹(ES)細胞のゲノムを、図4に概説する方策を用いて変更することによる。

【0719】

多型V遺伝子セグメントを有するBACをゲノムに組み込むためのある技術は、逐次的リコンビナーゼ媒介カセット交換(SRMCE)である。この技術は、WO2011004192(Genome Research Limited)(これは、本明細書にその全体が参照により組み込まれている)に記載されている。

10

【0720】

SRMCEは、特定の位置に挿入された「着地パッド(landing pad)」で改変された遺伝子座を提供する。この挿入は、相同組換えによりde novoであるか、または以前のBAC挿入の結果によるかのいずれかであり得る。本実施例では、着地パッドを、マウスIGH遺伝子座中で、最も3'側のJ遺伝子セグメントとC $\mu$ 遺伝子セグメントとの間に挿入し、SRMCE技術による以前のBAC挿入が、5つのヒトV遺伝子セグメントおよび2つのV領域偽遺伝子の付加をもたらす。着地パッドは、図4に示すエレメントを有し、これらは、第2の標的化BAC断片の正しい挿入の選択を可能にする。この挿入の特異性は、許容lox部位の間のcreリコンビナーゼ媒介交換によりもたらされる。lox部位は、適合するlox部位との組換えについてのみ許容性がある。本実施例では、loxP部位は、loxPとのみ組み換わり、lox2272は、lox2272とのみ組み換わる。このことにより、図4bおよび図4cに示すように、BAC断片の挿入の方向付けができる。

20

【0721】

正しい挿入を有するES細胞クローンは、挿入がないクローンまたは非生産的挿入を有するクローンのプールから、ピューロマイシンに対する耐性によって選択される。ピューロマイシンに対する耐性は、活性プロモーターエレメントであるPGKとpuroTKコード領域とが並置していることに起因する。正しい挿入は、接合部のPCR、内部エレメントのPCR、サザンブロッティング、比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)、配列決定などを含む標準的な技術により確認する。本実施例では、正しいlox2272-lox2272およびloxP-loxP組換えは、挿入前は存在しなかったpiggyBacエレメントの2つのインタクトなセットももたらず。インタクトなpiggyBacエレメントは、図において「PB5'」および「PB3'」と示す逆位反復のセットに含まれる。piggyBacエレメントの適当に方向付けられたセットは、エレメント間の組換えを触媒して、介在配列の欠失とともに両方のエレメントの欠失をもたらすことができるpiggyBacトランスポサーゼの基質である。piggyBac転位後に残存するDNAはインタクトなままであり、piggyBacエレメントのいずれの残余物も有さない。本実施例では、piggyBac転位が成功したES細胞クローンを、薬物FIAUに対して細胞を耐性にする活性puroTKエレメントの喪失により選択する(図4cおよび図4d)。

30

【0722】

本実施例におけるSRMCE方法の最終生成物は、5'側のマウスゲノムの配列と3'側のマウスIGH定常領域遺伝子セグメントとの間に、内因性未改変VH遺伝子セグメントのセットとともにいくつかの多型V遺伝子セグメントが挿入されたIGH遺伝子座である。多型V遺伝子セグメントは、VDJ遺伝子セグメントを産生するB細胞成熟に伴う組換え事象に参加できるように配置されている。これらの遺伝子セグメントは、次いで、転写され、マウス定常領域にスプライシングされる。これらの転写物の翻訳は、多型V遺伝子セグメント、ヒトDH遺伝子セグメント、ヒトJH遺伝子セグメントおよびマウス定常重鎖遺伝子セグメントによりコードされる抗体重鎖の生成をもたらす。

40

【0723】

当業者に公知なように、ES細胞クローンをを用いて、該細胞をマウス胚盤胞胚に注入し、

50

注入された胚を適切なレシピエントに移し、その結果得られるキメラ子孫を育種することにより、遺伝子改変マウスの系統を創出できる。改変遺伝子座は、育種により繁殖させることができ、遺伝子交雑に依存してヘテロ接合性またはホモ接合性のいずれかにできる。

#### 【0724】

本実施例において示すIGH遺伝子座の構造ならびにB細胞受容体(BCR)および抗体遺伝子再構成に関する機構についての知識から、多型V遺伝子セグメントと様々なDHおよびJH遺伝子セグメントとの異なる組み合わせの大きいセットがもたらされ、これらが、遺伝子改変動物におけるB細胞の集団における機能的抗体遺伝子の大きいレパートリーに貢献できることが明らかである。本実施例では、いくつかの異なるヒトVH1-69多型を組み込んで、超ヒトVH多様性を提供する。この特定のVH遺伝子セグメントは、感染性疾患病原体(例えばインフルエンザウイルス)と結合する抗体において普及していることが知られているので、本実施例の遺伝子改変を有するマウスの抗体レパートリーは、感染性疾患病原体と結合するものに好ましい偏りを有する抗体を生成すると期待される。言い換えると、レパートリーは、病原体抗原についての親和性が優れた抗体のより大きいサブセットを有する。このような病原体の例は、インフルエンザウイルス、C型肝炎ウイルス(HCV)およびヒト免疫不全性ウイルス1(HIV-1)を含む(下記の表も参照されたい)。

10

#### 【0725】

(実施例3)

#### 「13のVH1-69対立遺伝子のアラインメント」

さらなるV遺伝子セグメント多型を組み込むことにより、より多様性が高い抗体レパートリーを構築するために、V遺伝子セグメントの多型バリエーションを利用できることが必要である。このようなバリエーションのある供給源は、配列データベースを含む。本実施例では、VH1-69遺伝子セグメントの13の異なるバリエーションを提供する。

20

#### 【0726】

これらのバリエーション配列および比較を、「IMMUNOGENETICS」IMGT情報システム([www.imgt.com](http://www.imgt.com))データベースから引き出す。図5は、\*01バリエーションとのバリエーション\*02から\*13までのアラインメントの図である。VH1-69\*01ヌクレオチドおよびアミノ酸配列を、図の上部に示す。残りのバリエーションが\*01バリエーション配列と同一である場合、配列の下にダッシュを挿入する。ヌクレオチドの違いは、適当なバリエーションに並んで示し、配列変化がコードされるタンパク質の変化をもたらすならば、アミノ酸変化をトリプレットの上に示す。

30

#### 【0727】

図5は、\*01バリエーションと比較した、各バリエーションについての1から4アミノ酸までの変化を示す。アミノ酸変化は全て、相補性決定領域(CDR)をコードする重鎖タンパク質の一部に生じる。これらの領域は、抗原特異性および抗原についての抗体の親和性を担う。抗体のレパートリーにおいてさらなる多型CDRを提供することは、様々な抗原についての結合の特徴に優れた抗体が得られる可能性を高める。いくつかの報告では、重鎖のVH1-69によりコードされる可変領域が、インフルエンザウイルス、HCVおよびHIV-1抗原と結合する抗体においてしばしば見出されている(上の表を参照されたい)。よって、本実施例の多型V遺伝子セグメントをトランスジェニック動物モデルに実施例1および実施例2の方法を用いて組み込むことにより、これらおよびその他の病原体に関連する抗原と結合するより多くの抗体を含む抗体レパートリーが、前記トランスジェニック動物においてもたらされる可能性が高い。当該技術において知られるように、より大きいレパートリーは、例えばハイブリドーマ技術を用いて、所望の抗原と高い親和性および特異性で結合するモノクローナル抗体を見出す可能性を高める。

40

#### 【0728】

本開示は、よって、これらの実施例において、病原体または他の抗原で免疫化できるトランスジェニックマウスモデルについて記載する。このような免疫化マウスからの血漿B細胞を用いてハイブリドーマライブラリーを作製でき、これを、病原体抗原と結合する抗体の生成についてスクリーニングできる。このライブラリーは、このような抗体を見出すための伝統的なトランスジェニックマウスからのライブラリーより優れている(前記トラ

50

ンスジェニックマウスにおいて多型VH1-69遺伝子セグメントがIGH遺伝子座に付加されていることに鑑みて)。

【0729】

これらの実施例は、選択できるヒト多型V遺伝子セグメントまたはこれらを動物モデルに導入するために用いる方法に限定されない。方法を用いて、免疫グロブリンDおよび/またはJセグメントを有するトランスジェニック遺伝子座を構築できる。V、D、Jセグメントは、複数のヒト供給源(場合により1より多いヒト人種集団)からであり得る。

【0730】

(実施例4)

1000 Genomesデータベースから選択されるヒトIgH JH遺伝子バリエーション

10

ヒトJH2、5および6バリエーションについてデータを示す。Table 10A(表15-1~15-3)、11A(表17-1~17-2)および12A(表21)において、様々な集団からのヒトからの試料を列挙し、ここで、本発明者らの配列分析は、IgH JH対立遺伝子の一方または両方に多型が存在することを明らかにする。集団コードは、下記のTable 8(表13-1~13-2)に説明する。多型は、JH2、5および6参照配列(それぞれ配列番号1、2および3;以下を参照されたい)からのヌクレオチドバリエーションである。全ての参照は、Ensemblデータベース(www.ensembl.org)から得た配列である。JH5参照は、このデータベースに開示されるヒトIgH J5-001である。JH6参照は、このデータベースに開示されるヒトIgH J6-001である。JH2参照は、このデータベースに開示されるヒトIgH J2-001である。

【0731】

20

参照ヌクレオチドおよびコードされるアミノ酸配列を、次のページに示す。ヒト第14染色体上の対応する位置番号を含む、コードされるアミノ酸配列とのアラインメントも示す。

【0732】

バリエーション頻度を、Table 10A(表15-1~15-3)、11A(表17-1~17-2)および12A(表21)に示し、これらは、1000 Genomesデータベース(2011年10月にて最新のリリース)におけるバリエーションの頻度と関連する。

【0733】

Table 10B(表16-1~16-3)、11B(表18-1~18-2)および12B(表22-1~22-2)は、1000 Genomesデータベースから本発明者らが整理した、ヒトJHバリエーションにおける非同義ヌクレオチド多型を示す。ヒト第14染色体上のヌクレオチド位置に相当する位置番号を、バリエーション位置について示す(第14染色体は、ヒトにおけるIgH遺伝子座を有する染色体である)。よって、例えば、Table 11B(表18-1~18-2)の最初の記載は、バリエーションJH5配列における位置に言及する「14:106330027:A/C」であり、ここで、該位置は、ヒト第14染色体上の106,330,027位に相当し、このような位置は、参照配列においてA(アデニン)である。「C」は、本発明者らが、1000 Genomesデータベースにおいて見出されるバリエーションにおいてこの位置にてシトシンへの変異を観察したことを示す。この変化は、コードされる配列のアミノ酸レベルの変化を導き(すなわち「非同義」変化)、この場合、バリエーションにおけるセリン(参照において見出される)からアラニンへの変化である。

30

【0734】

40

(実施例5)

ヒト抗体遺伝子セグメントバリエーション同定および集団分析

バリエーション分析のためのそれぞれの標的遺伝子についてのゲノムコード領域座標を、Ensembl WWWサイト(www.ensembl.org)から、GRCh.p8ヒトゲノムアセンブリからの座標(www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/assembly/grc)を用いて同定した。収集した遺伝子位置座標を用いて、1000 Genomesプロジェクトの公共ftpサイトから、Perl「バリエーションパターンファインダー」(VPF-www.1000genomes.org/variation-pattern-finder-api-documentation)を用いてバリエーションデータを抽出した。

【0735】

VPFにより抽出したデータを、関連する遺伝子型コールを有する全ての非同義(NSS)バリエーション

50

アントを抽出するためのソフトウェアを用いて後処理した。遺伝子型コールを組み立てて、1000 Genomes集団の群と関連するNSSバリエントの群およびこれらの集団における出現の頻度を示すユニークハプロタイプを形成した。

【0736】

分析の出力は、Table 13(表23-1~23-226)のような表をもたらす。この表の本体は、各ハプロタイプと、該遺伝子のユニークID(a~z, aa~zzの範囲)、個体およびユニーク集団の群における集団頻度および出現率を順に示す。1または複数の後続の縦列は、該ハプロタイプを形成するそれぞれの位置でのDNA塩基コールを示し、参照配列からの塩基またはバリエント塩基コールの両方を示す。

【0737】

Table 13(表23-1~23-226)は、この様式で構築した。この表は、以下のように読み取ることができる。

【0738】

最初の4つの縦列は(左から右に)、(1)ハプロタイプID文字(「ref」は参照-GRCh37ヒト参照アセンブリからの各ゲノム位置でのDNA塩基コールを示す)、(2)異なる集団のうちでのハプロタイプの観察された累積頻度、(3)特定のハプロタイプが観察された個体の数、(4)同定された個体が属するユニーク集団の群の数(実際の集団の群の識別子は、各ハプロタイプについて最も右側の縦列において一連のIDとして示す。例えば、ハプロタイプ「a」は、「3、4、9、13」の一連の集団IDを有する)からなる。

【0739】

集団は、以下のように番号付けされる(集団ラベルは、1000 Genomesプロジェクト命名法に従う)

- 1=ASW;
- 2=CEU;
- 3=CHB;
- 4=CHS;
- 5=CLM;
- 6=FIN;
- 7=GBR;
- 8=IBS;
- 9=JPT;
- 10=LWK;
- 11=MXL;
- 12=PUR;
- 13=TSI;
- 14=YRI。

【0740】

後続の縦列は、単独点バリエントの詳細を示し、以下のフォーマットを有する(上から下に)(1)バリエントのヒトゲノム位置(フォーマット[染色体番号]:[位置]例えば「14:106204113」);(2)DbSNP([www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/))で定義されるとおりの点バリエントについての識別子;(3)1またはさらなる横行は、特定の転写物についてのバリエントの結果としてのアミノ酸変化を示し(各横行について最も右側の縦列中にEnsembl転写物IDにより示す)、フォーマットは、IUPACアミノ酸3文字コード(<http://pac.iupac.org/publications/pac/pdf/1972/pdf/3104x0639.pdf>)を用いて、参照配列におけるアミノ酸、続いて「->」、および参照配列においてバリエントの置換により得られるアミノ酸(例えば、「Gly->Arg」は、翻訳された参照配列がその位置でグリシンをもたらし、同定されたバリエントの置換が、アルギニンを含有する翻訳タンパク質をもたらすことを意味する)。後続の横行(ハプロタイプあたり1行)は、各位置でのDNA塩基を示し、参照配列とマッチする塩基を白の背景上に黒で示し、参照配列から変動する塩基を、黒の背景上に白の文字で示す。

10

20

30

40

50

## 【0741】

最も右側の縦列は、各遺伝子転写物についてのEnsembl転写物ID(例えば「ENST00000390542」)を含み、この縦列の左の列へのアミノ酸変化に関する。転写物は長さが異なるので、各バリエーション位置は、その位置でのアミノ酸変化を伴うことがあるか、または伴わない。

## 【0742】

(実施例6)

ヒトJH6\*02に基づくトランスジェニックマウス、B細胞、ハイブリドーマ、抗体および重鎖

本発明者らは、機能的ヒト遺伝子セグメントレパートリー ( $V_H2-26$ から $J_H6$ まで、ヒトIgH遺伝子座の構造についてIMGTデータベース;<http://www.imgt.org/IMGTrepertoire/index.php?section=LocusGenes&repertoire=locus&species=human&group=IGK>を参照されたい)を分割して、2つの異なるトランスジェニック重鎖対立遺伝子(S2FおよびS3Fと称する)および対応するマウスを生成した。トランスジェニック対立遺伝子をマウスにおいて発現し、重鎖レパートリーを、RNA転写物レベルにて評価した。大規模配列分析を、HCDR3の長さが少なくとも20アミノ酸である可変ドメイン配列におけるものを含むV、DおよびJH遺伝子使用を評価するバイオインフォマティクス法を用いて行った。内因性マウス可変領域遺伝子セグメントを、逆位により不活性化した(WO2011004192(本開示は、本明細書に参照により組み込まれている))に記載する方法のとおり。

## 【0743】

ヒトドナーDNA試料の配列決定:保存JH6\*02バリエーションの同定

9名の匿名の同意したヒトドナーからのDNA試料を、頬スワブを採取することにより得た。

## 【0744】

試料を処理し、QIAamp DNAミニキット(Cat.No.51304、Qiagen)のプロトコールに従ってDNA試料を抽出した。

## 【0745】

JH6領域を増幅するようにPCR反応を設定し、PCR生成物を配列決定した(PCRオリゴ配列:Fwd. 5'-AGGCCAGCAGAGGGTCCATG-3'(配列番号444)、Rev. 5'-GGCTCCCAGATCCTCAAGGCAC-3'(配列番号445))。

## 【0746】

IMGTアノテーションデータベース(<http://www.imgt.org/>)からのJH6参照配列と比較することにより配列分析を行い、これにより、9つ全てのドナーゲノムがヒトJH6\*02バリエーションを含有し、このバリエーションが、9名のドナーのうち7名においてホモ接合性状態にあることが同定された。本発明者らは、Ensemblヒトゲノムデータベース[<http://www.ensembl.org/>]にてJim WatsonおよびCraig Venterについて公共で入手可能なゲノム配列も参考にした。これらもヒトJH6\*02バリエーションを含有した。このことにより、本発明者らは、ヒトJH6\*02がヒトにおいて一般的で保存されたバリエーションであり、よって本発明によるトランスジェニックIgH遺伝子座の構築のためにより候補であることを確認した。

## 【0747】

適切なヒトDNA配列BACの同定

一連のヒト細菌人工染色体(BAC)クローンを、Ensembl(<http://www.ensembl.org/index.html>)またはUCSC(<http://genome.ucsc.edu/>)ヒトデータベース検索から、遺伝子名(IGH)または位置(第14染色体:106026574~107346185)に基づいて同定した。7つのヒトRP11 BACクローン(図10におけるUCSCデータベースの抜粋を参照されたい、同定されたBACを丸で囲む)を選択し、RP11-1065N8 BACはヒトJH6\*02を有していた。全体で、以下のBACを、ヒトIgH遺伝子座DNAの供給源として同定した:RP11-1065N8、RP11-659B19、RP11-14117、RP-112H5、RP11-101G24、RP11-12F16およびRP11-47P23。

## 【0748】

同様のアプローチを用いて、異なるBACクローン(例えば異なるRP11クローンIDまたはRP

10

20

30

40

50

11からの異なる供給源)または遺伝子操作したBACを、マウスIGH遺伝子座に挿入してトランスジェニックマウスにおいてヒトレパトリーの異なるセットを得るために選択できる。

【0749】

トランスジェニックIgH遺伝子座の構築

第1のIGH BAC(RP11-1065N8)からのヒト重鎖遺伝子セグメントをマウスAB2.1 ES細胞(Baylor College of Medicine)のIGH遺伝子座に挿入して、S1対立遺伝子と称する重鎖対立遺伝子を創出した。挿入したヒト配列は、106494908位から106328951位までのヒト第14染色体の配列に相当し、機能的重鎖遺伝子セグメントV<sub>H</sub>2-5、V<sub>H</sub>7-4-1、V<sub>H</sub>4-4、V<sub>H</sub>1-3、V<sub>H</sub>1-2、V<sub>H</sub>6-1、D1-1、D2-2、D3-9、D3-10、D4-11、D5-12、D6-13、D1-14、D2-15、D3-16、D4-17、D5-18、D6-19、D1-20、D2-21、D3-22、D4-23、D5-24、D6-25、D1-26、D7-27、J<sub>H</sub>1、J<sub>H</sub>2、J<sub>H</sub>3、J<sub>H</sub>4、J<sub>H</sub>5およびJ<sub>H</sub>6(5'から3'の順序)を含み、ここで、JH6をヒトJH6\*02パリアントとして選択した。挿入は、マウス第12染色体上の114666435位と114666436位の間で行い、これはマウスC<sub>μ</sub>領域の上流である。マウスV<sub>H</sub>、DおよびJ<sub>H</sub>遺伝子セグメントを遺伝子座中に、挿入したヒト重鎖DNAのすぐ上流(5')に保持した。

10

【0750】

第2のBAC(BAC2)からのヒトDNAの逐次的挿入により、S1対立遺伝子中に挿入された最も5'側のV<sub>H</sub>の上流(5')により多くのヒト機能的V<sub>H</sub>遺伝子セグメントが挿入された第2の対立遺伝子であるS2を構築した。BAC2からの挿入されたヒト配列は、106601551位から106494909位までのヒト第14染色体の配列に相当し、機能的重鎖遺伝子セグメントV<sub>H</sub>3-13、V<sub>H</sub>3-11、V<sub>H</sub>3-9、V<sub>H</sub>1-8、V<sub>H</sub>3-7を含む。マウスV<sub>H</sub>、DおよびJ<sub>H</sub>遺伝子セグメントを遺伝子座中に、挿入したヒト重鎖DNAのすぐ上流(5')に保持した。後続の工程では、これらを逆位にして不活性化し、そのことにより、ヒト重鎖可変領域遺伝子セグメントだけが活性なS2Fマウスを生成した。

20

【0751】

第3のBAC(BAC3)からのヒトDNAの逐次的挿入により、S2対立遺伝子中に挿入された最も5'側のV<sub>H</sub>の上流(5')により多くのヒト機能的V<sub>H</sub>遺伝子セグメントが挿入された第3の対立遺伝子であるS3を構築した。挿入された配列は、106759988位から106609301位までのヒト第14染色体の配列に相当し、機能的重鎖遺伝子セグメントV<sub>H</sub>2-26、V<sub>H</sub>1-24、V<sub>H</sub>3-23、V<sub>H</sub>3-21、V<sub>H</sub>3-20、V<sub>H</sub>1-18およびV<sub>H</sub>3-15を含む。マウスV<sub>H</sub>、DおよびJ<sub>H</sub>遺伝子セグメントを、挿入したヒト重鎖DNAのすぐ上流(5')に保持した。後続の工程では、これらを逆位にして不活性化し、そのことにより、ヒト重鎖可変領域遺伝子セグメントだけが活性なS3Fマウスを生成した。

30

【0752】

S2FまたはS3F挿入断片のいずれかを内因性重鎖遺伝子座中に有するマウスを、標準的な手順を用いてES細胞から作製した。マウスJ<sub>H</sub>-C<sub>μ</sub>イントロン中にneo<sup>R</sup>を含む不活性化配列を挿入することにより(「HA」対立遺伝子を生成するため)、マウスにおいてその他の内因性重鎖遺伝子座を不活性化した。

【0753】

免疫化手順

S2FまたはS3F遺伝子型のトランスジェニックマウスを、商業的に得たかまたは抗原1(OV A(Sigma A7641);抗原2(ヒト感染性疾患病原体抗原)および抗原3(ヒト抗原)を用い、完全フロイントアジュバント(Sigma F5881)および10ug/動物CpG(CpGオリゴ;Invivogen, San Diego, California, USA)中でip経路により社内で生成した20~40ugの組換えタンパク質を用いて予備刺激し、次いで、不完全フロイントアジュバント(Sigma F5506)および10ug/動物CpG中の約半量の抗原を用いて、約2週間ごとの間隔で2回追加免疫した。アジュバントを含まず、PBS中に5~10ugのタンパク質を含む最終の追加免疫を、2週間後にiv投与した。

40

【0754】

ハイブリドーマ融合手順

50

最終の追加免疫の3日後に脾臓を取り出し、脾細胞をCpG(25 μmの最終濃度)で処理し、次の日まで放置した。細胞を、次いで、BTX ECM2001エレクトロフュージョン装置を用いてSP0/2 Ag14骨髄腫細胞(HPA Cultures Cat No 85072401)と融合させた。融合細胞を放置して20分間回復させ、次いで、T75フラスコに次の日の朝まで播種した。次いで、細胞をスピンドウンし、96ウェル培養プレート上に希釈系列により蒔き、約10日間放置した後にスクリーニングした。培地は、この期間中、1~3回交換した。

#### 【0755】

##### スクリーニング

上記のハイブリドーマウセルの培養上清を、ユーロピウムクリプテート標識抗マウスIgG(Cisbio抗マウスIgユーロピウムクリプテート)およびビオチンタグ付加標の抗原を、商業的に入手可能なストレプトアビジンコンジュゲートドナー(Cisbio; ストレプトアビジンコンジュゲートD2)とともに用いる均一時間分解蛍光アッセイ(htrf)を用いて、またはIgG特異的384ウェルELISAによりスクリーニングした。htrfにより同定された陽性ウェルを24ウェルプレートにスケール変更するか、またはIgG特異的検出ELISA法を用いて直ちに対比スクリーニングした。最初のELISAスクリーニングにより同定された陽性を、24ウェルプレートに直ちに拡大した。培養物を24ウェル段階に一旦拡大し、集密に到達したら、htrfまたはIgG特異的ELISAを用いて上清を再試験して、標的抗原との結合を確認した。このような確認された培養物の上清も、次いで、BioRad ProteOn XPR36装置を用いる表面プラズモン共鳴により分析した。このために、ハイブリドーマ培養物中で発現された抗体を、バイオセンサチップ表面と共有結合した抗マウスIgG(GE Healthcare BR-1008-38)を有するバイオセンサGLMチップ(BioRad 176-512)上に捕捉した。抗原を、次いで、分析物として用い、捕捉されたハイブリドーマ抗体表面上を通過させた。抗原2および抗原3について、256nM、64nM、16nM、4nMおよび1nMの濃度を典型的に用い、抗原1について、1028nM、256nM、64nM、16nMおよび4nMの濃度を典型的に用い、結合曲線は、0nM注入(すなわち緩衝液だけ)を用いて2重に参照した。速度論および全体的な親和性は、BioRad ProteOn XPR36分析ソフトウェアに固有の1:1モデルを用いて決定した。

#### 【0756】

結合親和性が確認されたいずれのクローンも、全RNAの調製およびその後のPCRに用いて、重鎖可変領域配列を回収した。標準的な5'-RACEを行って、S2FおよびS3Fマウスにおけるトランスジェニック重鎖遺伝子座からのRNA転写物を分析した。さらに、マウスにより生成されるおよそ2000の配列の大規模配列分析を行った。

#### 【0757】

##### バイオインフォマティクス分析

分析のための配列を、2つの異なる方法から得た。

第1のものは、脾臓から抽出したRNAからである。マウスIGH遺伝子座のCmu領域に基づくオリゴをPCR鋳型として用いて第1のcDNA鎖を合成した。PCRは、このオリゴをオリゴdT-アンカープライマーとともに用いて行った。PCR生成物をpDriveベクター(Qiagen)にクローニングし、次いで配列決定した。

#### 【0758】

第2のものは、エレクトロフュージョンにより作製したハイブリドーマからである。全RNAを対象のハイブリドーマ系統から標準的なトリゾール法を用いて抽出し、長期間の貯蔵のために-80 に凍結した。標準的なSuperscript III逆転写酵素と、重鎖のための全てのマウスIgGアイソタイプと結合する遺伝子特異的リバープライマーと、軽鎖増幅のためのマウスカップ定常領域プライマーとを用いて、100ngの全RNAからcDNAを作製した。次いで、2~3ulのcDNAを、Pfu DNAポリメラーゼと、ヒト免疫グロブリン可変ドメインのリーダー配列にアニールする一連の縮重フォワードプライマーと、1つのマウスpan-IgGリバープライマーとを用いるPCR反応において鋳型として用いた。PCR生成物を1%アガロースゲルに泳動させ、およそ350~450塩基対のバンドを抽出して精製した。次いで、DNAを配列決定した。

#### 【0759】

第1の方法からの配列は、ナイーブマウスからのIgMまたは免疫化マウスからのIgGのいずれかであり得る。第2の方法からの試料は、全て免疫化マウスからのIgGであり、免疫化抗原に特異的である。およそ2000の配列を分析した。

【0760】

配列は、フォワードおよびリバースの読み取りの対として得た。これらを整えて、読み取りの端からの低品質な塩基コールを除去した(19ヌクレオチドウィンドウが25以上の平均の質スコアを有するまで両端から整えた)。リバース読み取りのリバース相補鎖を得て、フォワード読み取りに対して整列させることにより読み取りを一緒に組み合わせた。アラインメントスコアは、マッチについて5、ミスマッチについて-4、ギャップオープンペナルティは10、ギャップ伸長ペナルティは1であった。次いで、アラインメントを通して見て、塩基を比較することによりコンセンサス配列を作製した。不一致があった場合、配列決定からの最高の質の値を有する塩基を用いた。

【0761】

BLAST+(Basic Local Alignment Search Tool)(Camacho C., Coulouris G., Avagyan V., Ma N., Papadopoulos J., Bealer K.およびMadden T.L.(2008)「BLAST+: architecture and applications.」BMC Bioinformatics 10:421頁 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003500>)プログラム「blastn」を次いで用いて、各配列で用いられる生殖系列JおよびVセグメントを見出した。30のワードサイズをVマッチングのために用い、15をJマッチングのために用いた。検索したデータベースは、Kyマウスを作製するために用いたBACのNGS配列決定から構築した。

【0762】

配列がVおよびJセグメントの両方とマッチするならば、2つの間の配列を、次いで、マウスにおける生殖系列Dセグメントのデータベースと、4のワードサイズならびにオプション「blastn-short」および「ungapped」とともに「blastn」を用いて比較した。これを用いて、可能であればDセグメントを割り当てた。Vセグメント中で保存された「TATTACTGT」配列を、およびJセグメント中で「CTGGGG」を検索することによりCDR3を同定した。これらのモチーフが見つからないならば、4つまでのミスマッチを許容した。CDR3のIMGT定義を用いたので、CDR3長さは、Vにおける「TGT」の後からJにおける「TGG」の前までと算出される。フレームにはまらない接合部(3で割ることができる長さのCDR3ヌクレオチドを有さないもの)を有する配列または停止コドン(「TAA」、「TAG」または「TGA」)を含む配列を除外した。

【0763】

マッチするV、JおよびDセグメントのアイデンティティならびにこの割り当てからのCDR3長さを、次いで、下流の分析のために表として保存した。用いたIGHJ6\*02の比率はナイーブマウスから免疫化マウスまで増加し、長いHCDR3(20以上のアミノ酸からなると定義される)を有する配列の部分集団において豊富になった:

【0764】

【表1】

	全て		HCDR3>20		% HCDR3>20
	JH6*02%	合計カウント	JH6*02%	合計カウント	
ナイーブ	22.31%	1340	91.11%	45	3.36%
免疫化	37.50%	256	66.67%	9	3.52%
ハイブリドーマ	36.13%	119	63.64%	11	9.24%

【0765】

これは、JH6\*02使用の割合が免疫化後に増加するので、JH6\*02遺伝子セグメントが免疫化により選択されることを示す。JH6\*02は、HCDR3の長さが長い抗体の大多数においても用いられ、このことは、HCDR3の長さが長い抗体と特異的に結合する標的のために望ましい。

【 0 7 6 6 】





【表 4】

G G G A C C A C G G T C A C C G T C T C C T C A G  
G T T C A C T V S S S

SEQ ID NO: 3 (JH2 Reference)

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

JH2 Alignment:

(top line=SEQ ID NO: 3, Middle line=SEQ ID NO:9, Bottom line=SEQ ID NO:10)

100 51 H4  
133 601  
T G A C C G G  
A C T G W  
Y  
G A G C T A G A G A C C C C G G C A C C G T G G G A C C A G T G A C A G A G G A G T  
133 601  
C T T C G A T C T C T G G G C C G T G G C A C C C T G G T C A C T G T C T C C T C A  
133 601  
A T T Y  
G A G C T A G A G A C C C C G G C A C C G T G G G A C C A G T G A C A G A G G A G T  
133 601  
C T T C G A T C T C T G G G C C G T G G C A C C C T G G T C A C T G T C T C C T C A  
133 601  
A T T Y

Tableにおいて、表記は以下の例に従って記載する。

【 0 7 7 0 】

【表 5】

IGLV1-40	V1-40*02	X53936	g9>c c10>g,L4>V
----------	----------	--------	-----------------

多型ノバリアントIGVラムダV1-40\*02は、Genbank受託番号X53936を有し、\*01ノバリアントと比較した場合に、V1-40\*02ノバリアントは、9位、10位および4位に変異を有する。例えば9位にて、\*01ノバリアントに存在する「G」の代わりに「C」が出現する。「|」は、単純に表記を分けるものであり、いずれの変異も示さない。例えば「g282|」の表記は変化がないことを示す(すなわち282位はgである)。「del#」は、その位置の残基が存在しないことを意味する。

【 0 7 7 1 】

10

20

30

40

【表 6 - 1】

Table 1: Human Igh V Polymorphic Variants

列挙した受託番号の下でGenbankに出現する全てのバリエーション配列は、本明細書において明示的に引用されるがごとく、かつ本明細書の特許請求の範囲のいずれかにおいて含む可能性のために、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれている。

--	--	--	--	--	--

10

20

30

40

【表 6 - 2】

subgroup	IGHV	IGHV	Accession number	Description of mutations
1	IGHV1-2	IGHV1-2*01	X07448	SEQ ID NO: 11
		IGHV1-2*02	X62106	c163>t,R55>W   g233>t,t234>g,S78>M t299>c,V100>A
		IGHV1-2*03	X92208	c44>t,P15>L c163>t,R55>W   g233>t,t234>g,S78>M t299>c,V100>A
		IGHV1-2*04	Z12310	c163>t,R55>W a223>t,R75>W g233>t,t234>g,S78>M t299>c,V100>A
	IGHV1-3	IGHV1-3*01	X62109	SEQ ID NO: 12
		IGHV1-3*02	X62107	c6  t12  t167 ,I56  a208 ,K70  a291  c296 ,T99   c6>t t12>g t167>g,I56>S a208>g,K70>E a291>g c296>t,T99>M
	IGHV1-8	IGHV1-8*01	M99637	SEQ ID NO: 13
		IGHV1-18*01	M99641	g282
	IGHV1-18	IGHV1-18*02	X60503	g282>a

【 0 7 7 3 】

10

20

30

40

【表 6 - 3】

IGHV1- 24	IGHV1- 24*01	M99642	SEQ ID NO: 14
	IGHV1- 45	X92209	SEQ ID NO: 15 g139 ,G47  t237
IGHV1- 46	IGHV1- 45*02	AB019438	t237>c
	IGHV1- 45*03	Z17391	g139>a,G47>R t237>c
	IGHV1- 46*01	X92343	SEQ ID NO: 16 c92 ,T31  g315
IGHV1- 58	IGHV1- 46*02	J00240	c92>a,T31>N
	IGHV1- 46*03	L06612	g315>t
	IGHV1- 58*01	M29809	SEQ ID NO: 17 g115 ,V39
	IGHV1- 58*02	AB019438	g115>a,V39>M

【 0 7 7 4】

10

20

30

40

【表 6 - 4】

IGHV1-69	IGHV1-69*01	L22582	SEQ ID NO: 18
	IGHV1-69*02	Z27506	g6>c g18>a   g100>a,A34>T g163>a,G55>R t178>c,F60>L c185>t,T62>I   g244>a,E82>K
	IGHV1-69*03	X92340	g291>t,E97>D
	IGHV1-69*04	M83132	g6>c   g163>a,G55>R t178>c,F60>L c185>t,T62>I   g244>a,E82>K
	IGHV1-69*05	X67905	g6>c   g238>a,A80>T
	IGHV1-69*06	L22583	g244>a,E82>K
	IGHV1-69*07	Z29978	g163>a,G55>R
	IGHV1-69*08	Z14309	g6>c g18>a   g100>a,A34>T g163>a,G55>R t178>c,F60>L   g244>a,E82>K
	IGHV1-69*09	Z14307	g163>a,G55>R t178>c,F60>L c185>t,T62>I   g244>a,E82>K
	IGHV1-69*10	Z14300	g6>c   g54>a   t178>c,F60>L c185>t,T62>I   g244>a,E82>K
IGHV1-	Z14296	g6>c   g163>a,G55>R t178>c,F60>L	

【 0 7 7 5 】

10

20

30

40

【表 6 - 5】

2	IGHV1-c	69*11				
		IGHV1-69*12	Z14301		g6>c	
		IGHV1-69*13	Z14214(st)		g6>c   g54>a	
	IGHV1-f	IGHV1-c*01	Z18904		SEQ ID NO: 19	
		IGHV1-f*01	Z12305		SEQ ID NO: 20 c201	
		IGHV1-f*02	Z29977		c201>t	
	IGHV2-5	IGHV2-5*01	X62111		SEQ ID NO: 21	
		IGHV2-5*02	Z14072		a175>g,N59>D	
		IGHV2-5*03	X93619		a175>g,N59>D     c234>t	
		IGHV2-5*04	L21963		c299>g,A100>G   c314>t,A105>V   a317>g,c318>g,H106>R	
		IGHV2-	L21964		a175>g,N59>D   a202>g,S68>G	

【 0 7 7 6 】

10

20

30

40

【表 6 - 6】

5*05				
IGHV2-5*06	L21966		g39>a   a175>g,N59>D a202>g,S68>G	
IGHV2-5*07	L21968		c314>t,A105>V   c299>g,A100>G	
IGHV2-5*08	L21971		a4>g,I2>V a31>g,T11>A   g60>a g103>a,V35>M g106>c,G36>R g118>a,G40>S a175>g,N59>D	
IGHV2-5*09	L21972		a4>g,I2>V   a175>g,N59>D a202>g,S68>G	
IGHV2-5*10	X69690		a175>g,N59>D   a317>g,c318>g,H106>R	
IGHV2-26*01	M99648		SEQ ID NO: 22	
IGHV2-70*01	L21969		SEQ ID NO: 23 22 a2 ,Q1  g4 ,V2  g14 ,R5  g31 ,A11  a60  t67 ,C23  a70 ,T24  t106 ,C36  t116 ,V39  a138  c157 ,L53  t164 ,L55  a197 ,Y66  t210  g216 ,K72  a297  c299 ,A100  a301 ,c302 ,T101  g303  c309  c314 ,A105  g317 ,g318 ,R106  t320 ,I107	
IGHV2-70*02	X92241		a297>g   a301>g,c302>t,T101>V	

【 0 7 7 7 】

10

20

30

40

【表 6 - 7】

IGHV2-70*03	X92238	g14>a,R5>K   t164>g,L55>R a197>t,Y66>F  02>t,T101>V	t106>c,C36>R   a297>g   a301>g,c3
IGHV2-70*04	Z12330	g14>a,R5>K   t164>g,L55>R a197>t,Y66>F	t106>c,C36>R
IGHV2-70*05	Z27502	t164>g,L55>R a197>t,Y66>F	t106>c,C36>R t116>c,V39>A
IGHV2-70*06	X92239	g14>a,R5>K   t164>g,L55>R a197>t,Y66>F t210>c  g,c302>t,T101>V	t106>c,C36>R   a297>g   a301>
IGHV2-70*07	X92243	a297>g	a138>g   a301>g,c302>t,T101>V
IGHV2-70*08	X92245	a70>g,T24>A   a297>g	a301>g,c302>t,T101>V   t
IGHV2-70*09	L21962	g4>a,V2>  g14>a,R5>K g31>a,A11>T a60>g t67>c,C23>R  G   g303>a   c314>t,A105>V	g216>c,K72>N   c299>g,A100>
IGHV2-70*10	L21965	g14>a,R5>K  c157>a,L53>  t164>g,L55>R	t106>c,C36>R
IGHV2-70*11	L21967	a2>g,Q1>R  64>g,L55>R	t1

【 0 7 7 8】

10

20

30

40

【表 6 - 8】

3	IGHV2-70*12	L21970	g4>a,V2>  g14>a,R5>K g31>a,A11>T a60>g   g317a,g318>c,R106>H t320>g,I107>R   g303>a
		AB019437	c309>t
	IGHV3-7*01	M99649	SEQ ID NO: 24
		X92288	g144>a
	IGHV3-9*01	M99651	SEQ ID NO: 25
		M99652	SEQ ID NO: 26  g13 ,V5  g32 ,G11  g47 ,G16  g178 ,G60  a184 ,c185 ,T62  t 188 ,I63  t196 ,Y66  a206 ,D69  g240  c243 ,D81  c296 ,g297 , T99  g301 ,g303 ,V101  t304 ,a305 ,Y102  t307 ,a308 ,c309 ,Y103  t 312  c314 ,A105
	IGHV3-11*02	M15496	9^10>ins^t   g32>del#,G11>del# g47>del#,G16>del#   a206>del#,D69>del#   c243>g,D81>E c296>del#,g297 >del#,T99>del# g301>t,g303>a,V101>L t304>c,a305>t,Y102>L t307>a,a30 8>c,c309>t,Y103>T t312>c c314>a,A105>E

【 0 7 7 9 】

10

20

30

40

【 表 6 - 9 】

			X92287	IGHV3-11*03	Y t188>c,l63>T t196>a,Y66>N g178>a,G60>S a184>t,c185>a,T62> g13>t,V5>L g240>a
IGHV3-13		X92217		IGHV3-13*01	SEQ ID NO: 27 g9 ,Q3  t52 ,S18  g77 ,S26  g95 ,S32  t165  t167 ,J56  c222  g224 ,R75
		M99653		IGHV3-13*02	g9>t,Q3>H t52>g,S18>A g95>a,S32>N t165>c t167>a,J56>N c222>g
IGHV3-15		U29582		IGHV3-13*03	c77>g,S26>C g224>a,R75>Q
		X92216		IGHV3-15*01	SEQ ID NO: 28 g23 ,g24 ,G8  g32 ,G11  a40 ,K14  a81  t89 ,F30  g119 ,S40  t159  c163 ,R55  a169 ,K57  a178 ,T60  g181 ,D61  g196 ,D66  c210  a242 ,D81  a275 ,N92  c279  a297  a320
IGHV3-15		M99654		IGHV3-15*02	g32>c,G11>A
		M99408		IGHV3-15*03	g23>c,g24>c,G8>A g32>c,G11>A a40>c,K14>Q t89>g,F30>C a178>g,T60>A g181>a,D61>N c210>t a242>t,D81>V
		M99402		IGHV3-15*04	a169>g,K57>E

【 0 7 8 0 】

10

20

30

40

【表 6 - 10】

			M99403	IGHV3-15*05	c279>t
			M99404	IGHV3-15*06	t159>c
			M99406	IGHV3-15*07	a81>t   g119>a,S40>N t159>c
			M99400	IGHV3-15*08	g23>c ,G8>A   a40>c,K14>Q   t89>g,F30>C   c163>t, R55>C   a178>g,T60>A g181>a,D61>N   c210>t   a275 >t,N92>    a297>g a320>g
	IGHV3-16		M99655	IGHV3-16*01	SEQ ID NO: 29 a6  a9
			AB019440	IGHV3-16*02	a6>g a9>g
	IGHV3-19		M99656	IGHV3-19*01	SEQ ID NO: 30
	IGHV3-20		M99657	IGHV3-20*01	SEQ ID NO: 31
	IGHV3-21		AB019439	IGHV3-21*01	SEQ ID NO: 32 g9
			M99658	IGHV3-	g9>a

10

20

30

40

【表 6 - 1 1】

	21*02				
IGHV3-23	IGHV3-23*01	M99660	SEQ ID NO: 33	c164 ,A55  a169 ,g170 ,S57  g172 ,t174 ,G58  a175 ,S59  g181 ,G61  c201  c203 ,A68  c237  c243	c203>g,A68>G c237>a
	IGHV3-23*02	M35415			
	IGHV3-23*03	U29481		c164>t,A55>V a169>t,g170>a,S57>Y g172>a,t174>c,G58>S a175>g,S59>G  g181>a,G61>S c201>t   c243>t	
	IGHV3-23*04	AJ879486		t13>g	
	IGHV3-23*05	AV757302		a154>t, g155>a, S>Y  g157>a, t159>a, G>S g166>a, G>S	
IGHV3-30	IGHV3-30*01	M83134	SEQ ID NO: 34	g18 ,E6  a27  a49 ,R17  c75  g80 ,G27  c101 ,t102 ,A34  t135  a138  a150  g163 ,V55  t169 ,c170 ,a171 ,S57  c201  g202 ,A68  a229 ,T 77  c257 ,T86  g267  a275 ,N92  t288  a293 ,D98  g317 ,R106	
	IGHV3-30*02	L26401		>g g163>t,V55>F t169>c,c170>g,a171>g,S57>R c201>t   g317>a,R106>K	a49>g,R17>G c75>g   c101>g,t102>c,A34>G   a150  g163>t,V55>F t169>c,c170>g,a171>g,S57>R c201>t
	IGHV3-30*03	M99663		c201>t	c101>g,t102>c,A34>G   a150>g

【表 6 - 1 2】

IGHV3-30*04	L06615	a150>g
IGHV3-30*05	M77323	c101>g,t102>c,A34>G   a293>g,D98>G
IGHV3-30*06	L06617	c75>g   c101>c,t102>c,A34>G
IGHV3-30*07	L06614	t288>c
IGHV3-30*08	M62737	g18>c,E6>D   g80>c,G27>A
IGHV3-30*09	M77300	a229>g,T77>A   a150>g
IGHV3-30*10	M77326	g202>a,A68>T
IGHV3-30*11	M77331	c75>g
IGHV3-30*12	M77338	a27>g   c75>g   c101>g,t102>c,A34>G   t288>c
IGHV3-30*13	M77339	c101>g,t102>c,A34>G   c257>g,T86>R

【 0 7 8 3】

10

20

30

40

【表 6 - 1 3】

					a150>g
					g267>t
					a275>g,N92>S
					t135>c
					a138>g
					c101>g,t102>g,A34>G   a150>g
				106>K	c201>t   g317>a,R
					c75>g   c101>g,t102>g,A34>G   a150>g
					SEQ ID NO: 35
					c75  g317 ,R106
					c75>g g317>a,R106>K
					SEQ ID NO: 36
					g6  g150  g170 ,g171 ,W57  t177  t212 ,V71  t246  a251 ,K84  a263 ,Y88  g317 ,R106

10

20

30

40

【表 6 - 1 4】

			M99665	IGHV3-33*02	g6>a	t212>c,v71>A	a251>c,K84>T a263>t,Y88>F
			M77305	IGHV3-33*03		t246>c	g317>a,R106>K
			M77335	IGHV3-33*04	g150>a	t177>c	
			M77334	IGHV3-33*05		g170>c,g171>a,W57>S	
	IGHV3-35		M99666	IGHV3-35*01	SEQ ID NO: 37		
	IGHV3-38		M99669	IGHV3-38*01	SEQ ID NO: 38		
			AB019439	IGHV3-38*02	c302 ,A101		
	IGHV3-43		M99672	IGHV3-43*01	SEQ ID NO: 39		
			Z18901	IGHV3-43*02	t32 ,V11  a100 ,T34  g138  t172 ,W58		
	IGHV3-47		Z18900	IGHV3-47*01	SEQ ID NO: 40		
					c58  c101 ,A34  t149 ,L50  t267 ,L89  t270 ,H90  t310		

【 0 7 8 5】

10

20

30

40

【表 6 - 1 5】

IGHV3-47*02	AB019438	c58>a c101>t,A34>V t149>c,L50>P t270>a,H90>Q
	M99674	c58>a c101>t,A34>V t149>c,L50>P t267>del#,L89>del# t270>a,H90>Q t310>g
IGHV3-48*01	M99675	SEQ ID NO: 41 g48  c96  a100 ,g101 ,c102 ,S34  a178 ,S60  t246  c287 ,A96  g303
	AB019438	c287>a,A96>D
	U03893	g48>a c96>t a100>g,g101>a,c102>a,S34>E a178>g,S60>G t246>c g303>t
IGHV3-49*01	M99676	SEQ ID NO: 42 g50 ,R17  t93  g94 ,D32  g100 ,A34  t124 ,F42  a202 ,T68  g245 ,G82
	M99401	g50>c,R17>P t93>g g94>t,D32>Y g100>c,A34>P t124>g,F42>V a202>g,T68>A g245>a,G82>D
IGHV3-49*03	AB019438	a202>g,T68>A g245>a,G82>D
	AM940220	t124>g ,F42>V  a202>g,T68>A  g245>a,G82>D

10

20

30

40

【表 6 - 1 6】

		IGHV3-49*05	AM940221	a202>g,T68>A g245>a,G82>D
IGHV3-53		IGHV3-53*01	M99679	t19 ,S7  g133 ,A45  c210  g315  a318
		IGHV3-53*02	Z12342	SEQ.ID NO: 43 t19>a,S7>T
		IGHV3-53*03	J03617	g133>c,A45>P c210>t g315>t a318>g
		IGHV3-64*01	M99682	SEQ.ID NO: 44 g1 ,E1  g26 ,G9  g70 ,A24  t198  t201  a205 ,N69  t210  c265 ,t267 ,L89  g274 ,g275 ,G92  c279  t296 ,M99  c314 ,A105  g317 ,R106
IGHV3-64		IGHV3-64*02	AB019437	g26>a,G9>E   a205>g,N69>D
		IGHV3-64*03	M77298	g70>t,A24>S t198>c t201>c a205>g,N69>D t210>a c265>g,t267>c,L89>V g274>a ,G92>S c279>t t296>c,M99>T c314>t,A105>V g317>a,R106>K
		IGHV3-64*04	M77299	g1>c,E1>Q   g70>t,A24>S t198>c t201>c a205>g,N69>D t210>a t267>g,  g274>a,g275>a,G92>N   t296>c,M99>T
		IGHV3-64*05	M77301	g70>t,A24>S t198>c t201>c a205>g,N69>D t210>a c265>g, ,L89>V g274>a ,G92>S c279>t t296>c,M99>T c314>t,A105>V g317>a,R106>K

【表 6 - 1 7】

IGHV3-66	IGHV3-66*01	X92218	SEQ. ID NO: 45 g24   g37 ,V13   a81   g175 ,G59   a223   c288   g319    a223>c c288>t
	IGHV3-66*02	Z27504	
	IGHV3-66*03	AB019437	g24>a g37>a,V13>  a81>g g175>t,G59>C a223>c c288>t
	IGHV3-66*04	X70208	g319>c
IGHV3-72	IGHV3-72*01	X92206	SEQ. ID NO: 46 t186
	IGHV3-72*02	Z29979	t186>c
IGHV3-73	IGHV3-73*01	X70197	SEQ. ID NO: 47 t21
	IGHV3-73*02	AB019437	t21>c
IGHV3-74	IGHV3-74*01	L33851	SEQ. ID NO: 48 c21   g197 ,c198 ,S66
	IGHV3-	Z17392	c21>t

【 0 7 8 8】

10

20

30

40

【表 6 - 1 8】

							g197>c,c198>g,S66>T
							SEQ ID NO: 49
							SEQ ID NO: 50
							g303>t
							SEQ ID NO: 51
							c46>t,P16>S  >Y
							g308>a,C103
							g308>a,C103>Y
							g73>a,V25>   C103>Y
							g308>a,

10

20

30

40

【表 6 - 1 9】

IGHV4- 28	IGHV4- 4*05	X92254	c20>t,S7>L   g308>a,C103>Y
	IGHV4- 4*06	Z75355	a234>g,I78>M a245>c,K82>T  g308>a,C103>Y
	IGHV4- 4*07	X62112	c46>t,P16>S g50>a,G17>E g70>a,A24>T   c93>t a97>t,g98>a, t99>c,S33>Y a100>t,N34>Y t120>c g124>a,V42> c129>g c136>g,a138>c, P46>A g147>a g163>c,a164>g,a165>t,E55>R c172>a,a173>c,t174>c,H58> T g207>c a234>g,I78>M a245>c,K82>T g308>a,C103>Y   a234>g,I78>M a245>c,K82>T g308>a,C103>Y
	IGHV4- 28*01	X05714	SEQ ID NO: 52 g48  g49 ,c51 ,D17  c185 ,T62  g297  c299 ,A100  a319
	IGHV4- 28*02	M83133	g48>a g49>c,c51>g,D17>Q c185>t,T62>
	IGHV4- 28*03	X92233	a319>g
	IGHV4- 28*04	X56358	g297>c c299>g,A100>G
IGHV4- 28*05	X92260	c185>t,T62>	

【表 6 - 2 0】

IGHV4-30-2	IGHV4-30-2*01	L10089	SEQ ID NO: 53 t163 ,a164 ,c165 ,Y55  c172 ,H58  a237  g245 ,R82  c288  g291  c300  c315  g319
	IGHV4-30-2*02	M95122	c288>t   c315>g
	IGHV4-30-2*03	X92229	t163>a,a164>g,c165>t,Y55>S c172>t,H58>Y a237>c g245>c,R82>T c288>t g291>a c300>t c315>g g319>c
	IGHV4-30-2*04	Z75351	g245>c,R82>T   g291>a   c315>g
IGHV4-30-4	IGHV4-30-4*01	Z14238	SEQ ID NO: 54 g18 ,E6  a48  c49 ,g51 ,Q17  c134 ,P45  a166 ,J56  t228  c288  a291
	IGHV4-30-4*02	Z14239	a48>g c49>g,g51>c,Q17>D   c288>a
	IGHV4-30-4*03	X92274	a291>g
	IGHV4-30-4*04	X92275	g18>c,E6>D   a166>t,J56>F
	IGHV4-30-4*05	Z75353	t228>c

【表 6 - 2 1】

			Z75360	c134>a,P45>H
IGHV4-31	IGHV4-30-4*06	L10098	SEQ ID NO:55	a8 ,Q3  g37 ,V13  c69  c84  g100 ,G34  a164 ,Y55  t224 ,L75  a237  a244 ,c245 ,T82  t249  t285  t285-c287  a295 ,T99  t304 ,Y102
	IGHV4-31*01	M99683		c69>t   t224>g,L75>R
	IGHV4-31*02	Z14237		t224>g,L75>R
	IGHV4-31*03	M95120	a8>g,Q3>R	t224>g,L75>R
	IGHV4-31*04	M95121	5-c287>del(3nt)# a295>g,T99>A	t224>g,L75>R   t28
	IGHV4-31*05	X92270	g100>a,G34>S	t224>g,L75>R
	IGHV4-31*06	X92271	c84>a	t224>g,L75>R
	IGHV4-31*07	X92272		t224>g,L75>R a237>c   t249>c
IGHV4-31*08	X92273		t224>g,L75>R    ,c245>a,T82>K t24	

10

20

30

40

【表 6 - 2 2】

31*09	9>c t285>c	
IGHV4-31*10	Z14235  g37>t,V13>L  c, T82>P t249>c	a164>g,Y55>C t224>g,L75>R   a244>  t304>g,Y102>D
IGHV4-34*01	AB019439 SEQ ID NO: 56	a12  g15  c16 ,Q6  g20 ,W7  g25 ,A9  t37 ,L13  g48  g49 ,E17  t85 ,S29  t88 ,F30  a118 ,S40  c129  c137 ,P46  g147  g163 ,a165 ,E55  a169 ,a170 ,t171 ,N57  c172 ,H58  a180  t199 ,Y67  g207  g226 ,t2 27 ,c228 ,V76  a234 ,I78  c249  c263 ,S88  g270 ,K90  a274 ,S92  c2 85  t300  a308 ,Y103
IGHV4-34*02	M99684	g15>a
IGHV4-34*03	X92255	t300>c
IGHV4-34*04	X92236	t199>a,Y67>N    ,t227>c V76>A
IGHV4-34*05	X92237	c137>t,P46>L    ,t227>c ,V76>A   a118>t,S40>C     t199>a,Y67>N

【表 6 - 2 3】

	a274>g,S92>G   t300>c	X92256	IGHV4-34*06
,t171>c	t300>c	X92258	IGHV4-34*07
t85>a,S29>T		M95113	IGHV4-34*08
a12>g   c16>g,Q6>E g20>c,W7>S g25>c,A9>P t37>g,L13>V g48>a g49>c,E17>Q	g147>a   c228>t    c249>t   c285>t t300>c	Z14241	IGHV4-34*09
a12>g   c16>g,Q6>E g20>c,W7>S g25>c,A9>P t37>g,L13>V	g147>a   g226>a, ,V76>  a234>g,I78>M   c263>a,S88>Y   t300>c	Z14242	IGHV4-34*10
>g   g163>t,a165>t,E55>Y a169>t ,N57>Y c172>t,H58>Y	a180>g t199>a,Y67>N g207>c  t227>c ,V76>A   g270>c,K90>N   t300>c a308>g,Y103>C	X05716	IGHV4-34*11

【 0 7 9 4】

10

20

30

40

【表 6 - 2 4】

			X56591	a170>t ,N57>
			Z75356	g207>c
	IGHV4-39	IGHV4-39*01	AB019439	SEQ ID NO: 57 a2 ,Q1  t56 ,L19  c237  g258 ,Q86  t262 ,S88  a291  t300  c319
		IGHV4-39*02	X05715	g258>c,Q86>H   c319>g
		IGHV4-39*03	X92259	t300>c
		IGHV4-39*04	X92297	a291>g
		IGHV4-39*05	M95116	t56>c,L19>P
		IGHV4-39*06	Z14236	a2>g,Q1>R   c237>a   t262>c,S88>P a291>g t300>c
		IGHV4-39*07	AM940222	c237>a   a291>g t300>c  c319>g

【 0 7 9 5】

10

20

30

40

【表 6 - 2 5】

	IGHV4-55	IGHV4-55*01	M99685	SEQ ID NO: 58 c44 ,P15  c237  a251 ,K84  c255 ,N85  a263 ,Y88  c288  c290 ,A97  g291  t319
		IGHV4-55*02	X92223	c237>a
		IGHV4-55*03	X92263	c237>a   a263>c,Y88>S
		IGHV4-55*04	X92265	c44>t,P15>L c237>a
		IGHV4-55*05	X92266	c44>t,P15>L
		IGHV4-55*06	X92267	c255>g,N85>K   c288>t
		IGHV4-55*07	X92268	a251>g,K84>R   a263>c,Y88>S   g291>a
		IGHV4-55*08	X92234	c237>a   t319>g
		IGHV4-55*09	X92235	a263>c,Y88>S   c290>t,A97>V   t319>a

【 表 6 - 2 6 】

<p>IGHV4-59</p> <p>SEQ ID NO: 59</p> <p>g12   g16 ,E6   c20 ,S7   c25 ,P9   g37   g51 ,E17   a70 ,T24   t76 ,c77 ,S26   a88 ,I30   c135   c136 ,a138 ,P46   a147   t163 ,a164 ,t165 ,Y55   t172 ,a173 ,c174 ,Y58   a196 ,N66   c207   c228   a234 ,I78   a237   c249   g258   c285   t288   g291   c300   g319   a320  </p>	<p>AB019438</p>	<p>IGHV4-59*01</p>	
<p>  a88&gt;g,I30&gt;V </p>	<p>M29812</p>	<p>IGHV4-59*02</p>	
<p>  g258&gt;a </p>	<p>M95114</p>	<p>IGHV4-59*03</p>	
<p>  ,c174&gt;t   a196&gt;t,N66&gt;Y c207&gt;g    a234&gt;g,I78&gt;M    t288&gt;c g291&gt;a c300&gt;t </p>	<p>M95117</p>	<p>IGHV4-59*04</p>	
<p>  c135&gt;g  ,a138&gt;g     t163&gt;c,a164&gt;g, ,Y55&gt;R  ,c174&gt;t   a196&gt;t,N66&gt;Y c207&gt;g    a237&gt;c    t288&gt;c g291&gt;a c300&gt;t </p>	<p>M95118</p>	<p>IGHV4-59*05</p>	
<p>  t76&gt;a ,S26&gt;T    c136&gt;g, a138&gt;t,P46&gt;A a147&gt;c  ,t165&gt;c,     a196&gt;t,N66&gt;Y c207&gt;g c228&gt;t    c249&gt;t    c285&gt;t t288&gt;c </p>	<p>M95119</p>	<p>IGHV4-59*06</p>	
<p>  g51&gt;c,E17&gt;D </p>	<p>X56360</p>	<p>IGHV4-59*07</p>	

10

20

30

40

【表 6 - 2 7】

			X87091	GHV4-59*08	g291>a t288>c
			Z75359	GHV4-59*09	a320>g
			Z14243	GHV4-59*10	g12>a g16>c,E6>Q c20>g,S7>W c25>g,P9>A g37>t a70>g,T24>A ,c77>a,S26>Y c136>g,a138>c,P46>A a147>g t163>c,a164>g, Y55>R t172>a,a173>c, Y58>T a234>g,I78>M t288>c g319>t
	IGHV4-61		M29811	IGHV4-61*01	SEQ ID NO: 60 g4 ,V2  g48  g49 ,E17  g88 ,V30  g97 ,G33  a100 ,S34  a118 ,S40  c136 ,a138 ,P46  g162  t163 ,a164 ,Y55  t172 ,a173 ,Y58  c245 ,T82  g258 ,Q86  t288  g289-g291  g291  g315  g319
			L10097	IGHV4-61*02	g48>a g49>c,E17>Q g88>a,V30>I c136>g,a138 >c,P46>A t163>c,a164>g,Y55>R t172>a,a173>c,Y58>T t288>c g291>a
			X92230	IGHV4-61*03	g258>c,Q86>H
			X92250	IGHV4-61*04	g162>a g289-g291>del(3nt)

【表 6 - 2 8】

5	IGHV4- 61*05	X56356	g4>c,V2>L	g88>a,V30>  g97>a,G33>S   c245>a,T82>K	a118>g,S40>G   t288>c				
						IGHV4- 61*06	Z75347	t288>c	g315>c
						IGHV4- 61*07	Z75348		g319>c
						IGHV4- 61*08	AB019437		a100>g,S34>G
						IGHV4- b*01	Z12367	SEQ ID NO: 61	
						IGHV4- b*02	X56365	g70>a,A24>T	
						IGHV5- 51*01	M99686	SEQ ID NO: 62	
						IGHV5- 51*02	M18806	t116>c,I39>T	c148>t
5	IGHV5- 51*03	X56368	c45>g						
						IGHV5- 51*04	X56367	c45>g	t247>c,S83>P

10

20

30

40

【表 6 - 2 9】

							g139>a,G47>R
							SEQ ID NO: 63
							t21  c148  c225 ,H75  c288 ,A96
							c148>t   c288>del#,A96>del#
							t21>c
							c225>g,H75>Q
							SEQ ID NO: 64
							a27>g
							SEQ ID NO: 65
							t274>a,C92>S
							t274>a,C92>S g278>c,c279>g,S93>T

10

20

30

40

【 0 8 0 0 】

【表 6 - 3 0】

	IGHV7- 81	IGHV7- 81*01	AB019437	SEQ ID NO: 66
--	--------------	-----------------	----------	---------------

10

20

30

40

【 0 8 0 1】

【 表 7 - 1 】

**Table 2: Human IgH D Polymorphic Variants**

列挙した受託番号の下でGenbankに出現する全てのバリエーションは、本明細書において明示的に引用されることが多く、かつ本明細書の特許請求の範囲のいずれかにおいて含む可能性のために、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれている。

IGHD subgro up	IGHD name	Variant name	Genbank Accession number	Sequence
1	IGHD1-1	IGHD1-1*01	X97051	SEQ ID NO: 67
	IGHD1-7	IGHD1-7*01	X13972	SEQ ID NO: 68
	IGHD1-14	IGHD1-14*01	X13972	SEQ ID NO: 69
	IGHD1-20	IGHD1-20*01	X97051	SEQ ID NO: 70
	IGHD1-	IGHD1-	X97051	SEQ ID NO: 71

10

20

30

40

【 0 8 0 2 】

【表 7 - 2】

2	26	26*01	IGHD2-2*01	J00232	SEQ. ID NO: 72	AGGATATTGTAGTAGTACCAGCTGCTATGCC			
	IGHD2-2	IGHD2-2*02	X97051		G>A				
		IGHD2-2*03	M35648		A>T				
		IGHD2-8*01	X13972	SEQ. ID NO: 73	AGGATATTGTACTAAATGGTGTATGCTATACC				
	IGHD2-8	IGHD2-8*02	J00233		AA>GG				
		IGHD2-15*01	J00234	SEQ. ID NO: 74					
	IGHD2-21	IGHD2-21*01	J00235	SEQ. ID NO: 75	AGCATATTGTGGTGGTGAATGCTATCC				
		IGHD2-	X97051		I>C				

【 0 8 0 3 】

10

20

30

40



【表 7 - 4】

4	22	22*01	X13972	SEQ. ID NO: 81
	IGHD4-4	IGHD4-4*01		
	IGHD4-11	D4-11*01		
	IGHD4-17	IGHD4-17*01		
5	IGHD4-23	IGHD4-23*01	X97051	SEQ. ID NO: 84
	IGHD5-5	IGHD5-5*01		
	IGHD5-12	IGHD5-12*01		
	IGHD5-18	IGHD5-18*01		
	IGHD5-24	IGHD5-24*01		
6	IGHD6-6	IGHD6-6*01	X13972	SEQ. ID NO: 89

【 0 8 0 5 】

10

20

30

【表 7 - 5】

IGHD6-13	IGHD6-13*01	X13972	SEQ ID NO: 90
IGHD6-19	IGHD6-19*01	X97051	SEQ ID NO: 91
IGHD6-25	IGHD6-25*01	X97051	SEQ ID NO: 92
IGHD7-27	IGHD7-27*01	J00256	SEQ ID NO: 93
7			

【 0 8 0 6 】

\*01バリエーション中で下線を付したヌクレオチドは、他のバリエーションにおいて異なる位置である。例えばIGHD3-16\*02についてのGC>CGは、\*02バリエーションにおけるCGの代わりに\*01バリエーションにおいてGCであることを示す。全てのその他の位置は、\*01とその他のバリエーションの間で同一である。同様の表記を以下の他の表において用いて、遺伝子セグメントのバリエーション間のバリエーションの変化を示す。

10

20

30

40

**Table 3: Human IgH J Polymorphic Variants**

列挙した受託番号の下でGenbankに出現する全てのバリエーション配列は、本明細書において明示的に引用されるがごとく、かつ本明細書の特許請求の範囲のいずれかにおいて含む可能性のために、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれている。

IGHV name	Variant name	Genbank Accession number	Sequence
IGHJ1	J1*01	J00256	SEQ ID NO: 94
IGHJ2	J2*01	J00256	SEQ ID NO: 95
IGHJ3	J3*01	J00256	SEQ ID NO: 96 T GAT GCT TTT GAT <u>G</u> TCTGG GGC CAA GGG ACA ATG GTC ACC GTC TCT TCA G
	J3*02	X86355	<u>G</u> >A
IGHJ4	J4*01	J00256	SEQ ID NO: 97 <u>AC</u> TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAA <u>GGA</u> ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G

【表 8 - 2】

	J4*02	X86355	AA>AG
	J4*03	M25625	AC>GC GA>GG
IGHJ5	J5*01	J00256	SEQ. ID NO: 98 AC AAC TGG TTC GAC <u>I</u> CC TGG GGC CAA <u>G</u> GA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA G
	J5*02	X86355	<u>I</u> >C A>G
IGHJ6	J6*01	J00256	SEQ. ID NO: 99 AT TAC TAC TAC TAC <u>G</u> GT ATG GAC GTC TGG <u>G</u> GG CAA <u>G</u> GG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA G
	J6*02	X86355	GG>GC
	J6*03	X86356	<u>G</u> GT>TAC GG>GC

【 0 8 0 8 】

10

20

30

【表 8 - 3】

	CA>AA	GG>GC CA>AA	AJ8794887	J6*04
--	-------	----------------	-----------	-------

10

20

30

【 0 8 0 9 】

**Table 4: Human Ig V $\kappa$  Polymorphic Variants**

列挙した受託番号の下でGenbankに出現する全てのバリエーション配列は、本明細書において明示的に引用されるがごとく、かつ本明細書の特許請求の範囲のいずれかにおいて含む可能性のために、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれている。

IGKV subgroup	IGKV name	Variant name	Accession number	Sequence
1	IGKV1-5	IGKV1-5*01	Z00001	SEQ ID NO: 100 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCT TCC ACC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCC AGT CAG AGT ATT AGT AGC TGG ... .. TTG GCC TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG

【表 9 - 2】

				CTC CTG ATC TAT <u>GAT</u> GCC TCC ... .. AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA ... TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA ... ... TCT GGG ACA GAA TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAT GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAT TCT CC
	IGKV1-5*02	M23851		<u>AC</u> >AT
	IGKV1-5*03	X72813		<u>GAT</u> >AAG <u>GCC</u> >GCG <u>ICC</u> >TCT <u>TTG</u> >TTA
IGKV1-6	IGKV1-6*01	M64858		SEQ ID NO: 101
IGKV1-8	IGKV1-8*01	Z00014		SEQ ID NO: 102
IGKV1D-8	IGKV1D-8*01	Z00008		SEQ ID NO: 103
IGKV1-9	IGKV1-9*01	Z00013		SEQ ID NO: 104
IGKV1-12	IGKV1-12	V01577		SEQ ID NO: 105

10

20

30

40

【 表 9 - 3 】

			12*01		GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCT <u>ICC</u> GTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG ... .. TTA GCC TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG CTC CTG ATC TAT GCT GCA TCC ... .. AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA ... TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA ... .. TCT GGG ACA GAT TTC ACT CTC <u>ACC</u> ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAC TAT TGT CAA CAG GCT AAC AGT TTC CCT <u>CC</u>
	IGKV1D-12	IGKV1D-12*01	X17263		<u>ICC</u> >TCT <u>ACC</u> >ACT
	IGKV1-12/IGKV1D-12 (1)	IGKV1-12*02/1D-12*02	V01576		<u>CC</u> >TC
	IGKV1-13	IGKV1-13*01	Z00010		SEQ ID NO: 106 GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT ... .. TTA GCC <u>TGA</u> TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC TCC ... .. AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA ... TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA ... .. TCT GGG ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGT CAA CAG TTT AAT <u>AAI</u> TAC CCT CA

【 0 8 1 2 】

10

20

30

40



【 表 9 - 5 】

				TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CC
	IGKV1D-16*02	V00558		<u>AGT</u> >AGG
IGKV1-17	IGKV1-17*01	X72808		SEQ ID NO: 109 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGA AAT GAT ... .. TTA GGC TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG CGC CTG ATC TAT GCT GCA TCC ... .. AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA ... TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA ... .. TCT GGG ACA GAA TTC ACT CTC ACA ATC AGC <u>AGC</u> CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGT CTA CAG CAT AAT AGT TAC CCT CC
	IGKV1-17*02	D88255		<u>AGC</u> > AAC
IGKV1D-17	IGKV1D-17*01	X63392		SEQ ID NO: 110 <u>AAC</u> ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCT GCC ATG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGG CAG GGC ATT AGC AAT TAT ... .. TTA GCC TGG TTT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GTC CCT AAG <u>CAC</u> CTG ATC TAT GCT GCA TCC ... .. AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA ... TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA ... .. TCT GGG ACA GAA TTC ACT CTC ACA ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGT CTA CAG CAT AAT AGT TAC CCT CC
	IGKV1D-	FM164407		<u>AAC</u> >GAC

10

20

30

40

【 0 8 1 4 】

【表 9 - 6】

				<u>CAC</u> >CGC
IGKV1-27	17*02	X63398	IGKV1-27*01	SEQ ID NO: 111
IGKV1-33	IGKV1-33*01	M64856	IGKV1-33*01	SEQ ID NO: 112
IGKV1D-33	IGKV1D-33*01	M64855	IGKV1D-33*01	SEQ ID NO: 113
IGKV1-37	IGKV1-37*01	X59316	IGKV1-37*01	SEQ ID NO: 114
IGKV1D-37	IGKV1D-37*01	X71893	IGKV1D-37*01	SEQ ID NO: 115
IGKV1-39	IGKV1-39*01	X59315	IGKV1-39*01	SEQ ID NO: 116 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC <u>TCC</u> CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG AGC ATT AGC AGC TAT ... .. ... TTA AAT TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG CTC CTG ATC TAT GCT GCA TCC ... .. ... AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA ... TCA AGG TTC AGT GGC AGT GGA ... .. TCT GGG ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGT CTG CAA CCT GAA GAT TTT GCA ACT <u>TAC</u> TAC TGT <u>CAA</u> CAG <u>AGI</u> TAC AGT <u>ACC</u> CCT CC
	IGKV1-39*02	X59318	IGKV1-39*02	<u>ICC</u> >TTC <u>TAC</u> >TAT

10

20

30

40

【表 9 - 7】

					CAA CAG AGT> CAG TGT GGT ACC>ACA
	IGKV1D-39	IGKV1D-39*01	X59312	SEQ ID NO: 117	
	IGKV1D-42	IGKV1D-42*01	X72816	SEQ ID NO: 118	
	IGKV1D-43	IGKV1D-43*01	X72817	SEQ ID NO: 119	
2	IGKV2-24	IGKV2-24*01	X12684	SEQ ID NO: 120	
	IGKV2D-24	IGKV2D-24*01	X63401	SEQ ID NO: 121	
	IGKV2-28	IGKV2-28*01	X63397	SEQ ID NO: 122	
	IGKV2D-28	IGKV2D-28*01	X12691	SEQ ID NO: 123	
	IGKV2-29	IGKV2-29*01	X63396	SEQ ID NO: 124	GAT ATT GTG ATG ACC CAG ACT CCA CTC TCT CTG TCC GTC ACC CCT GGA CAG CCG GCC TCC ATC TCC TGC AAG TCT AGT CAG AGC CTC CTG CAT AGT GAT GGA AAG ACC TAT ... TTG TAT TGG TAC CTG CAG AAG CCA GGC CAG

【 0 8 1 6 】

10

20

30

40

【 表 9 - 8 】

				TCT CCA CAG CTC CTG ATC TAT GAA GTT TCC ... .. AGC CGG TTC TCT GGA GTG CCA ... GAT AGG TTC AGT GGC AGC GGG ... .. TCA GGG ACA GAT TTC ACA CTG AAA ATC AGC CGG GTG GAG GCT GAG GAT GTT GGG GTT TAT TAC TGA ATG CAA GGT ATA CAC CTT CCT CC
	IGKV2-29*02	U41645		CTG> CTA TGA> TGC
	IGKV2-29*03	AJ783437		TGA> TGC
IGKV2D-29	IGKV2D-29*01	M31952		SEQ ID NO: 125 GAT ATT GTG ATG ACC CAG ACT CCA CTC TCT CTG TCC GTC ACC CCT GGA CAG CCG GCC TCC ATC TCC TGC AAG TCT AGT CAG AGC CTC CTG CAT AGT GAT GGA AAG ACC TAT ... TTG TAT TGG TAC CTG CAG AAG CCA GGC CAG CCT CCA CAG CTC CTG ATC TAT GAA GTT TCC ... .. AAC CGG TTC TCT GGA GTG CCA ... GAT AGG TTC AGT GGC AGC GGG ... .. TCA GGG ACA GAT TTC ACA CTG AAA ATC AGC CGG GTG GAG GCT GAG GAT GTT GGG GTT TAT TAC TGC ATG CAA AGT ATA CAG CTT CCT CC
	IGKV2D-29*02	U41644		CCT>TCT
IGKV2-30	IGKV2-30*01	X63403		SEQ ID NO: 126 GAT GTT GTG ATG ACT CAG TCT CCA CTC TCC CTG CCC GTC ACC CTT GGA CAG CCG GCC TCC ATC TCC TGC AGG TCT AGT CAA AGC CTC GTA TAC AGT GAT GGA AAC ACC TAC ... TTG AAT TGG TTT CAG CAG AGG CCA GGC CAA

10

20

30

40

【 0 8 1 7 】

【 表 9 - 9 】

				<p>TCTCCA AGG CGC CTA ATT TAT AAG GTT TCT ... .. AAC CGG  GAC TCT GGG GTC CCA ... GAC AGA TTC AGC GGC AGT GGG ... .. TCA GGC  ACT GAT TTC ACA CTG AAA ATC AGC AGG GTG GAG GCT GAG GAT GTT GGG  GTT TAT TAC TGC ATG CAA GGT ACA CAC TGG CCT CC</p> <p><u>TAC</u>&gt;CAC</p>
	IGKV2-30	IGKV2-30*02	FM164408	SEQ ID NO: 127
	IGKV2-40	IGKV2-40*01	X63402	SEQ ID NO: 128
	IGKV2D-30	IGKV2D-30*01	X59314	<p>GAT ATT GTG ATG ACC CAG ACT CCA CTC TCC CTG CCC GTC ACC CCT GGA  GAG CCG GCC TCC ATC TCC TGC AGG TCT AGT CAG AGC CTC TTG GAT AGT  GAT GAT GGA AAC ACC TAT TTG <u>GAC TGG</u> TAC CTG CAG AAG CCA GGG CAG  TCT CCA CAG CTC CTG ATC TAT ACG CTT TCC ... .. TAT CCG GCC  TCT GGA GTC CCA ... GAC AGG TTC AGT <u>GGC</u> AGT GGG ... .. TCA GGC ACT  GAT TTC ACA CTG AAA ATC AGC AGG GTG GAG GCT GAG GAT GTT GGA GTT  TAT TAC TGC ATG CAA CGT ATA GAG TTT CCT TC</p> <p><u>GAC TGG</u>&gt;GAT TGT  <u>GGC</u>&gt;GAC</p>
	IGKV2D-40	IGKV2D-40*01	X59317	SEQ ID NO: 129

10

20

30

40

【 0 8 1 8 】

【 表 9 - 1 0 】

3	IGKV3-7	IGKV3-7*01	X02725	<p>SEQ ID NO: 130</p> <p>GAA ATT GTA ATG ACA CAG TCT CCA CCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG  GAA AGA GTC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC  TAC ..... TTA ACC TGG TAT CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCG CCC  AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC ..... ACC AGG GCC ACT  AGC ATC CCA ... GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG ..... TCT GGG ACA GAC  TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT  TAC TGT CAG CAG GAT CAT AAC TTA CCT CC</p>
		IGKV3-7*02	X72812	<p>ACC&gt;TCC</p> <p>TAT&gt;TAC</p> <p>GGC&gt;GGG</p> <p>GCG&gt;GCT</p> <p>AGC&gt;GGC</p> <p>ACA&gt;AGA</p> <p>CAI&gt;TAT</p>
		IGKV3-7*03	K02769	<p>SEQ ID NO: 131</p> <p>GAA ATT GTA ATG ACA CAG TCT CCA CCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG  GAA AGA GTC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC  TAC ..... TTA ACC TGG TAT CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCG CCC  AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC ..... ACC AGG GCC ACT  AGC ATC CCA ... GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG ..... TCT GGG ACA GAC  TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT</p>

【 0 8 1 9 】

10

20

30

40

【表 9 - 1 1】

				TAC TGT CAG CAG GAT CAT AAC TTA CCT CC
		IGKV3-7*04	FM164409	CAT>TAT
IGKV3D-7		IGKV3D-7*01	X72820	SEQ ID NO: 132
IGKV3-11		IGKV3-11*01	X01668	SEQ ID NO: 133 GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC ..... TTA GCC TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA TCC ..... AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA ... GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG ... TCT GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CCT CC
		IGKV3-11*02	K02768	ACA>AGA
IGKV3D-11		IGKV3D-11*01	X17264	SEQ ID NO: 134
IGKV3-15		IGKV3-15*01	M23090	SEQ ID NO: 135
IGKV3D-15		IGKV3D-15	X72815	SEQ ID NO: 136

10

20

30

40

【 表 9 - 1 2 】

<p>15*01</p> <p>GAA ATA GTG ATG <u>ACG</u> CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT GTG TCT CCA GGG  GAA AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AAC  ... .. TTA GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG  CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC ... .. ACC AGG GCC ACT GGC  ATC CCA ... GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG ... .. TCT GGG ACA GAG TTC  ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG TCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT TAC  TGT CAG CAG TAT AAT AAC <u>TGG</u> CCT CC</p>		
<p><u>ACG</u>&gt;ATG <u>TGG</u>&gt;TGA</p>	M23091	
<p>IGKV3-20</p> <p>IGKV3-20*01</p> <p>SEQ ID NO: 137</p> <p>GAA ATT GTG TTG <u>ACG</u> CAG TCT CCA <u>GGC</u> ACC <u>CTG</u> <u>ICT</u> <u>ITG</u> <u>ICT</u> CCA GGG  GAA AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC  TAC ... .. TTA GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC  AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC ... .. AGC AGG GCC ACT  GGC ATC CCA ... <u>GAC</u> AGG TTC AGT GGC AGT GGG ... .. TCT GGG ACA GAC  TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT  TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT CC</p>	X12686	
<p><u>ACC</u>&gt;CCC <u>CTG</u>&gt;TGT <u>ICT</u>&gt;CTT <u>ITG</u>&gt;TGT <u>ICT</u>&gt;CTC</p>	X56593	<p>IGKV3-20*01, Tou-kv325</p>

10

20

30

40

【 0 8 2 1 】



**Table 5: Human Ig Vλ Polymorphic Variants**

列挙した受託番号の下でGenbankに出現する全てのバリエーションは、本明細書において明示的に引用されることが多く、かつ本明細書の特許請求の範囲のいずれかにおいて含む可能性のために、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれている。

IGLV subgroup	IGLV Gene name	IGLV variant name	Accession number	Sequences & Description of mutations
1	IGLV1-36	V1-36*01	Z73653	SEQ ID NO: 144
		V1-40*01	M94116	SEQ ID NO: 145
	IGLV1-40	V1-40*02	X53936	g9>c c10>g,L4>V
		V1-40*03	Z22192	g9>c c10>g,L4>V a253>g,T85>A
		V1-41*01	M94118	SEQ ID NO: 146
	IGLV1-41	V1-41*02	D87010	g295>t,E99>* c332>t,P111>L

10

20

30

40

【表 1 0 - 2】

IGLV1- 44	V1-44*01	Z73654	SEQ ID NO: 147
	V1-47*01	Z73663	SEQ ID NO: 148
IGLV1- 47	V1-47*02	D87016	g168>t,R56>S
	V1-50*01	M94112	SEQ ID NO: 149
IGLV1- 50	V1-51*01	Z73661	SEQ ID NO: 150
	V1-51*02	M30446	t162>c c168>a,D56>E
IGLV1- 51	V2-8*01	X97462	SEQ ID NO: 151
	V2-8*02	L27695	g37>a,G13>R
2			

10

20

30

40

【 0 8 2 4】

【表 1 0 - 3】

	V2-8*03	Y12418	c230>t,577>F
IGLV2-11	V2-11*01	Z73657	SEQ ID NO: 152
	V2-11*02	Z22198	t96>g
	V2-11*03	Y12415	g132>a
	V2-14*01	Z73664	SEQ ID NO: 153
IGLV2-14	V2-14*02	L27822	c87>t t93>g g94>a,G32>S t103>c,a104>t,Y35>L   t170>g,V57>G t198>g,N66>K
	V2-14*03	Y12412	g132>a g168>t,E56>D
	V2-14*04	Y12413	g168>t,E56>D
IGLV2-	V2-18*01	Z73642	SEQ ID NO: 154

10

20

30

40

【 0 8 2 5 】

【表 10 - 4】

18	V2-18*02	L27697	t317>c,L106>S	
	V2-18*03	L27694	t272>c,I91>T t317>c,L106>S	
	V2-18*04	L27692	t227>c,F76>S t249>c   t317>c,L106>S	
	V2-23*01	X14616	SEQ. ID NO: 155	
IGLV2-23	V2-23*02	Z73665	g170>t,G57>V a339>c,L113>F	
	V2-23*03	D86994	a339>c,L113>F	
	V2-33*01	Z73643	SEQ. ID NO: 156	
IGLV2-33	V2-33*02	L27823	a3>g	

10

20

30

40

【表 10 - 5】

		V2-33*03	L27691	t96>c a256>g,M86>V	
3	IGLV3-1	V3-1*01	X57826	SEQ ID NO: 157	
		IGLV3-9	V3-9*01	X97473	a52 ,T18  a82 ,l28  a88 ,g89 ,s30  a95 ,N32  g173 ,S58
			V3-9*02	X74288	a52>g,T18>A a82>c,l28>L a88>t,g89>a,S30>Y a95>g ,N32>S  g173>a,S58>N
	IGLV3-10	V3-9*03	X51754	a52>g,T18>A a82>c,l28>L a88>t,g89>a,S30>Y a95>del#,N32>del#  g173>a,S58>N	
		V3-10*01	X97464	SEQ ID NO: 158	
		V3-10*02	L29166	g166>a,E56>K c207>a t270>c c299>a,A100>D a319>g,T107>A a325> t,g326>a,S109>Y	
	IGLV3-12	V3-12*01	Z73658	SEQ ID NO: 159	
		V3-12*02	D86998	a259>g,T87>A	

【 0 8 2 7 】

10

20

30

40

【表 10 - 6】

IGLV3-16	V3-16*01	X97471	SEQ ID NO: 160		
IGLV3-19	V3-19*01	X56178	SEQ ID NO: 161		
IGLV3-21	V3-21*01	X71966	SEQ ID NO: 162		
	V3-21*02	D87007	a27>g a49>c,K17>Q a160>g,I54>V t166>g,Y56>D c324>t		
	V3-21*03	M94115	a27>g   a160>g,I54>V t166>g,Y56>D c324>t		
IGLV3-22	V3-22*01	Z73666	SEQ ID NO: 163		
	V3-22*02	X71967	c53>a,T18>K g88>a,E30>K g140>del#,G47>del# c148>t,c149>g,t150>a,P50>* 150^151>ins^tatac#,50^51>ins^Y# g322>a,D108>N c330>t		
IGLV3-25	V3-25*01	X97474	SEQ ID NO: 164		

10

20

30

40

【表 1 0 - 7】

		V3-25*02	D86994	t14>c,g15>a,M5>T
			L29165	t14>c,g15>a,M5>T t294>c
	IGLV3-27	V3-27*01	D86994	SEQ. ID NO: 165
			Z73645	SEQ. ID NO: 166
	IGLV3-32	V3-32*01	X57828	SEQ. ID NO: 167
			Z73667	SEQ. ID NO: 168
	IGLV4-60	V4-60*01	D87000	a288>t,L96>F
			AF073885	t287>c,a288>t,L96>S
	IGLV4-	V4-69*01	Z73648	SEQ. ID NO: 169
4				

10

20

30

40

【表 10 - 8】

69	V4-69*02	U03868	c198>t	
IGLV5-37	V5-37*01	Z73672	SEQ.ID NO: 170	5
	IGLV5-39	Z73668	t81 ,g135>t	
		AF216776	t81>c,g135>t	
IGLV5-45	V5-45*01	Z73670	SEQ.ID NO: 171	
	V5-45*02	Z73671	g22>t,A8>S g75>a	
		D86999	g22>t,A8>S	
IGLV5-48	V5-48*01	Z73649	SEQ.ID NO: 172	

10

20

30

40

【 0 8 3 0 】

【表 1 0 - 9】

	IGLV5-52	V5-52*01	Z73669	SEQ. ID NO: 173
6	IGLV6-57	V6-57*01	Z73673	SEQ. ID NO: 174
7	IGLV7-43	V7-43*01	X14614	SEQ. ID NO: 175
	IGLV7-46	V7-46*01	Z73674	SEQ. ID NO: 176
8	IGLV8-61	V7-46*02	D86999	c275>t,S92>L
		V7-46*03	Z22210	c271>del# L91>del#
		V8-61*01	Z73650	SEQ. ID NO: 177
		V8-61*02	U03637	c223>t,R75>C
		V8-61*03	AF266511	g210>c

10

20

30

40

【表 10 - 10】

9	IGLV9-49	V9-49*01	Z73675	SEQ. ID NO: 178
		V9-49*02	Z73675	g291>a
		V9-49*03	U03869	g153>a
10	IGLV10-54	V10-54*01	Z73676	SEQ. ID NO: 179
		V10-54*02	D86996	a86>t,N29>    a228>c,L76>F g320>t,W107>L
		V10-54*03	S70116	g33>c   t125>c,g126>t,L42>P c127>g,Q43>E
11	IGLV11-55	V11-55*01	D86996	SEQ. ID NO: 180

10

20

30

40

【表 1 0 - 1 1】


10

20

30

40

【 0 8 3 3】

Table 6: Human IgH Jk Polymorphic Variants

列挙した受託番号の下でGenbankに出現する全てのバリエーション配列は、本明細書において明示的に引用されるがごとく、かつ本明細書の特許請求の範囲のいずれかにおいて含む可能性のために、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれている。

IGKJ gene name	Variant name	Accession number	Sequence
IGKJ1	IGKJ1*01	J00242	SEQ ID NO: 181
	IGKJ2*01	J00242	SEQ ID NO: 182
IGKJ2	IGKJ2*02	Z70260 #c	TG TAC ACT TTT GGC CAG GGG ACC AAG CTG GAG ATC AAA C <u>TAC</u> >TGC
	IGKJ2*03	U95246 #c	<u>ACT</u> >AGT

【表 1 1 - 2】

		IGKJ2*04	L40735 #c		TAC>TGC ACT>AGT
IGKJ3		IGKJ3*01	J00242		SEQ ID NO: 183
IGKJ4		IGKJ4*01	J00242		SEQ ID NO: 184
		IGKJ4*02	AF103571 #c		G CTCACTTTCGGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA C ACT>ACG
IGKJ5		IGKJ5*01	J00242		SEQ ID NO: 185

10

20

30

40

【 表 1 2 - 1 】

**Table 7: Human IGH Jλ Polymorphic Variants**

列挙した受託番号の下でGenbankに出現する全てのバリエーション配列は、本明細書において明示的に引用されるがごとく、かつ本明細書の特許請求の範囲のいずれかにおいて含む可能性のために、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれている。

IGH gene name	Variant name	Accession number	Sequence
IGLJ1	J1*01	X04457	SEQ ID NO: 186
	J2*01	M15641	SEQ ID NO: 187
IGLJ3	J3*01	M15642	SEQ ID NO: 188 T GTG <u>GTA</u> TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA G
	J3*02	D87023(1)	<u>GIG</u> > TGG <u>GTA</u> > GTG
IGLJ4	J4*01	X51755	SEQ ID NO: 189
IGLJ5	J5*01	X51755	SEQ ID NO: 190 C TGG GTG TTT GGT GAG GGG <u>ACC</u> GAG CTG ACC GTC CTA G
	J5*02	D87017	<u>ACC</u> >ACG

【 0 8 3 9 】

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

IGLJ6	J6*01	M18338	SEQ ID NO: 191
IGLJ7	J7*01	X51755	SEQ ID NO: 192 T GCT GTG TTC GGA GGA GGC ACC CAG CTG ACC <u>GTC</u> CTC G
	J7*02	D87017	<u>GTC</u> >GCC

10

20

30

40

## 【表 1 3】

**TABLE 8: 1000 GENOMES プロジェクトヒト集団**

以下は、1000 Genomes プロジェクトが配列決定する試料の人種集団起源のまとめである。

## 集団

## ヨーロッパ系祖先

北および西ヨーロッパ系祖先(CEU)を有するユタ住民(CEPH)  
 イタリアのトスカナ人(TSI)  
 イングランドおよびスコットランドからの英国人(GBR)  
 フィンランドからのフィンランド人(FIN)  
 スペインのイベリア人集団(IBS)

10

## 東アジア系祖先

中国、北京の漢民族中国人(CHB)  
 日本、東京の日本人(JPT)  
 南部漢民族中国人(CHS)  
 シーサンパンナの中国系ダイ(CDX)  
 ベトナム、ホーチミンシティのキン(KHV)  
 コロラド、デンバーの中国人(CHD)(パイロット 3 のみ)

20

## 西アフリカ系祖先

ナイジェリア、イバダンのヨルバ族(YRI)  
 ケニヤ、ウェブエのルイヤ(LWK)  
 ガンビア、西州のガンビア人(GWD)  
 マラウイ、ブランティアのマラウイ人(MAB)  
 K00004-1 WO

## 集団

西アフリカ系集団(TBD)  
 アメリカ系  
 南西 US のアフリカ系祖先(ASW)  
 MS、ジャクソンのアフリカ系アメリカ人(AJM)  
 バルバドスのアフリカ系カリブ人(ACB)  
 CA、ロサンジェルスの子メキシコ系祖先(MXL)  
 プエルトリコのプエルトリコ人(PUR)  
 コロンビア、メデリンのコロンビア人(CLM)  
 ペルー、リマのペルー人(PEL)

30

## 南アジア系祖先

インド、アッサム州のアーホム族  
 インド、カルカッタのカーヤドゥサ  
 インド、ハイデラバードのレディ  
 インド、ボンベイのマラータ族  
 パキスタン、ラホールのパンジャブ族

40

## 【 0 8 3 8 】

【 0 8 3 9 】

Table 9: 感染性疾患病原体に対するヒト抗体応答における免疫グロブリン遺伝子使用

<p>カッツパV 遺伝子</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Vκ II 生殖系列遺伝子 A2+Jκ3</li> <li>・ Vκ II ファミリー遺伝子+Jκ4</li> <li>・ A27(Humkv825)生殖系列遺伝子と 94% 同一</li> <li>・ VκI 遺伝子ファミリーメンバー; κI-15A(KL012)</li> </ul> <p>ラムダV 遺伝子</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 互いに 96~98% 同一である 4 つの Vλ VII ファミリーメンバー</li> <li>・ VλII ファミリーメンバー-(Vλ2.1 遺伝子と 82, 89 および 91% 相同)+生殖系列 9.1 と密接に相同な VHI 2 セグメント</li> <li>・ VλVII 4A</li> <li>・ JA を有するものは全て生殖系列 JM2 および JA3 と相同</li> </ul> <p>VH 遺伝子</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ VH VH 生殖系列遺伝子セグメント DP77(V3-12)と 96% 同一</li> </ul>	<p>ヘモフィラス・インフルエンザ b 型多糖 (Hib PS)</p>	<p>ヘモフィラス・インフルエンザ</p>	<p>1. Longberg, Nat Biotech 2005; [ヒト PBMC]</p> <p>2. Adderson ら, J Clin Invest 1992; [ヒト PBL]</p> <p>3. Chung ら, J Immunol 1993</p> <p>4. Nadel ら, J Immunol 1998</p> <p>5. Feeney ら, J Clin Invest 1996</p> <p>6. Lucas ら, Infect Immun 1994; [ヒト PBL]</p> <p>7. Adderson ら, J Clin Invest 1993; [ヒト PBL]</p> <p>8. Granoff ら, J Clin Invest 1993; [ヒト PBL]</p> <p>9. Azmi ら, Infect Immun 1994; [ヒト扁桃腺細胞]</p>
--	--------------------------------------	-----------------------	--

10

20

30

40

【 1 4 - 1 】

【表 14 - 2】

<ul style="list-style-type: none"> <li>• LSG6.1, LSG12.1, V<sub>H</sub>III VH26, V<sub>H</sub>III 9.1</li> <li><u>VH および VL の組み合わせ</u></li> <li>• V<sub>H</sub>III 9.1+V<sub>A</sub>VII 4A</li> <li>• V<sub>H</sub>III 9.1+V<sub>A</sub>II 2.1</li> <li>• V<sub>H</sub>III 9.1+V<sub>A</sub>II A2</li> <li>• V<sub>H</sub>III VH26+V<sub>A</sub>II 2.1</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• V<sub>H</sub>III 9.1; V<sub>H</sub>III H11; V<sub>H</sub>III VH26</li> <li>• κI 15A</li> <li>• VA2.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 大腸菌 K1 の多糖莢膜</li> <li>• 髄膜炎菌 B 多糖; ポリ [α(2→8)-N-アセチルノイラミン酸</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 大腸菌 K1</li> <li>• 髄膜炎菌 B 群</li> </ul>	9. Azmi ら、Infect Immun 1994
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VHIII または VHIV ファミリーメンバー</li> <li>• VAI または VA3 メンバー</li> <li>• VH26+Dk1+JH6(IGLV1S2 を有する)+JA2</li> <li>• VH4.18</li> <li>• VH2-1(VH3)+D 領域 Dxp'1+JH5(VA3 cML70 を有する)+JA3</li> <li>• VH1GRR+JH3+Dn4r または D2r(IGLV1S2 を有する)+JA2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV 120kD 糖タンパク質</li> <li>• VZV の 116、105、64kD 糖タンパク質</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ヘルペスファミリーウイルス</li> <li>• 単純ヘルペスウイルス (HSV); HSV-1; HSV-2</li> <li>• 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)</li> </ul>	10. Huang ら、J Clin Invest 1992; [ヒト扁桃腺]

【 表 1 4 - 3 】

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ VZV Ab について:la1h2(Vλ)を有する ha3h2(VH3);または la1v1(Vλ1)を有する ha1c1(VH1)</li> <li>・ VZV Ab について:la3h3(Vλ3)を有する ha4h3(VH4)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ サイトメガロウイルス(CMV)</li> </ul>	<p>10. Huang ら、J Clin Invest 1992;</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hv1051 (VH)</li> <li>・ Kv325 (Vκ)</li> <li>・ 71-2 (VH)</li> <li>・ Hv1f10 (VH)</li> <li>・ VH4.11</li> <li>・ 71-4 (VH)</li> <li>・ VH251</li> <li>・ VH1-69</li> <li>・ VH1-69</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ HIV</li> </ul>	<p>10. Huang ら、J Clin Invest 1992;</p> <p>11. Wang および Palese、 Science 2011</p>
	<p>赤血球凝集素(HA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ インフルエンザウイルス、例えばグループ 1 および/またははグループ 2 インフルエンザ A ウイルス、例えば H1N1、H2N2 もしくは H3N2 または H7N2 もしくは H7N7 インフルエンザウイルス</li> </ul>	<p>12. Ekiert ら、 Science 2009</p> <p>13. Throsby ら、 PLoS One 2008</p> <p>14. Sui ら、 Nat Struct Mol Biol 2009</p> <p>15. Ekiert ら、 Science 2011</p>

【 0 8 4 1 】

10

20

30

40

【表 15 - 1】

HUMAN POPULATION												
NA19835	NA12814; NA12763 and 1 other(s)	HG00683; HG00590	HG01359	HG00189	HG00261; HG00136	NA18987	NA19448; NA19331	HG00740	NA20799			0.017
	NA18617; NA18636 and 2 other(s)											
	NA11994	HG00595; HG00584		HG00267; HG00276	HG00137		NA19456; NA19332		NA20542	NA18934; NA19147 and 1 other(s)		0.011
			HG01494	HG00351	HG00234	NA19005		NA19719				0.005
NA19921	NA12815	HG00650		HG00177						NA18517		0.005
	NA12829; NA12890 and 1 other(s)			HG00358					NA20503	NA19093		0.005

10

20

30

40







【表 16 - 2】

	A *	A A	* A	G F	T C	T T	C C	A A	A A	C C	C C	T T
	A *	A A	* A	G F	F	F	C C	A A	A A	C C	C C	T T
	* A	A *	A A	G A	T T	T T	C C	A A	A A	C C	C C	T T
	A *	A A	A A	G F	T F	T F	C C	A A	A G	C C	C C	T T
	A A	A *	A A	A G	T T	T T	C C	A A	A A	C C	C C	T T
	A *	A A	* A	G F	F	F	C C	A A	A A	C C	C C	T T
	A A	A *	A A	* G	F	F	C C	* A	G A	C C	C C	T T
	A *	A A	* A	G F	F	F	C C	A A	A A	C C	C C	T G
	A A	A *	A A	* G	F	F	C C	* A	G A	G C	C C	T T
	A C	A A	A A	G G	T T	T T	C C	A A	A A	C G	C T	T T
	A A	A *	A A	* G	C T	T T	C C	A A	A A	C C	C C	T T
	A *	A A	* A	G F	T F	T F	C C	A A	A A	C F	T C	T T
	A A	A *	A A	* G	T F	T F	C C	* A	A *	C C	F F	T T

10

20

30

【 0 8 4 6 】

【表 16 - 3】

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

10

【 0 8 4 7 】

20

【表 17 - 1】

Table 11A: Human IgH JH6 Variant Occurrences

HUMAN POPULATION												H9	11		
NA20289; NA20294 and 19 other(s)	NA12546; NA12046 and 41 other(s)	NA18532; NA18562 and 58 other(s)	HG00628; HG00690 and 57 other(s)	HG01456; HG01275 and 33 other(s)	HG00278; HG00313 and 57 other(s)	HG00259; HG00129 and 53 other(s)	HG01619; HG01626 and 7 other(s)	NA19083; NA18986 and 48 other(s)	NA19395; NA19321 and 20 other(s)	NA19777; NA19795 and 48 other(s)	HG00640; HG01167 and 22 other(s)	NA20798; NA20513 and 58 other(s)	NA19177; NA18909 and 8 other(s)	0.509	
NA20127; NA20414 and 11 other(s)	NA12348; NA10851 and 17 other(s)	NA18558; NA18579 and 9 other(s)	HG00464; HG00683 and 16 other(s)	HG01495; HG01550 and 7 other(s)	HG00358; HG00362 and 12 other(s)	HG00135; HG00245 and 6 other(s)	HG01620; HG01625 and 1 other(s)	NA18942; NA19004 and 11 other(s)	NA19038; NA19451 and 17 other(s)	NA19725; NA19773 and 6 other(s)	HG01108; HG01072 and 12 other(s)	NA20787; NA20754 and 14 other(s)	NA19116; NA18517 and 22 other(s)	0.173	
NA20314; NA20317 and 11 other(s)	NA06989; NA12044 and 10 other(s)	NA18608; NA18624 and 16 other(s)	HG00436; HG00404 and 13 other(s)	HG01357; HG01461 and 10 other(s)	HG00188; HG00282 and 10 other(s)	HG00116; HG00102 and 16 other(s)	HG01518	NA18974; NA18978 and 17 other(s)	NA19372; NA19474 and 16 other(s)	NA19758; NA19749 and 4 other(s)	HG01191; HG01048 and 7 other(s)	NA20522; NA20815 and 14 other(s)	NA18520; NA19209 and 16 other(s)	0.171	
	NA12827		HG00584		HG00336				NA19471; NA19401				NA18868	0.003	
													NA19121; NA19175	0.002	
	NA07346								NA19376					0.002	
													NA18934; NA18856	0.002	
														0.001	

10

20

30

40











【表 2 1】

Table 12A: Human IgH JH2 Variant Occurrences

HUMAN POPULATION												
											AV ZH EPT	
	NA12812				NA19351						NA18502; NA19172	0.004
				NA19443								0.002
			HG01345							NA20758		0.002
											NA19248	0.002
			HG00584		NA19324							0.001
												0.001
											NA19185	0.001
NA19922												0.001

10

20

30

40

【表 2 2 - 1】

Table 12B: Non-Synonymous Human IgH JH2 Variants

	EPYFTINAQAV	EPYFTINAQAV	EPYFTINAQAV
WX NDDDC <sub>1</sub> LA (R) <sub>2</sub> 455-093	0000TIS <sub>1</sub> E	0000TIS <sub>1</sub> E	0000TIS <sub>1</sub> E
Y GN DOC <sub>1</sub> S <sub>1</sub> UO WY NQNS	NQ 455-093	NQ 455-093	NQ 455-093
WGN DOC <sub>1</sub> S <sub>1</sub> UO WY NQNS	NQ 455-093	NQ 455-093	NQ 455-093

10

20

30

【 0 8 5 6 】

【表 2 2 - 2】

	HA	HA	HA
	HC	HC	HC
	HA	HA	HC

40

【 0 8 5 7 】

【表 2 3 - 1】

Table 13.1 - IGHA1

h.type	cum.frq	# indivs	pops	14:106173524 rs1130877 Val->Ala	14:106173573 rs11546792 Leu->Met	14:106173749 rs182183329 Arg->His	14:106174188 rs150528881 Thr->Ala	14:106174191 rs1140166 Lys->Glu	14:106174211 rs185815870 Ala->Val	14:106174221 rs117775520 Pro->Ser	14:106174261 rs1407 Glu->Asp
ref	0.5884	-	-	A	A	C	T	T	G	G	C
a	0.31385	556	14	A	A	C	T	T	G	G	G
b	0.05755	115	8	A	A	T	T	T	G	G	C
c	0.01455	31	8	A	A	C	T	T	G	G	G
e	0.0072	16	4	A	A	C	C	T	G	G	C
g	0.00405	9	4	A	T	C	T	T	G	G	C
d	0.00315	7	3	A	A	C	T	T	G	G	C
h	0.0018	4	3	A	A	C	T	C	G	G	G
j	0.00135	3	2	G	T	C	T	T	G	G	C
f	0.00135	3	2	A	T	T	T	T	G	G	C
i	0.00135	3	1	G	A	C	T	T	G	G	C
n	0.0009	2	2	A	A	C	T	T	G	G	C
m	0.0009	2	2	A	A	T	T	T	G	G	G
p	0.0009	2	1	A	T	C	C	T	G	G	C
q	0.0009	2	2	A	T	C	T	T	G	G	C
r	0.00045	1	1	A	A	T	T	C	G	G	C
k	0.00045	1	1	G	A	T	T	T	G	G	C
l	0.00045	1	1	G	A	T	T	T	G	G	C
o	0.00045	1	1	A	A	C	T	T	G	G	C

10

20

30

40

【表 2 3 - 2】

Table 13.1 - IGHA1

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106174368	14:106174744	14:106174984	ENST00000390547
ref	0.5884	-	-	Ser->Thr	Val->Met	Lys->Glu	
a	0.31385	556	14	A	C	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.05755	115	8	A	C	T	1,5,7,10,11,12,13,14
c	0.01455	31	8	A	C	T	1,2,5,6,7,8,11,13
e	0.0072	16	4	A	C	T	1,10,12,14
g	0.00405	9	4	A	C	T	4,5,10,14
d	0.00315	7	3	A	C	C	1,10,14
h	0.0018	4	3	A	C	T	2,6,7
j	0.00135	3	2	A	C	C	10,14
f	0.00135	3	2	A	C	T	1,10
i	0.00135	3	1	A	C	C	14
n	0.0009	2	2	A	T	T	9,10
m	0.0009	2	2	A	C	T	6,9
p	0.0009	2	1	A	C	T	10
q	0.0009	2	2	A	C	C	10,12
r	0.00045	1	1	A	C	T	1
k	0.00045	1	1	A	C	T	10
l	0.00045	1	1	T	C	T	10
o	0.00045	1	1	A	C	T	4

【 0 8 5 9 】

10

20

30

【表 2 3 - 3】

Table 13.2 - IGHA2

h.type	cum.frq	# indivs	pops	14:106053293 rs111788346 Ala->Val	14:106053409 rs11628783 Glu->Asp	14:106053441 rs192043389 Arg->Cys	14:106053461 rs11970 Tyr->Phe	14:106053491 rs138896525 Arg->Gln	14:106053930 rs139611644 Glu->Lys	14:106053975 rs72713340 Pro->Ser	14:106053978 rs142827225 Gln->Glu
ref	0.2023	-	-	G	C	G	T	C	C	G	G
a	0.35655	528	14	G	G	G	G	C	C	G	G
b	0.1647	331	14	G	C	G	T	C	C	G	G
c	0.07815	133	3	G	C	G	T	T	C	G	G
g	0.03195	65	7	G	G	G	T	C	C	G	G
f	0.02645	58	13	G	C	G	G	C	C	G	G
i	0.0228	45	7	G	C	G	G	C	C	G	G
d	0.0227	48	11	G	G	G	T	C	C	G	G
j	0.01865	41	14	G	G	G	T	C	C	G	G
e	0.01465	31	10	G	C	G	G	C	C	G	G
k	0.01045	23	11	G	C	G	T	C	C	G	G
h	0.00955	20	9	G	G	G	T	C	C	G	G
m	0.00955	21	11	G	C	G	T	C	C	G	G
l	0.0041	9	3	G	C	G	T	C	C	G	G
p	0.0036	8	5	G	G	G	T	C	C	G	G
o	0.00315	7	3	G	G	G	G	C	C	G	G
n	0.0027	6	4	G	C	G	G	C	C	G	G
q	0.0018	4	2	G	C	G	T	C	C	G	G
r	0.0018	4	4	G	C	G	T	C	C	G	G
ai	0.0018	4	1	G	G	G	T	T	T	G	G
ag	0.00135	3	3	G	C	G	T	C	C	G	G
s	0.00135	3	1	G	C	G	G	C	C	G	G
y	0.0009	2	2	G	G	G	T	C	C	G	G
v	0.0009	2	2	G	G	G	G	C	C	G	G
ab	0.0009	2	2	G	C	G	T	C	C	G	G
ak	0.0009	2	2	G	C	G	T	C	C	G	G
ad	0.0009	2	2	G	C	G	T	C	T	G	G
ac	0.0009	2	2	G	G	G	G	C	C	G	G
ah	0.00045	1	1	G	C	G	T	C	C	G	G
u	0.00045	1	1	G	C	G	G	C	C	G	G

10

20

30

40

【表 2 3 - 4】

**Table 13.2 - IGHA2**

aj	0.00045	1	G	G	T	T	T	C	C	C	G	G
aa	0.00045	1	G	C	C	C	C	T	C	T	G	G
t	0.00045	1		C	C	T	C	C	C	C		G
z	0.00045	1		C	C	T	C	C	C	C		G
w	0.00045	1	G	G	C	C	C	C	C	C	G	G
af	0.00045	1	G	C	C	T	C	C	C	C	G	C
x	0.00045	1		G	C	C	C	C	C	C	G	C
ae	0.00045	1		G	C	T	C	C	C	C		G

10

20

30

40

【表 2 3 - 5】

Table 13.2 - IGHA2

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106054166 rs182368844 Arg->Gln	14:106054428 rs9972103 Arg->ProArg->Pro	14:106054456 rs61984162 Ser->Pro	ENST00000390539
ref	0.2023	-	-	C	C	A	
a	0.35655	528	14	C	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.1647	331	14	C	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.07815	133	3	C	C	A	3,4,9
g	0.03195	65	7	C	C	A	1,3,5,10,11,12,14
f	0.02645	58	13	C	G	G	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
i	0.0228	45	7	C	C	A	1,4,5,9,10,12,14
d	0.0227	48	11	C	G	G	2,3,4,5,6,7,9,11,12,13,14
j	0.01865	41	14	C	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
e	0.01465	31	10	C	G	G	2,3,5,6,7,8,9,11,12,13
k	0.01045	23	11	C	G	G	2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,13
h	0.00955	20	9	C	G	G	1,3,5,6,7,9,11,13,14
m	0.00955	21	11	C	C	G	1,2,3,4,7,9,10,11,12,13,14
l	0.0041	9	3	C	C	A	3,4,9
p	0.0036	8	5	C	C	G	6,7,10,11,14
o	0.00315	7	3	C	G	G	2,7,13
n	0.0027	6	4	C	G	G	2,5,6,13
q	0.0018	4	2	C	G	G	4,9
r	0.0018	4	4	C	C	A	2,5,11,13
ai	0.0018	4	1	C	C	A	14
ag	0.00135	3	3	C	G	G	1,5,7
s	0.00135	3	1	C	C	G	1
y	0.0009	2	2	C	C	A	10,14
v	0.0009	2	2	C	C	G	1,9
ab	0.0009	2	2	C	G	A	4,10
ak	0.0009	2	2	T	C	A	10,12
ad	0.0009	2	2	C	C	A	7,10
ac	0.0009	2	2	C	C	A	1,9
ah	0.00045	1	1	C	C	A	5
u	0.00045	1	1	C	G	A	5

10

20

30

【 0 8 6 2】

【表 2 3 - 6】

Table 13.2 - IGHA2

aj	0.00045	1	1	C	C	A	3
aa	0.00045	1	1	C	C	A	5
t	0.00045	1	1	C	G	G	11
z	0.00045	1	1	T	G	G	3
w	0.00045	1	1	C	G	G	13
af	0.00045	1	1	C	C	A	14
x	0.00045	1	1	C	G	G	13
ae	0.00045	1	1	C	G	G	2

40

【 0 8 6 3】

【表 2 3 - 7】

Table 13.3 - IGHD2-2

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106382687	14:106382711	ENST00000390591
				rs2857339	rs191409821	
ref	0.6095	-	-	Cys->Tyr	Ile->Lys	
a	0.3896	590	14	T	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.0009	2	2	C	T	5,13

10

【 0 8 6 4】

【表 2 3 - 8】

Table 13.4 - IGHD2-8

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106373089	ENST00000390585
				rs181619638	
ref	0.99955	-	-	Tyr->Phe	
a	0.00045	1	1	T	2

20

【 0 8 6 5】

【表 2 3 - 9】

Table 13.5 - IGHD3-10

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106370370	ENST00000390583
				rs141575023	
ref	0.9011	-	-	Gly->Arg	
a	0.0989	173	14	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14

30

【 0 8 6 6】

【表 2 3 - 1 0】

Table 13.6 - IGHD3-16

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106361515	ENST00000390577
				rs143676405	
ref	0.9061	-	-	Arg->His	
a	0.0939	155	14	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14

40

【 0 8 6 7】

【表 2 3 - 1 1】

Table 13.7 - IGHD3-3

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106380241	ENST00000390590
				rs112802424	
ref	0.9766	-	-	Arg->Gln	C
a	0.0234	40	6	T	1,7,10,12,13,14

10

【 0 8 6 8 】

【表 2 3 - 1 2】

Table 13.8 - IGHD4-23

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106350740	ENST00000437320
				rs145157618	
ref	0.9767	-	-	Arg->Trp	G
a	0.0233	41	10	■	1,2,3,5,7,10,11,12,13,14

20

【 0 8 6 9 】

【表 2 3 - 1 3】

Table 13.9 - IGHD4-4

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106379089	ENST00000414852
				rs190861327	
ref	0.9973	-	-	Gln->Arg	T
a	0.0027	5	4	C	1,4,9,10

30

【 0 8 7 0 】

【表 2 3 - 1 4】

Table 13.10 - IGHD6-13

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106367013	ENST00000390580
				rs185385671	
ref	0.9982	-	-	Ser->Asn	C
a	0.0018	4	4	T	2,3,5,6

40

【 0 8 7 1 】

【表 2 3 - 1 5】

Table 13.11 - IGHD7-27

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106331767	ENST00000439842
				rs187067877	
ref	0.99955	-	-	G	
a	0.00045	1	1	C	1

10

【 0 8 7 2】

【表 2 3 - 1 6】

Table 13.12 - IGHD

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106303836 rs146595719	14:106303846 rs1005582	14:106306841 rs709589	14:106307012 rs184889907	14:106307300 rs139530086	14:106307432 rs11902251	14:106311758 rs188179725	14:106311961 rs149054178
ref	0.003	-	-	Thr->Met	Ala->Thr	Gly->Arg	Val->Ile	Val->Ile	Thr->Ser	Val->Glu	His->Gln
a	0.735	951	14	G	C	C	C	C	T	A	G
b	0.225	369	14	G	T	C	C	C	T	A	G
e	0.017	32	5	G	T	T	C	C	T	A	G
c	0.013	24	4	G	T	C	C	C	■	A	G
d	0.005	11	3	G	T	C	C	T	T	A	G
f	0.002	5	3	G	T	C	T	C	T	A	C
g	5E-04	1	1	■	T	T	C	C	T	A	G
h	5E-04	1	1	G	T	T	C	C	T	T	G

【 0 8 7 3】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 7】

Table 13.12 - IGHD

h.type	cum.freq	# indivs	pops	
				ENST00000390556
ref	0.003	-	-	
a	0.735	951	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.225	369	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
e	0.017	32	5	1,5,10,12,14
c	0.013	24	4	1,5,11,12
d	0.005	11	3	3,4,9
f	0.002	5	3	2,6,7
g	5E-04	1	1	13
h	5E-04	1	1	6

10

【 0 8 7 4】

【表 2 3 - 1 8】

Table 13.13 - IGHEP1

20

h.type	cum.freq	# indivs	pops	
				14:106188166
				rs142072061
				Val->Ile
				ENST00000558023
ref	0.99775	-	-	C
a	0.00225	5	4	T
				2,6,7,9

【 0 8 7 5】

30

【表 2 3 - 1 9】

Table 13.14 - IGHE

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106066524 rs189365488	14:106066690 rs61675149	14:106066701 rs57724657	14:106067096 rs182957708	14:106067118 rs150823665	14:106067815 rs144154566	ENST00000390541
ref	0.87655	-	-	Arg->His C	Trp->Gly A	Ala->Val G	Pro->Leu G	Ala->Thr C	Thr->Ile G	
a	0.08375	144	7	C	C	G	G	C	G	3,4,5,9,10,11,14
b	0.03205	66	5	C	C	■	G	C	G	1,5,10,12,14
d	0.00225	5	2	C	C	■	G	T	G	10,14
c	0.00135	3	2	T	A	G	G	C	G	1,10
h	0.00135	3	1	C	A	G	G	T	G	14
g	0.0009	2	2	C	A	G	G	C	G	7,13
e	0.0009	2	2	C	C	G	■	C	G	3,4
f	0.0009	2	2	C	A	G	G	C	■	6,13

10

20

30

40

【表 2 3 - 2 0】

Table 13.15 - IGHG1

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106204113 rs117518546	14:106204131 rs138262373	14:106208326 rs1043109	14:106208411 rs184594692	ENST00000390542	ENST00000390548	ENST00000390549
ref	0.89185	-	-	Gly->Arg	Asp->Asn	Leu->Val	Asp->Glu			
a	0.09825	158	4	C	C	G	G			
b	0.0063	14	6	T	C	G	G			3,4,9,13
d	0.0018	4	2	C	T	G	G			2,5,6,7,11,13
c	0.0018	4	1	C	C	C	G			3,9 14

【 0 8 7 7】

10

20

30

【表 2 3 - 2 1】

Table 13.16 - IGHG2

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106109830 rs185308159	14:106110017 rs182705016	14:106110056 rs113678609	14:106110137 rs8009156	14:106110209 rs190914111	14:106110914 rs11627594	14:106110926 rs139934867	ENST00000390545
ref	0.6966	-	-	Pro->Thr	Lys->Glu	Val->Leu	Val->Met	Glu->Lys	Pro->Thr	Val->Met	
a	0.2868	499	12	G	T	C	C	C	G	C	
b	0.0045	9	1	G	T	C	T	C	T	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,13
f	0.0036	8	3	T	T	C	C	C	G	T	10
h	0.0027	6	6	G	T	C	C	C	T	C	7,11,13
d	0.0023	5	3	G	T	G	C	C	G	C	1,6,7,9,10,13
e	0.0018	4	3	G	T	C	C	T	G	C	3,4,9
c	0.0009	2	2	G	T	C	T	C	G	C	2,4,5
g	0.0005	1	1	T	T	C	C	C	G	C	1,10
i	0.0005	1	1	G	C	C	C	C	G	C	10
				G	T	C	C	T	T	C	4

【 0 8 7 8】

10

20

30

40

【表 2 3 - 2 2】

Table 13.17 - IGHG3

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106235611 rs1051112 Phe->Tyr	14:106235663 rs190174000 Gln->Glu	14:106235692 rs187517394 Lys->Arg	14:106235729 rs139413052 Met->Val	14:106235742 rs149653267 Asn->Lys	14:106235783 rs113169458 Val->Met	14:106236000 rs141959627 Thr->Ala	14:106236128 rs12890621 Tyr->Phe
ref	0.2495	-	-	A	G	T	T	G	C	T	T
a	0.2813	479	14	T	G	T	T	G	C	T	T
b	0.19955	345	11	A	G	T	T	G	C	T	T
j	0.02345	50	8	A	G	T	T	C	C	T	T
d	0.02095	44	6	T	G	T	C	C	T	T	T
c	0.0209	46	10	T	G	T	T	G	C	T	T
i	0.019	41	10	T	G	T	T	G	C	T	T
g	0.01735	38	10	T	G	T	C	C	C	T	T
f	0.01725	36	7	T	G	T	T	G	C	C	T
h	0.0164	36	11	T	G	T	T	C	C	T	T
e	0.015	33	9	A	G	T	T	G	C	T	T
k	0.01315	27	5	A	C	C	C	G	C	T	T
t	0.0126	28	6	T	G	T	T	C	C	T	T
q	0.0126	27	3	A	G	T	C	G	C	T	T
v	0.0072	16	8	T	G	T	C	G	C	T	T
o	0.00675	15	7	A	G	T	T	C	C	T	T
r	0.0063	14	5	T	G	T	C	C	C	T	T
m	0.00585	13	5	A	C	T	T	C	C	T	T
n	0.00495	11	4	T	G	T	T	C	T	T	T
am	0.0045	10	5	T	G	T	C	C	T	T	T
l	0.0036	8	6	T	G	T	T	C	C	T	T
p	0.0036	8	2	A	C	T	T	G	C	T	T
u	0.0036	8	4	T	G	T	C	C	C	T	T
x	0.00315	7	3	T	C	T	C	C	C	T	T
ae	0.00225	5	3	T	C	C	C	G	C	T	T
ai	0.00225	5	2	T	G	T	T	C	T	T	T
aj	0.0018	4	2	A	G	T	C	C	C	T	T
w	0.0018	4	1	T	G	T	T	G	C	T	T
bd	0.00135	3	1	T	G	T	C	C	C	T	T
al	0.00135	3	2	A	G	T	C	C	T	T	T

10

20

30

40

【 0 8 7 9】



【表 2 3 - 2 4】

Table 13.17 - IGHG3

h.type	cum.fre	# indivs	pops	14:106236141 rs60746425 Arg->Trp	14:106236143 rs74093865 Pro->Leu	14:106236174 rs184265224 Gly->Ser	14:106236187 rs141238286 Lys->Asn	14:106236195 rs145035200 Gln->Lys	14:106236315 rs189074626 Leu->Phe	14:106237516 rs186135943 Leu->Phe
ref	0.2495	-	-	G	G	C	C	G	G	C
a	0.2813	479	14	G	G	C	C	G	G	C
b	0.19955	345	11	G	G	C	C	G	G	C
j	0.02345	50	8	G	G	C	C	G	G	C
d	0.02095	44	6	G	G	C	C	G	G	C
c	0.0209	46	10	G	G	C	C	G	G	C
i	0.019	41	10	G	G	C	C	G	G	C
g	0.01735	38	10	G	G	C	C	G	G	C
f	0.01725	36	7	G	G	C	C	G	G	C
h	0.0164	36	11	G	G	C	C	G	G	C
e	0.015	33	9	G	G	C	C	G	G	C
k	0.01315	27	5	G	G	C	C	G	G	C
t	0.0126	28	6	G	G	C	C	G	G	C
q	0.0126	27	3	G	G	C	C	G	G	C
v	0.0072	16	8	G	G	C	C	G	G	C
o	0.00675	15	7	G	G	C	C	G	G	C
r	0.0063	14	5	G	G	C	C	G	G	C
m	0.00585	13	5	G	G	C	C	G	G	C
n	0.00495	11	4	G	G	C	C	G	G	C
am	0.0045	10	5	G	G	C	C	G	G	G
l	0.0036	8	6	G	G	C	C	G	G	C
p	0.0036	8	2	G	G	C	C	G	G	C
u	0.0036	8	4	G	G	C	C	G	G	C
x	0.00315	7	3	G	G	C	C	G	G	C
ae	0.00225	5	3	G	G	C	C	G	G	C
ai	0.00225	5	2	G	G	C	C	G	G	C
aj	0.0018	4	2	G	G	C	C	G	G	G
w	0.0018	4	1	G	G	C	C	T	G	C
bd	0.00135	3	1	G	G	C	C	T	G	C
al	0.00135	3	2	G	G	C	C	G	G	G

10

20

30

40



【表 2 3 - 2 6】

Table 13.17 - IGHG3

h.type	count	# indivs	pops	ENST00000390551
ref	0.2495	-	-	
a	0.2813	479	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.19955	345	11	1,2,3,4,5,6,7,8,11,12,13
j	0.02345	50	8	1,2,3,4,5,10,12,14
d	0.02095	44	6	1,3,4,8,9,11
c	0.0209	46	10	1,2,3,5,6,7,8,11,12,13
i	0.019	41	10	1,2,3,4,7,8,10,12,13,14
g	0.01735	38	10	2,3,4,5,6,7,9,11,12,13
f	0.01725	36	7	1,2,5,6,7,11,13
h	0.0164	36	11	2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,13
e	0.015	33	9	2,4,5,6,7,9,11,12,13
k	0.01315	27	5	1,5,10,12,14
t	0.0126	28	6	1,2,5,10,13,14
q	0.0126	27	3	1,10,14
v	0.0072	16	8	2,3,5,6,7,9,11,12
o	0.00675	15	7	2,5,7,8,11,12,13
r	0.0063	14	5	1,4,10,12,14
m	0.00585	13	5	1,5,10,12,14
n	0.00495	11	4	3,4,9,11
am	0.0045	10	5	1,5,10,12,14
l	0.0036	8	6	2,6,7,8,12,13
p	0.0036	8	2	1,10
u	0.0036	8	4	1,2,6,11
x	0.00315	7	3	2,7,13
ae	0.00225	5	3	1,10,14
ai	0.00225	5	2	1,14
aj	0.0018	4	2	10,14
w	0.0018	4	1	4
bd	0.00135	3	1	9
al	0.00135	3	2	1,14

【 0 8 8 3】

【表 2 3 - 2 7】

Table 13.17 - IGHG3

s	0.00135	3	2 7,11
ab	0.00135	3	2 1,14
ak	0.00135	3	2 10,14
ag	0.0009	2	2 1,10
y	0.0009	2	2 2,7
az	0.0009	2	2 2,13
aa	0.0009	2	2 2,6
ap	0.0009	2	2 10,14
av	0.0009	2	1 9
af	0.0009	2	1 14
at	0.0009	2	2 10,14
aw	0.0009	2	2 5,9
ay	0.0009	2	1 11
ar	0.0009	2	2 5,14
an	0.0009	2	1 9
ah	0.00045	1	1 10
ba	0.00045	1	1 13
ax	0.00045	1	1 10
bb	0.00045	1	1 1
aq	0.00045	1	1 5
be	0.00045	1	1 7
z	0.00045	1	1 7
ao	0.00045	1	1 14
au	0.00045	1	1 5
ad	0.00045	1	1 1
bc	0.00045	1	1 1
ac	0.00045	1	1 13
as	0.00045	1	1 4

10

20

【 0 8 8 4】

【表 2 3 - 2 8】

Table 13.18 - IGHG4

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106090959 rs190355823	14:106091083 rs146589796	14:106091281 rs112773794	14:106091329 rs6015545	14:106091332 rs138186657	14:106091341 rs143666134	14:106091347 rs145943426	14:106091450 rs13877601
				Ser->Ala	Met->>Ile	Asn->His	Leu->Val	Val->>Ile	Val->>Ile	Val->>Ile	Gln->His
ref	0.77355	-	-	A	C	T	G	C	C	C	C
a	0.19825	389	12	A	C	T	C	C	C	C	C
b	0.01005	22	4	A	C	G	G	T	C	C	C
c	0.0055	12	4	A	T	T	G	C	C	C	C
d	0.0041	8	4	A	C	G	G	T	C	C	C
f	0.0027	6	3	A	C	T	G	C	T	C	C
e	0.00225	4	2	A	C	T	G	C	C	C	G
g	0.0018	4	2	A	C	T	G	C	C	C	C
j	0.00045	1	1	A	C	G	G	C	C	C	C
k	0.00045	1	1	C	C	T	G	C	C	C	C
h	0.00045	1	1	A	C	T	G	C	C	T	C
i	0.00045	1	1	A	C	T	C	C	C	C	G

10

20

30

40

【 0 8 8 5】

【表 2 3 - 2 9】

Table 13.18 - IGHG4

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106091714	14:106092363	ENST00000390543
				rs139754373	rs183713766	
				Ser->ProSer->Pro	Cys->Tyr	
ref	0.77355	-	-	A	C	
a	0.19825	389	12	A	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,13
b	0.01005	22	4	<b>G</b>	C	1,10,12,14
c	0.0055	12	4	A	C	1,5,10,14
d	0.0041	8	4	A	C	1,5,10,14
f	0.0027	6	3	A	C	1,10,14
e	0.00225	4	2	A	C	10,11
g	0.0018	4	2	A	<b>T</b>	1,14
j	0.00045	1	1	A	C	1
k	0.00045	1	1	A	C	1
h	0.00045	1	1	A	C	10
i	0.00045	1	1	A	C	4

10

【 0 8 8 6】

【表 2 3- 3 0】

20

Table 13.19 - IGHJ1

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106331628	ENST00000390565
				rs181379404	
				Thr->Ser	
ref	0.9982	-	-	G	
a	0.0018	3	3	<b>C</b>	2,3,13

【 0 8 8 7】

【表 2 3 - 3 1】

30

Table 13.20 - IGHJ2

h.type	cum.fre	# indivs	pops	14:106331453	14:106331455	ENST00000390564
				rs181475274	rs185806009	
				Tyr->Phe	Trp->Cys	
ref	0.9936	-	-	T	C	
a	0.00415	9	6	T	<b>G</b>	1,3,4,7,10,13
b	0.00225	4	3	<b>■</b>	C	1,10,14

40

【 0 8 8 8】

【表 23 - 32】

Table 13.21 - IGHJ3

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106330799 rs190137342	14:106330814 rs181332275	14:106330815 rs185836312	14:106330833 rs190698203	14:106330841 rs183030857	ENST00000463911
ref	0.95755	-	-	Ser->Leu	Met->Thr	Met->Val	Ile->Phe	Ala->Val	
a	0.01645	34	12	G	A	T	T	G	1,2,3,4,5,6,7,9,10,12,13,14
b	0.0114	23	10	G	A	T	T		2,3,4,6,7,9,10,11,13,14
c	0.0064	14	11	G	A	C		G	1,2,5,6,7,8,9,10,11,13,14
d	0.0046	9	7	G	G	T	T	G	5,7,9,10,11,13,14
e	0.00315	6	5		A	T	T	G	1,2,3,5,10
f	0.00045	1	1	G	A	C	T		5

【 0 8 8 9 】

10

20

30

40

【表 2 3 - 3 3】

Table 13.22 - IGHJ4

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106330436 rs145372686	14:106330442 rs183645858	14:106330460 rs150237274	14:106330467 rs189135736	ENST00000461719
ref	0.9758	-	-	Thr->Ser G	Leu->Arg A	Tyr->Phe T	Phe->Ile A	
a	0.01785	39	11	G	A	■	A	2,3,4,6,7,9,10,11,12,13,14
b	0.0032	7	5	G	A	T	T	1,2,9,11,13
c	0.0018	4	4	G	C	T	A	3,4,13,14
d	0.00135	3	3	C	A	T	A	2,4,10

【 0 8 9 0 】

10

20

30

【表 2 3 - 3 4】

Table 13.23 - IGHJ5

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106330027 rs147551384	14:106330035 rs141950820	14:106330067 rs78872461	ENST00000488476
ref	0.9497	-	-	Ser->Ala	Thr->Ile	Trp->Cys	
a	0.0357	78	13	A	G	C	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
b	0.011	24	10	A	G	G	1,2,3,5,6,7,8,9,10,11
c	0.0027	5	4	C	G	C	2,3,7,13
d	0.0009	2	2	A		G	4,14

【 0 8 9 1】

10

20

30

【表 2 3 - 3 5】

Table 13.24 - IGHJ6

h.type	cum.freq	# indvs	pops	14:106329414 rs111729691	14:106329417 rs142191790	14:106329434 rs140411866	14:106329435 rs1950943	ENST00000390560
				Ser->Pro	Val->Ile	Lys->Arg	Lys->Gln	
ref	0.3083	-	-	A	C	T	T	
a	0.6845	945	14	A	C	T	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.00315	7	2	A	T	T	T	10,14
e	0.0009	2	2	A	C	C	G	4,13
h	0.0009	2	2	G	C	T	G	2,6
f	0.0009	2	2	A	C	C	T	3,10
d	0.00045	1	1	A	T	T	G	9
g	0.00045	1	1	G	C	C	G	4
c	0.00045	1	1	G	C	T	T	10

【 0 8 9 2】

10

20

30

40

【表 2 3 - 3 6】

Table 13.25 - IGHM

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106320732 rs146456238	14:106321313 rs186069870	14:106321330 rs45471499	14:106321590 rs12365	14:106321663 rs1059216	14:106322093 rs113762053	ENST00000390559
ref	0.0249	-	-	Asp->Asn	Ala->Thr	Thr->Ile	Gly->Val	Ser->Gly	Asp->Glu	
a	0.7527	974	14	C	C	G	C	T	G	
b	0.15245	287	14	C	C	G	■	T	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.03795	74	9	C	C	G	C	C	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.02705	54	3	C	C	■	■	C	G	1,2,5,7,10,11,12,13,14
e	0.0018	4	2	C	C	G	C	C	G	3,4,9
g	0.00135	3	3	C	T	G	C	T	G	10,14
f	0.0009	2	1	C	C	G	C	T	C	5,12,14
h	0.00045	1	1	C	T	G	■	T	G	11
i	0.00045	1	1	T	C	G	C	C	C	5
										10

【 0 8 9 3】

10

20

30

40

【表 2 3 - 3 7】

Table 13.26 - IGHV1-18

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106641643 rs181586608	14:106641660 rs146311654	14:106641668 rs184544516	14:106641688 rs114910155	14:106641769 rs139305030	14:106641801 rs188509150	14:106641832 rs181324183	14:106641981 rs184535212
ref	0.97595	-	-	Thr->Ala	Gly->Asp	Lys->Asn	Asn->Asp	Thr->Pro	Lys->Arg	Ala->Pro	Ser->Asn
a	0.01185	23	6	T	C	C	T	T	T	C	C
c	0.0045	7	4	T	C	C	C	T	T	C	C
b	0.00275	6	5	T	C	G	T	T	T	C	C
d	0.00135	3	3	T	C	C	T	T	C	C	C
e	0.00135	3	3	T	C	C	T	T	C	C	C
f	0.0009	2	2	T	C	C	T	G	T	C	T
g	0.00045	1	1	C	T	C	T	T	T	C	C
h	0.00045	1	1	T	C	C	T	T	T	G	C
i	0.00045	1	1	C	C	C	T	T	T	C	C

10

20

30

40

【表 2 3 - 3 8】

Table 13.26 - IGHV1-18

h.type	cum.freq	# indivs	pops
ref	0.97595	-	-
a	0.01185	23	6 1,6,9,10,11,14
c	0.0045	7	4 1,10,11,14
b	0.00275	6	5 6,10,11,13,14
d	0.00135	3	3 4,11,14
e	0.00135	3	3 2,6,11
f	0.0009	2	2 8,9
g	0.00045	1	1 13
h	0.00045	1	1 10
i	0.00045	1	1 10

【 0 8 9 5】

【表 23 - 39】

Table 13.27 - IGHV1-24

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106733154									
				Tyr->Phe	Tyr->His	Thr->Met	Glu->Asp	Ile->Phe	Glu->Lys	Asp->Gly	Met->Ile		
ref	0.97175	-	-	T	A	G	C	T	C	C	T	T	C
a	0.01185	24	-	T	A	G	C	T	C	C	T	T	C
b	0.0082	18	-	T	A	G	C	T	C	C	T	T	C
c	0.00415	9	9	T	A	G	<b>G</b>	T	<b>G</b>	C	T	T	C
g	0.0009	2	2	T	A	G	C	T	C	C	T	T	<b>T</b>
d	0.00045	1	1	T	<b>G</b>	<b>G</b>	C	T	C	C	T	T	C
j	0.00045	1	1	T	A	G	C	T	C	C	T	T	C
k	0.00045	1	1	T	A	G	C	T	C	C	<b>C</b>	T	C
e	0.00045	1	1	T	A	G	C	T	C	C	T	T	C
h	0.00045	1	1	T	A	G	C	T	<b>T</b>	<b>T</b>	T	T	C
f	0.00045	1	1	T	A	G	C	T	C	C	T	T	C
i	0.00045	1	1	<b>T</b>	A	G	C	T	C	C	T	T	C

10

20

30

40

【 0 8 9 6 】

【表 2 3 - 4 0】

Table 13.27 - IGHV1-24

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106733337 rs8012805	14:106733341 rs186604864	14:106733359 rs184694183	14:106733446 rs147700118	14:106733570 rs192824042	ENST00000390610
ref	0.97175	-	-	Met->Arg A	Ser->Pro A	Tyr->Asn A	Thr->Ala T	Thr->Ala T	
a	0.01185	24	4	<b>C</b>	A	A	T	T	1,10,11,14
b	0.0082	18	4	A	A	A	<b>C</b>	T	1,10,12,14
c	0.00415	9	3	A	A	A	T	T	1,10,14
g	0.0009	2	1	A	A	A	T	T	2
d	0.00045	1	1	A	A	A	T	T	14
j	0.00045	1	1	A	A	A	T	<b>C</b>	5
k	0.00045	1	1	A	<b>G</b>	<b>T</b>	<b>C</b>	T	5
e	0.00045	1	1	A	<b>G</b>	A	T	T	5
h	0.00045	1	1	A	A	A	T	T	14
f	0.00045	1	1	A	A	<b>T</b>	T	T	13
i	0.00045	1	1	A	A	A	T	T	3

10

20

30

40

【 0 8 9 7】

【表 2 3 - 4 1】

Table 13.28 - IGHV1-2

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106452690 rs12588974	14:106452735 rs188093056	14:106452766 rs112806369	14:106452784 rs180944534	14:106452793 rs186314384	14:106452799 rs189402450	14:106452817 rs1065059	14:106452868 rs192043188
ref	0.43185	-	-	Ala->Val	Ser->Asn	Arg->Trp	Ala->Ser	Thr->Ser	Gly->Ser	Trp->Arg	Tyr->Asn
a	0.3268	511	14	G	C	T	C	T	C	A	A
b	0.1304	228	14	G	C	T	C	T	C	A	A
c	0.0797	158	14	G	C	T	C	T	C	G	A
d	0.01135	25	10	G	C	T	C	T	C	A	A
e	0.0073	16	6	G	C	T	C	T	C	A	A
g	0.0018	4	3	G	T	T	C	T	C	A	A
h	0.00135	3	2	G	C	T	C	T	C	A	A
f	0.00135	3	3	G	C	T	C	T	C	A	A
i	0.0009	2	2	G	C	T	C	T	C	G	A
m	0.0009	2	2	G	C	T	C	T	C	G	A
l	0.0009	2	2	G	C	T	C	T	C	A	A
j	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	C	A	A
u	0.00045	1	1	G	T	T	C	T	C	A	A
k	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	C	G	A
t	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	C	A	T
v	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	C	A	A
s	0.00045	1	1	G	T	T	C	T	C	A	A
q	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	T	A	A
w	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	C	A	A
r	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	C	A	A
n	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	C	A	A
p	0.00045	1	1	G	T	T	C	T	C	G	A
o	0.00045	1	1	G	C	T	C	T	C	A	A

10

20

30

40

【表 2 3 - 4 2】

Table 13.28 - IGHV1-2

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106452873							Ala->Gly	
				Gly->Asp	Thr->Ser	Lys->Met	Ser->Cys	Gln->His	14:106452956	14:106452972		
ref	0.43185	-	-	C	G	T	G	G	C			ENST00000390594
a	0.3268	511	14	C	G	T	G	G	G	C	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.1304	228	14	C	G	T	G	G	G	C	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.0797	158	14	C	G	T	G	G	G	C	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.01135	25	10	C	G	T	G	G	G	C	G	1,2,3,4,5,9,10,11,13,14
e	0.0073	16	6	T	G	T	G	G	G	C	G	1,2,5,10,12,14
g	0.0018	4	3	C	G	T	G	G	G	C	G	6,12,14
h	0.00135	3	2	C	G	T	G	G	G	C	G	3,4
f	0.00135	3	3	T	G	T	G	G	G	C	G	2,6,7
i	0.0009	2	2	T	G	T	G	G	G	C	G	11,13
m	0.0009	2	2	T	G	T	G	G	G	C	G	3,6
l	0.0009	2	2	C	C	T	C	G	G	C	G	9,10
j	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	G	C	G	2
u	0.00045	1	1	T	G	T	G	G	G	C	G	2
k	0.00045	1	1	C	C	T	C	G	G	C	G	2
t	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	G	C	G	2
v	0.00045	1	1	T	G	T	G	G	G	C	G	10
s	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	G	C	G	2
q	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	G	C	G	10
w	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	G	C	G	11
r	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	G	C	C	2
n	0.00045	1	1	T	G	T	G	G	G	G	G	1
p	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	G	C	G	1
o	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	G	G	G	10

10

20

30

40

【 0 8 9 9 】

【表 2 3 - 4 3】

Table 13.29 - IGHV1-3

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106471253 rs190814253	14:106471268 rs1143505	14:106471280 rs141136074	14:106471296 rs113948114	14:106471310 rs191691305	14:106471353 rs34069216	14:106471361 rs187612074	14:106471365 rs191777242
ref	0.34155	-	-	Cys->Tyr	Met->Thr	Arg->Thr	Glu->Gln	Ser->Asn	Glu->Lys	Tyr->Cys	Lys->Gln
a	0.3564	555	14	C	A	C	C	C	C	T	T
b	0.0724	155	13	T	G	G	C	C	T	T	T
d	0.0439	97	13	T	A	G	C	C	T	T	T
c	0.02865	63	12	C	G	C	C	C	T	T	T
h	0.019	42	12	C	A	C	C	C	T	T	T
i	0.0113	25	11	C	A	C	C	C	T	T	T
g	0.0105	23	8	C	G	C	G	C	T	T	T
f	0.00995	22	9	C	A	C	C	C	T	T	T
j	0.0077	16	8	C	A	C	C	C	T	T	T
e	0.0073	16	4	T	A	C	C	C	T	T	T
n	0.0072	16	10	C	G	C	C	C	C	T	T
t	0.00675	15	8	T	A	G	C	C	T	T	T
r	0.00585	13	9	C	G	C	C	C	T	T	T
m	0.00585	13	6	T	A	G	C	C	T	T	T
l	0.00585	13	8	C	A	C	C	C	T	T	T
o	0.00495	11	5	C	G	C	C	C	T	T	T
p	0.0045	10	4	T	A	G	C	C	C	T	T
ab	0.00405	9	6	C	A	C	C	C	T	T	T
k	0.0036	8	5	C	G	C	C	C	T	T	T
x	0.00315	7	6	C	A	C	G	C	T	T	T
ah	0.0027	6	5	C	A	C	G	C	T	T	T
u	0.00225	5	2	C	G	C	C	C	T	T	T
v	0.00225	5	2	T	A	G	C	C	T	T	T
ap	0.00225	4	3	C	G	C	C	C	T	T	T
ac	0.00225	5	4	T	A	G	C	C	C	T	T
y	0.0018	4	3	C	A	G	C	C	C	T	T
ar	0.0018	4	3	C	G	C	C	C	T	T	T
ai	0.0018	4	3	C	A	C	G	C	T	T	T

10

20

30

40

【 0 9 0 0】



【表 2 3 - 4 5】

Table 13.29 - IGHV1-3

h.type	cum.freq	# indvs	pops	14:106471383 rs184320740	14:106471388 rs34874585	14:106471421 rs74091631	14:106471503 rs186640498	14:106471508 rs192340916	14:106471547 rs1143496	ENST00000390595
ref	0.34155	-	-	Ala->Thr	Ser->Ile	Ala->Asp	Lys->Gln	Val->Glu	Val->Ala	
a	0.3564	555	14	C	C	G	T	A	A	
b	0.0724	155	13	C	C	G	T	A	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.0439	97	13	C	C	G	T	A	A	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
c	0.02865	63	12	C	C	G	T	A	G	1,2,3,4,5,6,7,9,11,12,13,14
h	0.019	42	12	C	C	G	T	A	A	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,13,14
i	0.0113	25	11	C	C	G	T	A	G	1,2,3,5,6,7,10,11,12,13,14
g	0.0105	23	8	C	C	G	T	A	G	2,3,4,6,7,9,11,13
f	0.00995	22	9	C	C	G	T	A	A	2,3,5,7,8,9,11,13,14
j	0.0077	16	8	C	C	G	T	A	A	1,4,5,6,7,10,12,14
e	0.0073	16	4	C	C	G	T	A	A	1,10,12,14
n	0.0072	16	10	C	C	G	T	A	A	2,4,5,6,7,9,10,12,13,14
t	0.00675	15	8	C	C	G	T	A	A	3,4,6,9,10,11,13,14
r	0.00585	13	9	C	C	G	T	A	A	3,4,5,6,7,10,12,13,14
m	0.00585	13	6	C	C	G	T	A	A	1,2,10,11,13,14
l	0.00585	13	8	C	C	G	T	A	G	1,3,5,6,7,9,10,13
o	0.00495	11	5	C	C	G	T	A	G	2,3,6,7,13
p	0.0045	10	4	C	C	G	T	A	A	1,9,10,14
ab	0.00405	9	6	C	C	G	T	A	G	4,6,8,9,10,13
k	0.0036	8	5	C	C	G	T	T	G	2,6,7,12,13
x	0.00315	7	6	C	C	G	T	A	A	3,4,7,9,10,11
ah	0.0027	6	5	C	C	G	T	A	G	3,5,6,9,13
u	0.00225	5	2	C	C	T	T	A	G	1,14
v	0.00225	5	2	C	C	T	T	A	G	1,14
ap	0.00225	4	3	C	C	G	G	A	G	3,4,9
ac	0.00225	5	4	C	C	G	T	A	G	1,10,12,14
y	0.0018	4	3	C	C	G	T	A	A	1,3,12
ar	0.0018	4	3	T	C	G	T	A	G	1,10,13
al	0.0018	4	3	C	C	G	T	A	G	2,4,7

10

20

30

40

【表 2 3 - 4 6】

Table 13.29 - IGHV1-3

aa	0.00135	C		T	T	A	A	A	14
ak	0.00135	C		G	T	A	A	G	1,9,10
w	0.00135	C		G	T	A	A	A	9
at	0.00135	C	C	G	T	A	A	G	6,10
ag	0.0009	C		G	T	A	A	A	10,14
aj	0.0009	T	C	G	T	A	A	G	3,4
aq	0.0009	C	C	G	T	A	A	A	10
s	0.0009	C	C	G	T	A	A	A	7,10
q	0.0009	T	C	G	T	A	A	A	2
z	0.0009	C		G	T	A	A	G	5
ad	0.0009	C	C	G	T	A	A	A	5,9
aw	0.0009	C	C	G	T	A	A	A	7,13
ae	0.0009	C	C	G	T	A	A	A	5,10
an	0.0009	C	C	G	T	A	A	G	12,14
bd	0.00045	C	C	T	G	A	A	A	10
ba	0.00045	C	C	G	G	A	A	G	3
ax	0.00045	C		G	T	A	A	A	5
bb	0.00045	C	C	G	T	A	A	A	8
az	0.00045	C	C	G	T	A	A	G	4
al	0.00045	T	C	G	T	A	A	A	10
be	0.00045	C	C	G	T	A	A	A	14
bf	0.00045	C	C	G	T	A	A	A	2
av	0.00045	C		T	T	A	A	G	13
ao	0.00045	T	C	G	T	A	A	A	1
af	0.00045	C	C	T	T	A	A	A	13
au	0.00045	C	C	G	T	A	A	A	14
bh	0.00045	C	C	G	T	A	A	A	14
am	0.00045	T	C	G	T	A	A	A	10
bc	0.00045	C	C	G	T	A	A	A	10
bg	0.00045	C	C	G	T	A	A	A	10
ay	0.00045	C		G	T	A	A	G	4
as	0.00045	C	C	G	T	A	A	G	10

10

20

30

40

【 0 9 0 3】

【表 2 3 - 4 7】

Table 13.30 - IGHV1-45

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106962947 rs186738824	14:106962984 rs145326338	14:106963101 rs7141669	14:106963167 rs182373995	14:106963326 rs12884037	ENST00000390621
ref	0.75745	-	-	Met->Thr	Met->Leu	Gly->Arg	Val->Phe	Ala->Val	
a	0.1286	251	12	A	T	C	C	G	
b	0.1126	220	12	A	T	T	C	G	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13
d	0.00045	1	1	G	T	C	C	G	1,2,3,5,6,7,8,10,11,12,13,14
e	0.00045	1	1	A	G	C	C	G	1
c	0.00045	1	1	A	T	C	C	G	9
									3

【 0 9 0 4】

10

20

30

40

【表 2 3 - 4 8】

Table 13.31 - IGHV1-46

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106967122	14:106967151	14:106967155	14:106967171	14:106967173	14:106967177	14:106967241	14:106967249
ref	0.9778	-	-	G	G	T	T	C	C	C	Tyr->Asn
a	0.0082	16	-	G	C	T	T	C	C	C	A
b	0.0032	7	-	G	G	T	T	C	C	C	A
c	0.00225	5	-	G	G	T	T	C	C	C	A
d	0.0018	4	-	G	G	T	T	C	C	T	A
k	0.0009	2	-	G	C	C	T	C	C	C	A
e	0.0009	2	-	G	G	T	T	G	C	C	A
n	0.0009	2	-	G	G	T	T	C	C	C	A
j	0.00045	1	-	G	G	T	T	C	C	C	A
g	0.00045	1	-	G	G	T	T	G	C	C	T
h	0.00045	1	-	G	G	T	T	C	C	C	A
f	0.00045	1	-	G	G	T	T	C	C	C	A
i	0.00045	1	-	G	G	T	T	C	C	C	T
m	0.00045	1	-	G	G	C	T	C	T	C	A
l	0.00045	1	-	G	G	T	C	C	C	C	A
p	0.00045	1	-	G	G	T	T	C	C	C	A
o	0.00045	1	-	G	G	T	T	G	C	T	A

10

20

30

40

【 0 9 0 5】

【表 2 3 - 4 9】

Table 13.31 - IGHV1-46

h.type	cum.fre	# indivs	pops	14:106967264 rs187613260 Tyr->Asp	14:106967273 rs192285778 Ala->Ser	14:106967275 rs61995748 Lys->Met	14:106967285 rs61747196 Val->>Ile	14:106967306 rs188566927 Lys->Gln	14:106967451 rs191694446 Ala->Thr	14:106967453 rs143810901 Leu->Pro	ENST00000390622
ref	0.9778	-	-	A	C	T	C	T	C	A	
a	0.0082	16	6	A	C	T	C	T	C	A	1,5,7,8,12,13
b	0.0032	7	3	A	C	T	C	T	C	A	3,10,14
c	0.00225	5	3	A	C	T	C	T	C	A	1,10,14
d	0.0018	4	4	A	C	T	C	T	C	A	2,10,11,14
k	0.0009	2	2	A	C	T	C	T	C	A	1,10
e	0.0009	2	2	A	C	T	C	T	C	A	6,10
n	0.0009	2	2	A	C	T	T	T	C	A	4,6
j	0.00045	1	1	A	C	T	C	T	C	A	1
g	0.00045	1	1	A	C	T	C	T	C	A	5
h	0.00045	1	1	A	C	T	T	G	C	A	5
f	0.00045	1	1	A	C	T	T	T	T	A	10
i	0.00045	1	1	A	C	T	C	T	C	A	9
m	0.00045	1	1	A	C	T	C	T	C	A	3
l	0.00045	1	1	A	C	T	C	T	C	A	3
p	0.00045	1	1	A	C	T	C	G	C	A	4
o	0.00045	1	1	C	C	T	C	T	C	G	10

10

20

30

40

【 0 9 0 6】

【表 2 3 - 5 0】

Table 13.32 - IGHV1-58

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107078380	14:107078395	14:107078567	14:107078570	14:107078578	14:107078591	14:107078609	14:107078661
				rs189473179	rs141236708	rs2516904	rs145028255	rs189734868	rs148830036	rs113248643	rs180889109
ref	0.16105	-	-	Cys->Tyr	Thr->Met	Met->Val	Ala->Pro	Thr->Ser	Gly->Arg	Val->Phe	Met->Ile
a	0.4503	718	14	C	G	T	C	G	C	C	C
b	0.3144	568	14	C	G	C	C	G	C	C	C
c	0.05525	105	6	C	G	T	C	G	C	C	C
d	0.0068	15	6	C	G	T	C	G	C	C	C
e	0.0068	15	4	C	G	C	C	G	C	C	C
f	0.00225	5	3	T	G	T	C	G	C	C	C
g	0.0009	2	1	C	G	C	C	G	C	C	C
j	0.00045	1	1	C	G	C	C	C	C	C	C
k	0.00045	1	1	C	G	T	C	G	T	C	C
h	0.00045	1	1	C	G	T	C	G	C	C	C
i	0.00045	1	1	C	G	C	C	G	C	C	C
l	0.00045	1	1	C	G	T	G	G	C	C	C

10

20

30

40

【 0 9 0 7】

【表 2 3 - 5 1】

Table 13.32 - IGHV1-58

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107078674		14:107078775		14:107078790	
				Ala->Val	Gly->Arg	Ala->Val	Gly->Arg	Ala->Val	Gly->Arg
ref	0.16105	-	-	G	C	C	C	C	ENST00000390628
a	0.4503	718	14	G	C	C	T	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.3144	568	14	G	C	C	T	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.05525	105	6	G	C	C	T	T	1,5,10,12,13,14
d	0.0068	15	6	G	C	C	C	C	3,4,5,9,11,12
e	0.0068	15	4	G	T	T	T	T	1,10,13,14
f	0.00225	5	3	G	C	C	T	T	3,4,9
g	0.0009	2	1	G	C	C	T	T	10
j	0.00045	1	1	G	C	C	T	T	10
k	0.00045	1	1	G	C	C	C	C	13
h	0.00045	1	1	G	C	C	C	C	10
i	0.00045	1	1	G	C	C	C	T	1
l	0.00045	1	1	G	C	C	C	C	13

【 0 9 0 8】

10

20

30

【表 2 3 - 5 2】

Table 13.33 - IGHV1-69

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107169948 rs190613018	14:107169992 rs188124973	14:107169995 rs1064565	14:107170004 rs191670994	14:107170011 rs74089691	14:107170014 rs11557979	14:107170019 rs192735419	14:107170025 rs185522094
				Val->Leu	Thr->Arg	Ser->Thr	Lys->Arg	Ala->Thr	Thr->Ser	Thr->Lys	Arg->Thr
ref	0.49795	-	-	C	G	C	T	C	T	G	C
a	0.1689	323	14	C	G	C	T	C	T	G	C
b	0.1543	312	14	C	G	C	T	C	T	G	C
c	0.0561	118	13	C	G	C	T	C	T	G	C
g	0.0348	76	7	C	G	C	T	T	T	G	C
e	0.014	31	4	C	G	C	T	T	T	G	C
l	0.0108	24	6	C	G	C	T	C	T	G	C
d	0.00995	22	3	C	G	C	T	C	T	G	C
h	0.00765	17	10	C	G	C	T	C	T	G	C
f	0.00685	15	8	C	G	C	T	C	T	G	C
i	0.00675	15	6	C	G	C	T	C	T	G	C
m	0.0027	6	3	C	G	C	T	C	T	G	C
j	0.00225	5	3	C	G	C	T	C	T	G	C
u	0.00225	5	4	C	G	C	T	C	T	G	C
s	0.0018	4	3	C	G	C	T	C	T	G	C
k	0.00135	3	1	C	G	C	T	T	T	G	C
ac	0.00135	3	3	C	G	C	T	C	T	G	C
ah	0.0009	2	2	C	G	G	T	C	T	G	C
t	0.0009	2	2	C	G	C	T	C	T	G	C
ao	0.0009	2	1	C	G	C	T	T	T	G	C
af	0.0009	2	2	C	G	G	T	C	T	G	C
ad	0.0009	2	2	C	G	C	T	C	T	G	C
n	0.0009	2	2	C	G	C	T	C	T	G	C
an	0.0009	2	2	C	G	C	T	T	T	G	C
o	0.0009	2	2	C	G	C	T	C	T	G	C
ba	0.00045	1	1	C	G	C	T	C	T	G	C
ax	0.00045	1	1	C	G	C	T	T	T	G	C
ag	0.00045	1	1	C	G	C	T	C	T	G	C
y	0.00045	1	1	C	G	C	T	C	T	G	C

10

20

30

40

【表 2 3 - 5 3】

Table 13.33 - IGHV1-69

az	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
aj	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
aa	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
aq	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
v	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
al	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
ab	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
ak	0.00045	G	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
q	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
ap	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
z	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
w	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
av	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
r	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
x	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
au	0.00045	G	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
am	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
at	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
aw	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
ay	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
ar	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
p	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
as	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
ae	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C
ai	0.00045	C	G	C	T	T	T	C	T	T	G	C

10

20

30

40

【表 2 3 - 5 4】

Table 13.33 - IGHV1-69

h.type	cum.freq	# indvs	pops	14:107170028 rs11557995	14:107170034 rs181467093	14:107170055 rs8009570	14:107170056 rs184214708	14:107170062 rs55891010	14:107170077 rs11845244	14:107170091 rs189019973	14:107170121 rs1064564
ref	0.49795	-	-	Gly->Ala	Phe->Ser	Thr->Ile	Thr->Ala	Phe->Leu	Gly->Arg	Leu->Pro	Ser->Asn
a	0.1689	323	14	C	A	G	T	A	C	A	C
b	0.1543	312	14	C	A	■	T	G	T	A	C
c	0.0561	118	13	C	A	■	T	G	C	A	C
g	0.0348	76	7	C	A	G	T	A	C	A	C
e	0.014	31	4	C	A	G	T	A	C	A	C
i	0.0108	24	6	C	A	G	T	A	T	A	C
d	0.00995	22	3	C	A	G	T	A	T	A	C
h	0.00765	17	10	C	A	■	T	A	C	A	C
f	0.00685	15	8	C	A	■	T	A	T	A	C
i	0.00675	15	6	C	A	■	T	A	T	A	C
m	0.0027	6	3	C	A	G	T	A	C	A	C
j	0.00225	5	3	C	A	G	T	G	T	A	C
u	0.00225	5	4	C	A	■	T	G	C	A	C
s	0.0018	4	3	C	A	G	T	A	C	A	T
k	0.00135	3	1	C	A	■	T	G	T	A	C
ac	0.00135	3	3	C	A	G	T	A	C	A	C
ah	0.0009	2	2	C	A	G	T	A	C	A	C
t	0.0009	2	2	C	A	G	T	A	C	A	C
ao	0.0009	2	1	C	A	■	T	G	C	A	C
af	0.0009	2	2	C	A	■	T	G	C	A	C
ad	0.0009	2	2	C	A	G	T	A	C	A	C
n	0.0009	2	2	C	A	■	T	G	T	A	T
an	0.0009	2	2	C	A	■	T	G	T	A	C
o	0.0009	2	2	C	A	■	T	G	T	A	C
ba	0.00045	1	1	C	A	G	T	A	C	A	C
ax	0.00045	1	1	C	A	G	T	A	C	A	C
ag	0.00045	1	1	C	A	■	T	G	T	A	C
y	0.00045	1	1	C	A	■	T	G	T	G	C

10

20

30

40

【 0 9 1 1】

【表 2 3 - 5 5】

**Table 13.33 - IGHV1-69**

az	0.00045	1	C	A	G	T	T	A	T	A	A	C
aj	0.00045	1	C	A	G	C	C	A	C	A	A	T
aa	0.00045	1	C	A	G	T	C	A	C	A	A	C
aq	0.00045	1	C	A	G	C	C	A	C	A	A	C
v	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
al	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
ab	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
ak	0.00045	1	C	A	G	T	T	A	C	A	A	C
q	0.00045	1	C	A	G	T	T	A	C	A	A	C
ap	0.00045	1	C	A	G	T	T	A	C	A	A	C
z	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	C	A	A	C
w	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	T
av	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
r	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
x	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
au	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
am	0.00045	1	C	A	G	T	T	A	C	A	A	C
at	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	T
aw	0.00045	1	C	A	G	C	C	A	C	A	A	T
ay	0.00045	1	C	A	G	T	T	A	C	A	A	C
ar	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
p	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C
as	0.00045	1	G	A	G	T	C	G	C	A	A	C
ae	0.00045	1	C	A	G	T	T	A	C	A	A	C
al	0.00045	1	C	A	G	T	T	G	T	A	A	C

10

20

30

40

【 0 9 1 2】

【表 2 3 - 5 6】

Table 13.33 - IGHV1-69

h.type	cum.freq	# indvs	pops	14:107170127 rs11557984	14:107170128 rs11558005	14:107170130 rs140392997	14:107170133 rs138194290	14:107170139 rs11558018	14:107170143 rs186595111	14:107170145 rs189122982	14:107170173 rs150196675
ref	0.49795	-	-	Ala->Val	Ala->Thr	Tyr->Phe	Ser->Asn	Phe->Ser	Thr->Pro	Gly->Asp	Val->Leu
a	0.1689	323	14	G	C	T	C	A	T	C	C
b	0.1543	312	14	G	C	T	C	A	T	C	C
c	0.0561	118	13	G	T	T	C	A	T	C	C
g	0.0348	76	7	G	C	T	C	A	T	C	C
e	0.014	31	4	G	C	T	C	A	T	C	C
i	0.0108	24	6	G	C	T	C	A	T	C	C
d	0.00995	22	3	G	T	T	C	A	T	C	C
h	0.00765	17	10	G	C	T	C	A	T	C	C
f	0.00685	15	8	G	T	T	C	A	T	C	C
i	0.00675	15	6	G	C	T	C	A	T	C	C
m	0.0027	6	3	G	C	T	C	A	T	C	C
j	0.00225	5	3	G	C	T	C	A	T	C	C
u	0.00225	5	4	G	T	T	C	A	T	C	C
s	0.0018	4	3	G	C	T	C	A	T	C	C
k	0.00135	3	1	G	T	T	C	A	T	C	C
ac	0.00135	3	3	G	T	T	C	A	T	C	C
ah	0.0009	2	2	G	C	T	C	A	T	C	C
t	0.0009	2	2	■	C	T	C	A	T	C	C
ao	0.0009	2	1	G	C	T	C	A	T	C	C
af	0.0009	2	2	G	C	T	C	A	T	C	C
ad	0.0009	2	2	G	C	T	T	A	T	C	C
n	0.0009	2	2	G	C	T	C	A	T	C	C
an	0.0009	2	2	G	C	T	C	A	T	C	C
o	0.0009	2	2	■	T	T	C	A	T	C	C
ba	0.00045	1	1	G	C	T	C	A	T	C	C
ax	0.00045	1	1	G	C	T	C	A	T	C	C
ag	0.00045	1	1	G	T	■	T	A	T	C	C
y	0.00045	1	1	G	C	T	C	A	T	C	C

10

20

30

40

【 0 9 1 3】

【表 2 3 - 5 7】

**Table 13.33 - IGHV1-69**

az	0.00045	G	C	T	T	T	A	T	C	C
aj	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
aa	0.00045	G	T	T	T	C	A	T	C	C
aq	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
v	0.00045	G	C	T	T	C	A	G	C	C
al	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
ab	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
ak	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
q	0.00045	G	C	T	T	C	G	T	C	C
ap	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
z	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
w	0.00045	G	T	T	T	C	A	T	C	C
av	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
r	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
x	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
au	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
am	0.00045	G	T	T	T	C	A	T	C	C
at	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
aw	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
ay	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
ar	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
p	0.00045	G	T	T	T	C	A	T	C	C
as	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
ae	0.00045	G	C	T	T	C	A	T	C	C
ai	0.00045	G	T	T	T	C	A	T	C	C

10

20

30

40

【 表 2 3 - 5 8 】

Table 13.33 - IGHV1-69

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107170185 rs181067247	14:107170326 .	14:107170343 rs190658595	ENST00000390633
				Pro->Thr	->Ala	Phe->Val	
ref							
a	0.49795	-	-	G	AGCT	A	
b	0.1689	323	14	G	AGCT	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.1543	312	14	G	AGCT	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
g	0.0561	118	13	G	AGCT	A	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
e	0.0348	76	7	G	AGCT	A	1,5,10,11,12,13,14
i	0.014	31	4	G	AGCT	A	1,10,12,14
l	0.0108	24	6	G	AGCT	A	1,3,8,10,12,14
d	0.00995	22	3	G	AGCT	A	1,10,14
h	0.00765	17	10	G	AGCT	A	1,2,3,4,6,7,10,11,12,13
f	0.00685	15	8	G	AGCT	A	1,3,5,6,9,10,11,14
i	0.00675	15	6	G	AGCT	A	3,4,5,9,10,12
m	0.0027	6	3	G	AGCT	A	10,12,14
j	0.00225	5	3	G	AGCT	A	5,10,14
u	0.00225	5	4	G	AGCT	A	1,2,8,14
s	0.0018	4	3	G	AGCT	A	6,8,10
k	0.00135	3	1	G	AGCT	A	14
ac	0.00135	3	3	G	AGCT	A	2,10,14
ah	0.0009	2	2	G	AGCT	A	11,13
t	0.0009	2	2	G	AGCT	A	2,9
ao	0.0009	2	1	G	AGCT	A	10
af	0.0009	2	2	G	AGCT	A	10,14
ad	0.0009	2	2	G	AGCT	A	2,7
n	0.0009	2	2	G	AGCT	A	2,3
an	0.0009	2	2	G	AGCT	A	10,14
o	0.0009	2	2	G	AGCT	A	3,10
ba	0.00045	1	1	T	AGCT	A	13
ax	0.00045	1	1	G	AGCT	A	10
ag	0.00045	1	1	G	AGCT	A	13
y	0.00045	1	1	G	AGCT	A	10

【 0 9 1 5 】

10

20

30

【表 2 3 - 5 9】

Table 13.33 - IGHV1-69

az	0.00045	1	1	G	AGCT	A	10
aj	0.00045	1	1	G	AGCT	A	7
aa	0.00045	1	1	G	AGCT	A	2
aq	0.00045	1	1	G	AGCT	A	9
v	0.00045	1	1	G	AGCT	A	11
ai	0.00045	1	1	G	■	A	10
ab	0.00045	1	1	G	AGCT	A	14
ak	0.00045	1	1	G	AGCT	A	4
q	0.00045	1	1	G	AGCT	A	4
ap	0.00045	1	1	G	AGCT	A	13
z	0.00045	1	1	G	AGCT	A	14
w	0.00045	1	1	G	AGCT	A	14
av	0.00045	1	1	G	AGCT	A	4
r	0.00045	1	1	G	AGCT	A	8
x	0.00045	1	1	G	AGCT	A	2
au	0.00045	1	1	G	AGCT	A	2
am	0.00045	1	1	G	AGCT	A	1
at	0.00045	1	1	G	AGCT	A	3
aw	0.00045	1	1	G	AGCT	A	2
ay	0.00045	1	1	G	AGCT	A	10
ar	0.00045	1	1	G	AGCT	C	3
p	0.00045	1	1	G	AGCT	A	13
as	0.00045	1	1	G	AGCT	A	12
ae	0.00045	1	1	G	AGCT	A	13
ai	0.00045	1	1	G	AGCT	A	11

10

20

【 0 9 1 6 】

【表 2 3 - 6 0】

Table 13.34 - IGHV1-8

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106539147 rs148477632 Ile->Val	14:106539163 rs73371428 Met->Ile	14:106539171 rs187649961 Val->Ile	14:106539278 rs184294529 Tyr->Phe	14:106539284 rs151035485 Thr->Ile	14:106539291 rs187522932 Thr->Pro	14:106539476 rs189071216 Ala->Thr	14:106539497 rs180817521 Ile->Phe
ref	0.8844	-	-	T	C	C	T	G	T	C	T
a	0.1016	160	9	T	■	C	T	G	T	C	T
c	0.00405	8	2	C	C	C	T	G	T	C	T
b	0.0032	6	6	T	C	C	T	G	T	C	■
d	0.0018	4	2	T	■	C	T	■	T	C	T
e	0.00135	3	2	T	■	C	T	G	T	C	■
f	0.00135	3	2	T	C	T	T	G	T	C	T
h	0.0009	2	2	T	C	T	■	G	T	C	T
j	0.00045	1	1	T	C	C	T	G	G	C	T
g	0.00045	1	1	T	■	C	T	G	T	T	T
i	0.00045	1	1	T	C	C	T	■	T	C	T

10

20

30

40

【 0 9 1 7】

【表 2 3 - 6 1】

Table 13.34 - IGHV1-8

h.type	cum.freq	# indivs	pops
ref	0.8844	-	-
a	0.1016	160	9 1,5,7,8,10,11,12,13,14
c	0.00405	8	2 10,13
b	0.0032	6	6 2,5,6,11,12,13
d	0.0018	4	2 1,14
e	0.00135	3	2 2,11
f	0.00135	3	2 7,11
h	0.0009	2	2 3,5
j	0.00045	1	1 2
g	0.00045	1	1 14
i	0.00045	1	1 13

ENST00000390599

【 0 9 1 8 】

【表 2 3 - 6 2】

Table 13.35 - IGHV2-26

h.type	cum. freq	# indivs	pops	14:106757655 rs12586893	14:106757706 rs185534639	14:106757798 rs181476099	14:106757831 rs11177969	14:106757865 rs185965403	14:106757880 rs146488407	14:106758074 rs186573875	
ref	0.9245	-	-	Arg->Trp G	Leu->Phe G	Ala->Glu G	Arg->His C	Leu->Val G	Val->Ile C	Thr->Ala T	ENST00000390611
a	0.06135	126	13	■	G	G	C	G	C	T	1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,1 2,13,14
b	0.0087	15	5	G	G	G	T	G	C	T	1,6,10,11,14
c	0.0032	7	2	G	G	T	C	C	C	T	10,14
f	0.0009	2	2	G	G	G	C	G	T	T	13,14
d	0.00045	1	1	G	■	G	C	G	C	T	1
g	0.00045	1	1	G	G	G	C	C	C	T	5
e	0.00045	1	1	G	G	G	C	G	C	C	10

10

20

30

40

【 0 9 1 9 】

【表 2 3 - 6 3】

Table 13.36 - IGHV2-5

h.type	ref	cum.freq	# indivs	pops	14:106494234	14:106494245	14:106494248	14:106494251	14:106494269	14:106494325	14:106494346	14:106494404
					rs1065554	rs1065552	rs181774040	rs141264800	rs12895651	rs150364725	rs185589849	rs190103562
					Ser->Arg	Ser->Thr	Pro->Thr	Ser->Gly	Asn->Asp	Gly->Ala	Ser->Thr	Leu->Val
		0.3179	-	-	G	A	G	T	T	C	C	G
a		0.6657	872	14	G	A	G	T	C	C	C	G
b		0.01055	18	3	G	A	G	C	C	C	C	G
d		0.0018	4	2	G	A	T	T	C	C	C	G
c		0.0009	2	2	G	A	G	T	C	G	C	G
j		0.00045	1	1	G	T	T	T	C	C	C	G
k		0.00045	1	1	G	A	G	T	T	C	G	G
g		0.00045	1	1	C	A	G	T	C	G	C	G
e		0.00045	1	1	G	A	G	T	C	C	G	G
h		0.00045	1	1	C	A	T	T	C	C	C	G
f		0.00045	1	1	G	A	G	T	C	C	C	C
i		0.00045	1	1	C	A	G	T	C	C	C	G

10

20

30

40

【 0 9 2 0】

【表 2 3 - 6 4】

ENST00000390597

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,1  
2,13,14  
1,10,14  
10,14  
4,13  
6  
1  
9  
3  
5  
10  
12

10

【 0 9 2 1 】

【表 2 3 - 6 5】

Table 13.37 - IGHV2-70

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107178820 rs139383686	14:107178837 rs144976946	14:107178849 rs185317654	14:107178875 rs188731942	14:107178878 rs192620545	14:107178890 rs138836314	14:107178899 rs112655724	14:107178911 rs188243654	14:107178938 rs17113976
ref	0.36095	-	-	Ile->Met	Tyr->Asp	Asp->Tyr	Leu->Pro	Val->Ala	Lys->Arg	Asp->Ala	Thr->Ile	Tyr->Cys
a	0.31	584	14	T	A	C	A	A	T	T	G	T
b	0.16595	353	14	T	A	C	A	A	T	T	G	T
d	0.06035	132	13	T	A	C	A	A	T	G	G	C
c	0.04295	94	11	T	A	C	A	A	T	T	G	T
e	0.0319	70	6	T	A	C	A	A	T	T	G	C
f	0.00405	9	5	T	A	C	A	A	T	T	G	C
l	0.00225	5	4	T	A	C	G	A	T	T	G	T
y	0.00135	3	3	T	A	C	A	A	T	T	G	T
z	0.00135	3	3	C	A	C	A	A	T	T	G	T
af	0.00135	3	2	T	A	C	A	A	T	G	G	C
h	0.00135	3	3	T	A	C	A	A	T	T	G	C
g	0.0009	2	2	T	A	C	A	A	T	T	G	T
s	0.0009	2	2	T	A	C	A	A	T	T	G	T
ab	0.0009	2	2	T	A	C	A	A	C	T	G	T
ah	0.00045	1	1	C	C	C	A	A	T	T	G	T
ag	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	G	G	C
j	0.00045	1	1	T	C	C	A	A	T	T	G	T
u	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	T	G	C
k	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	T	G	T
aj	0.00045	1	1	C	A	C	A	A	T	T	G	T
aa	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	T	G	C
t	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	T	G	C
aq	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	G	G	C
v	0.00045	1	1	C	A	C	A	A	T	T	G	T
al	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	C	T	G	T
ak	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	T	G	C
q	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	T	G	T
ap	0.00045	1	1	T	A	C	A	A	T	G	G	C

10

20

30

40

【 0 9 2 2】



【表 2 3 - 6 7】

Table 13.37 - IGHV2-70

h.type	cum.frec	# indivs	pops	14:107178959 rs184814603	14:107178965 rs2073669	14:107178976 rs148866487	14:107179098 rs191880827	14:107179103 rs185635448	14:107179106 rs10144703	14:107179115 rs182292946	14:107179123 rs187704106	14:107179243 rs61734101
ref	0.36095	-	-	Asp->Gly	Leu->Arg	Glu->Asp	Gly->Ser	Glu->Val	Arg->Lys	Val->Gly	Leu->Phe	Thr->Met
a	0.31	584	14	T	A	C	C	T	C	A	T	G
b	0.16595	353	14	T	C	C	C	T	C	A	T	G
d	0.06035	132	13	T	C	C	C	T	T	A	T	G
c	0.04295	94	11	T	A	C	C	T	T	A	T	G
e	0.0319	70	6	T	C	C	C	T	T	A	T	G
f	0.00405	9	5	T	C	C	C	T	T	A	T	G
l	0.00225	5	4	T	C	C	C	T	C	A	T	G
y	0.00135	3	3	C	C	C	C	T	C	A	T	G
z	0.00135	3	3	T	C	C	C	T	T	A	T	G
af	0.00135	3	2	T	C	C	C	T	T	A	T	G
h	0.00135	3	3	T	C	C	C	T	T	A	T	G
g	0.0009	2	2	T	A	G	C	T	C	A	T	G
s	0.0009	2	2	T	C	C	T	T	C	A	T	G
ab	0.0009	2	2	T	A	C	C	T	C	A	T	G
ah	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G
ag	0.00045	1	1	C	C	C	C	T	C	A	T	G
j	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G
u	0.00045	1	1	T	A	C	C	T	C	A	T	G
k	0.00045	1	1	T	A	G	C	T	C	A	T	G
aj	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G
aa	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G
t	0.00045	1	1	T	A	C	C	T	T	A	T	G
aq	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	T	A	T	G
v	0.00045	1	1	T	A	C	C	T	C	A	T	G
al	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G
ak	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	T	A	T	G
q	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G
ap	0.00045	1	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G

10

20

30

40

【 0 9 2 4】

【表 2 3 - 6 8】

**Table 13.37 - IGHV2-70**

w	0.00045	1	T	A	C	C	T	C	A	T	G
ao	0.00045	1	T	C	C	C	T	T	A	T	G
r	0.00045	1	T	A	C	C	T	T	A	T	G
x	0.00045	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G
ad	0.00045	1	T	C	C	C	T	T	A	T	■
am	0.00045	1	T	C	C	C	T	T	A	T	■
i	0.00045	1	T	A	C	C	T	C	C	T	G
n	0.00045	1	T	A	C	C	T	C	A	T	G
ac	0.00045	1	T	C	C	C	T	T	A	T	■
m	0.00045	1	T	G	C	C	T	T	A	T	G
ar	0.00045	1	C	C	G	C	T	C	A	T	G
p	0.00045	1	T	C	C	C	■	C	A	T	G
ae	0.00045	1	C	C	C	C	T	T	A	T	G
ai	0.00045	1	T	C	C	C	T	C	A	T	G
an	0.00045	1	C	A	C	C	T	C	A	T	G
o	0.00045	1	T	C	C	C	T	T	A	T	■

10

20

30

40

【 0 9 2 5】

【表 2 3 - 6 9】

Table 13.37 - IGHV2-70

h type	cum.freq	# Indvs	pops	14:107179254	
				rs61734098	
				Ile->Met	ENST00000390634
ref	0.36095	-	-	T	
a	0.31	584	14	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.16595	353	14	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.06035	132	13	C	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
c	0.04295	94	11	T	1,2,5,6,7,8,10,11,12,13,14
e	0.0319	70	6	C	1,5,10,12,13,14
f	0.00405	9	5	T	1,5,9,10,14
l	0.00225	5	4	T	2,3,4,10
y	0.00135	3	3	T	7,9,12
z	0.00135	3	3	T	10,13,14
af	0.00135	3	2	T	6,10
h	0.00135	3	3	T	2,10,13
g	0.0009	2	2	T	4,6
s	0.0009	2	2	T	5,6
ab	0.0009	2	2	T	2,5
ah	0.00045	1	1	T	2
ag	0.00045	1	1	C	10
j	0.00045	1	1	T	10
u	0.00045	1	1	T	10
k	0.00045	1	1	T	13
aj	0.00045	1	1	T	10
aa	0.00045	1	1	T	14
t	0.00045	1	1	T	10
aq	0.00045	1	1	C	4
v	0.00045	1	1	T	13
al	0.00045	1	1	T	14
ak	0.00045	1	1	C	10
q	0.00045	1	1	T	1
ap	0.00045	1	1	C	10

10

20

30

【 0 9 2 6】

【表 2 3 - 7 0】

Table 13.37 - IGHV2-70

w	0.00045	1	1	T	13
ao	0.00045	1	1	C	1
r	0.00045	1	1	T	2
x	0.00045	1	1	T	4
ad	0.00045	1	1	C	12
am	0.00045	1	1	C	1
i	0.00045	1	1	T	4
n	0.00045	1	1	T	5
ac	0.00045	1	1	T	13
m	0.00045	1	1	T	12
ar	0.00045	1	1	T	11
p	0.00045	1	1	T	4
ae	0.00045	1	1	T	13
ai	0.00045	1	1	T	9
an	0.00045	1	1	T	13
o	0.00045	1	1	C	14

40

【 0 9 2 7】

50

【表 2 3 - 7 1】

Table 13.38 - IGHV3-11

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106573345	14:106573637	14:106573662	ENST00000390601
				rs186167416	rs191020138	rs74207678	
ref	0.9817	-	-	G	T	A	
a	0.01695	36	3	G	T	<b>G</b>	3,4,9
b	0.0009	2	2	■	T	A	3,5
c	0.00045	1	1	G	<b>C</b>	A	3

【 0 9 2 8 】

【表 2 3 - 7 2】

Table 13.39 - IGHV3-13

h.type	cum.freq	# indvs	pops	14:106586159 rs192397984	14:106586165 rs140926945	14:106586168 rs184992069	14:106586231 rs10151633	14:106586259 rs11625174	14:106586267 rs189564282	14:106586354 rs10131161	14:106586389 rs181545751
ref	0.69725	-	-	Thr->Met	Gly->Glu	Ala->Gly	Arg->Gln	Thr->Pro	Ala->Val	Ser->Cys	Gln->His
a	0.15245	276	13	G	C	G	C	T	G	G	C
b	0.1011	167	9	G	C	G	C	G	G	G	C
c	0.02925	59	10	G	T	G	C	T	G	C	C
d	0.0105	19	4	■	C	G	T	T	G	C	C
e	0.00225	5	3	G	C	G	C	T	G	C	C
j	0.0018	4	2	G	C	G	T	T	G	G	C
g	0.00135	3	2	G	C	G	C	T	G	G	■
f	0.0009	2	2	G	C	G	T	T	■	C	C
k	0.00045	1	1	G	T	G	C	G	G	G	C
h	0.00045	1	1	■	C	G	C	T	G	G	■
i	0.00045	1	1	G	C	G	T	T	G	G	C
n	0.00045	1	1	G	C	G	C	G	G	G	C
m	0.00045	1	1	G	C	G	C	T	G	G	C
l	0.00045	1	1	G	C	G	C	T	G	G	C
o	0.00045	1	1	G	T	G	T	T	G	C	C

10

20

30

40

【 0 9 2 9】

【表 2 3 - 7 3】

Table 13.39 - IGHV3-13

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106586557	14:106586563	ENST00000390602
				rs112340466	rs137975618	
				Val->Ile	Phe->Leu	
ref	0.69725	-	-	C	A	
a	0.15245	276	13	C	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13
b	0.1011	167	9	C	A	1,5,7,8,10,11,12,13,14
c	0.02925	59	10	C	A	1,2,5,6,7,10,11,12,13,14
d	0.0105	19	4	C	A	1,10,12,14
e	0.00225	5	3	C	A	1,10,14
j	0.0018	4	2	C	A	1,10
g	0.00135	3	2	C	A	6,14
f	0.0009	2	2	C	A	10,12
k	0.00045	1	1	C	A	2
h	0.00045	1	1	C	A	1
i	0.00045	1	1	C	A	14
n	0.00045	1	1	C	G	11
m	0.00045	1	1	T	G	14
l	0.00045	1	1	C	A	3
o	0.00045	1	1	C	A	10

10

20

【 0 9 3 0】

【表 2 3 - 7 4】

Table 13.40 - IGHV3-15

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106610377 rs182550955	14:106610467 rs186087290	14:106610509 rs147758697	14:106610570 rs184104714	14:106610736 rs183000727	ENST00000390603
ref	0.91495	-	-	Asn->Thr	Gly->Ala	Ser->Asn	Gly->Arg	Ile->Phe	
a	0.0572	104	11	T	C	C	C	T	
b	0.0265	56	5	T	C	T	C	T	1,2,3,5,6,7,10,11,12,13,14
d	0.00045	1	1	T	C	C	T	T	1,3,4,9,13
e	0.00045	1	1	G	C	C	C	T	6
c	0.00045	1	1	T	G	C	C	T	6
									9

10

20

30

40

【 0 9 3 1 】

【表 2 3 - 7 5】

Table 13.41 - IGHV3-16

h.type	cum.fre	# indivs	pops	14:106622052 rs12323556	14:106622073 rs142354696	14:106622076 rs12433709	14:106622132 rs12323559	ENST00000390604
ref	0.8039	-	-	Glu->Lys	Lys->Glu	Arg->Cys	Arg->Ile	
a	0.11075	200	13	C	T	G	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,13,14
b	0.07085	122	8	T	T	G	C	1,5,7,10,11,12,13,14
c	0.01	21	4	C	C	G	C	1,10,11,14
d	0.00315	7	3	T	T	G	C	10,11,14
e	0.00135	3	2	C	C	G	C	10,12

【 0 9 3 2 】

10

20

30

【表 2 3 - 7 6】

Table 13.42 - IGHV3-20

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106667592	14:106667756	14:106667785	14:106667786	14:106667810	14:106668011	
ref	0.5693	-	-	rs3751514	rs190163710	rs181860901	rs3751513	rs112170273	rs180685266	ENST00000390606
a	0.2829	470	14	G	G	A	T	C	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.1209	221	13	■	G	A	T	C	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13
c	0.02285	50	6	G	G	A	C	■	A	1,3,4,9,10,14
f	0.00135	3	3	■	G	A	C	C	A	9,11,14
d	0.0009	2	2	■	G	A	T	■	A	5,11
g	0.00045	1	1	■	G	A	T	C	G	10
e	0.00045	1	1	G	■	A	T	■	G	2
h	0.00045	1	1	G	■	A	T	C	A	14
i	0.00045	1	1	G	■	T	T	C	A	1

10

20

30

40

【表 2 3 - 7 7】

Table 13.43 - IGHV3-21

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106691762 rs183314182	14:106691807 rs188058888	14:106691824 rs143336904	14:106691833 rs192148312	14:106691849 rs184550642	14:106691865 rs192949902	14:106691867 rs184209619	14:106691879 rs180974163
				Thr->Ala	Ser->Gly	Val->Ala	Leu->Pro	Ala->Thr	Met->Ile	Met->Leu	Ser->Gly
ref	0.9892	-	-	T	T	A	A	C	C	T	T
a	0.00225	5	-	T	C	A	A	C	C	T	T
d	0.0018	4	-	T	T	A	A	C	C	T	T
c	0.0009	2	-	T	T	G	A	C	C	T	T
b	0.0009	1	-	T	T	A	A	C	C	T	T
h	0.0009	2	-	C	T	A	A	C	C	T	T
j	0.00045	1	-	T	T	A	G	C	C	T	T
k	0.00045	1	-	T	T	A	A	C	C	T	T
g	0.00045	1	-	T	C	A	A	C	C	T	T
e	0.00045	1	-	T	T	A	A	C	C	T	T
f	0.00045	1	-	T	T	A	A	C	C	T	T
i	0.00045	1	-	T	T	A	A	C	G	T	C
n	0.00045	1	-	T	C	A	A	T	C	T	T
m	0.00045	1	-	T	T	A	A	C	C	T	T
l	0.00045	1	-	T	T	A	A	C	C	T	T

10

20

30

40

【表 2 3 - 7 8】

Table 13.43 - IGHV3-21

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106691884 rs184687518	14:106691896 rs187020320	14:106691899 rs191067794	14:106691909 rs181216108	ENST00000390607
ref	0.9892	-	-	G	G	G	G	
a	0.00225	5	5	G	G	G	G	7,9,11,13,14
d	0.0018	4	3		G	G	G	1,5,14
c	0.0009	2	2	G	G	G	G	10,14
b	0.0009	1	1		C	G	G	1
h	0.0009	2	2	G	G	G	G	1,13
j	0.00045	1	1		G	G	G	2
k	0.00045	1	1	G	G		G	1
g	0.00045	1	1		G	G	G	5
e	0.00045	1	1	G	G	G	G	2
f	0.00045	1	1	G	C			4
i	0.00045	1	1	G	G	G	G	14
n	0.00045	1	1	G	G	G	G	3
m	0.00045	1	1	G	C		G	11
l	0.00045	1	1	G	C	G	G	1

10

20

30

【 0 9 3 5】

【表 2 3 - 7 9】

Table 13.44 - IGHV3-23

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106725320 rs189958807	14:106725328 rs1064091	14:106725329 rs1064090	14:106725346 rs1055799	14:106725357 rs143624266	14:106725397 rs61752504	14:106725400 rs183319819	14:106725433 rs187384491
				Tyr->His	Gly->Asp	Gly->Ser	Ala->Val	Glu->Asp	Ala->Gly	Tyr->Ser	Ser->Phe
ref	0.83265	-	-	A	C	C	G	C	G	T	G
a	0.09825	190	12	A	C	C	G	C	G	T	G
b	0.02695	58	9	A	C	T		C	G	T	G
c	0.01365	29	9	A	C	T	G	C	G	T	G
d	0.00865	18	4	A	C	C	G	C	C	T	G
e	0.00455	10	4	A	C	T		C	G	T	G
f	0.00225	5	3	A	C	C	G	C	C	T	G
k	0.00225	5	5	A	T	C	G	C	G	T	G
g	0.00225	5	3	A	C	C		C	G	T	G
n	0.0018	4	3	A	C	C	G	C	C	T	G
j	0.0009	2	1	A	C	C		C	G	T	G
h	0.0009	2	2	A	C	C	G	C	G	T	G
u	0.00045	1	1	A	T	C	G	C	G	T	G
t	0.00045	1	1	A	T	C	G	G	G	T	G
v	0.00045	1	1	A	C	C	G	C	G	T	G
s	0.00045	1	1	A	T	C	G	C	C	T	G
q	0.00045	1	1	A	C	C	G	C	G	T	G
r	0.00045	1	1	A	C	T	G	C	G	T	G
i	0.00045	1	1	A	C	C	G	C	G	T	G
m	0.00045	1	1	A	C	C	G	C	G	T	G
l	0.00045	1	1	G	C	C	G	C	G	T	G
p	0.00045	1	1	A	T	C	G	C	G	G	G
o	0.00045	1	1	A	C	C	G	C	G	T	G

10

20

30

40

【 0 9 3 6】

【表 23 - 80】

Table 13.44 - IGHV3-23

h.type	cum.freq	# indivs	pops	Ser->Thr	14:106725446 rs61750837	14:106725482 rs56069819	14:106725490 rs191754191	14:106725493 rs182117479	14:106725621 rs188250527	14:106725630 rs145913230	14:106725634 rs181072648	ENST00000390609
ref	0.83265	-	-	A	A	A	A	T	C	A	C	
a	0.09825	190	12	A	C	A	A	T	C	A	C	1,2,3,5,6,7,8,10,11,12,13,14
b	0.02695	58	9	A	A	A	A	T	C	A	C	1,3,4,5,9,10,11,12,14
c	0.01365	29	9	A	A	A	A	T	C	A	C	1,3,4,5,6,9,10,11,14
d	0.00865	18	4	T	C	A	A	T	C	A	C	1,5,10,14
e	0.00455	10	4	A	C	A	A	T	C	A	C	1,10,11,14
f	0.00225	5	3	T	A	A	A	T	C	A	C	1,7,10
k	0.00225	5	5	A	A	A	A	T	C	A	C	1,5,9,10,11
g	0.00225	5	3	A	A	A	A	T	C	A	C	1,5,11
n	0.0018	4	3	A	A	A	A	T	C	A	C	2,9,14
j	0.0009	2	1	A	C	A	A	T	C	A	C	14
h	0.0009	2	2	A	A	A	A	T	C	A	C	6,10
u	0.00045	1	1	A	C	A	A	T	C	A	C	14
t	0.00045	1	1	A	A	A	A	T	C	A	C	13
v	0.00045	1	1	A	A	A	A	C	G	A	C	8
s	0.00045	1	1	T	C	A	A	T	C	A	C	10
q	0.00045	1	1	A	A	A	A	T	C	A	G	14
r	0.00045	1	1	A	C	A	A	T	C	A	C	14
i	0.00045	1	1	A	A	A	A	T	C	C	C	9
m	0.00045	1	1	A	A	A	C	T	C	A	C	6
l	0.00045	1	1	A	A	A	A	T	C	A	C	10
p	0.00045	1	1	A	A	A	A	T	C	A	C	2
o	0.00045	1	1	A	A	A	A	T	C	A	C	2

【0937】

10

20

30

40

【表 2 3 - 8 1】

Table 13.45 - IGHV3-30

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106791117 rs138563161	14:106791127 rs190763974	14:106791150 rs183005459	14:106791154 rs187117835	14:106791216 rs192185012	ENST00000390613
ref	0.97985	-	-	G	T	A	C	Thr->Ser	
a	0.0147	28			T	A	C	G	2,3,4,5,9,10,11
b	0.0023	5		G	T	A	C	C	1,2,9,13
d	0.00135	3		G	T	G	C	G	10,13
c	0.00135	3		G	C	A	C	G	3,9,11
e	0.00045	1		G	T	A	T	G	13

10

20

30

40

【 0 9 3 8 】

【表 23 - 82】

Table 13.46 - IGHV3-33

h.type	cum.fre	# indivs	pops	14:106815855 rs183940317	14:106815858 rs187379689	14:106815862 rs112373679	14:106815868 rs111734923	14:106815924 rs192341521	14:106815933 rs187304239	14:106815948 rs192234669	14:106815970 rs138488134	ENST00000390 615
ref	0.82905	-	-	Asp->Gly	Tyr->Ser	Trp->Arg	Val->Phe	Ser->Asn	Thr->Ile	Ala->Val	Arg->Gly	
a	0.145	243	12	T	T	G	C	C	G	G	C	1,2,4,5,6,7,8,10, 11,12,13,14
b	0.00965	21	10	T	T	G	C	C	G	G	T	1,2,5,6,7,10,11, 12,13,14
c	0.0082	18	6	T	T	A	C	C	G	G	C	1,2,7,10,12,14
e	0.0027	6	3	C	T	A	C	C	G	G	T	1,10,14
d	0.0018	4	3	T	T	A	C	C	G	G	T	2,13,14
h	0.00135	3	3	T	T	A	C	T	G	G	T	1,6,10
f	0.0009	2	2	T	G	A	C	C	G	G	T	5,8
j	0.00045	1	1	C	T	A	C	T	G	G	T	10
g	0.00045	1	1	C	T	G	C	C	G	G	C	10
i	0.00045	1	1	T	T	G	C	T	G	G	C	1

【 0 9 3 9 】

10

20

30

40

【表 2 3 - 8 3】

Table 13.47 - IGHV3-35

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106845417 rs112759551	14:106845487 rs74514616	14:106845753 rs145022218	ENST00000390617
ref	0.78085	-	-	Arg->Gln C	Gly->Arg C	Val->Leu C	
a	0.11765	227	14	T	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.09695	190	10	C	G	C	1,3,4,5,6,7,9,10,12,14
c	0.0041	9	5	C	C	G	1,2,5,7,8
d	0.00045	1	1	T	G	C	14

【 0 9 4 0 】

10

20

30

【 表 2 3 - 8 4 】

Table 13.48 - IGHV3-38

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106866449	14:106866451	14:106866664	14:106866828
ref	0.8889	-	-	rs78850219	rs144366955	rs150283006	rs112981911
a	0.0723	158	14	Asn->Ser T	Asn->Lys G	Leu->Phe C	Leu->Pro A
b	0.02515	52	6	C	G	C	A
c	0.00725	16	5	C	C	C	A
d	0.0064	13	3	T	G	G	A
							G

ENST00000390618

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14  
1,5,10,11,12,14  
1,10,11,12,14  
2,7,13

10

20

30

40

【 0 9 4 1 】

【 表 2 3 - 8 5 】

Table 13.49 - IGHV3-43

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106920211 rs116899367	14:106926223 rs2467912	14:106926231 rs182842897	14:106926323 rs186760979	14:106926328 rs61999676	14:106926388 rs2467910	14:106926435 rs182650845	14:106926454 rs188914311
ref	0.57745	-	-	Ala->Thr	Thr->Ala	Ser->Asn	Asp->Glu	Trp->Gly	Thr->Ala	Ser->Phe	Val->Met
a	0.2428	512	14	C	T	C	A	A	T	G	C
b	0.08365	164	13	C	C	C	A	A	C	G	C
c	0.0302	66	10	C	T	C	A	C	T	G	C
e	0.0182	40	11	C	T	C	A	A	C	G	C
d	0.01455	30	4	T	T	C	A	A	T	G	C
g	0.00995	22	7	C	T	C	A	C	T	G	C
h	0.0064	13	5	C	C	C	A	A	C	G	C
f	0.0055	12	5	C	T	C	A	A	T	■	C
i	0.00365	8	3	C	C	C	A	A	C	■	C
j	0.00225	5	4	C	T	C	A	C	C	G	C
k	0.00135	3	2	C	T	T	A	A	T	G	C
m	0.00135	3	3	C	C	C	A	A	T	G	C
p	0.0009	2	2	C	C	C	A	A	C	G	T
q	0.00045	1	1	C	T	C	T	A	T	G	C
n	0.00045	1	1	C	T	C	A	A	C	■	C
l	0.00045	1	1	C	T	C	A	A	C	G	C
o	0.00045	1	1	C	C	C	A	A	C	G	C

10

20

30

40

【 0 9 4 2 】

【表 2 3 - 8 6】

Table 13.49 - IGHV3-43

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106926456	14:106926481	ENST00000434710
				rs79008247	rs111739001	
				Val->Gly	Val->Met	
ref	0.57745	-	-	A	C	
a	0.2428	512	14	A	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.08365	164	13	C	C	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
c	0.0302	66	10	C	C	1,3,4,5,6,7,9,11,12,13
e	0.0182	40	11	A	C	1,3,4,5,6,8,10,11,12,13,14
d	0.01455	30	4	A	C	2,5,6,7
g	0.00995	22	7	A	C	2,3,4,6,9,10,11
h	0.0064	13	5	A	T	1,2,6,7,13
f	0.0055	12	5	A	C	1,7,10,12,14
i	0.00365	8	3	A	C	1,10,14
j	0.00225	5	4	A	C	3,4,9,10
k	0.00135	3	2	A	C	10,14
m	0.00135	3	3	A	C	2,7,13
p	0.0009	2	2	A	C	1,10
q	0.00045	1	1	A	C	13
n	0.00045	1	1	A	C	10
l	0.00045	1	1	C	C	10
o	0.00045	1	1	C	C	9

10

20

【 0 9 4 3】

【表 2 3 - 8 7】

Table 13.50 - IGHV3-48

h.type	cum.freq	# indvs	pops	14:106993845 rs7148408	14:106993938 ->Thr	14:106993945 rs7148607	14:106993996 rs183130922	14:106994231 rs192884486	14:106994237 rs184894692	14:106994262 rs188639638	ENST00000390624
ref	0.3919	-	-	Asp->Ala T	GTAC	Ser->Gly T	Arg->Cys G	Ile->Val T	Val->Leu C	Glu->Asp C	
a	0.3355	589	14	G	GTAC	T	G	T	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.20455	404	14	G	GTAC	C	G	T	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.027	59	11	G	G	T	G	T	C	C	1,2,4,5,6,7,10,11,12,13,14
d	0.01595	35	11	T	GTAC	C	G	T	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,13
f	0.0128	28	9	G	G	C	G	T	C	C	1,3,4,6,7,9,10,11,14
e	0.0105	23	10	T	G	T	G	T	C	C	2,3,4,5,6,7,10,11,13,14
j	0.00045	1	1	T	GTAC	T		T	C	C	4
g	0.00045	1	1	T	GTAC	T	G	T	G	C	11
h	0.00045	1	1	G	GTAC	T	G	C	C	C	5
i	0.00045	1	1	G	GTAC	T	G	T	C	C	2
											1

10

20

30

40

【 0 9 4 4】

【表 2 3 - 8 8】

Table 13.51 - IGHV3-49

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107012994 rs140678750	14:107013065 rs140027079	14:107013072 rs191590980	14:107013093 rs187070171	14:107013129 rs2073674	14:107013146 rs184357967	14:107013171 rs193139111	14:107013201 rs2073673
ref	0.322	-	-	Tyr->His	Gly->Glu	Tyr->Asp	Gly->Ser	Phe->Val	Asp->Ala	Thr->Ala	Gln->Lys
a	0.38705	663	14	A	C	A	C	A	T	T	G
b	0.28555	499	13	A	C	A	C	C	T	T	G
c	0.0027	6	3	G	C	A	C	A	T	T	T
d	0.00045	1	1	A	C	C	T	C	G	T	G
g	0.00045	1	1	A	C	A	C	A	T	C	G
e	0.00045	1	1	G	C	A	C	C	T	T	G
h	0.00045	1	1	A	C	A	C	C	T	C	G
f	0.00045	1	1	A	C	A	C	C	T	T	G
i	0.00045	1	1	A	T	A	C	A	T	T	G

【 0 9 4 5】

10

20

30

40

【表 2 3 - 8 9】

Table 13.51 - IGHV3-49

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107013209	14:107013210	ENST00000390625
				rs184512071	rs189168917	
				Gly->Asp	Gly->Ser	
ref	0.322	-	-	C	C	
a	0.38705	663	14	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.28555	499	13	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13
c	0.0027	6	3	C	C	7,11,13
d	0.00045	1	1	C	C	2
g	0.00045	1	1	C	C	1
e	0.00045	1	1	C	C	4
h	0.00045	1	1	C	C	1
f	0.00045	1	1	T	T	2
i	0.00045	1	1	C	C	10

10

【 0 9 4 6】

【表 2 3 - 9 0】

Table 13.52 - IGHV3-53

h.type	cum.frec	# indvs	pops	14:107048717	14:107048749	14:107048795	14:107048796	14:107048929	14:107048944	14:107049080
ref	0.4053	-	-	Met->Ile	Asp->His	Ser->	Ser->Asn	Ile->Val	Ser->Thr	Leu->Ser
a	0.2535	483	14	C	C	G	C	T	A	A
b	0.2264	399	13	C	G	G	C	C	A	A
c	0.0453	99	13	C	C	G	C	T	T	G
d	0.0247	54	6	T	C	G	C	C	A	A
e	0.015	33	9	C	C	G	C	T	A	A
f	0.0092	20	6	C	C	G	C	C	T	G
g	0.0046	10	5	C	C	G	C	C	A	A
k	0.0041	9	8	C	G	G	C	T	A	G
h	0.0036	8	2	T	C	G	C	C	A	A
j	0.0023	5	4	C	G	G	C	C	A	A
i	0.0018	4	4	C	C	G	C	T	A	G
n	0.0014	3	3	C	C	G	C	T	T	G
m	0.0014	3	3	C	C	G	C	C	A	A
q	0.0005	1	1	C	C	G	C	C	T	A
l	0.0005	1	1	C	G	G	T	C	A	A
p	0.0005	1	1	C	G	G	C	T	A	A
o	0.0005	1	1	T	C	G	C	C	T	G

ENST00000390627

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14  
 1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14  
 1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14  
 1,5,10,12,13,14

1,2,5,7,8,10,11,12,14  
 3,4,9,10,11,12  
 7,10,11,13,14  
 3,6,7,9,11,12,13,14  
 10,14  
 1,3,4,9  
 8,11,13,14  
 2,10  
 5,9,10  
 14  
 3  
 4  
 14

10

20

30

40

【 0 9 4 7】

【表 2 3 - 9 1】

Table 13.53 - IGHV3-64

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107113770 rs187347757	14:107113851 rs2072045	14:107113877 rs190575084	14:107113902 rs138428007	14:107114009 rs11846079	14:107114176 rs182438044	14:107114189 rs139161493	14:107114193 rs2073670
ref	0.4221	-	-	Glu->Gln	Asp->Asn	Ser->Asn	Leu->Val	Glu->Gly	Trp->Gly	Glu->Asp	Met->Thr
a	0.47965	793	14	C	C	C	G	T	A	C	A
b	0.06225	131	13	C	T	C	G	C	A	C	G
c	0.02785	61	14	C	C	C	G	C	A	C	A
d	0.00275	6	4	C	T	C	G	T	A	C	G
e	0.0018	4	2	C	T	C	G	C	C	C	G
f	0.00135	3	1	C	T	C	C	C	A	C	G
h	0.0009	2	1	C	T	C	G	C	A	C	A
j	0.00045	1	1	C	C	C	G	T	A	G	A
g	0.00045	1	1	G	C	C	G	T	A	C	A
i	0.00045	1	1	C	T	T	G	T	A	C	A

10

20

30

40

【 0 9 4 8】

【表 2 3 - 9 2】

Table 13.53 - IGHV3-64

h.type	sum.freq	# indivs	pops	
				ENST00000454421
ref	0.4221	-	-	
a	0.47965	793	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.06225	131	13	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
c	0.02785	61	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.00275	6	4	2,4,13,14
e	0.0018	4	2	1,10
f	0.00135	3	1	10
h	0.0009	2	1	12
j	0.00045	1	1	2
g	0.00045	1	1	3
i	0.00045	1	1	8

10

【 0 9 4 9 】

【表 2 3 - 9 3】

Table 13.54 - IGHV3-66

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107131089 rs77593173	14:107131164 rs6423677	14:107131223 rs183864069	14:107131290 rs149638514	EINST00000390632
ref	0.43755	-	-	Tyr->His	Cys->Gly	Met->Lys	Ile->Val	
a	0.27865	502	14	A	A	A	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.12575	252	14	A	C	A	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.0649	140	13	A	A	A	C	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
d	0.03975	87	13	G	A	A	C	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
e	0.02745	60	14	G	A	A	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
f	0.021	46	14	A	C	A	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
g	0.0027	6	5	G	C	A	T	10,13,14
h	0.0009	2	2	G	C	T	C	3,4
j	0.00045	1	1	A	A	T	T	5
k	0.00045	1	1	A	C	T	C	4
i	0.00045	1	1	A	A	T	C	3

【 0 9 5 0】

10

20

30

40

【表 2 3 - 9 4】

Table 13.55 - IGHV3-72

h.type	cum.frec	# indivs	pops	14:107198966 rs193196315	14:107199062 rs184752334	14:107199136 rs139291045	14:107199164 rs191373077	14:107199222 rs188380722	14:107199355 rs192371094	ENST00000433072
ref	0.9973	-	-	T	C	G	G	Leu->Val	Ile->Leu	
a	0.00045	1	1	C	T	G	G	G	T	5
d	0.00045	1	1	T	C	C	C	G	T	2
e	0.00045	1	1	C	C	G	G	G	T	11
c	0.00045	1	1	T	C	G	G	C	T	2
b	0.00045	1	1	T	C	G	C	G	T	1
f	0.00045	1	1	T	C	G	G	G	G	10

10

20

30

40

【 0 9 5 1】

【表 2 3 - 9 5】

Table 13.56 - IGHV3-73

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107211000 rs142927366	14:107211135 rs184224767	14:107211176 rs61750833	14:107211199 rs188470998	14:107211371 rs61752554	ENST00000390636
ref	0.91625	-	-	Lys->Glu	Ala->Pro	Lys->Arg	Leu->Phe	Trp->Cys	
a	0.05265	96	6	T	C	T	C	C	1,5,10,12,13,14
b	0.0293	60	5	T	C	T	C	G	1,7,9,10,14
c	0.00135	3	3	T	C	C	C	C	1,10,14
d	0.00045	1	1	C	G	T	C	C	2

【 0 9 5 2】

10

20

30

40

【表 2 3 - 9 6】

Table 13.57 - IGHV3-74

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107218737	14:107218809	14:107218812	14:107218858	14:107218878	14:107218908
ref	0.98635	-	-	Thr->Met	Asp->Gly	Ser->Thr	Arg->Cys	Ser->Asn	Ser->Cys
a	0.0091	20	-	G	T	C	G	C	G
b	0.0023	5	-	G	T	G	G	C	G
c	0.0009	2	-	G	T	C	G	C	G
d	0.00045	1	-	G	T	C	G	T	G
e	0.00045	1	-	G	C	C	G	C	G
f	0.00045	1	-	G	T	C	G	C	C

ENST00000424969  
 1,9,10,12,13,14  
 2,3,5,11  
 10,14  
 1  
 11  
 10

10

20

30

40

【 0 9 5 3 】

【表 2 3 - 9 7】

Table 13.58 - IGHV3-7

h.type	cum. fre	# indivs	pops	14:106518545	14:106518602	14:106518686	14:106518840
ref	0.9808	-	-	Asn->Ser	Ser->Asn	Clin->Arg	Leu->Arg
a	0.016	29	5	T	C	T	A
b	0.0023	5	4	T	T	C	A
d	0.00045	1	1	C	C	T	A
c	0.00045	1	1	T	C	T	C

ENST00000390598  
 1,5,10,11,14  
 5,9,13,14  
 4  
 13

10

20

30

【 0 9 5 4 】

【表 2 3 - 9 8】

Table 13.59 - IGHV3-9

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106552299 rs188663119 Tyr->His	14:106552310 rs8020204 Thr->Met	14:106552409 rs140101036 Ile->Thr	14:106552412 rs10141136 Ser->Asn	14:106552415 rs185242411 Gly->Val	14:106552416 rs149492969 Gly->Ser	14:106552436 rs192281729 Ser->Leu	14:106552463 rs182143003 Ala->Val
ref	0.84305	-	-	A	G	A	C	C	C	G	G
a	0.10975	167	9	A	A	A	C	C	C	G	G
b	0.0228	46	7	A	G	A	C	C	C	G	G
c	0.0064	12	5	A	G	<b>G</b>	C	C	C	G	G
e	0.00405	6	4	A	G	A	C	C	C	G	G
d	0.00315	7	7	A	G	A	<b>T</b>	C	C	G	G
f	0.00225	5	4	A	G	A	C	C	C	G	<b>■</b>
g	0.0018	4	3	A	G	A	C	C	C	G	G
h	0.00135	2	1	A	G	A	C	C	C	<b>■</b>	G
r	0.0009	1	1	A	G	A	<b>T</b>	C	<b>T</b>	G	G
o	0.0009	2	1	<b>G</b>	G	A	C	C	C	G	G
j	0.00045	1	1	A	<b>■</b>	A	<b>T</b>	C	C	G	G
k	0.00045	1	1	A	<b>■</b>	A	C	C	C	G	G
q	0.00045	1	1	A	G	A	C	C	C	G	G
i	0.00045	1	1	A	<b>■</b>	A	C	<b>■</b>	<b>T</b>	G	G
n	0.00045	1	1	A	G	A	C	C	C	G	G
m	0.00045	1	1	A	G	A	C	<b>■</b>	<b>T</b>	G	G
l	0.00045	1	1	A	<b>■</b>	A	C	C	<b>T</b>	G	G
p	0.00045	1	1	A	G	A	<b>T</b>	C	C	G	G

10

20

30

40

【 0 9 5 5】

【表 2 3 - 9 9】

Table 13.59 - IGHV3-9

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106552464 rs186818749 Ala->Pro	14:106552472 rs191640600 Val->Ala	14:106552491 rs182569652 Asp->Asn	14:106552493 rs141844186 Asp->Gly	14:106552713 rs116484141 Ser->Asn	ENST00000390600
ref	0.84305	-	-	C	A	C	T	C	
a	0.10975	167	9	C	A	C	T	C	1,5,7,8,10,11,12,13,14
b	0.0228	46	7	C	A	C	C	C	3,4,6,7,9,11,13
c	0.0064	12	5	C	A	C	T	C	1,7,10,12,14
e	0.00405	6	4	C	A	T	T	C	1,3,12,14
d	0.00315	7	7	C	A	C	T	C	1,2,3,5,6,8,10
f	0.00225	5	4	C	A	C	T	C	6,7,9,13
g	0.0018	4	3	G	A	C	T	C	2,10,14
h	0.00135	2	1	C	A	C	T	C	1
r	0.0009	1	1	C	A	C	T	C	2
o	0.0009	2	1	C	A	C	T	C	13
j	0.00045	1	1	C	A	C	T	C	10
k	0.00045	1	1	G	A	C	T	C	10
q	0.00045	1	1	C	A	C	T	T	2
i	0.00045	1	1	C	A	C	T	C	14
n	0.00045	1	1	C	G	C	T	C	6
m	0.00045	1	1	C	A	C	T	C	11
l	0.00045	1	1	C	A	C	T	C	14
p	0.00045	1	1	C	A	C	C	C	3

10

20

30

40

【 0 9 5 6 】

【表 2 3 - 1 0 0】

Table 13.60 - IGHV4-28

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106780542 rs113785338 Val->Leu	14:106780632 rs112792995 Tyr->Asn	14:106780634 rs34629512 Thr->Ile	14:106780667 rs8010702 Glu->Ala	14:106780759 rs61994196 Asp->Glu	14:106780760 rs181692209 Asp->Gly	14:106780797 rs186483759 Leu->Val	14:106780817 rs8009554 Leu->TrpLeu->Trp
ref	0.22145	-	-	C	A	G	T	G	T	G	A
a	0.41435	691	14	C	A	G	T	G	T	G	C
b	0.13715	250	14	C	A	G	T	G	T	G	C
c	0.07385	161	14	C	A	G	T	C	T	G	C
d	0.06485	136	13	C	A	G	T	C	T	G	C
f	0.0195	42	5	C	T	G	T	G	T	G	C
e	0.01685	37	10	C	A	G	T	C	T	G	A
g	0.01355	29	4	C	T	G	T	C	T	G	C
i	0.01185	22	6	C	A	G	G	G	T	G	C
h	0.01175	25	11	C	A	G	T	G	T	G	A
j	0.00405	9	5	C	A	G	T	C	T	G	A
k	0.00315	7	3	C	T	G	T	C	C	G	C
p	0.00225	5	3	C	A	G	G	C	T	G	C
s	0.0009	2	2	C	A	G	T	G	C	G	C
n	0.0009	2	2	C	A	G	T	C	T	G	C
u	0.00045	1	1	C	T	G	T	G	T	G	C
t	0.00045	1	1	C	A	G	T	C	T	G	A
v	0.00045	1	1	C	A	G	T	C	T	C	C
q	0.00045	1	1	C	T	G	T	C	C	G	A
r	0.00045	1	1	C	T	G	T	C	C	G	C
m	0.00045	1	1	C	T	G	G	C	T	G	C
l	0.00045	1	1	C	T	G	T	C	T	G	A
o	0.00045	1	1	C	T	G	T	G	T	G	A

10

20

30

40

【 0 9 5 7】

【表 2 3 - 1 0 1】

Table 13.60 - IGHV4-28

h.type	cum.fr	# indivs	pops	ENST00000390612
ref	0.22145	-	-	
a	0.41435	691	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.13715	250	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.07385	161	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.06485	136	13	1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
f	0.0195	42	5	1,10,11,12,14
e	0.01685	37	10	1,2,5,6,7,10,11,12,13,14
g	0.01355	29	4	1,5,10,14
i	0.01185	22	6	1,8,10,11,13,14
h	0.01175	25	11	1,2,3,5,7,8,9,10,11,13,14
j	0.00405	9	5	2,6,7,10,13
k	0.00315	7	3	1,10,14
p	0.00225	5	3	1,10,14
s	0.0009	2	2	1,11
n	0.0009	2	2	10,14
u	0.00045	1	1	10
t	0.00045	1	1	11
v	0.00045	1	1	13
q	0.00045	1	1	11
r	0.00045	1	1	1
m	0.00045	1	1	10
l	0.00045	1	1	10
o	0.00045	1	1	14

10

20

【 0 9 5 8 】

【表 2 3 - 1 0 2】

Table 13.61 -IGHV4-31

h.type	cum.fr	# indivs	pops	14:106805289 rs188101179 Val->Leu	14:106805303 rs145562667 Arg->Leu	14:106805321 rs192498675 Asn->Ser	14:106805345 rs185638910 Tyr->Ser	14:106805358 rs190512954 Ile->Leu	14:106805381 rs77489245 His->Pro	14:106805388 rs149858616 Arg->Cys	14:106805408 rs61995642 Gly->Asp
ref	0.01175	-	-	C	C	T	T	T	T	G	C
a	0.5475	886	14	C	C	T	T	T	T	G	C
b	0.2035	420	14	C	C	T	T	T	G	G	T
c	0.1554	303	14	C	C	T	T	T	G	G	C
d	0.04565	83	11	C	C	T	T	T	T	G	C
e	0.00865	18	11	C	C	T	T	T	T	G	T
f	0.00865	19	7	C	C	T	T	T	G	G	T
i	0.0054	10	3	C	C	T	T	T	T	G	C
g	0.00315	7	4	C	C	T	T	T	T	G	C
j	0.00225	5	3	C	C	T	T	T	G	G	C
h	0.00135	3	2	C	C	T	T	T	T	G	C
t	0.0009	2	2	C	C	T	G	T	T	G	C
m	0.0009	2	2	C	C	T	T	T	T	G	C
l	0.0009	2	2	C	C	T	T	T	T	G	C
u	0.00045	1	1	C	C	T	T	G	T	G	T
k	0.00045	1	1	C	C	C	T	T	T	G	C
v	0.00045	1	1	C	C	T	G	T	G	G	T
s	0.00045	1	1	C	C	T	T	T	T	G	C
q	0.00045	1	1	G	C	T	T	T	T	G	C
r	0.00045	1	1	C	C	T	T	T	G	G	C
n	0.00045	1	1	C	C	T	T	T	T	G	C
p	0.00045	1	1	C	C	C	G	T	G	G	C
o	0.00045	1	1	G	C	T	T	T	T	G	C

10

20

30

40

【 0 9 5 9】

【表 2 3 - 1 0 3】

Table 13.61 - IGHV4-31

h.type	cum.frq	# indiv	pops	14:106805411 rs185736587 Gly->Asp	14:106805421 rs188982921 Ile->Phe	14:106805497 rs181045179 Gln->His	14:106805508 rs4462488 Pro->Ser	ENST00000438142
ref	0.01175	-	-	C	T	C	G	
a	0.5475	886	14	C	T	C		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.2035	420	14	C	T	C		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.1554	303	14	C	T	C		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.04565	83	11	C	T	C		1,2,5,6,7,8,10,11,12,13,14
e	0.00865	18	11	C	T	C		1,2,3,4,6,9,10,11,12,13,14
f	0.00865	19	7	C	T	C	G	1,3,6,10,11,12,14
i	0.0054	10	3	T		C		1,10,14
g	0.00315	7	4	C	T	C	G	1,2,5,7
j	0.00225	5	3	C	T	C	G	2,10,14
h	0.00135	3	2	C	T	C		1,10
t	0.0009	2	2	C	T	C		4,14
m	0.0009	2	2	C	T	C		1,10
l	0.0009	2	2	C	T	C		1,10
u	0.00045	1	1	C	T	C		4
k	0.00045	1	1	C	T	C		13
v	0.00045	1	1	C	T	C		1
s	0.00045	1	1	C	T	G		5
q	0.00045	1	1	C	T	C		5
r	0.00045	1	1	C	T	G		2
n	0.00045	1	1	C	T	C		7
p	0.00045	1	1	C	T	C		10
o	0.00045	1	1	C	T	C		5

10

20

30

40

【 0 9 6 0】

【表 2 3 - 1 0 4】

Table 13.62 - IGHV4-34

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106829649 rs183223225	14:106829717 rs11546808	14:106829767 rs188280613	14:106829775 rs191592421	14:106829793 rs11546811	14:106829817 rs1064183	14:106829874 rs181039074	ENST00000390616
ref	0.9955	-	-	Ser->Phe	Ser->Arg	Pro->Ser	Ile->Ser	Gly->Ala	Ala->Asp	Leu->Pro	
d	0.0009	2		G	G	G	A	C	G	A	
g	0.0009	2		G	G	G	A	G	G	A	2,14
b	0.0009	2		G	T	G	A	C	G	A	11,14
a	0.00045	1		G	G	G	A	C	G	G	3,10
e	0.00045	1		G	G	G	C	C	G	A	6
c	0.00045	1		G	G	G	A	C	G	A	5
f	0.00045	1		G	G	G	A	C	G	A	7
	0.00045	1		G	G	G	A	C	T	A	2

10

20

30

40

【 0 9 6 1】

【表 2 3 - 1 0 5】

Table 13.63 - IGHV4-39

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106877626 rs188639181	14:106877648 rs191739990	14:106877705 rs187288552	14:106877730 rs191860623	14:106877753 rs35281264	14:106877755 rs186830319	14:106877761 rs115523671	14:106877831 rs190205925
ref	0.6445	-	-	Cys->Tyr	Ile->Leu	Ile->Leu	Asn->Lys	Tyr->His	Tyr->Ser	Ser->Asn	Ile->Phe
a	0.10295	220	14	C	C	T	G	A	T	C	T
b	0.0918	197	14	C	C	T	G	G	T	C	T
d	0.04425	93	13	C	C	T	G	A	T	C	T
c	0.02555	56	10	C	C	T	G	G	T	C	T
e	0.01595	35	12	C	C	T	G	A	T	T	T
f	0.0132	29	10	C	C	T	G	G	T	C	T
g	0.0105	23	9	C	C	T	G	G	T	C	T
h	0.00595	13	8	C	C	T	G	G	T	C	T
i	0.0059	13	7	C	C	T	G	A	T	C	T
j	0.0055	12	8	C	C	T	G	A	T	C	T
m	0.00415	9	5	C	C	T	G	G	T	C	T
k	0.00365	8	5	C	C	T	G	G	T	C	T
l	0.00275	6	6	C	C	T	G	G	T	T	T
y	0.0018	4	3	C	C	T	G	A	T	C	T
n	0.0018	4	3	C	C	T	G	G	T	C	T
o	0.0018	4	3	C	C	T	G	G	T	C	T
u	0.00135	3	3	C	C	T	G	A	T	C	T
t	0.00135	3	2	C	C	T	G	G	T	C	T
q	0.00135	3	3	C	C	T	G	A	T	C	T
aa	0.0009	2	2	C	C	T	G	G	T	C	T
s	0.0009	2	2	C	C	T	G	G	T	C	T
x	0.0009	2	2	C	C	T	G	G	T	C	T
p	0.0009	2	2	C	C	T	G	A	T	T	T
ah	0.00045	1	1	C	C	T	G	A	T	C	T
ag	0.00045	1	1	C	C	T	G	A	T	T	T
aj	0.00045	1	1	C	C	T	G	G	T	C	T
aq	0.00045	1	1	C	T	T	G	A	T	C	T
v	0.00045	1	1	C	C	T	G	G	T	C	T
al	0.00045	1	1	C	C	T	C	A	T	C	T

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 0 6】

ab	0.00045	1	C	C	T	C	A	G	C	C	T
ak	0.00045	1	C	C	T	G	G	T	T	T	T
ap	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
z	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
w	0.00045	1	C	C	T	G	G	T	T	T	T
ao	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
r	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
af	0.00045	1	T	C	T	G	A	T	T	T	T
ad	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
am	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
at	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
ac	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
ar	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
as	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
ae	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
al	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T
an	0.00045	1	C	C	T	G	A	T	T	T	T

10

20

30

40

【 0 9 6 3】

【表 2 3 - 1 0 7】

Table 13.63 - IGHV4-39

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106877836 rs143740707	14:106877837 rs145759866	14:106877848 rs181859654	14:106877877 rs181228803	14:106877888 rs190955722	14:106877907 rs144078801	14:106877912 rs74093494	14:106878019 rs140461651
ref	0.6445	-	-	Gly->Asp	Gly->Cys	Thr->Ser	Lys->Asn	Gly->Arg	Gln->His	Leu->Val	Ala->Thr
a	0.10295	220	14	C	C	G	C	C	C	G	C
b	0.0918	197	14	T		G	C	C	C	C	C
d	0.04425	93	13	C	C	G	C	C	C	G	C
c	0.02555	56	10	C	C	G	C	C	C	C	C
e	0.01595	35	12	C	C	G	C	C	C	G	C
f	0.0132	29	10	C	C	G	C	C	C	G	C
g	0.0105	23	9	C	C	G	C	C	C	G	C
h	0.00595	13	8	C	C	G	C	C	C	C	C
i	0.0059	13	7	C	C	G	C	C	C	C	C
j	0.0055	12	8	C	C	G	C	C	C	C	C
m	0.00415	9	5	C	C	G	C	C	C	C	C
k	0.00365	8	5	T		G	C	C	C	G	C
l	0.00275	6	6	C	C	G	C	C	C	C	C
y	0.0018	4	3	T	C	G	C	C	C	G	C
n	0.0018	4	3	C	C	G	C	C	C	G	C
o	0.0018	4	3	T		G	C	C	C	C	C
u	0.00135	3	3	C	C	G	C	C	C	G	C
t	0.00135	3	2	T		G	C	C	C	G	C
q	0.00135	3	3	C	C	G	C	C	C	G	C
aa	0.0009	2	2	C	C	G	C	C	C	G	C
s	0.0009	2	2	C		G	C	C	C	C	C
x	0.0009	2	2	T	C	G	C	C	C	C	C
p	0.0009	2	2	C	C	G	C	C	C	C	C
ah	0.00045	1	1	C	C	G	C	C	C	G	C
ag	0.00045	1	1	C	C	G	C	C	C	C	C
aj	0.00045	1	1	T		G	C	C	C	C	C
aq	0.00045	1	1	C	C	G	C	C	C	G	C
v	0.00045	1	1	T	C	G	C	C	C	G	C
al	0.00045	1	1	C	C	G	C	T	C	G	C

10

20

30

40



【表 2 3 - 1 0 9】

Table 13.63 - IGHV4-39

h.type	cum.freq	# indvs	pops	14:106878048 rs187579450	14:106878052 rs138364008	14:106878056 rs4774113	14:106878057 rs190089302	14:106878067 rs4774114	ENST00000390619
ref	0.6445	-	-	His->Arg	Lys->Gln	Lys->Asn	Lys->Thr	Met->Leu	
a	0.10295	220	14	T	T	G	T	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.0918	197	14	T	T	G	T	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.04425	93	13	T	T	G	T	G	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
c	0.02555	56	10	T	T	T	T	T	1,2,3,5,6,7,10,11,13,14
e	0.01595	35	12	T	T	T	T	T	1,2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14
f	0.0132	29	10	T	T	T	T	T	1,2,3,4,5,6,7,10,11,14
g	0.0105	23	9	T	T	G	T	G	1,2,4,5,10,11,12,13,14
h	0.00595	13	8	T	T	T	T	G	1,2,6,7,8,10,13,14
i	0.0059	13	7	T	T	G	T	G	1,2,4,8,10,13,14
j	0.0055	12	8	T	T	T	T	T	1,2,3,4,5,9,11,12
m	0.00415	9	5	T	T	G	T	T	2,3,7,10,14
k	0.00365	8	5	T	T	G	T	G	2,3,4,9,13
l	0.00275	6	6	T	T	G	T	G	1,2,5,7,12,13
y	0.0018	4	3	T	T	T	T	T	2,5,13
n	0.0018	4	3	T	T	G	T	T	3,13,14
o	0.0018	4	3	T	T	T	T	T	4,6,13
u	0.00135	3	3	T	T	T	T	G	1,4,14
t	0.00135	3	3	T	T	T	T	T	3,4
q	0.00135	3	3	T	T	G	T	T	2,3,6
aa	0.0009	2	2	T	T	T	T	G	1,6
s	0.0009	2	2	T	T	G	T	G	7,8
x	0.0009	2	2	T	T	G	T	G	3,4
p	0.0009	2	2	T	T	G	T	G	5,14
ah	0.00045	1	1	C	T	T	T	T	13
ag	0.00045	1	1	T	T	T	T	T	11
aj	0.00045	1	1	T	T	T	T	G	3
aq	0.00045	1	1	T	T	G	T	G	2
v	0.00045	1	1	T	T	T	T	T	7
al	0.00045	1	1	T	T	G	T	G	14

10

20

30

40

【 0 9 6 6 】

【表 2 3 - 1 1 0】

1	T	T	T	T	T	4	T
1	T	T	T	T	T	13	T
1	T	T	T	T	T	13	T
1	T	T	T	T	G	10	T
1	T	T	T	T	G	10	T
1	T	T	T	T	T	12	T
1	T	T	T	T	T	3	T
1	T	T	T	T	T	12	T
1	T	T	T	T	T	5	T
1	T	T	T	T	G	13	T
1	T	T	T	T	T	1	T
1	T	T	T	T	T	13	T
1	T	T	T	T	T	6	T
1	T	T	T	T	T	2	G
1	T	T	T	T	G	9	G
1	T	T	T	G	T	13	T
1	T	T	T	T	T	2	G

Table 13.63 - IGHV4-39

ab 0.00045  
 ak 0.00045  
 ap 0.00045  
 z 0.00045  
 w 0.00045  
 ao 0.00045  
 r 0.00045  
 af 0.00045  
 ad 0.00045  
 am 0.00045  
 at 0.00045  
 ac 0.00045  
 ar 0.00045  
 as 0.00045  
 ae 0.00045  
 ai 0.00045  
 an 0.00045

【 0 9 6 7】

10

20

30

【表 2 3 - 1 1 1】

Table 13.64 - IGHV4-4

h.type	ref	pop	# indivs	cum.freq	Tyr->Cys	Thr->Lys	Met->Ile	Arg->His	Ser->	Glu->Gly	ENST00000390596
a	14	0.1136	222		T	G	C	C	A	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	14	0.0817	166		T	G	C	C		C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
f	14	0.06675	138		T	G	T	C		T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	13	0.06385	140		T	G	T	C	A	T	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
c	14	0.0599	127		T	G	C	C		T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
e	12	0.05215	110		T	T	T	C		C	1,2,3,4,5,6,7,9,11,12,13,14
g	10	0.03255	65		C	T	T	C		C	1,2,3,4,5,9,10,11,12,14
m	12	0.0267	58		T	T	T	T		C	1,2,3,4,5,6,7,9,10,12,13,14
i	14	0.0262	58		T	T	T	C		C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
j	11	0.01715	38		T	T	T	C	A	T	1,2,4,5,6,7,9,10,11,12,14
h	11	0.01535	33		T	G	C	C	A	C	2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13
k	10	0.0113	25		C	G	C	C		C	2,3,4,5,6,8,9,11,12,13
o	9	0.00855	19		T	T	C	C		C	1,2,3,4,5,6,7,8,13
q	7	0.00765	17		C	G	C	C	A	T	1,3,9,10,11,12,14
n	5	0.00765	16		T	G	T	T	A	T	1,5,10,13,14
p	5	0.00765	16		T	G	T	T		T	1,5,9,10,14
l	4	0.00685	15		C	G	C	C	A	C	3,4,9,10
s	4	0.00585	13		T	G	C	T	A	T	1,10,12,14
aj	12	0.0054	12		T	G	T	C	A	C	2,3,4,5,9,12,13,14
ah	7	0.00495	11		T	T	T	T		T	1,2,3,9,10,13,14
t	6	0.0045	10		C	G	T	C		C	3,4,6,8,9,11
w	7	0.00405	9		C	T	C	C		T	3,4,7,9,11,13,14
r	7	0.0036	8		T	G	T	T		T	2,4,9,11,12,13,14
v	5	0.00315	7		C	G	C	C		T	7,9,11,13,14
ag	5	0.0027	6		T	T	T	C	A	C	2,5,6,10,14
y	4	0.0027	6		C	T	C	C		C	3,4,5,9
u	3	0.0027	6		T	T	T	T	A	T	1,10,14
z	4	0.0027	6		C	T	T	T		C	2,4,9,10

【表 2 3 - 1 1 2】

**Table 13.64 - IGHV4-4**

ak	0.0018	T	G	C	T	T	T	T	T	T	T	3,4,5,10
ao	0.00135	C	G	T	C	C	C	C	C	C	C	3,9,11
ac	0.00135	T	G	C	C	C	C	C	C	C	C	10
ae	0.00135	T	T	C	C	C	C	C	C	C	C	2,4
aa	0.0009	C	T	T	T	T	T	T	T	T	T	9,14
af	0.0009	T	T	C	C	C	C	C	C	C	C	6,9
x	0.0009	C	G	T	C	C	C	C	C	C	C	9,12
ad	0.0009	T	T	C	C	C	C	C	C	C	C	3,7
ai	0.0009	T	T	C	C	C	C	C	C	C	C	7
al	0.00045	C	G	C	C	C	C	C	C	C	C	4
ab	0.00045	C	T	C	C	C	C	C	C	C	C	10
am	0.00045	C	G	T	C	C	C	C	C	C	C	9
an	0.00045	C	G	C	C	C	C	C	C	C	C	1

【 0 9 6 9】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 1 3】

Table 13.65 - IGHV4-59

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107082722	14:107083453	14:107083457	
				rs181388142	rs112607697	rs190037133	
ref	0.95005	-	-	G	A	A	
a	0.04905	102	6	G	<b>G</b>	A	1,2,5,10,12,14
c	0.00045	1	1	G	A	<b>C</b>	1
b	0.00045	1	1	■	A	A	14
				Ser->Leu	Tyr->His	Ser->Arg	ENST00000390629
				Ser->Leu	Tyr->His	Ser->Arg	ENST00000455737

10

【 0 9 7 0】

【表 2 3 - 1 1 4】

Table 13.66 - IGHV4-61

h.type	cum.freq	# indvs	pops	14:107095319 rs11864170	14:107095325 rs186969565	14:107095326 rs1064309	14:107095338 rs2072046	ENST00000390630
ref	0.0109	-	-	Tyr->Ser	Gly->Asp	Gly->Ser	Val->Ile	
a	0.5701	806	14	T	C	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.18115	339	14	T	C	T	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.13535	275	13	G	C	C	T	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
f	0.05855	120	14	T	C	C	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
e	0.0191	42	12	G	C	C	C	2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
d	0.0109	24	10	G	C	T	C	1,2,3,6,7,9,10,11,12,13
g	0.00675	15	4	T	T	C	T	1,9,10,14
h	0.00585	13	7	G	C	T	T	2,3,6,7,9,10,14
j	0.00045	1	1	T	T	C	C	7
k	0.00045	1	1	T	T	T	T	10
i	0.00045	1	1	G	T	C	T	14

10

20

30

40

【 0 9 7 1】

【表 2 3 - 1 1 5】

Table 13.67 - IGHV5-51

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107034771	14:107034793	14:107034796	14:107034813	14:107034850	14:107034851	14:107034868	14:107034910
				rs180672762	rs181977500	rs186695491	rs191700780	rs142572296	rs186314656	rs139665108	rs117410356
				Ser->Arg	Ser->Asn	Ile->Ser	Ile->Met	Thr->Ser	Thr->Ala	Tyr->Phe	Arg->His
ref	0.97045	-	-	G	C	A	G	G	T	T	C
a	0.0164	35	3	G	C	A	G	G	T	T	T
b	0.0055	11	3	G	C	A	G	G	T	T	C
g	0.00135	3	3	G	T	A	G	G	T	T	C
d	0.0009	2	2	G	C	A	G	C	T	T	C
k	0.0009	2	2	G	C	A	G	G	T	T	C
c	0.0009	2	2	G	T	A	G	G	T	T	C
j	0.00045	1	1	G	C	A	G	G	T	T	C
e	0.00045	1	1	G	C	A	C	G	T	T	C
h	0.00045	1	1	G	C	A	G	G	T	T	C
f	0.00045	1	1	G	C	A	G	G	T	T	C
i	0.00045	1	1	G	C	A	G	G	T	T	C
n	0.00045	1	1	G	C	C	G	G	T	T	C
m	0.00045	1	1	T	C	A	C	G	C	T	C
l	0.00045	1	1	G	C	A	G	G	T	T	C

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 1 6】

Table 13.67 - IGHV5-51

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:107034931 rs113154616	14:107034940 rs113988349	14:107034998 rs183518874	14:107035123 rs116300992	14:107035141 rs147695427	ENST00000390626
ref	0.97045	-	-	Ser->Thr C	Ser->Asn C	Ala->Pro C	Leu->Ile G	Ala->Thr C	
a	0.0164	35	3	C	C	C	G	C	3,4,9
b	0.0055	11	3	C	C	C	T	C	5,10,14
g	0.00135	3	3	C	C	C	G	C	6,7,13
d	0.0009	2	2	C	C	C	G	C	2,13
k	0.0009	2	2	G	C	C	G	C	6,10
c	0.0009	2	2	C	T	C	G	C	2,10
j	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	13
e	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	10
h	0.00045	1	1	C	C	C	G	T	7
f	0.00045	1	1	G	T	C	G	C	10
i	0.00045	1	1	C	T	C	G	C	10
n	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	4
m	0.00045	1	1	G	C	C	G	C	4
l	0.00045	1	1	C	C	G	G	C	6

10

20

30

40

【 0 9 7 3】

【表 2 3 - 1 1 7】

Table 13.68 - IGHV6-1

h.type	cum.freq	# indivs	pops	14:106405816	14:106405877	14:106405910	ENST00000390593
				rs186349163	rs72715486	rs188294175	
				Ser->Asn	Lys->Glu	Val->Ile	
ref	0.99775	-	-	C	T	C	
a	0.0009	2	2	C	<b>C</b>	C	3,8
c	0.0009	2	1	C	T	<b>T</b>	4
b	0.00045	1	1	<b>T</b>	T	C	8

10

【 0 9 7 4】

【表 2 3 - 1 1 8】

Table 13.69 - IGHV7-81

h.type	cum.frec	# indivs	pops	14:107282845 rs61741324	14:107282853 rs61741323	14:107282887 rs61741308	14:107283009 rs11845591	14:107283018 rs144292230	14:107283073 rs148758470	ENST00000390639
ref	0.9127	-	-	G	G	G	C	T	Val->Leu	
a	0.0732	136	6	T		G	C	T	C	1,5,10,12,13,14
b	0.01005	21	3	G	G	G		T	C	1,10,14
c	0.0018	4	3	G	G		C	T	C	1,5,14
e	0.00135	3	1	G	G		C		C	10
d	0.0009	2	2	G	G	G	C	T		1,10

10

20

30

40

【 0 9 7 5】

【表 2 3 - 1 1 9】

Table 13.70 - IGKJ2

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89161040 rs76129343	2:89161044 rs75187701	2:89161045 rs146019185	2:89161050 rs181828141	2:89161055 rs183845604	2:89161067 rs150749817	2:89161069 rs113458930	2:89161072 rs113539064	
ref	0.921	-	-	Lys->Glu	Glu->Asp	Glu->Gly	Lys->Asn	Thr->Pro	Phe->Val	Thr->Ser	Tyr->Cys	ENST00000390241
a	0.0449	86	13	T	C	T	C	T	A	G	T	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
b	0.0243	48	10	T	C	T	C	T	A	C	C	2,4,5,6,7,8,10,11,12,13
d	0.0032	6	3	T	C	T	C	T	A	G	C	2,6,7
e	0.0018	4	3	T	C	C	C	T	A	G	T	2,10,13
c	0.0018	4	4	T	C	T	G	T	A	G	T	1,2,7,9
f	0.0014	3	2	T	C	T	C	T	C	G	T	2,10
g	0.0009	2	2	T	C	T	C	T	A	G	T	11,14
h	0.0005	1	1	C	C	T	C	T	C	G	C	9
i	0.0005	1	1	T	C	T	C	G	A	G	T	10

10

20

30

40

【 0 9 7 6】

【表 2 3 - 1 2 0】

Table 13.71 - IGKJ3

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89160742 rs188533155	2:89160748 rs181878952	2:89160762 rs190475170	2:89160769 rs139877244
ref	0.99045	-	-	Asp->His	Lys->Glu	Phe->Cys	Phe->Leu
a	0.00685	15	10	C	T	A	A
d	0.00135	3	3	C	T	A	G
b	0.00009	2	2	G	C	A	A
c	0.00045	1	1	C	T	C	A

ENST00000390240

2,4,5,6,9,10,11,12,13,14  
5,11,12  
2,3  
5

【 0 9 7 7】

10

20

30

【表 2 3 - 1 2 1】

Table 13.72 - IGKJ4

h.type	cum.fre	# indivs	pops	2:89160399 rs78964890	2:89160404 rs139461207	2:89160405 rs180910647	2:89160406 rs185131270	2:89160407 rs145002796	2:89160409 rs191518742	2:89160412 rs147540982	2:89160415 rs139402168	2:89160427 rs186462161
ref	0.9883	-	-	Lys->Asn	Ile->Leu	Glu->Asp	Glu->Gly	Glu->Gln	Val->Ala	Lys->Arg	Thr->Ile	Phe->Ser
b	0.00225	5	-	T	T	C	T	C	A	T	G	A
a	0.0018	4	5	T	T	C	T	C	A	C	G	A
g	0.00135	3	4	T	T	C	T	C	A	T	G	A
j	0.0009	2	3	T	T	C	C	C	A	T	G	A
k	0.0009	2	2	T	G	C	T	C	A	T	G	A
c	0.0009	2	2	T	T	C	T	C	A	T	G	A
h	0.0009	2	2	T	T	C	T	G	A	T	G	A
d	0.00045	1	2	T	T	C	T	C	A	T	■	A
e	0.00045	1	1	T	T	C	T	C	A	T	G	G
f	0.00045	1	1	T	T	C	T	C	G	T	G	A
i	0.00045	1	1	T	T	G	T	C	A	T	G	A
m	0.00045	1	1	T	T	C	T	C	A	C	G	A
l	0.00045	1	1	■	T	C	T	C	A	T	G	A

10

20

30

40

【 0 9 7 8 】

【表 2 3 - 1 2 2】

Table 13.72 - IGKJ4

h.type	cum.fre	# indivs	pops	2:89160428	2:89160430	ENST00000390239
				rs191712435	rs187905157	
				Phe->Leu	Thr->Ile	
ref	0.9883	-	-	A	G	
b	0.00225	5	4	A	G	2,5,13,14
a	0.0018	4	4	A	■	2,5,6,10
g	0.00135	3	3	A	G	3,4,10
j	0.0009	2	1	A	G	10
k	0.0009	2	2	A	G	9,10
c	0.0009	2	2	G	G	2,14
h	0.0009	2	2	A	G	2,10
d	0.00045	1	1	A	G	5
e	0.00045	1	1	A	G	6
f	0.00045	1	1	A	G	14
i	0.00045	1	1	A	G	9
m	0.00045	1	1	G	G	9
l	0.00045	1	1	G	G	13

10

20

【 0 9 7 9】

【表 2 3 - 1 2 3】

Table 13.73 - IGKJ5

h.type	cum.fre	# indivs	pops	2:89160082 rs185692630	2:89160087 rs142632901	2:89160106 rs190985433	2:89160109 rs140799895	2:89160110 rs114105515	2:89160113 rs188703994	ENST00000390238
ref	0.9928	-	-	Lys->Arg T	Glu->Asp C	Gly->Ala C	Phe->Cys A	Phe->Leu A	Thr->Ser T	
a	0.00225	5	4	C	C	C	A	A	T	4,5,6,14
c	0.00135	3	3	T	C	C	A	A	T	9,10,11
b	0.00135	3	3	T	G	C	A	G	T	3,5,9
d	0.00045	1	1	T	G	C	A	G	T	10
g	0.00045	1	1	T	C	C	A	A	■	10
e	0.00045	1	1	T	C	G	A	A	T	10
h	0.00045	1	1	C	G	C	A	A	T	14
f	0.00045	1	1	T	C	C	C	A	T	3

10

20

30

40

【 0 9 8 0 】

【表 2 3 - 1 2 4】

Table 13.74 - IGKV1-16

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89399455 rs193208674	2:89399488 rs184390186	2:89399509 rs116145759	2:89399515 rs2848410	2:89399809 rs188494311	ENST00000479981
ref	0.97625	-	-	Lys->Arg T	Ala->Val G	Ala->Val G	Gly->Glu C	Ala->Thr C	
a	0.01145	25	8	C	G	G	T	C	1,4,6,7,8,9,11,13
b	0.00595	13	10	C	G	G	C	C	2,4,5,6,7,8,9,10,13,14
c	0.00455	10	7	T	G	G	T	C	2,5,6,9,11,13,14
d	0.0009	2	2	T	G	■	C	C	1,14
e	0.00045	1	1	T	G	G	C	T	9
f	0.00045	1	1	T	■	G	C	C	7

【 0 9 8 1】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 2 5】

Table 13.75 - IGKV1-17

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89416951 rs185657549	2:89417000 rs188985676	2:89417011 rs191430092	2:89417047 rs188555641	2:89417087 rs181054320
ref	0.83295	-	-	Ser->Thr	Pro->Ser	Tyr->Phe	Arg->Gln	Leu->Met
a	0.08655	170	13	C	G	T	C	G
b	0.0545	111	12	C	G	T	C	T
c	0.0224	47	11	C	G	■	C	T
d	0.00225	4	1	C	■	T	C	G
e	0.0009	2	2	G	G	T	C	G
f	0.00045	1	1	C	G	T	T	G

ENST00000490686

1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14  
 1,2,3,4,5,7,9,10,11,12,13,14  
 1,2,4,5,6,7,9,10,12,13,14  
 10  
 2,10  
 7

10

20

30

40

【 0 9 8 2 】

【表 2 3 - 1 2 6】

Table 13.76 - IGKV1-5

h.type	cum.freq	# indvs	pops	2:89246874 rs11546105	2:89246904 rs182050897	2:89246946 rs11546098	2:89247012 rs146302149	2:89247045 rs191761898	2:89247051 rs182340840	2:89247106 rs189714283	ENST00000496168
ref	0.9823	-	-	Ser->Asn	Ser->Tyr	Ser->Asn	Ser->Thr	Thr->Ser	Arg->Thr	Cys->Gly	
a	0.0073	16	8	C	G	C	C	G	C	A	
b	0.005	11	8	C	G	C	G	G	C	A	1,6,8,9,11,12,13,14
f	0.0018	4	4	T	G	T	C	G	C	A	1,2,3,6,7,11,12,14
c	0.00135	3	3	C	G	T	G	G	C	A	7,10,13,14
d	0.0009	2	1	C	G	C	C	G	C	C	10,12,13
g	0.00045	1	1	C	G	C	C	G	G	A	10
e	0.00045	1	1	C	G	C	C	C	C	A	11
h	0.00045	1	1	C	T	C	C	G	C	A	11
											14

10

20

30

40

【 0 9 8 3 】

【表 2 3 - 1 2 7】

Table 13.77 - IGKV1-6

h.type	cum.fre	# indivs	pops	2:89265959	ENST00000464162
				rs188876010	
ref	0.99955	-	-	T	
a	0.00045	1	1	C	10

【 0 9 8 4】

【表 2 3 - 1 2 8】

Table 13.78 - IGKV1-8

h.type	cum.frec	# indivs	pops	2:89291968 rs187771921	2:89292080 rs190853230	2:89292130 rs183046670	2:89292149 rs186879210	2:89292182 rs59175543	2:89292188 rs192180011	2:89292201 rs35262290	
ref	0.60715	-	-	Asp->Ala	Lys->Glu	Gly->Asp	Thr->Ser	Phe->Leu	Ser->Pro	Met->Ile	ENST00000495489
a	0.20315	348	14	T	T	C	T	A	A	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.1334	235	14	T	T	C	T	G	A	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.03325	70	14	T	C	C	T	A	A	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
e	0.01035	23	8	T	C	C	T	G	A	C	1,6,7,10,11,12,13,14
d	0.00955	21	8	T	C	C	T	G	A	T	1,3,4,5,7,9,10,14
h	0.0009	2	2	T	T	T	T	G	A	T	9,10
j	0.00045	1	1	G	T	C	T	A	A	C	7
k	0.00045	1	1	T	C	T	T	G	A	C	1
g	0.00045	1	1	T	T	C	■	G	A	C	14
f	0.00045	1	1	T	T	C	T	G	G	T	5
i	0.00045	1	1	T	T	T	T	A	A	C	11

10

20

30

40

【 0 9 8 5 】

【表 2 3 - 1 2 9】

Table 13.79 - IGKV1-9

h.type	cum.freq	# indvs	pops	2:89309554 rs147109427	2:89309694 rs185997823	2:89309735 rs80322626	2:89309762 rs77800356	ENST00000493819
ref	0.7266	-	-	T	G	A	T	
a	0.1854	317	14	■	G	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.02735	57	10	T	G	A	G	1,3,4,5,7,9,10,11,13,14
c	0.0197	43	13	■	G	A	G	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
d	0.01825	40	13	■	G	A	T	1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,13,14
e	0.01095	24	11	T	■	A	T	2,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13
f	0.00545	12	7	T	G	G	G	1,3,4,5,7,10,11
g	0.0018	4	4	T	G	G	T	1,10,11,14
h	0.0018	4	4	T	■	A	G	3,4,10,11
j	0.00135	3	3	■	G	G	T	5,12,13
i	0.0009	2	2	■	■	G	G	4,14
k	0.00045	1	1	■	■	A	G	4

【 0 9 8 6 】

10

20

30

【表 2 3 - 1 3 0】

Table 13.80 - IGKV1D-12

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90198951	2:90199107	ENST00000390276
				rs189385596	rs180730188	
ref	0.9955	-	-	Gly->Arg	Gly->Arg	
				G	G	
b	0.0027	6	4	G	■	1,7,10,12
a	0.0018	4	4	■	G	2,8,13,14

10

【 0 9 8 7】

【表 2 3 - 1 3 1】

Table 13.81 - IGKV1D-16

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90139373	2:90139377	2:90139422	ENST00000492446
				rs6760987	rs184550323	rs189369337	
ref	0.96165	-	-	Ser->Arg	Gly->Ser	Ala->Thr	
				T	G	G	
a	0.03655	71	13	G	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14
c	0.0009	2	1	T	G	■	1
b	0.0009	2	1	T	■	G	10

20

【 0 9 8 8】

【表 2 3 - 1 3 2】

Table 13.82 - IGKV1D-17

h.type	cum.fre	# indivs	pops	2:90121919 rs182773099	2:90121961 rs191806633	2:90121999 rs182889841	2:90122063 rs193008187	ENST00000483379
ref	0.99315	-	-	Arg->Gln G	Gln->Arg A	Ala->Ser G	Thr->Ile C	
a	0.0037	8	4	G	A	T	C	1,5,10,14
c	0.00135	3	2	G	G	G	C	7,12
b	0.00135	3	2	■	A	G	C	1,10
d	0.00045	1	1	G	A	G	T	6

10

20

30

【 0 9 8 9】

【表 2 3 - 1 3 3】

Table 13.83 - IGKV1D-42

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90229083 rs193096486	2:90229247 rs139321345	2:90229260 rs842173	2:90229265 rs145538558	2:90229292 rs147724164	2:90229314 rs192596253	2:90229471 rs184070665	2:90229477 rs188365115	2:90229491 rs181576535
ref	0.7584	-	-	Ala->Thr	Asp->Tyr	Ile->Thr	Ser->Pro	Gly->Arg	Cys->Phe	Ile->Met	Ser->Arg	Asp->Val
a	0.22345	383	14	G	G	T	T	G	G	C	C	A
b	0.01005	21	3	G	G	C	T	G	G	C	C	A
c	0.0027	6	1	G	G	T	T	G	G	C	C	A
d	0.00135	3	2	G	G	T	T	G	G	C	C	A
e	0.00135	3	1	G	T	T	T	G	G	C	C	A
g	0.0009	2	2	G	G	T	T	G	G	G	C	A
f	0.0009	2	1	G	G	T	T	G	T	C	C	A
h	0.00045	1	1	G	G	C	T	G	G	C	■	A
i	0.00045	1	1	G	G	T	T	G	G	C	C	T

【 0 9 9 0】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 3 4】

Table 13.83 - IGKV1D-42

h.type	cum.freq	# indivs	pops
ref	0.7584	-	-
a	0.22345	383	14 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.01005	21	3 1,10,14
c	0.0027	6	1 9
d	0.00135	3	2 10,14
e	0.00135	3	1 13
g	0.0009	2	2 12,14
f	0.0009	2	1 14
h	0.00045	1	1 13
i	0.00045	1	1 3

ENST00000390278

【 0 9 9 1】

【表 2 3 - 1 3 5】

Table 13.84 - IGKV1D-43

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90248957	2:90249120	2:90249147	2:90249151	2:90249237	2:90249247	2:90249348	2:90249372
ref	0.98095	-	-	rs116586875	rs188075270	rs184607123	rs138763337	rs142796670	rs192607496	rs184789392	rs188397844
b	0.00685	14	3	Leu->Gln	Met->Val	Ala->Thr	Ser->Phe	Ala->Thr	Leu->Arg	Pro->Ser	Cys->Arg
a	0.00635	12	4	T	A	G	C	G	T	C	T
c	0.0027	5	3	■	A	G	T	G	T	C	T
d	0.0009	2	2	T	A	G	C	■	T	C	T
e	0.0009	2	1	T	A	G	C	G	T	C	C
g	0.00045	1	1	T	G	G	C	G	T	T	T
h	0.00045	1	1	T	A	G	C	G	G	C	T
f	0.00045	1	1	T	A	■	C	G	T	C	T
											ENST00000468879
											ENST00000560950
											1,10,14
											1,10,11,14
											1,6,14
											1,14
											11
											2
											2
											14

10

20

30

40

【 0 9 9 2】

【表 2 3 - 1 3 6】

Table 13.85 - IGKV1D-8

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90259956 rs190239413	2:90259965 rs842156	2:90260022 rs17699428	2:90260033 rs183140988	2:90260085 rs186043133	2:90260091 rs190501712	2:90260178 rs138677672	
ref	0.7813	-	-	Ala->Val	Val->Ala	Thr->Ile	Arg->Trp	Gly->Glu	Ala->Val	Thr->Ile	ENST00000471857
a	0.1872	319	14	C	C	C	C	G	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.01785	36	3	C	C	C	C	G	C	C	3,4,9
c	0.0105	22	6	C	T	T	C	G	C	C	2,5,6,7,12,13
d	0.0009	2	1	C	C	C	C	G	T	C	1
f	0.0009	2	2	T	T	C	C	G	C	C	2,12
g	0.00045	1	1	C	T	C	C	■	C	C	1
e	0.00045	1	1	C	T	C	T	G	C	C	1
h	0.00045	1	1	C	T	C	C	G	T	T	9

【 0 9 9 3】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 3 7】

Table 13.86 - IGKV2-24

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89475831	2:89476044	ENST00000484817
				rs149900655	rs183417517	
				Met->Thr	Cys->Phe	
ref	0.8082	-	-	A	C	
a	0.1708	293	13	G	C	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
b	0.02055	44	13	G		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,13,14
c	0.00045	1	1	A		8

【 0 9 9 4】

【表 2 3 - 1 3 8】

Table 13.87 - IGKV2-30

h.type	cum.fre	# indivs	pops	2:89544389 rs141762272	2:89544392 rs182126464	2:89544473 rs147079411	2:89545042 rs186726977	ENST00000468494
ref	0.75005	-	-	Arg->Ttp G	Asn->Asp T	Tyr->His A	Leu->Arg A	
a	0.24085	437	13	G	T	G	A	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
b	0.0082	18	7	■	T	A	A	2,4,6,7,9,12,13
d	0.00045	1	1	G	T	A	C	11
c	0.00045	1	1	G	C	A	A	11

10

20

30

【 0 9 9 5】

【表 2 3 - 1 3 9】

Table 13.88 - IGKV2D-24

h.type	cum.fre	sapij #	scod	2:90044207 rs150942262	2:90044426 rs190167237	ENST00000462693
ref	0.9863	-	-	Phe->Cys T	Ala->Val C	
a	0.01235	27	12	G	C	1,2,3,4,6,7,8,9,11,12,13,14
b	0.00135	3	2	T	T	5,10

40

50

【 0 9 9 6 】  
【 表 2 3 - 1 4 0 】

Table 13.89 - IGKV2D-26

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90025217 rs187527217	2:90025275 rs147187346	2:90025397 rs192055191	2:90025483 rs184819753	EINST00000390268
ref	0.6664	-	-	Ile->Asn	Met->Ile	Gly->Glu	Tyr->Asn	
a	0.325	556	14	T	G	G	T	
b	0.00455	9	3	T	C	G	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.0018	4	1	T	G	G	T	2,11,12
d	0.0009	2	2	T	C	G	T	10
f	0.0009	2	2	T	G	G	T	3,4
e	0.00045	1	1	T	C	G	T	1,10

【 0 9 9 7 】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 4 1】

Table 13.90 - IGKV2D-29

ed/tyu	cum.freq	sapui #	sdod	2:89986777	2:89986852	2:89986921	ENST00000491977
				rs140693346	rs191653248	rs424406	
				Ala->Thr	Ser->Pro	Pro->Ser	
ref	0.6969	-	-	G	T	C	
a	0.30175	481	14	G	T	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.0009	2	1	■	T	C	13
c	0.00045	1	1	G	C	T	12

10

【 0 9 9 8】

【表 2 3 - 1 4 2】

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89975711	2:89976341	2:89976353	2:89976364	ENST00000474213	ENST00000558962
ref	0.9669	-	-	rs185844838 Leu->His	rs148937425 Arg->His	rs184425514 Lys->Thr	rs147056147 Trp->Arg		
a	0.02335	51	14	T	G	A	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14	
b	0.00595	13	4	T	G	A	C	1,5,10,14	
c	0.00135	3	2	■	G	A	T	1,14	
d	0.00045	1	1	T	G	C	T	14	

20

30

40

Table 13.91 - IGKV2D-30

50

【 0 9 9 9 】  
【 表 2 3 - 1 4 3 】

Table 13.92 - IGKV3-11

h.type	cum.fr	# indivs	pops	2:89326669 rs182958807 Pro->His	2:89326681 rs185920904 Arg->His	2:89326754 rs191612627 Ser->Pro	2:89326858 rs182380932 Tyr->Ser	2:89326861 rs191953548 Ser->Thr	2:89326865 rs183365521 Ser->Gly	2:89326872 rs189180740 Gln->His	
ref	0.94435	-	-	G	C	A	T	C	T	C	ENST00000483158
a	0.02835	60	14	T	C	G	T	C	T	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.0096	21	11	G	C	G	T	C	T	C	2,3,4,5,6,7,8,9,11,13,14
d	0.0073	14	3	G	T	A	T	C	T	C	1,10,14
c	0.00545	12	7	T	C	A	T	C	T	C	1,6,7,9,11,13,14
e	0.0018	4	4	G	C	A	T	G	T	C	2,5,7,9
g	0.0009	2	1	G	T	G	T	C	T	C	14
f	0.0009	2	2	G	C	A	T	C	T	G	9,13
j	0.00045	1	1	G	C	A	G	C	C	C	14
h	0.00045	1	1	G	C	A	T	C	C	C	13
l	0.00045	1	1	G	C	A	G	C	T	C	9

10

20

30

40

【 1 0 0 0 】

【表 2 3 - 1 4 4】

Table 13.93 - IGV3-20

h.type	cum.fr	# indivs	pops	2:89442183 rs1065533 Ser->Arg	2:89442191 rs190424065 Ala->Thr	2:89442193 rs181820749 Gly->Ala	2:89442196 rs185401231 Iyr->Phe	2:89442253 rs180810535 Ser->Asn	2:89442255 rs11546074 Ser->Arg	2:89442262 rs191417237 Ser->Thr	2:89442295 rs189453470 Glu->Ala	2:89442342 rs190965861 Glu->Asp
ref												
a	0.9847	-	-	G	C	C	T	C	G	C	T	T
b	0.00225	5	3	G	C	C	T	C	G	G	T	T
c	0.00225	5	4	G	C	C	T	T	G	C	T	T
d	0.00135	3	3	G	C	C	T	C	G	C	T	T
e	0.00135	3	2	G	C	C	T	C	G	C	T	T
f	0.0009	2	2	G	C	C	T	C	C	C	T	T
g	0.0009	2	2	G	C	C	T	C	C	C	T	T
h	0.0009	2	2	G	C	G	T	C	G	C	T	T
i	0.0009	2	2	G	C	C	T	C	G	C	T	T
j	0.00045	1	1	C	T	C	T	C	G	G	T	T
k	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
l	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
m	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
n	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
o	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
p	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	C	C	T	T
q	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	C	C	T	T
r	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
s	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
t	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
u	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
v	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
w	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
x	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
y	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T
z	0.00045	1	1	G	C	C	T	C	G	C	T	T

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 4 5】

Table 13.93 - IGV3-20

h.type	cum.fre	# indiv.	pops	2:89442344 rs183373822	2:89442350 rs187696503	2:89442352 rs182188819	2:89442354 rs187989142	2:89442355 rs192831943	ENST00000492167
ref	0.9847	-	-	C	T	G	A	T	
a	0.00225	5	3	C	T	G	A	T	1,9,14
b	0.00225	5	4	C	T	G	A	T	5,7,10,14
d	0.00135	3	3	C	T	■	A	T	2,6,14
f	0.00135	3	2	C	■	G	A	T	1,14
j	0.0009	2	2	C	T	■	A	T	1,10
e	0.0009	2	2	C	T	G	A	T	9,13
c	0.0009	2	2	C	T	G	A	T	10,11
i	0.0009	2	2	C	T	G	T	T	9,14
k	0.00045	1	1	C	T	G	A	T	11
g	0.00045	1	1	G	T	G	A	T	14
q	0.00045	1	1	C	T	G	A	T	13
r	0.00045	1	1	C	T	G	A	T	9
h	0.00045	1	1	C	T	G	A	T	14
n	0.00045	1	1	C	T	G	A	G	10
m	0.00045	1	1	G	T	G	A	T	13
l	0.00045	1	1	C	T	G	A	T	10
p	0.00045	1	1	C	T	G	A	T	2
o	0.00045	1	1	C	T	G	A	T	4

10

20

30

40

【 1 0 0 2 】

【表 2 3 - 1 4 6】

Table 13.94 - IGKV3-7

h.type	cum.frq	# indivs	pops	2:89278103 rs144594870 Ser->Gly	2:89278106 rs189211039 Thr->Ser	2:89278219 rs2458828 Val->Ala	2:89278262 rs181802934 Thr->Ala	ENST00000390247
ref	0.78325	-	-	T	T	A	T	
a	0.2018	349	14	C	T	A	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.01	19	3	T	T	G	T	1,10,14
c	0.00225	5	3	T	■	A	T	1,10,14
d	0.00225	5	3	T	T	G	C	1,10,14
e	0.00045	1	1	C	T	G	T	9

【 1 0 0 3 】

10

20

30

【表 2 3 - 1 4 7】

Table 13.95 - IGKV3D-11

h.type	cum.fr	# indivs	pops	2:90212050 rs58164053 Gly->Ser	2:90212051 rs188947989 Gly->Val	2:90212124 rs7578124 Asn->Thr	2:90212126 rs191678148 Gly->Val	2:90212138 rs185410352 Pro->Ser	2:90212167 rs189915304 Ser->Asn	2:90212240 rs117046277 Arg->His	2:90212243 rs181647122 Ser->Ile	ENST00000390277
ref	0.635	-	-	G	G	A	G	C	G	G	G	
a	0.3511	561	14	■	G	A	G	C	G	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.0036	8	5	G	G	A	G	T	G	G	G	4,6,7,8,9
b	0.0023	5	3	G	G	A	G	C	G	■	G	3,4,9
g	0.0018	3	2	■	G	A	G	C	G	G	T	1,10
f	0.0018	4	3	■	G	A	G	C	G	■	G	1,3,4
d	0.0014	3	2	G	G	A	G	C	■	G	G	10,14
h	0.0009	2	1	G	G	C	G	C	G	G	G	4
i	0.0009	2	1	G	G	A	T	C	G	G	G	10
j	0.0005	1	1	■	G	A	G	T	G	■	G	14
k	0.0005	1	1	G	T	A	G	C	G	G	G	9
e	0.0005	1	1	■	G	A	G	T	G	G	G	1

10

20

30

40

【 1 0 0 4】

【表 2 3 - 1 4 8】

Table 13.96 - IGKV3D-15

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90154131	ENST00000417279
				rs146414056	
ref	0.7939	-	-	Thr->Ile	C
a	0.2061	368	14	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14

10

【 1 0 0 5】

【表 2 3 - 1 4 9】

Table 13.97 - IGKV3D-20

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90077781	2:90078037	2:90078079	2:90078093	ENST00000390270
				rs183765055	rs189772344	rs182769673	rs2555982	
ref	0.9845	-	-	Glu->Gly	Thr->Met	Ala->Gly	Gly->Arg	A
a	0.0073	16	9	A	C	C	G	1,2,4,6,7,8,9,10,11
b	0.0064	12	4	G	C	C	G	1,10,11,14
d	0.0009	2	2	A	T	C	G	7,12
e	0.00045	1	1	A	T	C	G	11
c	0.00045	1	1	A	C	G	G	13

20

【 1 0 0 6】

【表 2 3 - 1 5 0】

Table 13.98 - IGKV4-1

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89185362 rs180851255	2:89185392 rs116328981	2:89185400 rs148071875	2:89185431 rs141793384	2:89185450 rs189675840	2:89185451 rs138603647	2:89185455 rs18181816666	2:89185457 rs141709704	2:89185461 rs78280375
ref	0.9516	-	-	Tyr->Phe	Asp->Gly	Ala->Thr	Asn->Ser	Ser->Arg	Val->Ile	Leu->Ser	Tyr->His	Ser->Asn
a	0.01185	26	11	A	A	G	A	T	G	T	T	G
b	0.00545	11	9	A	A	G	A	T	G	T	T	G
c	0.00365	8	7	A	A	G	A	T	G	T	T	G
d	0.00315	7	6	A	A	G	A	T	G	T	T	G
k	0.0018	4	4	A	A	G	A	T	G	T	T	G
w	0.0018	3	3	A	A	G	A	T	G	T	T	G
h	0.0018	4	4	T	A	G	A	T	G	T	T	G
f	0.0018	4	4	A	A	G	A	T	G	T	C	G
e	0.00135	3	3	A	A	G	A	T	G	T	T	G
r	0.00135	3	3	A	A	G	A	T	G	T	T	G
x	0.00135	3	2	A	A	G	A	T	G	T	T	G
o	0.00135	3	2	A	A	G	A	T	G	T	T	G
y	0.0009	2	2	A	A	G	A	T	G	T	T	G
g	0.0009	2	2	A	A	G	A	T	G	T	T	G
t	0.0009	2	2	A	A	G	A	T	G	T	T	G
i	0.0009	2	2	A	A	G	A	T	G	T	T	G
n	0.0009	2	2	A	A	G	A	T	G	T	T	G
l	0.0009	2	2	A	A	G	G	T	G	T	T	G
j	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G
u	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G
aa	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G
v	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G
s	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G
ab	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G
q	0.00045	1	1	T	A	G	A	T	G	T	T	G
z	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G
af	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G
ad	0.00045	1	1	A	A	G	A	T	G	T	T	G

【 1 0 0 7】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 5 1】

A	A	G	A	T	G	T	T	G
A	A	G	A	T	G	T	T	G
A	G	G	A	T	G	T	T	G
A	A	G	A	T	G	T	T	G

Table 13.98 - IGKV4-1

ac	0.00045	1
m	0.00045	1
p	0.00045	1
ae	0.00045	1

10

20

30

40

【 1 0 0 8】

【表 2 3 - 1 5 2】

Table 13.98 - IGKV4-1

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89185464 rs139176691	2:89185466 rs186837913	2:89185474 rs142402063	2:89185476 rs191518466	2:89185482 rs143877691	2:89185484 rs148599313	2:89185485 rs142986022	2:89185491 rs140954172	2:89185511 rs186251122
ref	0.9516	-	-	Ser->Phe	Asn->His	Lys->Asn	Asn->Ser	Leu->Ser	Ala->Pro	Ala->Val	Tyr->Phe	Pro->Thr
a	0.01185	26	11	C	A	G	A	T	G	C	A	C
b	0.00545	11	9	C	A	G	A	T	G	C	A	C
c	0.00365	8	7	C	A	G	A	T	G	T	A	C
d	0.00315	7	6	C	A	G	A	T	G	C	A	C
k	0.0018	4	4	C	A	G	A	T	G	C	A	C
w	0.0018	3	3	C	A	G	A	T	C	C	A	C
h	0.0018	4	4	C	A	G	A	T	G	C	A	C
f	0.0018	4	4	C	A	G	A	T	G	C	A	C
e	0.00135	3	3	C	A	G	A	T	G	C	T	C
r	0.00135	3	3	C	A	G	A	T	G	C	A	C
x	0.00135	3	2	C	A	G	A	T	G	C	A	C
o	0.00135	3	2	C	A	G	G	T	G	C	A	C
y	0.0009	2	2	C	A	C	A	T	C	C	A	C
g	0.0009	2	2	C	A	G	A	T	G	C	A	C
t	0.0009	2	2	C	A	C	A	T	G	C	A	C
i	0.0009	2	2	C	A	G	A	T	G	C	A	C
n	0.0009	2	2	C	A	G	A	T	G	C	A	C
l	0.0009	2	2	C	A	G	A	T	G	C	A	C
j	0.00045	1	1	C	A	G	A	T	G	C	A	C
u	0.00045	1	1	C	A	C	A	T	G	C	A	C
aa	0.00045	1	1	C	A	G	A	T	G	C	A	C
v	0.00045	1	1	C	A	G	A	T	G	C	A	C
s	0.00045	1	1	C	A	G	A	T	G	C	A	C
ab	0.00045	1	1	C	A	G	A	T	G	T	A	C
q	0.00045	1	1	C	C	G	A	T	G	C	A	C
z	0.00045	1	1	C	A	G	A	T	G	C	A	C
af	0.00045	1	1	C	A	G	A	T	G	C	A	C
ad	0.00045	1	1	C	A	G	A	T	G	C	A	C

10

20

30

40

【 1 0 0 9】

【表 2 3 - 1 5 3】

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

Table 13.98 - IGKV4-1

ac 0.00045  
m 0.00045  
p 0.00045  
ae 0.00045

10

20

30

40

【 1 0 1 0 】

【表 2 3 - 1 5 4】

Table 13.98 - IGKV4-1

f.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89185518	2:89185529	2:89185530	2:89185563	2:89185577	2:89185586	2:89185607	2:89185622	2:89185637
				rs141640067	rs145197543	rs188057788	rs192839829	rs138751137	rs141777505	rs182919936	rs188769218	rs145449257
				Lys->Arg	Tyr->Asp	Tyr->Cys	Asp->Gly	Ser->Arg	Gly->Arg	Ile->Phe	Ala->Thr	Val->Leu
ref	0.9516	-	-	A	T	A	A	A	G	A	G	G
a	0.01185	26	11	A	T	A	A	A	G	A	■	G
b	0.00545	11	9	A	T	A	A	A	G	A	G	G
c	0.00365	8	7	A	T	A	A	A	G	A	G	G
d	0.00315	7	6	A	T	A	A	A	G	A	G	G
k	0.0018	4	4	A	T	A	A	A	G	A	G	G
w	0.0018	3	3	A	T	A	A	A	G	A	G	G
h	0.0018	4	4	A	T	A	A	A	G	A	G	G
f	0.0018	4	4	A	T	A	A	A	G	A	G	G
e	0.00135	3	3	A	T	A	A	A	G	A	G	G
r	0.00135	3	3	A	T	A	A	A	G	A	G	G
x	0.00135	3	2	A	T	A	A	A	G	A	G	G
o	0.00135	3	2	A	T	A	A	A	G	A	G	G
y	0.0009	2	2	A	T	A	A	A	G	A	G	G
g	0.0009	2	2	A	T	G	A	A	G	A	G	G
t	0.0009	2	2	A	T	A	A	A	G	A	G	G
i	0.0009	2	2	A	G	A	A	A	G	A	G	G
n	0.0009	2	2	G	T	A	A	A	G	A	G	G
l	0.0009	2	2	A	T	A	A	A	G	A	G	G
j	0.00045	1	1	A	T	A	A	A	G	A	G	G
u	0.00045	1	1	A	T	A	A	A	G	A	G	G
aa	0.00045	1	1	A	T	A	A	C	G	A	G	G
v	0.00045	1	1	A	T	A	A	A	G	A	G	G
s	0.00045	1	1	A	T	A	A	A	G	A	G	G
ab	0.00045	1	1	A	T	A	A	A	G	A	■	G
q	0.00045	1	1	A	T	A	A	A	G	A	G	G
z	0.00045	1	1	A	T	A	A	A	G	T	G	G
af	0.00045	1	1	A	T	A	A	A	G	A	G	G
ad	0.00045	1	1	A	T	A	G	A	G	A	G	G

10

20

30

40

【 1 0 1 1 】

【表 2 3 - 1 5 5】

ac	0.00045	1	A	T	A	A	A	A	A	■	A	G	G
m	0.00045	1	A	T	A	A	A	A	A	G	A	G	G
p	0.00045	1	A	T	A	A	A	A	A	G	A	G	G
ae	0.00045	1	A	T	A	A	A	A	A	G	A	G	G

10

20

30

40

【 1 0 1 2】

【表 2 3 - 1 5 6】

Table 13.98 - IGKV4-1

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89185664	
				rs192141151	ENST00000390243
				Thr->Ser	
ref	0.9516	-	-	A	
a	0.01185	26	11	A	1,2,3,4,5,7,9,10,11,13,14
b	0.00545	11	9	A	2,3,4,5,6,10,12,13,14
c	0.00365	8	7	A	2,3,5,6,7,11,13
d	0.00315	7	6	A	2,5,6,7,9,11
k	0.0018	4	4	A	2,5,7,11
w	0.0018	3	3	A	2,5,14
h	0.0018	4	4	A	6,7,11,14
f	0.0018	4	4	A	4,5,6,14
e	0.00135	3	3	A	5,9,13
r	0.00135	3	3	T	5,7,8
x	0.00135	3	2	A	1,4
o	0.00135	3	2	A	9,11
y	0.0009	2	2	A	11,13
g	0.0009	2	2	A	5,6
t	0.0009	2	2	A	13,14
i	0.0009	2	2	A	9,14
n	0.0009	2	2	A	1,2
l	0.0009	2	2	A	2,11
j	0.00045	1	1	A	13
u	0.00045	1	1	A	13
aa	0.00045	1	1	A	7
v	0.00045	1	1	A	10
s	0.00045	1	1	A	11
ab	0.00045	1	1	A	13
q	0.00045	1	1	A	5
z	0.00045	1	1	A	11
af	0.00045	1	1	A	3
ad	0.00045	1	1	A	2

10

20

30

【 1 0 1 3】

【表 2 3 - 1 5 7】

Table 13.98 - IGKV4-1

ac	0.00045	1	1	A	1
m	0.00045	1	1	A	12
p	0.00045	1	1	A	14
ae	0.00045	1	1	A	9

【 1 0 1 4】

【表 2 3 - 1 5 8】

Table 13.99 - IGKV5-2

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89197020	2:89197105	2:89197190	ENST00000390244
				rs183891175	rs189117859	rs55661410	
ref	0.6714	-	-	Thr->Arg	Asp->Glu	Pro->Ser	
a	0.32315	501	14	C	T	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.005	11	6	C	G	T	2,5,6,7,11,13
c	0.00045	1	1	G	T	C	11

10

【 1 0 1 5】

【表 2 3 - 1 5 9】

Table 13.100 - IGKV6-21

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:89459266	2:89459267	ENST00000390256
				rs181879031	rs395483	
ref	0.9638	-	-	Thr->Met	Thr->Ala	
a	0.03575	78	14	G	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.00045	1	1	G	C	
				■	T	14

20

【 1 0 1 6】

【表 2 3 - 1 6 0】

Table 13.101 - IGKV6D-21

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90060955	2:90060957	2:90060963	ENST00000436451
				rs190780280	rs141599034	rs150509294	
ref	0.9735	-	-	Asp->Gly	Ala->Thr	Ala->Thr	
a	0.0192	42	13	Asp->Gly	Ala->Thr	Ala->Thr	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14
b	0.00685	14	4	Asp->Gly	Ala->Thr	Ala->Thr	1,5,10,14
c	0.00045	1	1	Asp->Gly	Ala->Thr	Ala->Thr	3
				A	G	G	
				A	G	■	
				A	■	G	
				G	G	G	

30

【 1 0 1 7】

40

【表 2 3 - 1 6 1】

Table 13.102 - IGKV6D-41

h.type	cum.freq	# indivs	pops	2:90108534	2:90108797	2:90109001	ENST00000390271
				rs191316044	.	rs192662836	
				Val->Ala	->Asp	Thr->Ile	
ref	0.99865	-	-	T	ATGT	C	
a	0.00045	1	1	C	ATGT	C	3
c	0.00045	1	1	T	ATGT	T	6
b	0.00045	1	1	T		C	9

10

【 1 0 1 8】

【表 2 3 - 1 6 2】

Table 13.103 - IGLJ1

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23235930	ENST00000390320
				rs182236201	
				Arg->Gln <th>ENST00000532223</th>	ENST00000532223
ref	0.9982	-	-	G	
a	0.0018	4	2		3,4

20

【 1 0 1 9】

【表 2 3 - 1 6 3】

Table 13.104 - IGLJ2

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23241713 rs182275122	22:23241772 rs148186519	22:23241773 rs186547678	22:23241777 rs192641205	22:23241802 rs185471925	22:23241802 rs185471925	ENST00000390322
ref	0.90495	-	-	Ala->Gly	Phe->Leu	Phe->Tyr	Leu->Phe	->Val	Val->Ile	
a	0.0741	160	13	C	T	T	G	GTAT	G	
b	0.0178	38	12	G	T	T	G	GTAT	G	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14
e	0.0009	2	2	C	C	T	G	GTAT	G	1,2,3,4,5,7,9,10,11,12,13,14
c	0.0009	2	2	G	C	T	G	GTAT	G	4,9
d	0.00045	1	1	C	T	T	C	GTAT	G	1,10
g	0.00045	1	1	C	T	T	G	GTAT	G	2
f	0.00045	1	1	C	T	T	G	GTAT	G	13
								G	G	2

【 1 0 2 0】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 6 4】

Table 13.105 - IGLJ3

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23247139	22:23247164	ENST00000390324
				rs185223887	rs139014240	
				Gly->Arg	Gln->Arg	
					->	ENST00000448061
ref	0.9973	-	-	G	A	
a	0.00225	4	2	G	G	2,13
b	0.00045	1	1	■	A	2

10

【 1 0 2 1】

【表 2 3 - 1 6 5】

Table 13.106 - IGLJ5

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23256422	22:23256465	ENST00000390327
				rs189343862	rs192396255	
				Leu->Phe	Glu->Lys	
ref	0.99545	-	-	G	G	
a	0.00365	8	5	T	G	1,6,7,12,13
b	0.0009	2	1	G	■	14

20

【 1 0 2 2】

【表 2 3 - 1 6 6】

Table 13.107 - IGLJ6

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23260329	22:23260345	22:23260367	ENST00000390328
				rs76121504	rs114500104	rs184683407	
				Ser->Leu	Phe->Leu	Val->Ile	
ref	0.9895	-	-	C	C	G	
a	0.00595	13	3	T	C	G	1,12,14
b	0.0032	7	3	C	G	G	1,10,14
c	0.00135	3	2	C	C	■	1,10

30

【 1 0 2 3】

【表 2 3 - 1 6 7】

Table 13.108 - IGLJ7

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23263601	22:23263602	ENST00000390330
				rs150162743	rs373405	
				Ala->Thr	Ala->Val	
ref	0.0664	-	-	G	C	
a	0.93225	1084	14	G	T	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.00135	3	3	■	T	1,10,14

40

【 1 0 2 4】

50

【表 2 3 - 1 6 8】

Table 13.109 - IGLV10-54

h.type	cum.fr	# indivs	pops	22:22569242 rs191472679 Val->LeuVal->Leu	22:22569357 rs145011998 Ser->ThrSer->Thr	22:22569442 rs133335857 Ser->Thr	22:22569448 rs5750741 Ile->Asn	22:22569451 rs76512804 Val->Ala	22:22569468 rs143187632 Ala->Thr	22:22569554 rs6001413 Phe->Leu	22:22569559 rs7291275 Ala->Val
ref	0.3126	-	-	G	T	G	T	T	G	C	C
a	0.50725	812	14	G	T	G		T	G		C
b	0.09425	196	14	G	T	G		T	G		C
c	0.05525	109	9	G	T	G		T	G		C
d	0.01265	27	5	G	T	G		C	G		C
e	0.0036	8	3	G	T	G		T	G		C
f	0.00315	7	2	G	T	G		T	G		C
h	0.0027	6	2	G	T	G		T	G		C
i	0.0027	6	2	G	T	G		T	G		C
k	0.0018	4	2	G	T	G		T	G		C
g	0.00135	3	1	G	T	G		T	G		T
j	0.0009	2	2	G	T	G		T	G		C
n	0.0009	2	2	G	T	C		T	G		C
m	0.00045	1	1	C	T	G		T	G		C
l	0.00045	1	1	G	T	G		T	G		C

10

20

30

40

【 1 0 2 5】

【表 2 3 - 1 6 9】

Table 13.109 - IGLV10-54

h.type	cum.fr	# indiv.	pops	22:22569562 rs186196532 Ser->Cys	22:22569609 rs140258196 Glu->Lys	22:22569618 rs191049703 Ala->Pro	22:22569640 rs6007415 Leu->Irp	22:22569649 rs116733113 Ser->Asn	ENST00000390287
ref	0.3126	-	-	C	G	G	T	G	
a	0.50725	812	14	C	G	G	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.09425	196	14	C	G	G	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.05525	109	9	C	G	G	G	G	1,3,5,6,9,10,11,12,14
d	0.01265	27	5	C	G	G	G	G	1,5,10,12,14
e	0.0036	8	3	C	G	G	G	G	10,11,14
f	0.00315	7	2	C	G	G	G	G	10,14
h	0.0027	6	2	C	G	G	G	G	10,14
i	0.0027	6	2	C	G	C	G	G	1,14
k	0.0018	4	2	C	G	G	G	G	10,14
g	0.00135	3	1	C	G	G	G	G	10
j	0.0009	2	2	C	G	G	T	G	11,13
n	0.0009	2	2	C	G	G	G	G	2,14
m	0.00045	1	1	C	G	G	G	G	13
l	0.00045	1	1	G	G	G	T	G	11

10

20

30

40

【 1 0 2 6 】

【表 2 3 - 1 7 0】

Table 13.110 - IGLV11-55

h.type	cum.frec	# indivs	pops	22:22556076 rs117609231	22:22556114 rs61749483	22:22556368 rs9306341	22:2256443 rs188903924	22:22556479 rs61744363	22:22566517 rs151095711	22:22566577 rs113498536	EINST00000390286
ref	0.4994	-	-	Leu->Gln	Gly->ArgGly->Arg	Pro->Leu	Arg->Gln	Ala->Val	Ala->Pro	Val->Phe	
a	0.4463	728	14	T	G	C	G	C	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.0325	71	12	T	C	T	G	C	G	G	1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14
c	0.0096	21	6	T	G	T	G	T	G	G	3,4,6,9,12,13
d	0.00545	12	6	T	C	C	G	C	G	G	2,4,9,10,13,14
g	0.00225	5	3	T	G	T	G	T	G	T	1,10,14
e	0.0018	4	3	■	G	T	G	C	G	G	2,5,13
h	0.00135	3	2	T	G	C	G	C	C	G	1,10
f	0.00135	3	2	T	G	T	■	C	G	G	4,9

10

20

30

40

【 1 0 2 7】

【表 2 3 - 1 7 1】

Table 13.111 - IGLV1-36

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22786604 rs61735471	22:22786673 rs190488947	22:22786674 rs118006119	22:22786692 rs182633696	22:22786709 rs139155569	22:22786750 rs59686180	22:22786792 rs57337788	22:22786797 rs61735468
ref	0.8795	-	-	Ala->Thr	Pro->Thr	Pro->Leu	Arg->Gln	Ser->Pro	TGAG	Ser->Arg	Asn->Ser
a	0.0942	185	14	G	C	C	G	T	TGAG	C	A
b	0.00685	15	5	G	C	C	G	T	TGAG	G	A
d	0.0068	15	4	G	C	T	G	T	TGAG	C	A
c	0.00455	10	2	G	C	C	G	T	TGAG	C	G
f	0.0036	8	2	G	C	C	G	T	TGAG	C	A
g	0.0027	6	3	G	C	C	G	C	T	C	A
e	0.0018	4	3	G	C	C	G	T	TGAG	C	A

10

20

30

40

【 1 0 2 8 】

【表 2 3 - 1 7 2】

ENST00000390301

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14

2,6,7,12,13

1,10,12,14

10,14

10,14

1,4,10

2,6,7

【 1 0 2 9 】

【表 2 3 - 1 7 3】

Table 13.112 - IGLV1-40

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22764185 rs146878832	22:22764350 rs186944811	22:22764375 rs183685135	22:22764392 rs143677402	22:22764400 rs187953594	22:22764410 rs141905358	22:22764421 rs146585623	22:22764436 rs185509404	22:22764455 rs190358290
ref	0.94895	-	-	His->Tyr	Gly->Glu	Ile->Met	Ser->Thr	Ile->Phe	Gly->Asp	His->Asp	Leu->Phe	Lys->Arg
a	0.0302	66	10	C	G	C	G	A	G	C	C	A
b	0.0046	10	5	C	G	C	G	T	G	C	C	A
d	0.0036	7	7	C	G	C	G	A	G	C	C	A
c	0.00275	6	2	C	G	C	G	A	G	C	C	A
f	0.0018	4	3	T	G	C	G	A	G	C	C	A
g	0.00135	3	3	C	■	C	G	A	G	C	C	A
e	0.0009	2	2	C	G	C	G	A	G	C	T	A
h	0.0009	2	2	C	G	C	G	A	■	C	C	A
j	0.00045	1	1	C	G	C	C	A	G	C	C	G
k	0.00045	1	1	C	G	C	G	A	G	C	T	A
s	0.00045	1	1	C	G	C	G	A	G	C	C	A
q	0.00045	1	1	C	G	G	G	A	G	C	C	G
r	0.00045	1	1	C	G	C	G	A	G	G	C	A
i	0.00045	1	1	C	G	C	C	A	G	C	C	A
n	0.00045	1	1	C	G	C	G	A	G	C	T	A
m	0.00045	1	1	C	G	C	G	A	G	C	C	A
l	0.00045	1	1	C	G	C	C	A	G	C	C	A
p	0.00045	1	1	C	G	C	G	A	■	C	C	A
o	0.00045	1	1	C	G	C	G	A	G	C	C	G

10

20

30

40

【 1 0 3 0】

【表 2 3 - 1 7 4】

Table 13.112 - IGLV1-40

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22764472 rs181685335	22:22764473 rs185969886	22:22764476 rs111666735	22:22764487 rs138088831	22:22764512 rs181089093	22:22764541 rs190749695	22:22764548 rs143634461	ENST00000390299
ref	0.94895	-	-	Asn->Tyr	Asn->Ser	Ser->Asn	Ser->Ala	Gly->Ala	Ala->Thr	Thr->Ser	
a	0.0302	66	10	A	A	G	T	G	G	C	
b	0.0046	10	5	A	A	G	T	G	G	C	1,2,3,4,5,6,7,10,13,14
d	0.0036	7	7	A	A	■	T	G	G	G	2,6,7,12,13
c	0.00275	6	2	A	A	G	G	G	G	C	1,2,5,10,11,13,14
f	0.0018	4	3	A	A	G	T	G	G	C	10,14
g	0.00135	3	3	A	A	G	T	G	G	C	1,10,14
e	0.0009	2	2	A	A	G	T	G	G	C	2,7,12
h	0.0009	2	2	A	A	G	T	G	G	C	10,13
j	0.00045	1	1	A	A	G	T	G	G	C	2,3
k	0.00045	1	1	A	G	G	T	G	G	C	1
s	0.00045	1	1	T	A	G	T	G	G	C	1
q	0.00045	1	1	A	A	G	T	G	G	C	13
r	0.00045	1	1	A	A	G	T	G	G	C	10
i	0.00045	1	1	A	A	■	T	G	G	C	10
n	0.00045	1	1	A	A	■	T	G	G	C	10
m	0.00045	1	1	A	A	G	T	C	G	C	2
l	0.00045	1	1	A	A	G	T	G	G	C	2
p	0.00045	1	1	A	A	G	T	G	G	C	10
o	0.00045	1	1	A	A	G	T	G	■	C	1
	0.00045	1	1	A	A	G	T	G	G	C	5

10

20

30

40

【 1 0 3 1】

【表 2 3 - 1 7 5】

Table 13.113 - IGLV1-44

h.type	cum.fre	# indvs	pops	22:22735255 rs183817639	22:22735448 rs180819320	22:22735517 rs61731361	22:22735551 rs190708617	22:22735573 rs111733579	22:22735661 rs6002086	22:22735678 rs181994204	22:22735710 rs149125249	ENST00000390297
ref	0.9531	-	-	A	G	A	C	T	T	T	Asn->Ser	
a	0.0292	60	12	A	G	A	C	G	T	T	A	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,13,14
b	0.00775	16	2	A	G	A	C	G	T	T	A	10,14
c	0.00365	8	4	A	G	A	G	T	T	T	A	6,7,11,13
d	0.0018	4	3	G	G	A	C	T	T	T	A	4,11,13
e	0.0018	4	3	A	G	A	C	T	T	■	A	7,13,14
f	0.00135	3	2	A	G	A	C	T	T	T	G	1,14
g	0.00045	1	1	A	G	G	C	T	T	T	A	9
h	0.00045	1	1	A	■	A	C	T	T	T	A	9
i	0.00045	1	1	A	G	A	C	G	T	T	G	3

10

20

30

40

【 1 0 3 2】

【表 2 3 - 1 7 6】

Table 13.114 - IGLV1-47

h.type	ref	0.11455	cum.fr	# ind	pops	22:22712158	22:22712333	22:22712403	22:22712410	22:22712444	22:22712467	22:22712552	22:22712562
						rs12160269	rs185378771	rs181574862	rs185842267	rs8142074	rs5757973	rs61231611	rs184225865
						Leu->Ile	Pro->Ala	Gly->Glu	Asn->Lys	Ala->Thr	Ser->Arg	Arg->Trp	Asp->Ala
a	0.8413	1059	14	C	C	C	C	G	T	G	T	C	A
b	0.0182	40	4	C	C	C	C	G	T	G	G	C	A
c	0.01695	33	4	C	C	C	C	G	T	G	G	C	A
d	0.00405	9	3	C	C	C	C	G	T	G	G	C	A
g	0.0018	4	2	C	C	C	C	G	G	G	G	T	A
f	0.00135	3	2	C	C	C	C	G	T	G	G	C	A
e	0.0009	2	2	C	C	C	C	G	T	G	T	C	A
h	0.00045	1	1	C	C	C	G	G	T	G	C	C	A
i	0.00045	1	1	C	C	C	C	G	T	G	C	C	C

ENST00000390294

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,  
12,13,14

1,10,12,14

1,5,10,14

1,10,14

10,14

8,14

1,14

13

10

10

20

30

40

【 1 0 3 3】

【表 2 3 - 1 7 7】

Table 13.115 - IGLV1-50

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22681721 rs12484322	22:22681967 rs140594791	22:22682039 rs150490781	22:22682063 rs73880621	ENST00000390291
ref	0.7922	-	-	Set->Pro T	Ala->Val C	Asn->Ser A	Gln->Arg A	
a	0.19325	373	14	C	C	A	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.0105	23	5	T	C	A	G	1,10,11,12,14
c	0.00225	5	3	T	C	G	A	10,12,13
d	0.0018	4	2	T	T	A	A	3,9

【 1 0 3 4】

10

20

30

【表 2 3 - 1 7 8】

Table 13.116 - IGLV1-51

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:2267182 rs11703618	22:2267235 rs186189114	22:2267285 rs139024634	22:2267298 rs190511809	22:2267307 rs181313572	22:2267309 rs73401707	22:2267318 rs190934387	ENST00000390290
ref	0.6737	-	-	Asp->Glu	Gly->Asp	Asp->Asn	Gly->Val	Asp->Gly	Ser->Arg	Ser->Arg	
a	0.1177	221	11	■	G	G	G	A	A	A	
b	0.00275	6	3	C	G	■	G	A	A	A	1,2,5,6,7,8,10,11,12,13,14
d	0.0018	4	2	■	G	G	G	A	A	A	2,5,12
c	0.0018	4	3	C	G	G	G	A	A	C	3,4
g	0.0009	2	2	C	■	G	G	A	A	C	3,4,9
e	0.00045	1	1	C	G	G	G	A	C	A	6,10
h	0.00045	1	1	C	G	G	T	A	A	A	6
f	0.00045	1	1	C	G	G	G	G	A	A	13
											6

【 1 0 3 5】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 7 9】

Table 13.117 - IGLV2-11

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23135047 rs185062160	22:23135342 rs187815581	22:23135358 rs193000225	22:23135360 rs185237664	22:23135376 rs189822640	22:23135379 rs181371196	22:23135382 rs184627661	22:23135466 rs142176771	ENST00000390314
ref	0.9745	-	-	Set->Asn	Met->Ile	Lys->Gln	Lys->Asn	Pro->Ser	Asp->Asn	Arg->Cys	Cys->Ser	
a	0.00775	17		G	G	A	G	C	G	C	T	
b	0.00455	10		G	G	A	G	C	G	C	■	3,4,9
d	0.0037	8		G	G	A	T	C	G	C	T	2,6,7,10,11,12,13
c	0.0032	7		G	G	A	T	T	■	C	T	1,5,10,11,14
g	0.00225	5		G	G	A	G	C	■	C	T	2,3,9,12,14
j	0.0009	2		G	G	A	T	C	G	C	■	2,10,14
e	0.0009	2		■	G	A	G	C	G	C	T	3,9
f	0.0009	2		G	G	C	G	C	G	C	T	6
i	0.0009	2		G	G	A	G	C	G	C	T	6,13
h	0.00045	1		G	C	A	G	C	G	T	T	2,11
												14

【 1 0 3 6】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 8 0】

Table 13.118 - IGLV2-14

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23101248 rs4822304	22:23101248 Leu->Phe	22:23101255 rs183579067	22:23101255 Thr->Asn	22:23101480 rs188164895	22:23101480 Ser->Thr	22:23101494 rs191388769	22:23101494 Gly->Ser	22:23101497 rs182533580	22:23101497 Tyr->Asn	22:23101559 rs4134484	22:23101559 Glu->Asp	22:23101568 rs28561583	22:23101568 Asn->Lys	22:23101600 rs184972365	22:23101600 Gly->Val	22:23101615 rs188991923	22:23101615 Asn->Ser
ref	0.26855	-	-																		
a	0.48365	750	14	C	T	C	C	G	G	G	G	T	T	G	T	T	T	G	G	A	A
c	0.08855	191	14	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
b	0.0804	159	10	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	G	G	G	A	A
d	0.02365	51	9	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
g	0.0104	22	3	C	C	■	■	G	G	G	G	T	T	G	T	T	T	G	G	A	A
e	0.00995	19	3	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	G	G	G	A	A
h	0.0068	15	4	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	G	T	T	G	G	G	A	A
f	0.0055	12	6	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	G	T	T	T	G	G	A	A
i	0.0036	8	4	T	T	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	G	G	G	A	A
j	0.0027	6	5	T	T	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
m	0.0027	6	5	T	T	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
n	0.00225	5	3	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	G	T	T	G	G	G	A	A
i	0.00185	4	2	T	T	C	C	G	G	■	■	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
k	0.0018	4	4	T	T	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	G	G	G	A	A
r	0.0018	4	1	T	T	■	■	G	G	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	G	G
q	0.0009	2	1	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
p	0.0009	2	2	C	C	■	■	G	G	■	■	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
o	0.0009	2	1	C	C	■	■	G	G	■	■	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
y	0.00045	1	1	T	T	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	G	T	T	A	A
u	0.00045	1	1	C	C	C	C	■	■	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
t	0.00045	1	1	C	C	C	C	G	G	■	■	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
v	0.00045	1	1	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
s	0.00045	1	1	C	C	C	C	G	G	G	G	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
w	0.00045	1	1	C	C	C	C	G	G	■	■	T	T	T	T	T	T	G	G	A	A
x	0.00045	1	1	T	T	C	C	G	G	G	G	■	■	T	T	T	T	G	G	A	A

10

20

30

40

【 1 0 3 7】

【表 2 3 - 1 8 1】

Table 13.118 - IGLV2-14

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23101680		22:23101690		22:23101698		ENST00000390312
				rs183884653	Tyr->Asn	rs188224577	Ser->Thr	rs16989343	Leu->Phe	
ref	0.26855	-	-	T	G	C	C			
a	0.48365	750	14	T	G	C	C		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14	
c	0.08855	191	14	T	G	C	C		1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14	
b	0.0804	159	10	T	G	T	T		1,3,4,5,6,9,10,11,12,14	
d	0.02365	51	9	T	G	T	T		1,2,3,4,5,6,9,10,14	
g	0.0104	22	3	T	G	C	C		3,4,9	
e	0.00995	19	3	T	G	C	C		5,10,11	
f	0.0068	15	4	T	G	T	T		3,4,9,10	
h	0.0055	12	6	T	G	T	T		1,9,10,12,13,14	
i	0.0036	8	4	T	G	C	C		2,4,11,12	
j	0.0027	6	5	T	G	C	C		1,9,10,12,13	
m	0.0027	6	5	T	G	T	T		3,4,6,9,10	
n	0.00225	5	3	T	G	C	C		2,5,12	
i	0.00185	4	2	T	G	C	C		2,9	
k	0.0018	4	4	T	G	C	C		6,9,11,12	
r	0.0018	4	1	T	G	C	C		14	
q	0.0009	2	1	T	G	C	C		10	
p	0.0009	2	2	T	G	C	C		2,13	
o	0.0009	2	1	T	G	C	C		9	
y	0.00045	1	1	T	G	C	C		10	
u	0.00045	1	1	T	G	C	C		6	
t	0.00045	1	1	T	G	C	C		6	
v	0.00045	1	1	T	C	C	C		1	
s	0.00045	1	1	T	G	C	C		1	
w	0.00045	1	1	T	G	C	T		9	
x	0.00045	1	1	T	G	C	C		2	

10

20

30

【 1 0 3 8】

【表 2 3 - 1 8 2】

Table 13.119 - IGLV2-18

h.type	cum.freq	sapi #	sod	22:23077436		22:23077555		ENST00000390310
				rs149656926	Glu->Asp	rs4822296	Leu->Ser	
ref	0.2279	-	-	G	G	T	T	
a	0.763	998	14	G	G	C	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.0091	19	6	T	T	C	C	1,3,4,7,10,14

40

【 1 0 3 9】

【表 2 3 - 1 8 3】

Table 13.120 - IGLV2-23

h.type	cum.freq	# indivs	pops	Thr->Asn	Val->Met	Val->Glu	Ser->Cys	Gly->Arg	Ser->Arg	Gln->Glu	Glu->Asp	Gly->Val
ref	0.58265	-	-	C	G	T	A	G	A	C	G	G
a	0.34655	593	14	C	G	T	A	G	A	C	G	T
b	0.0405	82	12		G	T	A	G	A	C	T	T
c	0.01545	31	5	C	G	T	A	G	A	C	G	T
d	0.00315	7	5	C	G		A	G	A	C	G	G
g	0.00315	7	5	C	G	T	A	G	A	C	T	T
f	0.00225	5	2		G	T	A	G	A	C	T	G
e	0.00135	3	3	C	G	T	A	G	A	C	G	G
k	0.0009	2	2		G	T	A	G	A	C	G	G
o	0.0009	2	2	C	G	T	A	G	A	C	T	G
j	0.00045	1	1	C	G	T	T	G	A	C	G	G
h	0.00045	1	1	C		T	A	G	A	C	G	G
i	0.00045	1	1	C	G	T	A		A	C	G	G
n	0.00045	1	1	C	G	T	A	G	A	G	G	G
m	0.00045	1	1	C		T	A	G	A	C	G	T
l	0.00045	1	1	C	G	T	A	G	C	C	G	G
p	0.00045	1	1	C	G	T	A	G	A	C	T	G

10

20

30

40

【 1 0 4 0】

【表 2 3 - 1 8 4】

Table 13.120 - IGLV2-23

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23040887	ENST00000390306
				rs5759376	
				Tyr->Cys	
ref	0.58265	-	-	A	
a	0.34655	593	14	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.0405	82	12	A	1,2,3,4,5,7,9,10,11,12,13,14
c	0.01545	31	5	G	3,4,5,9,11
d	0.00315	7	5	A	2,5,6,7,12
g	0.00315	7	5	A	1,2,9,10,14
f	0.00225	5	2	A	10,13
e	0.00135	3	3	G	3,9,11
k	0.0009	2	2	A	8,10
o	0.0009	2	2	A	3,10
j	0.00045	1	1	A	9
h	0.00045	1	1	A	3
i	0.00045	1	1	A	9
n	0.00045	1	1	A	14
m	0.00045	1	1	A	13
l	0.00045	1	1	A	5
p	0.00045	1	1	G	11

10

20

【 1 0 4 1】

【表 2 3 - 1 8 5】

Table 13.121 - IGLV2-33

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22930684	22:22930896	22:22931059	ENST00000390302
				rs11914178	rs143638085	rs185353299	
				Met->Val	Gly->Arg	Gly->Val	
ref	0.98955	-	-	A	G	G	
a	0.00775	16	4	G	G	G	10,11,12,14
b	0.0018	4	3	A	G	T	2,5,13
c	0.0009	2	1	A		G	14

30

【 1 0 4 2】

【表 23 - 186】

Table 13.122 - IGLV2-8

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23165340 rs5996397	22:23165526 rs191286893	22:23165610 rs185026152	22:23165660 rs149347098	22:23165701 rs144694239	22:23165757 rs11558656	ENST00000390317
ref	0.8422	-	-	Thr->Ser	Pro->Ser	Pro->Ser	Ser->Phe	Thr->Met	Ser->Cys	
a	0.1451	267	11	C	C	C	C	C	A	
b	0.0046	10	7	G	C	C	C	C	A	1,2,5,6,7,8,10,11,12,13,14
c	0.00315	7	3	C	C	C	T	C	A	2,5,6,7,11,12,13
d	0.0027	6	3	C	T	C	C	C	A	3,4,9
e	0.0018	4	2	G	C	C	C	C	T	1,10,14
f	0.00045	1	1	C	C	T	C	T	A	4,7
				C	C	C	C	C	A	2

10

20

30

40

【 1 0 4 3 】

【表 2 3 - 1 8 7】

Table 13.123 - IGLV3-10

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23154549 rs182282578	22:23154570 rs192547759	22:23154580 rs183865794	22:23154582 rs1065464	22:23154583 rs188439978	22:23154592 rs184893196	22:23154646 rs141938356	22:23154659 rs188537134	22:23154667 rs191450268
ref	0.92545	-	-	Thr->Ala	Pro->Thr	Tyr->Cys	Ala->Pro	Ala->Val	Tyr->Cys	Arg->Gln	Ile->Met	Arg->Lys
a	0.049	97	10	A	C	A	G	C	A	G	C	G
b	0.0206	41	4	A	C	A	C	C	A	G	C	G
c	0.00315	6	2	A	C	A	G	C	A	G	C	G
d	0.00045	1	1	A	C	G	G	C	A	G	C	G
g	0.00045	1	1	A	■	A	G	C	A	G	G	G
e	0.00045	1	1	G	C	A	G	C	G	G	C	■
f	0.00045	1	1	A	C	A	G	T	A	G	C	G

10

20

30

40

【 1 0 4 4 】

【表 2 3 - 1 8 8】

Table 13.123 - IGLV3-10

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23154736	
				rs80223369	
				Ala->Asp	ENST00000390315
ref	0.92545	-	-	C	
a	0.049	97	10	C	1,2,5,6,7,8,11,12,13,14
b	0.0206	41	4	■	1,10,12,14
c	0.00315	6	2	C	1,10
d	0.00045	1	1	C	2
g	0.00045	1	1	C	11
e	0.00045	1	1	C	2
f	0.00045	1	1	C	11

10

【 1 0 4 5】

【表 2 3 - 1 8 9】

Table 13.124 - IGLV3-12

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23114327 rs6003299	22:23114350 rs5996382	22:23114938 rs2073450	22:23114993 rs2073451	22:23115059 rs190626294	ENST00000390313
ref	0.42115	-	-	Met->Thr	Ser->Gly	Ser->Arg	Ala->Thr	Ser->Gly	
a	0.38715	653	14	C	G	C	G	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.1116	220	14	C	G	C	G	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.0774	158	14	C	G	C	G	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.00135	3	3	T	A	C	C	A	2,4,14
g	0.00045	1	1	C	G	C	C	G	1
e	0.00045	1	1	C	A	C	G	A	4
f	0.00045	1	1	C	A	C	C	A	10

【 1 0 4 6】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1 9 0】

Table 13.125 - IGLV3-16

h.type	cum.fre	# indivs	pops	22:23090155 rs191152677	22:23090222 rs186816034	22:23090242 rs11090180	22:23090243 rs11090181	22:23090248 rs191325224	22:23090260 rs149984128	22:23090327 rs146232556	22:23090381 rs149168687	EINST00000890311
ref	0.9395	-	-	Ser->Thr	Tyr->Phe	Phe->Val	Phe->Ser	Val->Met	Tyr->Asn	Val->Asp	Leu->Gln	
a	0.04295	82	6	T	A	T	T	G	T	T	T	1,5,10,11,12,14
b	0.0081	18	9	T	A	G	C	G	T	T	T	1,2,5,7,9,10,12,13,14
c	0.0045	10	5	T	A	T	T	G	T	T	T	1,9,10,11,14
h	0.0018	4	3	T	A	G	C	G	T	T	T	1,10,14
d	0.00135	3	3	T	A	T	T	G	T	T	T	2,5,9
g	0.00045	1	1	T	A	T	T	G	T	T	T	5
e	0.00045	1	1	T	T	T	T	G	T	T	T	10
f	0.00045	1	1	T	A	T	T	G	T	T	T	13
i	0.00045	1	1	T	T	G	C	G	T	T	T	10

10

20

30

40

【 1 0 4 7】

【表 2 3 - 1 9 1】

Table 13.126 - IGLV3-19

h.type	cum.freq	# indvs	pops	22:23063178 rs12158984	22:23063348 rs117660534	22:23063367 rs144678284	22:23063406 rs193091235	22:23063411 rs144208459	22:23063421 rs191985323	22:23063436 rs117237784	22:23063448 rs76281239	22:23063480 rs188492127
ref				Leu->Phe	Val->Ile	Gln->Pro	Arg->Thr	Thr->Ala	Gly->Glu	Ser->Asn	Ser->Asn	Val->Ile
a	0.86895	-	-	C	G	A	G	A	G	G	G	G
b	0.10015	190	12	T	G	A	G	A	G	G	G	G
c	0.01785	38	7	C	G	A	G	A	G	G	G	G
d	0.00225	5	2	C	G	A	G	A	G	G	G	G
e	0.00135	3	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
f	0.00135	3	2	C	G	A	G	A	G	G	G	G
g	0.0009	2	2	C	G	A	G	A	G	G	G	G
h	0.0009	2	2	C	G	A	G	A	G	G	G	G
i	0.0009	2	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
j	0.0009	2	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
k	0.0009	2	2	C	G	A	G	A	G	G	G	G
l	0.0009	2	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
m	0.0009	2	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
n	0.00045	1	2	C	G	A	G	A	G	G	G	G
o	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
p	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
q	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
r	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
s	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
t	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
u	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
v	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
w	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
x	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
y	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G
z	0.00045	1	1	C	G	A	G	A	G	G	G	G

10

20

30

40

【 1 0 4 8 】

【表 2 3 - 1 9 2】

Table 13.126 - IGLV3-19

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23063484 rs79338593	22:23063531 rs181016062	22:23063577 rs184342792	22:23063612 rs182162941	22:23063618 rs77723964	ENST00000390309
ref	0.86895	-	-	T	T	G	A	C	
a	0.10015	190	12	T	T	G	A	C	1,2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14
b	0.01785	38	7	G	T	G	A	T	1,3,4,9,10,12,14
c	0.00225	5	2	T	T	G	A	C	1,14
d	0.00135	3	1	T	T	G	A	C	10
i	0.00135	3	2	T	T	G	A	C	10,14
j	0.0009	2	2	T	T	G	A	C	2,14
k	0.0009	2	2	T	T	G	A	C	4,13
h	0.0009	2	1	T	T	G	A	C	9
i	0.0009	2	1	T	T	G	A	C	10
p	0.0009	2	2	T	T	G	A	C	2,6
g	0.00045	1	1	G	T	G	A	T	9
e	0.00045	1	1	T	T	■	A	C	4
q	0.00045	1	1	T	T	G	A	C	14
r	0.00045	1	1	G	T	G	A	C	4
f	0.00045	1	1	T	T	G	G	C	4
n	0.00045	1	1	T	■	G	A	C	13
m	0.00045	1	1	T	T	G	A	C	13
o	0.00045	1	1	T	T	G	A	C	10

【 1 0 4 9】

10

20

30

【表 2 3 - 1 9 3】

Table 13.127 - IGLV3-1

h.type	cum.fre	#.indvs	pops	22:23223277 rs144850905	22:23223280 rs184648956	22:23223283 rs61736464	22:23223292 rs145382269	22:23223297 rs181792449	22:23223301 rs186574328	22:23223306 rs61736463	22:23223330 rs145228815
				Gly->AlaGly->Ala	Ser->Cys	Val->Glu	Tyr->Ser	Leu->Val	Thr->Ile	Pro->Ala	Gly->Arg
ref	0.9255	-	-	G	C	T	A	C	C	C	G
a	0.01865	40	13	G	C	T	A	C	C	C	G
c	0.00585	13	8	G	C	T	A	C	C	C	G
b	0.005	11	8	G	C	T	A	C	C	C	G
h	0.00315	7	7	G	C	T	A	C	C	C	G
o	0.00315	7	4	G	C	T	A	C	C	C	G
e	0.0027	6	5	G	C	T	C	C	C	C	G
t	0.00225	5	5	G	C	T	A	C	C	C	G
v	0.00225	5	5	G	C	T	A	C	C	C	G
f	0.00225	5	4	G	C	T	A	G	C	C	G
i	0.0018	4	4	G	C	T	A	C	C	C	G
n	0.0018	4	4	G	C	T	A	C	C	C	G
ag	0.00135	3	3	G	C	T	A	C	C	C	G
y	0.00135	3	3	G	C	T	A	C	C	C	G
s	0.00135	3	3	G	C	T	A	C	C	G	G
x	0.00135	3	3	G	C	T	A	C	C	C	G
ad	0.00135	3	2	G	C	T	A	C	C	C	G
l	0.00135	3	3	G	C	T	A	C	C	C	G
p	0.00135	3	2	G	C	T	A	C	C	C	G
ah	0.0009	2	2	G	C	T	A	C	C	C	G
d	0.0009	2	2	G	C	T	A	C	C	C	G
j	0.0009	2	1	G	C	T	A	C	C	C	G
g	0.0009	2	2	G	C	T	A	C	C	C	G
z	0.0009	2	2	G	C	T	A	C	C	C	G
ac	0.0009	2	2	G	C	T	A	C	C	C	G
ae	0.0009	2	2	G	C	T	A	C	C	C	G
u	0.00045	1	1	G	C	T	A	G	C	C	G
k	0.00045	1	1	G	C	T	A	C	C	C	G
aj	0.00045	1	1	G	C	T	A	C	C	C	C

10

20

30

40

【 1 0 5 0 】



【表 2 3 - 1 9 5】

Table 13.127 - IGLV3-1

h.type	cum.fre	# indivs	pops	22:23223348 rs18972470	22:23223355 rs183495921	22:23223363 rs187892119	22:23223364 rs191755097	22:23223369 rs188197731	22:23223375 rs192957059	22:23223376 rs61731694	22:23223382 rs138666033	22:23223385 rs61731693
ref				Thr->Pro	Ser->Cys	Lys->Glu	Lys->Ile	Gly->Arg	Lys->Glu	Lys->Thr	Ala->Val	Cys->Tyr
a	0.9255	40	-	A	C	A	A	G	A	A	C	G
b	0.01865	13		A	C	A	A	G	A	A	C	G
c	0.00585	13		A	C	A	A	G	A	A	T	G
d	0.005	11		A	C	A	A	G	A	A	C	
e	0.00315	7		A	C	A	A	G	A	A	C	G
f	0.00315	7		A	C	A	A	G	A	A	C	G
g	0.0027	6		A	C	A	A	G	A	A	C	G
h	0.00225	5		A	C	A	A	G	A	A	C	G
i	0.00225	5		A	C	A	A	G	A	A	C	G
j	0.00225	5		A	C	A	A	G	A	A	C	G
k	0.00225	5		A	C	A	A	G	A	A	C	G
l	0.0018	4		C	C	A	A	G	A	A	C	G
m	0.0018	4		A	C	A	A	G	A	A	C	G
n	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	A	C	G
o	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	A	C	G
p	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	C	C	G
q	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	C	C	G
r	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	C	C	G
s	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	C	C	G
t	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	C	C	G
u	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	C	C	G
v	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	C	C	G
w	0.00135	3		A	C	A	A	G	A	C	C	G
x	0.0009	2		A	C	G	A	G	A	A	C	G
y	0.0009	2		A	C	A	A	G	A	A	C	G
z	0.0009	2		A	C	A	A	G	A	A	C	G
aa	0.0009	2		A	C	A	A	G	A	A	C	G
ab	0.0009	2		A	C	A	A	G	A	A	C	G
ac	0.0009	2		A	C	A	A	G	A	A	C	G
ad	0.0009	2		A	C	A	A	G	A	A	C	G
ae	0.00045	1		A	C	A	A	G	A	A	C	G
af	0.00045	1		A	C	A	A	G	A	A	C	G
ag	0.00045	1		A	C	A	A	G	A	A	C	G

10

20

30

40

【 1 0 5 2】



【表 2 3 - 1 9 7】

Table 13.127 - IGLV3-1

h.type	cum.fre	# indvs	pops	22:23223386 rs61735526	22:23223387 rs18677494	22:2323400 rs61731688	22:2323402 rs61731687	22:2323417 rs190667156	22:2323432 rs73184939	22:2323438 rs143830449	22:2323439 rs61731685	22:2323525 rs61731681
				Cys->Trp	Trp->Arg	Lys->Arg	Pro->Ala	Val->Met	Gln->Glu	Ser->Gly	Ser->Asn	Met->Leu
ref	0.9255	-	-	C	T	A	C	G	C	A	G	A
a	0.01865	40	13	C	T	A	C	G	C	A	G	A
c	0.00585	13	8	C	T	A	C	G	C	A	G	A
b	0.005	11	8	C	T	A	C	G	C	A	G	A
h	0.00315	7	7	C	T	A	C	G	C	A	G	A
o	0.00315	7	4	C	T	G	C	G	C	A	G	A
e	0.0027	6	5	C	T	A	C	G	C	A	G	A
t	0.00225	5	5	C	T	A	G	G	C	A	G	A
v	0.00225	5	5	C	T	A	C	G	G	A	G	A
f	0.00225	5	4	C	T	A	C	G	C	A	G	A
i	0.0018	4	4	C	T	A	C	G	C	A	G	A
n	0.0018	4	4	C	T	A	C	G	C	A	G	A
ag	0.00135	3	3	C	T	A	C	G	C	G	G	A
y	0.00135	3	3	C	T	A	C	G	C	A	G	A
s	0.00135	3	3	C	T	A	C	G	C	A	G	A
x	0.00135	3	3	C	T	A	C	G	C	A	G	A
ad	0.00135	3	2	C	T	A	C	G	C	A	G	A
l	0.00135	3	3	C	T	A	C	G	C	A	G	A
p	0.00135	3	2	C	T	A	C	G	C	A	G	A
ah	0.0009	2	2	C	T	A	C	G	C	A	G	A
d	0.0009	2	2	C	T	A	C	G	C	A	G	A
j	0.0009	2	1	C	T	A	C	G	C	A	G	A
g	0.0009	2	2	G	T	A	C	G	C	A	G	A
z	0.0009	2	2	C	T	A	C	G	C	A	G	A
ac	0.0009	2	2	G	T	A	C	G	C	A	G	A
ae	0.0009	2	2	C	T	A	C	G	C	A	G	A
u	0.00045	1	1	C	T	A	C	G	C	A	G	A
k	0.00045	1	1	C	T	A	C	G	C	G	G	A
aj	0.00045	1	1	C	T	A	C	G	C	A	G	A

10

20

30

40

【 1 0 5 4 】



【表 23 - 199】

Table 13.127 - IGLV3-1

h.type	cum.fre	# indvs	pops	22:23223531 rs190043877	22:23223535 rs145774047	22:23223540 rs180853064	22:23223541 rs142180628	22:23223544 rs185803370	22:23223550 rs192317432	22:23223573 rs145570740	ENST0000390319
ref	0.9255	-	-	Glu->Lys	Ala->Gly	Tyr->Asp	Tyr->Ser	Tyr->Ser	Gln->Pro	His->Tyr	
a	0.01865	40	13	G	C	T	A	A	A	C	2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.00585	13	8	G	C	T	A	A	A	C	2,5,6,7,9,10,13,14
b	0.005	11	8	G	C	T	A	A	A	C	1,4,5,6,10,11,13,14
h	0.00315	7	7	G	C	T	A	A	A	C	1,3,4,5,9,10,14
o	0.00315	7	4	G	C	T	A	A	A	C	3,7,10,14
e	0.0027	6	5	G	C	T	A	A	A	C	1,2,3,10,11
t	0.00225	5	5	G	C	T	A	A	A	C	2,3,5,10,14
v	0.00225	5	5	G	C	T	A	A	A	C	1,5,6,7,9
f	0.00225	5	4	G	C	T	A	A	A	C	2,4,10,13
i	0.0018	4	4	G	C	T	A	A	A	C	1,7,10,11
n	0.0018	4	4	G	C	T	A	A	A	C	6,12,13,14
ag	0.00135	3	3	G	C	T	A	A	A	C	2,5,13
y	0.00135	3	3	G	C	T	A	A	A	C	5,10,12
s	0.00135	3	3	G	C	T	A	A	A	C	2,9,10
x	0.00135	3	3	G	C	T	A	A	A	C	3,10,14
ad	0.00135	3	2	G	C	T	A	A	A	T	2,13
l	0.00135	3	3	G	C	T	A	A	A	C	2,6,13
p	0.00135	3	2	G	C	T	A	C	A	C	5,9
ah	0.0009	2	2	G	C	T	A	A	A	C	9,14
d	0.0009	2	2	G	C	T	A	A	A	C	2,13
j	0.0009	2	1	G	C	T	C	A	A	C	2
g	0.0009	2	2	G	C	T	A	A	A	C	6,12
z	0.0009	2	2	G	C	T	A	A	C	C	1,4
ac	0.0009	2	2	G	C	T	A	A	C	C	6,11
ae	0.0009	2	2	G	G	T	A	A	A	C	13,14
u	0.00045	1	1	G	C	T	A	A	A	C	14
k	0.00045	1	1	G	C	T	A	A	A	C	11
aj	0.00045	1	1	G	C	T	A	A	A	C	2

10

20

30

40

【 1 0 5 6 】

【表 2 3 - 2 0 0】

Table 13.127 - IGLV3-1

aa	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	5
aq	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	13
aj	0.00045	1	G	C	T	C	A	A	A	C	10
ab	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	5
ak	0.00045	1	G	C	G	A	A	A	A	C	13
q	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	2
ap	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	5
w	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	14
ao	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	3
r	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	2
af	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	3
au	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	1
am	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	10
at	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	10
m	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	4
ar	0.00045	1	G	C	T	C	A	A	A	C	13
as	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	1
aj	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	2
an	0.00045	1	G	C	T	A	A	A	A	C	1

【 1 0 5 7】

10

20

30

40

【表 2 3 - 2 0 1】

Table 13.128 - IGLV3-21

h.type	cum.fre	# indivs	pops	22:23054916 rs5759408	22:23054919 rs141888672	22:23054937 rs115492210	22:23055389 rs190621299	22:23055407 rs183242778	22:23055440 rs1008910	22:23055497 rs145459282	22:23055522 rs192152129	22:23055527 rs184274943
ref	0.2714	-	-	Val->Phe	Leu->Ile	Ser->Ala	Val->Met	Thr->Ala	Gln->Lys	Tyr->Asp	Pro->Leu	Leu->Val
a	0.31195	556	14	G	C	T	G	A	C	T	C	C
b	0.178	338	14	G	C	T	G	A		T	C	C
c	0.1613	296	14	T	C	T	G	A		T	C	C
f	0.02165	45	9	G	C	T	G	A		T	C	C
d	0.0173	36	10	T	C	T	G	A		T	C	C
g	0.01045	21	5	G	C	G	G	A	C	T	C	C
e	0.00995	22	5	G	C	T	G	A		G	C	C
h	0.0045	10	7	G	C	T	G	A	C	T	C	C
i	0.0027	6	4	T	C	T	G	A	C	T	C	C
j	0.0018	4	3	T	C	T	G	A	C	T	C	C
s	0.0018	4	4	G	C	T	G	A	C	T	C	C
t	0.00135	3	2	G	C	G	G	A		T	C	C
k	0.0009	2	2	G	C	T	G	A	C	T	T	C
r	0.0009	2	1	G	C	G	G	A	C	T	C	C
i	0.0009	2	2	G	C	G	G	A		T	C	C
u	0.00045	1	1	G	C	T		A		T	C	C
v	0.00045	1	1	G		T	G	A		T	C	C
q	0.00045	1	1	G	C	T	G	A		T	C	C
n	0.00045	1	1	G	C	T	G	A		T	C	G
m	0.00045	1	1	G	C	T	G	A		T	C	G
p	0.00045	1	1	G	C	T	G	G		T	C	C
o	0.00045	1	1	G	C	T	G	A		T	C	C

10

20

30

40

【表 2 3 - 2 0 2】

Table 13.128 - IGLV3-21

h.type	cum.fre	# indivs	pops	22:23055533 rs4446155	22:23055539 rs1985791	22:23055543 rs188081944	22:23055611 rs192901531	22:23055674 rs189479110	ENST00000390308
ref				Val->Ile	Asp->Tyr	Asp->Gly	Thr->Ser	Ser->Cys	
a	0.2714	556	-	G	G	A	A	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.31195	338		G	T	A	A	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.178	296		G	G	A	A	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
f	0.1613	45		G	T	A	A	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.02165	36		G	G	A	A	A	1,2,5,7,8,10,12,13,14
e	0.0173	21		G	G	A	A	A	1,3,4,6,7,9,10,12,13,14
g	0.01045	22		G	G	A	A	A	1,10,11,12,14
h	0.00995	10		G	T	A	A	A	2,4,7,11,13
i	0.0045	6		G	T	A	A	A	2,4,6,9,10,13,14
j	0.0027	4		G	G	A	A	A	2,5,11,14
k	0.0018	4		G	G	A	A	A	1,2,10
l	0.0018	4		G	T	A	A	A	2,6,9,13
m	0.00135	3		G	G	A	A	A	1,14
n	0.0009	2		G	G	A	A	A	7,12
o	0.0009	2		G	G	A	A	A	12
p	0.0009	2		G	T	A	A	A	1,10
q	0.00045	1		G	G	A	A	A	2
r	0.00045	1		G	T	A	A	A	13
s	0.00045	1		G	G	A	T	A	4
t	0.00045	1		G	G	A	A	A	6
u	0.00045	1		G	T	G	A	A	6
v	0.00045	1		G	T	G	A	A	13
w	0.00045	1		G	T	G	A	A	4
x	0.00045	1		G	T	G	A	A	6
y	0.00045	1		G	T	G	A	A	6
z	0.00045	1		G	T	G	A	A	13
aa	0.00045	1		G	G	A	A	T	13

10

20

30

40

【 1 0 5 9】

【表 2 3 - 2 0 3】

Table 13.129 - IGLV3-22

h.type	cum.freq	# indivs	pops	Leu->Phe	Val->Leu	Thr->Lys	Asp->Glu	Glu->Lys	Arg->Gln	Arg->Gln	Arg->Gln	Arg->Gln	Ser->Arg	Asp->Asn
ref	0.6639	-	-	C	G	C	T	G	G	G	G	G	C	G
a	0.2962	529	14	C	G	C	T	G	G	G	G	G	C	G
b	0.01545	33	7	C	T	C	T	G	G	G	G	G	C	G
c	0.00825	18	5	C	G	C	T	G	G	G	G	G	C	G
e	0.0027	6	1	C	T	C	T	G	G	G	G	G	C	G
d	0.0027	6	5	C	G	C	T	G	G	G	G	G	C	G
g	0.0018	4	3	C	G	C	T	G	G	G	G	G	C	G
h	0.0018	4	2	T	G	C	T	G	G	G	G	G	C	G
f	0.00135	3	3	C	G	C	T	G	G	G	G	G	C	G
i	0.00135	3	1	C	T	C	T	G	G	G	G	G	C	G
j	0.0009	2	1	C	G	C	G	G	G	G	G	G	C	G
n	0.0009	2	2	C	G	C	G	G	G	G	G	G	C	G
m	0.0009	2	2	C	T	C	T	G	G	G	G	G	C	G
o	0.0009	2	2	C	T	C	T	G	G	G	G	G	C	G
k	0.00045	1	1	C	G	C	T	G	G	G	G	G	G	G
l	0.00045	1	1	C	G	C	T	G	G	G	G	G	C	G

10

20

30

40

【 1 0 6 0】

【表 2 3 - 2 0 4】

Table 13.129 - IGLV3-22

h-type	cum.freq	# indivs	pops	
ref	0.6639	-	-	ENST00000390307
a	0.2962	529	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.01545	33	7	1,3,4,9,10,12,14
c	0.00825	18	5	3,4,6,9,14
e	0.0027	6	1	10
d	0.0027	6	3	1,10,14
g	0.0018	4	3	3,4,10
h	0.0018	4	2	10,14
f	0.00135	3	3	2,10,12
i	0.00135	3	1	10
j	0.0009	2	1	4
n	0.0009	2	2	10,12
m	0.0009	2	2	1,14
o	0.0009	2	2	10,14
k	0.00045	1	1	11
l	0.00045	1	1	14

10

20

【 1 0 6 1】

【表 2 3 - 2 0 5】

Table 13.130 - IGLV3-25

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23029258 rs1262B782	22:23029263 rs443102	22:23029478 rs190375718	22:23029526 rs3205084	22:23029537 rs182727015	22:23029586 rs188154997	22:23029588 rs5751507	22:23029595 rs182651541	22:23029597 rs188941516
ref	0.1086	-	-	Pro->His	Phe->Leu	Pro->His	Gly->Ala	Pro->Ser	Val->Glu	Leu->Val	Ile->Lys	Tyr->His
a	0.6581	943	14	C	C	C	G	C	T	C	T	T
b	0.19965	367	14	C	C	C	G	C	T	C	T	T
c	0.02105	41	6	■	C	C	G	C	T	C	T	T
d	0.00405	9	5	C	C	C	G	C	T	G	T	T
e	0.00135	3	3	C	C	C	G	C	T	C	T	T
g	0.0009	2	1	C	C	■	G	C	T	C	T	T
i	0.0009	2	2	C	C	C	G	C	T	C	T	C
j	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	C	T	T
k	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	C	T	C
s	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	C	T	C
q	0.00045	1	1	C	C	C	G	T	T	G	T	C
r	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	G	T	C
h	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	C	T	T
f	0.00045	1	1	■	C	C	G	C	T	C	T	T
i	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	C	T	T
n	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	C	T	T
m	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	C	T	T
p	0.00045	1	1	C	C	C	G	T	T	C	T	T
o	0.00045	1	1	C	C	C	G	C	T	C	■	T

10

20

30

40

【表 2 3 - 2 0 6】

Table 13.130 - IGLV3-25

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23029598 rs192490624	22:23029607 rs145801212	22:23029658 rs184773494	22:23029682 rs189679814	22:23029690 rs181030260	22:23029719 rs189572281	22:23029723 rs181874336
				Tyr->Ser	Ser->Ile	Thr->Arg	Gly->Ala	Ala->Ser	Gln->His	Ala->Thr
ref	0.1086	-	-	A	G	C	G	G	A	G
a	0.6581	943	14	A	G	C	G	G	A	G
b	0.19965	367	14	A	G	C	G	G	A	G
c	0.02105	41	6	A	G	C	G	G	A	G
d	0.00405	9	5	A	G	C	G	G	A	G
e	0.00135	3	3	A	T	C	G	G	A	G
g	0.0009	2	1	A	G	C	G	G	A	G
i	0.0009	2	2	A	G	C	G	G	A	G
j	0.00045	1	1	A	G	G	G	G	A	G
k	0.00045	1	1	A	G	C	G	G	A	G
s	0.00045	1	1	A	G	C	G	G	A	G
q	0.00045	1	1	A	G	C	G	G	C	G
r	0.00045	1	1	A	G	C	G	G	A	G
h	0.00045	1	1	A	G	C	G	T	A	G
f	0.00045	1	1	A	T	C	G	G	A	G
i	0.00045	1	1	A	G	C	C	G	A	G
n	0.00045	1	1	A	G	C	C	G	A	G
m	0.00045	1	1	A	G	C	G	G	A	G
p	0.00045	1	1	C	G	C	G	G	A	G
o	0.00045	1	1	A	G	C	G	G	A	G

10

20

30

【 1 0 6 3】

40

【表 2 3 - 2 0 7】

Table 13.130 - IGLV3-25

h.type	cum.freq	# indivs	pops	ENST00000390305	
ref	0.1086	-	-		
a	0.6581	943	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14	
b	0.19965	367	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14	
c	0.02105	41	6	2,3,4,5,9,11	
d	0.00405	9	5	1,2,5,6,10	
e	0.00135	3	3	2,5,14	
g	0.0009	2	1	2	
l	0.0009	2	2	3,5	
j	0.00045	1	1	6	
k	0.00045	1	1	5	
s	0.00045	1	1	10	
q	0.00045	1	1	2	
r	0.00045	1	1	7	
h	0.00045	1	1	10	
f	0.00045	1	1	4	
i	0.00045	1	1	6	
n	0.00045	1	1	14	
m	0.00045	1	1	8	
p	0.00045	1	1	10	
o	0.00045	1	1	10	

10

20

【 1 0 6 4】

【表 2 3 - 2 0 8】

Table 13.131 - IGLV3-27

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23011202	22:23011253	ENST00000390304
				rs185761809	rs147724316	
ref	0.99865	-	-	Val->Leu	Cys->Arg	
a	0.0009	2	2	G	T	
b	0.00045	1	1	G	C	3,9
				C	T	8

30

【 1 0 6 5】

【表 2 3 - 2 0 9】

Table 13.132 - IGLV3-32

h.type	cum.freq	# indivs	pops	Pro->Leu	Ile->Val	Gly->Arg	Pro->Ala	Arg->Gln	ENST00000390303
ref	0.99455	-	-	C	A	G	C	G	
a	0.0032	7	3	C	A	G	C	■	3,4,9
c	0.0009	2	2	T	A	G	C	G	10,14
d	0.00045	1	1	C	A	G	G	G	3
e	0.00045	1	1	C	A	■	C	G	10
b	0.00045	1	1	C	G	G	C	G	11

10

20

30

【 1 0 6 6 】

【表 2 3 - 2 1 0】

Table 13.133 - IGLV3-9

h.type	cum.freq	spui #	sdod	22:23162047 rs187387271	22:23162116 rs111894401	ENST00000390316
ref	0.9982	-	-	G	G	
a	0.0009	2	2	G	■	1,13
b	0.0009	2	2	■	G	3,13

40

【 1 0 6 7 】

50

【表 2 3 - 2 1 1】

Table 13.134 - IGLV4-3

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:23213939 rs191969136	22:23213987 rs183930410	22:23214006 rs188425943	22:23214144 rs141025913	22:23214190 rs149834282	ENST00000390318
ref	0.9872	-	-	Leu->Phe	Ser->Arg	Tyr->His	Leu->Phe	Thr->Lys	
a	0.01055	22	4	G	C	T	C	C	
d	0.0009	2	2	G	C	T	C	■	1,10,12,14
e	0.00045	1	1	G	C	C	C	C	7,14
c	0.00045	1	1	G	C	T	T	C	2
b	0.00045	1	1	G	■	T	C	C	14
									3

10

20

30

【 1 0 6 8 】

【表 2 3 - 2 1 2】

Table 13.135 - IGLV4-60

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22516624	22:22516785 rs190843139	22:22516825 rs114796103	22:22516832 rs186692431	22:22516864 rs78099525	22:22516869 rs183095995	22:22516922 rs189760597	22:22516929 rs138271962	22:22516933 rs74528122
ref	0.0851	-	-	TC TC	C	Ser->Leu	Lys->Asn	Ser->Asn	Ile->Phe	Lys->Asn	Gly->Arg	Ser->Asn
a	0.4868	785	14	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	G
b	0.3607	628	14	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	G
c	0.03615	74	5	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	G
d	0.015	32	4	TC TC	C	T	G	G	A	G	G	G
e	0.00635	14	4	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	■
f	0.00225	5	4	T	C	C	G	G	A	G	G	G
g	0.0009	2	2	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	G
n	0.0009	2	2	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	G
o	0.0009	2	2	TC TC	C	C	G	G	A	G	C	G
j	0.00045	1	1	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	G
k	0.00045	1	1	TC TC	G	C	G	G	A	G	G	G
t	0.00045	1	1	TC TC	C	C	G	G	A	C	G	G
s	0.00045	1	1	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	G
q	0.00045	1	1	TC TC	C	C	G	G	T	G	G	G
r	0.00045	1	1	TC TC	C	C	G	G	A	G	C	G
h	0.00045	1	1	TC TC	C	C	G	■	A	G	G	G
i	0.00045	1	1	TC TC	C	C	G	■	A	G	G	G
m	0.00045	1	1	TC TC	C	T	G	■	A	G	G	G
l	0.00045	1	1	TC TC	C	C	G	G	A	G	G	G
p	0.00045	1	1	TC TC	C	C	C	G	A	G	G	G

10

20

30

40

【 1 0 6 9】

【表 2 3 - 2 1 3】

Table 13.135 - IGLV4-60

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22516948 rs182062284	22:22516984 rs187948661	22:22516990 rs115153265	22:22516998 rs2073453	22:22517026 rs738865	22:22517065 rs192463945	22:22517071 rs163795322
ref	0.0851	-	-	Lys->Thr	Ser->Asn	Gly->Val	Arg->Cys	Phe->Ser	Ser->Asn	Thr->Ile
a	0.4868	785	14	A	G	G	C	T	G	C
b	0.3607	628	14	A	G	G	C	C	G	C
c	0.03615	74	5	A	G	T	C	C	G	C
d	0.015	32	4	A	G	G	C	C	G	C
e	0.00635	14	4	A	G	G	C	C	G	C
f	0.00225	5	4	A	G	G	C	C	G	C
g	0.0009	2	2	A	G	G	C	C	G	T
n	0.0009	2	2	A	G	G	C	C	G	C
o	0.0009	2	2	A	G	G	C	C	G	C
j	0.00045	1	1	A	G	G	C	C	G	C
k	0.00045	1	1	A	G	G	C	C	G	C
t	0.00045	1	1	A	G	G	C	C	G	C
s	0.00045	1	1	C	G	G	T	C	G	C
q	0.00045	1	1	A	G	G	T	C	G	C
r	0.00045	1	1	A	G	G	T	C	G	C
h	0.00045	1	1	A	G	G	T	C	G	C
i	0.00045	1	1	A	G	G	T	C	G	C
m	0.00045	1	1	A	G	G	T	C	G	C
l	0.00045	1	1	A	G	G	C	T	G	T
p	0.00045	1	1	A	G	G	C	C	G	C

10

20

30

【 1 0 7 0】

40

【表 2 3 - 2 1 4】

Table 13.135 - IGLV4-60

h.type	cum.freq	# indvs	pops	
				ENST00000390284
ref	0.0851	-	-	
a	0.4868	785	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.3607	628	14	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.03615	74	5	1,5,10,12,14
d	0.015	32	4	1,5,10,14
e	0.00635	14	4	1,10,11,14
f	0.00225	5	4	1,3,10,14
g	0.0009	2	2	5,11
n	0.0009	2	2	2,9
o	0.0009	2	2	5,10
j	0.00045	1	1	10
k	0.00045	1	1	5
t	0.00045	1	1	6
s	0.00045	1	1	13
q	0.00045	1	1	13
r	0.00045	1	1	13
h	0.00045	1	1	14
i	0.00045	1	1	10
m	0.00045	1	1	10
l	0.00045	1	1	5
p	0.00045	1	1	10

10

20

【 1 0 7 1】

【表 2 3 - 2 1 5】

Table 13.136 - IGLV4-69

h.type	cum.freq	# indvs	pops	22:22385618	22:22385671	22:22385747	22:22385851	ENST00000390282
				rs150132122	rs185429538	rs140354453	rs188851121	
				Ala->Asp	Ala->Pro	Gly->Glu	Thr->Pro	
ref	0.98945	-	-	C	G	G	A	
a	0.0092	20	4	C	G	■	A	1,8,10,14
d	0.00045	1	1	C	■	G	A	5
c	0.00045	1	1	C	G	G	■	10
b	0.00045	1	1	■	G	G	A	2

30

【 1 0 7 2】

【表 2 3 - 2 1 6】

Table 13.137 - IGLV5-37

h.type	cum.freq	# indvs	pops	22:22782150	22:22782240	22:22782258	ENST00000390300
				rs56060925	rs181085584	rs111480336	
				Gly->Ser	Gly->Cys	Arg->Cys	
ref	0.86435	-	-	■	G	C	
a	0.1266	251	13	■	G	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13
b	0.0068	13	7	G	G	T	2,6,10,11,12,13,14
c	0.00225	4	2	G	T	C	10,14

40

50

【 1 0 7 3 】  
【 表 2 3 - 2 1 7 】

Table 13.138 - IGLV5-45

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22730582 rs12157664	22:22730584 rs1985918	22:22730635 rs61731372	22:22730636 rs149965450	22:22730663 rs191752433	22:22730725 rs192713801	22:22730732 rs117029072	22:22730786 rs147644645	ENST00000390296
ref	0.8017	-	-	Pro->Leu C	Ser->Ala T	Arg->Cys C	Arg->His G	Arg->Lys G	Asp->His G	Asp->Gly A	Ser->Leu C	
a	0.1706	312	12	C	G	C	G	G	G	A	C	1,2,3,5,6,7,8,10,11,12,13,14
b	0.0164	36	14	C	T	T	G	G	G	A	C	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.00545	12	2	T	G	C	G	G	G	A	C	10,14
d	0.0036	8	3	C	T	C	G	G	G	A	T	3,4,9
g	0.0009	2	2	C	T	C	■	G	G	A	C	2,13
e	0.00045	1	1	C	T	C	G	■	G	G	C	2
h	0.00045	1	1	C	G	C	G	G	C	G	C	10
f	0.00045	1	1	C	T	T	G	■	G	A	C	9

10

20

30

40

【 1 0 7 4 】

【表 2 3 - 2 1 8】

Table 13.139 - IGLV5-48

h.type	cum.freq	# indvs	pops	22:22707473 rs74549497	22:22707555 rs79612806	22:22707576 rs117042445	22:22707621 rs118041409	22:22707698 rs191708293	22:22707713 rs73880637	22:22707773 rs138488444	ENST00000390293
ref	0.79525	-	-	Pro->Ala	Asn->Ser	Phe->Tyr	Ser->Asn	Asn->Tyr	Val->Phe	Ser->Gly	
a	0.0873	174	14	G	A	T	G	A	G	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.0301	66	13	G	G	T	G	A	G	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13,14
b	0.02875	63	14	G	G	T	G	A	T	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.0123	27	10	G	G	T	G	A	T	A	1,2,4,5,6,9,10,12,13,14
e	0.0082	18	9	C	G	T	G	A	T	A	2,4,5,6,7,10,11,13,14
i	0.00595	13	7	C	G	T	G	A	T	A	2,3,4,7,9,11,13
f	0.0055	12	9	G	G	T	G	A	T	A	2,3,4,6,7,9,10,11,14
h	0.00545	12	8	C	A	T	G	A	T	A	1,2,3,6,10,12,13,14
g	0.0041	9	5	G	G	T	G	A	G	A	3,6,10,12,13
o	0.00315	7	6	C	A	T	G	A	T	A	1,2,7,8,11,13
k	0.00225	5	3	C	G	T	G	A	G	A	2,6,13
j	0.0018	4	3	C	A	T	G	A	G	A	4,10,12
t	0.00135	3	2	G	A	T	G	A	T	A	3,4
s	0.00135	3	3	G	A	T	G	A	G	A	2,5,13
u	0.0009	2	2	C	A	T	G	A	T	A	6,9
q	0.0009	2	2	C	A	T	G	A	T	A	5,12
r	0.0009	2	2	G	G	T	G	T	T	A	5,11
n	0.0009	2	2	C	G	T	G	A	T	A	2-10
m	0.0009	2	1	G	A	T	G	A	T	A	6
l	0.0009	2	2	C	G	T	G	A	T	A	12,13
v	0.00045	1	1	C	G	T	G	A	G	A	10
w	0.00045	1	1	G	G	T	G	A	G	A	2
x	0.00045	1	1	G	G	T	G	A	G	A	10
p	0.00045	1	1	C	A	T	G	A	G	G	3

10

20

30

40

【 1 0 7 5】

【表 2 3 - 2 1 9】

Table 13.140 - IGLV5-52

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22673101	22:22673305	22:22673463	22:22673551	ENST00000390289
				.	rs142368630	rs150977964	rs187205544	
ref	0.9914	-	-	TCTC	C	C	G	
a	0.005	11	5	T	C	C	G	5,7,8,10,13
d	0.00135	3	2	TCTC	T	C	G	10,13
c	0.00135	3	1	TCTC	C	T	G	9
b	0.0009	2	1	TCTC	C	C	■	6

【 1 0 7 6】

【表 2 3 - 2 2 0】

Table 13.141 - IGLV6-57

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22550370 rs181723895	22:22550381 rs186024609	22:22550387 rs191529840	22:22550399 rs183090103	22:22550405 rs186363981	22:22550415 rs190816426	22:22550436 rs149903410	22:22550450 rs2073447
ref	0.2701	-	-	Gly->AlaGly->Ala	Asn->Asp	Met->Leu	Pro->Ser	Ser->Ala	Glu->Ala	Thr->Ser	Arg->Gly
a	0.3734	650	14	G	A	A	C	T	A	C	C
b	0.2802	500	14	G	A	A	C	T	A	C	C
c	0.0325	71	12	G	A	A	T	T	A	C	G
d	0.02015	44	11	G	A	A	T	T	A	C	G
e	0.0187	41	12	G	A	A	T	T	A	C	C
j	0.00045	1	1	G	A	A	T	T	A	C	C
k	0.00045	1	1	G	G	A	T	T	A	C	C
g	0.00045	1	1	G	A	T	C	T	A	C	C
h	0.00045	1	1	C	A	T	C	T	A	C	C
f	0.00045	1	1	G	A	A	C	T	A	C	C
i	0.00045	1	1	G	A	A	C	T	A	C	C
n	0.00045	1	1	G	A	A	C	T	A	C	C
m	0.00045	1	1	G	A	A	C	T	A	C	C
l	0.00045	1	1	G	A	A	C	T	A	G	C
p	0.00045	1	1	G	A	A	C	G	C	C	C
o	0.00045	1	1	G	A	A	C	T	A	C	C

10

20

30

40

【 1 0 7 7】

【表 2 3 - 2 2 1】

Table 13.141 - IGLV6-57

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22550466 rs144967736	22:22550490 rs182196598	22:22550510 rs2073448	22:22550525 rs187919298	22:22550565 rs192435787	22:22550670 rs188470766	ENST00000390285
ref	0.2701	-	-	Ile->Asn	Tyr->Phe	Ser->Ala	Ile->Leu	Arg->Gln	Ser->Asn	
a	0.3734	650	14	T	A	T	A	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
b	0.2802	500	14	T	A	G	A	G	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
c	0.0325	71	12	T	A	G	A	G	G	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,13,14
d	0.02015	44	11	T	A	G	A	G	G	1,2,3,4,6,7,9,10,11,13,14
e	0.0187	41	12	T	A	T	A	G	G	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,13,14
j	0.00045	1	1	T	A	T	A	G	■	14
k	0.00045	1	1	T	A	T	A	G	G	4
g	0.00045	1	1	T	A	G	A	G	G	10
h	0.00045	1	1	T	A	T	A	G	G	11
f	0.00045	1	1	T	T	G	C	G	G	10
i	0.00045	1	1	T	A	T	C	G	G	11
n	0.00045	1	1	■	A	T	A	G	G	13
m	0.00045	1	1	T	A	G	A	G	■	1
l	0.00045	1	1	T	A	T	A	G	G	3
p	0.00045	1	1	T	T	T	A	G	G	2
o	0.00045	1	1	T	A	T	A	■	G	10

10

20

30

40

【 1 0 7 8 】

【表 2 3 - 2 2 2】

Table 13.142 - IGLV7-43

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22749426 rs140166061	22:22749576 rs184825159	22:22749580 rs189388363	22:22749591 rs182275478	22:22749676 rs73878432	22:22749693 rs181430863	22:22749704 rs189954563	ENST00000390298
ref	0.97765	-	-	T	G	G	C	C	A	C	
a	0.01005	22	S	T	■	G	C	C	A	C	2,3,4,6,7,9,10,11,14
b	0.0087	19	4	T	G	G	C	T	A	C	1,5,10,14
c	0.00135	3	2	T	G	G	C	C	A	G	4,13
d	0.00045	1	1	T	G	G	C	C	A	C	1
g	0.00045	1	1	T	G	G	C	C	A	C	6
e	0.00045	1	1	T	G	G	C	C	G	C	1
h	0.00045	1	1	C	G	G	C	C	A	C	1
f	0.00045	1	1	T	G	■	C	C	A	C	1

10

20

30

40

【 1 0 7 9 】

【表 2 3 - 2 2 3】

Table 13.143 - IGLV7-46

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22724244 rs188705617	22:22724306 rs141014218	22:22724313 rs193180910	22:22724332 rs185250547	22:22724394 rs7292000	22:22724424 rs191717127	ENST00000390295
ref	0.0807	-	-	Ala->Gly	Leu->Met	Tyr->Cys	His->Gln	Leu->Ser	Tyr->Phe	
a	0.9166	1080	14	C	C	A	C	T	A	
c	0.0009	2	22	C	C	A	C	C	A	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
d	0.00045	1	1	G	C	A	C	C	A	5,10
e	0.00045	1	1	C	C	G	C	C	A	10
b	0.00045	1	1	C	C	A	C	C	T	9
f	0.00045	1	1	C	C	A	C	C	A	13
				C	C	A	G	T	A	2

10

20

30

40

【 1 0 8 0 】

【表 2 3 - 2 2 4】

Table 13.144 - IGLV8-61

h.type	cum.freq	# indivs	pops	22:22453195 rs184643084	22:22453420 rs185633024	22:22453469 rs118030360	22:22453495 rs181569364	22:22453513 rs9611014	22:22453546 rs188717570	ENST00000390283
ref	0.7574	-	-	Gly->Arg	Ser->Gly	Thr->Met	Ser->Ala	Arg->Cys	Ala->Thr	
a	0.2193	407	12	G	A	C	T	C	G	
b	0.02195	48	8	G	A	C	T	T	G	1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,13
d	0.00045	1	1	G	A	T	T	C	G	1,3,4,5,6,7,9,11
e	0.00045	1	1	G	G	C	T	T	G	2
c	0.00045	1	1	■	A	C	G	T	■	2
										5

10

20

30

40

【 1 0 8 1 】

【表 2 3 - 2 2 5】

Table 13.145 - IGLV9-49

h.type	cum.fre	# Indvs	pops	22:22697585 rs146805069	22:22697782 rs140612446	22:22697788 rs186017534	22:22697825 rs190876413	22:22697923 rs18756755	22:22697939 rs190665606	22:22697983 rs192733353	22:22697998 rs184707881	22:22698031 rs148899698
ref	0.98455	-	-	Ala->Pro	Thr->Ala	Pro->Ser	Thr->Lys	Thr->Ala	Gly->Glu	Ser->Pro	Tyr->His	Glu->Lys
a	0.00865	18	-	G	A	C	C	A	G	T	T	G
b	0.0032	7	-	G	G	C	C	A	G	T	T	G
c	0.0009	2	-	G	A	C	C	A	G	T	T	G
d	0.00045	1	-	G	A	T	C	A	G	T	T	G
g	0.00045	1	-	C	A	C	C	A	G	T	T	G
e	0.00045	1	-	G	A	C	C	A	G	C	T	G
h	0.00045	1	-	G	A	C	C	G	G	T	T	G
f	0.00045	1	-	G	A	C	C	A	G	T	C	G
i	0.00045	1	-	G	A	C	C	A	G	T	T	G

10

20

30

40

【 1 0 8 2 】

【表 2 3 - 2 2 6】

Table 13.145 - IGLV9-49

h.type	cum.fre	# indivs	pops	22:22698059	
				rs187595925	
				His->Leu	ENST00000427632
ref	0.98455	-	-	A	
a	0.00865	18	3	A	3,4,9
b	0.0032	7	2	A	6,13
c	0.0009	2	2	A	7,9
d	0.00045	1	1	A	1
g	0.00045	1	1	A	3
e	0.00045	1	1	T	13
h	0.00045	1	1	A	2
f	0.00045	1	1	A	13
i	0.00045	1	1	A	2

10

【 1 0 8 3】

【表 2 4 - 1】

**Table 14A: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 5% or 10%**

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY &gt;10%</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<b>Heavy C</b>				
<u>IGHA</u>	<u>IGHA1-a</u>	<u>0.31385</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHA</u>	<u>IGHA2-a</u>	<u>0.35655</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHA</u>	<u>IGHA2-b</u>	<u>0.1647</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHG</u>	<u>IGHG2-a</u>	<u>0.28675</u>	<u>Yes</u>	<u>12</u>
<u>IGHG</u>	<u>IGHG3-a</u>	<u>0.2813</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHG</u>	<u>IGHG3-b</u>	<u>0.19955</u>	<u>Yes</u>	<u>11</u>
<u>IGHG</u>	<u>IGHG4-a</u>	<u>0.19825</u>	<u>Yes</u>	<u>12</u>
<b>Heavy H</b>				
<u>IGHM</u>	<u>IGHM-a</u>	<u>0.7527</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHM</u>	<u>IGHM-b</u>	<u>0.15245</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<b>Heavy J</b>				
<u>IGHJ</u>	<u>IGHJ6-a</u>	<u>0.6845</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<b>Heavy V</b>				
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-2-a</u>	<u>0.3268</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-2-b</u>	<u>0.1304</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-2-c</u>	<u>0.0797</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-3-a</u>	<u>0.3564</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【 1 0 8 4 】

【表 2 4 - 2】

<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-3-b</u>	<u>0.0724</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-45-a</u>	<u>0.1286</u>	<u>Yes</u>	<u>12</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-45-b</u>	<u>0.1126</u>	<u>Yes</u>	<u>12</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-58-a</u>	<u>0.4503</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-58-b</u>	<u>0.3144</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-69-a</u>	<u>0.1689</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-69-b</u>	<u>0.1543</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-69-c</u>	<u>0.0561</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-26-a</u>	<u>0.06135</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-5-a</u>	<u>0.6657</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-70-a</u>	<u>0.31</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-70-b</u>	<u>0.16595</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-70-d</u>	<u>0.06035</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-13-a</u>	<u>0.15245</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-15-a</u>	<u>0.0572</u>	<u>No</u>	<u>11</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-16-a</u>	<u>0.11075</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-20-a</u>	<u>0.2829</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-20-b</u>	<u>0.1209</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-23-a</u>	<u>0.09825</u>	<u>No</u>	<u>12</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-33-a</u>	<u>0.145</u>	<u>Yes</u>	<u>12</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-35-a</u>	<u>0.11765</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-35-b</u>	<u>0.09695</u>	<u>No</u>	<u>10</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-38-a</u>	<u>0.0723</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-43-a</u>	<u>0.2428</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-43-b</u>	<u>0.08365</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-48-a</u>	<u>0.3355</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【表 2 4 - 3】

<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-48-b</u>	<u>0.20455</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-49-a</u>	<u>0.38705</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-49-b</u>	<u>0.28555</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-53-a</u>	<u>0.2535</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-53-b</u>	<u>0.2264</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-64-a</u>	<u>0.47965</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-64-b</u>	<u>0.06225</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-66-a</u>	<u>0.27865</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-66-b</u>	<u>0.12575</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-66-c</u>	<u>0.0649</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-28-a</u>	<u>0.41435</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-28-b</u>	<u>0.13715</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-28-c</u>	<u>0.07385</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-28-d</u>	<u>0.06485</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-31-a</u>	<u>0.5475</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-31-b</u>	<u>0.2035</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-31-c</u>	<u>0.1554</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-39-a</u>	<u>0.10295</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-39-b</u>	<u>0.0918</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-4-a</u>	<u>0.1136</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-4-d</u>	<u>0.0817</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-4-f</u>	<u>0.06675</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-4-b</u>	<u>0.06385</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-4-c</u>	<u>0.0599</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-4-e</u>	<u>0.05215</u>	<u>No</u>	<u>12</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-61-a</u>	<u>0.5701</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【表 2 4 - 4】

<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-61-b</u>	<u>0.18115</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-61-c</u>	<u>0.13535</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-61-f</u>	<u>0.05855</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<b><u>Kappa C</u></b>				
<u>IGKC</u>	<u>IGKC-a</u>	<u>0.2427</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<b><u>Kappa V</u></b>				
<u>IGKV</u>	<u>IGKV1-17-a</u>	<u>0.08655</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV1-17-b</u>	<u>0.0545</u>	<u>No</u>	<u>12</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV1-8-a</u>	<u>0.20315</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV1-8-b</u>	<u>0.1334</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV1-9-a</u>	<u>0.1854</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV1D-42-a</u>	<u>0.22345</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV1D-8-a</u>	<u>0.1872</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2-24-a</u>	<u>0.1708</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2-30-a</u>	<u>0.24085</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2D-26-a</u>	<u>0.325</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2D-29-a</u>	<u>0.30175</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV3-7-a</u>	<u>0.2018</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV3D-11-a</u>	<u>0.35105</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV3D-15-a</u>	<u>0.2061</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV5-2-a</u>	<u>0.32315</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<b><u>Lambda C</u></b>				
<u>IGLC</u>	<u>IGLC7-a</u>	<u>0.0751</u>	<u>No</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【表 2 4 - 5】

<b><u>Lambda J</u></b>				
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ2-a</u>	<u>0.0741</u>	<u>No</u>	<u>13</u>
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<b><u>Lambda V</u></b>				
<u>IGLV</u>	<u>IGLV10-54-a</u>	<u>0.50725</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV10-54-b</u>	<u>0.09425</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV11-55-a</u>	<u>0.4463</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-36-a</u>	<u>0.0942</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-47-a</u>	<u>0.8413</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-50-a</u>	<u>0.19325</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-51-a</u>	<u>0.1177</u>	<u>Yes</u>	<u>11</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-14-a</u>	<u>0.48365</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-14-c</u>	<u>0.08855</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-14-b</u>	<u>0.0804</u>	<u>No</u>	<u>10</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-18-a</u>	<u>0.763</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-23-a</u>	<u>0.34655</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-8-a</u>	<u>0.1451</u>	<u>Yes</u>	<u>11</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-12-a</u>	<u>0.38715</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-12-b</u>	<u>0.1116</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-12-c</u>	<u>0.0774</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-19-a</u>	<u>0.10015</u>	<u>Yes</u>	<u>12</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-21-a</u>	<u>0.31195</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-21-b</u>	<u>0.178</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-21-c</u>	<u>0.1613</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【表 2 4 - 6】

<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-22-a</u>	<u>0.2962</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-25-a</u>	<u>0.6581</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-25-b</u>	<u>0.19965</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV4-60-a</u>	<u>0.4868</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV4-60-b</u>	<u>0.3607</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV5-37-a</u>	<u>0.1266</u>	<u>Yes</u>	<u>13</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV5-45-a</u>	<u>0.1706</u>	<u>Yes</u>	<u>12</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV5-48-a</u>	<u>0.0873</u>	<u>No</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV6-57-a</u>	<u>0.3734</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV6-57-b</u>	<u>0.2802</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>Yes</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV8-61-a</u>	<u>0.2193</u>	<u>Yes</u>	<u>12</u>

10

20

【 1 0 8 9 】

【表 2 5 - 1】

**Table 14B: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 20%**

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<b><u>Heavy C</u></b>			
<u>IGHA</u>	<u>IGHA1-a</u>	<u>0.31385</u>	<u>14</u>
<u>IGHA</u>	<u>IGHA2-a</u>	<u>0.35655</u>	<u>14</u>
<u>IGHG</u>	<u>IGHG2-a</u>	<u>0.28675</u>	<u>12</u>
<u>IGHG</u>	<u>IGHG3-a</u>	<u>0.2813</u>	<u>14</u>
<u>IGHM</u>	<u>IGHM-a</u>	<u>0.7527</u>	<u>14</u>
<b><u>Heavy J</u></b>			
<u>IGHJ</u>	<u>IGHJ6-a</u>	<u>0.6845</u>	<u>14</u>

30

40

50

【 1 0 9 0 】  
【 表 2 5 - 2 】

<b><u>Heavy V</u></b>			
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-2-a</u>	<u>0.3268</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-3-a</u>	<u>0.3564</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-58-a</u>	<u>0.4503</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-58-b</u>	<u>0.3144</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-5-a</u>	<u>0.6657</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-70-a</u>	<u>0.31</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-20-a</u>	<u>0.2829</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-43-a</u>	<u>0.2428</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-48-a</u>	<u>0.3355</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-48-b</u>	<u>0.20455</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-49-a</u>	<u>0.38705</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-49-b</u>	<u>0.28555</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-53-a</u>	<u>0.2535</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-53-b</u>	<u>0.2264</u>	<u>13</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-64-a</u>	<u>0.47965</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-66-a</u>	<u>0.27865</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-28-a</u>	<u>0.41435</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-31-a</u>	<u>0.5475</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-31-b</u>	<u>0.2035</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-61-a</u>	<u>0.5701</u>	<u>14</u>
<b><u>Kappa C</u></b>			
<u>IGKC</u>	<u>IGKC-a</u>	<u>0.2427</u>	<u>14</u>
	<u>IGKV1-8-a</u>	<u>0.20315</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【 1 0 9 1 】

【表 2 5 - 3】

<u>Kappa V</u>			
<u>IGKV</u>			
<u>IGKV</u>	<u>IGKV1D-42-a</u>	<u>0.22345</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2-30-a</u>	<u>0.24085</u>	<u>13</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2D-26-a</u>	<u>0.325</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2D-29-a</u>	<u>0.30175</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV3-7-a</u>	<u>0.2018</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV3D-11-a</u>	<u>0.35105</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV3D-15-a</u>	<u>0.2061</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV5-2-a</u>	<u>0.32315</u>	<u>14</u>
<u>Lambda J</u>			
<u>IGLI</u>	<u>IGLI7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>14</u>
<u>Lambda V</u>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV10-54-a</u>	<u>0.50725</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV11-55-a</u>	<u>0.4463</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-47-a</u>	<u>0.8413</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-14-a</u>	<u>0.48365</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-18-a</u>	<u>0.763</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-23-a</u>	<u>0.34655</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-12-a</u>	<u>0.38715</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-21-a</u>	<u>0.31195</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-22-a</u>	<u>0.2962</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-25-a</u>	<u>0.6581</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV4-60-a</u>	<u>0.4868</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【表 2 5 - 4】

<u>IGLV</u>	<u>IGLV4-60-b</u>	<u>0.3607</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV6-57-a</u>	<u>0.3734</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV6-57-b</u>	<u>0.2802</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV8-61-a</u>	<u>0.2193</u>	<u>12</u>

10

【 1 0 9 3 】

【表 2 6 - 1】

**Table 14C: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 30%**

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<b><u>Heavy C</u></b>			
<u>IGHA</u>	<u>IGHA1-a</u>	<u>0.31385</u>	<u>14</u>
<u>IGHA</u>	<u>IGHA2-a</u>	<u>0.35655</u>	<u>14</u>
<u>IGHM</u>	<u>IGHM-a</u>	<u>0.7527</u>	<u>14</u>
<b><u>Heavy J</u></b>			
<u>IGHJ</u>	<u>IGHJ6-a</u>	<u>0.6845</u>	<u>14</u>
<b><u>Heavy V</u></b>			
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-2-a</u>	<u>0.3268</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-3-a</u>	<u>0.3564</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-58-a</u>	<u>0.4503</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-58-b</u>	<u>0.3144</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-5-a</u>	<u>0.6657</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-70-a</u>	<u>0.31</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-48-a</u>	<u>0.3355</u>	<u>14</u>

20

30

40

【 1 0 9 4 】

50

【表 2 6 - 2】

<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-49-a</u>	<u>0.38705</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-64-a</u>	<u>0.47965</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-28-a</u>	<u>0.41435</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-31-a</u>	<u>0.5475</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-61-a</u>	<u>0.5701</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2D-26-a</u>	<u>0.325</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV2D-29-a</u>	<u>0.30175</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV3D-11-a</u>	<u>0.35105</u>	<u>14</u>
<u>IGKV</u>	<u>IGKV5-2-a</u>	<u>0.32315</u>	<u>14</u>
<b><u>Lambda J</u></b>			
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>14</u>
<b><u>Lambda V</u></b>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV10-54-a</u>	<u>0.50725</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV11-55-a</u>	<u>0.4463</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-47-a</u>	<u>0.8413</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-14-a</u>	<u>0.48365</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-18-a</u>	<u>0.763</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-23-a</u>	<u>0.34655</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-12-a</u>	<u>0.38715</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-21-a</u>	<u>0.31195</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-25-a</u>	<u>0.6581</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV4-60-a</u>	<u>0.4868</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV4-60-b</u>	<u>0.3607</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV6-57-a</u>	<u>0.3734</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【表 2 6 - 3】

<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>14</u>
-------------	-------------------	---------------	-----------

【 1 0 9 6 】

【表 2 7 - 1】

**Table 14D: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 40%**

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<b><u>Heavy C</u></b>			
<u>IGHM</u>	<u>IGHM-a</u>	<u>0.7527</u>	<u>14</u>
<b><u>Heavy J</u></b>			
<u>IGHJ</u>	<u>IGHJ6-a</u>	<u>0.6845</u>	<u>14</u>
<b><u>Heavy V</u></b>			
<u>IGHV</u>	<u>IGHV1-58-a</u>	<u>0.4503</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-5-a</u>	<u>0.6657</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV3-64-a</u>	<u>0.47965</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-28-a</u>	<u>0.41435</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-31-a</u>	<u>0.5475</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-61-a</u>	<u>0.5701</u>	<u>14</u>
<b><u>Lambda J</u></b>			
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>14</u>
<b><u>Lambda V</u></b>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV10-54-a</u>	<u>0.50725</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV11-55-a</u>	<u>0.4463</u>	<u>14</u>

10

20

30

40

【 1 0 9 7 】

【表 27 - 2】

<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-47-a</u>	<u>0.8413</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-14-a</u>	<u>0.48365</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-18-a</u>	<u>0.763</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-25-a</u>	<u>0.6581</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV4-60-a</u>	<u>0.4868</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>14</u>

10

【 1 0 9 8 】

【表 28 - 1】

**Table 14E: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 50%**

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<u>Heavv C</u>			
<u>IGHM</u>	<u>IGHM-a</u>	<u>0.7527</u>	<u>14</u>
<u>Heavv J</u>			
<u>IGHJ</u>	<u>IGHJ6-a</u>	<u>0.6845</u>	<u>14</u>
<u>Heavv V</u>			
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-5-a</u>	<u>0.6657</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-31-a</u>	<u>0.5475</u>	<u>14</u>
<u>IGHV</u>	<u>IGHV4-61-a</u>	<u>0.5701</u>	<u>14</u>
<u>Lambda J</u>			
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>14</u>
<u>Lambda V</u>	<u>IGLV10-54-a</u>	<u>0.50725</u>	<u>14</u>

20

30

40

【 1 0 9 9 】

50

【表 28 - 2】

<u>IGLV</u>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-47-a</u>	<u>0.8413</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-18-a</u>	<u>0.763</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-25-a</u>	<u>0.6581</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>14</u>

10

【 1 1 0 0 】

【表 29 - 1】

**Table 14F: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 60%**

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<u>Heavy C</u>			
<u>IGHM</u>	<u>IGHM-a</u>	<u>0.7527</u>	<u>14</u>
<u>Heavy J</u>			
<u>IGHJ</u>	<u>IGHJ6-a</u>	<u>0.6845</u>	<u>14</u>
<u>Heavy V</u>			
<u>IGHV</u>	<u>IGHV2-5-a</u>	<u>0.6657</u>	<u>14</u>
<u>Lambda J</u>			
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>14</u>
<u>Lambda V</u>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-47-a</u>	<u>0.8413</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-18-a</u>	<u>0.763</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV3-25-a</u>	<u>0.6581</u>	<u>14</u>

20

30

40

【 1 1 0 1 】

50

【表 2 9 - 2】

<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>14</u>
-------------	-------------------	---------------	-----------

【 1 1 0 2】

【表 3 0】

**Table 14G: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 70%**

10

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<u>Heavy C</u>			
<u>IGHM</u>	<u>IGHM-a</u>	<u>0.7527</u>	<u>14</u>
<u>Lambda J</u>			
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>14</u>
<u>Lambda V</u>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-47-a</u>	<u>0.8413</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV2-18-a</u>	<u>0.763</u>	<u>14</u>
<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>14</u>

20

30

【 1 1 0 3】

【表 3 1 - 1】

**Table 14H: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 80%**

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<u>Lambda J</u>			
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>14</u>
<u>Lambda V</u>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV1-47-a</u>	<u>0.8413</u>	<u>14</u>

40

50

【 1 1 0 4 】  
【 表 3 1 - 2 】

<u>IGLV</u>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>14</u>

【 1 1 0 5 】  
【 表 3 2 】

10

**Table 14i: Variants Having a Cumulative Frequency Greater than 90%**

<u>GENE SEGMENT</u>	<u>VARIANT NAME</u>	<u>CUMULATIVE FREQUENCY</u>	<u>NO UNIQUE POPULATIONS</u>
<u>Lambda J</u>			
<u>IGLJ</u>	<u>IGLJ7-a</u>	<u>0.93225</u>	<u>14</u>
<u>Lambda V</u>			
<u>IGLV</u>	<u>IGLV7-46-a</u>	<u>0.9166</u>	<u>14</u>

20

【 1 1 0 6 】

【表 3 3 - 1】

**Table 15: NAÏVE HEAVY CHAIN REPERTOIRES**

<b>TABLE 15A: All Naïve – J Usage</b>			
<u>J</u>	<u>Average HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>	<u>%</u>
IGHJ1*01	11	12	0.90%
IGHJ2*01	12	47	3.51%
IGHJ3*02	12	205	15.30%
IGHJ4*02	11	689	51.42%
IGHJ5*02	13	88	6.57%
<b>IGHJ6*02</b>	<b>16</b>	<b>299</b>	<b>22.31%</b>

10

<b>Naïve HCDR3&gt;=20</b>			
<u>J</u>	<u>Average HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>	<u>%</u>

20

【 1 1 0 7 】

【表 3 3 - 2】

IGHJ3*02	20	1	2.22%
IGHJ4*02	20	1	2.22%
IGHJ5*02	20	2	4.44%
<b>IGHJ6*02</b>	<b>21</b>	<b>41</b>	<b>91.11%</b>

30

**Naïve – Long HCDR3 using IGHJ6\*02**

<u>HCDR3Length</u>	<u>Count</u>
20	19
21	10
22	7
23	3
24	1
26	1

40

【 1 1 0 8 】

【表 3 4 - 1】

<b>TABLE 15B:</b>			
<b>All Naive – J &amp; D Usage</b>			
<u>J</u>	<u>D</u>	<u>Average HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHJ6*02	IGHD3-9*01	19	21
IGHJ6*02	IGHD4-17*01	18	7
IGHJ6*02	IGHD3-10*01	17	98
IGHJ6*02	IGHD2-2*02	17	4
IGHJ6*02	IGHD5-24*01	17	1
IGHJ6*02	IGHD6-19*01	16	30
IGHJ6*02	IGHD3-22*01	16	5
IGHJ6*02	IGHD6-13*01	16	33
IGHJ6*02	IGHD5-12*01	15	7
IGHJ6*02	IGHD1-26*01	15	25
IGHJ6*02	IGHD1-20*01	14	6
IGHJ6*02	IGHD5-18*01	14	3
IGHJ6*02	IGHD3-16*02	14	6
IGHJ6*02	IGHD2-21*02	13	5
IGHJ6*02	IGHD1-14*01	13	4
IGHJ6*02	IGHD7-27*02	12	8
IGHJ6*02	IGHD1-1*01	12	8
IGHJ6*02	IGHD6-25*01	12	3
IGHJ6*02	IGHD4-23*01	11	2

10

20

【 1 1 0 9 】

30

【表 3 4 - 2】

<b>Naive HCDR3&gt;=20</b>			
<u>J</u>	<u>D</u>	<u>Average HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHJ6*02	IGHD6-19*01	23	1
IGHJ6*02	IGHD4-17*01	22	2
IGHJ6*02	IGHD3-9*01	21	11
IGHJ6*02	IGHD3-10*01	21	25
IGHJ6*02	IGHD6-13*01	20	1
IGHJ6*02	IGHD3-22*01	20	1

40

【 1 1 1 0 】

【表 3 5 - 1】

<b>TABLE 15C: All Naive – V &amp; J Usage</b>			
<u>V</u>	<u>J</u>	<u>Average HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHV3-21*03	IGHJ6*02	20	5
IGHV1-18*01	IGHJ6*02	20	10
IGHV1-2*02	IGHJ6*02	19	5
IGHV3-13*01	IGHJ6*02	19	3
IGHV3-7*01	IGHJ6*02	19	6
IGHV1-8*01	IGHJ6*02	19	21
IGHV7-4-1*01	IGHJ6*02	19	9
IGHV3-9*01	IGHJ6*02	18	13
IGHV4-61*01	IGHJ6*02	17	20
IGHV3-23*04	IGHJ6*02	17	6
IGHV4-4*02	IGHJ6*02	16	34
IGHV1-3*01	IGHJ6*02	16	39
IGHV3-20*d01	IGHJ6*02	16	1
IGHV6-1*01	IGHJ6*02	14	69
IGHV2-5*10	IGHJ6*02	14	8
IGHV3-11*01	IGHJ6*02	14	3
IGHV3-66*03	IGHJ6*02	13	21
IGHV3-15*01	IGHJ6*02	12	3

10

20

<b>Naive HCDR3&gt;=20</b>		
---------------------------	--	--

30

【 1 1 1 1 】

【表 3 5 - 2】

<u>V</u>	<u>J</u>	<u>Average HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHV3-21*03	IGHJ6*02	23	3
IGHV3-13*01	IGHJ6*02	22	1
IGHV3-7*01	IGHJ6*02	22	3
IGHV6-1*01	IGHJ6*02	21	3
IGHV1-8*01	IGHJ6*02	21	10
IGHV1-2*02	IGHJ6*02	21	3
IGHV7-4-1*01	IGHJ6*02	21	3
IGHV1-3*01	IGHJ6*02	21	4
IGHV1-18*01	IGHJ6*02	21	5
IGHV4-4*02	IGHJ6*02	20	3
IGHV3-9*01	IGHJ6*02	20	2
IGHV3-23*04	IGHJ6*02	20	1

40

【 1 1 1 2 】

50

【表 3 6 - 1】

**TABLE 16: IMMUNISED HEAVY CHAIN REPERTOIRES**

<b><u>TABLE 16A:</u></b>			
<b><u>All Immunised – J Usage</u></b>			
<b><u>J</u></b>	<b><u>HCDR3 Length</u></b>	<b><u>Count</u></b>	<b><u>%</u></b>
IGHJ1*01	11	2	0.78%
IGHJ2*01	14	7	2.73%
IGHJ3*02	15	12	4.69%
IGHJ4*02	15	120	46.88%
IGHJ5*02	15	19	7.42%
IGHJ6*02	17	96	37.50%

10

<b><u>HCDR3&gt;20</u></b>			
<b><u>J</u></b>	<b><u>HCDR3 Length</u></b>	<b><u>Count</u></b>	<b><u>%</u></b>
IGHJ4*02	22	2	22.22%
IGHJ5*02	25	1	11.11%
IGHJ6*02	21	6	66.67%

20

**Immunised – Long HCDR3 using IGHJ6\*02**

<b><u>HCDR3Length</u></b>	<b><u>Count</u></b>
20	4

30

【 1 1 1 3 】

【表 3 6 - 2】

21	1
24	1

【 1 1 1 4 】

【表 3 7】

**TABLE 16B:**  
**All Immunised – J & D Usage**

J	D	HCDR3 Length	Count
IGHJ6*02	IGHD4-17*01	18	1
IGHJ6*02	IGHD1-26*01	18	5
IGHJ6*02	IGHD6-19*01	17	27
IGHJ6*02	IGHD3-10*01	17	42
IGHJ6*02	IGHD6-13*01	16	2
IGHJ6*02	IGHD5-18*01	15	2
IGHJ6*02	IGHD4-23*01	15	5
IGHJ6*02	IGHD5-12*01	14	3
IGHJ6*02	IGHD3-16*02	14	3
IGHJ6*02	IGHD3-22*01	13	3
IGHJ6*02	IGHD3-9*01	12	1
IGHJ6*02	IGHD1-20*01	11	1

10

<b>HCDR3&gt;20</b>			
J	D	HCDR3 Length	Count
IGHJ6*02	IGHD3-10*01	21	4
IGHJ6*02	IGHD6-19*01	20	1
IGHJ6*02	IGHD1-26*01	20	1

20

【 1 1 1 5 】

【表 3 8 - 1】

30

**TABLE 16C:**  
**All Immunised – V & J Usage**

V	J	HCDR3 Length	Count
IGHV3-7*01	IGHJ6*02	18	33
IGHV1-8*01	IGHJ6*02	17	3
IGHV3-9*01	IGHJ6*02	17	22
IGHV3-13*01	IGHJ6*02	17	5
IGHV1-2*02	IGHJ6*02	16	8
IGHV3-11*01	IGHJ6*02	16	3
IGHV4-4*02	IGHJ6*02	15	9
IGHV6-1*01	IGHJ6*02	15	6
IGHV1-3*01	IGHJ6*02	15	6

40

【 1 1 1 6 】

【表 3 8 - 2】

<b>HCDR3&gt;20</b>			
V	J	<u>HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHV3-7*01	IGHJ6*02	21	4
IGHV3-11*01	IGHJ6*02	21	1
IGHV4-4*02	IGHJ6*02	20	1

10

【 1 1 1 7 】

【表 3 9 - 1】

**TABLE 17: ANTIGEN-SPECIFIC HEAVY CHAIN REPERTOIRES**

<b>TABLE 17A: All Antigen-Specific – J Usage</b>			
J	<u>HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>	<u>%</u>
IGHJ1*01	12	2	1.68%
IGHJ3*02	17	4	3.36%
IGHJ4*02	13	64	53.78%
IGHJ5*02	19	6	5.04%
<b>IGHJ6*02</b>	<b>17</b>	<b>43</b>	<b>36.13%</b>
<b>HCDR3&gt;20</b>			
J	<u>HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>	<u>%</u>
IGHJ4*02	22	1	9.09%
IGHJ5*02	21	3	27.27%
<b>IGHJ6*02</b>	<b>21</b>	<b>7</b>	<b>63.64%</b>

20

30

**Immunised – Long HCDR3 using IGHJ6\*02**

40

<u>HCDR3Length</u>	<u>Count</u>
20	4
21	1
22	1
24	1

【 1 1 1 8 】

【表 3 9 - 2】

<b>TABLE 17B:</b> <b>All Antigen-Specific – J &amp; D Usage</b>			
<u>J</u>	<u>D</u>	<u>HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHJ6*02	IGHD3-9*01	19	6
IGHJ6*02	IGHD3-10*01	19	12
IGHJ6*02	IGHD6-19*01	17	13
IGHJ6*02	IGHD5-12*01	16	2
IGHJ6*02	IGHD2-15*01	16	1
IGHJ6*02	IGHD1-26*01	15	7
IGHJ6*02	IGHD3-16*02	12	1
IGHJ6*02	IGHD5-18*01	11	1
<b>HCDR3&gt;20</b>			
<u>J</u>	<u>D</u>	<u>HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHJ6*02	IGHD3-9*01	21	1
IGHJ6*02	IGHD3-10*01	21	6

10

20

【 1 1 1 9 】

【表 4 0 - 1】

<b>TABLE 17C:</b> <b>All Antigen-Specific – V &amp; J Usage</b>			
<u>V</u>	<u>J</u>	<u>HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHV1-3*01	IGHJ6*02	18	1
IGHV3-7*01	IGHJ6*02	18	6
IGHV3-9*01	IGHJ6*02	18	6
IGHV1-8*01	IGHJ6*02	17	6
IGHV3-20*d01	IGHJ6*02	17	3
IGHV3-11*01	IGHJ6*02	17	8
IGHV4-4*02	IGHJ6*02	17	5
IGHV3-15*01	IGHJ6*02	15	5
IGHV3-13*01	IGHJ6*02	15	3
<b>HCDR3&gt;20</b>			
<u>V</u>	<u>J</u>	<u>HCDR3 Length</u>	<u>Count</u>
IGHV4-4*02	IGHJ6*02	20	2

30

40

【 1 1 2 0 】

【表 4 0 - 2】

IGHV1-8*01	IGHJ6*02	22	2
IGHV3-9*01	IGHJ6*02	20	1
IGHV3-11*01	IGHJ6*02	21	1
IGHV3-20*d01	IGHJ6*02	22	1

【 1 1 2 1 】

【表 4 1 - 1】

10

**Table 18: Sequence Correlation Table**

SEQ ID NO:	DESCRIPTION:
1	JH5 reference (nucleotide sequence)
2	JH6*03=JH6 reference (nucleotide sequence)
3	JH2 reference (nucleotide sequence)
4	JH6*02 (nucleotide sequence)
5	JH5 reference (nucleotide sequence)
6	JH5 reference (amino acid sequence)
7	JH6*03=JH6 reference (nucleotide sequence)
8	JH6*03=JH6 reference (amino acid sequence)

9	JH2 reference (nucleotide sequence)
10	JH2 reference (amino acid sequence)
11	IGHV1-2*01
12	IGHV1-3*01
13	IGHV1-8*01
14	IGHV1-24*01
15	IGHV1-45*01
16	IGHV1-46*01
17	IGHV1-58*01
18	IGHV1-69*01
19	IGHV1-c*01

20

30

40

【 1 1 2 2 】

【表 4 1 - 2】

20	IGHV1-f*01
21	IGHV2-5*01
22	IGHV2-26*01
23	IGHV2-70*01
24	IGHV3-7*01
25	IGHV3-9*01
26	IGHV3-11*01
27	IGHV3-13*01
28	IGHV3-15*01
29	IGHV3-16*01
30	IGHV3-19*01
31	IGHV3-20*01
32	IGHV3-21*01
33	IGHV3-23*01
34	IGHV3-30*01

35	IGHV3-30-3*01
36	IGHV3-33*01
37	IGHV3-35*01
38	IGHV3-38*01
39	IGHV3-43*01
40	IGHV3-47*01
41	IGHV3-48*01
42	IGHV3-49*01
43	IGHV3-53*01
44	IGHV3-64*01
45	IGHV3-66*01
46	IGHV3-72*01
47	IGHV3-73*01
48	IGHV3-74*01
49	IGHV3-d*01

10

20

30

40

【表 4 1 - 3】

50	IGHV3-h*01
51	IGHV4-4*01
52	IGHV4-28*01
53	IGHV4-30-2*01
54	IGHV4-30-4*01
55	IGHV4-31*01
56	IGHV4-34*01
57	IGHV4-39*01
58	IGHV4-55*01
59	IGHV4-59*01
60	IGHV4-61*01
61	IGHV4-b*01
62	IGHV5-51*01
63	IGHV5-a*01

64	IGHV6-1*01
65	IGHV7-4-1*01
66	IGHV7-81*01
67	IGHD1-1*01
68	IGHD1-7*01
69	IGHD1-14*01
70	IGHD1-20*01
71	IGHD1-26*01
72	IGHD2-2*01
73	IGHD2-8*01
74	IGHD2-15*01
75	IGHD2-21*01
76	IGHD3-3*01
77	IGHD3-9*01
78	IGHD3-10*01
79	IGHD3-16*01
80	IGHD3-22*01
81	IGHD4-4*01
82	IGHD4-11*01
83	IGHD4-17*01
84	IGHD4-23*01
85	IGHD5-5*01
86	IGHD5-12*01

10

20

30

40

【表 4 1 - 4】

87	IGHD5-18*01
88	IGHD5-24*01
89	IGHD6-6*01
90	IGHD6-13*01
91	IGHD6-19*01
92	IGHD6-25*01
93	IGHD6-25*01
94	JH1*01
95	JH2*01
96	JH3*01
97	JH4*01
98	JH5*01
99	JH6*01
100	IGKV1-5*01
101	IGKV1-6*01
102	IGKV1-8*01
103	IGKV1D-8*01
104	IGKV1-9*01
105	IGKV1-12*01
106	IGKV1-13*01

107	IGKV1-16*01
108	IGKV1D-16*01
109	IGKV1-17*01
110	IGKV1D-17*01
111	IGKV1-27*01
112	IGKV1-33*01
113	IGKV1D-33*01
114	IGKV1-37*01
115	IGKV1D-37*01
116	IGKV1-39*01
117	IGKV1D-39
118	IGKV1D-42*01
119	IGKV1D-43*01
120	IGKV2-24*01
121	IGKV2D-24*01

10

20

30

40

【表 4 1 - 5】

122	IGKV2-28*01
123	IGKV2D-28*01
124	IGKV2-29*01
125	IGKV2D-29*01
126	IGKV2-30*01
127	IGKV2D-30*01
128	IGKV2-40*01
129	IGKV2D-40*01
130	IGKV3-7*01
131	IGKV3-7*03
132	IGKV3D-7*01
133	IGKV3-11*01
134	IGKV3D-11*01
135	IGKV3-15*01
136	IGKV3D-15*01

137	IGKV3-20*01
138	IGKV3D-20*01
139	IGKV4-1*01
140	IGKV5-2*01
141	IGKV6-21*01
142	IGKV6D-21*01
143	IGKV6D-41*01
144	IGLV1-36*01
145	IGLV1-40*01
146	IGLV1-41*01
147	IGLV1-44*01
148	IGLV1-47*01
149	IGLV1-50*01
150	IGLV1-51*01
151	IGLV2-8*01

10

20

30

40

【表 4 1 - 6】

152	IGLV2-11*01
153	IGLV2-14*01
154	IGLV2-18*01
155	IGLV2-23*01
156	IGLV2-33*01
157	IGLV3-1*01
158	IGLV3-10*01
159	IGLV3-12*01
160	IGLV3-16*01
161	IGLV3-19*01
162	IGLV3-21*01
163	IGLV3-22*01
164	IGLV3-25*01
165	IGLV3-27*01
166	IGLV3-32*01

167	IGLV4-3*01
168	IGLV4-60*01
169	IGLV4-69*01
170	IGLV5-37*01
171	IGLV5-45*01
172	IGLV5-48*01
173	IGLV5-52*01
174	IGLV6-57*01
175	IGLV7-43*01
176	IGLV7-46*01
177	IGLV8-61*01
178	IGLV9-49*01
179	IGLV10-54*01

10

20

30

40

【表 4 1 - 7】

180	IGLV11-55*01
181	IGKJ1*01
182	IGKJ2*01
183	IGKJ3*01
184	IGKJ4*01
185	IGKJ5*01
186	IGLJ1*01
187	IGLJ2*01
188	IGLJ3*01
189	IGLJ4*01
190	IGLJ5*01
191	IGLJ6*01
192	IGLJ7*01
193	IGKV2D-26*01
194	IGLV1-36*01
195	IGLV1-47*01
196	IGLV1-50*01
197	IGLV1-51*01
198	IGLV10-54*01

199	IGLV11-55*01
200	IGLV2-14*01
201	IGLV2-18*01
202	IGLV2-23*01
203	IGLV2-8*01
204	IGLV3-1*01
205	IGLV3-12*01
206	IGLV3-19*01
207	IGLV3-21*01
208	IGLV3-22*01
209	IGLV3-25*01
210	IGLV4-60*01
211	IGLV5-37*01
212	IGLV5-45*01

10

20

30

40

【表 4 1 - 8】

213	IGLV5-48*01
214	IGLV6-57*01
215	IGLV7-46*01
216	IGLV8-61*01
217	IGHG3
218	IGHA2
219	IGHG2

220	IGHE
221	IGHE
222	IGHA1
223	IGHG1
224	IGHG1

10

20

30

40

【表 4 1 - 9】

225	IGHM
226	IGHG1
227	IGHD

228	IGHG4
229	IGHE
230	IGKC
231	IGLC2
232	IGLC1
233	IGLC3
234	IGLC7
235	JH6*02 (nucleotide sequence)
236	JH6*01 & JH6*02(amino acid sequence)
237	Human RSS-JH6*02
238	Human RSS
239	IGHJ1 ref

10

20

30

40

【表 4 1 - 1 0】

240	IGHJ2 ref
241	IGHJ3 ref
242	IGHJ4 ref
243	IGHJ5 ref
244	IGHJ6 ref
245	IGHV1-18 ref
246	IGHV1-2 ref
247	IGHV1-24 ref
248	IGHV1-3 ref
249	IGHV1-45 ref
250	IGHV1-46 ref
251	IGHV1-58 ref
252	IGHV1-69 ref
253	IGHV1-8 ref
254	IGHV2-26 ref
255	IGHV2-5 ref
256	IGHV2-70 ref
257	IGHV3-11 ref
258	IGHV3-13 ref
259	IGHV3-15 ref

260	IGHV3-16 ref
261	IGHV3-20 ref
262	IGHV3-21 ref
263	IGHV3-23 ref
264	IGHV3-30 ref
265	IGHV3-33 ref
266	IGHV3-35 ref
267	IGHV3-38 ref
268	IGHV3-43 ref
269	IGHV3-48 ref
270	IGHV3-49 ref
271	IGHV3-53 ref
272	IGHV3-64 ref
273	IGHV3-66 ref
274	IGHV3-7 ref

10

20

30

40

【表 4 1 - 1 1】

275	IGHV3-72 ref
276	IGHV3-73 ref
277	IGHV3-74 ref
278	IGHV3-9 ref
279	IGHV4-28 ref
280	IGHV4-31 ref
281	IGHV4-34 ref
282	IGHV4-39 ref
283	IGHV4-4 ref
284	IGHV4-59 ref
285	IGHV4-61 ref
286	IGHV5-51 ref
287	IGHV6-1 ref
288	IGHV7-81 ref
289	IGKJ2 ref
290	IGKJ3 ref
291	IGKJ4 ref

292	IGKJ5 ref
293	IGKV1-16 ref
294	IGKV1-17 ref
295	IGKV1-5 ref
296	IGKV1-6 ref
297	IGKV1-8 ref
298	IGKV1-9 ref
299	IGKV1D-12 ref
300	IGKV1D-16 ref
301	IGKV1D-17 ref
302	IGKV1D-42 ref
303	IGKV1D-43 ref
304	IGKV1D-8 ref
305	IGKV2-24 ref
306	IGKV2-30 ref
307	IGKV2D-24 ref

10

20

30

40

【表 4 1 - 1 2】

308	IGKV2D-26 ref
309	IGKV2D-29 ref
310	IGKV2D-30 ref
311	IGKV3-11 ref
312	IGKV3-20 ref
313	IGKV3-7 ref
314	IGKV3D-11 ref
315	IGKV3D-15 ref
316	IGKV3D-20 ref
317	IGKV4-1 ref
318	IGKV5-2 ref
319	IGKV6-21 ref
320	IGKV6D-21 ref
321	IGKV6D-41 ref
322	IGLJ1 ref

323	IGLJ2 ref
324	IGLJ3 ref
325	IGLJ5 ref
326	IGLJ6 ref
327	IGLJ7 ref
328	IGLV10-54 ref
329	IGLV11-55 ref
330	IGLV1-36 ref
331	IGLV1-40 ref
332	IGLV1-44 ref
333	IGLV1-47 ref
334	IGLV1-50 ref
335	IGLV1-51 ref
336	IGLV2-11 ref
337	IGLV2-14 ref
338	IGLV2-18 ref
339	IGLV2-23 ref
340	IGLV2-33 ref

10

20

30

40

【表 4 1 - 1 3】

341	IGLV2-8 ref
342	IGLV3-1 ref
343	IGLV3-10 ref
344	IGLV3-12 ref
345	IGLV3-16 ref
346	IGLV3-19 ref
347	IGLV3-21 ref
348	IGLV3-22 ref
349	IGLV3-25 ref
350	IGLV3-27 ref
351	IGLV3-32 ref
352	IGLV3-9 ref
353	IGLV4-3 ref
354	IGLV4-60 ref

355	IGLV4-69 ref
356	IGLV5-37 ref
357	IGLV5-45 ref
358	IGLV5-48 ref
359	IGLV5-52 ref
360	IGLV6-57 ref
361	IGLV7-43 ref
362	IGLV7-46 ref
363	IGLV8-61 ref
364	IGLV9-49 ref

10

20

30

40

【 1 1 3 4】

【表 4 1 - 1 4】

365	IGHG1 ref GENOMIC
366	IGHG1 ref - CDS (ensembl transcript ID ENST00000390542)
367	IGHG1 ref - CDS (Ensembl transcript ID ENST00000390549)
368	IGHG1 ref - CDS (ensembl transcript ID ENST00000390548)

369	IGHG2 ref - GENOMIC
370	IGHG2 ref - CDS (ensembl transcript ID ENST00000390545)
371	IGHG2-a CDS
372	IGHG2-a GENOMIC
373	IGHG3 ref - GENOMIC
374	IGHG3 ref - CDS (ensembl transcript ID ENST00000390551)
375	IGHG3-a CDS

10

20

30

40

【表 4 1 - 1 5】

376	IGHG3-a GENOMIC
377	IGHG3-b CDS
378	IGHG3-b GENOMIC
379	IGHG4 ref - GENOMIC
380	IGHG4 ref - CDS (ensembl transcript ID ENST00000390543)
381	IGHG4-a CDS

382	IGHG4-a GENOMIC
383	IGHA1 ref GENOMIC
384	IGHA1 ref- CDS (ensembl transcript ID ENST00000390547)
385	IGHA1-a GENOMIC
386	IGHA1-a CDS
387	IGHA2 ref GENOMIC
388	IGHA2 ref- CDS (ensembl transcript ID ENST00000390539)

10

20

30

40

【表 4 1 - 1 6】

389	IGHA2-a GENOMIC
390	IGHA2-a CDS
391	IGHA2-b GENOMIC
392	IGHA2-b CDS

393	IGHD ref GENOMIC
394	IGHD ref- CDS (ensembl transcript ID ENST00000390556)

10

20

30

【 1 1 3 7 】

【表 4 1 - 1 7】

395	IGHE ref GENOMIC
396	IGHE ref- CDS (ensembl transcript ID ENST00000390541)
397	IGHE ref- CDS (ensembl transcript ID ENST00000576077)
398	IGHE ref- CDS (ensembl transcript ID ENST00000577108)
399	IGHM ref GENOMIC
400	IGHM ref- CDS (ensembl transcript ID ENST00000390559)

401	IGHM-a GENOMIC
402	IGHM-a CDS
403	IGHM-b GENOMIC
404	IGHM-b CDS
405	IGHD7-27 GENOMIC
406	IGHD2-15 GENOMIC
407	IGHD3-16 GENOMIC
408	IGHD6-6 ref GENOMIC
409	IGHD5-18 ref GENOMIC
410	IGHD2-2 ref GENOMIC
411	IGHD4-11 ref GENOMIC
412	IGHD5-12 ref

10

20

30

40

【表 4 1 - 1 8】

	GENOMIC
413	IGHD3-3 ref GENOMIC
414	IGHD2-8 ref GENOMIC
415	IGHD4-4 ref GENOMIC
416	IGHD4-23 ref GENOMIC
417	IGHD1-14 ref GENOMIC
418	IGHD3-10 ref GENOMIC
419	IGHD1-26 ref GENOMIC
420	IGHD3-9 ref GENOMIC
421	IGHD1-1 ref GENOMIC
422	IGHD6-25 ref GENOMIC
423	IGHD5-24 ref GENOMIC
424	IGHD2-21 ref GENOMIC
425	IGHD1-20 ref GENOMIC
426	IGHD6-13 ref GENOMIC
427	IGHD4-17 ref GENOMIC

428	IGHD3-22 ref GENOMIC	
429	IGHD5-5 ref GENOMIC	
430	IGHD6-19 ref GENOMIC	
431	IGHD1-7 ref GENOMIC	10
432	Rabbit JH6 (amino acid)	
433	Rabbit JH6 (nucleotide)	
434	Sheep JH6 (amino acid)	20
435	Sheep JH6 (nucleotide)	
436	Bovine JH6 (amino acid)	
437	Bovine JH6 (nucleotide)	
438	Dog JH3 (amino acid)	
439	Dog JH3 (nucleotide)	30
440	Human JH6*02 (amino acid)	
441	Human JH6*02 (nucleotide)	
442	Leader Sequence (nucleotide)	
443	Leader Sequence (amino acid)	40
444	PRIMER	
445	PRIMER	

【表 4 2】

**Table 19**

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Complement activation				
Classical pathway	+++	+	+++	-
Alternative pathway	-	+	-	-
Fc receptor recognition				
FcγRI	+++	-	+++	++
FcγRIIa, 131R/R	++	-	++	-
FcγRIIa, 131H/H	+	+	++	-
FcγRIIb	++	-	++	+
FcγRIII	+	+/-	+	+/-

10

20

【 1 1 4 0 】

【表 4 3 - 1】

**Table 20****Table 20A: Variants Found In No More Than 3 Human Populations**

TYPE	VARIANT	C.FREQ	C.FREQ (%)	#INDIVIDUALS	#POPULATIONS
IGKV	IGKV1D-8-b	0.01785	1.79%	36	3
IGHV	IGHV3-11-a	0.01695	1.70%	36	3
IGHV	IGHV5-51-a	0.0164	1.64%	35	3
IGHV	IGHV2-5-b	0.01055	1.06%	18	3
IGLV	IGLV2-14-g	0.0104	1.04%	22	3
IGHV	IGHV7-81-b	0.01005	1.01%	21	3
IGKV	IGKV1D-42-b	0.01005	1.01%	21	3
IGKV	IGKV3-7-b	0.01	1.00%	19	3
IGHV	IGHV1-69-d	0.00995	1.00%	22	3
IGLV	IGLV2-14-e	0.00995	1.00%	19	3
IGLV	IGLV9-49-a	0.00865	0.87%	18	3
IGLV	IGLV1-44-b	0.00775	0.78%	16	2
IGLV	IGLV2-11-a	0.00775	0.78%	17	3
IGKV	IGKV3-11-d	0.0073	0.73%	14	3
IGKV	IGKV1D-43-b	0.00685	0.69%	14	3
IGHV	IGHV3-38-d	0.0064	0.64%	13	3

30

40

【 1 1 4 1 】

【表 4 3 - 2】

IGLJ	IGLJ6-a	0.00595	0.60%	13	3
IGHV	IGHV5-51-b	0.0055	0.55%	11	3
IGLV	IGLV5-45-c	0.00545	0.55%	12	2
IGHV	IGHV4-31-i	0.0054	0.54%	10	3
IGKV	IGKV2D-26-b	0.00455	0.46%	9	3
IGLV	IGLV1-36-c	0.00455	0.46%	10	2
IGHV	IGHV1-24-c	0.00415	0.42%	9	3
IGHV	IGHV1-8-c	0.00405	0.41%	8	2
IGLV	IGLV1-47-d	0.00405	0.41%	9	3
IGHV	IGHV3-43-i	0.00365	0.37%	8	3
IGHV	IGHV3-53-h	0.0036	0.36%	8	2
IGLV	IGLV10-54-e	0.0036	0.36%	8	3
IGLV	IGLV1-36-f	0.0036	0.36%	8	2
IGLV	IGLV5-45-d	0.0036	0.36%	8	3
IGHV	IGHV1-46-b	0.0032	0.32%	7	3
IGHV	IGHV2-26-c	0.0032	0.32%	7	2
IGLJ	IGLJ6-b	0.0032	0.32%	7	3
IGLV	IGLV3-32-a	0.0032	0.32%	7	3
IGLV	IGLV9-49-b	0.0032	0.32%	7	2
IGHJ	IGHJ6-b	0.00315	0.32%	7	2
IGHV	IGHV3-16-d	0.00315	0.32%	7	3
IGHV	IGHV4-28-k	0.00315	0.32%	7	3
IGKJ	IGKJ2-d	0.00315	0.32%	6	3
IGLV	IGLV10-54-f	0.00315	0.32%	7	2
IGLV	IGLV2-8-c	0.00315	0.32%	7	3
IGLV	IGLV3-10-c	0.00315	0.32%	6	2
IGLV	IGLV1-40-c	0.00275	0.28%	6	2
IGLV	IGLV1-51-b	0.00275	0.28%	6	3
IGHV	IGHV1-69-m	0.0027	0.27%	6	3
IGHV	IGHV3-33-e	0.0027	0.27%	6	3
IGHV	IGHV3-49-c	0.0027	0.27%	6	3
IGHV	IGHV3-66-g	0.0027	0.27%	6	3
IGHV	IGHV4-4-u	0.0027	0.27%	6	3
IGKV	IGKV1D-42-c	0.0027	0.27%	6	1
IGKV	IGKV1D-43-c	0.0027	0.27%	5	3
IGLV	IGLV10-54-h	0.0027	0.27%	6	2
IGLV	IGLV10-54-i	0.0027	0.27%	6	2
IGLV	IGLV1-36-g	0.0027	0.27%	6	3
IGLV	IGLV2-8-d	0.0027	0.27%	6	3
IGLV	IGLV3-22-e	0.0027	0.27%	6	1
IGLV	IGLV3-22-d	0.0027	0.27%	6	3
IGHJ	IGHJ2-b	0.00225	0.23%	4	3
IGHV	IGHV1-3-u	0.00225	0.23%	5	2
IGHV	IGHV1-3-v	0.00225	0.23%	5	2
IGHV	IGHV1-3-ap	0.00225	0.23%	4	3
IGHV	IGHV1-46-c	0.00225	0.23%	5	3

10

20

30

40

【表 4 3 - 3】

IGHV	IGHV1-58-f	0.00225	0.23%	5	3
IGHV	IGHV1-69-j	0.00225	0.23%	5	3
IGHV	IGHV3-13-e	0.00225	0.23%	5	3
IGHV	IGHV3-23-f	0.00225	0.23%	5	3
IGHV	IGHV3-23-g	0.00225	0.23%	5	3
IGHV	IGHV4-28-p	0.00225	0.23%	5	3
IGHV	IGHV4-31-j	0.00225	0.23%	5	3
IGKV	IGKV1-17-d	0.00225	0.23%	4	1
IGKV	IGKV3-20-a	0.00225	0.23%	5	3
IGKV	IGKV3-7-c	0.00225	0.23%	5	3
IGKV	IGKV3-7-d	0.00225	0.23%	5	3
IGKV	IGKV3D-11-b	0.00225	0.23%	5	3
IGLJ	IGLJ3-a	0.00225	0.23%	4	2
IGLV	IGLV11-55-g	0.00225	0.23%	5	3
IGLV	IGLV1-50-c	0.00225	0.23%	5	3
IGLV	IGLV2-11-g	0.00225	0.23%	5	3
IGLV	IGLV2-14-n	0.00225	0.23%	5	3
IGLV	IGLV2-23-f	0.00225	0.23%	5	2
IGLV	IGLV3-19-c	0.00225	0.23%	5	2
IGLV	IGLV5-37-c	0.00225	0.23%	4	2
IGLV	IGLV5-48-k	0.00225	0.23%	5	3
IGLV	IGLV2-14-i	0.00185	0.19%	4	2
IGHJ	IGHJ1-a	0.0018	0.18%	3	3
IGHV	IGHV1-2-g	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV1-3-y	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV1-3-ar	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV1-3-ai	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV1-69-s	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV1-8-d	0.0018	0.18%	4	2
IGHV	IGHV2-5-d	0.0018	0.18%	4	2
IGHV	IGHV3-13-j	0.0018	0.18%	4	2
IGHV	IGHV3-21-d	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV3-23-n	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV3-33-d	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV3-64-e	0.0018	0.18%	4	2
IGHV	IGHV3-9-g	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV4-39-y	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV4-39-n	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV4-39-o	0.0018	0.18%	4	3
IGHV	IGHV7-81-c	0.0018	0.18%	4	3
IGKJ	IGKJ2-e	0.0018	0.18%	4	3
IGKV	IGKV2D-26-c	0.0018	0.18%	4	1
IGKV	IGKV3D-11-g	0.0018	0.18%	3	2
IGKV	IGKV3D-11-f	0.0018	0.18%	4	3
IGKV	IGKV4-1-w	0.0018	0.18%	3	3
IGLJ	IGLJ1-a	0.0018	0.18%	4	2

10

20

30

40

【表 4 3 - 4】

IGLV	IGLV10-54-k	0.0018	0.18%	4	2
IGLV	IGLV11-55-e	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV1-36-e	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV1-40-f	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV1-44-d	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV1-44-e	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV1-47-g	0.0018	0.18%	4	2
IGLV	IGLV1-50-d	0.0018	0.18%	4	2
IGLV	IGLV1-51-d	0.0018	0.18%	4	2
IGLV	IGLV1-51-c	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV2-14-r	0.0018	0.18%	4	1
IGLV	IGLV2-33-b	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV2-8-e	0.0018	0.18%	4	2
IGLV	IGLV3-16-h	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV3-21-j	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV3-22-g	0.0018	0.18%	4	3
IGLV	IGLV3-22-h	0.0018	0.18%	4	2
IGLV	IGLV5-48-j	0.0018	0.18%	4	3
IGHJ	IGHJ4-d	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV1-18-d	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV1-18-e	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV1-2-h	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV1-2-f	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV1-3-aa	0.00135	0.14%	3	1
IGHV	IGHV1-3-ak	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV1-3-w	0.00135	0.14%	3	1
IGHV	IGHV1-3-at	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV1-69-k	0.00135	0.14%	3	1
IGHV	IGHV1-69-ac	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV1-8-e	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV1-8-f	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV2-70-y	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV2-70-z	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV2-70-af	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV2-70-h	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV3-13-g	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV3-16-e	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV3-20-f	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV3-30-d	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV3-30-c	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV3-33-h	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV3-43-k	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV3-43-m	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV3-53-n	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV3-53-m	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV3-64-f	0.00135	0.14%	3	1

10

20

30

40

【表 4 3 - 5】

IGHV	IGHV3-73-c	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV3-9-h	0.00135	0.14%	2	1
IGHV	IGHV4-31-h	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV4-39-u	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV4-39-t	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV4-39-q	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV4-4-ao	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV4-4-ac	0.00135	0.14%	3	1
IGHV	IGHV4-4-ae	0.00135	0.14%	3	2
IGHV	IGHV5-51-g	0.00135	0.14%	3	3
IGHV	IGHV7-81-e	0.00135	0.14%	3	1
IGKJ	IGKJ2-f	0.00135	0.14%	3	2
IGKJ	IGKJ3-d	0.00135	0.14%	3	3
IGKJ	IGKJ4-g	0.00135	0.14%	3	3
IGKJ	IGKJ5-c	0.00135	0.14%	3	3
IGKJ	IGKJ5-b	0.00135	0.14%	3	3
IGKV	IGKV1-5-c	0.00135	0.14%	3	3
IGKV	IGKV1-9-j	0.00135	0.14%	3	3
IGKV	IGKV1D-17-c	0.00135	0.14%	3	2
IGKV	IGKV1D-17-b	0.00135	0.14%	3	2
IGKV	IGKV1D-42-e	0.00135	0.14%	3	1
IGKV	IGKV1D-42-d	0.00135	0.14%	3	2
IGKV	IGKV2D-24-b	0.00135	0.14%	3	2
IGKV	IGKV2D-30-c	0.00135	0.14%	3	2
IGKV	IGKV3-20-d	0.00135	0.14%	3	3
IGKV	IGKV3-20-f	0.00135	0.14%	3	2
IGKV	IGKV3D-11-d	0.00135	0.14%	3	2
IGKV	IGKV4-1-r	0.00135	0.14%	3	3
IGKV	IGKV4-1-x	0.00135	0.14%	3	2
IGKV	IGKV4-1-e	0.00135	0.14%	3	3
IGKV	IGKV4-1-o	0.00135	0.14%	3	2
IGLJ	IGLJ6-c	0.00135	0.14%	3	2
IGLJ	IGLJ7-b	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV10-54-g	0.00135	0.14%	3	1
IGLV	IGLV11-55-h	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV11-55-f	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV1-40-g	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV1-44-f	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV1-47-f	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV2-23-e	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV3-12-d	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV3-16-d	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV3-19-d	0.00135	0.14%	3	1
IGLV	IGLV3-19-l	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV3-1-ag	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV3-1-y	0.00135	0.14%	3	3

10

20

30

40

【表 4 3 - 6】

IGLV	IGLV3-1-s	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV3-1-x	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV3-1-ad	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV3-1-l	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV3-1-p	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV3-21-t	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV3-22-f	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV3-22-i	0.00135	0.14%	3	1
IGLV	IGLV3-25-e	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV5-48-t	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV5-48-s	0.00135	0.14%	3	3
IGLV	IGLV5-52-d	0.00135	0.14%	3	2
IGLV	IGLV5-52-c	0.00135	0.14%	3	1
IGLV	IGLV7-43-c	0.00135	0.14%	3	2
IGHJ	IGHJ5-d	0.0009	0.09%	2	2
IGHJ	IGHJ6-e	0.0009	0.09%	2	2
IGHJ	IGHJ6-h	0.0009	0.09%	2	2
IGHJ	IGHJ6-f	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-18-f	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-24-g	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV1-2-i	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-2-m	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-2-l	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-3-ag	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-3-aj	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-3-aq	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV1-3-s	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-3-q	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV1-3-z	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV1-3-ad	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-3-aw	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-3-ae	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-3-an	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-46-k	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-46-e	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-46-n	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-58-g	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV1-69-ah	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-69-t	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-69-ao	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV1-69-af	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-69-ad	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-69-n	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-69-an	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-69-o	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV1-8-h	0.0009	0.09%	2	2

10

20

30

40

【表 4 3 - 7】

IGHV	IGHV2-26-f	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV2-5-c	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV2-70-g	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV2-70-s	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV2-70-ab	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-11-b	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-13-f	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-20-d	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-21-c	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-21-h	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-23-j	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV3-23-h	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-33-f	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-43-p	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-64-h	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV3-66-h	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-74-c	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV3-9-o	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV4-28-s	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-28-n	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-31-t	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-31-m	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-31-l	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-34-d	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-34-g	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-34-b	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-39-aa	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-39-s	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-39-x	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-39-p	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-4-aa	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-4-af	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-4-x	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-4-ad	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV4-4-ai	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV5-51-d	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV5-51-k	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV5-51-c	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV6-1-a	0.0009	0.09%	2	2
IGHV	IGHV6-1-c	0.0009	0.09%	2	1
IGHV	IGHV7-81-d	0.0009	0.09%	2	2
IGKJ	IGKJ2-g	0.0009	0.09%	2	2
IGKJ	IGKJ3-b	0.0009	0.09%	2	2
IGKJ	IGKJ4-j	0.0009	0.09%	2	1
IGKJ	IGKJ4-c	0.0009	0.09%	2	2
IGKJ	IGKJ4-k	0.0009	0.09%	2	2

10

20

30

40

【表 4 3 - 8】

IGKJ	IGKJ4-h	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV1-16-d	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV1-17-e	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV1-5-d	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV1-8-h	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV1-9-i	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV1D-16-c	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV1D-16-b	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV1D-42-g	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV1D-42-f	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV1D-43-e	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV1D-43-d	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV1D-8-d	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV1D-8-f	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV2D-26-d	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV2D-26-f	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV2D-29-b	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV3-11-g	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV3-11-f	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV3-20-j	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV3-20-i	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV3-20-e	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV3-20-c	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV3D-11-h	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV3D-11-i	0.0009	0.09%	2	1
IGKV	IGKV3D-20-d	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV4-1-y	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV4-1-g	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV4-1-t	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV4-1-i	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV4-1-n	0.0009	0.09%	2	2
IGKV	IGKV4-1-l	0.0009	0.09%	2	2
IGLJ	IGLJ2-e	0.0009	0.09%	2	2
IGLJ	IGLJ2-c	0.0009	0.09%	2	2
IGLJ	IGLJ5-b	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV10-54-n	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV10-54-j	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV1-40-h	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV1-40-e	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV1-47-e	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV1-51-g	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV2-11-j	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV2-11-f	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV2-11-i	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV2-11-e	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV2-14-p	0.0009	0.09%	2	2

10

20

30

40

【表 4 3 - 9】

IGLV	IGLV2-14-q	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV2-14-o	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV2-23-k	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV2-23-o	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV2-33-c	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV3-19-j	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-19-k	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-19-h	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV3-19-i	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV3-19-p	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-1-ah	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-1-d	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-1-j	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV3-1-g	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-1-z	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-1-ac	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-1-ae	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-21-k	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-21-r	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV3-21-i	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-22-j	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV3-22-n	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-22-m	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-22-o	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-25-g	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV3-25-l	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-27-a	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-32-c	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-9-a	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV3-9-b	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV4-3-d	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV4-60-g	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV4-60-n	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV4-60-o	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV5-45-g	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV5-48-u	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV5-48-q	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV5-48-r	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV5-48-n	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV5-48-m	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV5-48-l	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV5-52-b	0.0009	0.09%	2	1
IGLV	IGLV7-46-c	0.0009	0.09%	2	2
IGLV	IGLV9-49-c	0.0009	0.09%	2	2

10

20

30

40

【表 4 4】

**Table 20B: Variants Found In No More Than 3 Human Populations & In At Least 10 Individuals**

TYPE	VARIANT	C.FREQ	C.FREQ (%)	#INDIVIDUALS	#POPULATIONS
IGKV	IGKV1D-8-b	0.01785	1.79%	36	3
IGHV	IGHV3-11-a	0.01695	1.70%	36	3
IGHV	IGHV5-51-a	0.0164	1.64%	35	3
IGHV	IGHV2-5-b	0.01055	1.06%	18	3
IGLV	IGLV2-14-g	0.0104	1.04%	22	3
IGHV	IGHV7-81-b	0.01005	1.01%	21	3
IGKV	IGKV1D-42-b	0.01005	1.01%	21	3
IGKV	IGKV3-7-b	0.01	1.00%	19	3
IGHV	IGHV1-69-d	0.00995	1.00%	22	3
IGLV	IGLV2-14-e	0.00995	1.00%	19	3
IGLV	IGLV9-49-a	0.00865	0.87%	18	3
IGLV	IGLV1-44-b	0.00775	0.78%	16	2
IGLV	IGLV2-11-a	0.00775	0.78%	17	3
IGKV	IGKV3-11-d	0.0073	0.73%	14	3
IGKV	IGKV1D-43-b	0.00685	0.69%	14	3
IGHV	IGHV3-38-d	0.0064	0.64%	13	3
IGLJ	IGLJ6-a	0.00595	0.60%	13	3
IGHV	IGHV5-51-b	0.0055	0.55%	11	3
IGLV	IGLV5-45-c	0.00545	0.55%	12	2
IGHV	IGHV4-31-i	0.0054	0.54%	10	3
IGLV	IGLV1-36-c	0.00455	0.46%	10	2

10

20

【 1 1 5 0】

【表 4 5】

**Table 20C: Variants Found In No More Than 3 Human Populations & In At Least 20 Individuals**

TYPE	VARIANT	C.FREQ	C.FREQ (%)	#INDIVIDUALS	#POPULATIONS
IGKV	IGKV1D-8-b	0.01785	1.79%	36	3
IGHV	IGHV3-11-a	0.01695	1.70%	36	3
IGHV	IGHV5-51-a	0.0164	1.64%	35	3
IGLV	IGLV2-14-g	0.0104	1.04%	22	3
IGHV	IGHV7-81-b	0.01005	1.01%	21	3
IGKV	IGKV1D-42-b	0.01005	1.01%	21	3
IGHV	IGHV1-69-d	0.00995	1.00%	22	3

30

40

【 1 1 5 1】

【表 4 6】

**Table 20D: Variants Found In No More Than 3 Human Populations & In At Least 30 Individuals**

TYPE	VARIANT	C.FREQ	C.FREQ (%)	#INDIVIDUALS	#POPULATIONS
IGKV	IGKV1D-8-b	0.01785	1.79%	36	3
IGHV	IGHV3-11-a	0.01695	1.70%	36	3
IGHV	IGHV5-51-a	0.0164	1.64%	35	3

50

【 1 1 5 2 】  
【 表 4 7 - 1 】

**Table 21**

<u>Seq ID #</u>	<u>Associated Gene Name</u>	<u>Ensembl Gene ID</u>	<u>Gene Location</u> [Chromosome Name:Gene Chr Start (bp)-GeneChr End (bp)]	<u>Ensembl Transcript ID</u>	<u>Exon Positions</u> [Chromosome Name:Exon Chr Start (bp)-Exon Chr End (bp)]
239	<u>IGHJ1</u>	<u>ENSG00000211905</u>	<u>14:106331617-106331668</u>	<u>ENST00000390565</u>	<u>14:106331617-106331668</u>
240	<u>IGHJ2</u>	<u>ENSG00000211904</u>	<u>14:106331409-106331460</u>	<u>ENST00000390564</u>	<u>14:106331409-106331460</u>
241	<u>IGHJ3</u>	<u>ENSG00000242887</u>	<u>14:106330797-106330845</u>	<u>ENST00000463911</u>	<u>14:106330797-106330845</u>
242	<u>IGHJ4</u>	<u>ENSG00000240041</u>	<u>14:106330425-106330470</u>	<u>ENST00000461719</u>	<u>14:106330425-106330470</u>
243	<u>IGHJ5</u>	<u>ENSG00000242472</u>	<u>14:106330024-106330072</u>	<u>ENST00000488476</u>	<u>14:106330024-106330072</u>
244	<u>IGHJ6</u>	<u>ENSG00000211900</u>	<u>14:106329408-106329468</u>	<u>ENST00000390560</u>	<u>14:106329408-106329468</u>
245	<u>IGHV1-18</u>	<u>ENSG00000211945</u>	<u>14:106641563-106642056</u>	<u>ENST00000390605</u>	<u>14:106641952-106642056 14:106641563-106641867</u>
246	<u>IGHV1-2</u>	<u>ENSG00000211934</u>	<u>14:106452671-106453170</u>	<u>ENST00000390594</u>	<u>14:106453061-106453170 14:106452671-106452975</u>
247	<u>IGHV1-24</u>	<u>ENSG00000211950</u>	<u>14:106733144-106733639</u>	<u>ENST00000390610</u>	<u>14:106733534-106733639 14:106733144-106733448</u>
248	<u>IGHV1-3</u>	<u>ENSG00000211935</u>	<u>14:106471246-106471723</u>	<u>ENST00000390595</u>	<u>14:106471636-106471723 14:106471246-106471550</u>
249	<u>IGHV1-45</u>	<u>ENSG00000211961</u>	<u>14:106962931-106963424</u>	<u>ENST00000390621</u>	<u>14:106963321-106963424 14:106962931-106963235</u>
250	<u>IGHV1-46</u>	<u>ENSG00000211962</u>	<u>14:106967049-106967788</u>	<u>ENST00000390622</u>	<u>14:106967439-106967788 14:106967049-106967353</u>
251	<u>IGHV1-58</u>	<u>ENSG00000211968</u>	<u>14:107078373-107078869</u>	<u>ENST00000390628</u>	<u>14:107078763-107078869 14:107078373-107078677</u>

【 1 1 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 47 - 2】

<u>252</u>	<u>IGHV1-69</u>	<u>ENSG00000211973</u>	<u>14:107169931-107170428</u>	<u>ENST00000390633</u>	<u>14:107170322-107170428 14:107169931-107170235</u>
<u>253</u>	<u>IGHV1-8</u>	<u>ENSG00000211939</u>	<u>14:106539079-106539577</u>	<u>ENST00000390599</u>	<u>14:106539470-106539577 14:106539079-106539383</u>
<u>254</u>	<u>IGHV2-26</u>	<u>ENSG00000211951</u>	<u>14:106757650-106758116</u>	<u>ENST00000390611</u>	<u>14:106758047-106758116 14:106757650-106757960</u>
<u>255</u>	<u>IGHV2-5</u>	<u>ENSG00000211937</u>	<u>14:106494135-106494597</u>	<u>ENST00000390597</u>	<u>14:106494532-106494597 14:106494135-106494445</u>
<u>256</u>	<u>IGHV2-70</u>	<u>ENSG00000211974</u>	<u>14:107178820-107179338</u>	<u>ENST00000390634</u>	<u>14:107179217-107179338 14:107178820-107179130</u>
<u>257</u>	<u>IGHV3-11</u>	<u>ENSG00000211941</u>	<u>14:106573233-106573800</u>	<u>ENST00000390601</u>	<u>14:106573635-106573800 14:106573233-106573537</u>
<u>258</u>	<u>IGHV3-13</u>	<u>ENSG00000211942</u>	<u>14:106586137-106586667</u>	<u>ENST00000390602</u>	<u>14:106586542-106586667 14:106586137-106586438</u>
<u>259</u>	<u>IGHV3-15</u>	<u>ENSG00000211943</u>	<u>14:106610313-106610852</u>	<u>ENST00000390603</u>	<u>14:106610727-106610852 14:106610313-106610623</u>
<u>260</u>	<u>IGHV3-16</u>	<u>ENSG00000211944</u>	<u>14:106621894-106622419</u>	<u>ENST00000390604</u>	<u>14:106622300-106622419 14:106621894-106622198</u>
<u>261</u>	<u>IGHV3-20</u>	<u>ENSG00000211946</u>	<u>14:106667581-106668095</u>	<u>ENST00000390606</u>	<u>14:106667988-106668095 14:106667581-106667885</u>
<u>262</u>	<u>IGHV3-21</u>	<u>ENSG00000211947</u>	<u>14:106691673-106692203</u>	<u>ENST00000390607</u>	<u>14:106692079-106692203 14:106691673-106691977</u>
<u>263</u>	<u>IGHV3-23</u>	<u>ENSG00000211949</u>	<u>14:106725201-106725733</u>	<u>ENST00000390609</u>	<u>14:106725609-106725733 14:106725201-106725505</u>
<u>264</u>	<u>IGHV3-30</u>	<u>ENSG00000211953</u>	<u>14:106791005-106791536</u>	<u>ENST00000390613</u>	<u>14:106791411-106791536 14:106791005-106791309</u>
<u>265</u>	<u>IGHV3-33</u>	<u>ENSG00000211955</u>	<u>14:106815722-106816253</u>	<u>ENST00000390615</u>	<u>14:106816128-106816253 14:106815722-106816026</u>
<u>266</u>	<u>IGHV3-35</u>	<u>ENSG00000211957</u>	<u>14:106845323-106845789</u>	<u>ENST00000390617</u>	<u>14:106845729-106845789 14:106845323-106845627</u>
<u>267</u>	<u>IGHV3-38</u>	<u>ENSG00000211958</u>	<u>14:106866406-106866934</u>	<u>ENST00000390618</u>	<u>14:106866811-106866934 14:106866406-106866707</u>
<u>268</u>	<u>IGHV3-43</u>	<u>ENSG00000232216</u>	<u>14:106926188-106926724</u>	<u>ENST00000434710</u>	<u>14:106926599-106926724 14:106926188-106926495</u>

【表 4 7 - 3】

269	<u>IGHV3-48</u>	<u>ENSG00000211964</u>	<u>14:106993814-106994346</u>	<u>ENST00000390624</u>	<u>14:106994222-106994346</u> <u>14:106993814-106994118</u>
270	<u>IGHV3-49</u>	<u>ENSG00000211965</u>	<u>14:107012938-107013477</u>	<u>ENST00000390625</u>	<u>14:107013352-107013477</u> <u>14:107012938-107013248</u>
271	<u>IGHV3-53</u>	<u>ENSG00000211967</u>	<u>14:107048672-107049341</u>	<u>ENST00000390627</u>	<u>14:107049075-107049341</u> <u>14:107048672-107048973</u>
272	<u>IGHV3-64</u>	<u>ENSG00000223648</u>	<u>14:107113741-107114274</u>	<u>ENST00000454421</u>	<u>14:107114149-107114274</u> <u>14:107113741-107114045</u>
273	<u>IGHV3-66</u>	<u>ENSG00000211972</u>	<u>14:107131033-107131560</u>	<u>ENST00000390632</u>	<u>14:107131436-107131560</u> <u>14:107131033-107131334</u>
274	<u>IGHV3-7</u>	<u>ENSG00000211938</u>	<u>14:106518400-106518932</u>	<u>ENST00000390598</u>	<u>14:106518808-106518932</u> <u>14:106518400-106518704</u>
275	<u>IGHV3-72</u>	<u>ENSG00000225698</u>	<u>14:107198932-107199471</u>	<u>ENST00000433072</u>	<u>14:107199346-107199471</u> <u>14:107198932-107199242</u>
276	<u>IGHV3-73</u>	<u>ENSG00000211976</u>	<u>14:107210932-107211471</u>	<u>ENST00000390636</u>	<u>14:107211346-107211471</u> <u>14:107210932-107211242</u>
277	<u>IGHV3-74</u>	<u>ENSG00000224650</u>	<u>14:107218676-107219365</u>	<u>ENST00000424969</u>	<u>14:107219084-107219365</u> <u>14:107218676-107218980</u>
278	<u>IGHV3-9</u>	<u>ENSG00000211940</u>	<u>14:106552285-106552809</u>	<u>ENST00000390600</u>	<u>14:106552684-106552809</u> <u>14:106552285-106552592</u>
279	<u>IGHV4-28</u>	<u>ENSG00000211952</u>	<u>14:106780513-106781017</u>	<u>ENST00000390612</u>	<u>14:106780900-106781017</u> <u>14:106780513-106780817</u>
280	<u>IGHV4-31</u>	<u>ENSG00000231475</u>	<u>14:106805209-106805716</u>	<u>ENST00000438142</u>	<u>14:106805599-106805716</u> <u>14:106805209-106805516</u>
281	<u>IGHV4-34</u>	<u>ENSG00000211956</u>	<u>14:106829594-106830076</u>	<u>ENST00000390616</u>	<u>14:106829979-106830076</u> <u>14:106829594-106829895</u>
282	<u>IGHV4-39</u>	<u>ENSG00000211959</u>	<u>14:106877619-106878126</u>	<u>ENST00000390619</u>	<u>14:106878010-106878126</u> <u>14:106877619-106877926</u>
283	<u>IGHV4-4</u>	<u>ENSG00000211936</u>	<u>14:106478110-106478603</u>	<u>ENST00000390596</u>	<u>14:106478494-106478603</u> <u>14:106478110-106478411</u>
284	<u>IGHV4-59</u>	<u>ENSG00000224373</u>	<u>14:107081806-107083830</u>	<u>ENST00000390629</u>	<u>14:107083640-107083830</u> <u>14:107083256-107083557</u>
284	<u>IGHV4-59</u>	<u>ENSG00000224373</u>	<u>14:107081806-107083830</u>	<u>ENST00000455737</u>	<u>14:107083640-107083725</u> <u>14:107083240-107083557</u>

【表 47 - 4】

						<u>14:107081806-107082728</u>
<u>285</u>	<u>IGHV4-61</u>	<u>ENSG00000211970</u>	<u>14:107095126-107095662</u>	<u>ENST00000390630</u>	<u>14:107095516-107095662</u>	<u>14:107095126-107095433</u>
<u>286</u>	<u>IGHV5-51</u>	<u>ENSG00000211966</u>	<u>14:107034729-107035221</u>	<u>ENST00000390626</u>	<u>14:107035117-107035221</u>	<u>14:107034729-107035033</u>
<u>287</u>	<u>IGHV6-1</u>	<u>ENSG00000211933</u>	<u>14:106405611-106406108</u>	<u>ENST00000390593</u>	<u>14:106406008-106406108</u>	<u>14:106405611-106405924</u>
<u>288</u>	<u>IGHV7-81</u>	<u>ENSG00000211979</u>	<u>14:107282792-107283280</u>	<u>ENST00000390639</u>	<u>14:107283181-107283280</u>	<u>14:107282792-107283096</u>
<u>289</u>	<u>IGKJ2</u>	<u>ENSG00000211596</u>	<u>2:89161037-89161074</u>	<u>ENST00000390241</u>	<u>2:89161037-89161074</u>	
<u>290</u>	<u>IGKJ3</u>	<u>ENSG00000211595</u>	<u>2:89160733-89160770</u>	<u>ENST00000390240</u>	<u>2:89160733-89160770</u>	
<u>291</u>	<u>IGKJ4</u>	<u>ENSG00000211594</u>	<u>2:89160398-89160434</u>	<u>ENST00000390239</u>	<u>2:89160398-89160434</u>	
<u>292</u>	<u>IGKJ5</u>	<u>ENSG00000211593</u>	<u>2:89160080-89160117</u>	<u>ENST00000390238</u>	<u>2:89160080-89160117</u>	
<u>293</u>	<u>IGKV1-16</u>	<u>ENSG00000240864</u>	<u>2:89399952-89399854</u>	<u>ENST00000479981</u>	<u>2:89399973-89399854</u>	<u>2:89399952-893999647</u>
<u>294</u>	<u>IGKV1-17</u>	<u>ENSG00000240382</u>	<u>2:89416833-89417335</u>	<u>ENST00000490686</u>	<u>2:89417254-89417335</u>	<u>2:89416833-89417128</u>
<u>295</u>	<u>IGKV1-5</u>	<u>ENSG00000243466</u>	<u>2:89246819-89247475</u>	<u>ENST00000496168</u>	<u>2:89247240-89247475</u>	<u>2:89246819-89247114</u>
<u>296</u>	<u>IGKV1-6</u>	<u>ENSG00000239855</u>	<u>2:89265781-89266286</u>	<u>ENST00000464162</u>	<u>2:89266203-89266286</u>	<u>2:89265781-89266076</u>
<u>297</u>	<u>IGKV1-8</u>	<u>ENSG00000240671</u>	<u>2:89291928-89292450</u>	<u>ENST00000495489</u>	<u>2:89292349-89292450</u>	<u>2:89291928-89292223</u>
<u>298</u>	<u>IGKV1-9</u>	<u>ENSG00000241755</u>	<u>2:89309479-89310012</u>	<u>ENST00000493819</u>	<u>2:89309900-89310012</u>	<u>2:89309479-89309774</u>
<u>299</u>	<u>IGKV1D-12</u>	<u>ENSG00000240834</u>	<u>2:90198535-90199190</u>	<u>ENST00000390276</u>	<u>2:90198535-90198770</u>	<u>2:90198895-90199190</u>
<u>300</u>	<u>IGKV1D-16</u>	<u>ENSG00000241244</u>	<u>2:90139078-90139580</u>	<u>ENST00000492446</u>	<u>2:90139078-90139159</u>	<u>2:90139285-90139580</u>

【表 47 - 5】

301	<u>IGKV1D-17</u>	<u>ENSG00000242766</u>	<u>2:90121477-90122133</u>	<u>ENST00000483379</u>	<u>2:90121477-90121712 2:90121838-90122133</u>
302	<u>IGKV1D-42</u>	<u>ENSG00000211633</u>	<u>2:90229045-90229531</u>	<u>ENST00000390278</u>	<u>2:90229045-90229119 2:90229236-90229531</u>
303	<u>IGKV1D-43</u>	<u>ENSG00000242580</u>	<u>2:90248739-90249395</u>	<u>ENST00000468879</u>	<u>2:90248739-90248974 2:90249100-90249395</u>
304	<u>IGKV1D-8</u>	<u>ENSG00000239819</u>	<u>2:90259593-90260248</u>	<u>ENST00000471857</u>	<u>2:90259593-90259828 2:90259953-90260248</u>
305	<u>IGKV2-24</u>	<u>ENSG00000241294</u>	<u>2:89475812-89476644</u>	<u>ENST00000484817</u>	<u>2:89476566-89476644 2:89475812-89476122</u>
306	<u>IGKV2-30</u>	<u>ENSG00000243238</u>	<u>2:89544264-89545079</u>	<u>ENST00000468494</u>	<u>2:89545001-89545079 2:89544264-89544574</u>
307	<u>IGKV2D-24</u>	<u>ENSG00000241566</u>	<u>2:90043607-90044439</u>	<u>ENST00000462693</u>	<u>2:90043607-90043685 2:90044129-90044439</u>
308	<u>IGKV2D-26</u>	<u>ENSG00000211623</u>	<u>2:90024732-90025512</u>	<u>ENST00000390268</u>	<u>2:90024732-90024810 2:90025202-90025512</u>
309	<u>IGKV2D-29</u>	<u>ENSG00000243264</u>	<u>2:89986322-89987079</u>	<u>ENST00000491977</u>	<u>2:89986322-89986400 2:89986769-89987079</u>
310	<u>IGKV2D-30</u>	<u>ENSG00000239571</u>	<u>2:89975669-89976489</u>	<u>ENST00000474213</u>	<u>2:89975669-89975752 2:89976179-89976489</u>
311	<u>IGKV3-11</u>	<u>ENSG00000241351</u>	<u>2:89326668-89327228</u>	<u>ENST00000483158</u>	<u>2:89327133-89327228 2:89326668-89326963</u>
312	<u>IGKV3-20</u>	<u>ENSG00000239951</u>	<u>2:89442057-89442643</u>	<u>ENST00000492167</u>	<u>2:89442543-89442643 2:89442057-89442355</u>
313	<u>IGKV3-7</u>	<u>ENSG00000243063</u>	<u>2:89277987-89278600</u>	<u>ENST00000390247</u>	<u>2:89278455-89278600 2:89277987-89278285</u>
314	<u>IGKV3D-11</u>	<u>ENSG00000211632</u>	<u>2:90211643-90212253</u>	<u>ENST00000390277</u>	<u>2:90211643-90211788 2:90211958-90212253</u>
315	<u>IGKV3D-15</u>	<u>ENSG00000224041</u>	<u>2:90153696-90154258</u>	<u>ENST00000417279</u>	<u>2:90153696-90153793 2:90153963-90154258</u>
316	<u>IGKV3D-20</u>	<u>ENSG00000211625</u>	<u>2:90077680-90078311</u>	<u>ENST00000390270</u>	<u>2:90077680-90077825 2:90078013-90078311</u>
317	<u>IGKV4-1</u>	<u>ENSG00000211598</u>	<u>2:89184913-89185669</u>	<u>ENST00000390243</u>	<u>2:89184913-89185136 2:89185356-89185669</u>

【表 47 - 6】

<u>318</u>	<u>IGKV5-2</u>	<u>ENSG00000211599</u>	<u>2:89196748-89197300</u>	<u>ENST00000390244</u>	<u>2:89196748-89196859 2:89197005-89197300</u>
<u>319</u>	<u>IGKV6-21</u>	<u>ENSG00000211611</u>	<u>2:89459235-89459850</u>	<u>ENST00000390256</u>	<u>2:89459741-89459850 2:89459235-89459530</u>
<u>320</u>	<u>IGKV6D-21</u>	<u>ENSG00000225523</u>	<u>2:90060377-90060995</u>	<u>ENST00000436451</u>	<u>2:90060377-90060489 2:90060700-90060995</u>
<u>321</u>	<u>IGKV6D-41</u>	<u>ENSG00000211626</u>	<u>2:90108504-90109080</u>	<u>ENST00000390271</u>	<u>2:90108504-90108578 2:90108785-90109080</u>
<u>322</u>	<u>IGLJ1</u>	<u>ENSG00000211674</u>	<u>22:23235872-23235998</u>	<u>ENST00000390320</u>	<u>22:23235872-23235998</u>
<u>323</u>	<u>IGLJ2</u>	<u>ENSG00000211676</u>	<u>22:23241661-23241835</u>	<u>ENST00000390322</u>	<u>22:23241661-23241835</u>
<u>324</u>	<u>IGLJ3</u>	<u>ENSG00000211678</u>	<u>22:23247030-23247205</u>	<u>ENST00000390324</u>	<u>22:23247030-23247205</u>
<u>325</u>	<u>IGLJ5</u>	<u>ENSG00000211681</u>	<u>22:23256408-23256479</u>	<u>ENST00000390327</u>	<u>22:23256408-23256479</u>
<u>326</u>	<u>IGLJ6</u>	<u>ENSG00000211682</u>	<u>22:23260304-23260373</u>	<u>ENST00000390328</u>	<u>22:23260304-23260373</u>
<u>327</u>	<u>IGLJ7</u>	<u>ENSG00000211684</u>	<u>22:23263562-23263607</u>	<u>ENST00000390330</u>	<u>22:23263562-23263607</u>
<u>328</u>	<u>IGLV10-54</u>	<u>ENSG00000211642</u>	<u>22:22569184-22569660</u>	<u>ENST00000390287</u>	<u>22:22569184-22569242 22:22569355-22569660</u>
<u>329</u>	<u>IGLV11-55</u>	<u>ENSG00000211641</u>	<u>22:22556057-22556600</u>	<u>ENST00000390286</u>	<u>22:22556057-22556114 22:22556233-22556600</u>
<u>330</u>	<u>IGLV1-36</u>	<u>ENSG00000211655</u>	<u>22:22786296-22786802</u>	<u>ENST00000390301</u>	<u>22:22786296-22786381 22:22786497-22786802</u>
<u>331</u>	<u>IGLV1-40</u>	<u>ENSG00000211653</u>	<u>22:22764098-22764614</u>	<u>ENST00000390299</u>	<u>22:22764098-22764194 22:22764305-22764614</u>
<u>332</u>	<u>IGLV1-44</u>	<u>ENSG00000211651</u>	<u>22:22735135-22735715</u>	<u>ENST00000390297</u>	<u>22:22735135-22735294 22:22735410-22735715</u>
<u>333</u>	<u>IGLV1-47</u>	<u>ENSG00000211648</u>	<u>22:22712087-22712608</u>	<u>ENST00000390294</u>	<u>22:22712087-22712188 22:22712304-22712608</u>
<u>334</u>	<u>IGLV1-50</u>	<u>ENSG00000211645</u>	<u>22:22681658-22682172</u>	<u>ENST00000390291</u>	<u>22:22681658-22681754 22:22681865-22682172</u>

【表 47 - 7】

335	IGLV1-51	ENSG000002.1.1644	22:22676828-22677336	ENST00000390290	22:22676828-22676909 22:22677019-22677336
336	IGLV2-11	ENSG000002.1.1668	22:23134980-23135496	ENST00000390314	22:23134980-23135067 22:23135185-23135496
337	IGLV2-14	ENSG000002.1.1666	22:23101189-23101707	ENST00000390312	22:23101189-23101275 22:23101393-23101707
338	IGLV2-18	ENSG000002.1.1664	22:23077095-23077584	ENST00000390310	22:23077095-23077153 22:23077270-23077584
339	IGLV2-23	ENSG000002.1.1660	22:23040274-23040892	ENST00000390306	22:23040274-23040481 22:23040599-23040892
340	IGLV2-33	ENSG000002.1.1656	22:22930626-22931145	ENST00000390302	22:22930626-22930729 22:22930852-22931145
341	IGLV2-8	ENSG000002.1.1671	22:23165153-23165787	ENST00000390317	22:23165153-23165360 22:23165476-23165787
342	IGLV3-1	ENSG000002.1.1673	22:23222886-23223576	ENST00000390319	22:23222886-23222983 22:23223277-23223576
343	IGLV3-10	ENSG000002.1.1669	22:23154244-23154782	ENST00000390315	22:23154244-23154324 22:23154478-23154782
344	IGLV3-12	ENSG000002.1.1667	22:23114317-23115079	ENST00000390313	22:23114317-23114371 22:23114775-23115079
345	IGLV3-16	ENSG000002.1.1665	22:23089870-23090398	ENST00000390311	22:23089870-23089953 22:23090108-23090398
346	IGLV3-19	ENSG000002.1.1663	22:23063108-23063630	ENST00000390309	22:23063108-23063193 22:23063340-23063630
347	IGLV3-21	ENSG000002.1.1662	22:23054174-23055688	ENST00000390308	22:23054174-23054290 22:23054770-23054949 22:23055384-23055688
348	IGLV3-22	ENSG000002.1.1661	22:23046750-23047307	ENST00000390307	22:23046750-23046859 22:23047009-23047307
349	IGLV3-25	ENSG000002.1.1659	22:23029190-23029735	ENST00000390305	22:23029190-23029278 22:23029445-23029735
350	IGLV3-27	ENSG000002.1.1658	22:23010758-23011276	ENST00000390304	22:23010758-23010841 22:23010984-23011276

【表 47 - 8】

<u>351</u>	<u>IGLV3-32</u>	<u>ENSG000002.11657</u>	<u>22:22936998-22937501</u>	<u>ENST00000390303</u>	<u>22:22936998-22937079</u>	<u>22:22937226-22937501</u>
<u>352</u>	<u>IGLV3-9</u>	<u>ENSG000002.11670</u>	<u>22:23161507-23162253</u>	<u>ENST00000390316</u>	<u>22:23161507-23161667</u>	<u>22:23161954-23162253</u>
<u>353</u>	<u>IGLV4-3</u>	<u>ENSG000002.11672</u>	<u>22:23213686-23214214</u>	<u>ENST00000390318</u>	<u>22:23213686-23213763</u>	<u>22:23213890-23214214</u>
<u>354</u>	<u>IGLV4-60</u>	<u>ENSG000002.11639</u>	<u>22:22516592-22517074</u>	<u>ENST00000390284</u>	<u>22:22516592-22516643</u>	<u>22:22516765-22517074</u>
<u>355</u>	<u>IGLV4-69</u>	<u>ENSG000002.11637</u>	<u>22:22385332-22385870</u>	<u>ENST00000390282</u>	<u>22:22385332-22385440</u>	<u>22:22385561-22385870</u>
<u>356</u>	<u>IGLV5-37</u>	<u>ENSG000002.11654</u>	<u>22:22781876-22782371</u>	<u>ENST00000390300</u>	<u>22:22781876-22781926</u>	<u>22:22782049-22782371</u>
<u>357</u>	<u>IGLV5-45</u>	<u>ENSG000002.11650</u>	<u>22:22730355-22730874</u>	<u>ENST00000390296</u>	<u>22:22730355-22730428</u>	<u>22:22730552-22730874</u>
<u>358</u>	<u>IGLV5-48</u>	<u>ENSG000002.11647</u>	<u>22:22707289-22707781</u>	<u>ENST00000390293</u>	<u>22:22707289-22707334</u>	<u>22:22707459-22707781</u>
<u>359</u>	<u>IGLV5-52</u>	<u>ENSG000002.11643</u>	<u>22:22673082-22673581</u>	<u>ENST00000390289</u>	<u>22:22673082-22673132</u>	<u>22:22673254-22673581</u>
<u>360</u>	<u>IGLV6-57</u>	<u>ENSG000002.11640</u>	<u>22:22550113-22550686</u>	<u>ENST00000390285</u>	<u>22:22550113-22550244</u>	<u>22:22550370-22550686</u>
<u>361</u>	<u>IGLV7-43</u>	<u>ENSG000002.11652</u>	<u>22:22749356-22749827</u>	<u>ENST00000390298</u>	<u>22:22749356-22749435</u>	<u>22:22749523-22749827</u>
<u>362</u>	<u>IGLV7-46</u>	<u>ENSG000002.11649</u>	<u>22:22723982-22724454</u>	<u>ENST00000390295</u>	<u>22:22723982-22724061</u>	<u>22:22724151-22724454</u>
<u>363</u>	<u>IGLV8-61</u>	<u>ENSG000002.11638</u>	<u>22:22453110-22453622</u>	<u>ENST00000390283</u>	<u>22:22453110-22453216</u>	<u>22:22453316-22453622</u>
<u>364</u>	<u>IGLV9-49</u>	<u>ENSG000002.223350</u>	<u>22:22697539-22698084</u>	<u>ENST00000427632</u>	<u>22:22697539-22697621</u>	<u>22:22697759-22698084</u>

10

20

30

40

【 1 1 6 0 】

( 参 考 文 献 )

50

1. Nat Biotechnol. 2005 Sep;23(9):1117-25; Human antibodies from transgenic animals; Lonberg N.
2. J Clin Invest. 1992 Mar;89(3):729-38; Immunoglobulin light chain variable region gene sequences for human antibodies to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide are dominated by a limited number of V kappa and V lambda segments and VJ combinations; Adderson EE, Shackelford PG, Insel RA, Quinn A, Wilson PM, Carroll WL.
3. J Immunol. 1993 Oct 15;151(8):4352-61; Clonal characterization of the human IgG antibody repertoire to Haemophilus influenzae type b polysaccharide. V. In vivo expression of individual antibody clones is dependent on Ig CH haplotypes and the categories of antigen; Chung GH, Scott MG, Kim KH, Kearney J, Siber GR, Ambrosino DM, Nahm MH. 10
4. J Immunol. 1998 Dec 1;161(11):6068-73; Decreased frequency of rearrangement due to the synergistic effect of nucleotide changes in the heptamer and nonamer of the recombination signal sequence of the V kappa gene A2b, which is associated with increased susceptibility of Navajos to Haemophilus influenzae type b disease; Nadel B, Tang A, Lugo G, Love V, Escuro G, Feeney AJ.
5. J Clin Invest. 1996 May 15;97(10):2277-82; A defective Vkappa A2 allele in Navajos which may play a role in increased susceptibility to haemophilus influenzae type b disease; Feeney AJ, Atkinson MJ, Cowan MJ, Escuro G, Lugo G. 20
6. Infect Immun. 1994 Sep;62(9):3873-80; Variable region sequences of a protective human monoclonal antibody specific for the Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide; Lucas AH, Larrick JW, Reason DC.
7. J Clin Invest. 1993 Jun;91(6):2734-43; Restricted immunoglobulin VH usage and VDJ combinations in the human response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide. Nucleotide sequences of monospecific anti-Haemophilus antibodies and polyspecific antibodies cross-reacting with self antigens; Adderson EE, Shackelford PG, Quinn A, Wilson PM, Cunningham MW, Insel RA, Carroll WL. 30
8. J Clin Invest. 1993 Mar;91(3):788-96; Variable region expression in the antibody responses of infants vaccinated with Haemophilus influenzae type b polysaccharide-protein conjugates. Description of a new lambda light chain-associated idiootype and the relation between idiootype expression, avidity, and vaccine formulation. The Collaborative Vaccine Study Group; Granoff DM, Shackelford PG, Holmes SJ, Lucas AH.
9. Infect Immun. 1994 May;62(5):1776-86; Variable region sequences and idiotypic expression of a protective human immunoglobulin M antibody to capsular polysaccharides of Neisseria meningitidis group B and Escherichia coli K1; Azmi FH, Lucas AH, Raff HV, Granoff DM. 40

10. J Clin Invest. 1992 Dec;90(6):2197-208; Sequence analyses of three immunoglobulin G anti-virus antibodies reveal their utilization of autoantibody-related immunoglobulin Vh genes, but not V lambda genes; Huang DF, Olee T, Masuho Y, Matsumoto Y, Carson DA, Chen PP.
11. Science. 2011 Aug 12;333(6044):834-5, Biochemistry. Catching a moving target, Wang TT, Palese P
12. Science. 2009 Apr 10;324(5924):246-51. Epub 2009 Feb 26; Antibody recognition of a highly conserved influenza virus epitope; Ekiert DC, Bhabha G, Elsliger MA, Friesen RH, Jongeneelen M, Throsby M, Goudsmit J, Wilson IA. 10
13. PLoS One. 2008;3(12):e3942. Epub 2008 Dec 16; Heterosubtypic neutralizing monoclonal antibodies cross-protective against H5N1 and H1N1 recovered from human IgM+ memory B cells; Throsby M, van den Brink E, Jongeneelen M, Poon LL, Alard P, Cornelissen L, Bakker A, Cox F, van Deventer E, Guan Y, Cinatl J, ter Meulen J, Lasters I, Carsetti R, Peiris M, de Kruif J, Goudsmit J.
14. Nat Struct Mol Biol. 2009 Mar;16(3):265-73. Epub 2009 Feb 22, Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses, Sui J, Hwang WC, Perez S, Wei G, Aird D, Chen LM, Santelli E, Stec B, Cadwell G, Ali M, Wan H, Murakami A, Yammanuru A, Han T, Cox NJ, Bankston LA, Donis RO, Liddington RC, Marasco WA. 20
15. Science. 2011 Aug 12;333(6044):843-50. Epub 2011 Jul 7, A highly conserved neutralizing epitope on group 2 influenza A viruses, Ekiert DC, Friesen RH, Bhabha G, Kwaks T, Jongeneelen M, Yu W, Ophorst C, Cox F, Korse HJ, Brandenburg B, Vogels R, Brakenhoff JP, Kompier R, Koldijk MH, Cornelissen LA, Poon LL, Peiris M, Koudstaal W, Wilson IA, Goudsmit J.

【 図 1 】

マウスゲノムに多型V領域を付加するための  
リコンビネアリングされたBACベクター

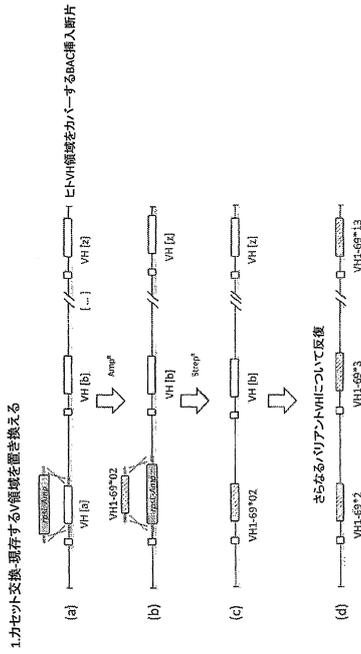


Figure 1

【 図 2 】

マウスゲノムに異種V領域を付加するための  
リコンビネアリングされたBACベクター

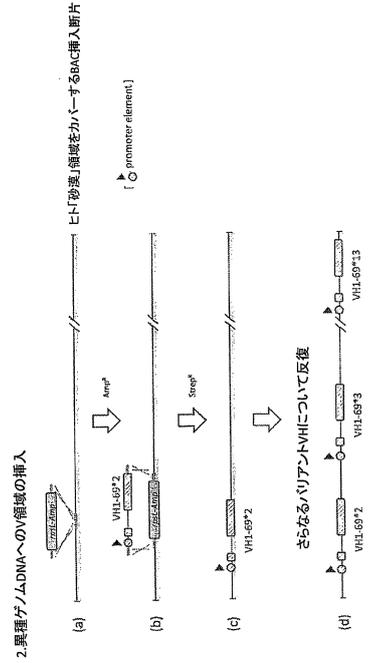


Figure 2

【 図 3 】

マウスゲノムに異種V領域を付加するための  
リコンビネアリングされたBACベクター

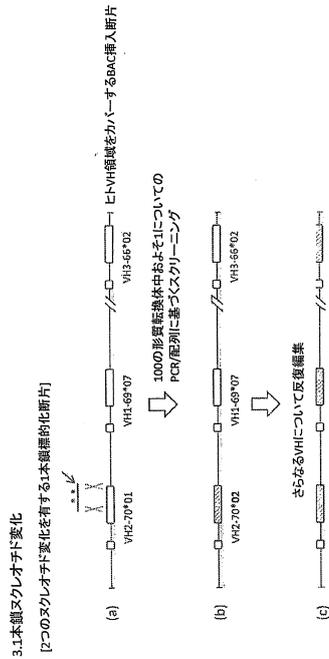


Figure 3

【 図 4 】

変更BACのSRMICEを用いるゲノムへの  
多型V領域の付加

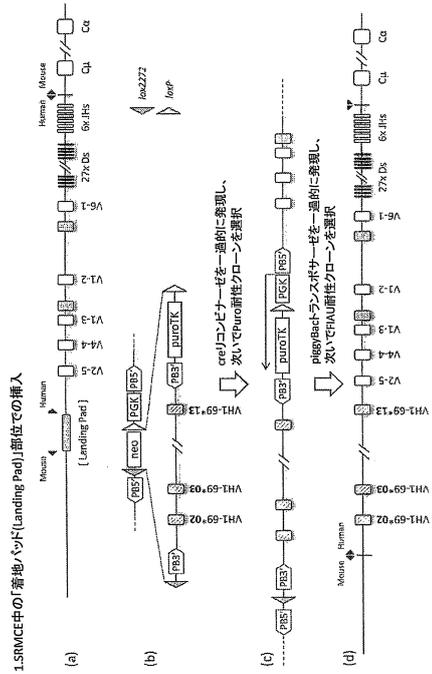


Figure 4

【 図 5 A 】

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Q	V	G	L	V	O	S	G	A	S	V	V	K	T	C	S	S	V	K	S	C	R	A	S		
CGG	GTG	UAG	CTG	CTG	CGG	TCC	GGG	ACT	...	GGG	GTG	AGG	AGG	GGG	TCC	GGG									
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Figure 5 (part 1 of 4)

可変V1コード領域だけを示す13のIGHV1-69対立遺伝子のアラインメント。VH1-69対立遺伝子\*01とは異なるヌクレオチドを適當な位置に示し、同一のヌクレオチドはダッシュで印を付す。ヌクレオチド変化がアミノ酸の差をもたらす場合、対応するトリプレットの上にコードされるアミノ酸を示す。箱で囲んだ領域は、示すとおり、CDR1、CDR2およびCDR3に相当する。

【 図 5 B 】

27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G
GGG																										
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	

Figure 5 (part 2 of 4)

可変V1コード領域だけを示す13のIGHV1-69対立遺伝子のアラインメント。VH1-69対立遺伝子\*01とは異なるヌクレオチドを適當な位置に示し、同一のヌクレオチドはダッシュで印を付す。ヌクレオチド変化がアミノ酸の差をもたらす場合、対応するトリプレットの上にコードされるアミノ酸を示す。箱で囲んだ領域は、示すとおり、CDR1、CDR2およびCDR3に相当する。

【 図 5 C 】

34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S
AGG	GGG	TTC	ACT																							
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Figure 5 (part 3 of 4)

可変V1コード領域だけを示す13のIGHV1-69対立遺伝子のアラインメント。VH1-69対立遺伝子\*01とは異なるヌクレオチドを適當な位置に示し、同一のヌクレオチドはダッシュで印を付す。ヌクレオチド変化がアミノ酸の差をもたらす場合、対応するトリプレットの上にコードされるアミノ酸を示す。箱で囲んだ領域は、示すとおり、CDR1、CDR2およびCDR3に相当する。

【 図 5 D 】

51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	
D	K	S	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	
GGG																														
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Figure 5 (part 4 of 4)

可変V1コード領域だけを示す13のIGHV1-69対立遺伝子のアラインメント。VH1-69対立遺伝子\*01とは異なるヌクレオチドを適當な位置に示し、同一のヌクレオチドはダッシュで印を付す。ヌクレオチド変化がアミノ酸の差をもたらす場合、対応するトリプレットの上にコードされるアミノ酸を示す。箱で囲んだ領域は、示すとおり、CDR1、CDR2およびCDR3に相当する。





## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 1203257.9  
(32)優先日 平成24年2月24日(2012.2.24)  
(33)優先権主張国 英国(GB)  
(31)優先権主張番号 1204592.8  
(32)優先日 平成24年3月15日(2012.3.15)  
(33)優先権主張国 英国(GB)  
(31)優先権主張番号 1205702.2  
(32)優先日 平成24年3月29日(2012.3.29)  
(33)優先権主張国 英国(GB)  
(31)優先権主張番号 1208749.0  
(32)優先日 平成24年5月18日(2012.5.18)  
(33)優先権主張国 英国(GB)  
(31)優先権主張番号 1211692.7  
(32)優先日 平成24年7月2日(2012.7.2)  
(33)優先権主張国 英国(GB)

- (72)発明者 アラン・ブラッドリー  
イギリス・C B 2 2・3 A T・ケンブリッジ・ケンブリッジシャー・バブラハム・リサーチ・キャンパス・メディトリナ・( B 2 6 0 )・カイマブ・リミテッド内  
(72)発明者 グレン・フリードリッヒ  
イギリス・C B 2 2・3 A T・ケンブリッジ・ケンブリッジシャー・バブラハム・リサーチ・キャンパス・メディトリナ・( B 2 6 0 )・カイマブ・リミテッド内  
(72)発明者 イー・チャン・リー  
イギリス・C B 2 2・3 A T・ケンブリッジ・ケンブリッジシャー・バブラハム・リサーチ・キャンパス・メディトリナ・( B 2 6 0 )・カイマブ・リミテッド内  
(72)発明者 マーク・ストリヴェンス  
イギリス・C B 2 2・3 A T・ケンブリッジ・ケンブリッジシャー・バブラハム・リサーチ・キャンパス・メディトリナ・( B 2 6 0 )・カイマブ・リミテッド内  
(72)発明者 ニコラス・イングランド  
イギリス・C B 2 2・3 A T・ケンブリッジ・ケンブリッジシャー・バブラハム・リサーチ・キャンパス・メディトリナ・( B 2 6 0 )・カイマブ・リミテッド内

審査官 戸来 幸男

- (56)参考文献 国際公開第2011/004192(WO, A1)  
特表2001-505059(JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0  
C 0 7 K 1 6 / 0 0 - 1 6 / 4 6  
A 0 1 K 6 7 / 0 2 7  
C 1 2 N 5 / 1 0  
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S /  
W P I D S ( S T N )  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
P u b M e d