

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7065766号
(P7065766)

(45)発行日 令和4年5月12日(2022.5.12)

(24)登録日 令和4年4月28日(2022.4.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 0 7 K	16/18	Z N A
C 0 7 K	19/00	(2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/40	(2006.01)	C 0 7 K	16/40	
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/46	

請求項の数 11 (全104頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2018-516668(P2018-516668)
(86)(22)出願日	平成28年9月30日(2016.9.30)
(65)公表番号	特表2018-535932(P2018-535932 A)
(43)公表日	平成30年12月6日(2018.12.6)
(86)国際出願番号	PCT/US2016/055041
(87)国際公開番号	WO2017/059380
(87)国際公開日	平成29年4月6日(2017.4.6)
審査請求日	令和1年9月27日(2019.9.27)
(31)優先権主張番号	62/235,518
(32)優先日	平成27年9月30日(2015.9.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者	517252624 アイジーエム バイオサイエンシズ イン コーポレイテッド アメリカ合衆国 9 4 0 4 3 カリフォル ニア州 マウンテン ビュー イースト ミ ドルフィールド ロード 3 2 5
(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74)代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(74)代理人	100142929

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 改変J鎖を有する結合分子

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

五量体を形成する5つのIgMもしくはIgG/IgM抗体単量体または二量体を形成する2つのIgAもしくはIgG/IgA抗体単量体と、抗体の吸収、分布、代謝および/または排泄(ADME)特性を調節するADME調節部分が、ペプチドリンカーを介した間接融合によって、J鎖C末端若しくはN末端に、またはJ鎖C末端若しくはN末端から約10残基以内に導入されるように改変されているJ鎖を含み、

各抗体単量体が、2つの抗原結合部位を含み、および前記ADME調節部分が、アルブミンタンパク質を含む、抗体。

【請求項2】

J鎖が、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列を含む、請求項1に記載の抗体。

【請求項3】

前記ADME調節部分が、ペプチドリンカーを介した間接融合によって、ADME調節部分 - リンカー - J鎖の配向で、J鎖のN末端に導入されている、請求項1または2に記載の抗体。

【請求項4】

前記ADME調節部分が、ペプチドリンカーを介した間接融合によって、J鎖 - リンカー - ADME調節部分の配向で、J鎖のC末端に導入されている、請求項1または2に記載の抗体。

【請求項5】

J鎖が、第二の結合部分を含むようにさらに改変されている、請求項1~4のいずれか一項

に記載の抗体。

【請求項 6】

SEQ ID NO: 82の重鎖アミノ酸配列およびSEQ ID NO: 84の軽鎖アミノ酸配列を含むIgM抗体、ならびにSEQ ID NO: 102のアミノ酸配列から形成される成熟ペプチドを含むように改変されたJ鎖を含む、請求項5に記載の抗体。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6のいずれか一項に記載の抗体の有効量および薬学的に許容される担体を含む、がんの処置のための薬学的組成物であって、がんが、白血病またはリンパ腫である、薬学的組成物。

【請求項 8】

がんが、白血病である、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

がんが、リンパ腫である、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

リンパ腫が、ホジキンリンパ腫である、請求項9に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫である、請求項9に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、開示全体が参照により本明細書に組み入れられる、2015年9月30日に出願された米国特許仮出願第62/235,518号の出願日の優先権特典を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、改変J鎖を含むIgM、IgA、IgG/IgM、またはIgG/IgA抗体を含む結合分子に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

J鎖とは、IgM μ またはIgA 重鎖のC末端における18アミノ酸分泌テールピース (tp) 中の末端から二番目のシステイン残基を含むジスルフィド結合を介して五量体IgMおよび二量体IgAと会合している酸性15kDaポリペプチドである。それぞれCys12と100、Cys71と91およびCys108と133の間で3つのジスルフィド架橋が形成されている。たとえば、Frutiger et al. 1992, Biochemistry 31, 12643-12647を参照すること。ヒトIgMおよびIgAへのJ鎖の組み込みならびにポリマー免疫グロブリンのアセンブリおよびJ鎖との会合のための構造的要件が、それぞれ、Sorensen et al., 2000, Int. Immunol. 12(1): 19-27およびYoo et al., 1999, J. Biol. Chem. 274(47):33771-33777によって報告されている。大腸菌中での可溶性J鎖の組み換え生産がRedwan et al., 2006, Human Antibodies 15:95-102によって報告されている。

【0004】

ハイブリッドIgA/IgG抗体およびIgM/IgG抗体を作製する方法は当技術分野において公知である。たとえば、ハイブリッドIgA2/IgG1抗体の組み換え生産がChintalacharuvu et al., 2001, Clin Immunol 101(1):21-31に報告されている。IgG 重鎖の末端への tp または μ tpの付加が重合を促進し、補体活性化のようなエフェクタ機能を高めることが報告されている (Smith et al., J Immunol 1995, 154:2226-2236)。IgA/IgGハイブリッド抗体はIgAおよびIgGの両方の性質を有する。また、IgM抗体の組み換え生産の方法が当技術分野において公知である。たとえば、Tchoudakova A, et al., High level expression of functional human IgMs in human PER.C6 cells. mAbs. 2009;1(2):163-171。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

抗体の設計において達成された進歩にもかかわらず、改善された性質、たとえば改善された親和性、特異性および/または結合力ならびに複数の結合標的に結合する能力を有する改変された抗体の必要性が依然として存在する。

【 0 0 0 6 】

当技術分野が進歩するにつれ、抗体機能は、たとえばより高い親和性、より長い半減期および/またはより良好な組織分布を提供するためのタンパク質エンジニアリングの創造的手段ならびに毒性ペイロード送達を介する細胞破壊の焦点をより絞るための小および大分子技術の組み合わせ（たとえば抗体-薬物コンジュゲート）によって高められてきた。抗体機能を改善するための別の手法は、1つのIgG分子が2つの抗原に結合することを可能にする免疫グロブリンG (IgG) 構造の二価結合を利用する。実際、特定の用途においては、非対称抗体が2つの異なる標的抗原に同時に結合することによって有用な機能を発揮するのに十分なポテンシャルが存在する。この必要性に対処するために、多様な構築物を作製して、2つの異なる抗原に結合することができ、自然界では今まで見られなかった機能を可能にする単一分子を生み出している。この二重特異的手法の例が、それぞれTおよびB細胞上のCD3およびCD19受容体に結合する「プリナツモマブ」(MT103またはAMG103)である。がん性B細胞への細胞傷害性T細胞のこの繫留がB細胞白血病の効果的な処置を可能にする。

10

【 0 0 0 7 】

免疫チェックポイントの遮断ががん処置の進歩のための有望な分野として出現した。免疫チェックポイントとは、自己寛容を維持し、免疫応答の持続期間および大きさを調節する際に重要な役割を演じる、免疫系中にコードされている阻害シグナル伝達経路をいう。たとえば、Pardoll, Drew M. "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy." *Nature Reviews Cancer* 12.4 (2012): 252-264 ; Postow, Michael A. et al., "Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy," *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10;33(17):1974-82. doi:10.1200/JCO.2014.59.4358を参照すること。

20

【 0 0 0 8 】

前臨床モデルにおける肯定的な概念実証結果にもかかわらず、研究者らは、T細胞阻害シグナル伝達経路成分に対するモノクローナルIgG遮断抗体（たとえば、いずれもCTLA4に対するイピリムマブ (Bristol-Myers Squibb) およびトレメリムマブ (MedImmune/AstraZenica)) が臨床の場ではわずかな効能結果しか達成しなかったことを報告している。たとえば、Postow et al., pp.1-2。加えて、モノクローナルIgG抗体を用いる処置は、免疫関連の有害事象、たとえば皮膚、GI、肝臓、内分泌および他の炎症性事象を生じさせている。たとえば、同書p.4。したがって、免疫チェックポイント遮断におけるモノクローナルIgG抗体の使用は、所望の治療効果を引き出すために必要とされるモノクローナルIgG抗体の用量が免疫関連の有害事象をも生じさせるという点で、そのような分子の治療指数によって制限され得る。

30

【 0 0 0 9 】

したがって、より低い用量レベルを使用することができ、それにより、T細胞阻害シグナル伝達経路の効果的な遮断を達成しながらも免疫関連の有害事象の発生を予防するような増大した効力を提供する、増大した結合力を有する結合分子の必要性がある。

40

【 0 0 1 0 】

モノクローナル抗体の薬物動態および薬力学は複雑であり、モノクローナル抗体の構造ならびにそれが標的とする生理学的系の両方に依存する。そのうえ、一般に、異なる抗体クラスは対象内で異なる細胞および生理学的系によって処理される。たとえば、胆汁への分泌はIgA抗体の排泄の重要な経路であるが、この経路はIgG抗体の排泄には有意な寄与因子ではない。むしろ、IgG排泄の大部分は、液相または受容体媒介エンドサイトーシスのうち、細胞内異化を介して起こる。たとえば、Wang et al., *Nature* 84:5 (2008)。さらに、完全長IgG抗体は主に血流内に分布することが示されているが、より小さいIgG抗体フラグメントは血管外腔内に分布するものがより多いと思われる。たとえば、Tabrizi et al

50

., AAPS J. 2010 Mar; 12(1): 33-43。血液脳関門は概して、免疫グロブリン分子が循環によって中枢神経系に入るのを防ぐ。たとえば、Yu et al., Science Translational Medicine 16:261 (2014)。さらに、眼球のような血管外腔に直接注入される免疫グロブリンは一般に数時間程度しか腔内に留まらない。たとえば、Mordenti, J. et al., Toxicological Sciences 52, 101-106 (1999); Mordenti, J. et al., Toxicological Sciences 27(5), 536-544 (1999)を参照すること。したがって、モノクローナル抗体の吸収、分布、代謝および/または排泄(ADME)特性に影響する因子のコントロールおよび操作は、治療用抗体組成物を設計する際の重要な考慮事項である。

【0011】

したがって、所望の治療効果を達成するためにADME特性をコントロールし、調節することができる結合分子の必要性がある。

10

【発明の概要】

【0012】

本発明は、少なくとも部分的には、天然J鎖配列に1つまたは複数のADME調節部分を導入することによってIgMまたはIgA抗体のJ鎖を改変することができ、その改変J鎖を、レシピエント抗体またはADME調節部分の機能性を損なうことなく、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体に導入することができるという認識に基づく。これは、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体が対象中で改善された性質、たとえば増大した濃度および/または増大した半減期を達成することを可能にする。

【0013】

20

本発明はさらに、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体が、それらの多価性のおかげで、抗体と標的抗原との間の増大した結合力を提供することができ、それによって低レベルの発現および/または低い結合親和性でも抗原の結合を容易にするという認識に基づく。さらに、本結合分子のIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA部分の任意選択の多重特異性が、特定の数および/または特定のタイプの結合標的間の結合を可能にし、それによって抗原標的の特定の組み合わせの間の結合を容易にする。本結合分子の改変J鎖部分はADME調節部分を含み、それが、標的組織中で増大した濃度および/または増大した半減期を促進する。

【0014】

本発明の局面は、改変J鎖を有するIgM、IgA、IgG/IgM、もしくはIgG/IgA抗体またはその抗原結合フラグメントを含む結合分子であって、改変J鎖がADME調節部分を含む、結合分子を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分は、抗体、抗体の抗原結合フラグメント、抗体様分子、抗体様分子の抗原結合フラグメント、タンパク質、リガンド、および受容体からなる群より選択される。いくつかの態様において、ADME調節部分は、抗体の抗原結合フラグメントであり、かつF(ab')₂、F(ab)₂、Fab'、Fab、Fv、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。

30

【0015】

いくつかの態様において、ADME調節部分は、対象の循環からの結合分子のクリアランスを低下させる。いくつかの態様において、ADME調節部分は、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質のフラグメントを含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はアルブミン結合ペプチドを含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はアルブミン結合抗体フラグメントを含む。いくつかの態様において、アルブミン結合抗体フラグメントは、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。いくつかの態様において、ADME調節部分はFcRn結合ペプチドを含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はFcRn結合抗体フラグメントを含む。いくつかの態様において、FcRn結合抗体フラグメントは、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。いくつかの態様において、ADME調節部分はFcドメインを含む。

40

【0016】

いくつかの態様において、ADME調節部分は、対象の中枢神経系組織中の結合分子の濃度を高める。いくつかの態様において、ADME調節部分は受容体媒介トランスサイトシス

50

(RMT)経路のメンバーに結合する。いくつかの態様において、ADME調節部分は、RMT経路のメンバーであるリガンドを含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はトランスフェリンタンパク質を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はトランスフェリン受容体結合抗体フラグメントを含む。いくつかの態様において、トランスフェリン受容体結合抗体フラグメントは、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。いくつかの態様において、ADME調節部分はトランスフェリン結合抗体フラグメントを含む。いくつかの態様において、トランスフェリン結合抗体フラグメントは、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。いくつかの態様において、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は セクレターゼ1 (BACE) に結合する。いくつかの態様において、ADME調節部分はインスリン受容体結合抗体フラグメントを含む。いくつかの態様において、インスリン受容体結合抗体フラグメントは、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。いくつかの態様において、ADME調節部分はIGF-1受容体結合抗体フラグメントを含む。いくつかの態様において、IGF-1受容体結合抗体フラグメントは、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。いくつかの態様において、ADME調節部分はレプチンタンパク質を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はレプチン受容体結合抗体フラグメントを含む。いくつかの態様において、レプチン受容体結合抗体フラグメントは、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。

10

【0017】

いくつかの態様において、ADME調節部分は、対象の血管外腔中の結合分子の滞留を増大させる。いくつかの態様において、血管外腔は関節内腔である。いくつかの態様において、血管外腔は硝子体内腔である。いくつかの態様において、ADME調節部分はヒアルロン酸結合タンパク質 (HABP) を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はヒアルロン酸結合抗体フラグメントを含む。いくつかの態様において、ヒアルロン酸結合抗体フラグメントは、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。いくつかの態様において、ADME調節部分はTSG-6タンパク質を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はTSG-6結合抗体部分を含む。いくつかの態様において、TSG-6結合抗体部分は、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される。

20

【0018】

いくつかの態様において、改変J鎖は改変ヒトJ鎖配列またはその機能的フラグメントを含む。いくつかの態様において、改変ヒトJ鎖配列はSEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分は直接または間接融合によってSEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと導入される。いくつかの態様において、ADME調節部分は、ペプチドリンカーを介する間接融合によって導入される。いくつかの態様において、間接融合は、半減期延長部分のCおよび/もしくはN末端またはその周辺におけるペプチドリンカーを介する。いくつかの態様において、ADME調節部分は、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、C末端またはその周辺において導入される。いくつかの態様において、ADME調節部分は、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、C末端から約10残基以内において導入される。いくつかの態様において、ADME調節部分は、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、N末端またはその周辺において導入される。いくつかの態様において、ADME調節部分は、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、N末端から約10アミノ酸残基以内において導入される。いくつかの態様において、ADME調節部分は、天然ヒトJ鎖配列へと、SEQ ID NO: 1のシステイン残基92と101との間において導入される。いくつかの態様において、ADME調節部分は、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、グリコシル化部位またはその近くにおいて導入される。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは約10~20アミノ酸長である。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは約15~20アミノ酸長である。いくつかの態様において、ペプチドリンカーは15アミノ酸長である。いくつかの態様において、ADME調節部分は、化学的または化学酵素的誘導体化によってSEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと導入される。いくつかの態様において、ADME調節部分は、化学リンカーによってSEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと導入される。いくつかの態様にお

30

40

50

いて、化学リンカーは切断可能または切断不可能なリンカーである。いくつかの態様において、切断可能なリンカーは化学的不安定性のリンカーまたは酵素不安定性のリンカーである。いくつかの態様において、リンカーは、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルチオ)プロピオネート (SPDP)、スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (SMCC)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルチオ)ペンタノエート (SPP)、イミノチオラン (IT)、イミドエステルの二官能性誘導体、活性エステル、アルデヒド、ビス-アジド化合物、ビス-ジアゾニウム誘導体、ジイソシアネート、およびビス活性フッ素化合物からなる群より選択される。いくつかの態様において、改変J鎖は、酵素認識部位の挿入によって、およびペプチドまたは非ペプチドリンカーを介してADME調節部分を酵素認識部位に翻訳後結合することによって改変される。

10

【0019】

いくつかの態様において、改変J鎖はADME - リンカー - J配向にあり、ADME調節部分が改変J鎖のN末端にある。いくつかの態様において、改変J鎖はJ - リンカー - ADME配向にあり、ADME調節部分が改変J鎖のC末端にある。いくつかの態様において、改変J鎖は第二の結合部分をさらに含む。いくつかの態様において、ADME調節部分は改変J鎖のN末端に位置し、第二の結合部分は改変J鎖のC末端に位置する。いくつかの態様において、ADME調節部分は改変J鎖のC末端に位置し、第二の結合部分は改変J鎖のN末端に位置する。いくつかの態様において、結合分子は、SEQ ID NO: 82の重鎖アミノ酸配列、SEQ ID NO: 84の軽鎖アミノ酸配列、およびSEQ ID NO: 102のJ鎖アミノ酸配列を含むIgM抗体を含む。いくつかの態様において、第二の結合部分は第二のADME調節部分である。

20

【0020】

いくつかの態様において、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は二重特異性抗体である。いくつかの態様において、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は多重特異性抗体である。

【0021】

発明の局面は、結合分子の有効量および薬学的に許容される担体を含む、がんの処置のための薬学的組成物を含む。いくつかの態様において、本発明の局面は、がんを処置するための医薬の調製における結合分子の使用を含む。いくつかの態様において、がんは血液がん、上皮がん、または中枢神経系がんである。いくつかの態様において、血液がんは白血病、リンパ腫、骨髄腫、または骨髄異形成症候群である。いくつかの態様において、白血病は急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、または慢性リンパ性白血病である。いくつかの態様において、リンパ腫はホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である。いくつかの態様において、上皮がんは、黒色腫、非小細胞肺癌、鼻咽頭がん、結腸直腸がん、肝臓がん、膀胱がん、卵巣がん、胃がん、食道がん、膵臓がん、腎臓がん、甲状腺がん、または乳がんである。いくつかの態様において、乳がんはホルモン受容体陰性または三重陰性乳がんである。いくつかの態様において、中枢神経系がんは神経膠腫、星状細胞腫、髄膜腫、神経腫、および乏突起膠腫である。いくつかの態様において、医薬は有効量の第二の治療剤をさらに含む。

30

【0022】

本発明の局面は、結合分子の有効量および薬学的に許容される担体を含む、関節リウマチの処置のための薬学的組成物を含む。いくつかの態様において、本発明の局面は、関節リウマチを処置するための医薬の調製における結合分子の使用を含む。

40

【0023】

本発明の局面は、結合分子の有効量および薬学的に許容される担体を含む、加齢黄斑変性症の処置のための薬学的組成物を含む。いくつかの態様において、本発明の局面は、加齢黄斑変性症を処置するための医薬の調製における結合分子の使用を含む。

【0024】

本発明の局面は、結合分子の有効量および薬学的に許容される担体を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物を含む。いくつかの態様において、本発明の局面は、アルツハイマー病を処置するための医薬の調製における結合分子の使用を含む。

50

[本発明1001] 改変J鎖を有するIgM、IgA、IgG/IgM、もしくはIgG/IgA抗体またはその抗原結合フラグメントを含む結合分子であって、該改変J鎖がADME調節部分を含む、結合分子。[本発明1002] ADME調節部分が、抗体、抗体の抗原結合フラグメント、抗体様分子、抗体様分子の抗原結合フラグメント、タンパク質、リガンド、および受容体からなる群より選択される、本発明1001の結合分子。[本発明1003] ADME調節部分が、抗体の抗原結合フラグメントであり、かつF(ab')₂、F(ab)₂、Fab'、Fab、Fv、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1002の結合分子。

10

[本発明1004] ADME調節部分が、対象の循環からの結合分子のクリアランスを低下させる、本発明1001の結合分子。[本発明1005] ADME調節部分が、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質のフラグメントを含む、本発明1004の結合分子。[本発明1006] ADME調節部分がアルブミン結合ペプチドを含む、本発明1004の結合分子。[本発明1007] ADME調節部分がアルブミン結合抗体フラグメントを含む、本発明1004の結合分子。

20

[本発明1008] アルブミン結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1007の結合分子。[本発明1009] ADME調節部分がFcRn結合ペプチドを含む、本発明1004の結合分子。[本発明1010] ADME調節部分がFcRn結合抗体フラグメントを含む、本発明1004の結合分子。[本発明1011] FcRn結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1010の結合分子。

30

[本発明1012] ADME調節部分がFcドメインを含む、本発明1004の結合分子。[本発明1013] ADME調節部分が、対象の中枢神経系組織中の結合分子の濃度を高める、本発明1001の結合分子。[本発明1014] ADME調節部分が受容体媒介トランスサイトーシス(RMT)経路のメンバーに結合する、本発明1013の結合分子。[本発明1015] ADME調節部分が、受容体媒介トランスサイトーシス(RMT)経路のメンバーであるリガンドを含む、本発明1013の結合分子。

40

[本発明1016] ADME調節部分がトランスフェリンタンパク質を含む、本発明1013または1015の結合分子。[本発明1017] ADME調節部分がトランスフェリン受容体結合抗体フラグメントを含む、本発明1013または1014の結合分子。[本発明1018] トランスフェリン受容体結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、および

50

dAbからなる群より選択される、本発明1017の結合分子。

[本発明1019]

ADME調節部分がトランスフェリン結合抗体フラグメントを含む、本発明1013または1014の結合分子。

[本発明1020]

トランスフェリン結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1019の結合分子。

[本発明1021]

前記IgM、IgA、IgG/IgM、またはIgG/IgA抗体が セクレターゼ1 (BACE) に結合する、本発明1013または1019の結合分子。

10

[本発明1022]

ADME調節部分がインスリン受容体結合抗体フラグメントを含む、本発明1013または1014の結合分子。

[本発明1023]

インスリン受容体結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1022の結合分子。

[本発明1024]

ADME調節部分がIGF-1受容体結合抗体フラグメントを含む、本発明1013または1014の結合分子。

[本発明1025]

IGF-1受容体結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1024の結合分子。

20

[本発明1026]

ADME調節部分がレプチンタンパク質を含む、本発明1013または1015の結合分子。

[本発明1027]

ADME調節部分がレプチン受容体結合抗体フラグメントを含む、本発明1013または1014の結合分子。

[本発明1028]

レプチン受容体結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1027の結合分子。

30

[本発明1029]

ADME調節部分が、対象の血管外腔中の結合分子の滞留を増大させる、本発明1001の結合分子。

[本発明1030]

血管外腔が関節内腔である、本発明1029の結合分子。

[本発明1031]

血管外腔が硝子体内腔である、本発明1029の結合分子。

[本発明1032]

ADME調節部分がヒアルロン酸結合タンパク質 (HABP) を含む、本発明1029の結合分子。

40

[本発明1033]

ADME調節部分がヒアルロン酸結合抗体フラグメントを含む、本発明1029の結合分子。

[本発明1034]

ヒアルロン酸結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1033の結合分子。

[本発明1035]

ADME調節部分がTSG-6タンパク質を含む、本発明1029の結合分子。

[本発明1036]

ADME調節部分がTSG-6結合抗体フラグメントを含む、本発明1029の結合分子。

[本発明1037]

50

TSG-6結合抗体フラグメントが、Fab、scFv、VHH、scFab、およびdAbからなる群より選択される、本発明1036の結合分子。

[本発明1038]

改変J鎖が改変ヒトJ鎖配列またはその機能的フラグメントを含む、前記本発明のいずれかの結合分子。

[本発明1039]

改変ヒトJ鎖配列がSEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列を含む、本発明1038の結合分子。

[本発明1040]

ADME調節部分が直接または間接融合によってSEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと導入されている、本発明1039の結合分子。

10

[本発明1041]

ADME調節部分が、ペプチドリンカーを介した間接融合によって導入されている、本発明1040の結合分子。

[本発明1042]

前記間接融合が、半減期延長部分のCおよび/もしくはN末端またはその周辺におけるペプチドリンカーを介したものである、本発明1041の結合分子。

[本発明1043]

ADME調節部分が、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、C末端またはその周辺において導入されている、本発明1042の結合分子。

[本発明1044]

20

ADME調節部分が、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、C末端から約10残基以内において導入されている、本発明1043の結合分子。

[本発明1045]

ADME調節部分が、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、N末端またはその周辺において導入されている、本発明1042の結合分子。

[本発明1046]

ADME調節部分が、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、N末端から約10アミノ酸残基以内において導入されている、本発明1045の結合分子。

[本発明1047]

ADME調節部分が、天然ヒトJ鎖配列へと、SEQ ID NO: 1のシステイン残基92と101との間において導入されている、本発明1041の結合分子。

30

[本発明1048]

ADME調節部分が、SEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと、グリコシル化部位またはその近くにおいて導入されている、本発明1041の結合分子。

[本発明1049]

ペプチドリンカーが約10~20アミノ酸長である、本発明1041の結合分子。

[本発明1050]

ペプチドリンカーが約15~20アミノ酸長である、本発明1049の結合分子。

[本発明1051]

ペプチドリンカーが15アミノ酸長である、本発明1050の結合分子。

40

[本発明1052]

ADME調節部分が、化学的または化学酵素的誘導体化によってSEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと導入されている、本発明1039の結合分子。

[本発明1053]

ADME調節部分が、化学リンカーによってSEQ ID NO: 1の天然ヒトJ鎖配列へと導入されている、本発明1052の結合分子。

[本発明1054]

化学リンカーが切断可能または切断不可能なリンカーである、本発明1053の結合分子。

[本発明1055]

切断可能なリンカーが化学的不安定性のリンカーまたは酵素不安定性のリンカーである

50

本発明1054の結合分子。

[本発明1056]

リンカーが、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート (SPDP)、スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (SMCC)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルチオ)ペンタノエート (SPP)、イミノチオラン (IT)、イミドエステルの二官能性誘導体、活性エステル、アルデヒド、ビス-アジド化合物、ビス-ジアゾニウム誘導体、ジイソシアネート、およびビス活性フッ素化合物からなる群より選択される、本発明1054の結合分子。

[本発明1057]

変更J鎖が、酵素認識部位の挿入によって、およびペプチドまたは非ペプチドリンカーを介してADME調節部分を該酵素認識部位に翻訳後結合することによって変更されている、本発明1052の結合分子。

10

[本発明1058]

変更J鎖がADME - リンカー - J配向にあり、ADME調節部分が該変更J鎖のN末端にある、前記本発明のいずれかの結合分子。

[本発明1059]

変更J鎖がJ - リンカー - ADME配向にあり、ADME調節部分が該変更J鎖のC末端にある、前記本発明のいずれかの結合分子。

[本発明1060]

変更J鎖が第二の結合部分をさらに含む、前記本発明のいずれかの結合分子。

20

[本発明1061]

ADME調節部分が変更J鎖のN末端に位置し、かつ第二の結合部分が該変更J鎖のC末端に位置している、本発明1060の結合分子。

[本発明1062]

ADME調節部分が変更J鎖のC末端に位置し、かつ第二の結合部分が該変更J鎖のN末端に位置している、本発明1060の結合分子。

[本発明1063]

SEQ ID NO: 82の重鎖アミノ酸配列、SEQ ID NO: 84の軽鎖アミノ酸配列、およびSEQ ID NO: 102のJ鎖アミノ酸配列を含むIgM抗体を含む、本発明1062の結合分子。

[本発明1064]

第二の結合部分が第二のADME調節部分である、本発明1060～1062のいずれかの結合分子。

30

[本発明1065]

前記IgM、IgA、IgG/IgM、またはIgG/IgA抗体が二重特異性抗体である、前記本発明のいずれかの結合分子。

[本発明1066]

前記IgM、IgA、IgG/IgM、またはIgG/IgA抗体が多重特異性抗体である、前記本発明のいずれかの結合分子。

[本発明1067]

本発明1001～1066のいずれかの結合分子の有効量および薬学的に許容される担体を含む、がんの処置のための薬学的組成物。

40

[本発明1068]

がんを処置するための医薬の調製における、本発明1001～1066のいずれかの結合分子の使用。

[本発明1069]

がんが血液がん、上皮がん、または中枢神経系がんである、本発明1068の使用。

[本発明1070]

血液がんが白血病、リンパ腫、骨髄腫、または骨髄異形成症候群である、本発明1069の使用。

[本発明1071]

50

白血病が急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、または慢性リンパ性白血病である、本発明1070の使用。

[本発明1072]

リンパ腫がホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、本発明1070の使用。

[本発明1073]

上皮がんが、黒色腫、非小細胞肺癌、鼻咽頭がん、結腸直腸がん、肝臓がん、膀胱がん、卵巣がん、胃がん、食道がん、膵臓がん、腎臓がん、甲状腺がん、または乳がんである、本発明1069の使用。

[本発明1074]

乳がんがホルモン受容体陰性または三重陰性乳がんである、本発明1073の使用。

10

[本発明1075]

中枢神経系がんが神経膠腫、星状細胞腫、髄膜腫、神経腫、および乏突起膠腫である、本発明1069の使用。

[本発明1076]

前記医薬が、有効量の第二の治療剤をさらに含む、本発明1068の使用。

[本発明1077]

本発明1029～1066のいずれかの結合分子の有効量および薬学的に許容される担体を含む、関節リウマチの処置のための薬学的組成物。

[本発明1078]

関節リウマチを処置するための医薬の調製における、本発明1029～1066のいずれかの結合分子の使用。

20

[本発明1079]

本発明1029～1066のいずれかの結合分子の有効量および薬学的に許容される担体を含む、加齢黄斑変性症の処置のための薬学的組成物。

[本発明1080]

加齢黄斑変性症を処置するための医薬の調製における、本発明1029～1066のいずれかの結合分子の使用。

[本発明1081]

本発明1013～1028および1038～1066のいずれかの結合分子の有効量および薬学的に許容される担体を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物。

30

[本発明1082]

アルツハイマー病を処置するための医薬の調製における、本発明1013～1028および1038～1066のいずれかの結合分子の使用。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】天然IgM中では鎖AとBが同一である、J鎖を含むIgM五量体の構造を示す。

【図2】IgA、J鎖を有する二量体IgAおよび分泌型IgA (sIgA) を有する二量体J鎖統合IgAの概念的な構造を示す。

【図3】成熟ヒトJ鎖のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 1) を示す。

【図4A】CD3に結合する部分を有する改変J鎖を含むJ鎖構築物の2つの異なる配向を示す。上の図は、結合部分 (たとえば抗CD3 scFv抗体フラグメント) が改変J鎖のC末端に位置する、J-リンカー-V配向にある改変J鎖の例である。下の図は、結合部分 (たとえば抗CD3 scFv抗体フラグメント) が改変J鎖のN末端に位置する、V-リンカー-J配向にある改変J鎖の例である。

40

【図4B】HSA含有部分を有する改変J鎖を含むJ鎖構築物の2つの異なる配向を示す。上の図は、ADME調節部分 (たとえばヒト血清アルブミン (HSA) ポリペプチド) が改変J鎖のC末端に位置する、J-リンカー-ADME配向にある改変J鎖の例である。下の図は、ADME調節部分 (たとえばヒト血清アルブミン (HSA) ポリペプチド) が改変J鎖のN末端に位置する、ADME-リンカー-J配向にある改変J鎖の例である。

【図5】一方の側でJ鎖に融合したADME調節部分およびJ鎖の反対側にあるCD3結合部分

50

を含む、標的抗原に対する結合特異性を有する非対称IgM五量体の略図である。

【図6】いずれかの配向でJ鎖上に様々な抗CD3結合部分を有する、または有しない抗CD20 IgM抗体のSDS-PAGE分析を示す。J鎖含有IgM五量体は、J鎖を有しない六量体IgMから容易に区別される。

【図7】IgG、IgMまたは様々なJ鎖を有するIgMの存在下での補体依存性細胞傷害性アッセイにおける細胞生存率を、様々な抗体構築物についての抗体濃度の関数として示すグラフである。構築物ごとのEC50値を示す表が提供されている。

【図8】J鎖上にCD3結合部分を有する抗CD20 IgMのT細胞活性化能力を、J鎖上にCD3結合部分を有しない抗CD20 IgM抗体および抗CD20 IgG抗体のそれと比較するT細胞活性化アッセイの結果を示すグラフである。

【図9】パネルAは、CDIM結合IgM55.5に関する、半減期延長部の非存在下でのマウスにおけるIgM濃度を示すグラフである。パネルBは、PKパラメータを提供する表である。

【図10】IgMの非常に固い結合を実証する、抗CD20 IgM抗体に関する多量体特異的ELISAの結果を示すグラフである。

【図11】パネルAは時間的生体内分布モデルの図を示す。パネルBは、コンジュゲートさせた遠赤外色素Vivo Tag 680 (Perkin Elmer) を使用したインビボでのIGM-55.5の生体内分布のデータを示す。

【図12】パネルAは、化学酵素的手法を使用したIgG上のグリカンの部位特異的標識を示す略図である。パネルBは、IgM重鎖およびJ鎖上のグリカンの位置を示す。パネルCは、化学酵素的標識を使用した後の標識産物の非還元および還元ゲルを示す。

【図13】IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体標的およびJ鎖上に配置することができるADME調節部分をリストする。左欄にリストされた抗体標的のいずれかを、右欄にリストされたJ鎖上のADME調節部分のいずれかと組み合わせることができる。

【図14】Tn抗原の構造図である。

【図15】ヒアルロン酸の構造図である。

【図16】パネルAは、モデルIgG (リツキシマブ)、ヒト血清由来のポリクローナルIgMおよび改変CHO細胞由来のIgM (55.5) に関するBALB/cマウスPK実験における抗体濃度を、時間の関数として示すグラフである。パネルBは、これらの3つの異なる抗体の および 半減期ならびにAUCを示す表である。

【図17】パネルAは、IgMへのJ鎖組み込みの効果を試験する、BALB/cマウスにおけるPK実験における抗体濃度を、時間の関数として示すグラフである。パネルBは、野生型 (wt) またはT細胞に結合するように構成されたscFvと融合したJ鎖を有する、3つの異なるIgM抗体の および 半減期ならびにAUCを示す表である。

【図18】3つの異なるモデル抗体：リツキシマブ (IgG) ; J鎖のN末端に融合した、T細胞に結合するように構成されたドメインを有する抗CD20 IgM ; および15アミノ酸リンカー (A15J) によってJ鎖のN末端に融合したアルブミン結合ドメイン (ABD) を有する抗CD20 IgMの血清中濃度を、時間の関数として示すグラフである。

【図19】表にリストされた抗体の還元PAGEゲルおよびウェスタンブロット分析の画像である。J鎖に対していずれかの配向で融合ヒト血清アルブミンを有する、または有しないJ鎖の組み込みが、抗J鎖抗体を用いるウェスタンブロットティングを使用して可視化されている。

【図20】65KDaのHSA程度の大きさの部分を組み込むことがIgMのCDC活性を混乱させないことを実証する、4つのIgM抗体に関するCDC活性を濃度の関数として示すグラフである。

【図21】パネルAは、J鎖上にHSA - 15 - J配置を有するIgM抗体に関するマウス薬物動態実験における濃度を、時間の関数として示すグラフである。パネルBは、J鎖上にJ - 15 - HSA配置を有するIgM抗体を用いたマウスPK実験に関する濃度を、時間の関数として示すグラフである。

【図22】6つの異なる抗体の、時単位の および 半減期ならびにAUCを示す表である。

【図23】表にリストされた抗体 (その1つ (1.5.3V15J15ABD) が二座J鎖配置を有す

10

20

30

40

50

る)の還元PAGEゲルおよびウェスタンブロット分析の画像である。

【図24】示されたJ鎖配置を有する抗体のCDC活性を、濃度の関数として示すグラフである。二座ABD-IgMは、J鎖を有する、または有しないIgMと本質的に同じ活性を有する。

【図25】示されたJ鎖配置を有する抗体のCDC活性を、濃度の関数として示すグラフである。二座HSA-IgMは、J鎖を有する、または有しないIgMと本質的に同じ活性を有する。

【図26】パネルAは、V-J-ABD二座J鎖配置を有するIgM抗体の濃度を、時間の関数として示すグラフである。パネルBは、V-J-HSA二座J鎖配置を有するIgM抗体の濃度を、時間の関数として示すグラフである。

【図27】様々なJ鎖配置を有する4つの異なる抗体の、時単位の および 半減期ならびにAUCパラメータを示す表である。

【図28】パネルAおよびパネルBは、様々な構築物(たとえば1.5.3V15J15HSAwtおよび1.5.3V15J15HSA(K573P))に関して、投与前CD19+B細胞の割合を、投与量(ng/マウス)の関数として示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0026】

発明の詳細な説明

I.定義

本発明をさらに詳細に説明する前に、本発明は、記載される特定の態様に限定されないことが理解されよう。理由は、そのような態様が当然、変化し得るからである。また、本発明の範囲は添付された特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書中で使用される専門用語は、特定の態様を説明するためだけのものであり、限定的であることを意図したものではないことが理解されよう。

【0027】

数値の範囲が提供されている場合、その範囲の上限および下限と、その述べられた範囲内の、任意の他の述べられた、または間にある数値の間にある数値それぞれ(文脈が明示的に別途指示しない限り、下限の単位の10分の1まで)が、本発明に包含されると理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、本発明に包含されるより小さい範囲に独立して含まれ得るが、その述べられた範囲内の任意の具体的に除外された限界値の対象となる。

【0028】

別段定義されない限り、本明細書中で使用される専門用語および科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994)が、本出願に使用される用語の多くに対する一般的な指針を当業者に提供する。

【0029】

本明細書中で挙げられるすべての刊行物は、その刊行物が関連して引用されるところの方法および/または材料を開示し、記載するために、参照により明示的に本明細書に組み入れられる。

【0030】

本明細書中で使用される語「ADME」は、吸収、分布、代謝および排泄の略語であり、生物内の薬学的化合物の体内動態を説明するためにもっとも広義に使用される。

。

【0031】

語「ADME調節部分」は、本明細書中、それが結合する分子の吸収、分布、代謝および排泄特性の1つまたは複数を調節させることができる任意の化学的実体を包含するためにもっとも広義に使用される。ADME調節部分の例は、非限定的に、抗体、抗体の抗原結合フラグメント、抗体-薬物コンジュゲート、抗体様分子、抗体様分子の抗原結合フラグメント、リガンド、受容体、タンパク質およびポリペプチド(ペプチドを含む)を含む。好ましい結合部分は、好ましくは生物学的機能を有する、抗体の抗原結合フラグメントである

10

20

30

40

50

。生物学的機能の例は、ADME調節部分の、本結合分子の半減期を延ばす標的に結合する能力である。

【0032】

語「抗体」は、モノクローナル抗体（免疫グロブリンFc領域を有する完全長抗体を含む）、単鎖分子および抗体フラグメント（たとえばFab、F(ab')₂およびFv）を含む。語「免疫グロブリン」（Ig）は、本明細書中では「抗体」と互換可能に使用される。基本的な4本鎖抗体単位は、2つの同一の軽（L）鎖および2つの同一の重（H）鎖で構成されたヘテロ四量体糖タンパク質である。別段記されない限り、語「抗体」は、本明細書中ではもっとも広義に使用され、具体的には、IgG、IgM、IgA、IgDおよびIgE抗体を含む、抗体のすべてのアイソタイプ、サブクラスおよび形態ならびにそれらのフラグメント、好ましくは抗原結合フラグメントを含む。本明細書中で好ましい抗体は、IgMおよびIgA抗体ならびにそれらの抗原結合フラグメントを含み、これらは、たとえば、キメラ抗体を作製するために、IgGのような他のアイソタイプからの配列を含むように改変されてもよい。

10

【0033】

IgGの場合、4本鎖単位は概して約150,000ダルトンである。各L鎖は1つのジスルフィド共有結合によってH鎖に連結し、2つのH鎖は、H鎖アイソタイプに依存して、1つまたは複数のジスルフィド結合によって互いに連結している。また、各HおよびL鎖は、規則的に離間した鎖内ジスルフィド架橋を有する。各H鎖はN末端に可変ドメイン（V_H）を有し、および鎖それぞれの場合には3つの定常ドメイン（C_H）が続く、μおよびアイソタイプの場合には4つのC_Hドメインが続く。各L鎖はN末端に可変ドメイン（V_L）を有し、その他端に定常ドメインが続く。V_LはV_Hと整列し、C_Lは重鎖の第一定常ドメイン（C_{H1}）と整列する。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間で界面を形成すると考えられている。V_HとV_Lとのペアリングがいっしょになって単一の抗原結合部位を形成する。

20

【0034】

IgMは、複数の免疫グロブリンがジスルフィド結合によって共有結合しているポリマーを形成する糖タンパク質である。IgMは大部分が五量体として存在するが、六量体としても存在し、したがって10または12の抗原結合部位を含有する。五量体形態は一般に、J鎖と呼ばれるさらなるポリペプチドを含有するが、J鎖の非存在下で作製されることもできる。五量体IgM分子は約970kDaの分子量を有する。そのポリマー性のおかげで、IgMは高い結合力を有し、補体活性化に特に有効である。IgGとは異なって、IgM単量体中の重鎖は1つの可変ドメインおよび4つの定常ドメインで構成されている。IgM定常ドメインは、本明細書中、CM1またはC_{μ1}、CM2またはC_{μ2}、CM3またはC_{μ3}およびCM4またはC_{μ4}と呼ばれ、「CM」および「C_μ」の呼称は互換可能に使用される。IgM五量体の構造が図1に示されている。

30

【0035】

語「IgM」は、本明細書中ではもっとも広義に使用され、具体的には、単一および多重特異性（二重特異性を含む）IgM分子、たとえば、開示全体が参照により明示的に本明細書に組み入れられるPCT出願第PCT/US2014/054079号に開示されている多重特異性IgM結合分子を含む。

40

【0036】

語「IgM結合単位」または「IgM抗体結合単位」は、もっとも広義に使用され、具体的には、標的（たとえば抗原）に結合する可変ドメイン配列（V_H）に融合した、少なくともCM4定常ドメインを含み、関連する抗体軽鎖可変ドメイン（V_L）配列を有する、または有しない、IgM抗体重鎖定常領域ポリペプチドを包含する。

【0037】

語「二重特異性IgM結合単位」または「二重特異性IgM抗体結合単位」は、もっとも広義に使用され、具体的には、各可変ドメイン配列が異なる標的に結合する可変ドメイン配列（V_H）に融合した、少なくともCM4定常ドメインを含み、関連する抗体軽鎖可変ドメイン（V_L）配列を有する、または有しない、IgM抗体重鎖定常領域ポリペプチドの対を包含

50

する。1つの態様において、二重特異性IgM抗体は2つのV_HV_L抗原結合領域を含み、それらの領域それぞれが、1つの抗原上の異なるエピトープまたは2つの異なる抗原上のエピトープに結合することができる。二重特異性IgM抗体結合単位は、単一種からの完全長であることもできるし、キメラ化またはヒト化されていることもできる。本発明の二重特異性IgM抗体は、5つまたは6つの二重特異性IgM結合単位を含む五または六量体環構造を有する。

【0038】

語「多重特異性IgM」は、本明細書中ではもっとも広義に使用され、2つ以上の結合特異性を有するIgM抗体を指す。したがって、語「多重特異性」は、それぞれが異なる抗原に結合する少なくとも2つの単一特異性サブユニットを含む(AA、BB)、またはそれぞれが2つの異なる抗原に結合する5つまたは6つの二重特異性サブユニットを含む(AB、AB) IgM五量体をはじめとする、「二重特異性」、たとえば二重特異性抗体または二重特異性結合単位を含む。したがって、二重特異性および多重特異性IgM五量体は、5つの同一の二重特異性結合単位、単一特異性IgM結合単位(それらの少なくとも2つは異なる結合特異性を有する)またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

10

【0039】

「完全長IgM抗体重鎖」は、N末端からC末端の方向に、抗体重鎖可変ドメイン(VH)、抗体定常重鎖定常ドメイン1(CM1またはC_μ1)、抗体重鎖定常ドメイン2(CM2またはC_μ2)、抗体重鎖定常ドメイン3(CM3またはC_μ3)および抗体重鎖定常ドメイン4(CM4またはC_μ4)からなるポリペプチドである。本明細書中で定義されるような二重特異性完全長IgM抗体は、それぞれが2つの抗原結合部位を有し、それらが2つの異なる結合標的(エピトープ)に特異的に結合する、5つまたは6つの単量体(結合単位)を含む。完全長抗体の重または軽鎖のC末端とは、重または軽鎖のC末端における最後のアミノ酸を指す。完全長抗体の重または軽鎖のN末端とは、重または軽鎖のN末端における最初のアミノ酸を指す。

20

【0040】

天然IgAは、2つの同一の軽鎖(または)および2つの同一の重鎖()を含む四量体タンパク質である。ヒトにおいては、2つのIgAアイソタイプ、IgA1およびIgA2がある。IgAは、IgGと同様に、3つの定常ドメイン(CA1~CA3またはC₁~C₃)を含有し、C₁ドメインとC₂ドメインの間にヒンジ領域がある(「CA」および「C₁」の呼称は互換可能に使用される)。すべてのIgAアイソタイプは、C₃ドメインに対してC末端に位置する18アミノ酸の「テールピース」を有し、それがポリマーIg形成を可能にする(たとえば、Garcia-Pardo et al., 1981, J. Biol. Chem. 256, 11734-11738およびDavis et al., 1988, Eur. J. Immunol. 18, 1001-1008を参照すること)。血清IgAは単量体であるが、重合することもできる。その分泌型において、IgAは、テールピースを含んでもよいし、分泌成分と会合していてもよい、J鎖によって連結された2~5つの基本4本鎖単位を含む。テールピース、二量体IgAおよび分泌成分と会合した分泌型IgA(sIgA)の構造が図2に示されている。IgA抗体は、IgA1およびIgA2サブクラスへとさらに分けることができる。語「IgA」抗体は、本明細書中、すべてのサブクラス、すなわち、二量体および多量体の形態を含む、分泌成分を有する、および有しないIgA1抗体およびIgA2抗体、ならびにそのような抗体のフラグメント、好ましくは抗原結合フラグメントを具体的に含むために使用される。本発明の趣旨に関して、IgA抗体は、好ましくは、2つのテールピースがJ鎖によって接続されている二量体である(図2を参照)。

30

40

【0041】

語「IgA」は、本明細書中ではもっとも広義に使用され、具体的には、単一および多重特異性IgA分子、たとえば、開示全体が参照により明示的に本明細書に組み入れられるPCT出願第PCT/US2015/015268号に開示されている多重特異性IgA結合分子を含む。

【0042】

語「多重特異性IgA」は、本明細書中ではもっとも広義に使用され、2つ以上の結合特異性を有するIgA抗体を指す。したがって、語「多重特異性」は、それぞれが異なる抗原に結

50

合する2つの単一特異性サブユニット(AA、BB)、またはそれぞれが2つの異なる抗原に結合する2つの二重特異性サブユニット(AB、AB)を含むIgA二量体をはじめとする、「二重特異性」、たとえば二重特異性抗体または二重特異性結合単位を含む。

【0043】

1つの態様において、二量体多重特異性IgA分子は、それぞれが異なる結合標的に対して結合特異性を有する2つの単一特異性結合単位からなる(AA、BB)。別の態様においては、二量体IgA分子において、2つの結合単位の少なくとも1つが2つの異なる結合特異性を有する(すなわち、二重特異性である、たとえば、AA、A₁BまたはAA、BC)。別の態様においては、2つの結合単位それぞれが、同じであってもよいし(AB、AB)異なってもよい(たとえば、AC、CDまたはAB、AC)2つの特異性を有する。

10

【0044】

語「二重特異性IgA結合単位」は、もっとも広義に使用され、具体的には、各可変ドメイン配列が異なる標的に結合する可変ドメイン配列(V_H)に融合した、少なくともCA3定常ドメインを含み、関連する抗体軽鎖可変ドメイン(V_L)配列を有する、または有しない、IgA抗体重鎖定常領域ポリペプチドの対を包含する。1つの態様において、二重特異性IgA抗体は2つのV_HV_L抗原結合領域を含み、それらの領域それぞれが、1つの抗原上の異なるエピトープまたは2つの異なる抗原上のエピトープに結合することができる。二重特異性IgA抗体結合単位は、単一種からの完全長であることもできるし、キメラ化またはヒト化されていることもできる。

【0045】

「完全長IgA抗体重鎖」は、N末端からC末端の方向に、抗体重鎖可変ドメイン(V_H)、抗体定常重鎖定常ドメイン1(CA1またはC₁)、抗体定常重鎖定常ドメイン2(CA2またはC₂)および抗体重鎖定常ドメイン3(CA3またはC₃)からなるポリペプチドである。本発明の二重または多重特異性完全長IgA抗体は、それぞれが単一または二重特異性であり得る、分泌成分を有する、または有しない2つの単量体(結合単位)を含む。したがって、本発明の多重特異性IgA抗体は、得られるIgA抗体が少なくとも2つの結合特異性を有するという条件で、単一特異性および二重特異性結合単位を含み得る。完全長抗体の重または軽鎖のC末端とは、重または軽鎖のC末端における最後のアミノ酸を指す。完全長抗体の重または軽鎖のN末端とは、重または軽鎖のN末端における最初のアミノ酸を指す。

20

【0046】

様々なクラスの抗体の構造および性質のさらなる詳細に関しては、たとえば、Basic and Clinical Immunology, 8th Edition, Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, Conn., 1994, page 71 and Chapter 6を参照すること。

30

【0047】

本明細書中で使用される語「界面」とは、第二のIgM重鎖定常領域中の1つまたは複数の「接触」アミノ酸残基(または他の非アミノ酸基)と相互作用する、第一のIgM重鎖定常領域中の「接触」アミノ酸残基(または他の非アミノ酸基、たとえば炭水化物基)を含む領域を指すために使用される。

【0048】

語「非対称界面」は、2つの抗体鎖、たとえば、第一および第二のIgM重鎖定常領域の間および/またはIgM重鎖定常領域とその対応する軽鎖との間で形成される界面(先に定義された)であって、第一および第二の鎖中の接触残基が設計ごとに異なり、相補的接触残基を含む界面を指すために使用される。非対称界面は、ノブ/ホール相互作用および/または塩架橋カップリング(電荷交換)および/または当技術分野において公知の他の技術、たとえば、μ重鎖をその対応する軽鎖に結合するためのCrossMab手法によって創製することができる。

40

【0049】

「キャビティ」または「ホール」とは、第二のポリペプチドの界面から凹んでおり、したがって、第一のポリペプチドの隣接界面上の対応する隆起部(「ノブ」)を収容できる少

50

なくとも1つのアミノ酸側鎖をいう。キャビティ（ホール）は、本来の界面に存在してもよいし、合成的に導入されてもよい（たとえば、界面をコードする核酸を変更することによって）。通常、第二のポリペプチドの界面をコードする核酸が、キャビティをコードするように変更される。これを達成するためには、第二のポリペプチドの界面における少なくとも1つの「本来の」アミノ酸残基をコードする核酸を、本来のアミノ酸残基よりも小さな側鎖体積を有する少なくとも1つの「移入」アミノ酸残基をコードするDNAで置き換える。1よりも多い本来の残基および対応する移入残基があり得ることが理解されよう。置換される本来の残基の数の上限は第二のポリペプチドの界面における残基の総数である。キャビティの形成に好ましい移入残基は、通常、天然に存在するアミノ酸残基であり、好ましくは、アラニン（A）、セリン（S）、トレオニン（T）、バリン（V）およびグリシン（G）から選択される。もっとも好ましいアミノ酸残基はセリン、アラニンまたはトレオニンであり、もっとも好ましくはアラニンである。好ましい態様において、隆起部の形成のための本来の残基は、チロシン（Y）、アルギニン（R）、フェニルアラニン（F）またはトリプトファン（W）のように、大きな側鎖体積を有する。

【0050】

「本来の」アミノ酸残基は、本来の残基よりも小さい、または大きい側鎖体積を有することができる「移入」残基によって置換されるものである。移入アミノ酸残基は、天然に存在するアミノ酸残基または天然に存在しないアミノ酸残基であることができるが、好ましくは前者である。

【0051】

「天然に存在しない」アミノ酸残基とは、遺伝子コードによってコードされないが、ポリペプチド鎖中で隣接アミノ酸残基と共有結合することができる残基をいう。天然に存在しないアミノ酸残基の例は、ノルロイシン、オルニチン、ノルバリン、ホモセリンおよび他のアミノ酸残基類似体、たとえばEllman et al., *Meth. Enzym.* 202:301-336 (1991)に記載されているものである。そのような天然に存在しないアミノ酸残基を生成するためには、Noren et al., *Science* 244: 182 (1989)および上記Ellmanらの手法を使用することができる。簡潔にいうと、これは、天然に存在しないアミノ酸残基によってサブレッサtRNAを化学的に活性化したのち、RNAをインビトロ転写および翻訳することを含む。本発明の方法は、特定の態様において、IgM重鎖中の少なくとも1つの本来のアミノ酸残基を置換することを含むが、1つよりも多い本来の残基を置換することもできる。通常、第一または第二のポリペプチドの界面内の全残基よりも多くの残基が、置換される本来のアミノ酸残基を構成することはない。置換に好ましい本来の残基は「埋もれている」。「埋もれている」とは、残基が溶媒にとって本質的にアクセス不可能であることをいう。好ましい移入残基は、考えられる酸化またはジスルフィド結合のミスペアリングを防ぐために、システインではない。

【0052】

隆起部は、それぞれ第一のポリペプチドおよび第二のポリペプチドの界面上の隆起部およびキャビティの空間的位置ならびに隆起部およびキャビティのサイズが、界面における第一および第二のポリペプチドの正常な会合を有意に乱すことなく隆起部をキャビティ内に配置することができるようなものであるという意味で、キャビティ中で「配置可能」である。Tyr、PheおよびTrpのような隆起部は通常、界面の軸から垂直には延びず、好ましい配座を有しないため、対応するキャビティとの隆起部の整列は、X線結晶構造解析または核磁気共鳴（NMR）によって得られるような三次元構造に基づいて隆起部/キャビティ対をモデル化することに依存する。これは、分子モデル化技術を含む、当技術分野において広く受け入れられている技術を使用して達成することができる。

【0053】

「本来の核酸」とは、隆起部またはキャビティをコードするように「変更する」（すなわち、遺伝子操作する、または変異させる）ことができる、対象のポリペプチドをコードする核酸をいう。本来の核酸または出発核酸は、天然に存在する核酸であってもよいし、事前の変更に付された核酸（たとえばヒト化抗体フラグメント）を含んでもよい。核酸の「

10

20

30

40

50

変更」とは、対象のアミノ酸残基をコードする少なくとも1つのコドン挿入、欠失または置換することによって本来の核酸を変異させることをいう。通常、本来の残基をコードするコドンが、移入残基をコードするコドンによって置換される。このようにDNAを遺伝子組み換えする技術は、Mutagenesis: a Practical Approach, M. J. McPherson, Ed., (IRL Press, Oxford, UK. (1991)で考察されており、たとえば、部位特異的変異誘発、カセット変異誘発およびポリメラーゼ鎖反応(PCR)変異を含む。

【0054】

隆起部またはキャビティは、合成手段、たとえば組み換え技術、インビトロペプチド合成、天然に存在しないアミノ酸残基を導入するための前記技術、ペプチドの酵素的もしくは化学的カップリングまたはこれらの技術の何らかの組み合わせにより、第一または第二のポリペプチドの界面に「導入」することができる。したがって、「導入」される隆起部またはキャビティは、自然界または本来のポリペプチド(たとえばヒトモノクローナル抗体)中には存在しないという意味で「天然に存在しない」または「非天然」である。

10

【0055】

好ましくは、隆起部を形成するための移入アミノ酸残基は、相対的に少数(たとえば約3~6)の「回転異性体」を有する。「回転異性体」は、アミノ酸側鎖のエネルギー的に好ましい配座である。様々なアミノ酸残基の場合の回転異性体の数がPonders and Richards, J. Mol. Biol. 193: 775-791 (1987)で考察されている。

【0056】

別段述べられない限り、語「抗体」は、具体的には、天然に存在する変異体を含め、天然のヒトおよび非ヒトIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE、IgA、IgDおよびIgM抗体を含む。したがって、たとえば、ヒトIgM配列は、GenBankアクセッション番号X14940.1の下で利用可能であり、変異体は、GenBank CAB37838.1、CAC20458.1、AFM37312.1、X57331.1およびJ00260.1として報告されている。

20

【0057】

ポリペプチド(たとえば抗体またはJ鎖)を参照する語「天然」は、本明細書中、その調製様式にかかわらず、自然界に存在する配列を有するポリペプチドを指すために使用される。したがって、語「天然」および「天然配列」は、本明細書中、互換可能に使用され、自然界に見られる配列を有する組み換えポリペプチドを明示的に包含する。

【0058】

本明細書中で使用される語「天然配列J鎖」または「天然J鎖」とは、そのアミノ酸配列が図3に示されている成熟ヒトJ鎖(SEQ ID NO: 1)を含む、任意の動物種の天然配列IgMまたはIgA抗体のJ鎖をいう。

30

【0059】

語「改変J鎖」は、本明細書中、天然配列に導入された外来性ADME調節部分を含む天然配列J鎖ポリペプチドの変異体を指すために使用される。導入は、任意の手段、たとえば外来性ADME調節部分の直接または間接融合によって、または化学リンカーを介する結合によって達成することができる。語「改変ヒトJ鎖」は、具体的には、ADME調節部分の導入によって改変されたSEQ ID NO: 1のアミノ酸配列の天然配列ヒトJ鎖を包含するが、それに限定されない。この語は、具体的には、IgMまたはIgAの効率的な重合(二量体化)および標的へのそのようなポリマー(二量体)の結合を妨害しない外来性ADME調節部分の導入によって改変されたSEQ ID NO: 1のアミノ酸配列の天然配列ヒトJ鎖を包含するが、それに限定されない。

40

【0060】

語「ポリペプチド」は、本明細書中ではもっとも広義に使用され、ペプチド配列を含む。語「ペプチド」は概して、ペプチド結合によって共有結合した約60まで、好ましくは約30までのアミノ酸を含有する直鎖状のアミノ酸分子鎖を指す。

【0061】

本明細書中で使用される語「モノクローナル抗体」とは、実質的に均一な抗体集団から得られる抗体をいう。すなわち、少量存在し得る天然に存在する変異体を除いては、集団を

50

構成する個々の抗体は同一である。モノクローナル抗体は特異性が高く、単一の抗原部位に対するものである。さらに、一般には様々な決定基（エピトープ）に対する様々な抗体を含む従来の（ポリクローナル）抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られる抗体という特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を要するものと解釈されてはならない。たとえば、本発明にしたがって使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al. (1975) *Nature* 256:495によってはじめて記載されたハイブリドーマ法によって作製されてもよいし、組み換えDNA法（たとえば米国特許第4,816,567号を参照）によって作製されてもよい。「モノクローナル抗体」はまた、たとえばClackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628およびMarks et al. (1991) *J. Mol. Biol.* 222:581-597に記載された技術を使用してファージ抗体ライブラリから単離されてもよい。

10

【0062】

本明細書におけるモノクローナル抗体は、具体的には、重および/または軽鎖の一部が、特定の種に由来する抗体中の対応する配列と同一または相同であり、鎖の残りが、別の種に由来する抗体中の対応する配列と同一または相同である「キメラ」抗体（免疫グロブリン）ならびに、所望の生物学的活性を示す限り、そのような抗体のフラグメントを含む（米国特許第4,816,567号；およびMorrison et al. (1984) *Pro Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855）。

【0063】

非ヒト（たとえばマウス）抗体の「ヒト化」形態は、最小限の非ヒト免疫グロブリンに由来する配列を含有する抗体である。大部分、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性および能力を有する非ヒト種（ドナー抗体）、たとえばマウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長類の超可変領域からの残基によって置換されているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの例においては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基もまた、対応する非ヒト残基によって置換されている。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体には見られない残基を含み得る。これらの改変を加えると、抗体性能はさらに改善する。概して、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、一般には2つの可変ドメインの実質すべてを含み、超可変ループのすべてまたは実質すべてが非ヒト免疫グロブリンのそれらに相当し、FR領域のすべてまたは実質すべてがヒト免疫グロブリン配列のそれらである。ヒト化抗体はまた、任意選択で、免疫グロブリン定常領域（Fc）、一般にはヒト免疫グロブリンのその少なくとも一部分を含む。さらなる詳細に関しては、Jones et al. (1986) *Nature* 321:522-525；Riechmann et al. (1988) *Nature* 332:323-329およびPresta (1992) *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596を参照すること。

20

30

【0064】

本明細書中の「単離」抗体は、組み換え宿主細胞中のその自然な環境の成分から同定され、分離および/または回収された抗体である。その自然な環境の混入成分は、抗体の診断または治療的使用を妨害するであろう物質であり、酵素、ホルモンおよび他のタンパク質様または非タンパク質様溶質ならびに製造における望ましくない副生成物を含み得る。好ましい態様において、本明細書中の単離抗体は、（1）SDS-PAGEまたはSEC-HPLC法によって測定して95重量%超または98重量%超または99重量%超まで、（2）アミノ酸シケンサの使用によってN末端または内部アミノ酸の少なくとも15の残基を得るのに十分な程度まで、または（3）クマシーブルーまたは好ましくは銀染色を使用する、還元または非還元条件下でのSDS-PAGEによる均一性まで、精製される。普通、単離抗体は少なくとも1つの精製工程によって調製される。

40

【0065】

語「特異的結合」または「～に特異的に結合」または「～に特異的」とは、結合ペアの2つのメンバーの結合、たとえば標的抗原、たとえば特定のポリペプチド、ペプチドまたは他の標的（たとえば糖タンパク質標的）上のエピトープへの抗体の結合をいい、結合が、

50

非特異的な相互作用（たとえば、非特異的相互作用は、ウシ血清アルブミンまたはカゼインへの結合であり得る）とは計測可能に異なることを意味する。特異的結合は、たとえば、半減期延長部分、または抗体、もしくは半減期延長部分の導入によって改変された抗体の標的分子への結合を、対照分子への結合と比較して測定することによって計測することができる。たとえば、特異的結合は、標的に類似する対照分子、たとえば、過剰量の非標識標的との競合によって測定することができる。この場合、プローブへの標識標的の結合が過剰量の非標識標的によって競合的に阻害されるならば、特異的結合が示される。本明細書中で使用される、特定のポリペプチドまたは特定のポリペプチド標的上のエピトープへの「特異的結合」または「特異的に結合」または「特異的」は、たとえば、少なくとも約200nM、または少なくとも約150nM、または少なくとも約100nM、または少なくとも約60nM、または少なくとも約50nM、または少なくとも約40nM、または少なくとも約30nM、または少なくとも約20nM、または少なくとも約10nM、または少なくとも約8nM、または少なくとも約6nM、または少なくとも約4nM、または少なくとも約2nM、または少なくとも約1nM、またはより高い、標的についてのKdを有する分子によって示されることができる。特定の例において、語「特異的結合」とは、分子が特定のポリペプチドまたは特定のポリペプチド上のエピトープに結合し、任意の他のポリペプチドまたはポリペプチドエピトープに実質的に結合しない結合をいう。

10

【0066】

「結合親和性」とは、分子（たとえば抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（たとえば抗原）との間の非共有結合的相互作用の合計の強さをいう。別段指示されない限り、本明細書中で使用される「結合親和性」とは、結合ペア（たとえば抗体と抗原）のメンバー間での1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性をいう。分子Xの、そのパートナーYに対する親和性は概して解離定数（Kd）によって表すことができる。たとえば、Kdは、約200nM、150nM、100nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、8nM、6nM、4nM、2nM、1nMまたはより強力であることができる。親和性は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野において公知の一般的方法によって計測することができる。低親和性抗体は概して抗原とゆっくり結合し、容易に解離する傾向を示すが、高親和性抗体は概して抗原とより速やかに結合し、より長く結合したままである傾向を示す。結合親和性を計測する多様な方法が当技術分野において公知である。

20

【0067】

本明細書中で使用される「Kd」または「Kd値」とは、抗体・標的ペアに適切な技術によって、たとえば、表面プラズモン共鳴アッセイを使用して、たとえばBIAcore（商標）2000またはBIAcore（商標）3000（BIAcore, Inc., Piscataway, N. J.）を25 で固定化抗原CM5チップとともに約10の反応単位（RU）で使用して計測される解離定数をいう。

30

【0068】

語「コンジュゲートする」、「コンジュゲートした」および「コンジュゲーション」とは、任意のすべての形態の共有結合または非共有結合的結合をいい、非限定的に、直接遺伝子または化学融合、リンカーまたは架橋剤を介する結合および非共有結合的会合を含む。

【0069】

本明細書中で使用される語「融合」は、コーディングヌクレオチド配列のインフレームの組み合わせによる、1つのポリペプチド鎖中の異なる起源のアミノ酸配列の組み合わせを指すために使用される。語「融合」は、その末端の一方への融合に加えて、内部融合、すなわち、ポリペプチド鎖内への異なる起源の配列の挿入を明示的に包含する。本明細書中、語「融合」は、異なる起源のアミノ酸配列の組み合わせを指すために使用される。

40

【0070】

本明細書中で使用される語「価」は、抗体中の指定された数の結合部位の存在を指す。したがって、語「二価」、「四価」および「六価」は、それぞれ、2つの結合部位、4つの結合部位および6つの結合部位の存在を指す。したがって、本発明の二重特異性IgA抗体において、各結合単位が二価であるならば、その二重特異性IgA抗体は結合価4を有する。

【0071】

50

語「エピトープ」は、抗体に特異的に結合することができる任意の分子決定基を含む。特定の態様において、エピトープ決定基は、化学的に活性な分子の表面基、たとえばアミノ酸、糖側鎖、ホスホリルまたはスルホニルを含み、特定の態様においては、特定の三次元構造特性および/または特定の電荷特性を有し得る。エピトープは、抗体が結合する抗原の領域である。「結合領域」は、結合分子が結合する結合標的上の領域である。

【0072】

「ポリエピトープ特異性」とは、同じまたは異なる標的上の2つ以上の異なるエピトープに特異的に結合する能力をいう。「単一特異性」とは、1つのエピトープにしか結合しない能力をいう。1つの態様にしたがって、二重特異性IgM抗体は、少なくとも 10^{-7} Mまたは 10^{-8} Mまたはより優れた親和性で各エピトープに結合する。

10

【0073】

語「標的」または「結合標的」は、もっとも広義に使用され、具体的には、非限定的に、自然界に存在するとき生物学的機能を有する、または有しないポリペプチド、核酸、炭水化物、脂質、細胞および他の分子を含む。

【0074】

語「抗原」とは、抗体に結合することができる、または細胞免疫応答を誘発することができる実体またはそのフラグメントをいう。免疫原とは、生物、特に動物、より具体的にはヒトを含む哺乳動物において免疫応答を誘発することができる抗原をいう。語「抗原」は、先に定義したような抗原決定基またはエピトープとして知られる領域を含む。

【0075】

本明細書中で使用される語「免疫原性」とは、抗体の産生を誘発する、および/または免疫原の抗原に対するT細胞および/または他の反応性免疫細胞を活性化する物質をいう。

20

【0076】

本発明の抗体の「抗原結合部位」または「抗原結合領域」は一般に、抗原のための結合部位の親和性に様々な程度で寄与する6つの相補性決定領域(CDR)を含有する。3つの重鎖可変ドメインCDR(CDRH1、CDRH2およびCDRH3)および3つの軽鎖可変ドメインCDR(CDRL1、CDRL2およびCDRL3)がある。CDRおよびフレームワーク領域(FR)の範囲は、抗体/抗原複合体からの配列および/または構造情報の間の可変性にしたがってそれらの領域が定義されているアミノ酸配列の編集されたデータベースとの比較によって決まる。また、本発明の範囲には、より少ないCDRで構成された機能的抗原結合部位(すなわち、結合特異性が3つ、4つまたは5つのCDRによって決まる)が含まれる。完全な6CDRのセットに満たないものでも、いくつかの結合標的への結合には十分であることもある。したがって、いくつかの例においては、VHまたはVLドメインだけのCDRで十分であろう。さらに、特定の抗体は、抗原のための非CDR関連結合部位を有してもよい。そのような結合部位は本定義の範囲に具体的に含まれる。

30

【0077】

本出願において使用される語「宿主細胞」は、本発明の抗体を産生するように操作されることができる任意の種類 of 細胞系を指す。1つの態様において、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞が宿主細胞として使用される。

【0078】

本明細書中で使用される表現「細胞」、「細胞株」および「細胞培養物」は、互換可能に使用され、そのような呼称すべては子孫を含む。したがって、語「形質転換体」および「形質転換細胞」は、初代対象細胞および、伝播の回数にかかわらず、それらに由来する培養物を含む。また、意図的または非意図的な変異のせいで、すべての子孫がDNAの内容において正確に同一であるわけではないことが理解されよう。はじめに形質転換された細胞においてスクリーニングされたものと同じ機能または生物学的活性を有する変異体子孫が含まれる。

40

【0079】

核酸は、別の核酸配列と機能的な関係をもって配置されているとき、「動作可能に連結」している。たとえば、プレ配列または分泌リーダーのためのDNAは、それがポリペプチド

50

の分泌に關与するプレタンパク質として発現するならば、ポリペプチドのためのDNAに動作可能に連結しており；プロモータまたはエンハンサは、それが配列の転写に影響を与えるならば、コーディング配列に動作可能に連結しており；リボソーム結合部位は、それが翻訳を促進するように配置されているならば、コーディング配列に動作可能に連結している。概して、「動作可能に連結」とは、連結されるDNA配列が隣接し、分泌リーダーの場合には、隣接し、かつリーディングフレーム中にあることを意味する。しかし、エンハンサは隣接していなくてもよい。連結は、好都合な制限部位におけるライゲーションによって達成される。そのような部位が存在しないならば、従来の実施にしたがって合成オリゴヌクレオチドアダプタまたはリンカーが使用される。

【0080】

「ADME調節部分」を参照する語「外来性」は、本明細書中、参照天然ポリペプチド配列中の同じ位置には存在しないADME調節部分を指すために使用される。したがって、外来性ポリペプチド配列（ペプチド配列を含む）は、対応する天然配列の範囲内に、ただし異なる位置で含まれ得る。好ましい態様において、「外来性」配列は、いかなる位置でも対応する天然配列中には存在しない。本明細書中で使用される語「アンタゴニスト」とは、その分子の非存在下での同じ機能または活性と比較して、機能または活性の低下を生じさせる分子をいう。したがって、シグナル伝達経路の「アンタゴニスト」は、その存在がシグナル伝達経路の機能または活性の低下を生じさせる分子である。本明細書中で使用される語「アンタゴナイズする」とは、機能または活性の低下を生じさせることをいう。

【0081】

本明細書中で使用される語「アゴニスト」とは、その分子の非存在下での同じ機能または活性と比較して、機能または活性の増大を生じさせる分子をいう。したがって、シグナル伝達経路の「アゴニスト」は、その存在がシグナル伝達経路の機能または活性の増大を生じさせる分子である。本明細書中で使用される語「アゴナイズする」とは、機能または活性の増大を生じさせることをいう。

【0082】

本明細書中で使用される語「T細胞阻害シグナル伝達経路」とは、T細胞免疫応答の定性的もしくは定量的低下、遮断または停止をもたらすT細胞シグナル伝達経路をいう。

【0083】

本明細書中で使用される語「T細胞刺激シグナル伝達経路」とは、T細胞免疫応答の定性的もしくは定量的増大または維持をもたらすT細胞シグナル伝達経路をいう。

【0084】

本明細書中で使用される語「低レベル発現標的」とは、好ましくは凍結、ホルマリン固定またはパラフィン包埋組織切片に対して実施される免疫組織化学（IHC）組織分析によって決定される、標的細胞上の発現レベルが0～1+の範囲である標的をいう。IHCによって発現レベルを決定するためのガイドラインが、たとえばthe College of American Pathologists (CAP)によって提供され、http://www.cap.org/apps/docs/committees/immunohistochemistry/summary_of_recommendations.pdfで利用可能なthe ASCO-CAP HER2 Test Guideline Recommendationsによって例示されている。

【0085】

本明細書中で使用される語「低親和性標的」とは、ELISAによって計測して、抗体との結合相互作用が、約10～100nMの範囲の値よりも大きい、またはそれに等しい、たとえば約25～約75nMの解離定数 K_d を有する標的をいう。

【0086】

語「半減期」は、本明細書中、結合分子の濃度または量が対象の体内で半分に低下するのに必要な期間を指すためにもっとも広義に使用される。

【0087】

本明細書中で使用される語「アルブミン結合ポリペプチド」とは、アルブミンタンパク質に特異的に結合するポリペプチドをいう。

【0088】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用される語「Fcドメイン」とは、広義に、天然配列Fcドメインおよび変異体Fcドメインを含む、免疫グロブリン重鎖のC末端領域をいう。

【0089】

本明細書中で使用される語「血管外」および「血管外腔」とは、広義に、対象の血管（たとえば動脈および静脈）の外側に位置する対象の部分の部分をいう。

【0090】

本明細書中で使用される語「関節内腔」とは、たとえば2つの骨の間に位置する関節の内側（たとえば膝関節の内側）に位置する対象の任意の部分の部分をいう。

【0091】

本明細書中で使用される語「硝子体内腔」とは、眼球の内側に位置する対象の任意の部分の部分をいう。

10

【0092】

詳細な説明

改変J鎖を有する結合分子の設計および産生

IgMは、抗原による刺激に反応してB細胞によって産生される最初の免疫グロブリンであり、血清中、約1.5mg/mlで存在し、半減期は5日である。IgMは五量体または六量体分子である。IgGと同じく、IgM単量体は2つの軽鎖および2つの重鎖からなる。しかし、IgGは3つの重鎖定常ドメイン（CH1、CH2およびCH3）を含有するが、IgMの重（ μ ）鎖はさらに、IgE中の重鎖と同様に、第四の定常ドメイン（CH4）を含有する。この余分な定常ドメインは、IgGおよびIgA抗体のFcドメインに対する抗原結合Fabドメインの回転フレキシビリティの原因である、IgGおよびIgAプロリンリッチヒンジ領域の代わりに位置する。

20

【0093】

5つのIgM単量体がさらなる小さなポリペプチド鎖（J鎖）と複合体を形成して、天然IgM分子を形成する。J鎖は、IgMが抗体産生細胞から分泌される前に μ 鎖の重合を促進するものと考えられる。IgMの結晶化は難題であることで有名であるが、最近、CzajkowskyおよびShao（PNAS 106(35):14960-14965, 2009）が、IgE Fcドメインの構造および公知のジスルフィドペアリングに基づくIgMの相同性ベースの構造モデルを公表した。著者らは、ヒトIgM五量体が屈曲の傾向を有するキノコ形分子であると報告している。IgM重（ μ ）鎖は5つのN結合グリコシル化部位：Asn-171、Asn-332、Asn-395、Asn-402およびAsn-563を含有する。

30

【0094】

大部分の哺乳動物の粘膜分泌物中に存在する主要なクラスの抗体としての免疫グロブリンA（IgA）は、吸入され、摂取された病原体による侵襲に対する防御の重要な最前線となる。IgAはまた、多数の種の血清中にも有意な濃度で見いだされ、そこでは、粘膜表面を突破した病原体の排除を媒介する第二の防御線として機能する。IgAのFc領域に特異的な受容体FcRはIgAのエフェクタ機能の重要な媒介物質である。ヒトIgAは、2つのサブクラスIgA1およびIgA2を生じさせる2つの異なるIgA重鎖定常領域（C）の遺伝子を有し得る。IgA1とIgA2との間の主な違いは、2つのFabアームとFc領域との間にあるヒンジ領域に存在する。IgA1は、アミノ酸の重複ストレッチの挿入のせいで、IgA2中には存在しない延長したヒンジ領域を有する。IgAは、それぞれが2つの重鎖および軽鎖を含む2つの単量体単位が、ジスルフィド架橋およびJ鎖の組み込みによって安定化された終端間配置で配列されていると仮定される二量体を形成する能力を有する。粘膜部位で局所的に産生される二量体IgAは、ポリマー免疫グロブリン受容体（pIgR）との相互作用により、上皮細胞境界を越えて分泌物の中へと運ばれる。この過程中、pIgRは切断され、分泌成分（SC）と呼ばれる大きなフラグメントがIgA二量体に共有結合する。

40

【0095】

IgAおよびIgMはいずれも、「テールピース」（tp）と呼ばれる18アミノ酸延長部をC末端に有する。IgM（ μ tp）およびIgA（tp）テールピースは7つのアミノ酸位置で異なる。IgMおよびIgAテールピースは様々な動物種の間で高度に保存されている。IgAおよびIg

50

Mテールピース中の保存された末端から二番目のシステイン残基が重合に関与することが実証されている。両テールピースはN結合炭水化物付加部位を含有し、その存在は、IgAにおける二量体形成およびJ鎖組み込みおよびIgMにおける五量体形成に必要とされる。しかし、テールピース中のN結合炭水化物の構造および組成は様々であり、グリコシルトランスフェラーゼによるプロセッシングへのグリカンのアクセス可能性の違いを暗示する。

【0096】

ヒトならびに様々な脊椎動物種、たとえばウシ、マウス、鳥類、両生類およびウサギのJ鎖のヌクレオチド配列および/またはタンパク質配列が報告されている。ヒトJ鎖は8つのシステイン残基を含有し、その2つ(Cys13およびCys69)は またはμ鎖(それぞれIgAおよびIgM中の)とのジスルフィド架橋に関与し、その6つは鎖内ジスルフィド架橋に関与する(Cys13:Cys101、Cys72:Cys92、Cys109:Cys134)。J鎖の三次元結晶構造は報告されていない。

10

【0097】

本発明の結合分子は、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がその結合標的に結合する能力を妨害することなく、結合分子の1つまたは複数のADME特性を調節するADME調節部分を含むJ鎖を含む。結合分子は、たとえば、IgM抗体、IgA抗体または、IgMもしくはIgAテールピースをIgG重鎖に含み、したがってIgGとIgAの性質もしくはIgAの性質(改変J鎖(そのADME調節部分が結合分子のADME特性を調節する)を組み込み、それとポリマーを形成する能力を含む)とを組み合わせ得るIgG/IgMもしくはIgG/IgAハイブリッド抗体であることができる。IgG/IgMおよびIgG/IgAハイブリッド抗体に関するさらなる詳細に

20

【0098】

本発明の態様によるADME調節部分は、非限定的に、抗体、抗体の抗原結合フラグメント、抗体様分子、抗体様分子の抗原結合フラグメント、タンパク質、リガンド、および受容体を含むことができる。本開示の教示にしたがって、付加(たとえば直接または間接融合、化学的繋留など)の位置およびタイプを適切に選択することにより、任意のタイプのADME調節部分をJ鎖に導入することができることが強調される。

30

【0099】

いくつかの態様において、結合分子は、表10にリストされたアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、結合分子は、表10にリストされたアミノ酸配列と実質的に類似する、たとえば、表10にリストされたアミノ酸配列に対し少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性を有する、または約81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または約99.9%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0100】

好ましい態様において、ADME調節部分は、結合分子のADME特性を調節する抗体または抗体の抗原結合フラグメント(「抗体フラグメント」とも呼ばれる)、たとえば単一特異性、二重特異性および多重特異性抗体および抗体フラグメントを含む。語「抗体フラグメント」は、もっとも広義に使用され、非限定的に、Fab、Fab'、F(ab')₂、scFab、scFvおよび(scFv)₂フラグメント、相補性決定領域(CDR)フラグメント、線状抗体、一本鎖抗体分子、ミニボディおよび抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体を含む。好ましい態様において、抗体フラグメントはscFvである。

40

【0101】

別の好ましい態様において、ADME調節部分は、結合分子のADME特性を調節することによって機能する抗体様分子、たとえばヒトドメイン抗体(dAb)、二重親和性再標的指向(Dual-Affinity Re-Targeting)(DART)分子、ダイアボディ、ジ-ダイアボディ、デュアル可変ドメイン抗体、スタックド可変ドメイン抗体、小モジュラー免疫医薬(Small

50

Modular ImmunoPharmaceutical) (SMIP)、サロボディ、鎖交換操作ドメイン (strand-exchange engineered domain) (SEED) ボディ、VHH (たとえばラクダ科動物様抗体分子) またはTandAbを含む。

【0102】

ADME調節部分は、レシピエントIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA分子のその結合標的への結合を妨害することなくADME調節部分が結合分子のADME特性を調節することを可能にする任意の位置で、天然J鎖配列へと導入することができる。好ましい位置は、C末端もしくはその近く、N末端もしくはその近くまたはJ鎖の三次元構造に基づいてアクセス可能である内部位置を含む。好ましい態様において、ADME調節部分は、天然配列J鎖へと、C末端から約10残基以内またはN末端から約10アミノ酸残基以内において導入され、その場合、天然配列J鎖は好ましくはSEQ ID NO: 1のヒトJ鎖である。別の態様において、ADME調節部分は、SEQ ID NO: 1の天然配列ヒトJ鎖へと、SEQ ID NO: 1のシステイン残基92と101との間において、または別の天然配列J鎖の同等の位置において導入される。さらなる態様において、ADME調節部分は、天然配列J鎖、たとえばSEQ ID NO: 1のJ鎖へと、グリコシル化部位またはその近くにおいて導入される。もっとも好ましくは、ADME調節部分は、SEQ ID NO: 1の天然配列ヒトJ鎖へと、C末端から約10アミノ酸残基以内において導入される。

10

【0103】

導入は、直接または間接融合によって、すなわち、ペプチドリンカーを用いて、または用いずに、1つのポリペプチド鎖中にADME調節部分アミノ酸配列を、そのコーディングヌクレオチド配列のインフレームでの組み合わせによって組み合わせることによって達成することができる。ペプチドリンカー (間接融合) は、使用されるならば、たとえば、約1~50または約1~40または約1~30または約1~20または約1~10または約10~20のアミノ酸残基であり得、J鎖配列に導入されるADME調節部分の一端または両端に存在し得る。好ましい態様において、ペプチドリンカーは、約10~20または10~15アミノ酸長である。別の好ましい態様において、ペプチドリンカーは15アミノ酸長である。

20

【0104】

ADME調節部分はまた、自らの反応性および選択性を有する2つの異なる官能基を含有するヘテロ二官能性タンパク質架橋剤を使用する化学結合によって天然J鎖配列に付加することもできる。これらの架橋剤は、一工程法で使用することもできるし、それを使用して活性化タンパク質を創製し、それを、多くの場合、保存したのち、別の工程で第二の生体分子と反応させることもできる。したがって、たとえば、ヘテロ二官能性架橋試薬を使用してJ鎖とADME調節部分とのコンジュゲートを形成することができる。反応性基は、非限定的に、イミン反応性基 (たとえばNHSまたはスルホ-NHS)、マレイミド基などを含む。切断可能または切断不可能であることができるそのような架橋剤は、たとえば、ハプテンキャリアタンパク質の形成および酵素-抗体コンジュゲートの調製に使用されている。化学的に、切断可能な架橋剤は、具体的には、ジスルフィド系、ヒドラゾンおよびペプチドリンカーを含むが、それらに限定されない。十分に研究されている周知の酵素不安定性のリンカーがバリン-シトルリンリンカーであるが、他のペプチドリンカーもまた公知であり、適当である。切断不可能なリンカーの典型的な代表は、チオエーテル類、たとえばSMCC (N-スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシレート) を含む。さらなる詳細に関しては、たとえば、開示全体が参照により明示的に本明細書に組み入れられるDucry L and Stump B, Bioconjugate Chem. 2010, 21:5-13を参照すること。さらなる適当なリンカーのリストに関しては、たとえば、開示全体が参照により明示的に本明細書に組み入れられるKlein et al., Protein Engineering, Design & Selection; 2014, 27(10): 325-330を参照すること。

30

40

【0105】

いくつかの態様において、改変J鎖は1つの外来性ADME調節部分を含む。いくつかの態様において、改変J鎖は、1つよりも多いADME調節部分を含む。たとえば、いくつかの態様においては、1つのADME調節部分が改変J鎖へとN末端またはC末端のいずれかにおいて導

50

入される。いくつかの態様においては、第一のADME調節部分が改変J鎖へとN末端において導入され、第二のADME部分が同じ改変J鎖へとC末端において導入される。いくつかの態様においては、ADME調節部分が改変J鎖へと導入され、結合部分が同じ改変J鎖へと導入される。たとえば、いくつかの態様においては、ADME調節部分が改変J鎖へとN末端において導入され、結合部分（たとえばCD3結合抗体フラグメント、たとえばCD3結合scFv抗体フラグメント）が同じ改変J鎖へとC末端において導入される。いくつかの態様においては、ADME調節部分が改変J鎖へとC末端において導入され、結合部分（たとえばCD3結合抗体フラグメント、たとえばCD3結合scFv抗体フラグメント）が同じ改変J鎖へとN末端において導入される。J鎖のN末端およびC末端の両方に結合部分を含む結合分子は、本明細書中、「二座」J鎖を含む結合分子と呼ばれる。

10

【0106】

改変J鎖は、周知の組み換えDNA技術によって、たとえば、改変J鎖をコードする核酸を適当な原核または真核宿主生物、たとえばCHO細胞または大腸菌中で発現させることによって創製され得る。したがって、改変J鎖は、たとえば、Symersky et al., Mol Immunol 2000, 37:133-140によって記載されているように、大腸菌中で発現させてもよい。

【0107】

1つの態様において、J鎖は、まず酵素認識部位の挿入によって改変され、翻訳後、任意の外来性ADME調節部分をJ鎖に繫留することができるペプチドまたは非ペプチドリナーによって改変されることができる。

【0108】

また、改変J鎖は、レシピエントIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体の重および軽鎖と共発現させることもできる。その複雑な構造のせいで、組み換えIgMの大規模な産生は困難であるが、C6神経膠腫細胞、CHO細胞およびHeLa細胞中のIgM重（H）および軽（L）鎖の共発現を含め、非リンパ球細胞を使用するIgMのための組み換え産生系がいくつか報告されている（たとえば、CHO細胞中での発現に関しては、W089/01975およびWood et al., J. Immunol. 145, 3011-3016 (1990)を参照）。J鎖を用いる、または用いない、大腸菌中でのIgMモノクローナル抗体の発現が、たとえば、Azuma et al., Clin Cancer Res 2007, 13(9):2745-2750に記載されている。アデノウイルスのE1AおよびE1Bタンパク質を発現する不死化ヒト網膜細胞株中でのIgMの産生が米国特許出願公開公報第20060063234号に記載されている。

20

【0109】

レシピエントIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は、単一特異性、二重特異性または多重特異性であり得る。抗体を含む、二重特異性および多重特異性IgMおよびIgA結合分子が、たとえば、開示全体が参照により明示的に本明細書に組み入れられるPCT出願第PCT/US2014/054079号および第PCT/US2015/015268号に記載されている。

30

【0110】

本結合分子は、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によって任意の結合標的に結合することができ、J鎖上に位置するADME調節部分が結合分子の1つまたは複数のADME特性を調節する。したがって、本結合分子は、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によって標的とされる標的への高結合力結合を提供するために使用されることができ、J鎖上のADME調節部分は結合分子の1つまたは複数のADME特性を調節する。様々なタイプのADME調節部分が、本結合分子の抗体部分によって標的とされることができ、様々なクラスの標的と同様に、本明細書に記載される。

40

【0111】

クリアランスを低下させるADME調節部分

本発明の局面は、対象の循環からの結合分子のクリアランスを低下させ、それによって対象中の結合分子の半減期を増すADME調節部分を有する結合分子を含む。アルブミン結合は、タンパク質の薬物動態を改善するための一般的な戦略として、当技術分野において公知である。たとえば、アルブミンとの非共有結合的会合が短命のタンパク質の半減期を延ばすことが示されている。たとえば、開示全体が参照により本明細書に組み入れられるDe

50

nnis, Mark S. et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:35035-35043。したがって、本結合分子中のADME調節部分としてのアルブミン（ヒト血清アルブミン）、アルブミン様タンパク質、アルブミン結合ペプチド、アルブミン結合抗体部分（たとえばアルブミン結合scFv抗体フラグメント）の使用は、結合分子の薬物動態を操作するための効果的な戦略を提供する。加えて、新生児Fc受容体（FcRn）が、より長い循環半減期を免疫グロブリン分子に提供するリサイクル経路を提供することが知られている。たとえば、Roopenian D.C. et al., *Nature Reviews Immunology* 7, 715-725 (2007)。したがって、FcRn結合タンパク質、FcRnに結合するFcドメインまたはFcRnに結合する抗体部分の使用もまた、結合分子の薬物動態を操作するための効果的な戦略を提供する。理論に拘束されることなく、いくつかの態様において、FcRnに結合するADME調節部分は、単に結合化合物の分子量の増加のせいで延長された半減期を提供するのではなく、FcRn媒介リサイクル経路にアクセスすることによって延長された半減期を提供する。

10

【0112】

いくつかの態様において、ADME調節部分はアルブミンタンパク質を含む。アルブミンタンパク質は、血漿中に一般に見られる可溶性の非グリコシル化タンパク質である。アルブミンタンパク質は、FcRn媒介リサイクル経路と相互作用し、その結果、並外れて長い循環半減期を有することが知られている。

【0113】

特定の態様において、ADME調節部分はアルブミンタンパク質に結合し、それによって自らをアルブミンタンパク質に接続し、FcRn媒介リサイクル経路を利用する。したがって、特定の態様において、ADME調節部分はアルブミン結合ペプチドを含む。アルブミン結合ペプチドの非限定的な例が、開示全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開公報第US20050287153号に記載されている。いくつかの態様において、ADME調節部分はアルブミン結合抗体部分を含む。アルブミンに結合する抗体部分の非限定的な例は、抗アルブミンscFv、抗アルブミンVHH、抗アルブミンscFabおよび抗アルブミンdAbを含む。

20

【0114】

いくつかの態様において、ADME調節部分はFcRn結合ペプチドを含む。特定の態様において、ADME調節部分はFcRn結合抗体部分を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分は、FcRn受容体によって結合する免疫グロブリン分子のFcドメインを含む。結合分子のクリアランスを低下させるADME調節部分の非限定的な例が以下の表1に提供されている。本結合分子中でADME調節部分として使用することができる抗体部分を生成するために使用することができるタンパク質の非限定的な例が表1に提供されている。

30

【0115】

(表1) ADME調節部分の配列情報

40

50

ADME調節部分	アミノ酸配列情報
アルブミン	GenBankアクセッション番号: NP_000468.1
アルブミン結合ペプチド	DLCLRDWGCLW (SEQ ID NO: 2)
アルブミン結合ペプチド	DICLPRWGCLW (SEQ ID NO: 3)
アルブミン結合ペプチド	MEDICLPRWGCLWGD (SEQ ID NO: 4)
アルブミン結合ペプチド	QRLMEDICLPRWGCLWEDDE (SEQ ID NO: 5)
アルブミン結合ペプチド	QGLIGDICLPRWGCLWGRSV (SEQ ID NO: 6)
アルブミン結合ペプチド	QGLIGDICLPRWGCLWGRSVK (SEQ ID NO: 7)
アルブミン結合ペプチド	EDICLPRWGCLWEDD (SEQ ID NO: 8)
アルブミン結合ペプチド	RLMEDICLPRWGCLWEDD (SEQ ID NO: 9)
アルブミン結合ペプチド	MEDICLPRWGCLWEDD (SEQ ID NO: 10)
アルブミン結合ペプチド	MEDICLPRWGCLWED (SEQ ID NO: 11)
アルブミン結合ペプチド	RLMEDICLARWGCLWEDD (SEQ ID NO: 12)
アルブミン結合ペプチド	EVRSFCTRWPAEKSCCKPLRG (SEQ ID NO: 13)
アルブミン結合ペプチド	RAPESFVCYWETICFERSEQ (SEQ ID NO: 14)
アルブミン結合ペプチド	EMCYFPGICWM (SEQ ID NO: 15)
FcRn	GenBankアクセッション番号: P55899.1
IgG1 のFcドメイン	GenBankアクセッション番号: AAB24269.1
IgG2 のFcドメイン	GenBankアクセッション番号: AAR26706.1
IgG3 のFcドメイン	GenBankアクセッション番号: ACO54886.1
IgG4 のFcドメイン	GenBankアクセッション番号: AAG00912.1

【 0 1 1 6 】

血液脳関門の透過を高めるADME調節部分

本発明の局面は、対象の血液脳関門を透過する結合分子の能力を高め、それによって脳細胞外液および中枢神経系中の結合分子の濃度を高めるADME調節部分を有する結合分子を含む。血液脳関門は、タイトジャンクションによって接続されている脳内皮細胞によって形成されている。血液脳関門は、脳細胞外液および中枢神経系の中への特定の分子の選択的輸送を可能にしながらも、他の分子の通過を拒絶する。

【 0 1 1 7 】

本発明の局面は、受容体媒介トランスサイトーシス (RMT) 経路中の1つまたは複数の標

10

20

30

40

50

的に結合し、それによって血液脳関門を通過する結合分子の輸送を促進する部分を有する結合分子を含む。RMT経路に関連する結合標的の非限定的な具体例は、トランスフェリン、トランスフェリン受容体、インスリン、インスリン受容体、IGF-1、IGF-1受容体、レプチン、レプチン受容体、ペイシジン、Glut1およびCD98hcを含む。RMT経路は、それぞれのリガンドが血液脳関門を通過し、哺乳動物対象の脳細胞外液および中枢神経系に入ることを容易にすることが当技術分野において知られている。たとえば、開示全体が参照により本明細書に組み入れられるDennis et al., *Neuropsychopharmacology Reviews* (2012) 37, 302-303; 開示全体が参照により本明細書に組み入れられるJoy Yu Zucher o et al., *Neuron* 89, 70-82 (2016)。したがって、本結合分子中のADME調節部分としてのRMT結合部分（たとえば、RMT経路標的（たとえばRMT関連細胞表面受容体および / またはその関連のリガンド）に結合する抗体部分）の使用は、血液脳関門の透過を高め、脳細胞外液および中枢神経系中の結合分子の濃度を高めるための効果的な戦略を提供する。RMT経路標的に結合することができる抗体部分の非限定的な例は、scFv、VHH、scFab、およびdAb部分を含む。

10

【0118】

いくつかの態様において、ADME調節部分は、RMT経路中の受容体に結合する抗体部分を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分は、RMT経路中のリガンドに結合する抗体部分を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分は、RMT経路中の受容体に結合することができるリガンドまたはリガンドの一部を含む（たとえば、トランスフェリンタンパク質を含むか、またはトランスフェリン受容体に結合することができるトランスフェリンタンパク質の少なくとも一部分を含む）。

20

【0119】

いくつかの態様において、ADME調節部分はトランスフェリン受容体結合抗体部分（たとえばトランスフェリン受容体結合scFv）を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はトランスフェリン結合抗体部分（たとえばトランスフェリン結合scFv）を含む。特定の態様において、ADME調節部分はインスリン受容体結合抗体部分（たとえばインスリン受容体結合scFv）を含む。特定の態様において、ADME調節部分はインスリン結合抗体部分（たとえばインスリン結合scFv）を含む。特定の態様において、ADME調節部分はIGF-1受容体結合抗体部分（たとえばIGF-1受容体結合scFv）を含む。特定の態様において、ADME調節部分はIGF-1結合抗体部分（たとえばIGF-1結合scFv）を含む。特定の態様において、ADME調節部分はレプチン受容体結合抗体部分（たとえばレプチン受容体結合scFv）を含む。特定の態様において、ADME調節部分はレプチン結合抗体部分（たとえばレプチン結合scFv）を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はペイシジン結合抗体部分（たとえばペイシジン結合scFv）を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はGlut1結合抗体部分（たとえばGlut1結合scFv）を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はCD98hc結合抗体部分（たとえばCD98hc結合scFv）を含む。

30

【0120】

いくつかの態様において、ADME調節部分はトランスフェリンタンパク質を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はIGF-1タンパク質を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はレプチンタンパク質を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はペイシジンタンパク質を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はGlut1タンパク質を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はCD98hcタンパク質を含む。血液脳関門の透過を高めるADME調節部分として使用することができる抗体部分を生成するために使用することができるタンパク質の非限定的な例が表2に提供されている。

40

【0121】

(表2) ADME調節部分の配列情報

50

ADME調節部分	GenBank アクセション番号
トランスフェリン受容体	AAA61153.1
インスリン受容体	P06213.4
IGF-1受容体	P08069.1
レプチン受容体	P48357.2
トランスフェリン	AAB22049.1
レプチン	AAH69452.1
インスリン	AAA59172.1
IGF-1	CAA01954.1
ベシジン	BAA08109.1
Glut1	P11166.2
CD98hc (4F2細胞表面抗原重鎖)	P08195.3

10

【 0 1 2 2 】

血管外腔中での半減期を増すADME調節部分

20

本発明の局面は、対象の血管外腔中での結合分子の半減期を増すADME調節部分を有する結合分子を含む。関節内腔または硝子体内腔のような血管外腔に直接送達される治療用タンパク質は一般に、血管外腔中では特徴的に短い半減期を有する。たとえば、Mordenti, J. et al., Toxicological Sciences 52, 101-106 (1999); Mordenti, J. et al., Toxicological Sciences 27(5), 536-544 (1999)。

【 0 1 2 3 】

ヒアルロン酸は、関節内腔および硝子体内腔のような特定の血管外腔中の細胞外マトリックスの主成分であるアニオン性非硫酸化グリコサミノグリカンである。したがって、ADME調節部分としてのヒアルロン酸に結合する化合物の使用は、このような細胞外腔中に治療分子を保持するための効果的な戦略を提供する。ヒアルロン酸の構造は図15に提供されている。

30

【 0 1 2 4 】

腫瘍壊死因子刺激遺伝子6タンパク質 (TSG-6) は、ヒアルロナン結合ドメインを含有する30kDaの分泌タンパク質である。ヒアルロナン結合ドメインは、血管外腔中で細胞外マトリックスと相互作用し、細胞移動に関与する。したがって、ADME調節部分としてのTSG-6の使用は、細胞外腔中に治療分子を保持するための効果的な戦略を提供する。

【 0 1 2 5 】

いくつかの態様において、ADME調節部分はヒアルロン酸結合タンパク質 (HABP) を含む。いくつかの態様において、ADME調節部分はTSG-6タンパク質を含む。特定の態様において、ADME調節部分はヒアルロン酸結合抗体部分を含む。特定の態様において、ADME調節部分はTSG-6結合抗体部分を含む。抗体部分の非限定的な例は、scFv、VHH、scFv、およびdAb部分を含む。結合分子を細胞外腔中に保持するADME調節部分の非限定的な例が以下の表3に提供されている。

40

【 0 1 2 6 】

(表3) ADME調節部分の配列情報

ADME調節部分	アミノ酸配列情報
ヒアルロン酸結合タンパク質 (HABP)	GenBankアクセション番号: 2207280A
TSG-6	GenBankアクセション番号: CAD13434.1

50

【 0 1 2 7 】

アンタゴニスト標的

本発明の局面は、T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズするIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体を有する結合分子を含む。T細胞阻害シグナル伝達経路は当技術分野において公知であり、非限定的に、Pardoll et al.に記載されているものを含む。T細胞阻害シグナル伝達経路およびその構成要素の非限定的な例は以下さらに詳細に説明される。

【 0 1 2 8 】

T細胞阻害シグナル伝達経路の一例が、プログラム細胞死-1 (PD-1) およびそのリガンド、プログラム細胞死リガンド-1 (PD-L1) を含むシグナル伝達経路である。PD-1は、免疫グロブリンスーパーファミリーの抑制性細胞表面受容体タンパク質であり、免疫および自己寛容におけるT細胞機能の制御に参与する。PD-L1は、T細胞の表面上のPD-1と相互作用し、細胞周期進行およびサイトカイン産生を遮断することによってT細胞の増殖を阻害する(同著者)。

10

【 0 1 2 9 】

T細胞阻害シグナル伝達経路の別の例が、T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン3 (TIM3) を含むシグナル伝達経路である。TIM3は、T細胞の表面で発現する細胞表面糖タンパク質であり、Th1細胞の終結に参与する阻害分子として機能する(同著者)。

【 0 1 3 0 】

T細胞阻害シグナル伝達経路の別の例が、リンパ球活性化遺伝子3 (LAG3) を含むシグナル伝達経路である。LAG3は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、T細胞の増殖、活性化およびホメオスタシスの阻害因子として機能する(同著者)。

20

【 0 1 3 1 】

先に考察したように、本結合分子は、ADME調節部分を含むJ鎖を含む。いくつかの態様において、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は、T細胞阻害シグナル伝達経路に参与する標的に結合し、阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズし、それにより、同経路を介してT細胞によって受けられる阻害シグナルを遮断するか、または減少させ、一方で、J鎖上のADME調節部分が、結合分子のADME特性を調節させる。それらのより高い結合力のおかげで、本IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は、T細胞阻害シグナル伝達経路標的に対するものであるとき、2つの結合部位しか有しないIgG抗体と比較して、より効果的にアンタゴニストとして作用する。その結果、T細胞の免疫応答は遮断、停止または減少されないか、または少なくとも、T細胞の免疫応答の阻害が減らされる。本結合分子の抗体を使用して、以下の表4にリストされたタンパク質を伴う阻害シグナル伝達経路をはじめとする(ただしこれらに限定されない)、任意のT細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズすることができる。これらのT細胞阻害シグナル伝達経路標的のヒトタンパク質配列に対応するGenBankアクセス番号が以下の表4に提供されている。

30

【 0 1 3 2 】

(表4) T細胞刺激シグナル伝達経路標的の配列情報

T細胞刺激シグナル伝達経路メンバー:	GenBankアクセス番号
PD-1	AAC51773.1
PD-L1	Q9NZQ7.1
TIM3	AAL65158.1
LAG3	AAH52589.1

40

【 0 1 3 3 】

アゴニスト標的

本発明の局面は、T細胞刺激シグナル伝達経路をアゴナイズするIgM、IgA、IgG/IgMまた

50

はIgG/IgA抗体を有する結合分子を含む。T細胞刺激シグナル伝達経路は当技術分野において公知であり、非限定的に、Pardoll et al.に記載されているものを含む。T細胞刺激シグナル伝達経路およびその構成要素の非限定的な例は以下さらに詳細に説明される。

【0134】

CD137は、腫瘍壊死因子受容体(TNF-R)スーパーファミリーのメンバーであり、T細胞の表面で発現する。その機能は、T細胞増殖およびサイトカイン分泌を刺激することである。たとえば、254のPardoll。OX40は、T細胞上で発現する腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーの別のメンバーであり、免疫応答を長時間維持するのに役立つ刺激シグナルをT細胞に送達することによって機能する(同著者)。

【0135】

別のT細胞刺激シグナル伝達経路はCD40を伴う。CD40は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーであり、抗原提示細胞上で発現する。CD40とそのリガンドCD40Lとの係合が様々なT細胞刺激シグナルを生じさせる(同著者)。

【0136】

別のT細胞刺激シグナル伝達経路は、糖質コルチコイド誘発TNFR関連タンパク質(GITR)を伴う。GITRは、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーであり、T細胞上で発現する。GITRは、T細胞増殖、活性化およびサイトカイン産生を増大させることによって機能する。たとえば、Nocentini, G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Jun 10; 94(12): 6216-21。

【0137】

CD27は、T細胞刺激シグナル伝達経路に関与する別のタンパク質である。腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーの別のメンバーであるCD27は、T細胞の表面で発現し、CD70と相互作用するときに、刺激シグナルをT細胞に送達することによって機能する。たとえば、254のPardoll。

【0138】

別のT細胞刺激シグナル伝達経路は、ヘルペスウイルス侵入メディエータ(HVEM)を伴う。HVEMは、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーであり、抗原提示細胞の表面で発現する。HVEMは、CD258のような特定のリガンドと相互作用すると、刺激シグナルをT細胞に送達する(同著者)。

【0139】

先に考察したように、本結合分子は、結合分子のADME特性を調節するADME調節部分をJ鎖上に含む。いくつかの態様において、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は、T細胞刺激シグナル伝達経路に関与する標的に結合し、刺激シグナル伝達経路をアゴナイズし、それにより、同経路を介してT細胞によって受けられる刺激シグナルを維持するか、または増大させ、一方で、J鎖上のADME調節部分が、結合分子のADME特性を調節させる。それらのより高い結合力のおかげで、本IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は、T細胞刺激シグナル伝達経路標的に対するものであるとき、2つの結合部位しか有しないIgG抗体と比較して、より効果的にアゴニストとして作用する。その結果、T細胞の免疫応答は維持されるか、または増大する。本結合分子の抗体を使用して、以下の表5にリストされたタンパク質を伴う刺激シグナル伝達経路をはじめとする(ただしこれらに限定されない)、任意のT細胞刺激シグナル伝達経路をアゴナイズすることができる。これらのT細胞刺激シグナル伝達経路標的のヒトタンパク質配列に対応するGenBankアクセッション番号が以下の表5に提供されている。

【0140】

(表5) T細胞刺激シグナル伝達経路標的の配列情報

10

20

30

40

50

T細胞刺激シグナル伝達経路メンバー:	GenBankアクセッション番号
CD137 (4-1BB)	NP_001552.2
OX40	CAE11757.1
CD40	P25942.1
GITR	Q9Y5U5.1
CD27	P26842.2
HVEM	AAQ89238.1

10

【 0 1 4 1 】

T細胞刺激シグナル伝達経路の他の非限定的な例は、以下によって媒介されるものを含む：TNFR1 (DR1) (GenBankアクセッション番号P19438.1)；TNFR2 (GenBankアクセッション番号P20333.3)；Fas (CD95、Apo1、DR2) (GenBankアクセッション番号AAH12479.1)；CD30 (GenBankアクセッション番号AAA51947.1)；TRAILR1 (DR4、Apo2) (GenBankアクセッション番号O00220.3)；DR5 (TRAILR2) (GenBankアクセッション番号O14763.2)；TRAILR3 (DcR1) (GenBankアクセッション番号O14798.3)；TRAILR4 (DcR2) (GenBankアクセッション番号Q9UBN6.1)；OPG (OCIF) (GenBankアクセッション番号O00300.3)；TWEAKR (FN14) (GenBankアクセッション番号Q9NP84.1)；DcR3 (GenBankアクセッション番号O95407.1)；DR3 (GenBankアクセッション番号AAQ88676.1)；EDAR (GenBankアクセッション番号Q9UNE0.1)およびXEDAR (GenBankアクセッション番号AAQ89952.1)。たとえば、開示全体が参照により本明細書に組み入れられるAggarwal et al., Blood, 119:651-665, 2012を参照すること。いくつかの態様において、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は、これらの標的の任意の1つに結合して、T細胞刺激シグナル伝達経路をアゴナイズし、それにより、同経路を介してT細胞によって受けられる刺激シグナルを維持する、または増大させ、一方で、J鎖上のADME調節部分が、結合分子のADME特性を調節させる。

20

30

【 0 1 4 2 】

低レベル発現標的

本発明の局面は、低レベル発現標的に結合するIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体を有する結合分子を含む。それらのより高い結合力のおかげで、本結合分子はIgG抗体よりも強力である。したがって、本結合分子は、特定の結合標的が低レベルでしか発現せず、より高い結合力が抗体と標的との間の結合を容易にするのに有益である状況で用いることができる。本結合分子の抗体は、任意の低レベル発現標的を標的とするために使用することができる。本結合分子のIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によって標的とされ得る低レベル発現標的の具体例は、非限定的に、EGFR、HER2、HER3、EpCAM、CEACAM、Gp100、MAGE1およびPD-L1を含む。これらの標的のヒトタンパク質配列に対応するGenBankアクセッション番号が以下の表6に提供されている。

40

【 0 1 4 3 】

(表6) 低レベル発現標的の配列情報

50

標的名	GenBank アクセッション番号
EGFR	AAI18666.1
HER2	P04626.1
HER3	P21860.1
EpCAM	P16422.2
CEACAM	P06731.3
Gp100	AAC60634.1
MAGE1	NP_004979.3
PD-L1	Q9NZQ7.1

10

【 0 1 4 4 】

低親和性標的

本発明の局面は、低親和性標的に結合するIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体を有する結合分子を含む。それらのより高い結合力のおかげで、本結合分子はIgG抗体よりも強力である。したがって、本結合分子は、特定の結合標的が低い結合親和性しか有さず、より高い結合力が抗体と標的との間の結合を容易にするのに有益である状況で用いることができる。本結合分子の抗体は、任意の低親和性標的を標的とするために使用することができる。本結合分子のIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によって標的とされ得る低親和性標的の具体例は、非限定的に、NY-ESO-1、シアリルルイスX抗原およびTn抗原を含む。NY-ESO-1およびシアリルルイスX抗原のヒトタンパク質配列に対応するGenBankアクセッション番号が以下の表7に提供されている。Tn抗原の構造は図14に提供されている。

20

【 0 1 4 5 】

(表7) 低親和性標的の配列情報

標的名	GenBank アクセッション番号
NY-ESO-1	CAA05908.1
シアリルルイスX抗原	NP_001241688.1

30

【 0 1 4 6 】

血液がん標的

本発明の局面は、血液がん標的に結合するIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体を有する結合分子を含む。それらのより高い結合力のおかげで、本結合分子はIgG抗体よりも強力である。したがって、本結合分子は、特定の血液がんの場合のように、特定の結合標的が低レベルでしか発現しない状況で用いることができる。本結合分子のより高い結合力は、抗体と標的との間の結合を容易にする。本結合分子の抗体は、任意の結合標的、たとえば血液がん細胞上の低レベル発現標的を標的とするために使用することができる。本結合分子のIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によって標的とされることができ血液がん標的の具体例は、非限定的に、CD19、CD20、CD22、CD33、CD38、CD52およびCD70を含む。これらの標的のヒトタンパク質配列に対応するGenBankアクセッション番号が以下の表8に提供されている。

40

【 0 1 4 7 】

(表8) 血液がん標的の配列情報

50

標的名	GenBank アクセション番号
CD19	AAA69966.1
CD20	NP_690605.1
CD22	P20273.2
CD33	P20138.2
CD38	BAA18966.1
CD52	AJC19276.1
CD70	NP_001243.1

10

【 0 1 4 8 】

他の結合標的

本発明の局面は、特定の疾患または障害と関連する標的に結合するIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体を有する結合分子を含む。それらのより高い結合力のおかげで、本結合分子はIgG抗体よりも強力である。したがって、本結合分子は、特定の結合標的への高結合力結合が望ましい状況で用いることができる。本結合分子の抗体は、任意の結合標的を標的とするために使用することができる。本結合分子のIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によって標的とされることができる結合標的の具体例は、非限定的に、VEGF、TNF- α 、アミロイド および セクレターゼ1 (BACE) タンパク質を含む。これらの標的のヒトタンパク質配列に対応するGenBankアクセション番号が以下の表9に提供されている。

20

【 0 1 4 9 】

(表9) 他の結合標的の配列情報

標的名	GenBank アクセション番号
VEGF	AAP86646.1
TNF α	CAA26669.1
アミロイド β A4	P05067.3
BACE (β セクレターゼ1)	P56817.2

30

【 0 1 5 0 】

ADME調節部分を有する結合分子の用途

ADME調節部分を含む改変J鎖を含む結合分子は、結合分子の1つまたは複数のADME特性を調節することによって様々な疾患を処置することをはじめとして(これに限定されない)、広範な治療および診断用途を有する。

【 0 1 5 1 】

いくつかの態様において、改変J鎖を含む本結合分子は、多様ながんのいずれの処置にも広く使用され得る。任意のタイプの腫瘍および任意のタイプの腫瘍関連抗原を本結合分子によって標的とし得ることが予想される。がんタイプの例は、非限定的に、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、胆嚢がん、乳がん、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、肺がん、髄様甲状腺がん、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、腎臓がん、卵巣がん、膵臓がん、神経膠腫、黒色腫、肝臓がん、前立腺がんおよび膀胱がんを含む。しかし、当業者は、当技術分野において、事実上いかなるタイプのがんに関しても腫瘍関連抗原が知られていることを理解するであろう。

40

【 0 1 5 2 】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体がT細胞阻害シグナル伝達経路をアン

50

タゴナイズする一方で、対象の循環からの結合分子のクリアランスを低下させるADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖ADME調節部分によって結合分子の半減期を増すと同時に、抗体によってT細胞阻害シグナル伝達を遮断するか、または減らすことである。それらの増大した結合力のおかげで、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体は、上記のように、特定の結合標的、たとえばT細胞阻害シグナル伝達経路のメンバーに対するものであるとき、効果的なアンタゴニストとして作用する。そのような結合分子は、たとえば、T細胞免疫応答の阻害を遮断する、または減らすことが望ましい疾患、たとえば特定のがんおよび免疫障害の処置において用途を見いだす。そのようながんは、上皮がんおよび血液がんを含むが、それらに限定されない。

【0153】

アンタゴニスト抗体およびJ鎖上のADME調節部分を有する本結合分子による処置に適した上皮がんは、非限定的に、黒色腫、非小細胞肺癌、鼻咽頭がん、結腸直腸がん、肝臓がん、膀胱がん、卵巣がん、胃がん、食道がん、膵臓がん、腎臓がん、甲状腺がん、または乳がん、ホルモン受容体陰性乳がんもしくは三重陰性乳がんを含む。アンタゴニスト抗体およびJ鎖上のADME調節部分を有する本結合分子による処置に適した血液がんは、非限定的に、白血病、リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫を含む。いくつかの態様において、本結合分子は、これらの症状のいずれの処置にも用途を見いだす。

【0154】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体がT細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする一方で、結合分子によって血液脳関門の透過を高めるADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖ADME調節部分によって脳細胞外液および中枢神経系中の結合分子の濃度を高めると同時に、抗体によってT細胞阻害シグナル伝達を遮断するか、または減らすことである。それらの増大した結合力のおかげで、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体は、上記のように、特定の結合標的、たとえばT細胞阻害シグナル伝達経路のメンバーに対するものであるとき、効果的なアンタゴニストとして作用する。そのような結合分子は、たとえば、T細胞免疫応答の阻害を遮断する、または減らすことが望ましい疾患、たとえば脳および中枢神経系の特定のがんおよび免疫障害の処置において用途を見いだす。そのようながんは、神経膠腫、星状細胞腫、髄膜腫、神経腫、および乏突起膠腫を含むが、それらに限定されない。

【0155】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体がT細胞刺激シグナル伝達経路をアゴナイズする一方で、対象の循環からの結合分子のクリアランスを低下させるADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖上のADME調節部分によって結合分子の半減期を増すと同時に、抗体によってT細胞刺激シグナル伝達を維持するか、または増大させることである。それらの増大した結合力のおかげで、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体は、上記のように、特定の結合標的、たとえばT細胞刺激シグナル伝達経路のメンバーに対するものであるとき、スーパーアゴニストとして作用する。そのような結合分子は、たとえば、T細胞免疫応答の維持または活性化が望ましい疾患、たとえば特定のがんおよび免疫障害の処置において用途を見いだす。そのようながんは、上皮がんおよび血液がんを含むが、それらに限定されない。

【0156】

アゴニスト抗体およびJ鎖上のADME調節部分を有する本結合分子による処置に適した上皮がんは、非限定的に、黒色腫、非小細胞肺癌、鼻咽頭がん、結腸直腸がん、肝臓がん、膀胱がん、卵巣がん、胃がん、食道がん、膵臓がん、腎臓がん、甲状腺がん、または乳がん、ホルモン受容体陰性乳がんもしくは三重陰性乳がんを含む。アゴニスト抗体およびJ鎖上のADME調節部分を有する本結合分子による処置に適した血液がんは、非限定的に、白血病、リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリン

10

20

30

40

50

パ腫を含む。いくつかの態様において、本結合分子は、これらの症状のいずれの処置にも用途を見いだす。

【0157】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体がT細胞刺激シグナル伝達経路をアゴナイズする一方で、結合分子によって血液脳関門の透過を高めるADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖上のADME調節部分によって脳細胞外液および中枢神経系中の結合分子の濃度を高めると同時に、抗体によってT細胞刺激シグナル伝達を維持するか、または増大させることである。それらの増大した結合力のおかげで、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体は、上記のように、特定の結合標的、たとえばT細胞刺激シグナル伝達経路のメンバーに対するものであるとき、スーパーアゴニストとして作用する。そのような結合分子は、たとえば、T細胞免疫応答の維持または活性化が望ましい疾患、たとえば脳および中枢神経系の特定のがんおよび免疫障害の処置において用途を見いだす。そのようながんは、神経膠腫、星状細胞腫、髄膜腫および乏突起膠腫を含むが、それらに限定されない。

10

【0158】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体が低レベル発現標的に結合する一方で、結合分子の半減期を増すADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖上のADME調節部分によって結合分子の半減期を増すと同時に、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体のより高い結合力を使用して低レベル発現標的に結合することである。そのような結合分子は、低レベル発現標的への高結合力結合が有益である疾患、たとえば特定のがんおよび免疫障害の処置において用途を見いだす。たとえば、特定の上皮がんは、上記のように、低い発現レベルを有する腫瘍抗原を発現することが知られている。そのような上皮がんは、非限定的に、黒色腫、非小細胞肺癌、鼻咽頭がん、結腸直腸がん、肝臓がん、膀胱がん、卵巣がん、胃がん、食道がん、膵臓がん、腎臓がん、甲状腺がん、または乳がん、ホルモン受容体陰性乳がんもしくは三重陰性乳がんを含む。いくつかの態様において、本結合分子は、これらの症状のいずれの処置にも用途を見いだす。

20

【0159】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体が低親和性標的に結合する一方で、結合分子の半減期を増すADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖上のADME調節部分によって結合分子の半減期を増すと同時に、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体のより高い結合力を使用して低親和性標的に結合することである。先に考察したように、それらの増大した結合力のおかげで、ADME調節部分を含む改変J鎖を含む本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体は、IgG抗体がその標的に低親和性で結合する状況において特に有利である。したがって、いくつかの態様において、本明細書中のIgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体は、治療用IgG抗体の結合ドメインを含み得る。そのような結合分子は、低親和性標的への高結合力結合が有益である疾患、たとえば特定のがんおよび免疫障害の処置において用途を見いだす。たとえば、特定の上皮がんは、上記のように、低い結合親和性を有する腫瘍抗原を発現することが知られている。そのような上皮がんは、非限定的に、黒色腫、非小細胞肺癌、鼻咽頭がん、結腸直腸がん、肝臓がん、膀胱がん、卵巣がん、胃がん、食道がん、膵臓がん、腎臓がん、甲状腺がん、または乳がん、ホルモン受容体陰性乳がんもしくは三重陰性乳がんを含む。いくつかの態様において、本結合分子は、これらの症状のいずれの処置にも用途を見いだす。

30

40

【0160】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体が血液がん細胞上の標的に結合する一方で、結合分子の半減期を増すADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖上のADME調節部分によって結合分子の半減期を増すと同時に、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体のより高い結合力を使用して血液がん標的に結合することである。そのような結合分子は、腫瘍抗原への高結合力結合が有益であ

50

る血液がんの処置において用途を見いだす。たとえば、特定の血液がんは、上記のように、腫瘍抗原を低レベルで発現することが知られている。そのような血液がんは、非限定的に、白血病、リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫を含む。いくつかの態様において、本結合分子は、これらの症状のいずれの処置にも用途を見いだす。

【0161】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体が血管外腔中の結合標的に結合する一方で、血管外腔中での結合分子の滞留を増大させるADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖上のADME調節部分によって血管外腔中の結合分子の滞留時間を増すと同時に、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体のより高い結合力を使用して結合標的に結合することである。そのような結合分子は、血管外腔中の結合分子への高結合力結合が有益である疾患または障害の処置において用途を見いだす。たとえば、腫瘍壊死因子（TNF- α ）は、対象の関節に影響を与える自己免疫疾患である関節リウマチの処置における結合標的である。本結合分子は、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によってTNF- α への高結合力結合を提供し、また、改変J鎖上のADME調節成分によって関節内腔中での延長した滞留時間を提供することにより、関節リウマチの処置において用途を見いだす。

10

【0162】

別の非限定的な例においては、血管内皮成長因子（VEGF）が、対象の網膜に影響を与える疾患である加齢黄斑変性症（AMD）の処置における結合標的である。本結合分子は、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によってVEGFへの高結合力結合を提供し、また、改変J鎖上のADME調節成分によって硝子体内腔中での延長した滞留時間を提供することにより、AMDの処置において用途を見いだす。

20

【0163】

いくつかの態様において、本結合分子のJ鎖は、抗体が脳細胞外液または中枢神経系組織中の結合標的に結合する一方で、結合分子によって血液脳関門の透過を高めるADME調節部分を含む。理論に拘束されることなく、そのような結合分子の目的は、J鎖上のADME調節部分によって脳細胞外液および中枢神経系組織中の結合分子の濃度を高めると同時に、本IgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体のより高い結合力を使用して結合標的に結合することである。そのような結合分子は、脳細胞外液または中枢神経系組織中の結合標的への高結合力結合が有益である疾患または障害の処置において用途を見いだす。たとえば、アミロイド β は、対象の中枢神経系に影響を与える疾患であるアルツハイマー病の処置における結合標的である。セクレターゼ1（BACE）もまた、アルツハイマー病の処置における結合標的である。本結合分子は、IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体によってたとえばアミロイド β またはBACEへの高結合力結合を提供し、また、改変J鎖上のADME調節部分によって脳細胞外液または中枢神経系組織内の結合分子の濃度上昇を提供することにより、アルツハイマー病の処置において用途を見いだす。

30

【0164】

結合分子のADME特性を調節する改変J鎖を含むIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体の例は、腫瘍関連抗原に対する公知のIgG抗体の結合領域、たとえば、プリナツモマブ（MT103としても知られる）（抗CD19）、CD19hA19（抗CD19、米国特許第7,109,304号）、hPAM4（抗ムチン、米国特許第7,282,567号）、hA20（抗CD20、米国特許第7,251,164号）、hIMMU31（抗AFP、米国特許第7,300,655号）、hLL1（抗CD74、米国特許第7,312,318号）、hLL2（抗CD22、米国特許第7,074,403号）、hMu-9（抗CSAp、米国特許第7,387,773号）、hL243（抗HLA-DR、米国特許第7,612,180号）、hMN-14（抗CEACAM5、米国特許第6,676,924号）、hMN-15（抗CEACAM6、米国特許第7,541,440号）、hRS7（抗EGP-1、米国特許第7,238,785号）、hMN-3（抗CEACAM6、米国特許第7,541,440号）、Ab124およびAb125（抗CXCR4、米国特許第7,138,496号）を含むことができる。これらの開示は参照により明示的に明細書に組み入れら

40

50

れる。

【 0 1 6 5 】

本結合分子の半減期を増す改変J鎖と組み合わせて使用するための結合領域を提供することができる他の抗体は、たとえば、アブシキシマブ（抗糖タンパク質IIb/IIIa）、アレムツズマブ（抗CD52）、ベバシズマブ（抗VEGF）、セツキシマブ（抗EGFR）、ゲムツズマブ（抗CD33）、イブリツモマブ（抗CD20）、パニツムマブ（抗EGFR）、トシツモマブ（抗CD20）、トラスツズマブ（抗ErbB2）、ラムプロリズマブ（抗PD-1受容体）、ニボルマブ（抗PD-1受容体）、イピリムマブ（抗CTLA-4）、アバゴボマブ（抗CA-125）、アデカツムマブ（抗EpCAM）、アトリズマブ（抗IL-6受容体）、ベンラリズマブ（抗CD125）、オビヌツズマブ（GA101、抗CD20）、CC49（抗TAG-72）、AB-PG1-XG1-026（抗PSMA、米国特許出願第11/983,372号、ATCC PTA-4405およびPTA-4406として寄託）、D2/B（抗PSMA、WO2009/130575）、トシリズマブ（抗IL-6受容体）、バシリキシマブ（抗CD25）、ダクリズマブ（抗CD25）、エファリズマブ（抗CD11a）、GA101（抗CD20；Glycart Roche）、アタリズマブ（抗4インテグリン）、オマリズマブ（抗IgE）；抗TNF-抗体、たとえばCDP571（Ofei et al., 2011, Diabetes, 45:881-85）、MTNFAI、M2TNFAI、M3TNFAI、M3TNFABI、M302B、M303（Thermo Scientific, Rockford, Ill.）、インフリキシマブ（Centocor, Malvern, Pa.）、セルトリズマブペゴール（UCB, Brussels, Belgium）、抗CD40L（UCB, Brussels, Belgium）、アダリムマブ（Abbott, Abbott Park, Ill.）、BENLYSTA（登録商標）（Human Genome Sciences）；アルツハイマー病治療のための抗体、たとえばAlz 50（Ksiezak-Reding et al., 1987, J. Biol Chem 263:7943-47）、ガンテネルマブ、ソラネズマブおよびインフリキシマブ；抗フィブリン抗体、たとえば59D8、T2G1s、MH1；抗CD38抗体、たとえばMOR03087（MorphoSys AG）、MOR202（Celgene）、HuMax-CD38（ゲンマブ）またはダラツムマブ（Johnson & Johnson）；トラスツズマブ（抗HER2）；トレメリムマブ（抗CTLA4）；ウレルマブ（抗CD137（4-1BB））；ボルセツズマブ（抗CD70）；デュリゴツマブ（抗HER3）；ダセツズマブ（抗CD40）；バルリルマブ（抗CD27）；アテゾリズマブ（抗PD-L1）；抗MAGE1抗体、たとえばMA454（Thermo Scientific, Rockford, IL）；抗OX-40抗体、たとえばACT35（Affymetrix eBioscience, San Diego, CA）；抗GITR抗体、たとえば621（BioLegend, San Diego, CA）；抗HVEM抗体、たとえば122（BioLegend, San Diego, CA）；抗TIM3抗体、たとえばF38-2E2（BioLegend, San Diego, CA）；抗LAG3抗体、たとえば3DS223H（Affymetrix eBioscience, San Diego, CA）；抗BTLA抗体、たとえばMIH26（BioLegend, San Diego, CA）；抗VISTA抗体、たとえばMAB71261（R&D Systems, Minneapolis, MN）；抗TIGIT抗体、たとえばMBSA43（Affymetrix eBioscience, San Diego, CA）；抗CEACAM抗体、たとえばD14HD11（abcam, Cambridge, MA）；抗Gp100抗体、たとえばab52058（abcam, Cambridge, MA）；抗NY-ESO-1抗体、たとえばE978（Thermo Scientific, Rockford, IL）；抗シアリルルイスX抗原抗体、たとえばMAB2096（EMD Millipore, Billerica, MA）；抗Tn抗原抗体、たとえばMA1-90544（Thermo Scientific, Rockford, IL）；抗HIV抗体、たとえばP4/D10（米国特許第8,333,971号）、Ab 75、Ab 76、Ab 77（Paulik et al., 1999, Biochem Pharmacol 58:1781-90）ならびに米国特許第5,831,034号、米国特許第5,911,989号およびVcelar et al., AIDS 2007; 21(16):2161-2170およびJoos et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50(5):1773-9に記載されている抗HIV抗体；抗アルブミン抗体、たとえばab106582（abcam, Cambridge, MA）；抗FcRn抗体、たとえばsc-271745（Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA）；抗トランスフェリン受容体抗体、たとえばab61021（abcam, Cambridge, MA）；抗インスリン受容体抗体、たとえばab5500（abcam, Cambridge, MA）；抗IGF-1受容体抗体、たとえばab5681（abcam, Cambridge, MA）；抗レプチン受容体抗体、たとえばab5593（abcam, Cambridge, MA）；抗TNF-抗体、たとえばab31908（abcam, Cambridge, MA）；抗アミロイド抗体、たとえばab2539（abcam, Cambridge, MA）；抗ヒアルロン酸抗体、たとえばab53842（abca

10

20

30

40

50

m, Cambridge, MA) ; 抗BACE抗体、たとえばab2077 (abcam, Cambridge, MA) ; 抗TSG-6抗体、たとえばab204049 (abcam, Cambridge, MA) を含む。

【 0 1 6 6 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【 0 1 6 7 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、FcRn結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【 0 1 6 8 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【 0 1 6 9 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、インスリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、インスリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、インスリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、インスリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、I

40

50

gG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、インスリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0170】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、レプチンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、レプチン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、レプチン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、レプチン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、レプチン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0171】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、IGF-1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、IGF-1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、IGF-1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

30

【0172】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

40

【0173】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv

50

抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0174】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-1に結合し、PD-1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0175】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0176】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、FcRn結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【0177】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

40

【0178】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、インスリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA

50

【 0 1 8 2 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【 0 1 8 3 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がPD-L1に結合し、PD-L1媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【 0 1 8 4 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【 0 1 8 5 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、FcRn結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【 0 1 8 6 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ト

10

20

30

40

50

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0191】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0192】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がTIM3に結合し、TIM3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0193】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【0194】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、FcRn結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

40

【0195】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、トランスフ

50

Fv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0199】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0200】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0201】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がLAG3に結合し、LAG3媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアンタゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【0202】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

40

【0203】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、Ig

50

【0207】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0208】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベイシジンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0209】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【0210】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD137に結合し、CD137媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

40

【0211】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、

50

ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0212】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0213】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0214】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

40

【0215】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、O

50

X40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0216】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0217】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベイシジンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0218】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0219】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がOX40に結合し、OX40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0220】

10

20

30

40

50

またはIgG/IgA抗体がCD40に結合し、CD40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD40に結合し、CD40媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0229】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0230】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0231】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

40

【0232】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そ

50

介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0237】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がGITRに結合し、GITR媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0238】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0239】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【0240】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

40

【0241】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリンを含

50

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0246】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCD27に結合し、CD27媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0247】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0248】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、FcRn結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【0249】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様におい

40

50

て、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、トランスフェリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0250】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、インスリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0251】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、レプチン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

30

【0252】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、IGF-1受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

40

【0253】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベシジンを

50

含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、ベイシジン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0254】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【0255】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHVEMに結合し、HVEM媒介T細胞阻害シグナル伝達経路をアゴナイズする結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【0256】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEGFRに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEGFRに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEGFRに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEGFRに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEGFRに結合する結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEGFRに結合する結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【0257】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER2に結合する結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER2に結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER2に結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER2に結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER2に結合する結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有

40

50

する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER2に結合する結合分子は、FcRn結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER2に結合する結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0258】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER3に結合する結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER3に結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER3に結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER3に結合する結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER3に結合する結合分子は、FcRn結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がHER3に結合する結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0259】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEPCAMに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEPCAMに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEPCAMに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEPCAMに結合する結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEPCAMに結合する結合分子は、FcRn結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がEPCAMに結合する結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0260】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCEACAMに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCEACAMに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCEACAMに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCEACAMに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCEACAMに結合する結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がCEACAMに結合する結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 0 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、ベイシジンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、ベイシジン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、ベイシジン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【 0 2 8 1 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、Glut1を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、Glut1結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、Glut1結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

10

【 0 2 8 2 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、CD98hcを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、CD98hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がアミロイドに結合する結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

20

【 0 2 8 3 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合ペプチドを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、ヒト血清アルブミン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、FcRn結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、FcRn結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、Fcドメインを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

30

【 0 2 8 4 】

1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、トランスフェリンを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、トランスフェリン結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、トランスフェリン結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、トランスフェリン受容体結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、トランスフェリン受容体結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

40

【 0 2 8 5 】

50

8hc結合抗体部分を含むADME調節部分をJ鎖上に有する。1つの特定の態様において、そのIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体がBACEに結合する結合分子は、CD98hc結合scFv抗体フラグメントを含むADME調節部分をJ鎖上に有する。

【0291】

本明細書に記載されたリストされた標的のいずれかに結合するIgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体を、本明細書にリストされたADME調節部分のいずれかを有する改変J鎖と組み合わせて結合分子を創製することができることが理解されよう。したがって、本明細書にリストされた任意の抗体標的を、本明細書にリストされた任意のADME調節部分と組み合わせることができる。図13は、抗体標的および本発明の局面にしたがって結合分子のJ鎖に含まれることができるADME調節部分の非限定的な例のリストを提供する。図13の左欄にリストされた抗体標的のいずれかを、図13の右欄にリストされたADME調節部分のいずれかと組み合わせることができる。

10

【0292】

本明細書中、特定の好ましい態様が具体的に参照されているが、本明細書に記載された任意のADME調節部分を有する改変J鎖を含む、任意の標的、たとえば任意の腫瘍抗原に対して結合特異性を有するIgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体が考えられ、本発明の範囲内であることが理解されよう。

【0293】

好ましい態様において、多重特異性IgM、IgA、IgG/IgMまたはIgG/IgA抗体は、本明細書にリストされた腫瘍標的の1つまたは複数に結合し、J鎖はADME調節部分を含む。

20

【0294】

別の好ましい態様において、本結合分子のJ鎖は、アルブミンに結合することによって結合分子のクリアランスを低下させる、scFvであるADME調節部分を含む。1つの好ましい態様において、J鎖上のADME調節部分は、アルブミンに結合するscFvである。

【0295】

1つの好ましい態様において、結合分子は、CD20に結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分はヒト血清アルブミン(HSA)である。別の好ましい態様において、結合分子は、CD20に結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分は抗アルブミンscFvである。

【0296】

1つの好ましい態様において、結合分子は、DR5に結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分はヒト血清アルブミン(HSA)である。別の好ましい態様において、結合分子は、DR5に結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分は抗アルブミンscFvである。

30

【0297】

1つの好ましい態様において、結合分子は、BACEに結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分はトランスフェリンである。別の好ましい態様において、結合分子は、BACEに結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分は抗トランスフェリン受容体scFvである。1つの好ましい態様において、結合分子は、BACEに結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分は抗トランスフェリンscFvである。

【0298】

1つの好ましい態様において、結合分子は、VEGFに結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分はヒアルロン酸結合タンパク質(HABP)である。別の好ましい態様において、結合分子は、VEGFに結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分は抗ヒアルロン酸scFvである。

40

【0299】

1つの好ましい態様において、結合分子は、TNF- α に結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分はヒアルロン酸結合タンパク質(HABP)である。別の好ましい態様において、結合分子は、TNF- α に結合するIgM抗体を含み、J鎖上のADME調節部分は抗ヒアルロン酸scFvである。

【0300】

50

すべての態様において、改変J鎖のADME調節部分はJ鎖の前または後に導入され得る。したがって、アルブミンに結合することによって循環中の結合分子の滞留を増大させる抗アルブミンscFv ADME調節部分を有する改変J鎖は、抗アルブミンscFv - JまたはJ - 抗アルブミンscFv配置を有し得る。そのような配置の2つの非限定的な例の略図が図4Aおよび4Bに提供されている。

【0301】

本結合分子は、それらの増大した結合力のおかげで、二重特異性IgG抗体よりも優れている。たとえば、結果として、本結合分子は、低レベル発現標的、たとえば低レベルのCD20発現を特徴とするリツキサン耐性パーキットリンパ腫細胞を標的とする場合に適している。加えて、本明細書における、改変J鎖を含むIgM、IgA、IgG/IgMおよびIgG/IgA抗体は、二重特異性IgG抗体に対して効力が大幅に増強されている。

10

【0302】

改変J鎖を有する抗体の薬学的組成物

治療用途のために、本結合分子は薬学的組成物へと製剤化することができる。本発明の薬学的組成物は、当技術分野において公知の様々な方法によって投与することができる。当業者によって理解されるように、投与の経路および/または様式は、標的疾患または病状および所望の結果に依存して異なるであろう。特定の投与経路によって本発明の化合物を投与するためには、化合物を、その不活性化を防止する物質でコートする、またはその不活性化を防止する物質と同時に投与することが必要であることもある。たとえば、化合物は、適切な担体、たとえばリポソームまたは希釈剤中で対象に投与され得る。薬学的に許容される希釈剤は生理食塩水および水性緩衝液を含む。薬学的担体は、無菌水溶液または分散液および無菌注射溶液または分散液の即時調合のための無菌粉末を含む。薬学的に活性化物質のためのそのような媒体および薬剤の使用は当技術分野において公知である。

20

【0303】

組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および/または分散剤のような補助剤を含有してもよい。微生物の存在の防止は、滅菌処置ならびに様々な抗菌剤および抗真菌剤、たとえばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの包含によって保証され得る。等張化剤、たとえば糖、塩化ナトリウムなどを組成に含めることが望ましい場合もある。加えて、吸収を遅らせる薬剤、たとえばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの包含によって注射可能薬学的形態の持続性吸収が達成されてもよい。

30

【0304】

本発明の薬学的組成物中の有効成分の実際の用量レベルは、患者に対して毒性となることなく、特定の患者、組成物および投与様式について所望の治療応答を達成するのに有効である量の有効成分が得られるように変化させ得る。選択される用量レベルは、多様な薬物動態学的因子、たとえば、用いられる本発明の特定の組成物の活性、投与経路、投与時間、用いられる特定の化合物の排泄速度、処置期間、用いられる特定の組成物と併せて使用される他の薬、化合物および/または物質、処置される患者の年齢、性別、体重、病状、全般的健康状態および既往歴ならびに医療の技術において周知の同様な要因に依存する。

【0305】

組成物は、無菌であり、かつその組成物がシリンジによって送達可能である程度に流動性でなければならない。水に加えて、担体は、好ましくは等張緩衝食塩水である。

40

【0306】

以下の実施例、配列表および図面は、本発明の理解を支援するために提供されるものであり、本発明の真の範囲は特許請求の範囲に述べられる。本発明の精神を逸脱することなく、記載された手順に変更を加えることができることが理解されよう。

【0307】

本発明のさらなる詳細が以下の非限定的な実施例によって示される。

【実施例】

【0308】

実施例1：IgMは、機能的活性に影響することなく、J鎖のいずれかの末端上の複数のscFv

50

にコンジュゲートすることができる

IgM分子のJ鎖は、CまたはN末端のいずれかで、対象の標的に結合するように設計されたscFvとインフレームで連結することができ、得られる二重特異性IgMは、そのCDC活性の減少がないことによって証明されるように、構造または機能において乱されない。

【0309】

1. 設計された変異を有するDNA構築物の生成

DNA構築物の合成

設計された変異を有するすべてのDNA構築物は販売業者 (Genescript) によって合成され、それぞれの発現ベクターへのサブクローニングのための適合性制限部位を両端に有する。

【0310】

発現ベクターの構築

合成DNA構築物をTris-EDTAバッファ中に1 µg/mlで再懸濁させる。DNA (1 µg) を酵素消化に付し、電気泳動によって合成遺伝子を担体プラスミドDNAから分離する。消化されたDNAを、標準的な分子生物学技術により、予備消化されたプラスミドDNA (J鎖のためのpCAGGS、Gene 108 (1991) 193-200) にライゲートする。ライゲートされたDNAをコンピテント菌へと形質転換し、複数の選択的抗生物質含むLBプレートに播種する。いくつかの細菌コロニーを採取し、標準的な分子生物学技術によってDNA調製物を作製する。調製されたDNAを配列決定によって立証する。設計されたDNA配列とDNA配列が100%一致する細菌クローンのみをプラスミドDNA調製、次いで細胞トランスフェクションのために使用する。

【0311】

IgM重鎖：この重鎖構築物は、B細胞の表面上のCD20に結合する、抗CD20 IgMのための完全長µ鎖を有する。

【0312】

抗CD20抗体のIgM重鎖配列：

MGWSYIILFLVATATGVHSQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCASGYTFTSYNMHWV
KQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVY
YCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVAVGCLA
QDFLPDSITFSWKYKNSDISSTRGFPSVLRGGKYAATSQVLLPSKDVMQGTDEHVV
CKVQHPNGNKEKNVPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKLICQATGFSPRQIQV
SWLREGKQVGSVTTDQVQAEAKESGPTTYKVTSTLTIKESDWLSQSMFTCRVDHR
GLTFQQNASSMCPDQDQDAIRVFAIPPSFASIFLTKSTKLTCLVTDLTTYDSVTISWTR
QNGEAVKTHTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWSGERFTCTVTHTDLPSPKQTISR
PKGVALHRPDVYLLPPAREQLNLRRESATITCLVTGFSPADV FVQWMQRGQPLSPEKY
VTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGETYTCVVAHEALPNRVTERTVDKSTG
KPTLYNVSLVMSDTAGTCY (SEQ ID: 16)

【0313】

この重鎖構築物は約64kDの分子量を有し、軽鎖と共発現すると、得られるIgMはCD19陽性B細胞に結合することができる。

【0314】

抗CD20抗体のIgM軽鎖配列：

10

20

30

40

50

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWF
 QQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSN
 PPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
 ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
 RGEN (SEQ ID NO: 17)

【 0 3 1 5 】

軽鎖構築物は約24kDの分子量を有し、適切な重鎖 (SEQ ID NO: 16) と共発現すると、
 CD19陽性B細胞に結合することができる。

10

【 0 3 1 6 】

様々なJ鎖

J鎖変異体がIgMと結合することができることを実証するために、抗CD3抗体 (OKT3 scFv) を組み込んだ別々の融合部位を有する2つの異なるJ鎖変異体を構築する。

【 0 3 1 7 】

i. この構築物は、ヒトJ鎖のN末端と融合したOKT3 (抗CD3) のscFvで構成されている (CD3scFv - 15aaリンカー - J、O15J) :

QVQLQQSGAELARPGASVKMSCASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRG
 YTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYSLDYWGQ
 GTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNW
 YQKSGTSPKRWIYDTSKSLASGVPVAFRFGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWS
 SNPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSEDP
 NEDIVERNIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSLCKKCDPTEVELDNQIVTATQS
 NICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGGETKMOVETALTPDACYPDGGGSEQKLI
 SEEDLNSAVDHHHHHH (SEQ ID NO: 18)

20

【 0 3 1 8 】

この構築物は、約45kDの分子量を有し、CD3の可溶性 鎖 (Sino Biological)、すなわちT細胞に結合することができる ; 抗mycモノクローナル抗体4A6または他の抗myc抗体に結合することができる。

30

【 0 3 1 9 】

ii. この構築物は、ヒトJ鎖のC末端と融合したOKT3 (抗CD3) のscFvで構成されている (J - 15aaリンカー - CD3scFv、J15O) :

QEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSEDPNEDIVERNIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFV
 YHLSLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYG
 GETKMOVETALTPDACYPDGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGAELARPGASVKMSC
 KASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSST
 AYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGG
 SQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKSLASG
 VPAHFRFGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIKEQKLISEED
 LNSAVDHHHHHH- (SEQ ID NO: 19)

40

【 0 3 2 0 】

このJ - CD3scFv構築物は、約45kDの分子量を有し、CD3の可溶性 鎖 (Sino Biological)、すなわちT細胞に結合することができる ; 抗mycモノクローナル抗体4A6または他の抗myc抗体に結合することができる。

50

【 0 3 2 1 】

実施例1および2で使用したものと異なる配列の抗CD3scFvを有する改変J鎖によって二重特異性IgMのアセンブリが実現可能であることを立証するために、抗体ビジリズマブ（Nuvion）からの可変領域を有するJ鎖を実行した。以下、15アミノ酸残基を含むリンカーを介してJ鎖に融合したビジリズマブ（V）に対応するscFvを有する2つのJ鎖の、2つの異なる配向（V15JおよびJ15V）の配列を示す。

【 0 3 2 2 】

V15Jの場合のJ鎖配列：

MGWSYIILFLVATATGVHSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWV
 RQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAV
 YYCARSAYDYDGFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS
 VGDRVITITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTL
 TISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQEDERIVLV
 DNKCKCARITSRIIRSEDPNEDIVERNIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSLCK
 KCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMOVET
 ALTPDACYPD (SEQ ID NO: 20)

10

【 0 3 2 3 】

J15Vの場合のJ鎖配列：

MKNHLLFWGVLAVFIKAVHVKAQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSEDPNEDIVER
 NIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDS
 ATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMOVETALTPDACYPDGGGGSGGGGSGGGG
 SQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPR
 GYTHYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYDYDGFAYW
 GQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASSSVSYMN
 WYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWS
 SNPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 21)

20

30

【 0 3 2 4 】

これらの配列に対応するDNAを合成し、抗CD20 IgMのための重および軽鎖とともにHEK 293細胞中にトランスフェクトしてタンパク質を産生したのち、このタンパク質を、IgMに特異的なラクダ科動物抗体アフィニティーマトリックスを使用して精製した。図6に示すように、15aaリンカーによって新たな抗CD3scFvに融合したJ鎖はIgMに組み込まれることができ、対応するJ鎖を有する二重特異性IgMの五量体形態は、J鎖を有さない六量体形態からはっきりと識別可能である。

【 0 3 2 5 】

2. タンパク質発現、精製および特性決定

a. トランスフェクション

重鎖、軽鎖および改変J鎖DNAをCHO細胞中にトランスフェクトする。発現ベクターのためのDNAを、一般的にはPEIと1：1：1の比で混合したのち、CHO-S細胞に添加する。CHO-S細胞でのPEIトランスフェクションは、確立された技術（Biotechnology and Bioengineering, Vol 87, 553-545を参照）にしたがって実施する。

【 0 3 2 6 】

b. 免疫沈降

i. Capture Select IgM（BAC, Thermo Fisher）。トランスフェクトされたCHO細胞上清からのIgMタンパク質を、Capture Select IgMアフィニティーマトリックスによる免

40

50

疫沈降により、製造業者のプロトコル (GE Life Sciences) にしたがって部分的に精製する。室温で2時間のインキュベーションののち、アフィニティマトリックスを遠心分離によって上清から分離する。マトリックスをPBSで3回さらに洗浄したのち、PBSを慎重に除去する。捕獲されたタンパク質を、NuPage LDSタンパク質バッファ (Life Technology) とともに5分間インキュベートすることにより、マトリックスから溶出させる。

【0327】

ii. 抗mycアガロースアフィニティマトリックス (Sigma)。トランスフェクトされたCHO細胞上清からのIgMタンパク質を、抗mycアフィニティマトリックスによる免疫沈降により、製造業者のプロトコルにしたがって部分的に精製する。室温で2時間のインキュベーションののち、アフィニティマトリックスを遠心分離によって上清から分離する。マトリックスをPBSで3回さらに洗浄し、最後の洗浄ののち、PBSを慎重に除去する。捕獲されたタンパク質を、NuPage LDSタンパク質バッファ (Life Technology) とともに5分間インキュベートすることにより、マトリックスから溶出させる。

10

【0328】

c. ゲル電気泳動

i. 非還元SDS-PAGEは天然IgMおよびその変異体形態をサイズにしたがって分離する。ホモ二量体重および軽鎖で構成された五量体IgMは約1,000,000分子量のタンパク質バンドを生じさせる。NuPage LDS試料バッファ (Life Technologies) を25 で30分間、IgMタンパク質試料に加えたのち、ゲルに添加する。NativePage Novex 3~12%Bis-Trisゲル (Life Technologies) をNovex Tris酢酸SDSランニングバッファ (Life Technologies) とともに使用する。色素の先端がゲルの底に達するまでゲルを泳動させる。

20

【0329】

ii. 還元SDS-PAGE。NuPage LDS試料バッファ (Life Technologies) およびNuPage還元剤ジチオトレイトール (Life Technologies) をIgMタンパク質試料に加え、80 で10分間加熱したのち、NuPage Novex 4~12%Bis-Trisゲル (Life Technologies) に添加する。NuPage MES SDSランニングバッファ (Life Technologies) をゲル電気泳動に使用する。色素の先端がゲルの底に達するまでゲルを泳動させる。電気泳動が完了したのち、ゲルを装置から取り外し、コロイダルブルー染色 (Life Technologies) を使用してゲルを染色する。

【0330】

iii. これらの重および軽鎖に対応するDNAならびに上記の野生型 (wt) J鎖、O15JまたはJ15OJ鎖配列のいずれかに対応するDNAをHEK293細胞中に同時トランスフェクトし、タンパク質を発現させ、前記のようなラクダ科動物樹脂を使用して精製した。図6に示すように、4つのタンパク質すべてが良好に発現する。J鎖を有しない抗CD20 IgM六量体は、野生型J鎖を有するIgM五量体および抗CD3 scFvがいずれかの配向 (O15JまたはJ15O) でJ鎖に連結している二重特異性IgMのJ鎖含有五量体からはっきりと分離する。

30

【0331】

組み込まれたJ鎖を有する、または有しないIgMのファミリーに関する補体依存性細胞傷害性の分析

補体依存性細胞傷害性は、抗体による細胞殺傷のための重要な機構である。IgM抗体は、それらの多量体形態により、補体依存性細胞殺傷 (CDC) を増強することが知られている。本発明の重要な局面は、エフェクタ細胞のscFvまたはラクダ科動物VhhバインダをそのCまたはN末端のいずれかに有する改変J鎖の組み込みがC1q (補体経路の主要成分) の結合の妨害を生じさせ、ひいてはCDCを阻害し得るかどうかを試験することであった。IgMおよび二重特異性IgM構築物それぞれのCDC活性を計測した。図7に示すように、改変J鎖の組み込みは、予想外にも、二重特異性IgMのCDC活性に有害作用を及ぼさない。そのうえ、試験したリンカー長では、二重特異性IgMは、対応するIgGに対し、モル基準で60~100倍高められたCDC活性を有することがわかった (図7)。

40

【0332】

実施例2: 二重特異性IgMは同時に2つの標的に結合し、機能効果を示すことができる

50

これらの重および軽鎖に対応するDNAならびに上記の野生型 (wt) J鎖 (図3)、V15JまたはJ15V J鎖配列のいずれかに対応するDNAをHEK293細胞中に同時トランスフェクトし、タンパク質を発現させ、前記のようなラクダ科動物樹脂を使用して精製した。図6に示すように、4つのタンパク質すべてが良好に発現する。J鎖を有しない抗CD20 IgM六量体は、野生型J鎖を有するIgM五量体および抗CD3 scFvがいずれかの配向でJ鎖に連結している二重特異性IgMのJ鎖含有五量体からはっきりと分離する。

【0333】

精製タンパク質を、市販のルシフェラーゼレポータ遺伝子ベースのキット (Promega) を使用して、T細胞活性化に関して分析した。簡潔にいうと、精製タンパク質を、10%FBSを含む40 μL RPMI中、7500個のRamos細胞および25000個の改変Jurkat細胞 (Promega CS176403) に添加した。混合物を37 °C、5%CO₂で5時間インキュベートした。ルシフェラーゼレポータ活性を計測するために、細胞をルシフェリン含有溶解バッファと混合した。光出力をEnVisionプレートリーダーによって計測し、Prismソフトウェアによって分析した。図8に示すように、CD3特異的scFv結合部分をJ鎖上に有する抗体だけが用量依存的活性化を示すことができ、改変J鎖を欠くIgM抗体またはIgGは、このアッセイにおいていかなるシグナルをも示すことができない。

10

【0334】

実施例3: J鎖に繫留されたアルブミン結合ドメインを有する抗CD20抗体の構築および試験
ヒト血漿中のIgMの半減期は約2~3日であり、マウスにおいてはより短いと推定される (図9)。これは、新生児Fc受容体 (FcRn) と相互作用し、エンドサイトーシス後にリサイクルされて、はるかに長い、およそ21日の半減期を可能にするIgGの場合よりも有意に短い。IgMの半減期を増すために、CDCのようなIgMのエフェクタ機能を有意に変化させることなく、J鎖のいずれかの末端へのscFvの繫留を実施した (図7)。

20

【0335】

生物学的製剤の半減期延長を可能にするための、当技術分野において記載されている手法がいくつかある。それらは、ヒト血清アルブミン (Andersen et al., JBC VOL. 289, NO. 19, pp. 13492-13502, 2014)、ペプチド (Dennis et al., J. Biol. Chem. 2002, 277:35035-35043) またはヒト血清アルブミンに結合することができるscFvs (Muller et al., mAbs 4:6, 673-685; 2012) の変異体の繫留を含む。

【0336】

以下、高い親和性でヒト血清アルブミンに結合するように設計されたアルブミン結合ドメインを利用することによってIgMの半減期を延ばすために使用することができる例示的なJ鎖の配列を示す (Hopp et al., PEDS 23:pp 827-833 (2010))。

30

【0337】

アルブミン結合ドメイン:

QHDEAVDANSLAEAKVLANRELDKYGVSDYYKNLINNAKTVEGVKALIDEILAALP

(SEQ ID NO: 22)

【0338】

Wt J鎖:

QEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSSDPNEDIVERNIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFV

YHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYG

GETKMOVETALTPDACYPD (SEQ ID NO: 1)

40

【0339】

A15J:

50

QHDEAVDANSLAEAKVLANRELDKYGVSDYYKNLINNAKTVEGVKALIDEILAALP
 GGGGSGGGGSGGGGSGQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSSDPNEDIVERNIRIIVPLN
 NRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTY
 DRNKCYTAVVPLVYGGETKMOVETALTPDACYPD (SEQ ID NO: 23)

【0340】

実施例1に記載されたIgM配列を使用して、このABD - J鎖融合物の発現およびIgMへのアセンブリを試験した。加えて、J鎖へのこのABDの融合が、実施例1に記載したような、CD20をその表面に有する標的細胞株（たとえばRamos）上の抗CD20 IgMに対するCDC活性を乱さないことを立証した。最後に、固定化HSAを使用して、IgMに関するHSAへの結合についてのABDの親和性を、表面プラズモン共鳴（Biacore）を使用して計測した。

10

【0341】

実施例4：トランスフェリン結合scFvを有する抗CD20抗体の構築および試験

中枢神経系、特に脳の中の標的への生物学的製剤の送達は、血液脳関門（BBB）のせいで、困難な問題である。トランスフェリン受容体（TfR）はBBBの内皮中で過剰発現する。トランスフェリン受容体は、鉄のような栄養素を末梢から脳に輸送するためのシャトルとして作用すると考えられている。受容体媒介トランスサイトーシス（RMT）が、生物学的製剤を脳に送達するために、いくつかのグループによって使用されている。たとえば、Jonesらは、BBBを通して生物学的製剤を往復させる方法として、トランスフェリン結合抗体の使用を記載している（Jones, A.R., and E.V. Shusta. 2007. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm. Res. 24:1759-1771）。

20

【0342】

1つのそのようなトランスフェリン結合配列（Yangらによってファージディスプレイから選択されたVh配列）を使用して、以下に示すような、本発明者らのJ鎖とでインフレーム融合物を作製した。

【0343】

トランスフェリン受容体結合Vh配列：

MAQVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFIFNTEY MAWVRQ
 APGKGLEWVSAIKEQSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL
 Q MNSLR AEDTAVYYCA AAQ MHHEAEVKFWGQGT LVTVS (SEQ
 ID NO: 24)

30

【0344】

J鎖へとN末端に融合したトランスフェリン受容体結合Vh配列：

MAQVQLLES GGGGLVQP GGSRLRLSCAASGFIFNTEY MAWVRQ
 APGKGLEWVSAIKEQSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL
 Q MNSLR AEDTAVYYCA AAQ MHHEAEVKFWGQGT L
 VTVSGGGGSGGGGSGGGGSGQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSSDPNEDIVERNIRII
 VPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATET
 CYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMOVETALTPDACYPD (SEQ ID NO: 25)

40

【0345】

融合J鎖を、関連するIgM（たとえば前記CD20 IgM）に組み込んだ。発現およびアセンブリに関して先に記載したアッセイに加えて、抗原結合、細胞結合および細胞内在化アッセイを実施して、得られたIgM + TfR J鎖が機能を果たすことを立証した。

【0346】

50

プレート上に固定化された市販の組み換えヒトトランスフェリン受容体 (R&D Systems) を用いるELISAを使用して抗原結合を試験した。簡潔にいうと、ヒトトランスフェリン受容体約100ng (1ウェルあたり) を96ウェルプレート (Nunc Maxisorbプレート) に4で添加し一晩おいた。プレートをPBS - 0.05% Tween-20で3回洗浄し、StartingBlock (Pierce) によって37 °Cで1時間ブロックした。次いで、ブロッキング溶液を除去したのち、プレートをPBSTで3回洗浄した。異なる濃度の二重特異性抗体を各ウェルに添加し、プレートを37 °Cで1時間放置した。3回のPBST洗浄ののち、HRP結合抗ヒトIgG Fc抗体 (Abcam、StartingBlockで1 : 10,000の比に希釈) を各ウェルに添加し、プレートを37 °Cで1時間さらにインキュベートした。3回のPBST洗浄ののち、比色TMB基質 (US Biological) を各ウェルに添加してペルオキシダーゼ反応を実施した。停止液 (1M H₂SO₄) の添加ののち、吸光度を450nmでモニターし、得られたデータをGraph Pad Prismでフィッティングすることによって抗体の平衡定数 (K_D) を計算した。CD20結合を試験するために、図10に示すような固定化CD20-Fc (Acros Biosystems) を使用するELISAを使用した。このELISAの検出抗体は、HRPとコンジュゲートしたマウス抗ヒト 軽鎖抗体 (Southern Biotech, 9230-05) である。先に詳述したように捕獲、検出および展開を実施する。

10

【0347】

得られたIgMが標的細胞に結合することを立証するために、実施例1に記載したようなFACSベースのアッセイを、トランスフェリン受容体を過剰発現することが知られている腫瘍細胞株、たとえばヒト赤白血病細胞株K562に対して使用することにより、GraphPad Prismを使用して平均蛍光強度読み取り値を分析してK_Dを計算した。

20

【0348】

実施例5 : 造影剤およびIgMを有する抗体薬物コンジュゲートを生成するための部位特異的 化学酵素標識の使用

IgMは非常に大きな生体分子である (J鎖を含め > 1MDa) 。動物実験における可視化を可能にするためのIgMの標識は、数多くの遊離リジン残基のせいで困難である。化学量論比およびIgMの活性を保持する位置での標識を可能にするために、Klineら (Pharm Res 2014 Dec 16) で考察されている化学酵素的な手法を使用して部位特異的標識を実施する。

【0349】

IgM分子を部位特異的に標識するための1つの方法は、Houghtonら (PNAS (52) 15850 -15855) に記載されているグリカン標識戦略を使用する方法である。この方法は、酵素の組み合わせ (末端ガラクトース残基を除去するための ガラクトシダーゼ、次いで、アジド標識糖 (GlcNAz) (DIBO標識色素または細胞毒素を合成後に添加するために使用することができる) を取り付けるための無差別ガラクトーストランスフェラーゼ (GalTY289L)) を使用する。IgMの重鎖は、IgG抗体の各重鎖上の唯一のグリカンとは違って5つのグリカンを有するため、J鎖上のグリカンも誘導体化されるならば、抗体を用いるこの手法を使用すると、1 : 102までの色素 / 薬物比ではるかに効率的な標識が期待される。図10に示すように、例示的なIgM (1.5.3V15J15HSA) を使用して、効率的な標識がこの手法およびAlexa 647 DIBO色素で実証された。明らかに、類似の手法を使用して、PETトレーサおよび細胞傷害性分子で標識されているIgMを生成することもできる。

30

40

【0350】

翻訳後部位特異的標識のためにJ鎖上のアクセプタ配列を使用する第二の例として、以下に示すように、微生物トランスグルタミナーゼ (mTGアーゼ) の「LLQGA」認識部位をJ鎖のC末端に付加する (図12) 。

【0351】

「Qタグ」を有するJ鎖 :

QEDERIVLDNKCKCARITSRIIRSSDPNEDIVERNIRIIVPLNNRENISDPTSPLRTRFV
YHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYG
GETKMOVETALTPDACYPDGGGGSGGGGSGGGGSLQGA (SEQ ID NO: 26)

50

【0352】

次に、末端に第一級アミンを有する色素分子、たとえばAlexa 488 Cadaverine (Thermo Scientific) を、mTGアーゼの存在下、標準条件 (Strop et al., Bioconjugate Chemistry 2015 26(4) 650-9) 下、このJ鎖を組み込んだIgMと反応させた。5 x モル過剰の色素とともに室温で一晩インキュベートしたのち、NAP-5カラム (Biorad) 上でのサイズ排除クロマトグラフィーを使用して遊離色素を標識IgMから分離した。488nmでの吸光度を使用して色素の組み込みを定量化した。

【0353】

このような方法はまた、化学酵素的改変に使用することができる他の酵素ならびに官能基化に適切なハンドルを有する他の小分子 (たとえば細胞傷害性薬物) と使用することもできるといえる。

10

【0354】

実施例6：近赤外色素VivoTag680 (Perkin Elmer) で標識されたIgMを使用するインビボ生体内分布研究

マウスにおけるIGM-55.5の生体内分布を追跡するために、中性pHでNHSエステルとの標準的なアミンカップリング (Vasquez et al., PLoS One. 2011; 6: e20594) を使用して、分子を近赤外色素VivoTag680 (Perkin Elmer) で標識した。注射処置群には、2nmol/マウスの標識IgM分子を静脈内注射した。バックグラウンド対照群は、主に腸内の食物から生じる低レベルバックグラウンドシグナルから標識抗体の蛍光シグナルを区別する方法として、注射処置しないままにした。t0画像診断時点は、抗体の注射の直後に実施した。最終的なインビボ画像診断時点ののちマウスを殺し、次いで組織切除およびエキスビボ画像診断を実施した。

20

【0355】

インビボ3D FMTによって評価された時間的生体内分布モデルの概念図が図11パネルAに提示されている。このタイプの研究は、標識抗体の血液PK (心臓の血液の蛍光シグナルの減少から決定される) および様々な器官系 (脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、胃、腸、膀胱および皮膚) 中への動的な生体内分布の両方を非侵襲的に決定するのに好適である。動物1匹ごとに各時点で血液蛍光シグナルを他の器官それぞれの合計シグナルから差し引いて、組織蓄積量のより正確な決定を提供した。また、インビボ組織を終末時点で落射蛍光によってエキスビボで評価した。また、膀胱、筋肉、脾臓、膵臓、白血球、リンパ節および腸 (糞便を除去するために画像診断の前に水洗した) に関しても、エキスビボ落射蛍光計測値を得た。

30

【0356】

注射から0、1、2、4、8、24、48および96時間後、全身および頭部生体内分布画像診断をFMT4000で実施した。0、1、2、4、8、24、48、96時間でさらなる動物を出血させ、その血液試料をアッセイのためにIGM Biosciencesに送付した。断層撮影画像診断のために、動物を、緩い拘束および軽度の圧迫を提供する画像診断カセット内に仰臥位で配置した。計画された時点ですべての画像を成功裡に取得した。全身非侵襲的生体内分布および血液薬物動態は、速やかな血液クリアランス ($t_{1/2} = 20$ 分) および顕著な肝臓蓄積をいくつかの胃および腎臓シグナルとともに示した。非注射処置対照は胃および腸内の低レベルシグナルのみを示し、IgM注射マウスからのデータをこれらのバックグラウンドレベルに関して補正した。肝臓、腎臓および胃における蓄積は非常に速やかであり、注入後1時間で最高レベルに達し、部分的には96時間までに除去された。シグナルの大部分は肝臓に存在したが (他の組織の約5倍) ; 組織重量に関して正規化すると、匹敵するシグナル強度を胃でも見ることができ、いくぶん低いシグナル強度が腎臓でも見られた (図11、パネルB)。このようなインビボ研究はまた、半減期または組織分布の増大を評価するために、改変J鎖を有するIgMを用いて実施することもできる。

40

【0357】

実施例7：IgG対J鎖を有するIgMの薬物動態

IgGおよび改変J鎖が結合している場合と結合していない場合のIgM抗体のクリアランスを

50

評価するために、Balb/cマウスにおいて薬物動態（PK）研究を実施した。各抗体100 µgを静脈内注入によってマウスに投与した。各時点で約500 µLの血液を、終末心穿刺により、一時点あたりマウス3匹で、全部で8または15の時点で捕集した。ELISAを使用して血液中の各抗体の濃度を計測した。すべてのELISAにおいて品質指標を立証し、標準曲線当てはめ技術を使用してPKパラメータを導出した。

【0358】

リツキシマブ、ポリクローナルIgMおよびIgM55.5からのPK結果を図16に提供する。これらの結果は、リツキシマブ（IgG）がポリクローナルIgMまたはIgM55.5のいずれよりも長い半減期を有することによって証明されるように、マウスにおけるIgM半減期がIgG半減期よりも有意に短いことを実証する。加えて、CHO細胞中で産生されたIgM55.5の半減期はヒトポリクローナルIgMの半減期よりも短かった。

10

【0359】

J鎖を有する、および有しないIgM1.5.3からの結果を図17に提供する。図示するように、J鎖を有しないIgM1.5.3（1.5.3IgM）の半減期はIgM55.5の半減期に匹敵するものであった。野生型J鎖の付加がIgM1.5.3の半減期を減少させた。V-リンカー-J配向を有するJ鎖の付加（1.5.3V15J）は抗体の半減期をさらに減少させた。これらの結果は、IgM抗体へのJ鎖の付加が抗体の半減期を減少させることを実証する。

【0360】

実施例8：J鎖へのアルブミン結合ドメインの融合はIgMのクリアランスを有意に低下させる

20

上記のように、IgMの薬物動態は速やかな血液クリアランスを示す。アルブミン結合ドメイン（ABD）（SEQ ID NO: 22）をIgM J鎖に繋留することの、血清半減期延長効果を判定するための実験を実施した。実施例1に示すIgM重および軽鎖に対応するDNAならびに実施例1のV15J配列（15のアミノ酸残基を含有するリンカーを介してJ鎖に融合したピシリズマブ（V））または実施例3のA15J配列（15のアミノ酸残基を含有するリンカーを介してJ鎖に融合したアルブミン結合ドメイン）のいずれかに対応するDNAをHEK293細胞中に同時トランスフェクトし、前記のようにタンパク質を発現させ、ラクダ科動物樹脂を使用して精製した。3群のマウスに、V15J-1.5.3-IgM、A15J-1.5.3-IgMまたはリツキシマブ（IgG）のいずれかを100 µg/マウスで静脈内注射した。最初の注射ののち定期的に血液試料を採取し、血清中の試験抗体の濃度を計測するように適合されたELISAを使用して、試料中の各注射抗体の血清濃度を計測した。

30

【0361】

このデータは、J鎖へのアルブミン結合ドメインの融合がIgMの半減期の有意かつ比較的大きな増大をもたらしたことを実証する。図18に示すように、アルブミン結合ドメインを含まないV15J-1.5.3-IgMの半減期はわずか7時間であった。対照的に、アルブミン結合ドメインをJ鎖上に含むA15J-1.5.3-IgMの半減期は32時間であり、リツキシマブに匹敵するものであった。

【0362】

実施例9：IgMアルブミンJ鎖アセンブリおよび発現

実施例1に提供されたようにして、ヒト血清アルブミン（HSA）を組み込んだJ鎖構築物を調製した。構築物は、HSAがJ鎖のN末端（HSA-15-J）およびJ鎖のC末端（J-15-HSA）に配置された状態で調製した。これらの配置のいずれにおいてもHSAを含有するJ鎖を組み込んだIgM抗体をアセンブルし、発現させることができることを立証するために、還元条件下でのSDS-PAGEゲルおよびウェスタンブロットを実施した。

40

【0363】

還元SDS-PAGE：NuPage LDS試料バッファ（Life Technologies）およびNuPage還元剤ジチオトレイトール（Life Technologies）をIgMタンパク質試料に加え、80 で10分間加熱したのち、NuPage Novex 4~12%Bis-Trisゲル（Life Technologies）に添加した。NuPage MES SDS泳動バッファ（Life Technologies）をゲル電気泳動に使用した。色素の先端がゲルの底に達するまでゲルを泳動させた。電気泳動が完了したのち、

50

ゲルを装置から取り外し、コロイダルブルー染色 (Life Technologies) を使用して染色した。

【0364】

ウェスタンブロット：上記条件下で泳動させたアクリルアミドゲルを20%エタノール溶液中で10分間洗浄し、次いで、iBlotドライブロットングシステム (Invitrogen) を20Vで10分間使用して、タンパク質をiBlot PVDF膜 (Invitrogen) に移した。移動後、2%ウシ血清アルブミン、0.05% Tween 20を使用してPVDF膜を少なくとも12時間ブロックした。Pierce J鎖抗体 (ThermoFisher) の1/500希釈物を膜に添加し、1時間インキュベートしたのち、ペルオキシダーゼ結合ヤギ抗ウサギIgG (Jackson ImmunoResearch) の1/5000希釈物を添加し、暗所で30分間インキュベートした。最後に、Super Signal West Pico Chemiluminescent Substrate (ThermoFisher) をブロットに加え、得られたシグナルを、ChemiDoc-It HR410画像診断システム (UVP) を使用して、またはブロットをX線フィルムに暴露することにより、可視化した。

10

【0365】

結果は図19に提供され、これらの配置のいずれかを有するJ鎖をIgM抗体にうまく組み込むことができ、得られたIgM抗体をアSEMBルし、CHO細胞によって発現させることができることを実証する。

【0366】

実施例10：ABD/HSA含有J鎖のCDC活性

HSA - 15 - J (J鎖のN末端にHSAを有し、その後15アミノ酸リンカー配列が続く) またはJ - 15 - HSA (J鎖のC末端にHSAを有し、その前に15アミノ酸リンカー配列がある) 配置を有するJ鎖を組み込んだIgM抗体を使用して、補体依存性細胞傷害性 (CDC) アッセイを実施した。

20

【0367】

CD20+細胞株であるRamosを96ウェルハーフエリア白色プレートに25,000個/ウェルで播種した。評価中のタンパク質およびヒト補体 (最終5%、Quidel) を添加してCDC分析を開始し、Cell Titer Gloおよび製造業者のプロトコルを使用して生細胞数を計測した。1ウェルあたり0.1秒の積分時間を使用してEnvisionマルチモードリーダー (Perkin Elmer) で発光を計測した。試験化合物を添加していないウェルに対して発光値 (発光量RLU) を正規化することによって生細胞の割合を計算した。GraphPad Prismならびに4パラメータフィット (最大値および最小値を各々100%および0%生存率に固定) を使用してデータを分析した。

30

【0368】

結果を図20に提供する。これらの結果は、アSEMBルされたIgM + HSA J鎖抗体がいずれの配向においてもCDCアッセイで機能的に活性であることを実証する。

【0369】

実施例11：J-HSAおよびHSA-J構築物の薬物動態

HSA - 15 - JまたはJ - 15 - HSA配向を有するJ鎖を組み込んだIgM抗体のPK特性を評価するために、上記のようなPK研究をマウスにおいて実施した。結果を図21および図22に提供する。結果は、N末端に位置するHSA (HSA - 15 - J配向) がJ - 15 - HSA配向 (HSAがC末端に位置する) と比較して減少した半減期を有する配向効果を実証する。

40

【0370】

実施例12：「二座」J鎖構築物のアSEMBリおよび発現

CD3結合部分 (略して「V」) および半減期延長部分 (アルブミン結合ドメインタンパク質、略して「ABD」またはヒト血清アルブミンタンパク質、略して「HSA」のいずれか) の両方を含有する構築物に関し、先に実施例9に記載したようなアSEMBリおよび発現研究を実施した。これらの構築物は「二座」構築物と呼ばれる。評価されたすべての構築物の要約を以下の表10に提供する。

【0371】

構築物は、半減期延長部分 (たとえば「ABD」または「HSA」) がJ鎖のC末端に位置し、

50

CD3結合部分（たとえば「V」）がN末端に位置する状態で調製した。これらの配置のいずれかを有するJ鎖を組み込んだIgM抗体をアセンブルし、発現させることができることを立証するために、還元条件下でのSDS-PAGEゲルおよびウェスタンブロットを上記のように実施した。結果は図23に提供され、これらの配置のいずれかを有するJ鎖をIgM分子に良好に組み込むことができ、得られるIgM分子をアセンブルし、CHO細胞によって発現させることができることを実証する。

【0372】

実施例13：二座J鎖構築物のCDC活性

先に実施例12に記載した二座J鎖を組み込んだIgM抗体を使用して、先に実施例10に記載したCDCアッセイを実施した。結果を図24および図25に提供する。結果は、評価された二座J鎖が、試験されたIgM抗体のCDC活性を低下させなかったことを実証する。

10

【0373】

実施例14：二座J鎖構築物の薬物動態

先に実施例12に記載した二座J鎖を組み込んだIgM抗体のPK特性を評価するために、上記のようなPK研究をマウスにおいて実施した。結果を図26および図27に提供する。結果は、V-J-ABDおよびV-J-HSA二座J鎖の両方が良好な および 半減期を示し、全AUC_{0-inf}が、1.5.3IgM J-15-HSAと比較して、約60%の増大を示したことを実証する。

【0374】

実施例15：二座J鎖構築物のインピボ活性

CD34+ヒト化NSGマウス研究がIn-Vivo Technologies, Inc.によって実施された。マウスをJackson Laboratoryから購入し、尾静脈注射により試験物を投与した。指定された時点で顔面静脈を介して血液試料を捕集した。両方のCD34+マウス研究からの血液試料をリンパ球分析のためにIGM Biosciences Inc.に返送した。ヒトCD56、CD3、CD19およびCD45マーカーに関して血液試料を染色して、異なるヒトリンパ球集団を同定した。CountBright Absolute Counting Beads (LifeTechnologies、C36950)を使用して、血液試料中のリンパ球の絶対数を定量化した。リンパ球レベルをプロットし、GraphPad Prismを使用して分析した。図28、パネルAおよびBに示すように、Bリンパ球レベルは、投与前レベルの<10%まで実質的に低下し、このレベルは、わずか10μgが1回投与されただけで、1.5.3V15J15HSA (K573P) および1.5.3V15J15HSAwtの両方に関して24時間時点で保持されていた。

20

30

【0375】

(表10) 配列概要

40

50

SEQ ID NO:	略名	配列
27	リツキシマブVH	QVQLQOPGAEELVKPQASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGGRGLEWIGAIYFGNGDT SYNCKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTET VTVSA
28	リツキシマブ HCDR1	SYNMH
29	リツキシマブ HCDR2	AIYFGNGDTSYNCKFKG
30	リツキシマブ HCDR3	STYYGGDWYFNV
31	リツキシマブVL	QIVLSQSPATLSASPGEKVMITCRASSVSYIHWFCQKPGSSPKRWIYATSNLASGVP VRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIKR
32	リツキシマブ LCDR1	RASSVSYIH
33	リツキシマブ LCDR2	ATSNLAS
34	リツキシマブ LCDR3	QQWTSNPPT
35	900 VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT SYNMHWVROA FGGGLEWVGA LYFGNGDTSY NQKFKGRFTI SVDASKNTLY LQMNSLAED TAVYYCARVV YYSNSYWYFD VNGQGITLVIV SSASTKGP2SV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VADYFPEPVT VSWNSGALTS GVHFFPAVLO SSGLYSLSSV VYVPS331GI
36	900HCDR3	VVYYSNSYWYFDV

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:	略名	配列
37	900 VL	DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASSSVS YMHWYQQKPG KAPKPLIYAP SNLASGVPSR ISGSGSGIDF TLTLSLQPE DFATYYCQQW S INPPTTCGG TAVELKPTVA APSVFIKPPS DEQLKSGTAS VVCLLNPPYF REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYKHKV YACEVTHOGL
38	900LCDR1	RASSSVSYMH
39	900LCDR2	APSNLAS
40	900LCDR3	QQWSENPPT
41	125 VH	EVQLVDSGAEVKKPGESLKISCKGSGRTFTSYNMHWVRCMPGKLEWMGALYPLTGDIT SYNQKSKLQVPTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAVYYCARSTYYGGDWYFDVWGQGT VTVSS
42	125HCDR2	AIYPLTGDITSYNQKSKL
43	125HCDR3	STYYGGDWYFDV
44	125 VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASSVPIYHWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIP DRFSGSGSFTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWLSNPPTFGGQTKLEIK
45	125LCDR1	RASSSVPIYH
46	125LCDR2	ATSNLAS
47	125LCDR3	QQWLSNPPT
48	844 VH #2	QVQLQQPGAELEKPKGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGALYFGNGDT SYNQKFKGKTTLTADKSSSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARSTYYGGDWYFDVWGAGTT VTVSA
49	844 VH #3	QVQLQQPGAELEKPKGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGALYFGNGDT SYNQKFKGKTTLTADKSSSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARSTYYGGDWYFDVWGAGTT VTVSA
50	844 VL #5	QIVLSQSPALITASPGEKVTMTCRASVSASYIHWYQQKPTSSPKPIYATSNLASGVP SRFSGSGSFTTYSMTISSLEAEDAATYYCQQWLSNPPTFGGQTKLEIK
51	844 VL #5 LCDR1	RASVSASYIH
52	844 VL #6	QIVLSQSPALITASPGEKVTMTCRASVSASYIHWYQQKPTSSPKPIYATSNLASGVP SRFSGSGSFTTYSMTISSLEAEDAATYYCQQWLSNPPTFGGQTKLEIK
53	844 VL #6, #7 LCDR1	RASVSASYIH
54	844 VL #7	QIVLSQSPALITASPGEKVTMTCRASVSASYIHWYQQKPGSSPKPIYATSNLASGVP SRFSGSGSFTTYSMTISSLEAEDAATYYCQQWLSNPPTFGGQTKLEIK
55	844 VL #8	QIVLSQSPALITASPGEKVTMTCRASSVSYIHWYQQKPGSSPKPIYATSNLASGVP SRFSGSGSFTTYSMTISSLEAEDAATYYCQQWLSNPPTFGGQTKLEIK
56	844 VH #10	EVQLVDSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGALYFGNGDT SYNQKFKGKTTLTADKSSSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARSNYYGSSYWFYFDVWGQGT VTVSS
57	844 VH #10 HCDR3	SNYYGSSYWFYFDV
58	844 VL #12	DIVLTQSPALITASPGEKVTMTCRASSVNYMDWYCKKPGSSPKPIYATSNLASGVP SRFSGSGSFTTYSMTISSLEAEDAATYYCQQWSENPPTFGGQTKLEIK
59	844 VL #12 LCDR1	RASSSVNYMD
60	844 VL #12 LCDR3	QQWSENPPT
61	164 VH	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWVKQAPGQGLEWIGALYFGNGDT SYNQKFKGKATLTADESTNTAYMELSSLRSEDFAVYYCARSTYYGGDWYFDVWGQGT VTVSS
62	164 VH	STYYGGDWYFDV

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:	略名	配列
	HCDR3	
63	164 VL	MGWSCIIILFVATATGVHSDIQLTQSPSSLSASVGDVRTMTCRASSSVSYIHWFQQKP GKAPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTDYFTFTISSLQPEDIAITYCQQWTSNPPTF GGGTKLEIK
64	1.5.3 VH	EYQLVCSGAZVRRPGESLKIISCXGSGYSFYSYWIQWVPCMPGKGLEWMIYYPGDSDI RYSFSPFQQVTFISADKSIITAYLQWSSLKASDTAMYICARHPSYSGSGSPNFDYWGQGT LVTVSS
65	1.5.3 HCDR1	GYSFYSYWIQ
66	1.5.3 HCDR2	IYYPGDSDIYRYSFSPFQQ
67	1.5.3 HCDR3	HPSYSGSGSPNFDY
68	1.5.3 VL	DIYMTCTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLSWLOQRFGQPPRLLIYKISN RISGVDPDFSGSGAGTDFILKISRVEAEDVGVYICVQATQEPILTGGGTKVLEIK
69	1.5.3 LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLS
70	1.5.3 LCDR2	KISNRFS
71	1.5.3 LCDR3	VQATQEPILT
72	ヒトIgM 定常領域DNA	GCCCCAACCTTTTCCCCCTCGTCTGCTGTGAGAAITCCCCGTGGGATACGAGCAGCG TGGCCGTGGGTGGCTGGCACAGGACTTCCPTCCCGACTCCATCACPTTCTCTGGAA ATACAAGAACAACCTGTGACATCAGCAGCACCCGGGGCTTCCCATCAGTCTTGAGAGGG GGCAAGCACGCAGCCACCTCACAGGTGCTGCTGCTTCCAAGGAGCTCATPGCAGGGCA CAGACGAACACGTGGGTGTCAAAGTCCAGCACCCCAACGGCAACAAAGAAAAGAACGT GGCTCTTCCAGTGAATTGCTGAGCTGCCCTCCCAAAGT CAGCGTCTTCTGCTCCACCCCGC GACGGCTTCTTGGCAACCCCGCAAGTCCAAGCTCATCTGCCAGGCCACGGGTTTCA GTCCCCGGCAGATTCAGGTGTCTGGCTGGCGGAGGGCAAGCAGGTGGGCTCTGGCGT CACCACCGACAGGTGCAGGCTGAGGCAAAGGAGTCTGGGACCAGGACCTTACAAGGTG ACCAGCACACTGACCATCAAAGAGAGCGACTGGCTCAGCCAGGACATGTTACCTGCC GCGTGGATCACAGGGGCTGACCTTCCAGCAGAATGCGTCCCTCCATGTGTGGCCCCGA TCAAGACACAGCCATCCGGGCTTCTCCATCCCCCATCTCTTGGCAGCATCTTCTCT ACCAAGTCCACCAAGTTGACCTGCCGGTCCAGACCTGACCAGCTATGACAGCGTGA CCATCTCTTGGACCCGCCAGAAATGCCGAAGCTGTGAAAACCCACACCAACATCTCCGA GAGCCACCCCAATGCCACTTTCAGCGCCGTGGGTGAGGCCAGCATCTGCCAGGATGAC TGAATTCGGGGAGAGGTTACGTGCACCGTGACCCACACACACCTGCCCTCGCCAC TGAAGCAGACCATCTCCCGCCCCAAGGGGGTGGCCCTGCACAGGCCGATGTCTACTT GCTGCCACCAGCCCGGGAGCAGCTGAACCTGCGGGAGTCCGCCACCATCACGTGCCGT GTGACGGCTTCTCTCCCGGGAGCTTCTCGTGCAGTGGATGCAGAGGGGGCAGCCCT TGTCCCCGGAGAAGTATGTGACCAGGCCCCCAATGCCCTGAGCCCCAGGCCCCAGGCCG GTACTTGGCCACAGCATCCTGACCGTGTCCGAAGAGGAATGGAACACGGGGAGACC TACACCTGCGTGGTGGCCATGAGGCCCTGCCCAACAGGGTACCCGAGAGGACCGTGG ACAAGTCCACCGGTAACCCACCTGTACAACCTGTCCCTGGTCACTGCCGACACAGC TGGCACCTGCTAC
73	ヒトIgM 定常領域AA	GSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVAVGCLAQDFLPDSITFSWKYKNSDISSTRGFPS VLRGGKYAATSQVLLPSKDVMTQDEHVVCKVQHPNGNKEKNVPLPVIAELPKVSVF VPPRDGFFGNPRKSKLICQATGFSRQIQVSWLREGKQVSGVTTDQVQAEAKESGPT TYKVTSTLTIKESDWLSQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCPVDQDTAIRVFAIPPSFA SIFLTKSTKLTCLVTDLTTYDSVTISWTRQNGEAVKHTNISESHPNATFSAVGEASI CEDDWNNGERFCTVTHTDLPSPLKQTI SRPKGVALHRPDVYLLPPAREQLNLRESAT ITCLVTGFS PADVFVQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEWN TGETYTCVVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTCY

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:	略名	配列
74	J鎖 DNA	ATGAAGAACCATTTCGCTTTCCTGGGGAGTCTGGCCGTTTATTAAAGGCTGTTCAATG TGAAAGCCCAAGAAGATGAAGGATTCCTTCTTGTGACAACAATGFAAGTGTGCCCG GATTACTTCCAGGATCATCCGTTCTTCCGAAGATCCTAATGAGGACATTGTGGAGAGA AACATCCGAATTATTGTTCTCTGAACAACAGGGGAGARTATCTCTGATCCCACCTCAC CATTGAGAACCAGATTTGTCTACCATTTGTCTGACCTCTGTAAAAAATGTGATCTCAC AGAAGTGGAGCTGGATAATCAGATAGTACTGCTACCCAGAGCAATATCTGTGAIGAA GACAGTGTACAGAGACCTGCTACACTTATGACAGAACAAGTGTACACAGCTGTGG TCCCACCTCGTATATGGTGTGAGACCAAATGGTGGAAACAGCCTTAACCCAGATGC CTGCTATCTTCACTAA
75	J鎖 AA	MKNHLLFWGVLAVFIKAVHVKAQEDERIVLVDNKKCARITSRRIIRSSDPNEDIVER NLIIVPLNNRENI SDPTSPLRTRFVYHLSLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDED SATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKVMETALTPDACYPD
76	ヒトCD20 アミノ酸	MTFRNSVNGTFRBAEPMKGFIAQSGPKPLFRMSLIVGPTQSEFMRESKTLGAVQLM NGLFHIALGGLLMI PAGIYAPICVTVWYPLWGGIMYLLSGSLAAATEKNSRKCLVAGK MIMNSLSLFAATSGMILSIMDILNIXISHLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSE KNSFSTQYCYSIQSLFLGILBVMILPAPFQELVIAGIVENWKSTCSRPKSNIVLLSA EEXKEQTIETREEVVGLTETSSQPKNEEDIZIIPICQEEEEETETNPEPPPPQDQSSP LENSSP
77	Ritux-IgM 重鎖 DNA	CAGGTTACGCTGCAGCAGCCCGGAGCCGAGCTGGTCAAACCTGGCGTAGTGTGAAAA TGTCAATGCAAGGCATCCGGATACACATTCCTACTAGCTATAACATGCACTGGGTGAAGCA GACCCCGGCGAGGGTCTGGAGTGGATCGGAGCTATCTACCCGGCAACGGAGACACA TCTTATAATCAGAAGTTTAAAGGCAAGGCCACCCTGACAGCTGATAGTCCAGCTCTA CCGCATACATGCAGCTGAGTTCCTGACAAGCGAGGACTCCGCCCTGTAATAATTGGCG CCGGTCCACTTACTATGGCCGAGATTGGTATTTCAATGTGTGGGGAGCAGGCACCACA GTACCCGCTCTCGAGCGGCAGTGTAGCGCCCCAACCCCTTTTCCCGCTCGTCTCCTGTG AGAATTCCCGCTCGGATACGAGCAGCGTGGCCGTTGGCTGCCTCGCACAGGACTTCTT TCCCGACTCCATCACTTTCTCCTGGAAATACAAGAACAACCTCTGACATCAGCAGCACC CGGGGCTTCCCATCAGTCTGAGAGGGGGCAAGTACGAGCCACCTCACAGGTGCTGC TGCCTTCCAAGGACGTATGCAGGGCAGAGCAGAACACGTGGTGTGCAAAGTCCAGCA CCCCAACGGCAACAAGAAAAGAACGTGCCTCTTCCAGTGATTGCTGAGCTGCCCTCCC AAAGTGAGCGTCTTCTGTCACCCCGGACGGCTTCTTCCGGAACCCCGGACCTCCA AGCTCATCTGCCAGGCCACGGGTTCAGTCCCGGCGAGATTAGGTGTCTTGGCTGCG CGAGGGGAAGCAGGTGGGTCTGGCGTACCACGGACCAGGTGCAGGCTGAGGCCAAA GAGTCTGGGCCACGACCTACAAGGTGACCAGCACACTGACCATCAAAGAGAGCGACT GGCTCAGCCAGAGCATGTTACCTGCCCGTGGATCACAGGGGCTGACCTTCCAGCA GAATGCGTCCATGTTGTGTCCTCCGATCAAGACACAGCCATCCGGGTCTTCCGCATC CCCCATCTTTGCCAGCATCTTCTTCAACCAAGTCCACCAAGTTGACCTGCCCTGGTCA CAGACCTGACCACCTATGACAGCGTGACCATCTCTGGACCCGCCAGAATGGCGAAGC TGTGAAAACCCACACCAACATCTCCGAGAGCCACCCCAATGCCACTTTCAGCGCCGTG GGTGAGGCCAGCATCTGCGAGGATGACTGGAATTCCGGGGAGAGGTTTACAGTGCACCG TGACCCACACAGACCTGCCCTCGCCACTGAAGCAGACCATCTCCCGGCCAAGGGGT GGCCTGCACAGGCCCGATGTTACTTGTGTCACCAGCCCGGGAGCAGTGAACCTG CGGAGTCCGCCACCATCAGTGCCTGGTGACGGGCTTCTCTCCCGGACCTCTTCCG TGCAAGTGGATGCAGAGGGGGCAGCCCTTGTCCCGGAGAAATATGTGACCAGGCCCC AATGCTGAGCCCAGGCCCGAGCCGGTACTTCGCCACAGCATCTGACCGTGTCC GAAGAGGAATGGAACACGGGGGAGACCTACACCTGCGTGGTGGCCATGAGGCCCTGC CCAACAGGGTCAACGAGAGGACCGTGGACAAGTCCACCGGTAACCCACCTGTACAA CGTGTCCCTGGTCACTCCGACAGCTGGCACCTGCTACTGA
78	Ritux-IgM 重鎖 AA	QVQLQQPGASLVKPGASVVMSCASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTT SYNQKFKGKATLADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAYYYCARSTYYGGDWFYFNVNAGT VIVSSGSASAFTLPLVSCINSPTSSVAVGCLAQDFLPDSITFSNKKYKNSDLSST RGFPSVLRGGKYAATSOVLLPSKDVMOGTBEHYVCYVCHPNGNKEKNVPLPVLAELPP KVSFVFPDRDGFIGNFRXKLIQCATGFSPROIQVSWLREGACVGSVVTTCQVQAAK ESGFTLYKVTSTLTIKESDNLSCSMETCRVDRGLIFCCNASSMCFEDQDTAIRVZAL

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:	略名	配列
		<p>PPSPASIFLTKSTKLTCLVTDLTYDSVTTISWTRQNGEAVKHTNISESHPNATFSAV GEASICEEDWNSGERFTCTVHTDLPSPKQOTISRPKGVALHRPDVYLLPPAREQLNL RESATITCLVTGFSPADVFEVQMMQPGQELSEKXYVTSAPMPEPCAPGRYFAHSILTVS PFEWNTGETYTCVVAHEALPNRVTETATVDKSTGXPTLYNVSLVMSPTAGTCY-</p>
79	Ritux-軽鎖 DNA	<p>CAAATTTGTGCTGTCTCAGAGTCCAGCTATCCTGAGCGCATCTCCCGGAGAGAAGGTGA CCATGACATGCAGAGCCTCCAGCTCTGTCTCCTACATCCACTGGTCCAGCAGAAGCC CGGCTCCTCCCCAAAACCCTGGATCTACGCCACCTTAACCTGGCTAGTGGTGTGCCT GTCAGGTTTAGTGGATCAGGGTCCGGCACCAGCTACTCTCTGACAATCAGCCGGGTGG AGGCTGAAGACGCCGTACATACTATTTGCCAGCAGTGGACTTCTAATCCCCCTACCTT CGGCGGAGGGACAAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGCTACGCCTCGG AAGTACCCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG TTAG</p>
80	Ritux-軽鎖 AA	<p>QIVLSOSPALLSASPGEKVTMTCRASSSVSYLHWFDQKFGSSPKPWIYATFNLAGVVP YRFSGGSGSPSYSLTISRVEAEADAATFYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFL PFPSEQLKSGTASVVCLINNFYPRAAKVCWKVDNALCGNSQPSVTEQPSKDSYSL SSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-</p>
81	I.5.3 -IgM 重鎖 DNA	<p>GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGA TCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACTCCTTACCTCCTACTGGATCGGCTGGGTGAGGCA GATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATACCCCGGCGACTCCGACACC AGGTACTCCCCCTCCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCCGCGACAAGTCCATACCA CGGCTACCTGCAGTGGTCCCTCCTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTACTACTGCGC CAGGCACCCCTCCTACGGCTCCGGCTCCCCAACCTCGACTACTGGGGCCAGGGCACC CTGGTGACCGTGTCTCCGGCAGTGTAGCGCCCCAACCCCTTTTCCCCCTCGTCTCCT GTGAGAATTTCCCGTCCGATACGAGCAGCGTGGCCGTGGCTGCCTCGCACAGGACTT CCTTCCCACATCCATCACTTTCTCCTTGAAATAACAAGAACAACCTTGACATCAGCAGC ACCCGGGCTTCCCATCAGTCTGAGAGGGGGCAAGTACGCAGCCACTCAGAGGTGC TGCTGCCTTCCAAGGACGTATGCAGGGCACAGACGAACAGTGGTGTGCAAAGTCCA GCACCCCAACGGCAACAAAGAAAAGAACGTGCCCTTCCAGTGATTGCTGAGTGCCT CCCAAAGTGAGCGTCTTCTGCCACCCCGCGACGGCTTCTTCGGCAACCCCGCAAGT CCAAGCTCATCTGCCAGGCCACGGGTTCAGTCCCCGGCAGATTGAGGTGCTCTGGCT GCGCGAGGGGAAGCAGGTGGGGTCTGGCGTACCACGGACAGGTGCAGGCTGAGGCC AAAGAGTCTGGGCCACGACCTACAAGTGACCAGCACACTGACCATCAAAGAGAGCG ACTGGCTCAGCCAGAGCATGTTACCTGCCGCGTGGATCACAGGGGCTGACCTTCCA GCAGAATGCGTCTCATGTGTGTCCCGATCAAGACACAGCCATCCGGGTCTTCGCC ATCCCCCATCTTTGCCAGCATCTTCTTCCCAAGTCCACCAAGTTGACCTGCCTGG TCACAGACTGACCACCTATGACAGCGTACCATCTCTGGACCCGCCAGAATGGCGA AGCTGTGAAAACCCACACCAACTCTCCGAGAGCCACCCCAATGCCACTTTCAGCGCC GTGGGTGAGGCCAGCATCTGCGAGGATGACTGGAATTCGGGGGAGAGGTTACGTGCA CCGTGACCCACACAGACCTGCCCTCGCCACTGAAGCAGACCATCTCCGGCCCAAGGG GGTGGCCCTGCACAGGCCGATGTCTACTTGTGCTGCCACAGCCCGGGAGCAGTGAAC CTGCGGGAGTCCGCCACCATCACGTGCCTGGTGACGGGCTTCTCTCCCGCGGACGTCT TCGTGCAGTGGATGCAGAGGGGGCAGCCCTTGTCCCGGAGAAGTATGTGACCAGCGC CCCAATGCCTGAGCCCCAGGCCCCAGGCCGGTACTTCGCCACAGCATCTTACCCTGT TCCGAAGAGGAATGGAACACGGGGGAGACCTACACTGCGTGGTGGCCATGAGGCC TGCCCAACAGGGTACCAGAGGACCGTGGACAAGTCCACCGGTAACCCACCCTGTA CAACGTGTCTTGGTGCATGTCCGACACAGCTGGCACCTGCTACTGA</p>

10

20

30

40

50

SEQ ID NO:	略名	配列
82	1.5.3-IgM 重鎖 AA	EVQLVQSGAEVKKPKGSLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMMGIITYPGDSDT EYSPFQGGQVTTISADPKSITTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHPSYGGSGSFNFDYWGQGT LVTVSSGASASAPTLPLVSCENSPTDSSVAVGCLAQDFLPDSITPFSWKYKNSDSS TRGFPSVLGGGKYAATSQVLLPSKVMQGTDEHVVKVQHPNGNKEKNVPLPVI AELP PKVSVFVPPRDGFFGNRKSLLCOATGFSPRQIQVSWLPEGRQVGSVTTDQVQAZA KZSGPTTYKVTSTLTIKZSDWLSQSMETCRVDH3GLTFQGNASSMCVDPDODTALRVA IPPSYASLFLTKSTKLTCLVTDLTTYDSVTIETWTRQNGEAVKTHNISESHFNATPSA VGEASICEDDWNNGERFTCTVTHDLESPLKQTLISRPKGVALHREDEVYLLPPAREQLN LRZSATTCLVTGFSADVFVQVMQRCQPLSPEAYVTSAPMPEQAPGRYFAHSILTV SEEWNTGETYTCVVAHEALPNRVTERTVEXSTGKPTLYNVSLVMSDTACTCY-
83	1.5.3 軽鎖 DNA	GACATCGTGATGACCCAGACCCCTGTCTCCCCCGTGACCTTGGGCCAGCCCGCT CCATCTCCTGCAGGTCTCCAGTCCCTGGTGTACTCCGACGGCAACACCTACCTGTC CTGGCTGCAGCAGAGGCCCGGCCAGCCCCCAGGCTGCTGATCTACAAGATCTCAAC AGGTCTCCGGCGTGCCCGACAGGTCTCCGGCTCCGGCGCCGGCACCACCTCACC TGAAGATCTCCAGGTTGAGAGCCGAGGACGTGGCGTGTACTACTGCGTGCAGGCCAC CCAGTCCCCCTGACCTTCGGCGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATCGCT CTGTGTGTGCTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGT GGATAACGCCCCTCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAC ACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAAGAG CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
84	1.5.3 軽鎖 AA	DIYMTCTPLSSPVTLGGPASI SCRBSQSLVYSQNTYLSWLQRRFGQPPRLIYKISN RFBGVPRFSGSGAGTDFLLKISRVAEEDVGVVYCVQATQEPLEFGGGTKVELKRTVA APSV*1FPPSDQQLKSGTASVVELLNNEYPREAXVQWVONALQSGNSQZSVT*QDSK DSTYLSLTLTLKADYEKHKVYACFVTHQGLSPVTKSFNRGEC-
85	ヒト IgA1 定常領域 aa P01876	ASPTSPKVFPLSLCSTQPDGNVVIACLVOGFFPQEPFLSVTWSESGQVNTARNFPPSQD ASGDLTYTSSQLTLPATQCLAGKSVTCHVKHYTNPQDVTVPVPPSTPPTSPSTPP TPSPSCCHPRLSLHRPALEDLLGSEANLTCTLTGLRDASGATFTWTPSSGKSAVQGP PERDLGCGYSVSSVLPGCAEPWNHGKFTCTAAYPEKTPLTATLSKSGNTFRPEVHL LPPPSEELALNELVTLTCLARGFSPKDVLRWLQGSQELPREKYL TWASRQEPSQGT TFAVTSILRVAEDWKKGDTFSCMVGHEALPLAFTQKTI DRLAGKPTHVNVSVMAEV DGTCTY
86	ヒト IgA2 定常領域 aa P01877	ASPTSPKVFPLSLCSTQPDGNVVIACLVOGFFPQEPFLSVTWSESGQVNTARNFPPSQD ASGDLTYTSSQLTLPATQCLAGKSVTCHVKHYTNPQDVTVPVPPSTPPTSPSTPP HAPALFDLLGSEANLTCTLTGLRDASGATFTWTPSSGKSAVQGP PERDLGCGYSVSS VLPGCAEPWNHGKFTCTAAHPELLEPLTANLTKSGNTFRPEVHL LPPPSEELALNEL VTLTCLARGFSPKDVLRWLQGSQELPREKYL TWASRQEPSQGTTFEAVTSILRVAE DWXKGFDFSCMVGHEALPLAFTQKTI DRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCTY
87	ヒト分泌成分 前駆体	MLLFVLTCLLAVFPAISTKSPIFGPEEVNSVEGNSVSI TCYYPPTSVNRHTRKYWCRO GARGGCITLISSEGYVSSKYAGRANLTFPENGTFVNNIAQLSQDSDSGRYKGLGINS RGLSFDVSLEVSQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAKRKS LYLKQIGLYPV LVIDSSGYVNPNTGRI RLDIQGTGQLLFSVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNKKN ADLQVLKPEPELVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVNLTGKRA PAFEGRI LLNPQDKDGSFSVITGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSP IQAWQLFVNE ESTIPRSPVTVKGVAGGSAVLC PYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCPLLVDSEGWVK AQYEGRLSLLLEPGNGTFTVILNQLT SRDAGFYWCLTNGDTLWRTTVEIKIIEGPNL KVPGNVAVLGETLKVPCFHPCKFSSYEKYWCKWNTGCQALP SQDEGSPKAFVNCDE NSRLVSLTLNLVTRADEGWYWCQVKGHFYGETAAVYVAVEERKAAGSRDVS LAKADA APDEKVLDSGFREIENKAIQDPRLFAEEKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR ALVSTLVPLGLVLA VGAVAVGARARHRKNVDRVRSIRSYRTDISMSDFENSREFGAND NMGASSITQETS LGGKEEFVATTESTTETKEPKKAKRSSKEEAEMAYKDFLLQSSIVA AEAQDGPQEA

10

20

30

40

SEQ ID NO:	略名	配列
88	ヒト分泌成分成熟体	<p> KSPILGPEEVNSVEGNSVSIITCYYPPTFSVNRHTPKYWCROGARGGCCITLISSEGYVSS KYAGRANLITNPENGTFFVNNIAQLSQDSSGRYACGLGINSRGLSTFVSLVSVGGPGLL NDTKVVYTVDLGRTVYVINCPEFKTENACKRKSLEYQIGLYPVLVLDSSGYVNPNYTGRILP LDIDGCTGQLLFSVVIINQLRLSDAGQYLCOAGDDSNBNKKNADLQVLRPEPELVYEDLR GSVTFHCALGPEVANVAKFLCPQSSGENCDVVVNTILGKRAPAPEGRIILNPQDKDGSF SVVITGLRXEDAGRYLCGAHSDGOLQEGSPIQAWQLFVNEESTIPRSPTVVKGVAGGS VAVLCPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCPLLVDSSEGWVKAQYEGRLSLLLEEPGNQTF TVILNQLTSRDAGFYWCLTNGDTLWRTTVEIKRIIEGEPNLKVPGNVYAVLGETLKVPC HFPCKFSSEYKRWKWNNTGCCALPSQDEGFSKAFVWCDENSRLVSLTLNLVTRAJEG WYWCGVKQGHFYGETAAVYVAVERKAAGSRDVSILAKADAAADEKVLDSGFEIENKA IQDPR </p>
89	J15ABD DNA	<p> ATGGAATGGAGCTGGGTCTTTCTCTTCTTCTCCTGTGTCAGTAACGACTGGTGTCCACTCCC AGGAAGATGAGCGGATCGTGTGTTGGACAACAAGTGCAAGTGCGCCCGGATCACCTC CCGGATCATCCGGTCTCCGAGGATCCCAACGAGGACATCGTGAACGGAAACATCAGA ATCATCGTGCCCTGAACAACCGGAGAACATCTCCGACCCACCAGCCCTCTGCCGA CCAGATTCGTGTACCACCTGTCCGACCTGTGCAAGAAGTGCGACCCCTACCGAGGTGGA ACTGGACAACCAGATCGTGAACGCCACCCAGTCCAACATCTGCACGAGGACTCCGCC ACCGAGACATGCTACACCTACGACCGGAACAAGTGTACACCGCCGTGGTGCCTCTGG TGTACGGCGGCGAGACAAAGATGGTGGAAACGCCCTGACCCCGACCGCTGCTATCC TGATGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTCTGGCGGAGGGGGCTCTCAGACGAT GAGGCCGTGGACGCCAATTCTCTGGCCGAGGCTAAGGTGCTGGCCAACGAGAGCTGG ATAAGTACGGCGTGTCCGACTACTACAAGAACCCTGATCAACAACGCCAAGACCGTGA AGGCGTGAAGGCCCTGATCGACGAGATCCTGGCTGCCCTGCCTTGA </p>
90	J15ABD AA	<p> MEWSWVFLFELSVTTGVHSCQEDERIVLVNXCACARITSRILRPSSEDPNEDIVERNIR IIVPLNRENISDPTSPPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSA TETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETQMVETALTEACYPDGGGGSGGGSGGGGGSHD RAVDANSLAEAKVLANRELKRYGVSQDYKLNINNAKTVEGV-KALIDELLAALF </p>
91	ABD15J DNA	<p> ATGGAATGGAGCTGGGTCTTTCTCTTCTTCTCCTGTGTCAGTAACGACTGGTGTCCACTCCC AGCACGATGAGGCCGTGGACGCCAATTCTCTGGCCGAGGCTAAGGTGCTGGCCAACAG AGAGCTGGATAAGTACGGCGTGTCCGACTACTACAAGAACCCTGATCAACAACGCCAAG ACCGTGGAAGGCGTGAAGGCCCTGATCGACGAGATCCTGGCTGCCCTGCCTGGAGGCG GAGGATCTGGTGGCGGTGGTCTTCTGGCGGAGGGGGCTCTCAGGAAGATGAGCGGATCGT GCTGGTGGACAACAAGTGAAGTGCAGTGCGCCCGGATCACCTCCCGGATCATCCGGTCTCC GAGGATCCCAACGAGGACATCGTGAACGGAACATCAGAATCATCGTGCCCTGAACA ACCGCGAGAACATCTCCGACCCACCAGCCCTCTGCGGACCAGATTCGTGTACCACCT GTCCGACCTGTGCAAGAAGTGCAGCCCTACCGAGGTGGAACGGACAACCAGATCGTG ACCGCCACCCAGTCCAACATCTGCGGACGAGGACTCCGCCACCGAGAGCTGCTACACCT ACGACCGGAACAAGTGTACACCCCGTGGTGCCTCTGGTGTACGGCGGCGGAGACAAA GATGGTGGAAACCGCCCTGACCCCGACGCCGTGCTATCCTGATTGA </p>
92	ABD15J AA	<p> MEWSWVFLFELSVTTGVHSCQEDAVDANSLAEAKVLANRELKRYGVSQDYKLNINNAK TVEGVKALIDELLAALFPGGGSGGGSGGGSGQEDERIVLVNXCACARITSRILRPS EDPNEDIVERNIRIIVPLNRENISDPTSPPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIV TATQSNICDEDSATECYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETQMVETALTEACYPD </p>
93	HSA15J DNA	<p> ATGAAATGGGTACCTTTATCTCCTGCTGTTCTCCTCCTCCGCTACTCTCGGG GCGTGTTCAGAAGAGACGCCCAAAATCGGAGGTAGCGCACCGGTTCAAAGACTGGG AGAAGAAAACCTTTAAGGCCCTTGTACTCATTCGTTTGGCGAGTATTTGCAGCAGTGC CCATTCCGAGGACCATGTCAAACCTGTCAACGAAGTGACAGAGTTTGCGAAAACCTTCCG TCGCCGACGAATCCGCGGAGAATGTGACAAGTGCCTGCATACGTTGTTCCGGGATAA GCTCTGTACCCTAGCGACCTTGAGGGAAACTTACGGGAAATGGCGGACTGTTCGCT AAGCAGGAGCCGGAACGGAACGAGTGTTCCTTTCAGCATAAGGATGACAACCCCAACC TCCCTAGATTTGGTCAGACCCGAAGTGGATGTGATGTGCACAGCATTCATGACAATGA GGAAACCTTTCTCAAAAAGTATTTGTACGAGATTGCCCGACGACACCCCTATTTCTAC GCTCCCGAGTTGCTCTTCTCGCGAAACGGTATAAAGCTGCCTTTACTGAATGCTGTC AAGCAGCGGACAAGGCCGATGCTCCTTCCCAAATTGGATGAACCTCCCGGATGAAGG </p>

10

20

30

40

SEQ ID NO:	略名	配列
		GAAGGCGTCATCGGCCAAACAGCGGCTTAAGTGCGCATCGCTTCAGAAATTCGGAGAG AGGGCGTCAAAGCGTGGGCCGTCGCGAGACTGTCGCAGAGATTCCC'TAAGGCGGAAT TTGCAGAGGTATCGAAGCTCGTGACAGACCTCACAAAGGTCACACCCGAATGTTGCCA TGGAGACCTGCTTGAGTGCGCCGATGATAGGGCAGACCTCGCAAAGTACATTTGTGAG AATCAGGACAGCATTAGCTCCAAGCTGAAAGAGTGTGTGAGAAGCCTTTGCTGGAAA AATCCCCTGTATCGCCGAGGTAGAAAACGATGAAATGCCCGTGTATCTCCCTCGCT GCGCGCAGACTTCGTGAGTCAAGGACGCTGCAAGAAATACGCAGAGGCAAAAGAT GTGTTTCTTGGAATGTTCCCTTATGAGTATGCGAGAAGGCACCCGGATATTCCGTGG TACTGCTTTCGCGATTCGGGAAAACGTACGAAACAACGCTTGAGAAGTGTGTGCGGC TGCCGACCCGCATGAGTGTACGCCAAGGTAITTTGATGAGTTTAAACCTCTTGTGCGAG GAACCCAGAAATCTTATCAAGCAGAACTGCGAGCTTTTCAAGCAGTTGGTGAATACA AATTCCAGAACGCGCTTCTGGTGGGTATACCAAGAAAGTACCTCAAGTCTCAACACC CACACTCGTCGAGGTGTACGGAACTCGGAAAGTAGGGTGAAGTGTGTAACAC CCAGAGGCCAAGCGCATGCCCTGTGCGGAGGACTACCTCTCGGTAGTGTGAATCAAC TGTGTGCTCCACGAAAAGACGCCGCTGTGACAGCCGCTCACAAAGTGTGACACGGA GAGCCTGGTCAATAGACGCCCTGCTTCTCAGCGCTGGAGGTGGATGAGACATACGTC CCGAAAGAGTTTAAACGCCGAAACGTTTACTTTTTCATGCTGATATCTGTACGTTGTGAG AGAAGGAAAGGCAAAATCAAGAAACAACCTGCGCTTGTGGAAGTGGTGAAGCACAAACC GAAGGCGACTAAGGAACAGCTGAAGGCGGTGATGGATGACTTTGCCGCTTCGTAGAG AAATGCTGTAAAGCAGACGATAAGGAGACTTGTTTTGGCGAAGAGGGACCTAAACTTG TTGCTGCAAGTCAAGTGCCTTAGGCTTAGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTT TGGCGGAGGGGGCTTCAAGGAAGATGAGCGGATCGTGCTGGTGGACAACAAGTGCAG TGGCGCCCGATCACCTCCCGGATCATCCGGTCTCCGAGGATCCCAACGAGGACATCG TGGAACGGAACATCAGAAATCATCGTGCCCCGGAACAACCGGAGAACATCTCCGACCC CACCAGCCTCTGCGGACCAGATTCGTGTACCACCTGTCCGACCTGTGCAAGAAGTGC GACCTACCGAGGTGGAAGTGGACAACAGATCGTGACCGCCACCCAGTCCAACATCT GCGACGAGGACTCCGCCACCGAGACATGCTACACCTACGACCGGAACAAGTGTCTACAC CGCCGTGGTGCCTCTGCTGACGCGCGGAGACAAAGATGGTGGAAACGCCCTGACC CCGGACGCTGCTATCTGATTAG
94	HSA15J AA	MKWYTFISLLEFLFSSAYSIRGVFRDANKSEVAHRRFKDLGGENFKALVLIIFAQYLQOC PFZDHVXLVNEVTEFAKTCVADESANCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLOHKDDNPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEZTFLKKYLYEIRRRHPYFY APELLFFAKRYKAAFTPECCQAADKAACLPLKLDLDELDEGKASSAKQLKASLQKFGF RAFKAWAVARLSORFPKAEFAEVSILVTDLTRVHTECCHGDELLECADBRADLAKYICF NQDSLSXKKECCERPLLEKSHCIAEVENDEMFADLPSLAADVESEKDVCKNYAEAKD VILGMFLYCYARRHPDYSVVLILLRLAKTYETTLKCCAAADPEHCYARVDEFEKPLVE EPQNLIXONCELEKQLGEYKFNALLVRYTKRVPOVSTPTLVEVSRNLKXVGSKCCXK PEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVMRRPCTSALEVDETYV PKEFNATPTPEHADICTLSEKRPQIKKOTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFEAEFGPKLVAASQAALGLGGGGSCGGGSGGGGSEDERIVLVDNCKK CARITSRLLSSSEDPNEDIVERNLRLVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKAC DPTFEVLDNQLVTATQSNICDEDSATPETCYTYDRNKCYTAVVRLVYGGSTKMMVETALT PDACYPD
95	J15HSA DNA	ATGAAGAACCATCTGCTGTTCTGGGGCGTGTGGCCGTGTTTCATCAAGGCCGTGCACG TGAAGGCCAGGAAGATGAGCGGATCGTGCTGGTGGACAACAAGTGAAGTGCGCCCG GATCACCTCCCGGATCATCCGGTCTCCGAGGATCCCAACGAGGACATCGTGGAACGG AACATCAGAATCATCGTGCCCTGAACAACCGCGAGAACATCTCCGACCCACCAGCC CTCTGCGGACCAGATTCGTGTACCACCTGTCCGACCTGTGCAAGAAGTGCACCCAC CGAGGTGGAAGTGGACAACAGATCGTGACCGCCACCCAGTCCAACATCTGCGACGAG GACTCCGCCACCAGACATGCTACACCTACGACCGGAACAAGTGTACACCCCGTGG TGCTCTGGTGTACGGCGGCGAGACAAAGATGGTGGAAACCGCCCTGACCCCGACGC CTGCTATCTGATGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGAGGGGGCTCT GACGCCCCAAATCGGAGGTAGCGCACCAGTTCAAAGACTTGGGAGAAGAAAACTTTA AGGCCCTTGTACTCATTTGCGTTCGCGAGTATTTGCAGCAGTGCCCATTCGAGGACCA TGTCAAACCTGTCAACGAAGTGACAGAGTTTGGCAAACTTGCCTCGCCGACGAATCC

10

20

30

40

SEQ ID NO:	略名	配列
		<p>GCGGAGAACTGTGACAAGTTCGTCATACGTTGTTTCGGGGATAAGCTCTGTACCGTAG CGACCTTGAGGGAAACTTACGGGGAAATGGCGGACTGTTGCGCTAAGCAGGAGCCGGA ACGGAACGAGTGTTCCTTACGCATAAGGATGACAACCCCAACCTCCCTAGATTGGTC AGACCCGAAGTGGATGTGATGTGCACAGCATTCATGACAATGAGGAAACCTTTCTCA AAAAGTATTTGTACGAGATTGCCCGACGACACCCCTATTTCTACGCTCCCGAGTTGCT CTTCTTCGCGAAACGGTATAAAGCTGCCTTTACTGAATGCTGTCAAGCAGCGGACAAG GCCGCATGCCTCCTTCCCAAATGGATGAACCTCCGCGATGAAGGGAAGGCGTCATCGG CCAAACAGCGGCTTAAGTGCGCATCGCTTCAGAAATTCGGAGAGAGGGCGTCAAAGC GTGGGCCGTCGCGAGACTGTGCGAGAGATTCCCTAAGGCGGAAATTTGCAGAGGTATCG AAGCTCGTGACAGACCTCACAAAGTCCACACCGAATGTTGCCATGGAGACCTGCTTG AGTGCGCCGATGATAGGGCAGACCTCGCAAAGTACATTTGTGAGAATCAGGACAGCAT TAGCTCCAAGCTGAAAGAGTGTGTGAGAAGCCTTTGCTGGAAAAATCCCCTGTATC GCCGAGGTAGAAAACGATGAAATGCCCGCTGATCTTCCCTCGCTGGCGGACAGACTTCG TCGAGTCAAGGACGCTGCAAGAAATACGCAGAGGCAAAGATGTGTTTCTTGGAAAT GTTCTTTATGAGTATGCGAGAAGGCACCCGGATTATCCGTGGTACTGCTCTTGGCA TTGGCGAAAACGTACGAAACAACGCTTGAGAAGTGTGCGGCTGCCGACCCGATG AGTGTACGCCAAGGTTTGTGAGTGTAAACCTCTTGTGAGGAACCCAGAAATCT TATCAAGCAGAACTGCGAGCTTTCAAGCAGTTGGGTGAATACAAATTCAGAACCGG CTTCTGGTGAAGTATACCAAGAAAGTACCTCAAGTCTCAACACCCACACTCGTCGAGG TGTCAGGAACTCGGGAAAGTAGGGTCAAGTGTGTAAACACCCAGAGGCCAAGCG CATGCCCTGTGCGGAGGACTACCTCTCGGTAGTGTGAATCAACTGTGTCTCCAC GAAAAGACGCCGGTGTACAGACCGCTCACAAAGTGTGACGAGGAGCCTGGTCAATA GACGCCCTGCTTCTCAGCGCTGGAGGTGGATGAGACATACGTCGCGAAAGATTTAA CGCCGAAACGTTTACTTTTTCATGCTGATATCTGTACGTTGTGAGAGAAGGAAAGCAA ATCAAGAAACAAACTGCGCTTGTGAACTGGTGAAGCACAAACCGAAGGCGACTAAGG AACAGCTGAAGGCGGTGATGGATGACTTTGCCCGGTTCTGAGAGAAATGCTGTAAAGC AGACGATAAGGAGACTTGTTTTTCGGGAAGAGGACCTAAACTTGTGCTGCAAGTCAA GCTGCCTTAGGCTTATAG</p>
96	J15HSA AA	<p>MKNHLLFHWGLAVPIKAVHVKAQEDERIVLVVDNKCKCAATTSRTIIRSSSEDPNEDIVER NIRLLVPLNNRENISDFTSPLRTRVYHLSLCKKCDPTVELEDNOI VIATQSNICDE DSATETCYTYDRNKCTPAVVPLVYGGETKMVETALTPDACYPDGGGGSGGGGSGGGG DAHKSEVAHREKDLGEENFKALVLIAPAOYLQCCPFEDHVKLNVETEFKACTVADES AENCDKSLHTLFGGRKCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHRDDNPNLPRIV RFEVDVMCTAHDNEETFLKKYLYELARRHRYFYAPELLLPAKRYKAAFTTECCQAADK AACLLPKLDELDESKASSAKORLKCASLQKFGERAPKAWAVARLSQRFKALFAEVS KLVIDLTKVHTECCBGDLLECADDRAADLAKYICENCDLSSKLECCERELLEKSHCI AEVENDEMPADLPSLAADPVEKQVCKNYAEAKDVFELGMPLEYEARRHFDYSVVLLEP LAKTYETLEKCCAAADPEHCYAKVLELTKPLVLEPQNLIRQNCLEFRQLGEYKQNA LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLESVVLNQLCVLH EKTEVSDRVTKCTEPLVNRRCPSALEVDETYVPKEFNAETPTPHADICTLSEKEREQ LKKQIALVZLVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADKRETCFAEEGPKLVAASC AALGL</p>
97	V15J15ABD DNA	<p>ATGGGGTGGTCTACATATCCTGTTCTCGTGGCCACCGCCACTGGCGTGCACCTCAC AGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCTCCGTGAAGGT GTCTGCAAGGCCTCGGCTACACCTTCATCAGCTACACCATGCATGGGTGCGACAG GCCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTACATCAACCTAGATCTGGCTACACCC ACTACAACCAGAAGCTGAAGGACAAGGCCACCTGACCGCCGACAAGTCTGCCTCCAC CGCTACATGGAACGTCTCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCC AGATCCGCCTACTACGACTACGACGGCTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGA CAGTGTCTAGCGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGCGGTAGTGGCGGTGGCGGATCTGA TATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACA ATTACCTGCTCCGCCAGCTCCTCCGTGTCTTACATGAACGGTATCAGCAGAAGCCCG GCAAGGCCCCCAAGCGGCTGATCTACGACACCTCCAAGCTGGCCTCTGGCGTGCCCTC CAGATTCCTGGCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGTCTCCAACCTCCACCTTTG</p>

10

20

30

40

SEQ ID NO:	略名	配列
		<p>GCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAAGGCGGGGAGGAAGCGGGGAGGCGGTTCTGG GGGTGGTGGATCTCAGGAAGATGAGCGGATCGTGTCTGGTGGACAACAAGTGAAGTGC GCCCCGATCACCTCCCGGATCATCCGGTCTCCGAGGATCCAACGAGGACATCGTGG AACGGAACATCAGAATCATCGTGCCCTGAACAACCGCGAGAACATCTCCGACCCAC CAGCCCTCTGCGGACCAGATTCTGTACCACCTGTCCGACCTGTGCAAGAAGTGGAC CCTACCGAGGTGGAAC TGACAACCAGATCGTGACCGCCACCCAGTCCAACATCTGCG ACGAGGACTCCGCCACCGAGACATGCTACACCTACGACCGGAACAAGTGTACACCGC CGTGGTGCCTCTGGTGTACGGCGCGGAGACAAGATGGTGGAAACCGCCCTGACCC GACGCTGCTATCTGATGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTC TGGCGGAGGGG GCTCTCAGCAGATGAGGCCGTGGACGCCAAITCTCTGGCCGAGGCTAAGGTGCTGGC CAACAGAGAGCTGGATAAGTACGGCGTGTCCGACTACTACAAGAACC T GATCAACAAC GCCAAGACCGT GGAAGGCGTGAAGGCCCTGATCGACGAGATCTGGCTGCCTGCCTT GA</p>
98	V15J15ABD AA	<p>MGWSYIILFLVATATGVHSCVQLVQSGAEVKKRPGASVKVSCKASGYTFISYIMHWVRG APGQGLEWMGYINFRSGYTHYNOAKKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RSAYDYDGAYWGGT LVTIVSSEGGSGGGGGGGGGSDIQMFGSPSSLSASVGDVFI ITCSASSSVSYMNVYQQKPKAPKRLIYDTSKLASGVPSRPSGSGGTDFTLTSSIQ PEDFATYYCQWSSNPPTFGGTFVFLKGGGGSGGGSGGGSGQEDERI VIVDNKCAK ARITSRLLASSEDPNEDIVERNLRLLVPLNNRENISDPTSPLRTRVYHLSDLKAKD PPEVELDNQLVATQSNICDEDSATETCYTYDANKCYTAVVPLVYGGTAMVETALTP DACYPDGGGGSGGGSGGGSGHDAVDANS LAEAKVLANRELDRKYVSDYYKNIINN AKTVEGVKALIDEILALAP</p>
99	V15J15HSA(K573P) DNA	<p>ATGGGGTGGTCTACATATCCTGTTCTCCTCGTGGCCACCGCCACTGGCGTGCACCTCAC AGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCTCCGTGAAGGT GTCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCATCAGCTACACCATGCAC TGGGTGCGACAG GCCCCGAGAGGGCCTGGAATGGATGGGCTACATCAACCTTAGATCTGGCTACACCC ACTACAACCAGAAGCTGAAGGACAAGGCCACCTGACCGCCGACAAGTCTGCCTCCAC CGCCTACATGGAAC TGTCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCC AGATCCGCCCTACTACGACTACGACGGCTTCGCCCTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGA CAGTGTCTAGCGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGTAGTGGCGGTGGCGGATCTGA TATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACA ATTACCTGCTCCGCCAGCTCCTCCGTGTCTTACATGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCCG GCAAGGCCCCCAAGCGGTGATCTACGACACCTCCAAGCTGGCCTCTGGCGTGCCTTC CAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTGACCATCAGCTCCCTGCAG CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGTCTCCAACCTTCCACCTTTG GCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAAGGCGGGGAGGAAGCGGGGAGGCGGTTCTGG GGGTGGTGGATCTCAGGAAGATGAGCGGATCGTGTCTGGTGGACAACAAGTGAAGTGC GCCCCGATCACCTCCCGGATCATCCGGTCTCCGAGGATCCAACGAGGACATCGTGG AACGGAACATCAGAATCATCGTGCCCTGAACAACCGCGAGAACATCTCCGACCCAC CAGCCCTCTGCGGACCAGATTCTGTACCACCTGTCCGACCTGTGCAAGAAGTGGCAG CCTACCGAGGTGGAAC TGACAACCAGATCGTGACCGCCACCCAGTCCAACATCTGCG ACGAGGACTCCGCCACCGAGACATGCTACACCTACGACCGGAACAAGTGTACACCGC CGTGGTGCCTCTGGTGTACGGCGCGGAGACAAGATGGTGGAAACCGCCCTGACCC GACGCTGCTATCTGATGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTC TGGCGGAGGGG GCTCTGACGCCCAAAATCGGAGGTAGCGCACCGGTTCAAAGACTTGGGAGAAGAAAA CTTTAAGGCCCTTGTACTCATTCGCTTTGCGCAGTATTTGCAGCAGTGCCCATTCGAG GACCATGTCAAAC TGTCAACGAAGTGACAGAGTTTGGCAAACTTGGCTCGCCGACG AATCCGCGGAGAACTGTGACAAGTCGCTGCATACGTTGTTCCGGGATAAGCTCTGTAC CGTAGCGACCTTGAGGAAACTTACGGGAAATGGCGGACTGTTGGCTAAGCAGGAG CCGGAACGGAACGAGTGTTCCTTCAGCATAAGGATGACAACCCCAACCTCCCTAGAT TGGTCAGACCCGAAGTGGATGTGATGTGCACAGCATTCCATGACAATGAGGAAACCTT TCTCAAAAAGTATTTGTACGAGATTTGCCCGACGACACCCCTATTTCTACGCTCCCGAG TTGCTCTTCTTCGCGAAACGGTATAAAGCTGCCTTTACTGAATGCTGTCAAGCAGCGG ACAAGGCCGCATGCCCTCCTTCCCAAATGGATGAACTCCGCGATGAAGGGGAGGCGTC ATCGGCCAAACAGCGGCTTAAGTGGCATCGTTCAGAAATTCGGAGAGAGGGCGTTC</p>

10

20

30

40

SEQ ID NO:	略名	配列
		AAAGCGTGGGCCGTGCGGAGACTGTGCGAGAGATCCCTAAGGCGGAATTTGCAGAGG TATCGAAGCTCGTGACAGACCTCACAAGGTCACACCCGAATGTTGCCATGGAGACCT GCTTGAGTGGCCGATGATAGGGCAGACCTCCCAAAGTACATTTGTGAGAATCAGGAC AGCATTAGCTCCAAGCTGAAAGAGTGTGTGAGAAAGCCTTTGCTGGAAAAATCCCCT GTATCGCCGAGGTAGAAAACGATGAAATGCCCGCTGATCTCCCTCGCTGGCGGCAGA CTTCGTGAGTGAAGGACGCTTCAAGAATACGCGAGAGGCAAAAGATGTGTTTCTT GGAATGTTCTTTATGAGTATGCGAGAAGGCACCCGGATTATTCGGTGGTACTGCTCT TGCGATTGGCGAAAACGTACGAAACAACGCTTGAGAAGTGTGTGCGGCTGCCGACCC GCATGAGTGTACGCCAAGGTATTTGATGAGTTTAAACCTCTTGTGCGAGGAACCCAG AATCTTATCAAGCAGAAGTCCGAGCTTTTCAAGCAGTTGGTGAATACAAATCCAGA ACGCGCTTCTGGTGAGGTATACCAAGAAAGTACCTCAAGTCTCAACACCCACACTCGT CGAGGTGTACGGAACCTCGGAAAGTAGGGTCGAAAGTGTGTAACACCCAGAGGCC AAGCGCATGCCCTGTGCGGAGGACTACCTCTCGGTAGTGTGAATCAACTGTGTGTCC TCCACGAAAAGACGCCGTGTACAGCCGCTCACAAGTGTGCACGGAGAGCCTGGT CAATAGACGCCCTGCTTCTCAGCGCTGGAGGTGGATGAGACATACGTCCCGAAAGAG TTTACGCCGAAACGTTTACTTTTCATGCTGATATCTGTACGTTGTGAGAGGAA GGCAAATCAAGAAACAAGTCCGCTTGTGGAAGTGGTGAAGCACAAACGGAAGGCAC TAAGGAACAGCTGAAGGCGGTGATGGATGACTTTGCCGCTTCGTAGAGAAATGCTGT AAAGCAGACGATAAGGAGACTGTTTTGCGGAAAGAGGGACCTAAACTGTTGCTGCAA GTCAAGCTGCCTTAGGCTTATAG
100	V15J15HSA(K573P)AA	MGWYIILFLVATATGVHSSQVQLVQSGAEVRRFGASVAVSCAASGYTIFISYIMHWVQ AEGGGLWVWGYINPRSGYTHYNQKLRKATLTADKSASTAYMELSSLSRSEDITAVYYCA RSAYYDYDGFAYWGGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVIT ITCSASSVSYMNWYQAPGKAPKRLYDTSKLASGVPSRFSGGSGTDFLTLSLQ PEDFATYYCQWSSNPPTFGGGRKVELKGGGSGGGSGGGSGQEDERIIVLDNACAC ARITSRILPSSSDNEIDIVERNRIIVPENNRENISDPTSPRTRFVYHLSLDCXAD PTEVELDNQIVLATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGTAMVETALFP DACYPDGGGSGGGSGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLIAPQYLQCCPPE DHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDAKSLHTLFGDKLCTVAALLRETYGEMADCCAKGE PERNECFLOHKDDNPNLPRVLRPEVDVMCTAFHNEETFLKXYLYEIAARHPYFYAPE LLFPKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELKDEGKASSAQRLKCAKSLQKFGKAF KAWAVARLSQREPKAEFAEVSKLVDLTKVHTCCCHGDLLECADDRADLAKYLCENQD SISXKKECCEKPLEKSHCIAEVNDEMPADLESLAADFVESKDVCKNYAEAKQVFL GMFLYEYARHPDYSVVILLRLAKTYETTLERCCAAADPHCYAKVDFEKFPLVEEPQ NLIKNCCELKQLGKYFONALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLKRVGSKCCCKHPZA KEMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTRCCTEELVNRRECTSALEVDETYVPAE FNAETPTPHADICTLSKXPRQIKKQTPALVELVHKPKATKQQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDEKTCFAEELPKLVAASQAALGI
101	V15J15HSA(wt) DNA	ATGGGGTGGTCTACATATCTCTTCTCGTGGCCACCGCCACTGGCGTGCACCTCAC AGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCTCCCGTGAAGGT GTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCATCAGCTACACCATGCACCTGGTGGCAG GCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTACATCAACCTAGATCTGGCTACACCC ACTACAACCAGAAGCTGAAGGACAAGGCCACCCCTGACCGCCGACAAGTCTGCCTCCAC CGCTACATGGAACGTCTCCTCCTGCGGAGCGAGGACACCGCGGTACTACTGTGCC AGATCCGCCTACTACGACTACGACGGCTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACCTCGTGA CAGTGTCTAGCGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGTAGTGGCGGTGGCGGATCTGA TATCCAGATGACCCAGTCCCCTCCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGATGACA ATTACCTGCTCCGCCAGCTCCTCCGTGTCTTACATGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCG GCAAGGCCCCCAAGCGGCTGATCTACGACACCTCCAAGCTGGCCTCTGGCGTGCCTC CAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCACCTTACCTGACCATCAGCTCCCTGCAG CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGTCTCCAACCTCCACCTTTG CGGAGGCACCAAGGTGAAATCAAAGGCGGCGGAGGAAGCGGGGAGCGGTTCTGG GGGTGGTGGATCTCAGGAAGATGAGCGGATCTGTGCTGGTGGACAACAAGTGAAGTGC GCCCAGTACCTCCCGGATCATCCGGTCTCCGAGGATCCAACGAGGACATCGTGG AACGGAACATCAGAATCATCGTGCCCTGAACAACCGCGAGAACATCTCCGACCCAC

10

20

30

40

SEQ ID NO:	略名	配列
		CAGCCCTCTGCGGACCAGATTTCGTGTACCACCTGTCCGACCTGTGCAAGAAGTGCAC CCTACCGAGGTGGAACCTGGACAACCAGATCGTGACCGCCACCCAGTCCAACATCTGCG ACGAGGACTCCGCCACCGAGACATGCTACACCTACGACCGGAACAAGTGTACACCGC CGTGGTGCCTCTGGTGTACGGCGGCGAGACAAAGATGGTGGAAACCGCCCTGACCCCC GACGCCCTGCTATCCTGATGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGAGGGG GCTCTGACGCCCAAAATCGGAGGTAGCGCACCGGTTCAAAGACTGGGAGAAAGAAA CTTTAAGGCCCTTGTACTCATTGCGTTTGGCGAGTATTTGCAGCAGTGCCCATTCGAG GACCATGTCAAACCTGTCAACGAAGTGACAGAGTTTGCGAAAACCTTGGCTGCGCGACG AATCCGCGGAGAACTGTGACAAGTCGCTGCATACGTTGTTTCGGGGATAAGCTCTGTAC CGTAGCGACCTTGAGGGAAACTTACGGGGAAATGGCGGACTGTTGCGCTAAGCAGGAG CCGGAACGGAACGAGTGTTCCTTCAGCATAAAGGATGACAACCCCAACCTCCCTAGAT TGGTCAGACCCGAAGTGGATGTGATGTGCACAGCATTCCATGACAATGAGGAAACCTT TCTCAAAAAGTATTTGTACGAGATTGCCCGACGACACCCCTATTTCTACGCTCCCGAG TTGCTCTTCTTCGCGAAACGGTATAAAGCTGCCTTTACTGAATGCTGTCAAGCAGCGG ACAAGGCCGCATGCCTCCTTCCCAAATGGATGAACTCCGCGATGAAGGGAAGGCGT ATCGGCCAAACAGCGGCTTAAGTGCGCATCGCTTCAGAAAATTCGGAGAGAGGGGCGT AAAGCGTGGGCCGTGCGGAGACTGTCGCAGAGATTTCCCTAAGGCGGAAATTTGCAGAG TATCGAAGCTCTGTGACAGACTCACAAAAGTCCACACCGAATGTTGCCATGGAGACCT GCTTGAGTGCGCCGATGATAGGGCAGACCTCGCAAAGTACATTTGTGAGAATCAGGAC AGCATTAGCTCCAAGCTGAAAGAGTGTGTGAGAAGCCTTTGCTGGAAAAATCCCCT GTATCGCCGAGGTAGAAAACGATGAAATGCCCGCTGATCTTCCCTCGCTGGCGGCAGA CTTTCGTCGAGTCGAAGGACGTCTGCAAGAATTACGCAGAGGCAAAAGATGTGTTTCTT GGAATGTTCCCTTATGAGTATGCGAGAAGGCACCCGGATTATTCGTTGGTACTGCTCT TGGGATTGGCGAAAACGTACGAAACAACGCTTGAGAAGTGTGTGTCGGCTGCGCACCC GCATGAGTGTACGCCAAGGTATTTGATGAGTTTAAACCTCTTGTGAGGAACCCAG AATCTTATCAAGCAGAACTGCGAGCTTTTCAAGCAGTTGGGTGAATACAAATTCAGAG ACGCGCTTCTGGTGGAGTATACCAAGAAAGTACCTCAAGTCTCAACACCCACACTCGT CGAGGTGTACGGAACTCGGGAAAGTAGGGTGAAGTGTGTAACACCCAGAGGCC AAGCGCATGCCCTGTGCGGAGGACTACCTCTCGGTAGTGTGAATCAACTGTGTGTCTC TCCACGAAAAGACGCGGTTGTGACAGCGGTACACAAAGTGTGTGACGAGGAGCGTGGT CAATAGACGCCCTGCTTCTCAGCGCTGGAGGTGGATGAGACATACGTCGCCGAAAGAG TTTAACGCCGAAACGTTTACTTTTTCATGCTGATATCTGTACGTTGTGAGAGAAGGAAA GGCAAATCAAGAAACAAACTGCGCTTGTGGAAGTGGTGAAGCACAACCCGAAAGGCGAC TAAGGAACAGCTGAAGGCGGTGATGGATGACTTTGCCGCGTTCTGTAGAGAAATGCTGT AAAGCAGACGATAAGGAGACTTGTTTTTCGGGAAGAGGGAAAGAACTTGTGCTGCAA GTCAGCTGCCTTAGGCTTATAG
102	V15113HSA(wo AA)	MGWSYITLFLVATATGVHSEVQLVQSGAEVYKPGASVXVSCZASGYTFISYTMHWVQ APGGGLEWNGYINPRSGYTHYNQKLKDKATLTAOKSASTAYMELSSLSRSEDVAVYYCA RSAYDYDGFAYWGGTGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTOSSPSSLSASVGDVVT LTCASSSSVSYNNWYQCKPKAPKRLIYPTFKLASGVPRRFSGSGSGTDEFTLTISSLQ PEDFATYYCOQWSNPPFTFGGGTKVELKGGGSGGGGSGGGGSGGGGQEDERIVLVDNKKKC ARLTSRLRSSEDPNEDIYZRNIRLIVPLNNRENI SDPTSELRTRFVYHLSDLCKKCD PTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVLEVYGGETAMVETALIT DACYFDGGGSGGGGSGGGGSDAHKSEVAHFFKDLGEENFKALVLLAFAQYLOCCPFE DHVRLVNEVTEFARTCVADESAENCCKSLRFLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKE PERNECFLOHKQDNENLPRVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKAYLEYIARHPYFYAPE LLFFAKRYKAATFECQAAASKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCKASLQKFGERRAF KAVAVARLSQRFPKAEFAZVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SLSKLEKCEKPLEEKSHCIAEVENDEMPADLPSTAADPVSKDVGRNYAEAKDVFL GMFLYEYARRHFDYSVLLLRILAKTYETLEKCCAAAAPHECYAKVFDKPLVEEPO NLIKONCELKQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPLLVVSRNLGKVGSKCKCKHPEA KRMPCAEYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTEGLVNRHPCFSALEVDETYVPEE FNAETFTFHADICTLSEKTRQIKKQIALVELVSHKPKATKQQLKAVMDPEAAFVEXCC KADKETCIAEFGKLVAAASQAALGL

10

20

30

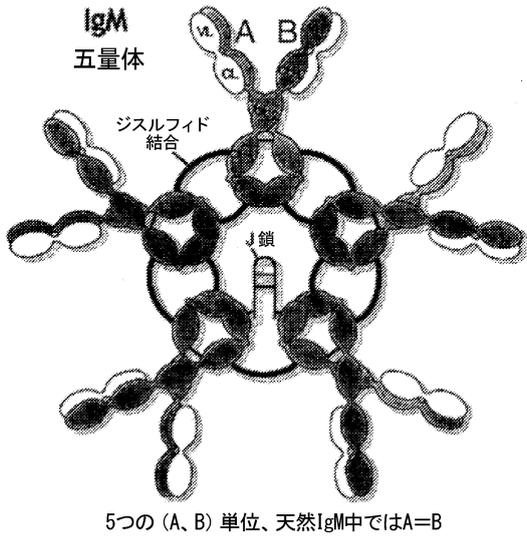
40

【0376】

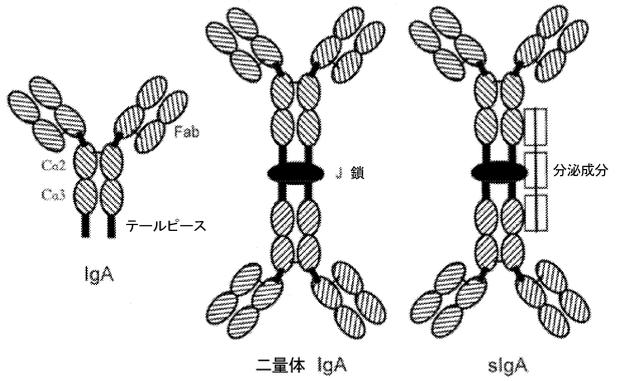
いくつかの態様が本開示に提供されているが、開示されたシステムおよび方法は、本開示の精神または範囲を逸脱することなく、数多くの他の特定の形態で具現化され得ることが理解されるべきである。本実施例は、例示的であるが限定的ではないと見なされるべきものであり、その意図は、本明細書に記された詳細に限定されるべきものではない。変形、置換および変更の様々な例が、当業者によって確認可能であり、本明細書に開示された精神および範囲を逸脱することなく行うことができる。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

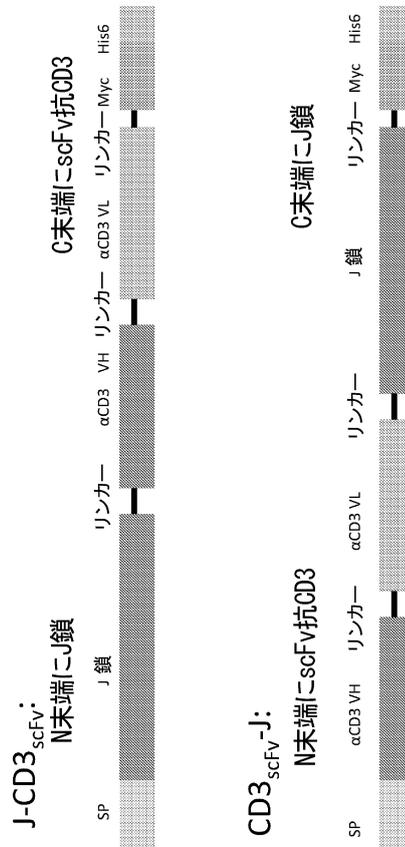
【図 3】

成熟ヒトJ鎖

- QEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSSDPNEDIVERNI
RIIVPLNRENISDPTSPRLRTRFVYHLSLCKKCDPT
EVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYDRNKCYT
AVVPLVYGGETKMMVETALPDACYPD (SEQ ID NO:
1)
- アミノ酸の数 : 137
- 分子量 : 15594.4
- 理論 pI: 4.59

【図 4 A】

J鎖構築物の配向



20

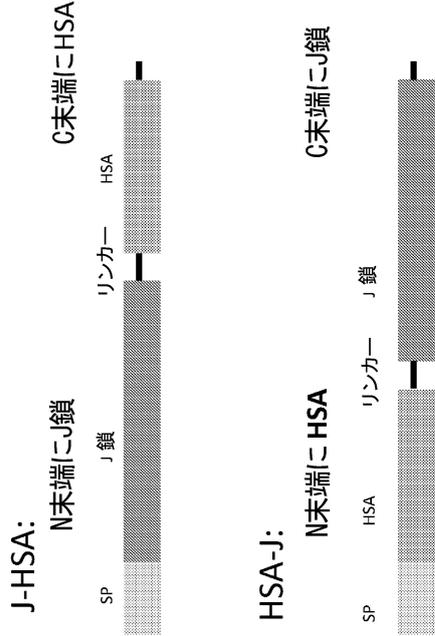
30

40

50

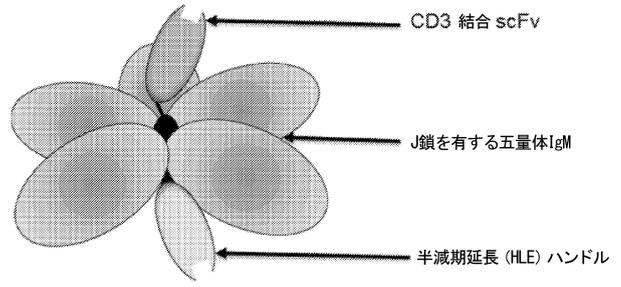
【 図 4 B 】

J鎖構築物の配向



【 図 5 】

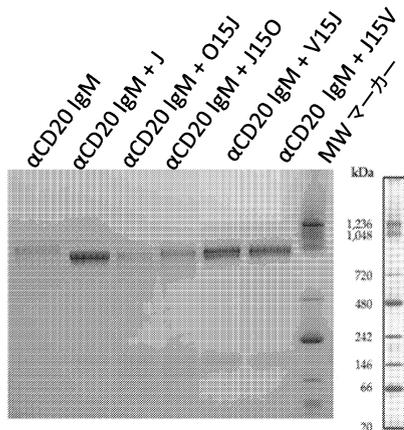
改変J鎖を有する非対称IgM五量体



10

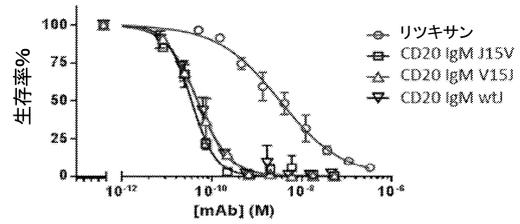
【 図 6 】

抗CD20_{IgM}×抗CD3_J二重特異性IgMを発現させ、J鎖のNまたはC末端のいずれかに様々なscFvを有する五量体へとアセンブルすることができる



【 図 7 】

J鎖のNまたはC末端に抗CD3 scFvを有する抗CD20_{IgM}×抗CD3_J二重特異性IgM: 二重特異性IgMはCDCにおいて機能を果たす



	EC50 (nM)		
リツキサンの	CD20 IgM J15V	CD20 IgM V15J	CD20 IgM wtJ
3.29	0.04	0.05	0.05

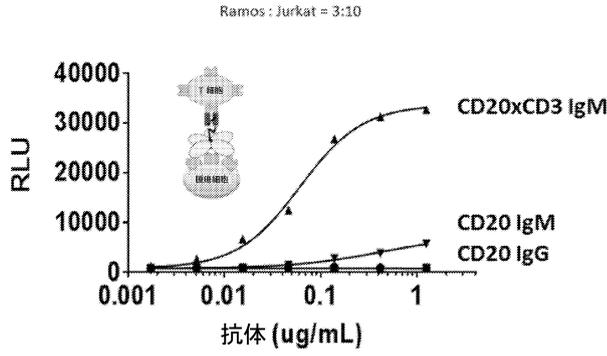
30

40

50

【 図 8 】

抗CD20_{IgM}×抗CD3_J二重特異性IgMは標的細胞の存在下でT細胞活性化を誘発する

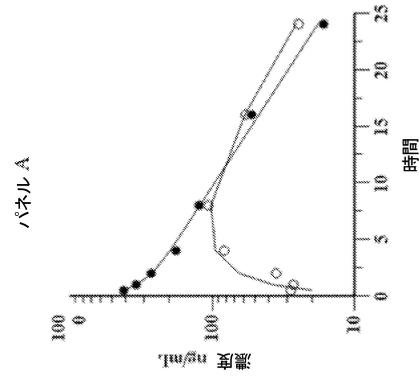


【 図 9 】

IgM-55.5は、半減期延長部の非存在下ではマウスにおいて減少したインビボ半減期を有する

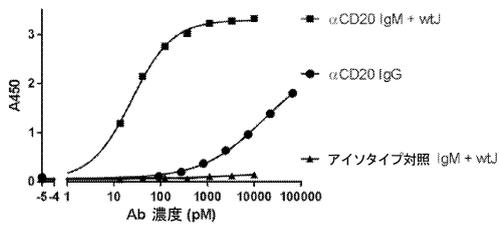
マウス (N=3) におけるIgM55.5の平均 (±SD) 血漿薬物動態パラメータ

項目	IV	IP
Cl ₀ (mL/kg)	7.1	
V ₀ (mL/kg)	56	
C _{max} (μg/mL)	563	106
T _{1/2α} (h)	0.49	
T _{1/2β} (h)	5.83	
AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	22,400	1,540
MRT (h)	7.94	



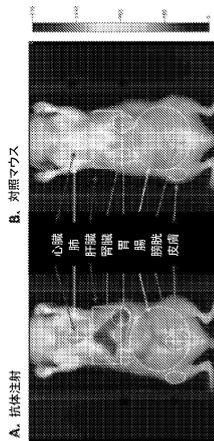
【 図 1 0 】

CD20 IgMの多量体特異的ELISA

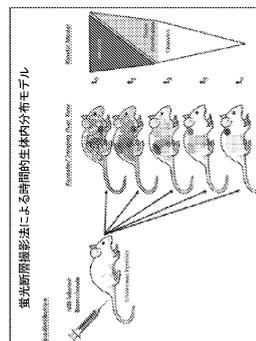


【 図 1 1 】

パネル B



パネル A



10

20

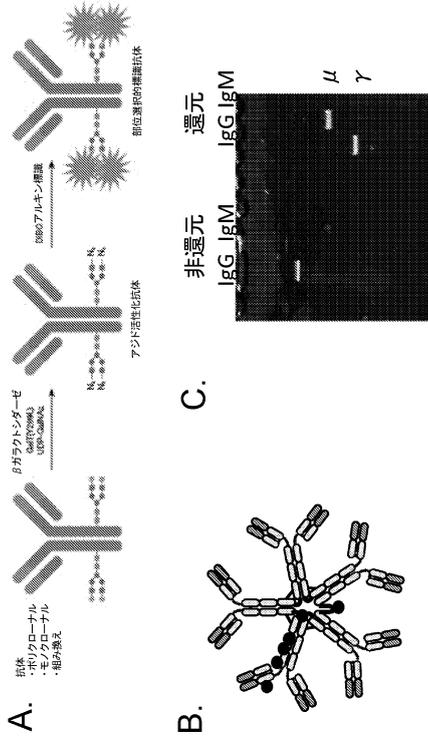
30

40

50

化学酵素的手法を使用するIgMグリカンの部位特異的標識

【 図 1 2 】

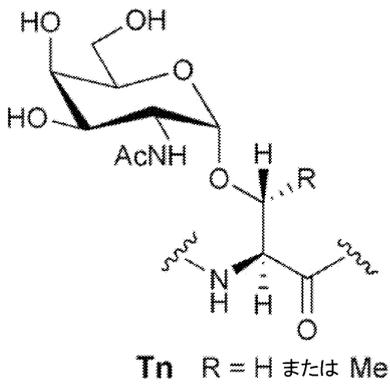


J鎖結合分子の区画化使用へのコンビナトリアル手法:

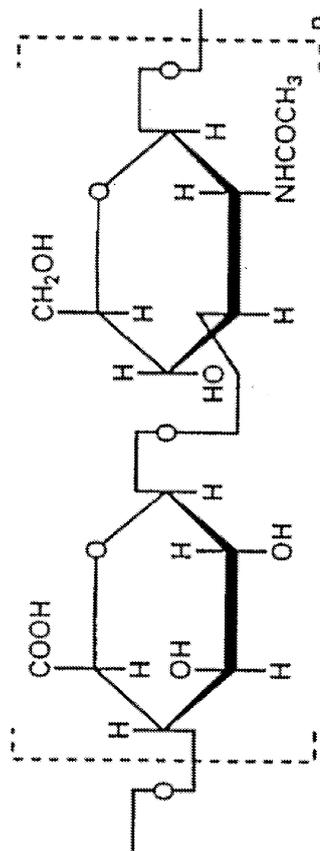
【 図 1 3 】

抗体標的	J鎖結合部分標的
スーパリアゴニスト標的: CD137 (4-1BB), OX40, CD40, GITR, CD27, HVEM	半減期を制御するための標的: ヒト血清アルブミン (HSA) HSA 結合ペプチド 新生児Fc受容体 (FcRn) Fcドメイン
低発現レベル標的: EGFR, HER2, HER3, EpCAM, CEACAM, Gp100, MAGL1	生体内分布を制御するための標的: トランスフェリン、トランスフェリン受容体 (TfR) インスリン、インスリン受容体 IGF-1, IGF-1受容体 レプチン、レプチン受容体 ペインジン Glut1 CD98hc
低親和性標的: NY-ESO-1、シアリルルイスX抗原、Tn 抗原	眼内または関節腔内区画中の滞留のための標的: ヒアルロン酸 TSG-6
血液がん標的: CD19, CD20, CD22, CD33, CD38, CD52, CD70	
他の結合標的: VEGF, TNF-α, アミロイドβ, BACE	

【 図 1 4 】



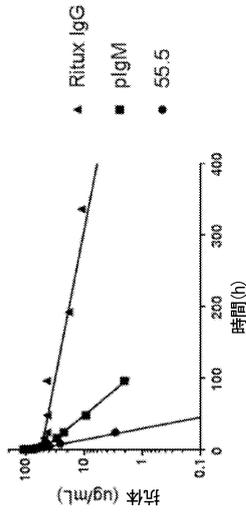
【 図 1 5 】



1,4結合N-アセチルグルコサミンおよびグルクロン酸の交互単位

【 図 1 6 】

パネル A:

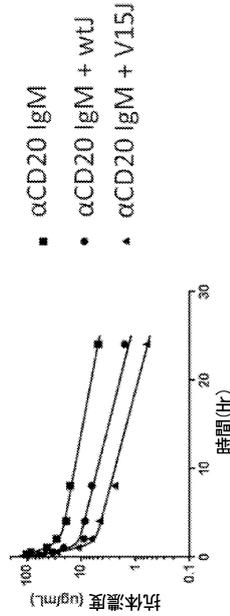


パネル B:

抗体	$t_{1/2 \alpha}$ (hr)	$t_{1/2 \beta}$ (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}/\text{ml}^{\ast}\text{hr}$)
リツキシマブ	2.4	158.7	12180
ポリクローナルIgM	0.99	14.3	1412
55.5 (CHO IgM)	0.2	4.7	549

【 図 1 7 】

パネル A:

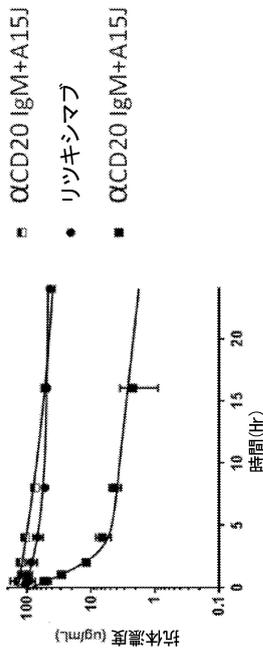


パネル B:

抗体	$t_{1/2 \alpha}$ (hr)	$t_{1/2 \beta}$ (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}/\text{ml}^{\ast}\text{hr}$)
$\alpha\text{CD20 IgM}$	0.38	9.8	477
$\alpha\text{CD20 IgM} + \text{wtJ}$	0.24	7.3	169
$\alpha\text{CD20 IgM} + \text{V15J}$	0.23	4.0	82

【 図 1 8 】

パネル A:

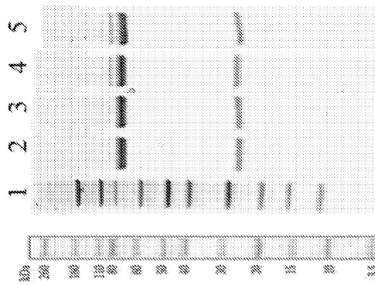


パネル B:

抗体	$t_{1/2 \alpha}$ (hr)	$t_{1/2 \beta}$ (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}/\text{ml}^{\ast}\text{hr}$)
リツキシマブ	2.4	158.7	12180
$\alpha\text{CD20 IgM} + \text{V15J}$	0.23	4.0	82
$\alpha\text{CD20 IgM} + \text{A15J}$	3.2	32.4	1341

【 図 1 9 】

還元 PAGE



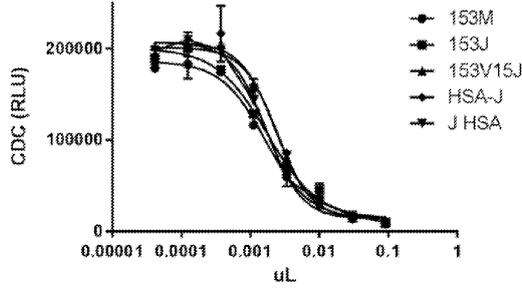
ウエスタン



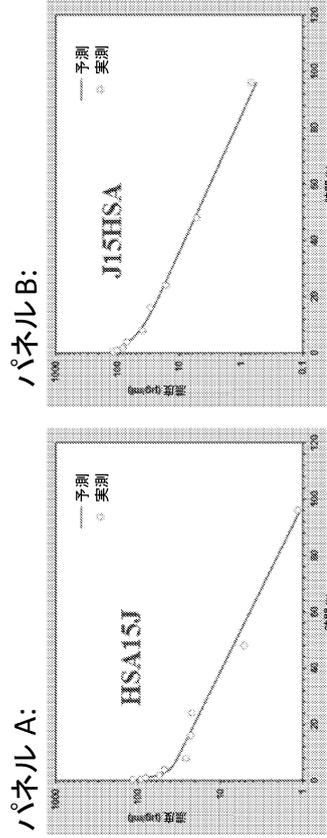
*すべての試料を
1 μg /ウェルで添加

試料
1 LMW マーカー
2 $\alpha\text{CD20 IgM}$
3 $\alpha\text{CD20 IgM} + \text{J}$
4 $\alpha\text{CD20 IgM} + \text{HSA-J}$
5 $\alpha\text{CD20 IgM} + \text{J-HSA}$

【 図 2 0 】



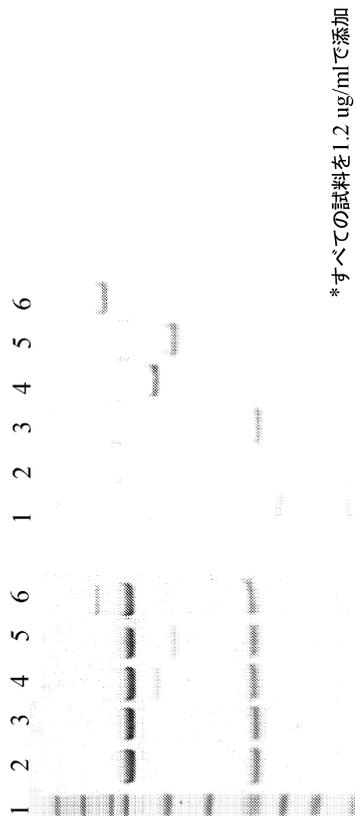
【 図 2 1 】



【 図 2 2 】

抗体	$t_{1/2} \alpha$ (hr)	$t_{1/2} \beta$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml}^* \text{hr}$)
リツキシマブ	2.4	158.7	12180
1.5.3 IgM+V15J	0.23	4.0	82
1.5.3 IgM+J15A	3.2	32.4	1341
1.5.3 IgM+A15J	0.85	10.3	1196
1.5.3 IgM+J15H	2.3	14.5	1380
1.5.3 IgM+H15J	0.71	17.7	1259

【 図 2 3 】



還元 PAGE

- 1. マーカー
- 2. 1.5.3 IgM
- 3. 1.5.3 IgM + wt J
- 4. 1.5.3 + V15J15ABD
- 5. 1.5.3+V15J
- 6. 1.5.3+V15J15HSA

10

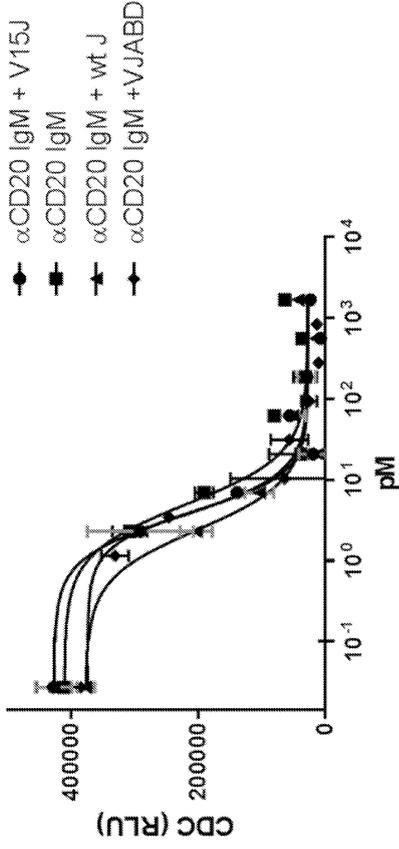
20

30

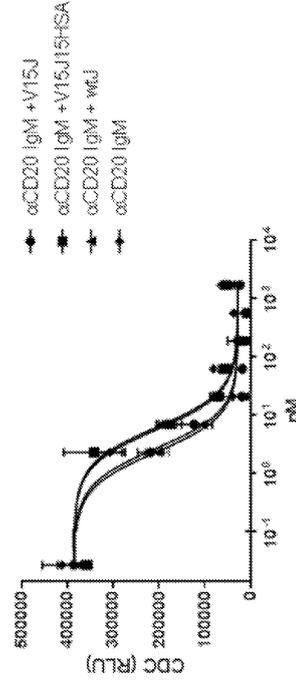
40

50

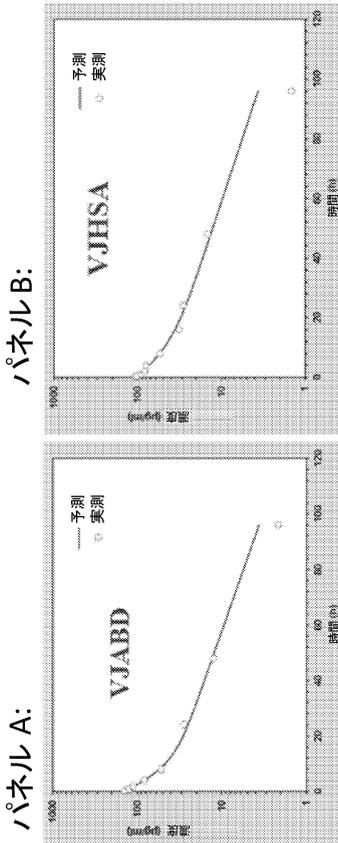
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



【図 2 7】

	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	$AUC_{0-\text{inf}}$
153 IgM HSAJ	0.78	17.8	1260
153 IgM JHSA	2.33	14.5	1380
153 IgM VJABD	3.22	26.0	2212
153 IgM VJHSA	4.22	25.6	2167

10

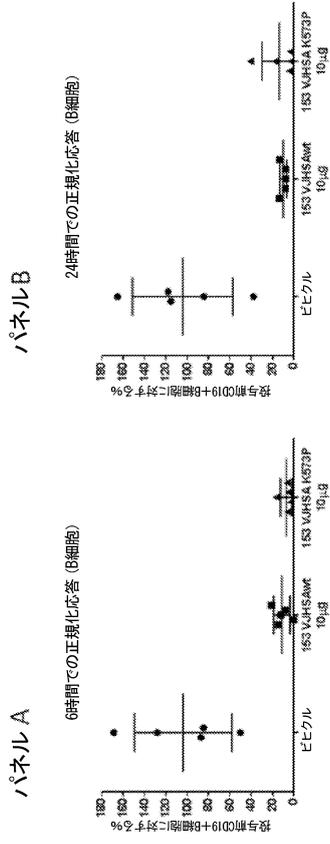
20

30

40

50

【 図 2 8 】



10

20

【 配列表 】

0007065766000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 K 47/64 (2017.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

F I

A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 47/64
 C 1 2 P 21/08

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ケイト ブルース

アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州 ヒルズボロー レイクビュー ドライブ 1 1 8 0

(72)発明者 プレスタ レオナルド ジョージ

アメリカ合衆国 9 4 1 0 9 カリフォルニア州 サンフランシスコ ゴフ ストリート 1 9 0 0 ア
 パートメント 2 0 6

(72)発明者 パリガ ラメシュ

アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州 レッドウッド シティー ホブキンス アベニュー
 2 2 3 7

審査官 林 康子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 0 5 3 8 8 7 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 1 1 0 1 4 3 (W O , A 2)

特表 2 0 1 8 - 5 0 8 2 1 4 (J P , A)

特表 2 0 1 7 - 5 1 2 8 1 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 3 / 1 6 2 0 5 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 K 1 6 / 0 0

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)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

G e n B a n k / E M B L / D D B J / G e n e S e q

U n i P r o t / G e n e S e q

P u b M e d